



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

**CHOIX DES EXAMENS DU METABOLISME DU FER
EN CAS DE SUSPICION DE CARENCE EN FER**

Mars 2011

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **mars 2011**.

© Haute Autorité de Santé – **2011**.

ÉQUIPE

Ce document a été réalisé par M^{me} le D^r Cécile CIANGURA, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels, avec l'orientation de M. le D^r Denis Jean DAVID, docteur ès sciences, adjoint au chef de service, et de M^{me} le D^r Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service.

M^{me} le P^r Marie-Christine BENE et M^{me} le D^r Françoise ROUDOT-THORAVAL, membres de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, ont été les membres référents de cette évaluation.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Sylvie LASCOLS avec l'orientation de M^{me} Christine DEVAUD, adjoint au chef de service, et de M^{me} le D^r Frédérique PAGES, docteur ès sciences, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{mes} Shérazade MEBARKI et Stéphanie BANKOUSSOU.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
LEXIQUE.....	7
INTRODUCTION	8
CONTEXTE	9
I. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DU MÉTABOLISME DU FER.....	9
II. ASPECTS PATHOLOGIQUES DU MÉTABOLISME DU FER : L'ANÉMIE FERRIPRIVE ET L'ANÉMIE INFLAMMATOIRE	11
II.1. ANÉMIE.....	11
II.2. ANÉMIE FERRIPRIVE (ANÉMIE PAR CARENCE EN FER OU CARENCE MARTIALE)	12
II.2.1. Physiopathologie et profil biologique	12
II.2.2. Épidémiologie et aspects cliniques.....	15
II.3. ANÉMIE INFLAMMATOIRE.....	17
II.3.1. Physiopathologie et profil biologique	17
II.3.2. Épidémiologie et aspects cliniques.....	18
II.4. ANÉMIE MIXTE : FERRIPRIVE DANS UN CONTEXTE INFLAMMATOIRE.....	18
II.5. ANÉMIE LIÉE À UNE THALASSÉMIE	20
III. EXAMENS BIOLOGIQUES DISPONIBLES POUR L'EXPLORATION DU MÉTABOLISME DU FER	21
III.1. EXAMEN DE RÉFÉRENCE	21
III.2.1. Fer sérique	21
III.2.2. Transferrine.....	22
III.2.3. Ferritine	22
III.2.4. Récepteurs solubles de la transferrine	23
III.2.5. Paramètres hématologiques	24
III.3. VALIDITÉ ANALYTIQUE DES DOSAGES.....	24
IV. JUSTIFICATION DE LA DEMANDE.....	25
IV.1 DEMANDE.....	25
IV.2 ARGUMENTS DU DEMANDEUR	26
MÉTHODE D'ÉVALUATION	29
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	29
I.1 MÉTHODE.....	29
I.2 RÉSULTATS.....	29
II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS	29
III. GROUPE DE TRAVAIL	31
III.1 CONSTITUTION	31
III.2 COMPOSITION.....	31
III.3 DÉCLARATION D'INTÉRÊTS	32
III.4 RECUEIL DE LA POSITION ARGUMENTÉE DU GROUPE DE TRAVAIL.....	32
RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION	33
I. ANALYSE DES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES, RAPPORTS D'ÉVALUATION ET CONSENSUS.....	33
II. ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ORIGINALE SUR LES RÉCEPTEURS SOLUBLES DE LA TRANSFERRINE	49
II.1 PRÉSENTATION ET ANALYSE DES ÉTUDES	49

II.1.1 Études portant sur des populations en contexte inflammatoire (en particulier, maladie chronique)	49
II.1.2 Études portant sur des populations sans contexte inflammatoire	52
II.1.3 Études concernant les enfants	54
II.2 LIMITES MÉTHODOLOGIQUES DE CES ÉTUDES	56
II.3 ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES RÉCEPTEURS SOLUBLES DE LA TRANSFERRINE	57
III. CONCLUSION DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	62
IV. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	62
IV.1 COMMENTAIRES DES PROFESSIONNELS SUR LA PRÉSENTATION DE L'ÉVALUATION	62
IV.2 POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LES MARQUEURS SÉRIQUES À PRESCRIRE DANS LA RECHERCHE D'UNE CARENCE MARTIALE	63
IV.2.1 Choix de(s) marqueur(s)	63
IV.2.2 Dosage et détermination des seuils de la ferritine	65
IV.2.3 Remarque	65
IV.2.4 Perspectives	65
IV.3 POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LA PLACE DES RÉCEPTEURS SOLUBLES DE LA TRANSFERRINE DANS LA RECHERCHE D'UNE CARENCE MARTIALE	66
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	67
ANNEXES	68
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ	68
II. MÉTHODE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	69
RÉFÉRENCES	75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Acide désoxyribonucléique	: ADN
Acide ribonucléique	: ARN
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	: AFFSAPS
Agent stimulant l'érythropoïèse	: ASE
Aire sous la courbe (<i>Area Under Curve</i>)	: AUC
Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale	: ANDEM
Anémie par carence martiale (<i>Iron Deficiency Anemia</i>)	: IDA
Anémie des maladies chroniques ou anémies inflammatoires (<i>Anemia of Chronic Disease</i>)	: ACD
Anémie mixte	: COMBI
Biopsie ostéomédullaire	: BOM
Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés	: CNAMTS
Capacité totale de fixation en fer de la transferrine	: CTFT
Capacité totale de saturation en fer de la transferrine	: CTST
Carence martiale (<i>Iron Deficiency</i>)	: ID
Coefficient de saturation de la transferrine	: CST
Coefficient de variation	: CV
Contenu corpusculaire moyen en hémoglobine	: CCMH
<i>C reactive protein</i>	: CRP
Fer sérique	: Fe
Ferritine sérique (<i>Serum Ferritin</i>)	: SF
Hématocrite	: Ht
Hémoglobine	: Hb
Insuffisance rénale chronique	: IRC
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	: MICI
Programme national nutrition santé	: PNNS
<i>Receiver-operator characteristic</i>	: ROC
Récepteurs solubles de la transferrine	: RsTf
<i>Red cell distribution width</i>	: RDW
Sensibilité	: Se
Spécificité	: Sp
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine	: TCMH
Volume globulaire moyen	: VGM
Virus de l'immunodéficience humaine	: VIH
Valeur prédictive négative	: VPN
Valeur prédictive positive	: VPP
Zinc protoporphyrine érythrocytaire	: ZPP

LEXIQUE

AUC : aire sous la courbe ROC. L'étude de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permet d'argumenter le choix du seuil diagnostique d'un test en recherchant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité de ce test.

Sensibilité : la sensibilité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie (ou la condition) est présente, **Se = a/(a + c)**.

Spécificité : la spécificité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité à donner un résultat négatif lorsque la maladie (ou la condition) n'est pas présente, **Sp = d/(b + d)**.

Les valeurs prédictives : elles expriment comment les résultats d'un examen diagnostique vont prédire la présence ou l'absence d'une maladie.

La valeur prédictive positive (VPP) : elle exprime la probabilité que la maladie recherchée soit effectivement présente chez le sujet, **VPP = a/(a + b)**.

La valeur prédictive négative (VPN) : elle exprime le degré de certitude, l'assurance en termes de probabilité que la maladie recherchée n'est pas présente chez le sujet, **VPN = d/(c + d)**.

	Malades	Non malades
Test positif	a (vrais positifs)	b (faux positifs)
Test négatif	c (faux négatifs)	d (vrais négatifs)

L'efficacité diagnostique : elle est obtenue en divisant les réponses correctes (vrais positifs + vrais négatifs) par le nombre total de patients = **(a + d)/(a + b + c + d)**

INTRODUCTION

L'identification d'une carence martiale (carence en fer) est possible grâce à l'analyse biologique des marqueurs du métabolisme du fer.

La recherche d'une carence martiale constitue une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies, en particulier les anémies microcytaires pour lesquelles une anémie ferriprive (anémie par carence martiale) et/ou inflammatoire est suspectée.

En 1995, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) a émis des recommandations sur le diagnostic biologique d'une carence martiale. Les principaux éléments étaient (1) :

- l'évaluation d'un éventuel déficit martial nécessite le dosage de la ferritine sérique ou le dosage du couple « fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine » ;
- le dosage du fer sérique ne peut être interprété que s'il est associé à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine ;
- le dépistage d'une carence martiale ne justifie pas la prescription simultanée du dosage du fer sérique et de la ferritine.

L'Andem soulignait que les dosages du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine pouvaient être d'interprétation difficile, compte tenu de la variabilité nycthémérale, et que les marqueurs du fer devaient être interprétés avec prudence en situation d'inflammation.

Cependant, en 2008, malgré les recommandations de l'Andem ainsi que des recommandations d'autres institutions, la prescription des dosages de fer sérique isolé et de fer sérique en association avec la ferritine correspondait à 39 % du volume de prescription des examens de biologie explorant le métabolisme du fer, dans les données de l'Assurance maladie.

La demande de cette évaluation émane de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et du ministère de la Santé dans le cadre de la réforme de la biologie qui préconise l'optimisation des dépenses de santé par une limitation des prescriptions rendues non pertinentes par l'évolution des connaissances médicales et scientifiques (maîtrise médicalisée des volumes d'actes). Afin d'en réguler la prescription sur ces bases médicales, la Cnamts a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS), en juillet 2009, d'une demande de choix raisonné des examens de biologie explorant le métabolisme du fer.

Cette évaluation a fait l'objet d'un cadrage qui en a défini les objectifs :

- s'assurer que les recommandations de 1995, concernant le simple dosage de la ferritine ou du couple fer sérique et coefficient de la transferrine pour le diagnostic de l'anémie ferriprive, sont toujours d'actualité ;
- préciser les autres examens que la ferritine utiles au diagnostic d'une carence martiale en situation inflammatoire ;
- diffuser largement l'information à tous les prescripteurs potentiels directs ou indirects.

Cette démarche sera menée à partir d'une synthèse de l'état des connaissances sur le sujet, basée sur les consensus et les recommandations nationales et internationales en vigueur, et sur une analyse des bases de données.

CONTEXTE

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant notamment inclus des revues générales (2-7) et l'avis d'experts dans le domaine.

I. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DU MÉTABOLISME DU FER

Le fer est indispensable à de nombreux processus physiologiques de l'organisme :

- utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale ;
- constituant de plusieurs cytochromes, de la myoglobine ;
- cofacteur enzymatique (catalase, peroxydase) ;
- synthèse d'ADN et transcription de certains ARN messagers, par exemple.

Une de ses fonctions principales est l'érythropoïèse (constitution des globules rouges ou érythrocytes) : le fer est un élément constitutif de l'hème, qui est associé aux molécules de globines pour former l'hémoglobine dans la moelle osseuse. Il a ainsi un rôle essentiel de transport de l'oxygène. Le précurseur immédiat de l'hème est la protoporphyrine, dans laquelle le zinc peut remplacer le fer en cas d'insuffisance, donnant la protoporphyrine liée au zinc (8). L'hémoglobine contient à elle seule 80 % du fer de l'organisme. Sa production nécessite environ vingt fois plus de fer que la quantité apportée par l'alimentation. C'est pourquoi le fer est recyclé par les macrophages, à partir des globules rouges sénescents, et transféré vers les précurseurs érythrocytaires médullaires.

Le cycle du fer implique les sites d'utilisation (moelle osseuse principalement), les sites de stockage et de récupération (foie et cellules du système mononucléé macrophagique) et le site d'absorption (duodénum) (*Schéma 1*).

Le fer libre est potentiellement toxique par sa capacité à réagir avec l'oxygène et à former des radicaux libres. C'est pourquoi le fer est en permanence lié à des protéines de transport ou de stockage.

L'absorption digestive vise à compenser les pertes physiologiques (selles, desquamation, menstruations chez les femmes réglées) et les pertes excessives (saignements). Elle se fait par un mécanisme actif au pôle apical des entérocytes duodénaux. Le fer est ensuite exporté vers le sang par l'intermédiaire de la ferroportine.

Dans la circulation sanguine, le fer est lié à une protéine de transport, la transferrine, anciennement appelée la sidérophiline, qui va le distribuer aux cellules. La transferrine peut fixer un ou deux atomes de fer. La synthèse de ce transporteur dépend de l'état des réserves, et augmente en situation de faibles réserves. En situation d'homéostasie martiale, 20 % à 45 % des sites de fixation de la transferrine sont occupés par du fer : il s'agit du coefficient de saturation de la transferrine. La transferrine lie le fer, qu'il soit issu de l'absorption intestinale ou issu du recyclage physiologique du fer au sein des macrophages à partir des globules rouges vieillissants.

La transferrine distribue le fer aux cellules (majoritairement les érythroblastes médullaires) par l'intermédiaire d'un récepteur de la transferrine, qui se lie préférentiellement à la transferrine saturée par deux atomes de fer, et internalise le fer lié à la transferrine (9). Le degré de synthèse et d'expression membranaire de ces récepteurs de la transferrine dépend des stocks intracellulaires en fer pour l'érythropoïèse : il est augmenté en cas de carence et diminué en cas de surcharge, et est régulé de façon inverse à la ferritine. Il existe un dosage

de la forme soluble de ces récepteurs de la transferrine, issus de la partie extracellulaire et soluble du récepteur membranaire. Le taux circulant des récepteurs solubles de la transferrine dépend de la quantité de récepteurs par cellule d'une part, et de la quantité de précurseurs érythrocytaires d'autre part. En pratique, le taux de récepteurs solubles est élevé en cas de carence en fer, mais aussi en situation d'érythropoïèse inefficace ou intense comme dans les anémies régénératives par exemple (8).

Au niveau cellulaire, le fer non utilisé dans l'un des processus physiologiques est stocké sous une forme liée à la ferritine. Ce stock évolue en fonction des besoins de l'organisme (il est par exemple diminué en situation de grossesse ou de croissance). Les sites de stockage principaux sont les cellules du foie et du système macrophagique (système réticulo-endothélial), puisque les globules rouges vieillissent y sont phagocytés, et le fer récupéré, et fixé à la ferritine de ces tissus. La ferritine sérique est la forme circulante de la ferritine. Elle varie parallèlement aux réserves tissulaires en fer en l'absence de pathologies intercurrentes (cf. *infra*).

Le métabolisme du fer est régulé par une hormone clef : l'hepcidine. Ce peptide, synthétisé par le foie, dégrade la ferroportine, et bloque ainsi la sortie du fer des macrophages et de la cellule duodénale, inhibant l'absorption du fer (lors d'une carence en fer, les taux d'hepcidine s'abaissent rapidement (non utilisé pour le moment en pratique clinique)).

L'érythropoïèse aboutit à plusieurs formes intramédullaire et précurseur du globule rouge. La première forme expulsée dans la circulation sanguine est le réticulocyte. Le contenu en hémoglobine du réticulocyte est un indicateur précoce du niveau de synthèse de l'hémoglobine. Le réticulocyte va ensuite se transformer en globule rouge mature. Le volume occupé par l'ensemble de ces globules rouges, par rapport au volume total du sang, définit l'hématocrite. La synthèse de l'hémoglobine et de l'ADN sont synchronisées, si bien que s'il y a un ralentissement de la synthèse de l'hémoglobine et que la concentration optimale en hémoglobine n'est pas atteinte comme normalement, il y a une division cellulaire supplémentaire entraînant une microcytose (volume corpusculaire bas).

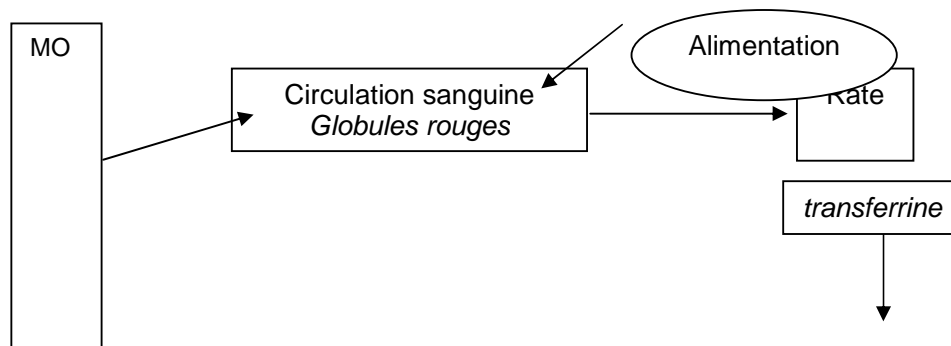
Il est possible de rapporter la quantité d'hémoglobine au volume des globules rouges (hémoglobine/hématocrite) qui définit la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la valeur de l'hémoglobine au volume globulaire moyen (hémoglobine/volume globulaire moyen) qui définit la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).

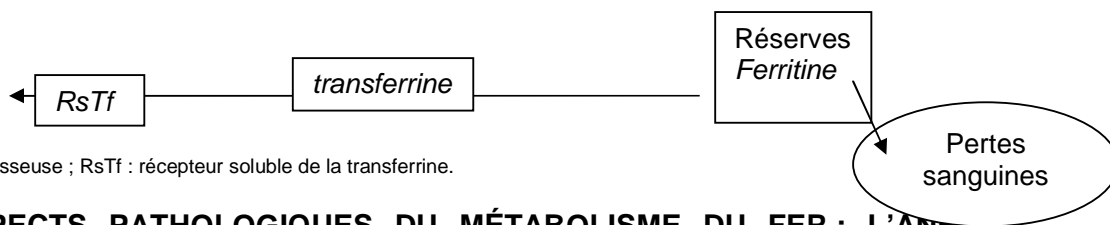
Les molécules impliquées dans le métabolisme du fer et pouvant être dosées sont :

- le fer sérique ;
- la transferrine (ou sidérophiline, terme qui n'est plus utilisé en pratique courante) ;
- la ferritine ;
- les récepteurs solubles de la transferrine.

Les marqueurs globulaires de la synthèse de l'hémoglobine sont la protoporphyrine érythrocytaire liée au zinc, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le contenu en hémoglobine du réticulocyte, la CCMH et la TCMH.

Schéma 1. Circuit du fer d'après Handelman et Levin, 2008 (4).





MO : moelle osseuse ; RsTf : récepteur soluble de la transferrine.

II. ASPECTS PATHOLOGIQUES DU MÉTABOLISME DU FER : L'ANÉMIE FERRIPRIVE ET L'ANÉMIE INFLAMMATOIRE

Compte tenu de la place centrale du fer dans l'érythropoïèse, l'altération de son métabolisme conduit, au stade ultime, à l'anémie.

II.1. Anémie

La *World Health Organization* (WHO) a défini l'anémie par une concentration en hémoglobine basse (< 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme, adultes ; < 11 g/dl chez la femme enceinte) (10). Ces valeurs restent utilisables chez le sujet âgé : il n'y a pas de diminution de l'érythropoïèse avec l'âge (11).

Les valeurs habituelles du taux d'hémoglobine de l'enfant dépendent de l'âge, car l'intensité de l'érythropoïèse est variable depuis la naissance : durant les premiers jours et semaines de vie, la synthèse de l'hémoglobine diminue de 2 à 10 fois par rapport à la naissance (augmentation soudaine de l'oxygénation tissulaire, rétrocontrôle négatif de l'érythropoïétine lors de la naissance). La stimulation de l'érythropoïèse s'amorce dans une phase hyporégénérative entre 1 et 2 mois de vie. L'hémoglobine fœtale est progressivement remplacée par l'hémoglobine adulte en 6 mois.

Les signes cliniques de l'anémie sont inconstants, et peuvent associer les signes liés à l'hypoxie tissulaire (**asthénie, dyspnée, vertiges, pâleur**) et ceux liés aux mécanismes compensatoires (tachycardie). Ils dépendent de la vitesse de l'installation de l'anémie. Les points d'appel peuvent être plus hétérogènes chez le sujet âgé (chutes, vertiges, confusion, etc.).

L'anémie est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité, et à une réduction de la qualité de vie (12).

Une perturbation du métabolisme du fer peut conduire à l'anémie *via* deux mécanismes :

- par carence en fer en cas d'insuffisance d'apport alimentaire, augmentation des besoins ou exagération des pertes sanguines (cf. II.2) ;
- par indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse sous l'effet de cytokines inflammatoires (cf. II.3).

Il existe aussi des situations mixtes où interviennent ces deux mécanismes (inflammatoire et ferriprive).

II.2. Anémie ferriprive (anémie par carence en fer ou carence martiale)

II.2.1. Physiopathologie et profil biologique

La carence martiale résulte d'une balance négative prolongée du métabolisme du fer, par :

- l'insuffisance d'apports alimentaires ou malabsorption digestive (comme dans la maladie cœliaque) ;
- l'augmentation des besoins (croissance, grossesse, grossesses rapprochées, régimes inappropriés, dons du sang, etc.) ;
- les pertes sanguines exagérées (gynécologiques ou digestives) non compensées par l'absorption digestive du fer. Les causes les plus fréquentes chez la femme sont les métrorragies et les ménorragies, en l'absence de saignement gynécologique, et chez l'homme, les causes sont digestives (hémorroïdes, hernies hiatales, gastrites hémorragiques, ulcères gastroduodénaux, varices œsophagiennes, rectocolite hémorragique, angiodysplasies intestinales, polypes coliques et cancers gastro-intestinaux).

La carence en fer se traduit d'abord par une diminution des réserves, donc par une diminution de la ferritine.

L'épuisement des réserves est suivi de la baisse du taux de fer sérique et de l'augmentation compensatrice de la transferrine. Le rapport des deux (fer/transferrine), le coefficient de saturation de la transferrine, diminue en conséquence et reflète l'insuffisance du transport du fer pour les cellules assurant l'érythropoïèse.

Quand le fer délivré aux érythrocytes devient insuffisant pour l'érythropoïèse, on constate une diminution progressive de la synthèse de l'hémoglobine. En conséquence, les formes précurseur de l'hémoglobine (protoporphyrine érythrocytaire et protoporphyrine Zinc) augmentent. L'expression membranaire des récepteurs de la transferrine augmente afin d'optimiser la captation du fer.

Le contenu en hémoglobine est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues. Les globules rouges produits contiennent donc de moins en moins d'hémoglobine (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose). La microcytose est définie par un volume globulaire moyen inférieur aux limites de la normale, en pratique à $80 \mu\text{m}^3$. L'hypochromie est définie par un contenu corpusculaire moyen en hémoglobine inférieur à la normale, en pratique inférieur à 31 % (13). Ces anomalies ne sont pas immédiatement apparentes dans le sang, puisque ces globules rouges ne se substituent que progressivement aux globules rouges normaux (durée de vie des globules rouges = 120 j). Enfin, s'installe l'anémie typiquement microcytaire et hypochrome.

Le tableau biologique théorique d'une anémie ferriprive associe donc :

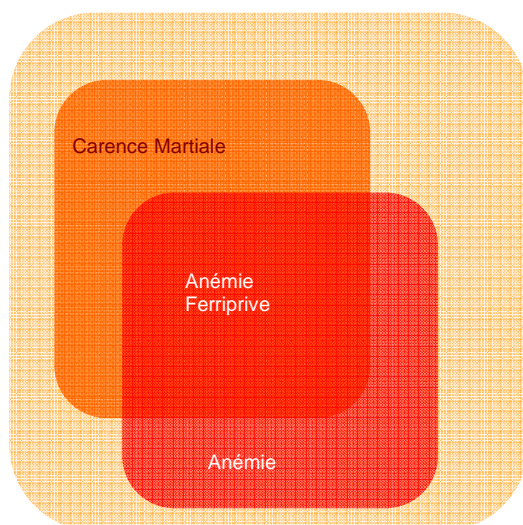
- en termes de marqueurs hématologiques ;
 - une anémie microcytaire et hypochrome,
 - des réticulocytes bas,
 - une teneur en hémoglobine des réticulocytes diminuée, un pourcentage de cellules hypochromiques et un taux de protoporphyrines augmentés. Ces derniers dosages ne sont pas d'usage courant en France.
- en termes de marqueur du métabolisme du fer ;

- une ferritine basse,
- un fer sérique bas,
- une transferrine ou capacité de fixation de la transferrine augmentée,
- un coefficient de saturation de la transferrine très abaissé,
- des récepteurs solubles de la transferrine augmentés.

La supplémentation en fer, si elle corrige l'anémie, peut être un test diagnostique de l'anémie ferriprive : l'hémoglobine et les différents marqueurs du fer se corrigent alors.

Il existe des déficits en fer permettant néanmoins de conserver le niveau de l'érythroïèse, et ne générant pas d'anémie (*Schéma 2*). L'anémie est le stade ultime de la carence en fer.

Schéma 2. Répartition de la carence martiale et de l'anémie d'après la *World Health Organization*, 2001 (10), reproduced with WHO permission.



Les recommandations françaises sur le diagnostic d'une carence martiale, émises par l'Andem en 1996, précisent que l'anémie ferriprive (1) :

- est toujours arégénérative : l'exploration ne doit donc pas compter les réticulocytes ;
- n'est jamais liée à une pathologie centrale : il n'y a pas d'intérêt à réaliser un myélogramme ;
- a la même présentation biologique qu'une thalassémie, mais survient dans un contexte particulier (cf. II.5). Ainsi, il est nécessaire d'explorer le métabolisme du fer avant de réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une pathologie de l'hémoglobine.

Par ailleurs, les situations nécessitant de rechercher une carence en fer sont listées :

- devant des anomalies de l'hémogramme, principalement une anémie microcytaire ;
 - un abaissement de l'hémoglobine < 130 g/l chez l'homme, < 120 g/l chez la femme non enceinte, < 110 g/l chez la femme enceinte. Chez l'enfant : à la naissance < 135 g/l ; de la naissance à 6 ans < 110 g/l ; entre 6 et 14 ans < 120 g/l,
 - une diminution du volume globulaire moyen (VGM), à interpréter en fonction de l'âge : < 70 μ^3 avant 2 ans, < 73 μ^3 entre 2 et 6 ans, < 80 μ^3 entre 6 et 14 ans et chez l'adulte. Lorsqu'il est mesuré directement par un compteur électronique, le VGM est plus sensible que la CCMH pour détecter les modifications liées à une érythropoïèse sidéroprive.
- dans les circonstances épidémiologiques à haute incidence de carence ou de balance négative en fer, même si elles n'ont pas encore entraîné la constitution d'une anémie microcytaire ;
 - la grossesse : effectuer un hémogramme et un dosage de ferritine sérique au cours du premier trimestre de chaque grossesse (proposition du groupe de travail),

- les femmes non enceintes : rechercher systématiquement des signes biologiques de carence martiale chez toute femme réglée, selon un rythme d'au moins un examen tous les cinq ans, même en l'absence de circonstances ou de manifestations évocatrices de cette carence en dehors des grossesses et des situations pathologiques,
- dons du sang : effectuer un dosage de ferritinémie lors du premier don, et répéter ensuite ce dosage une fois par an, en particulier chez les femmes non ménopausées souhaitant donner leur sang.

II.2.2. Épidémiologie et aspects cliniques

Carence martiale

La carence en fer, outre l'anémie, pourrait être associée à une baisse des performances intellectuelles et de la productivité, une fatigabilité à l'effort, une altération des fonctions immunitaires avec augmentation de la susceptibilité aux infections, des troubles de la croissance staturo-pondérale, une alopécie, une asthénie, une anorexie (3,10). Une étude, publiée en 2000, portant sur 543 étudiantes volontaires et en bonne santé, montrait que par rapport aux filles dont les stocks de fer étaient conservés (ferritine > 20 µg/l), les étudiantes carencées présentaient une perception altérée de leur état de santé (14).

Le déficit martial est le déficit nutritionnel le plus répandu au niveau mondial et atteindrait 1 milliard d'individus (10,15). Il concerne à la fois les pays en voie de développement, et aussi les pays industrialisés, au point que certains d'entre eux ont mis en place des programmes de prévention (supplémentation des groupes à risque, enrichissement en fer de certains aliments).

La prévalence de la carence en fer dépend de l'âge (risque pour les enfants prématurés, en période de croissance, etc.), du sexe (prédominance féminine), d'états physiologiques (grossesse, allaitement, règles), de l'environnement (apports alimentaires) et du statut socio-économique (carence plus fréquente en cas de niveau socio-économique bas) (10).

En 2006, l'étude nationale nutrition santé (ENNS), portant sur un échantillon de 3 100 adultes représentatif de la population française (16), estimait que la déplétion totale en fer évaluée par une ferritine inférieure à 15 µg/l touchait 5,1 % des adultes de 18 à 74 ans, tandis que des réserves faibles, évaluées par une ferritine entre 15 et 30 µg/l, étaient retrouvées dans 10,5 % des cas. Les femmes étaient davantage concernées que les hommes : 8,7 % d'entre elles présentaient une déplétion totale et 18,0 % des réserves faibles, contre respectivement 1,3 % et 2,6 % des hommes. C'est parmi les femmes en âge de procréer que la prévalence des déplétions totales et celles des réserves faibles étaient les plus élevées : elles atteignaient respectivement 13,5 % et 25,5 %.

Anémie par carence martiale

Les symptômes de l'anémie ferriprive sont les signes habituels de l'anémie associés à des altérations plus spécifiques comme des troubles des phanères, des fissures des commissures labiales, une glossite et une possible modification du goût (13).

La carence martiale est la première cause des anémies carencielles dans le monde, et atteint en particulier les enfants (17) et les femmes en âge de procréer (10,18). Pendant la grossesse, les femmes sont particulièrement touchées : environ 50 % des femmes présenteraient une anémie ferriprive après la 25^e semaine d'aménorrhée (19).

L'anémie ferriprive est associée à une augmentation de la prématurité, un petit poids de naissance, une augmentation de la mortalité périnatale et une augmentation de la morbidité maternelle (infection, hémorragie) (19). Chez les nourrissons et les enfants, le

retentissement de l'anémie ferriprive consisterait en des troubles des acquisitions cognitives et du développement intellectuel et moteur (10).

Dans l'étude nationale nutrition santé (ENNS 2006), la fréquence de l'anémie était de 4,5 % chez les femmes (hémoglobine < 12 g/dl) et de 1,9 % chez les hommes (hémoglobine < 13 g/dl). Parmi les femmes en âge de procréer, la prévalence de l'anémie s'élevait à 5,7 %, contre 2,6 % pour les femmes ménopausées.

La synthèse des études épidémiologiques, sur la prévalence de la carence en fer et de l'anémie ferriprive dans la population française, est détaillée dans le *Tableau 1* (20).

Tableau 1. Prévalence du déficit en fer (évalué par un taux de ferritine anormal) et de l'anémie (évaluée par un taux d'hémoglobine bas) dans la population française d'après Hercberg *et al.*, 2001 (20).

Population		n études [n sujets]	Déficit en fer (%)	Anémie (%)
Femmes réglées		5 [7 753]	8,1-23	1,3-4,4
Femmes enceintes		3 [882]	54-77	9-30
Enfants	10 mois	1 [99]	48	NR
	2 ans	1 [16]	38	NR
	4 ans	1 [102]	17	NR
	6-24 mois	1 [38]	29,2	4,2
	2-6 ans	1 [44]	13,6	2
Adolescents	Filles 11-15 ans	1 [25]	3,1	NR
	Filles 14-15 ans	1 [25]	15,4	7,7
	Garçons 14-18 ans	1 [28]	0	0

NR : non renseigné.

La carence martiale chez les hommes adultes est rare en Europe, évaluée entre 0 % et 3 %. Il semble que l'anémie ferriprive ne soit pas plus fréquente chez les sujets âgés en bonne santé (20).

II.3. Anémie inflammatoire

II.3.1. Physiopathologie et profil biologique

L'anémie inflammatoire survient dans les situations d'activation du système immunitaire et inflammatoire.

Dans ces situations, les médiateurs de l'inflammation tels que l'interleukine IL1 et IL6, le *Tumor Necrosis Factor* (TNF α), l' α 1 antitrypsine, etc., peuvent (21,22) :

- inhiber les précurseurs de l'érythropoïèse, raccourcir la durée de vie des globules rouges et perturber la synthèse et l'action de l'érythropoïétine. C'est le mécanisme initial ;
- altérer le métabolisme du fer par séquestration du fer libéré par l'hémolyse dans le système réticulo-endothélial. Les réserves (appréciées par la ferritine) sont donc normales ou augmentées, mais le fer sérique et le fer directement disponible pour l'érythropoïèse sont diminués. Ce mécanisme implique une protéine récemment identifiée, l'hépcidine, qui empêche l'export du fer hors des cellules duodénales et du système réticulo-endothélial, mais non dosée en pratique courante (4).

Par ailleurs, la synthèse de la ferritine est directement augmentée par l'inflammation, et ce indépendamment et au-delà du niveau de réserves en fer. La ferritine ne reflète donc plus strictement les réserves en fer de l'organisme dans cette situation.

La diminution du taux de la transferrine est liée à son hypercatabolisme dans le foyer inflammatoire, et à la diminution de sa synthèse, puisque les réserves en fer sont élevées. Le coefficient de saturation de la transferrine est donc normal ou diminué, mais en moindre proportion par rapport à l'anémie ferriprive dans ce cas.

Les récepteurs solubles de la transferrine ne sont pas augmentés.

Cette difficulté de mobilisation du fer à partir des réserves entraîne une diminution du fer disponible pour la synthèse de l'hémoglobine, d'où une augmentation réactionnelle du nombre de mitoses responsables d'une microcytose, voire d'une hypochromie dans un second temps (13).

Le tableau biologique d'une anémie inflammatoire associe donc :

- en termes de marqueurs hématologiques ;
 - une anémie normocytaire et normochrome initialement qui évolue vers une anémie un peu microcytaire et hypochrome si l'inflammation persiste. L'anémie est souvent modérée (hémoglobine 9-10 g/dl) en comparaison à l'anémie ferriprive,
 - des réticulocytes bas (arégénérative).
- en termes de marqueurs du métabolisme du fer ;
 - une ferritine normale ou élevée,
 - un fer sérique bas,
 - une transferrine ou une capacité de fixation de la transferrine diminuée,
 - un coefficient de saturation de la transferrine normal ou diminué (mais moindre qu'en cas de carence martiale),
 - des récepteurs solubles de la transferrine normaux.

Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont augmentés, et il existe un contexte clinique infectieux, néoplasique ou inflammatoire. Néanmoins, la demi-vie de ces marqueurs de l'inflammation est parfois plus courte que la demi-vie de la ferritine, et peut les rendre non contributifs (23).

Le traitement par fer est inefficace dans cette situation.

La différence entre anémie par carence martiale et anémie inflammatoire est que la première résulte d'une carence absolue en fer, alors que la seconde, de mécanismes multiples, est liée à l'indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse mais sans vrai déficit.

II.3.2. Épidémiologie et aspects cliniques

Avec l'anémie ferriprive, il s'agit de la seconde cause d'anémie la plus fréquente. Elle touche les sujets âgés en particulier. Le terme « anémie des maladies chroniques » est parfois utilisé dans la littérature pour ce type d'anémie, même si toutes les maladies chroniques ne s'accompagnent pas d'une inflammation et réciproquement (21).

Parmi les personnes de plus de 70 ans, la prévalence de l'anémie, toutes causes est de 10 % à 15 % pour les sujets ambulatoires, 25 % pour les personnes en institution, et de 40 % à 50 % pour les patients hospitalisés (11,12). L'anémie liée à une maladie chronique en représente la principale cause (34 % à 44 %) (24,25).

L'étiologie en est souvent plurifactorielle (11).

Les principales affections associées à ce type d'anémie sont :

- les infections aiguës et chroniques qu'elles soient virales (VIH), bactériennes, parasitaires ou mycosiques (18–95 %) ;
- les cancers tels que les tumeurs solides ou les atteintes hématologiques (30–77 %) ;
- les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, les connectivites, les vascularites, la sarcoïdose (8-71 %), etc. (21).

L'anémie, liée à l'insuffisance rénale chronique, pourrait être rapprochée de cette catégorie d'anémie. Le mécanisme principal est une diminution de la synthèse d'érythropoïétine par le rein et un effet antiprolifératif des toxines urémiques. Dans les situations d'insuffisance rénale terminale hémodialysée, il peut y avoir également une activation immune chronique par les membranes de dialyse et un risque d'infection plus important (21). De plus, ces patients présentent fréquemment d'autres pathologies.

La prévalence de l'anémie serait de l'ordre de 55 % chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, 16 % à 65 % en cas de polyarthrite rhumatoïde, 26 % à 37 % en cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales, et 28 % à 86 % parmi les patients atteints d'une infection par le VIH (12).

II.4. Anémie mixte : ferriprive dans un contexte inflammatoire

Dans une situation inflammatoire, il peut coexister un saignement responsable d'une carence martiale. L'origine de l'anémie est alors double : liée au mécanisme inflammatoire et par manque de fer.

Ceci peut être observé en cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales, de néoplasies digestives et d'ulcère secondaire au stress d'une pathologie inflammatoire (inflammation et saignements digestifs), d'insuffisance rénale chronique (pertes sanguines dans les filtres et les cathéters d'hémodialyse, besoins accrus en fer lors de traitement par érythropoïétine), par exemple. Les patients atteints d'un cancer présentent une anémie dans 30 % à 90 % des cas (26). Les mécanismes sont typiquement multiples : saignements,

carence nutritionnelle, inhibition des précurseurs par l'inflammation, effet cytotoxique des chimiothérapies, insuffisance rénale, etc.

La population âgée est singulièrement exposée à ces situations en raison du contexte polyopathologique lié à l'âge.

Les anomalies biologiques attendues dans la situation de carence martiale peuvent être dissimulées par les effets spécifiques et parfois contraires de l'inflammation :

- la diminution de la ferritine est contrée par l'augmentation de sa synthèse comme protéine de l'inflammation ;
- l'augmentation de la transferrine peut être atténuée par son hypercatabolisme ;
- la diminution du fer sérique n'est pas discriminante puisqu'il est abaissé en situation de carence et d'inflammation.

L'enjeu est de reconnaître la composante ferriprive pour ne pas méconnaître une lésion digestive saignante, et de corriger la carence en fer en vue d'améliorer la symptomatologie clinique (27).

Dans cette situation de diagnostic plus difficile, l'utilisation de marqueurs de la carence en fer qui restent indicatifs malgré l'inflammation (comme les récepteurs solubles de la transferrine) est discutée (21,28). Dans tous les cas, l'interprétation des marqueurs de la carence martiale doit tenir compte de l'impact de l'inflammation.

Le tableau biologique théorique d'une anémie mixte associe :

- en termes de marqueurs hématologiques ;
 - une anémie plus volontiers microcytaire que l'anémie inflammatoire seule, et normochrome puis hypochrome,
 - un taux d'hémoglobine plus bas que les anémies inflammatoires seules,
 - des réticulocytes bas (arégénérative).
- en termes de marqueurs du métabolisme du fer ;
 - une ferritine pas nécessairement diminuée, voire augmentée,
 - un fer sérique bas,
 - une transferrine ou capacité de fixation de la transferrine diminuée,
 - un coefficient de saturation de la transferrine bas,
 - des récepteurs solubles de la transferrine élevés ou normaux, ou un ratio récepteurs solubles de la transferrine/log ferritine élevé.

Il existe souvent des marqueurs biologiques inflammatoires.

Le *Tableau 2* présente les variations des marqueurs explorant le métabolisme du fer dans les situations d'anémie ferriprive, d'anémie inflammatoire et d'anémie regroupant les deux conditions (7,21,22,29). Pour l'anémie mixte, les modifications de la ferritine et de la transferrine sont variables dans les publications.

Tableau 2. Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive, inflammatoire et mixte d'après Bauduer, 2009 ; Weiss et Goodnough, 2005 ; Katodritou et Christakis, 2006 et Steiner *et al.*, 2010 (7,21,22,29)

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Paramètres hématologiques			
Hb	↓↓	↓	↓
VGM	↓↓	→ ou ↓modérément	↓
CCMH	↓	↓ ou →	↓ ou →
Réticulocytes	→	→	→
Marqueurs du bilan du fer			
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	↓ ou →	↓ ou → ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine	↓	↑ ou →	↓ ou → ou ↑
RsTf	↑	→	↑
Ratio RsTf/log ferritine	↑>2	↓<1	↑>2
Marqueurs inflammatoires	→	↑	↑

CCMH : contenu corpusculaire moyen en hémoglobine ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; Hb : hémoglobine ; RsTf : récepteurs solubles de la transferrine ; VGM : volume globulaire moyen.

II.5. Anémie liée à une thalassémie

L'anémie liée à une thalassémie ne résulte pas d'une anomalie du métabolisme du fer, mais peut avoir une présentation hématologique proche de l'anémie ferriprive.

Les thalassémies (α et β) sont des pathologies de l'hémoglobine, autosomiques récessives, fréquentes à l'échelon mondial, mais relativement rares en France, en dehors des populations originaires de l'Asie du Sud-Est, des Antilles et du pourtour méditerranéen (30).

La confirmation du diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine analysant les différentes fractions de l'hémoglobine. Les formes mineures des thalassémies sont en règle générale asymptomatiques et dépistées sur l'hémoگرامme. Il n'y a aucune anomalie des marqueurs explorant le métabolisme du fer dans les thalassémies, en dehors des situations de surcharge martiale induite par d'éventuelles transfusions ou secondaires à des poussées d'hémolyse.

Le tableau biologique habituel des thalassémies sont :

- une anémie très microcytaire hypochrome ;
- régénérative ;
- accompagnée d'une pseudopolyglobulie.

III. EXAMENS BIOLOGIQUES DISPONIBLES POUR L'EXPLORATION DU MÉTABOLISME DU FER

III.1. Examen de référence

L'examen de référence pour estimer la quantité de fer est l'examen de la moelle osseuse après coloration spécifique du fer (31). Celle-ci est possible à partir de l'aspiration ou de la biopsie de moelle osseuse, et constitue donc un geste invasif et traumatique (10). Elle donne des résultats semi-quantitatifs.

III.2. Examens accessibles par un prélèvement veineux

Les examens accessibles par un prélèvement veineux pour l'exploration du métabolisme du fer sont :

- le dosage du fer sérique ;
- le dosage de la transferrine sérique.

Deux éléments théoriques sont calculés à partir de ce dosage pondéral de la transferrine :

- la capacité totale de fixation en fer de la transferrine (CTFT) ;
 - $CTFT (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 25$, ou,
 - $CTFT (\text{mg/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 1,395$.

NB : la capacité totale de fixation en fer de la transferrine (CTFT) est aussi appelée capacité totale de saturation en fer de la transferrine (CTST), notamment dans la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

- le coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST), qui correspond au rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine (fer sérique/CTFT).
- le dosage de la ferritine sérique ;
- le dosage des récepteurs solubles de la transferrine ;
 - en utilisant le dosage des récepteurs solubles de la transferrine et celui de la ferritine sérique, le rapport récepteurs solubles/log transferrine sérique peut être calculé.
- le dosage de la ferritine intra-érythrocytaire.

Ces marqueurs explorent des aspects différents du métabolisme du fer.

III.2.1. Fer sérique

Le fer sérique présente d'importantes variations nyctémérales intra-individuelles : plusieurs études d'observation, anciennes, réalisées chez des sujets anémiques ou non anémiques, rapportent que l'amplitude au cours de la journée est de 30 % à 40 % en moyenne, selon un cycle circadien (15,32-36), et que le taux sérique de fer augmente après les repas (15) ou la prise d'un traitement par fer.

Le fer sérique est augmenté en cas de surcharge en fer, hépatites et cirrhoses, alcoolisme chronique, hémolyses, syndromes myélodysplasiques. Il est abaissé en cas de carence martiale, mais aussi en situation d'inflammation (15,37). C'est pourquoi, il est important d'y associer la transferrine et le coefficient de saturation de la transferrine (1).

III.2.2. Transferrine

Il y a moins de variations physiologiques des valeurs de la transferrine (15).

Les valeurs habituelles chez l'adulte sont de 1,6 à 3,2 g/l. Les facteurs de diminution sont la surcharge en fer, l'insuffisance hépatocellulaire et la dénutrition majeure via une diminution de sa synthèse, le syndrome néphrotique et le syndrome inflammatoire par augmentation de son catabolisme. La transferrine est augmentée pendant la grossesse, en cas de contraception orale et de carence en fer (37). Dans cette dernière situation, la diminution de la transferrine ne survient que lorsque les réserves sont épuisées, le fer sérique diminué et que l'érythropoïèse devient insuffisante (15).

La capacité de fixation de la transferrine normale est de l'ordre de 40 à 80 μ M.

Le coefficient de saturation en fer de la transferrine informe sur le transport et la livraison du fer aux cellules utilisatrices. Les valeurs habituelles chez l'adulte sont entre 20 % et 40 %. Il reflète le fer disponible pour l'érythropoïèse.

III.2.3. Ferritine

La ferritine sérique reflète les réserves de fer de l'organisme. Elle est augmentée en situation de surcharge (telle que l'hémochromatose) et diminuée en situation de carence (typiquement l'anémie ferriprive). Habituellement, 1 μ g/l de ferritine sérique correspond approximativement à 10 mg de fer en réserve. Les situations qui se traduisent par une augmentation de la ferritine, indépendamment et au-delà des réserves en fer de l'organisme, sont l'inflammation, la cytolyse hépatique et musculaire, le diabète décompensé, l'éthylisme, l'hyperthyroïdie, certains syndromes métaboliques (9). L'administration de fer induit la synthèse de la ferritine (15). Dans ces situations cliniques, l'interprétation du résultat doit tenir compte de ces variations indépendantes d'une carence en fer (15).

La ferritine intra-érythrocytaire est un bon reflet des stocks, mais son dosage exige un sang fraîchement prélevé et une séparation des leucocytes, ce qui en limite l'usage en routine (15). Elle est dosée après lyse des globules rouges, et correspond donc à une moyenne des ferritines érythrocytaires. Elle est rarement utilisée en pratique courante.

Les valeurs normales de la ferritine sérique sont variables dans la littérature en fonction de l'âge et du sexe. Une grande part des publications et des recommandations sur ce thème s'appuient sur les résultats d'une méta-analyse publiée en 1992 par Guyatt *et al.* qui évaluent les résultats de 55 études portant sur des sujets anémiques explorés par l'analyse de moelle osseuse et les marqueurs du métabolisme du fer (ferritine sérique, saturation de la transferrine), protoporphyrine, VGM et *red cell distribution width* (RDW) (24). Par rapport à la quantification du fer, établie par coloration de la moelle osseuse, le dosage de la ferritine (2 579 sujets) était le meilleur marqueur sérique de l'anémie ferriprive. Ce dosage avait une valeur diagnostique différente selon la population étudiée : les seuils étaient plus élevés dans les populations de patients présentant une maladie inflammatoire que pour les populations qui ne présentaient pas ces maladies. La présence d'une anémie ferriprive n'était pas vraisemblable pour des valeurs de ferritine sérique supérieures à 40 μ g/L dans la population générale et supérieures à 70 μ g/L pour les patients présentant des pathologies inflammatoires ou hépatiques (24). Cette notion souligne l'importance de connaître le contexte (inflammation, hépatopathie) pour interpréter les résultats de ferritine sérique.

Les seuils de ferritine sérique ne font pas consensus pour l'enfant et la femme enceinte. En effet, le statut martial varie les premiers mois de vie : initialement, il existe une augmentation de la ferritine par hémolyse et remplacement de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte, puis une diminution de la ferritine, car le fer est largement utilisé du fait de la croissance rapide (38). L'expansion volémique observée aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse contribue à la diminution de la ferritine sérique et à la variabilité des taux (39).

D'une façon générale, les femmes en période d'activité génitale et les individus en croissance, notamment les adolescents, ont des réserves de fer moindres et des valeurs moyennes de ferritine sérique plus basses (15,38).

Le rapport *World Health Organization/The United Nations Children's Fund/United Nations University* (WHO/UNICEF/UNU) en 2001 propose les valeurs présentées dans le *Tableau 3* pour détecter un déficit en fer (10).

Tableau 3. Valeurs de ferritine proposées pour le diagnostic d'un déficit en fer par le rapport *World Health Organization/The United Nations Children's Fund/United Nations University* (WHO/UNICEF/UNU), 2001 (10).

	Ferritine sérique (µg/l)			
	< 5 ans		> 5 ans	
	homme	femme	homme	femme
Déficit en fer	< 12	< 12	< 15	< 15
Déficit en fer en présence d'une infection	< 30	< 30	-	-

III.2.4. Récepteurs solubles de la transferrine

Les récepteurs solubles de la transferrine (RsTf) sont un marqueur relativement plus récent du métabolisme du fer. Ils représentent la forme soluble des récepteurs de la transferrine (28).

Les récepteurs de la transferrine sont très majoritairement exprimés sur les précurseurs érythrocytaires dans la moelle osseuse. Ils sont formés de deux sous-unités identiques reliées par un pont disulfure. La cellule acquiert le fer en internalisant par endocytose deux molécules de transferrine liées au fer. Le nombre de récepteurs de la transferrine à la surface cellulaire est régulé positivement par l'activité érythropoïétique et la carence en fer de la cellule. La forme soluble est obtenue par protéolyse de la forme membranaire.

L'avantage de ce marqueur serait son indépendance par rapport au statut inflammatoire, ce qui lui donnerait une place dans la stratégie diagnostique d'une carence en fer, en situation d'inflammation ou de maladie hépatique pour lesquelles les autres marqueurs du métabolisme du fer peuvent être pris en défaut (10,15,24).

Différents ratios (RsTf/log ferritine et RsTf/ferritine) sont proposés pour augmenter la performance du dosage des récepteurs solubles de la transferrine (7).

La littérature n'est pas concordante sur les variations des taux des récepteurs solubles de la transferrine chez les sujets sains en fonction de l'âge (notamment chez les enfants (40,41) et les sujets âgés (9,41,42)), du sexe (42) et de la grossesse (43). La variabilité biologique intra-individuelle est faible (9). Ils sont augmentés dans les hémolyses et les situations d'érythropoïèse inefficace (comme les carences en vitamine B12, les thalassémies) (40,44,45), faisant recommander à certains auteurs de ne pas utiliser les RsTf pour le diagnostic d'une anémie par carence martiale dans les zones à forte prévalence de thalassémie.

III.2.5. Paramètres hématologiques

L'hémogramme (ou examen cytologique du sang dans la NABM)) comprend, outre la numération des hématies, des leucocytes et des plaquettes, le dosage de l'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen et les paramètres érythrocytaires. Cet examen comprend obligatoirement un contrôle sur frottis sanguin en cas d'anomalie des paramètres érythrocytaires (46).

III.3. Validité analytique des dosages

Ce rapport d'évaluation ne traite pas de la validité des différents dosages.

Néanmoins, il existe un contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale (CNQ) effectué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) concernant les dosages de fer sérique et de ferritine datant de 2005 (47).

Pour le fer sérique, le dosage a été réalisé par 3 406 laboratoires (93 % des laboratoires testés). La quasi-totalité des laboratoires utilisent une technique colorimétrique. Le coefficient de variation (CV) est à 8,2 % sur le sérum à taux de fer bas (12 μ M) et à 6 % sur les sérums plus dosés (24 μ M), ceci pouvant correspondre à des difficultés rencontrées avec certaines techniques pour le dosage des faibles concentrations.

Le dosage de la ferritine a été effectué par 2 391 laboratoires (65 % des laboratoires participants). Il existe une très grande diversité des techniques utilisées. À quelques exceptions près, la plupart des techniques fournissent des résultats homogènes avec des CV le plus souvent inférieurs à 10 % sur le faible dosage (48 μ g/l) et à 7 % sur le dosage plus fort (320,9 μ g/l). Les valeurs cibles fournies par les différentes techniques sont proches, sauf dans le cas de la technique néphélométrique Dade Behring/BN et de la technique turbidimétrique Roche/Hitachi sur le sérum bas (résultats plus élevés d'environ 30 %) et de la technique Ortho/Vitros ECi sur le sérum à taux élevé (résultats plus bas d'environ 25 %).

Par ailleurs, un groupe de travail constitué de biologistes de la Société française de biologie clinique (Groupe « Fer et Hémochromatose ») recueille actuellement des éléments objectifs sur les pratiques des laboratoires pour le bilan martial : recensement des techniques et automates utilisés, contrôle de qualité, intérêt des paramètres selon le tableau clinique.

Les résultats, portant en majorité sur les laboratoires hospitaliers, montrent d'ores et déjà :

- pour la ferritine sérique, un nombre important de techniques de dosages (n = 7) et des unités de mesures variables d'un laboratoire à l'autre (en μ g/L pour la moitié et en ng/mL pour l'autre moitié) ;
- pour le fer sérique, deux techniques majoritairement utilisées (84 % des dosages), mais l'utilisation d'unités variables (μ mol/L, μ g/100 mL, mg/L, μ g/dL) ;
- pour la transferrine, des dosages plus homogènes avec deux techniques seulement (dont l'une représente 76 % des dosages), et des résultats toujours exprimés en g/L.

La dispersion des valeurs normales rendues par les laboratoires est importante, en particulier pour la ferritine et sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Marqueur	n	moyenne	écart type	minimum	maximum
Fer sérique limite basse (µmol/L) femmes	47	7,96	1,68	4,5	12
Fer sérique limite basse (µmol/L) hommes	46	10,78	1,88	5,5	14,3
Fer sérique limite haute (µmol/L) femmes	41	28,06	2,27	25	32,2
Fer sérique limite haute (µmol/L) hommes	41	30,1	2,06	26,8	35
Transferrine limite basse (g/L)	103	1,94	0,21	0,84	2,8
Transferrine limite basse (g/L) femmes	5	2,22	0,55	1,77	3,05
Transferrine limite basse (g/L) hommes	5	2,05	0,48	1,7	2,83
Transferrine limite haute (g/L)	102	3,53	0,42	2,7	5,3
Transferrine limite haute (g/L) femmes	6	3,3	0,41	2,83	3,82
Transferrine limite haute (g/L) hommes	6	3,27	0,41	2,83	3,7
Ferritine limite basse (µg/L)	53	18,94	8,28	6	45
Ferritine limite basse (µg/L) femmes	60	14,81	6,21	5	45
Ferritine limite basse (µg/L) hommes	61	29,67	9,85	20	70
Ferritine limite haute (µg/L)	50	305,68	94,03	140	600
Ferritine limite haute (µg/L) femmes	59	194,11	61,98	30	307
Ferritine limite haute (µg/L) hommes	60	337,4	50,62	240	435

(D'après « Surcharges et carences héréditaires en fer : nouveaux acteurs », réunion scientifique organisée par la Société française de biologie clinique (SFBC), le Club du globule rouge et du fer et l'European Network for Rare and Congenital Anaemias (ENERCA), 14 octobre 2010, La Timone-Marseille. Données non publiées).

IV. JUSTIFICATION DE LA DEMANDE

IV.1 Demande

La demande émane de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés/Direction déléguée à la gestion et à l'organisation des soins/Direction de l'offre de soins/Département des produits de santé (CNAMTS/DDGOS/DOS/DPROD).

Les attentes de la Cnamts portent sur l'amélioration des pratiques et visent à éviter la prescription d'examens inutiles ou redondants pour les marqueurs du métabolisme du fer. Cette demande prend place dans celles ayant pour but la maîtrise médicalisée des volumes d'actes.

Dans sa demande, la Cnamts précise que :

« - l'impact attendu est de deux ordres :

- modification du comportement des prescripteurs et des biologistes : prescription et/ou réalisation d'examens mieux adaptés au contexte clinique afin d'améliorer le diagnostic ;
- impact réglementaire : modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) :
 - intégration éventuelle de cet arbre décisionnel dans la NABM ;
 - précision des indications des actes ;
- les mesures d'accompagnement prévues concernent :
 - la modification de la NABM ;
 - les actions de communication auprès des prescripteurs et des biologistes. »

IV.2 Arguments du demandeur

Le volume des examens du métabolisme du fer remboursés par l'Assurance maladie est présenté dans le *Tableau 4*. Le nombre de prescriptions a doublé entre 2000 et 2008 (+ 109 %).

En termes de dépense, en 2007, le groupe « fer - ferritine » représentait 96 M€ pour le régime général hors sections locales mutualistes, soit une estimation de 125 M€ tous régimes confondus, soit 3,3 % des dépenses d'analyses de biologie médicale.

Tableau 4. Évolution des volumes de prescriptions des examens explorant le métabolisme du fer entre 2000 et 2008 d'après l'Assurance maladie.

	2000	2002	2004	2006	2008
Sang : fer sérique (sidérémie, Fe)	2 081 463	2 455 231	2 614 343	3 028 490	3 381 642
Ferritine (sang)	2 249 872	3 125 019	3 786 902	4 487 487	5 436 022
Sang : capacité de fixation du fer et sidérémie	192 352	235 661	262 338	7 027	11
Transferrine			75 700	77 915	119 483
Récepteurs solubles de la transferrine			1 184	2 495	4 791
Capacité totale de saturation de la transferrine				539 033	663 522
Ferritine érythrocytaire	1 474	1 043	838	598	442
TOTAL	4 525 161	5 816 954	6 665 605	8 065 130	9 486 430

Source : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medic-am-generic-am-biolam-lpp-am/biolam-2006-2008.php>

L'augmentation porte principalement sur le fer et la ferritine sériques, avec respectivement une augmentation de 62 % et de 141 % entre 2000 et 2008.

Dans le codage de biologie médicale, le groupe « Fer – Ferritine » a été profondément remanié à la suite de la révision du chapitre « Biochimie » en décembre 2005 ainsi que des baisses de tarifs de mai 2006 et septembre 2007.

D'une part, la modification de la nomenclature en 2005 contribue à l'évolution du dénombrement de chacun des codes :

- la « capacité de fixation du fer avec dosage du fer » a été radiée et remplacée par un nouvel acte « mesure de la capacité totale de la saturation de la transferrine » ;
- le cumul de cotations entre le dosage de la ferritine et la capacité totale de saturation en fer de la transferrine a été supprimé, afin de tenir compte des recommandations de bonne pratique sur le diagnostic de l'hémochromatose qui préconisent l'association de ces deux actes.

D'autre part, le tarif du dosage du fer, de la ferritine, et de la capacité totale de saturation de la transferrine ont baissé, ce qui explique le décalage entre la progression du nombre d'actes (+ 34 % entre 2005 et 2008) et celle du montant remboursable (+ 4 %).

Selon la Cnamts, des études du service médical de l'Assurance maladie ont montré qu'il y avait souvent des redondances ou des demandes inadaptées dans la prescription de ces examens.

La Cnamts apporte les exemples et références suivants :

- dans le diagnostic de l'anémie ferriprive, le dosage du fer et le coefficient de saturation de la transferrine sont souvent prescrits avec le dosage de la ferritine, qui est le seul examen recommandé ;
- des prescriptions isolées de dosage du fer sont retrouvées alors que cet examen n'a pas d'intérêt sans le coefficient de saturation de la transferrine ;
- le dosage du fer est prescrit seul à la place de la ferritine dans l'anémie ferriprive, alors qu'il est moins précoce et moins sensible.

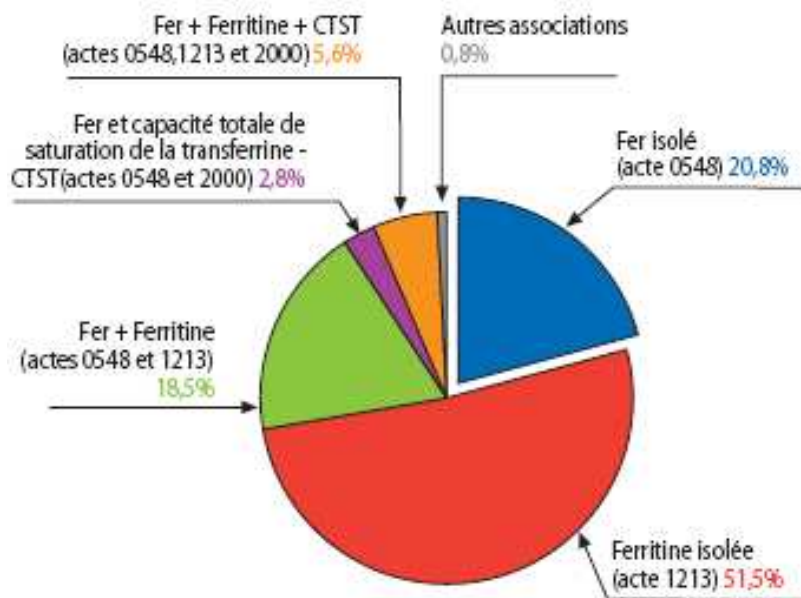
Le *Graphique 1* illustre la répartition des facturations des différents actes en 2008. En particulier, il montre que 20,8 % des actes correspondent au dosage du fer isolé et que 18,5 % des actes correspondent au couple fer + ferritine.

Les analyses des données du codage de l'Assurance maladie doivent néanmoins être interprétées avec prudence, puisqu'elles ne sont pas reliées aux pathologies, et que le groupe « fer – ferritine » n'est pas réservé au seul diagnostic de l'anémie ferriprive. En particulier, aucune donnée sur les situations cliniques (diagnostic étiologique d'anémie, surcharge en fer, surveillance de traitements, autres situations) n'a été transmise par le demandeur.

Par ailleurs, ces données ne tiennent pas compte des prescriptions hospitalières.

La Cnamts estime important de redéfinir, pour les médecins et les biologistes, la stratégie d'exploration des anémies par carence en fer et des anémies inflammatoires.

Répartition des facturations de fer (acte 0548) seul, de ferritine (acte 1213) seule et des associations d'actes 0548, 1213 et 2000 en nombre d'actes (données avril 2008)



Source : Erasmé national V1 - Cnamts
Champ : Régime général - France métropolitaine - Hors sections locales mutualistes

Graphique 1. Répartition des facturations de fer (acte 0548) seul, de ferritine (acte 1213) seule et des associations d'actes 0548, 1213 et 2000 en nombre d'actes (données avril 2008) selon la Cnamts, 2008 (48).

IV.3. Identification des principaux prescripteurs

D'après les données de remboursement du mois d'avril 2008 du régime général hors DOM, hors sections locales mutualistes (SLM) (Source Erasme V1), les principaux prescripteurs identifiés sont les médecins généralistes (74 % du volume de prescriptions en nombres d'actes, tous actes confondus), suivis par les médecins salariés (9,8 % des actes), puis les médecins spécialistes à part sensiblement équivalente pour les néphrologues, gynécologues obstétriciens et gastro-entérologues (2,5 % par spécialité) (Tableau 5).

La prescription des dosages des marqueurs explorant le métabolisme du fer est particulièrement élevée en médecine générale. Les médecins généralistes pourraient donc constituer la population destinataire principale du travail de communication de la HAS, concernant le bon usage des dosages des marqueurs explorant le métabolisme du fer.

Tableau 5. Répartition des dosages des marqueurs du métabolisme du fer par spécialité en 2008.

	Total	548 Fer sérique	549 Code supprimé	1 213 Ferritine	1 822 Récepteurs solubles de la transferrine	2 000 Capacité totale de saturation de la transferrine	7 311 Ferritine érythrocytaire
Médecine générale	7 304 263	2 728 069	4	4 188 620	1 145	386 130	295
Médecin salarié (établissement de santé public, dispensaire, etc.)	962 667	300 478	1 754	528 384	2 379	129 434	238
Néphrologie	267 476	89 125	1	106 405	1 312	70 633	0
Gynécologie obstétrique	247 580	56 523	1	188 808	85	2 162	1
Gastroentérologie et hépatologie	239 354	74 687	0	120 895	151	43 593	28
Gynécologie médicale	174 741	36 322	0	136 517	7	1 893	2
Pédiatrie	94 103	36 531	2	51 304	2	6 264	0
Rhumatologie	85 358	36 543	0	35 708	24	13 079	4
Dermatologie et vénérologie	81 173	18 881	0	60 272	4	2 016	0
Endocrinologie et métabolismes	77 200	20 004	0	52 305	25	4 865	1
Pathologie cardiovasculaire	70 401	35 951	0	29 231	12	5 207	0
Médecine interne	64 844	19 827	0	34 657	64	10 296	0
Autres spécialités libérales	200 715	85 658	1	100 832	42	14 173	9
TOTAL	9 869 875	3 538 599	1 763	5 633 938	5 252	689 745	578

D'après Erasme V1, CNAMTS (données non publiées).

MÉTHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. *Annexe I*) est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec la chef de projet, et a été limitée aux publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole.

Elle a porté sur la période janvier 1990 – janvier 2011 ; une veille a été réalisée jusqu'en février 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé publique ;
- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase ;
- la *Cochrane Library*
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

La stratégie de recherche, dans les bases de données bibliographiques et la liste des sources internet interrogées, sont détaillées en *Annexe II*.

I.2 Résultats

Le nombre de références identifiées dans les bases de données bibliographiques est de 543, et le nombre de références trouvées sur internet est de 166, totalisant 709 références ; le nombre de références analysées est de 629 ; le nombre de références retenues est de 100.

II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS

- La première sélection des documents a ciblé les recommandations, rapports d'évaluation et consensus qui traitaient de l'utilisation des marqueurs du métabolisme du fer dans le cadre :
 - du diagnostic étiologique d'une anémie ;

- du diagnostic d'une anémie par carence en fer.

Ont été exclus les textes non écrits en français ou en anglais, et les textes concernant :

- la prévention de la carence en fer ou de l'anémie par carence en fer ;
- le traitement de la carence en fer ou de l'anémie par carence en fer ;
- la surcharge en fer.

Après avis des professionnels de santé, cette recherche initiale a été complétée par la recherche de la littérature synthétique, portant sur le diagnostic de la carence en fer, sans se limiter à la situation d'anémie.

Trente recommandations, évaluations technologiques et consensus ont été identifiés.

Les publications étaient nombreuses et leurs conclusions homogènes en ce qui concerne la ferritine sérique, le fer sérique et la transferrine pour déterminer le coefficient de saturation de la transferrine.

- La recherche bibliographique n'a été complétée par une analyse de la littérature originale que pour les récepteurs solubles de la transferrine. En effet, ce marqueur, plus récent, était peu cité dans les recommandations identifiées dans ce rapport, alors que la littérature générale suggérait qu'il présente un avantage dans la stratégie diagnostique d'une anémie.

L'analyse des résumés de ces documents a permis de sélectionner les articles portant sur les récepteurs solubles de la transferrine sur les critères suivants :

- les résultats étaient originaux ;
- les articles traitaient du diagnostic étiologique de l'anémie ou du diagnostic d'une carence en fer ;
- la méthode de référence, à laquelle les récepteurs solubles de la transferrine étaient comparés, était l'analyse du fer dans la moelle osseuse ou le dosage de la ferritine sérique ;
- tous les sujets inclus bénéficiaient du dosage des récepteurs solubles de la transferrine et de la méthode de référence.

Les articles ont été exclus si :

- ils n'étaient pas publiés en français ou en anglais ;
- les récepteurs solubles étaient considérés comme la méthode de référence et comparés à d'autres marqueurs du métabolisme du fer ;
- les récepteurs solubles de la transferrine étaient comparés à des paramètres qui n'étaient pas des marqueurs du métabolisme du fer (comme des paramètres hématologiques) ;
- les récepteurs solubles de la transferrine étaient testés pour le suivi de traitement (agents stimulant l'érythropoïèse, supplémentation par fer, transfusions sanguines) ;
- les résultats n'étaient pas exprimés en termes de sensibilité, spécificité, efficacité diagnostique, tableau de contingence ou courbes ROC ou qu'à l'évidence les dosages n'étaient pas réalisés de façon systématique.

Cette sélection a permis d'identifier 25 articles originaux sur les récepteurs solubles de la transferrine.

- Le nombre total de documents utilisés pour rédiger ce rapport est de 284 (articles sélectionnés selon les critères définis plus haut, articles lus, mais ne répondant finalement pas aux critères de sélection, revues et articles plus généraux).

III. GROUPE DE TRAVAIL

III.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation :

- hématologie clinique ;
- hématologie biologique ;
- médecine générale ;
- gastro-entérologie ;
- gynécologie et obstétrique ;
- gériatrie et gérontologie ;
- pédiatrie ;
- médecine interne ;
- néphrologie ;
- rhumatologie.

Le groupe de travail a été constitué par des professionnels de santé indiqués par les organismes professionnels suivants :

- la Société française d'hématologie ;
- la Société française de médecine générale ;
- la Société française de gastro-entérologie ;
- la Société française de gynécologie et obstétrique ;
- le Collège national des gynécologues et obstétriciens ;
- la Société française de gériatrie et de gérontologie ;
- la Société française de pédiatrie ;
- la Société française de médecine interne ;
- la Société française de néphrologie.

III.2 Composition

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- M. le P^r Jean-Luc BRUN, gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux (33) ;
- M^{me} le D^r Marion CASADEVALL, médecin généraliste, Paris (75) ;
- M. le D^r Bernard COLAS, médecin généraliste, libéral, Ermont (95) ;
- M. le D^r Jean-Paul COUILLAC, hématologue biologiste, CHG, Cahors (46) ;
- M. le P^r Christophe DUPONT, pédiatre, CHU, Paris (75) ;
- M. le P^r Frédéric GALACTEROS, spécialiste de génétique clinique, CHU, Créteil (94) ;
- M^{me} le P^r Michèle KESSLER, néphrologue, CHU, Nancy (54) ;
- M. le D^r Dominique LAMARQUE, gastro-entérologue, CHU, Boulogne (92) ;
- M. le P^r Marc RUIVARD, médecin interniste, CHU, Clermont-Ferrand (63) ;

- M. le D^r Guillaume SAVOYE, gastro-entérologue, CHU, Rouen (76) ;
- M. le D^r Frédéric TREYSSAC, biologiste, libéral, Mairieux (59) ;
- M. le P^r Bruno VARET, hématologue, CHU, Paris (75).

L'expert, indiqué par la Société française de rhumatologie, M. le D^r Olivier LOREAL, responsable de l'« Équipe fer et foie » au sein de l'UMR 991 de l'INSERM (Foie Métabolismes et cancer), spécialisée dans la caractérisation du métabolisme du fer et des surcharges en fer, CHRU, Rennes (35) n'a pas pu être présent au groupe de travail, mais a contribué par sa relecture et ses commentaires au rapport et au compte-rendu du groupe de travail.

III.3 Déclaration d'intérêts

L'ensemble des membres du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts ; ces déclarations sont présentes sur le site internet de la HAS. Après analyse de ces déclarations selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS (guide disponible sur le site de la HAS www.has-sante.fr), celle-ci a estimé qu'aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de conflit d'intérêt majeur.

III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni le 10 septembre 2010.

Le compte-rendu de cette réunion est intégré dans le chapitre de ce rapport, intitulé « Position du groupe de travail » (p. 60).

Ce compte-rendu a été validé par l'ensemble des membres du groupe de travail, ainsi que par l'expert qui n'a pas pu assister au groupe de travail et qui a relu le compte-rendu et le rapport.

L'ensemble des membres du groupe de travail a, par ailleurs, accepté que leur nom figure dans ce rapport.

RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION

I. ANALYSE DES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES, RAPPORTS D'ÉVALUATION ET CONSENSUS

La recherche bibliographique a permis d'identifier 30 textes de recommandations, rapports d'évaluation et consensus, émis par les sociétés savantes étrangères ou internationales. Leurs caractéristiques (intitulé, société savante, référence, date de publication, pays, méthode d'élaboration) sont présentées dans le *Tableau 6*. Pour chaque texte, il a été précisé si le champ concerné était celui du diagnostic de l'anémie ou celui de la carence en fer sans plus de précision.

Ces recommandations sont classées en fonction de la population concernée : indemne de contexte pathologique (femmes en âge de procréer, adolescents, enfants), grossesse, maladies inflammatoires chroniques intestinales, cancers, insuffisance rénale chronique.

Les textes concernant l'insuffisance rénale chronique portent sur le diagnostic d'une anémie par carence en fer en situation de traitement (dialyse, agent stimulant l'érythropoïèse). Ces traitements sont, en effet, inhérents à la situation pathologique.

La méthode d'élaboration présentée dans les textes des recommandations reposait essentiellement sur l'avis des experts et l'analyse de la littérature.

Il faut noter que pour un certain nombre de ces recommandations, la méthode de sélection et d'analyse des articles scientifiques ainsi que le mode de fonctionnement des groupes de travail et des comités d'experts n'ont pas été décrits.

Les conclusions de ces textes sont présentées dans le *Tableau 7*. Leur niveau de preuve est souvent intermédiaire ou non renseigné (la signification de la gradation est précisée).

Tableau 6. Présentation de la littérature synthétique portant sur l'exploration d'une carence en fer.

Auteur/Titre	Année Pays	Anémie ou carence	Méthode d'élaboration	
			Analyse littérature	Avis d'experts
<u>Population sans contexte pathologique particulier</u>				
Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia (49) <i>Investigation and management of iron deficiency</i>	2010 (Canada)	carence	Oui (méthode non précisée).	NR
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (50) <i>Preventive services for children and adolescents</i>	2010 (EU)	anémie carence	Oui (méthode peu précisée ; basée sur la recommandation AHRQ 2006).	Oui
NHS Clinical Knowledge Summaries (51) <i>Anemia - iron deficiency</i>	2008, mise à jour 2009 (EU)	anémie	Oui (méthode peu précisée).	Oui
British Society of Gastroenterology (52) <i>Guidelines for the management of iron deficiency anaemia</i>	2000 (RU)	anémie	Oui (méthode non précisée).	NR Consensus de bonne pratique.
World Health Organization (15) <i>Assessing the iron status of populations</i>	2004 (International)	carence	Oui (méthode non précisée).	Oui
World Health Organization (10) <i>Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers</i>	2001 (International)	anémie	Oui (méthode non précisée).	Consultation 6-10/12/1993 organisée par WHO, UNICEF, UNU.
Centers for Disease Control and Prevention (53) <i>Recommendations to prevent</i>	1998 (EU)	anémie	Oui (méthode non précisée).	Oui : hématologie, nutrition, biochimie, médecine générale.

<i>and control iron deficiency in the United States</i>				
Ontario Association of Medical Laboratories (54) <i>Guidelines for the use of serum tests of iron stores</i>	1995 (Canada)	carence	Oui (nombre de références limité et méthode non précisée).	Oui (interne et externe, composition non décrite).
Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (1) <i>Hématologie en pratique courante</i>	1996 (France)	carence	Oui : recherche manuelle parmi des revues générales et spécialisées (citées) : 172 articles sélectionnés et analysés dont 59 cités dans l'argumentaire.	Oui : hématologues, médecins généralistes, hémobiologistes groupe de lecture : cardiologues, hématologues, pédiatre, rhumatologues, médecins généralistes, gynécologue, gastro-entérologue, internistes, biologistes.
<u>Grossesse</u>				
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (55) <i>Routine prenatal care</i>	2010 (EU)	anémie	Oui : Méthode décrite sur http://www.icsi.org .	Oui
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (56) <i>Anemia in pregnancy</i>	2008 (EU)	anémie	Oui : (Medline, <i>Cochrane Library</i> , ressources internes de l'ACOG entre 1985 et 2007).	Opinion d'experts si littérature insuffisante.
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCWCH/NICE) (57) <i>Antenatal care : routine care for the healthy pregnant woman</i>	2003, mise à jour 2008 (RU)	anémie	Oui : National Guidelines Clearinghouse database, TRIP database, OMNI, Cochrane Database of Systematic Reviews (jusqu'à 2003), Medline (1966-2003), MIDIRS, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), EMBASE (1980-2003), British Nursing Index (BNI), PsychInfo,	Oui : 2 représentants des usagers, 2 médecins généralistes, 2 obstétriciens, 1 radiologue, 1 méthodologiste, 1 néonatalogiste, 2 sages-femmes.

			Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE).	
U.S. Preventive Services Task Force/Agency for Healthcare Research and Quality (USPSTF/AHRQ) (58) <i>Screening for iron deficiency anemia</i>	2009 (EU)	anémie	Oui : http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf08/methods/procmanual.htm	NR
Haute Autorité de Santé (HAS) (59) <i>Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées</i>	2007 (France)	anémie	Oui : cf. « Méthodologie de ce rapport » (méthode de recommandations pour la pratique clinique).	Oui Groupe de travail et groupe de lecture.
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (60) <i>Recommandation nationale relative aux soins prénatals : une base pour un itinéraire clinique de suivi des grossesses</i>	2004 (Belgique)	anémie	Oui: Google, Ovid, SUMSearch, Medline, EMBASE.	Oui : validations interne et externe.
<u>Cancers</u>				
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (26) <i>Cancer- and chemotherapy-induced anemia</i>	2010 (EU)	anémie	Oui (méthode non décrite).	Oui : 20 membres précisément identifiées (hématologues, psychiatre, oncologue, pédiatre, oncologue, infirmière, interniste, transplantation moelle osseuse).
American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology (61) <i>Clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer</i>	2010 (EU)	anémie	Oui : mise à jour des recommandations de 2007 issues des mêmes sociétés, par une revue de la littérature dans les bases Medline et Cochrane de janvier 2007 à janvier 2010.	Oui

<i>Iron and the anaemia of chronic disease : a review and strategic recommendations (62)</i>	2006 (Europe, EU)	anémie	Oui : ciblée sur les thèmes d'intérêt. Base Medline, littérature signalée par les experts et identifiée dans la recherche bibliographique.	Oui (hématologues, néphrologues, oncologues, rhumatologues et pharmaciens).
<u>Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)</u>				
<i>Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases (63)</i>	2007 (Europe)	anémie	Base Medline. Recommandations conformes à la « North of England evidence-based guidelines development project ».	Groupe de travail de gastro-entérologues européens, précisément identifiés.
<u>Insuffisance rénale chronique</u>				
<i>Japanese Society for Dialysis Therapy (64)</i> <i>Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease</i>	2010 (Japon)	anémie	Oui (méthode non décrite).	Groupe de travail, 13 rencontres, interactions multiples avec JBIS (<i>Japan Bio Iron Society</i>).
<i>International Society of Nephrology (65)</i> <i>Clinical practice guidelines for evaluation of anemia</i>	2008 (International)	anémie	Oui (méthode non décrite).	NR
<i>UK Renal Association (66)</i> <i>Clinical practice guidelines : complications in cardiovascular disease</i>	2007 (RU)	anémie	Basée sur les recommandations : - <i>NICE guidelines</i> ; - <i>European best practice guidelines for anaemia in CKD</i> ; - <i>DOQI guidelines for management of anemia in</i>	Oui (NR, 3 auteurs).
<i>National Kidney Foundation (67)</i> <i>Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children</i>	2006 (EU)	anémie	Basée sur les recommandations et la littérature concernant l'adulte.	Oui : détermine si les recommandations adultes sont applicables aux enfants, car littérature pédiatrique insuffisante

National Kidney Foundation (68) <i>KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults</i>	2006 (EU)	anémie	Medline et références rapportées des experts.	Oui (16 membres précisément identifiés).
National Collaborating Centre for Chronic Conditions/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCCC/NICE) (69) <i>Anaemia management in chronic kidney disease</i>	2006 (RU)	anémie	Oui	Oui
Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) (70) <i>Haematological targets. Iron</i>	2006 (Australie)	anémie	Medline (1966-2003) Cochrane Renal Group Trials Register.	NR
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (71) Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte	2005 (France)	anémie	Cochrane ; Medline. Recherche manuelle à partir de juillet 1993.	Groupe de travail (16 membres précisément identifiés), interrogation des sociétés savantes, groupe de lecture (20 membres identifiés) et comité de validation (21 membres identifiés).
European Renal Association (72) <i>European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure</i>	2004 (Europe)	anémie	Medline (1979-2003) ; Embase (1983-2003) Recherche manuelle ; révision en ligne ouverte à un panel de reviewer.	Oui : groupe de travail.
Centre for Clinical Effectiveness (73) <i>Diagnosing iron deficiency in patients with chronic renal failure</i>	2003 (Australie)	anémie	Australasian medical index, Biological Abstracts, CINAHL, Cochrane, Medline, Clearinghouse, PREMEDLINE.	NR

UK Renal Association (74) <i>Treatment of adults and children with renal failure. Standards and audit measures</i>	2002 (RU)	anémie	Collaboration de <i>Renal Association</i> (petite revue de la littérature) et <i>Royal College of Physicians of London</i> (rédaction de chaque chapitre par un seul auteur). Non exhaustif.	Oui décrit : 16 co-auteurs précisément cités ; 5 observateurs précisément cités ; 25 membres du groupe de travail précisément cités.
--	--------------	--------	---	---

AHRQ : *Agency for Healthcare Research and Quality* ; CKD : *chronic kidney disease* ; EU : États-Unis ; NR : non renseigné ; RU : Royaume-Uni ; UNICEF : *The United Nations Children's Fund* ; UNU : *United Nations University* ; WHO : *World Health Organization*.

Tableau 7. Conclusions de la littérature synthétique portant sur l'exploration d'une carence en fer.

Conclusions	Niveau de preuve
<p><u>Population sans contexte pathologique particulier</u> (femmes en âge de procréer, enfant, adolescent) [9]</p>	
<p><i>Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia</i> (49) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la ferritine sérique est le meilleur test diagnostique pour le déficit en fer. Pour les adultes : < 15 µg/l : diagnostic du déficit en fer ; entre 15 et 50 µg/l : probable déficit en fer ; entre 50 et 100 µg/l : possible déficit en fer ; > 100 µg/l : déficit en fer improbable ; > 100 µg/l de façon prolongée : rechercher une surcharge en fer. Pour les enfants : ferritine < 12 µg/l : diagnostic d'une carence en fer : - le taux de ferritine peut être mis en défaut chez les patients avec une affection chronique, un cancer. - le fer sérique et la capacité de fixation de la transferrine et la saturation de la transferrine devraient être mesurés quand la ferritine est normale ou haute malgré : - la suspicion clinique de carence martiale, ou, - chez les patients en insuffisance rénale, ou, - en situation d'infection ou d'inflammation chronique ou de cancers. <p>Un fer sérique abaissé <u>et</u> une capacité de fixation diminuée, <u>et</u> un coefficient de saturation de la transferrine < 0,15 peuvent aider au diagnostic de carence en fer.</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hémogramme n'est pas le test de choix, mais permet d'apprécier la sévérité de la carence. L'anémie, la microcytose et l'hypochromie sont en faveur d'une carence martiale. 	Non gradé.
<p><i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i> (50) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander le dépistage systématique de l'anémie et/ou la carence en fer chez l'enfant et l'adolescent asymptomatique (grade M) ; - les marqueurs disponibles n'ont pas les caractéristiques d'un test de dépistage idéal. 	Grade M (<i>Meta-analysis Systematic review Decision analysis Cost-effectiveness analysis</i>).
<p><i>NHS Clinical Knowledge Summaries</i> (51) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas d'anémie microcytaire, en dehors de la grossesse, doser la ferritine ; - pendant la grossesse, la cause la plus fréquente d'anémie est la carence en fer, et les valeurs de la ferritine dans cette population peuvent être moins fiables ; - les récepteurs solubles de la transferrine ne sont pas recommandés (coût élevé, absence de normes internationales, utilité clinique à démontrer). 	Non gradé.

<p>British Society of Gastroenterology (52) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'exploration biologique devrait être réalisée en cas de suspicion clinique, pas sur la présence d'une anémie ; - la carence en fer devrait être confirmée par un taux de ferritine sérique bas (< 15µg/l adulte, < 12µg/l enfant), une microcytose ou une hypochromie en l'absence de maladie chronique ou d'hémoglobinopathies (grade A) ; - n'importe quel niveau d'anémie ferriprive devrait être exploré (grade B). 	<p>Grade A : méta-analyses et grandes études randomisées. Grade B : « bon niveau de preuve » basé sur des études plus petites ou non randomisées.</p>
<p>World Health Organization (15) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la meilleure approche pour mesurer le statut martial d'une population est la ferritine et les récepteurs solubles de la transferrine (seuil et méthode de dosage de référence non déterminés) ; - en zone de forte prévalence de maladies infectieuses, la ferritine n'est pas un indicateur utile ; - le dosage des protéines de la phase aiguë de l'inflammation peut être utile (CRP, AGP) ; - la ferritine est le meilleur indicateur de la réponse à une intervention de supplémentation et devrait être dosée avec l'hémoglobine. 	<p>Non gradé.</p>
<p>World Health Organization (10) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la ferritine est le meilleur indicateur pour dépister un déficit en fer en l'absence d'infection ; - les protoporphyrines érythrocytaires sont moins spécifiques que la ferritine ; - la saturation de la transferrine est un moins bon indicateur de la carence martiale (variabilité intra et interindividuelle du fer sérique) ; - utilisation de plusieurs indicateurs recommandée si possible ; la meilleure combinaison serait : hémoglobine + récepteurs solubles de la transferrine + ferritine ou analyse de la moelle osseuse (mais ressources limitées). 	<p>Non gradé.</p>
<p>Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (53)</p> <p>Dans les indications de dépistage de l'anémie chez les enfants de 0 à 12 mois, 1 à 5 ans, adolescents, femmes enceintes, femmes en âge de procréer, les méthodes recommandées sont dans l'ordre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dosage du taux d'Hb ou d'Ht (permet le diagnostic d'anémie) ; - en l'absence de pathologie aiguë, instauration d'une supplémentation par fer pendant 1 mois ; - l'augmentation de l'Ht $\geq 3\%$ ou de l'Hb $\geq 1\text{g/dl}$ confirme le caractère ferriprive de l'anémie et indique la poursuite du traitement ; - en cas de non-réponse au traitement par fer, en l'absence de maladie aiguë ou de non-compliance au traitement, réaliser les dosages supplémentaires incluant VGM, RDW, ferritine. Évoquer une hémoglobinopathie en fonction de l'origine géographique. 	<p>Non gradé.</p>
<p>Ontario Association of Medical Laboratories (54)</p> <p>Pour détecter une carence en fer, la ferritine sérique devrait être utilisée seule. Le dosage du fer sérique et de la capacité de fixation de la transferrine ne sont pas nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ferritine < normale : déficit en fer ; - ferritine > 40 µg/l : possible carence en fer (degré de confiance moindre) ; - ferritine > 70 µg/l : possible déficit en fer chez des patients avec des maladies intercurrentes (degré de confiance modéré). 	<p>Non gradé.</p>
<p>Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) (1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'évaluation d'un éventuel déficit martial nécessite le dosage de la ferritine ou le dosage simultané du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine sérique ; - le dosage du fer sérique ne peut être interprété que s'il est associé à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine ; 	<p>Non gradé.</p>

<ul style="list-style-type: none"> - le dépistage d'une carence martiale ne justifie pas la prescription simultanée du fer sérique et de la ferritine ; - un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique devraient être pratiqués au cours du premier trimestre de chaque grossesse ; - toute femme réglée devrait avoir une évaluation de ses réserves en fer au moins tous les 5 ans (en dehors des grossesses et des situations pathologiques) ; - toute femme réglée donneuse de son sang devrait avoir un dosage de ferritine lors du premier don, puis une fois par an si elle est donneuse régulière. 	
Grossesse [6]	
<p>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (55) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indication au dosage de l'hémoglobine à la première visite prénatale - si Hb < 11 (1^{er} et 3^e trimestres) ou 10,5 (2^e trimestre) g/dl, instaurer une supplémentation martiale - en l'absence d'amélioration après un mois de traitement, doser la ferritine pour diagnostiquer la carence en fer (diagnostic posé si ferritine < 12µg/l) - la ferritine apparaît avoir la meilleure sensibilité et spécificité pour diagnostiquer la carence en fer chez les patientes anémiées 	<p>Classe M (<i>Meta-analysis Systematic review Decision analysis Cost-effectiveness analysis</i>).</p>
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (56)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toutes les femmes devraient avoir un dépistage de l'anémie pendant la grossesse, et celles avec une carence en fer devraient être traitées par fer, en addition aux vitamines prénatales (niveau C). - Les patientes avec une anémie d'une autre étiologie que la carence en fer devraient être explorées (niveau C). - L'absence de réponse à un traitement par fer devrait déclencher d'autres explorations et suggère une erreur diagnostique, une maladie coexistante, une malabsorption (parfois à cause de comprimés gastrorésistants ou de l'utilisation d'antiacides), l'absence de compliance, ou des saignements (niveau C). <p>En détail : Le dépistage de l'anémie doit être réalisé grâce au dosage de l'Hb ou de l'Ht. L'évaluation initiale de l'anémie doit comporter l'histoire médicale, l'examen physique, les paramètres hématologiques, les niveaux de fer sérique et la ferritine. Le diagnostic biologique d'une anémie ferriprive est défini par des taux anormaux de ferritine, de saturation de la transferrine, de protoporphyrines érythrocytaires libres avec un taux bas d'Hb ou d'Ht. En pratique, le diagnostic de l'anémie ferriprive légère ou modérée est souvent présumé. Chez les patientes, sans argument évident pour une autre cause que la carence en fer, il est raisonnable d'initier de façon empirique le traitement par fer sans attendre les résultats des marqueurs du métabolisme du fer.</p>	<p>Niveau A : revue scientifique bonne et cohérente. Niveau B : preuve limitée ou non cohérente. Niveau C : consensus et avis d'experts.</p>
<p>National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCWCH/NICE) (57) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indication à un dépistage précoce et systématique de l'anémie chez les femmes enceintes (au premier contact et à 28 semaines) (grade B) ; 	<p>Grade A : directement niveau I. Grade B : directement niveau II ou extrapolé à</p>

¹Niveau I : revue systématique (homogène : aucune ou variation mineure dans les résultats des études individuelles incluses dans la revue) ou étude comparative, en aveugle, *gold standard*, échantillon reflétant la population où le test est appliqué. Niveau II : revue d'études ou étude portant sur un échantillon différent de la population ciblée par le test ou une comparaison non en aveugle ou une méthode de référence médiocre ou les études cas-contrôle. Niveau III : séries de cas, *case report*. Niveau IV : avis d'expert, consensus formalisé.

<ul style="list-style-type: none"> - la présence d'une anémie (Hb < 11 g/l à la première consultation et < 10,5 g/l à 28 semaines) nécessite une exploration et un traitement par fer si besoin (grade A) ; - la ferritine est le test le plus sensible qui permet à lui seul de dépister une carence martiale (détail, non gradé). 	partir de recommandations de niveau 1 ¹ .
<p>U.S. Preventive Services Task Force/Agency for Healthcare Research and Quality/ (USPSTF/AHRQ) (58) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données sont insuffisantes pour recommander ou non le dépistage systématique de l'anémie ferriprive chez les enfants de 6 à 12 mois asymptomatiques (Grade I) ; - indication à un dépistage systématique de l'anémie ferriprive chez les femmes enceintes asymptomatiques (grade B) ; - dans l'argumentaire : l'anémie ferriprive peut être définie par un déficit en fer (valeurs anormales de ferritine sérique, coefficient de saturation de la transferrine et protoporphyrines érythrocytaires libres) et une valeur basse d'hémoglobine ou d'hématocrite. Le dosage de la ferritine a la plus forte sensibilité et spécificité pour diagnostiquer la carence martiale chez les patients anémiés. 	Non référencé. Grade I : insuffisant pour en faire une recommandation. Grade B : recommandé.
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) (59) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le dépistage d'une anémie est à réaliser éventuellement lors de la première consultation de suivi de grossesse (par un hémogramme), en cas de facteurs de risque définis par une ration alimentaire inférieure à 2 000 Kcal/jour, peu variée, excluant les aliments d'origine animale ; - aucun marqueur du métabolisme du fer n'est mentionné dans ces recommandations ; - hémogramme à prescrire au 6^e mois de grossesse (5^e consultation). 	Non gradé.
<p>Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (60) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il est recommandé de détecter l'anémie au début de la grossesse. Un dépistage précoce offre la possibilité d'un traitement en cas de besoin (grade C) ; - il est pratique de déterminer en plus de l'Hb, la ferritine et le MCV, le TCMH et le CCMH. La ferritine est le plus sensible pour le dépistage de l'anémie ferriprive, et les MCV, TCMH et CCMH peuvent s'avérer utiles en cas de diagnostics différentiels entre les anémies ferriprive, macrocytaire et hémolytique (D-GPP) ; - un second examen au début du 3^e trimestre peut s'avérer indiqué pour les soins à l'accouchement et dans le <i>postpartum</i>. 	Grade C : preuves de niveau 3 ou extrapolées d'une directive contenant des données probantes de niveau 1 ou 2. Grade D-GPP : recommandation du groupe d'experts et/ou
<u>Cancers</u> [3]	
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (26)</p> <p>Exploration orientée par la clinique : réticulocytes, fer sérique, capacité totale de fixation (de la transferrine), ferritine, B12, folates, LDH, bilirubine, examen de la moelle osseuse, test de Coombs, créatinine, électrophorèse de l'hémoglobine.</p> <p>Interprétation des marqueurs du fer (2A) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>carence martiale absolue</u> : ferritine < 30 ng/ml <u>et</u> saturation de la transferrine < 15 % : indication à une supplémentation ; - <u>déficit martial fonctionnel</u> : ferritine ≤ 800 ng/ml <u>et</u> saturation de la transferrine < 20 % : discuter ASE et supplémentation martiale ; - <u>absence de carence martiale</u> : ferritine > 800 ng/ml <u>ou</u> coefficient de saturation de la transferrine ≥ 20 %. Supplémentation non 	Catégorie 1 : haut niveau de preuve (ex. : essais contrôlés randomisés) et consensus uniforme NCCN. Catégorie 2A : niveau de preuve moindre,

² 1a Revue systématique et méta-analyse d'essais cliniques randomisés (RCT) ; 1b : au minimum, 1 essai clinique randomisé (RCT) ; 2a : au minimum 1 essai clinique non randomisé (NRCT) bien conçu ; 2b : au minimum 1 essai clinique quasi expérimental de bonne conception ; 3 : des essais descriptifs non expérimentaux de bonne conception (NRCT) : examens comparatifs, études-corrélations, études de cas.

indiquée.	consensus NCCN.
<p>American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology (61) Ces recommandations sont centrées sur le traitement de l'anémie par des ASE. Une évaluation initiale et périodique des niveaux de fer, de la capacité totale de fixation du fer (de la transferrine), de la saturation de la transferrine, ou de la ferritine et la mise en place d'un traitement par fer si indiqué (limiter le besoin d'ASE, optimiser l'amélioration symptomatique des patients, comprendre la raison d'un échec de l'ASE).</p>	Non gradé.
<p><i>Iron and the anaemia of chronic disease : a review and strategic recommendations</i> (62) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'adéquation de la quantité de fer pour l'érythropoïèse peut être estimée par des paramètres hématologiques (contenu moyen en hémoglobine, volume globulaire moyen, contenu en hémoglobine des réticulocytes) ; - l'adéquation de la quantité de fer dans les réserves réticulo-endothéliales peut être estimée en mesurant la ferritine sérique qui peut être mise en défaut (protéine aiguë de l'inflammation, ne préjuge pas de sa disponibilité pour l'érythropoïèse) et par le fer sérique et la capacité totale de fixation du fer, mais ces mesures peuvent être prises en défaut. 	Non gradé.
Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) [1]	
<p>Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases (63) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une anémie devrait être recherchée chez tout patient avec une MICI (grade D) ; - l'exploration minimale doit comporter : Hb, ferritine, CRP (grade D) ; - l'exploration d'une anémie doit comporter : ferritine, saturation de la transferrine, CRP. Des explorations complémentaires sont nécessaires en l'absence de diagnostic étiologique avec la première ligne d'examen (grade D) ; - les critères diagnostics de la carence martiale dépendent du niveau d'inflammation. <p>En l'absence de marqueurs cliniques ou biologiques inflammatoires, les critères sont une ferritine < 30 µg/l ou un coefficient de saturation de la transferrine < 16 %.</p> <p>En présence d'inflammation, les critères de la carence en fer sont une ferritine < 100 µg/l et une saturation < 16 % (grade B).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les critères diagnostiques pour une anémie liée à la maladie chronique sont une ferritine > 100 µg/l et une saturation de la transferrine < 16 %. <p>Entre 30 et 100 µg/l, une combinaison entre anémie inflammatoire et par carence en fer est vraisemblable (grade B).</p>	<p>Grade B : extrapolation du grade A ou études non randomisées.</p> <p>Grade D : rapports d'experts ou d'opinions ou d'expériences cliniques en l'absence d'études de bonne qualité).</p>
Insuffisance rénale chronique (seuls les items concernant les marqueurs du métabolisme du fer ont été retenus) [11]	
<p>Japanese Society for Dialysis Therapy (64) La ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine doivent être utilisés pour évaluer le statut en fer des patients en insuffisance rénale chronique sous ASE. Une supplémentation en fer doit être donnée si CST ≤ 20 % et ferritine ≤ 100 ng/ml.</p>	Opinion du groupe de travail.
<p>International Society of Nephrology (65) Les patients non soumis aux ASE doivent bénéficier d'une recherche d'anémie annuelle. Les marqueurs du fer doivent être dosés de façon annuelle par ferritine et saturation de la transferrine (grade D).</p>	Définition des grades non identifiée
<p>UK Renal Association (66) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients traités ou non par ASE doivent avoir des réserves en fer suffisantes (niveau « evidence ») ; - un stock adéquat en fer est défini par une ferritine entre 200 et 500 µg/l si hémodialyse, 100 et 500 en l'absence de dialyse, <u>et un taux de</u> 	« evidence » : recommandations internationales.

cellules hypochromiques < 6 % ou une saturation de la transferrine > 20 % (grade non détaillé).	
<p>National Kidney Foundation (67) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - exploration d'une anémie par le dosage de la ferritine pour évaluer le stock en fer et le coefficient de saturation de la transferrine, pour apprécier la qualité de l'érythropoïèse (données insuffisantes pour contenu en hémoglobine des réticulocytes) ; - objectifs pour traitement par fer si ASE : ferritine > 100 ng/ml et coefficient de saturation de la transferrine > 20 %. 	Opinion du groupe de travail sur la base des recommandations pour les adultes.
<p>National Kidney Foundation (68) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour évaluer le statut martial, utiliser la combinaison de Hb, ferritine, saturation de la transferrine ou contenu en Hb des réticulocytes ; - dans l'argumentaire : bien que les données épidémiologiques suggèrent qu'une ferritine < 25 est en faveur d'une carence en fer, et un coefficient de saturation < 16 % en faveur d'un déficit en fer pour l'érythropoïèse, les données sont insuffisantes pour recommander des seuils ; - niveaux du stock en fer à viser (supplémentation si besoin) : *hémodialyse : ferritine > 200 ng/ml <u>et</u> saturation de la transferrine > 20 % ou contenu en Hb des réticulocytes > 29 pg/cellule ; *dialyse péritonéale et IRC non dialysée : ferritine > 100 ng/ml <u>et</u> saturation de la transferrine > 20 %. 	Opinion du groupe.
<p>National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC) (69) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toute anémie (Hb ≤ 11 g/dl, 10 pour les enfants < 2 ans) doit être prise en charge ; - le diagnostic d'une carence martiale en cas d'IRC doit se faire avec la ferritine (mais les seuils utilisés doivent prendre en compte l'élévation fréquente de la ferritine comme protéine de la phase aiguë de l'inflammation dans l'IRC) (grade A [DS]) ; - en cas de ferritine < 100 µg/l, le diagnostic de l'anémie ferriprive doit être posé en cas d'IRC stade 5 (Cl < 15 ml/min), et considéré aux stades 3 et 4 (Cl entre 15 et 59 ml/min) (grade D [GPP]) ; - en cas de ferritine > 100 µg/l, un déficit fonctionnel en fer doit être défini par un pourcentage de cellules hypochromiques > 6 %, ou une saturation de la transferrine < 20 % si ce premier test est indisponible (grade B [BS]) ; - les patients (dialysés ou non) traités par ASE doivent être supplémentés en fer pour obtenir une ferritine entre 200 et 500 µg/l <u>et</u> une saturation de la transferrine > 20 % (sauf si la ferritine > 800) ou le pourcentage de cellules hypochromiques < 6 % (sauf si ferritine > 800). 	<p>Grade A : directement niveau I. Grade B : directement niveau II ou extrapolé à partir de recommandations de niveau I. Grade D : niveau III, ou IV, ou extrapolé à partir de niveau II, consensus formalisé. GPP : <i>Good practice point</i>³.</p>
<p>Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) (70)</p> <p>Évaluation du statut en fer avant et après le début d'un traitement par ASE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients dialysés doivent avoir une évaluation régulière des stocks et de la disponibilité du fer, compte tenu de la forte prévalence de l'anémie ferriprive dans cette population (niveau II) ; - les patients en insuffisance rénale chronique dialysés doivent avoir des stocks suffisants de fer pour assurer une hémoglobine > 11 g/dl, en utilisant des suppléments de fer pour maintenir les niveaux de fer suffisants (niveau I) ; - avant de commencer une ASE, les niveaux de fer doivent être suffisants tels que ferritine sérique > 100 µg/l ; coefficient de 	Définition des grades non identifiée.

³Niveau I : revue systématique (homogène : aucune ou variation mineure dans les résultats des études individuelles incluses dans la revue) ou étude comparative, en aveugle, *gold standard*, échantillon reflétant la population où le test est appliqué. Niveau II : revue d'études ou étude portant sur un échantillon différent de la population ciblée par le test ou une comparaison non en aveugle ou une méthode de référence médiocre ou les études cas-contrôle. Niveau III : séries de cas, *case report*. Niveau IV : avis d'expert, consensus formalisé. GPP : *Good practice point*, basée sur l'expérience du groupe de développement des recommandations.

<p>saturation de la transferrine > 20 %, pourcentage de cellules rouges hypochromiques < 10 % (niveau II). Dans l'argumentaire, le diagnostic de la carence absolue en fer est défini par une ferritine < 100 µg/l, un coefficient de saturation < 20 % et un pourcentage de cellules hypochromiques > 20 %. Le déficit en fer fonctionnel est défini par une ferritine > 100 µg/l, un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % et un pourcentage de cellules hypochromiques > 20 % ;</p> <p>- l'optimisation du traitement par ASE pourrait être obtenue par des niveaux de fer supérieurs à ceux qui définissent la carence absolue ou relative en fer : ferritine entre 200 et 500 µg/l, saturation de la transferrine entre 30 % et 50 %, pourcentage de cellules rouges hypochromes < 2,5 % (niveau II).</p>	
<p>Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (71)</p> <p>Toute anémie (Hb < 11g/dl) chez un patient ayant une maladie rénale chronique doit être explorée, quel que soit le niveau de sa fonction rénale et la nécessité ou non de recourir à une dialyse. Avant toute prescription d'ASE, un bilan initial permet d'éliminer une cause d'anémie associée à la maladie rénale chronique. Il comporte au minimum (non gradé) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - NFS (VGM, TCMH) et réticulocytes ; - fer sérique, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie ; - CRP ; - la mesure de la dose de dialyse chez le dialysé ; - recherche de deux diagnostics différentiels : hypothyroïdie et gammopathie monoclonale. <p>L'apport en fer vise à atteindre les objectifs suivants (grade B) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une ferritinémie supérieure à 100 µg/l, et ; - une saturation de la transferrine supérieure à 20 % ; - ou un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 10 % ; <ul style="list-style-type: none"> - ou une concentration en hémoglobine des réticulocytes supérieure à 29 pg/cellule. <p>Le pourcentage de globules rouges hypochromes et la concentration en hémoglobine des réticulocytes ne sont pas des examens de routine.</p>	<p>Grade B : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte.</p>

<p>European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (72)</p> <p>* L'anémie doit être explorée avant l'utilisation d'ASE pour évaluer les autres causes possibles que l'insuffisance en érythropoïétine (grade C) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hb pour déterminer le niveau de l'anémie ; - VGM et CCMH pour préciser le type d'anémie ; - réticulocytes pour préciser l'activité érythropoïétique ; - ferritine pour évaluer les réserves en fer ; - des marqueurs de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse par le % de cellules hypochromiques ou la saturation de la transferrine ou le contenu en Hb des réticulocytes ; - CRP pour évaluer l'inflammation (grade B). <p>* Le fer doit être suffisant pour atteindre (ou maintenir) une Hb > 11 g/dl. Une supplémentation peut être nécessaire pour viser : ferritine > 100 µg/l, taux de cellules hypochromiques < 10 % (ou saturation de la transferrine > 20 % ou Hb dans réticulocytes > 29 pg/cellule) (grade B).</p> <p>* L'évaluation du métabolisme martial doit être régulièrement réalisée : la ferritine pour les stocks ; le % de cellules hypochromiques au mieux, le coefficient de saturation de la transferrine, ou le contenu en hémoglobine des réticulocytes sinon, pour la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse (grade B).</p>	<p>Grade B : plusieurs études non randomisées non contrôlées, ouvertes .</p> <p>Grade C : études de cas ou avis d'experts.</p>
<p>Centre for Clinical Effectiveness (73)</p> <p>Deux études transversales ont finalement été retenues, mais difficilement comparables du fait de l'hétérogénéité des situations cliniques et des tests.</p> <p>Pas de réponse claire à la question.</p> <p>Utilisation de la ferritine, coefficient de saturation de la transferrine.</p>	<p>Non gradé.</p>
<p>UK Renal Association (74) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients en IRC (ASE ou non) doivent avoir des stocks suffisants en fer pour maintenir un niveau d'Hb satisfaisant (grade B) ; - un stock suffisant en fer est défini par une ferritine > 100 µg/l et un nombre de cellules hypochromiques < 10 % (ou une saturation de la transferrine > 20 %) (grade NR). 	<p>Grade B : études bien menées mais non randomisées.</p>

AGP : aglycoprotéine ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; CCMH : contenu corpusculaire moyen en hémoglobine ; CRP : C-réactive protéine ; CST : coefficient de saturation en fer de la transferrine ; D-GPP : *Good practice point* – recommandation de bonne pratique ; ECR : essai contrôlé randomisé ; Hb : hémoglobine ; LDH : *Lactate Deshydrogenase* ; Ht : hématocrite ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MCV : volume corpusculaire moyen ; MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; NFS : numération formule sanguine ; NR : non renseigné ; RDW : *red cell distribution width* ; SF : ferritine sérique ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen.

Ces conclusions s'appuient sur un nombre de références limitées et relativement anciennes, telles que les revues de Breyman (19) et de Cook (31), les études de Hallberg *et al.* (75) et de Lipschitz *et al.* (76) et surtout la métaanalyse de Guyatt *et al.* (24).

Les conclusions diffèrent selon la situation clinique et les indications d'exploration.

En l'absence de contexte pathologique particulier, le marqueur du fer le plus souvent recommandé pour faire le diagnostic d'une carence en fer est la ferritine sérique soit d'emblée, soit en cas d'échec d'un traitement par fer (1,10,15,49,51-54).

Le second marqueur du métabolisme du fer identifié dans ces textes est le couple fer sérique + transferrine :

- en équivalence à la ferritine sérique dans les recommandations françaises de 1995, mais les auteurs reviennent dans leur argumentaire sur la meilleure performance de la ferritine sérique (1) ;

- en plus de la ferritine lorsque la ferritine est normale, ou haute malgré la suspicion clinique de carence martiale, ou chez les patients en insuffisance rénale (49).

Un seul texte propose le dosage des récepteurs solubles de la transferrine dans les régions de forte prévalence de maladies infectieuses, car la ferritine n'est pas fiable dans cette situation (15).

À noter que l'*Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)* estime qu'il n'y a aucun marqueur suffisamment informatif et performant pour rechercher une carence en fer chez l'adolescent et l'enfant (50).

Pour la grossesse, les recommandations et évaluations identifiées concernent en fait les indications de dépistage de l'anémie. Seules les parties concernant l'exploration d'une carence en fer ont été retenues pour ce rapport. Leurs conclusions sont moins consensuelles. Cependant, quand un marqueur du fer est recommandé, que ce soit en première intention ou après échec d'une supplémentation en fer, il s'agit de la ferritine sérique (55-58,60), parfois associée au coefficient de saturation de la transferrine (56,58). Le *NHS Clinical Knowledge Summaries* ne recommande pas la ferritine pendant la grossesse, car ce marqueur est moins fiable dans cette population, et que la carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie pendant la grossesse (51). Il faut noter que la recommandation française, émise par la HAS, ne préconise aucun dosage de marqueur du fer (59).

Dans les **contextes pathologiques particuliers** tels que les maladies inflammatoires chroniques intestinales (63), les cancers (26,61,62) et l'insuffisance rénale chronique (64-74), les dosages recommandés associent :

- la ferritine sérique ;

- et un autre marqueur de l'utilisation du fer (fer sérique et transferrine, coefficient de saturation de la transferrine ou marqueurs hématologiques tels que pourcentage de cellules hypochromiques ou contenu des réticulocytes en hémoglobine).

En synthèse

Quelles que soient les recommandations, rapports d'évaluation et consensus, aucun ne préconise la réalisation d'un dosage du fer sérique seul.

Quand le dosage du fer sérique est recommandé, il l'est avec celui de la transferrine.

Le dosage conjoint du fer sérique et de la ferritine, sans la transferrine, n'est pas non plus préconisé.

La ferritine semble être le dosage le plus préconisé :

- seule ;

- en combinaison avec le coefficient de saturation de la transferrine (fer sérique + transferrine) ou des paramètres hématologiques, dans le cas de contextes pathologiques particuliers (cancers, maladies inflammatoires chroniques intestinales, insuffisance rénale chronique) ou quand la ferritine n'est pas informative. La situation des enfants et des femmes enceintes est moins consensuelle, quant à l'indication d'explorer le métabolisme du fer en situation d'anémie, du fait de la forte prévalence de l'étiologie « ferriprive » dans ces populations, et des difficultés d'interprétation des résultats des marqueurs. Néanmoins, si un paramètre est recommandé, il s'agit en premier lieu de la ferritine sérique.

II. ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ORIGINALE SUR LES RÉCEPTEURS SOLUBLES DE LA TRANSFERRINE

Alors que le dosage des récepteurs solubles de la transferrine est plus récent et paraît avantageux au plan physiopathologique (identification d'une carence martiale même en situation d'inflammation), il n'est cité que dans les deux rapports de la WHO en 2004 (15) et en 2001 (10).

Une revue de la littérature originale, portant sur l'usage des récepteurs solubles de la transferrine pour l'identification d'une carence martiale, a donc été réalisée.

II.1 Présentation et analyse des études

Les articles sont analysés en fonction du type de population sur laquelle ils portent. Les populations diffèrent par l'importance de la prévalence de la carence en fer et des situations inflammatoires.

II.1.1 Études portant sur des populations en contexte inflammatoire (en particulier, maladie chronique)

Quatorze articles s'intéressent aux situations de diagnostic difficile, à savoir identifier une carence martiale dans une population pour laquelle la prévalence de l'inflammation est importante. Ils sont présentés dans le *Tableau 9* (14,77-89). Tous sont des séries de cas dont les effectifs varient de 18 à 176 patients. Les patients sont le plus souvent hospitalisés et atteints de maladies inflammatoires chroniques (rhumatologie, gériatrie) ou d'infection (virus de l'immunodéficience humaine : VIH).

Le nombre de patients analysés dans l'ensemble de ces études est de 1 163. Le statut en fer (carence ou non) est évalué par l'appréciation du fer médullaire (Biopsie ostéomédullaire : BOM) pour 985 sujets et par les marqueurs biologiques du métabolisme du fer (en particulier la ferritine sérique), parfois associée à une évaluation clinique pour 178 sujets. En dehors d'une étude réalisée au Malawi sur des patients infectés par le VIH et en moyenne âgés de 38 ans (89), l'âge des patients est compris entre 50 et 83 ans. La répartition entre hommes et femmes est sensiblement équivalente (environ 60 % de femmes).

Les études marquées d'un « ° » sont celles pour lesquelles il n'est pas possible de refaire les tableaux de contingence à partir des données transcrites dans l'article et qui ne donnent pas les courbes ROC (*receiver operating characteristic*).

Tableau 9. Présentation des études portant sur l'utilisation des récepteurs solubles de la transferrine en situation d'inflammation.

Étude	Schéma de l'étude	Caractéristiques de la population étudiée*	Méthode de référence	Groupes de patients obtenus par la méthode de référence
Pettersson <i>et al.</i> , 1994 (77) Finlande	NR Monocentrique	34 patients anémiques (Hb). Exclusion : insuffisances rénale et hépatique, carence en vitamine B12 ou B9, transfusion, anémie hémolytique.	BOM + clinique	11 IDA : H/F : 4/7 ; âge NR ; Hb : 8,8 ± 0,5. 10 ACD : H/F NR ; âge NR ; Hb : 10,1 ± 0,3. 13 COMBI : H/F NR ; âge NR ; Hb : 9,1 ± 0,4.
Baumann Kurer <i>et al.</i> , 1995 (78) Suisse	Prospective (1992-1993) Monocentrique	45 patients anémiques (Hb) + maladie inflammation chronique : - exclusion : cancer, enzymes hépatiques et créatinine > 1,5 N, traitement par fer ou transfusion dans les 6 semaines précédentes ; - H/F : 8/37 ; - âge 57,5 ans [26-87] ; - Hb 8,35 % de la limite inférieure de la normale.	BOM	31 ACD : Hb 8,37 % de la valeur inférieure de la normale. 14 COMBI : Hb 8,33 % de la valeur inférieure de la normale.
Punnonen <i>et al.</i> , 1997 (79) Finlande	Prospective Monocentrique	129 adultes consécutifs ayant bénéficié d'une BOM pour exploration d'une anémie (Hb) : - exclusion : hémopathies malignes, anémies hémolytiques, carence en B12 ou B9, transfusions, supplémentation en fer.	BOM + clinique	48 IDA : H/F : 16/32 ; âge NR ; Hb : 9,3 ± 1,6. 64 ACD : H/F : 27/37 ; âge NR ; Hb : 10,2 ± 1,2. 17 COMBI : H/F NR ; âge NR ; Hb : 8,8 ± 2.
Juncà <i>et al.</i> , 1998 (80) Espagne	Prospective NR	27 patients anémiques (Hb) hospitalisés, contexte inflammatoire ou infectieux : - H/F : 13/27 ; - âge 65 ans.	BOM	15 ACD : Hb 8,2 ± 1,5. 12 COMBI : Hb 9,4 ± 1,5.
Means <i>et al.</i> , 1999 (81) ^o EU	Prospective Multicentrique	216 patients anémiques (Hb) bénéficiant d'une BOM dont l'indication n'était pas l'étude. Exclusion : 26 conditions médicales (traitement par fer ou érythropoïétine, hémolyse, déficit en vitamine B12) et 45 matériels insuffisants à BOM : - H/F : 114/87 ; - âge 48 ans [18-90].	BOM	121 ACD : H/F NR ; âge : 51 ± 18 ; Hb : 9,9 ± 1,9. 24 IDA : H/F NR ; âge : 43 ± 12 ; Hb : 9,4 ± 1,9.
Ruivard <i>et al.</i> , 2000 (14) France	Prospective (8 mois) Monocentrique	103 patients hospitalisés devant subir BOM : - exclusion s'il existe moins de 5 grains de médullaires interprétables ou si envahissement de la moelle osseuse par cellules anormales > 30 % (n = 28).	BOM	21 ID : H/F : 4/17 ; âge : 52 ans ; anémie 29 % ; Hb 12,4 ; Sd infl 24 %. 33 contrôles ¹¹ : H/F : 13/20 ; âge : 60 ans ; anémie 73 % ; Hb 10,7 ; Sd infl 48 %.
Van Tellinggen <i>et al.</i> , 2001 (82) Pays-Bas	Prospective Monocentrique	62 adultes anémiques (Hb et VGM < 96) hospitalisés, maladie chronique 64,5 % : - exclusion : hémopathie, grossesse, traitement par fer < 7 jours, traitement myélosuppresseur ; - H/F : 32/30 ; - âge ~70 ans ; - Hb < 8,2 H et < 7 F ; - matériel insuffisant pour analyse BOM : 5.	BOM	24 IDA. 33 non IDA.

Examens du métabolisme du fer dans les carences – Rapport d'évaluation

Song <i>et al.</i> , 2001 (83) Corée	Prospective (1999-2000) Monocentrique	18/55 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Critère pour réalisation BOM ? - H/F : 7/48 ; - âge 50,1 ± 13,4 ans. - Hb : 10,3 ± 1,3	BOM	13 ACD. 5 COMBI.
Joosten <i>et al.</i> , 2002 (84) Belgique	Prospective Monocentrique	83 sujets anémiques hospitalisés (Hb) : - exclusion : anémies hémolytiques, hémopathies malignes, déficit B9/B12, créatinine > 2mg/dl, chirurgie récente, transfusion, traitement par fer ou transfusion dans les 3 mois. - H/F : 34/49 ; - âge 83 ans.	BOM <u>et</u> clinique	34 IDA : H/F : 13/21 ; Hb : 9,6 ± 1,3. 23 ACD-chronique : H/F : 12/11 ; Hb : 9,9 ± 1,4. 15 ACD-aigu : H/F : 7/8 ; Hb : 9,9 ± 1,0.
Lee <i>et al.</i> , 2002 (85) Corée	NR Monocentrique	120 patients anémiques (Hb) explorés par une BOM : - exclusion : hémopathies malignes, anémies hémolytiques, transfusions sanguines, déficit en vitamine B12 ou B9, hypocellularité à la BOM, traitement par fer, radiothérapie ou chimiothérapie ; - H/F : 58/62 ; - âge 54 ans [21-85] ; - Hb NR.	BOM <u>et</u> clinique <u>et</u> CRP	31 IDA. 15 COMBI. 23 ACD. 26 M ² -IDA. 25 M ² -ACD. 24 NA sains (don sang). 32 NA inflammatoires. 25 NA M ² .
Fitzsimons <i>et al.</i> , 2002 (86)	NR Monocentrique	29 patients anémiques (NR) ayant une polyarthrite rhumatoïde. 26 BOM exploitables.	BOM	15 ACD : H/F NR ; âge : 63,1 ans ; Hb : 8,9. 12 COMBI : H/F NR ; âge : 61,6 ans ; Hb : 9,1.
Baillie <i>et al.</i> , 2003 (87) RU	Prospective (5 mois) NR	Sur un groupe de 178 patients peu décrits, 20 patients ACD (sur critères cliniques) ont bénéficié d'une BOM dans l'exploration clinique. Sur un groupe de patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, 18 ont bénéficié d'une BOM lors d'une chirurgie orthopédique.	BOM	20 ACD : H/F, âge, Hb NR. 18 RA : H/F, âge, Hb NR.
Hanif <i>et al.</i> , 2005 (88) ^o Pakistan	Prospective (2001-2003) Multicentrique	- hospitalisation/ambulatoire ; - 176 adultes ayant bénéficié d'une BOM pour anémie (Hb, VGM, TCMH, CCMH) ; - exclusion : autres causes d'anémies (thalassémies, sidéroblastiques, etc.) ; - H/F : 94/82 ; - âge NR.	BOM	86 IDA : Hb 7,3 ± 1,9. 90 ACD : Hb 8,9 ± 1,9.
Lewis <i>et al.</i> , 2007 (89) ^o Malawi	Prospective (consécutifs) Monocentrique	81 patients anémiques (Hb) dans une zone à forte prévalence de l'infection HIV : - H/F : 34/47 ; - âge : 37,6 ± 14,3 ; - HIV+ : 64 (79 %) dont 48 SIDA ; - Hb : 5,4 ± 1,7. Exclusion des patients trop malades pour consentir à une BOM ou saignement aigu récent.	BOM Sérologie HIV	10 IDA (BOM- ; HIV-). 54 ACD (BOM+ ; HIV+). 10 COMBI (BOM- ; HIV+). 7 Autres (BOM+ ; HIV-).

ACD : *anemia of chronic disease* (anémie des maladies chroniques ou anémies inflammatoires) ; BOM : biopsie ostéoméduillaire ; COMBI : anémie mixte (inflammatoire et par carence en fer) ; CRP : *C reactive protein* (mg/l) ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; EU : États-Unis ; F : femme ; H : homme ; Hb : hémoglobine (g/dl) ; ID : *iron deficiency* (carence martiale) ; IDA : *iron deficiency anemia* (anémie par carence martiale) ; NA : non anémique ; NR : non renseigné ; * les critères sur lesquels est posé le diagnostic d'anémie sont explicités entre parenthèses (Hb, VGM, TCMH, CCMH) ; RA : *rheumatoid arthritis* (polyarthrite rhumatoïde) ; RsTf : récepteur soluble de la transferrine ; RU : Royaume-Uni ; Sd infl : syndrome inflammatoire ; SF : ferritine sérique (µg/l) ; VGM : volume globulaire moyen (µm³) ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; ¹ : sélectionnés parmi les 61 BOM sans ID pour leur âge le plus proche du groupe ID ; ² : M pour cancers non hématologiques ; ^o : études pour lesquelles il n'est pas possible de refaire les tableaux de contingence, à partir des données transcrites dans l'article, et qui ne donnent pas les courbes ROC.

II.1.2 Études portant sur des populations sans contexte inflammatoire

Six études s'intéressent au diagnostic de la carence en fer par les RsTf chez des patients hors contexte inflammatoire, et portent sur 1 054 sujets, dont la plupart sont des femmes en âge de procréer en population générale (43,90-94). Dans une étude, il s'agit de femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse (43). Une étude concerne les sujets de plus de 70 ans, mais après élimination d'un syndrome inflammatoire (94). Les méthodes de référence sont les paramètres hématologiques et les marqueurs du métabolisme du fer (au moins la ferritine sérique), mais jamais la quantification du fer médullaire (*Tableau 10*).

.

Tableau 10. Présentation des études portant sur l'utilisation des récepteurs solubles de la transferrine en population générale.

Étude	Schéma de l'étude	Caractéristiques de la population étudiée	Méthode de référence	Groupes de patients obtenus par la méthode de référence
Carriaga <i>et al.</i> , 1991 (43) EU	Prospective Monocentrique	176 femmes au 3 ^e trimestre de grossesse : - exclusion grossesses gémeillaires ; - âge 15-42 ans ; - Hb 11,7 ± 1,01.	Biologique : - Hb < 11 <u>et</u> 2 critères parmi VGM < 80, protoporphyrines érythrocytaires > 1,77µM, RCMI > 4.	163 NA. 13 anémies (caractéristiques NR).
Åkesson <i>et al.</i> , 1998 (92) Suède	Prospective (octobre 1994- janvier 1996) Monocentrique	254 femmes parmi les 618 femmes enceintes, enregistrées en unité de soins prénataux ayant accepté de participer : - âge 30,8 ans.	Biologiques : - SF < 12 ; - Hb < 10,5 .	7 IDA (SF < 12 Hb < 10,5). 216 Normal (SF > 12 Hb > 10,5).
Casabellata <i>et al.</i> , 2007 (90) ^o Italie	Prospective (janvier 2005- juin 2006) Monocentrique	210 femmes sous contraception orale œstroprogestative donneuses de sang : - exclusion : don du sang < 6 mois ; grossesse, allaitement, inflammation chronique, infections, maladie chronique, thalassémie, traitement autre que contraception ; - 7 femmes avec une CRP > 5mg/l et 1 femme avec une thalassémie exclues : n = 202 ; - âge : 23,9 ans ; - contraception 3 ^e génération dans 29 %.	Biologique : - SF < 12.	59 utilisatrices contraception orale (œstroprogestative) : - 16,9 % anémie (ns) ; - parmi les anémies, 61,3 % SF basse (ns) ; - parmi les NA, 27,1 % SF basse (ns). 143 sans contraception orale (œstroprogestative) : - 14,7 % anémie (ns) ; - parmi les anémies, 66,7 % SF basse (ns) ; - parmi les NA, 17,5 % SF basse (ns).
Lin <i>et al.</i> , 2008 (91) Chine	Prospective (février- octobre 2002)	942 femmes en population générale : - exclusion : grossesse < 1 an, infection, alcool, affections musculaires, traitement par fer, pathologies hématologiques, asthme, tabac ; - âge : 18-45 ans ; - sélection au hasard dans chaque groupe.	Biologiques : - SF ; - ZPP ; - Hb.	220 ID (SF < 20)/56 sélections au hasard : Hb 14,2. 63 IDE (SF < 20 ; ZPP > 1,4)/41 sélections au hasard : Hb 13,5. 44 IDA (SF < 20 ; Hb < 12 ; ZPP > 1,4)/36 sélections au hasard : Hb 10,4. 614 Normal/56 sélections au hasard : Hb 14,8.
Choi, 2005 (93) Corée	NR	224 volontaires : - H/F : 59/165 ; - âge 18 ans ; - exclusion : infection récente [5], supplément vitaminique [3].	Biologiques : - fer ; - SF ; - Hb.	41 ID (fer > 50 ; SF < 12). 15 IDE (fer < 50 ; SF < 12). 72 IDA (fer < 50 ; SF < 12 ; Hb < 12). 96 Normal
Blondé-Cyober <i>et al.</i> , 2010 (94) France	NR Monocentrique	Sujets de plus de 70 ans, hospitalisés : - exclusion : absence de cytolysse hépatique, d'hémolyse, de carence en vitamine B9 et B12, d'hémopathie maligne, de cancer, et sans syndrome inflammatoire (CRP < 12).	Biologiques : - SF.	18 non carencés : H/F : 6/12 ; Âge 82 ± 6 ans, Hb 13,5 ± 1,3. 22 ID (SF < 50) : H/F : 8/14 ; Âge 82 ± 7 ans, Hb 11,5 ± 1,9.

CRP : C reactive protein (mg/l) ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; EU : États-Unis ; F : femme ; H : homme ; Hb : hémoglobine (g/dl) ; ID : iron deficiency (carence martiale) ; IDA : iron deficiency anemia (anémie par carence martiale) ; IDE : iron deficiency erythropoiesis ; NA : non anémique ; NR : non renseigné ; ns : non significatif ; RCMI : red cell mean index ; SF : ferritine sérique (µg/l) ; VGM : volume globulaire moyen (µm³) ; ZPP : zinc protoporphyrines ; ° : études pour lesquelles il n'est pas possible de refaire les tableaux de contingence à partir des données transcrites dans l'article et qui ne donnent pas les courbes ROC..

II.1.3 Études concernant les enfants

Les cinq études retenues évaluant l'efficacité diagnostique des récepteurs solubles de la transferrine chez les enfants sont regroupées dans le *Tableau 11* (95-99).

Elles concernent 3 577 enfants (séries comprenant de 63 à 2 814 sujets), âgés de 9 mois à 15 ans. Les contextes cliniques sont variés : 2 de ces études sont réalisées en Afrique, en zone de forte prévalence d'infection bactérienne, de paludisme ou de VIH, l'une concerne des sujets présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale, une étude des patients admis en service d'hématologie et une autre en ambulatoire (province chinoise).

Aucune étude n'utilise la quantification du fer médullaire comme méthode de référence. L'efficacité diagnostique des RsTf est comparée à d'autres marqueurs du métabolisme du fer (au moins la ferritine sérique) et/ou à des paramètres hématologiques.

Tableau 11. Présentation des études portant sur l'utilisation des récepteurs solubles de la transferrine chez les enfants.

Etude	Schéma de l'étude	Caractéristiques de la population étudiée	Méthode de référence	Groupes de patients obtenus par la méthode de référence
Revel-Vilk <i>et al.</i> , 2000 (95) ^o Israël	Prospective (janv. 1997-mai 1998) Monocentrique	Patients anémiques (Hb) parmi 63 enfants et adolescents consécutifs ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale : - exclusion : traitement par fer, carence en B12, carence en B9 ; - H/F : 34/29 ; - âge 15 ans [9-22] ; - Hb : 12,5 [8,2-15,4].	- Hb < 12,5H et < 12F ; - SF < 23H et < 6F ; - VGM < 77.	11 MICI + IDA : Hb 10,1 ± 1,5. 37 MICI + NA. 15 MICI + ACD : Hb 11,4 ± 0,8. 7 IDA appariés sur l'âge des IDA MICI : Hb 9,6 ± 2,3. 24 NA / absence d'inflammation : H/F : 14/10 ; âge 14,5 [9-14] ; Hb 14,5 [12,1-15,3].
Zimmermann <i>et al.</i> , 2005 (96) Maroc/Côte d'Ivoire	Rétrospective Multicentrique	2 814 enfants de 5 à 15 ans -1 798 enfants marocains (forte prévalence IDA) ; H/F : 935/863 ; âge 10,5 ± 2,4 ans ; anémie 48,4 % -1 016 enfants ivoiriens (anémies multifactorielles avec hémoglobinopathie, infections, etc.) ; H/F : 577/439 ; âge 9 ± 2,2 ans ; anémie 39,4 %. Exclusion : CRP élevée ou données manquantes pour l'hémoglobine (10 % des enfants du Maroc et 24 % des enfants de Côte d'Ivoire) ; hémoglobinopathies pour la Côte d'Ivoire (pas de recherche pour le Maroc).	Biologique : ID : SF < 15 µg/l ; IDA : SF < 15 µg/l + Hb diminuée.	26,8 % ID (Maroc : 30,9 % ; Côte d'Ivoire : 19,7 %). 15,9 % IDA (Maroc : 19,6 % ; Côte d'Ivoire : 11 %).
Lin <i>et al.</i> , 2006 (97) ^o Chine	Prospective (février-octobre 2000) Monocentrique	238 enfants tirés au sort parmi 1 006 : - exclusion : hémopathies, asthme, maladie musculaire, maladie osseuse, infection ou fièvre récentes, supplémentation par fer ; - H/F : 536/470 ; - âge 6-14 ans.	- Hb ; - FEP ; - SF.	67 ID (SF < 20 ; FEP < 0,9 ; Hb ≥ 12) : Hb 13,1 ± 0,8. 68 IDE (SF < 20 ; FEP > 0,9 ; Hb ≥ 12) : Hb 13,3 ± 0,7. 39 IDA (SF < 20 ; FEP > 0,9 ; Hb < 12) : Hb 11,5 ± 0,5. 64 Contrôles (tous paramètres normaux).
Vázquez López <i>et al.</i> , 2006 (98) Espagne	Prospective (juin 2001-juin 2004) Monocentrique	328 enfants ambulatoires admis dans le service d'hématologie : - exclusion : thalassémie ; - H/F : 212/156 ; - âge 4,4 ans [1-10].	- Anémie (Hb, VGM) microcytaire et 2 marqueurs sur 3 anormaux parmi SF↓, EP↑, CST↓ ; - contexte clinique.	60 IDA : Hb 9,2 ± 1,4. 58 COMBI (critères IDA et infection) : Hb 9,1 ± 1. 44 ACD (absence de critères IDA + infection) : Hb 9,8 ± 0,8. 206 NA (pas d'infection < 2 mois, préopératoire, pas de fer < 6 mois) : Hb 12,8 ± 0,9.
Ray <i>et al.</i> , 2007 (99) Ouganda	Prospective (janvier 1995-juin 1998) Monocentrique	134 enfants ambulatoires infectés par VIH : - exclusion : SF < 5 µg/l ; - âge : 9,17 mois ; - Hb : 9,4 ± 1,3 ; - inflammation (CRP > 5) : 54,7 % ; - inflammation (A1AGP > 1) : 78,6 %.	SF < 12 ou anémie microcytaire hypochrome (Hb < 11, VGM < 70, TCMH < 32,5).	IDA selon la définition par SF : 48,5 %. IDA selon la définition par paramètres hématologiques : 51,2 %.

ACD : *anemia of chronic disease* (anémie des maladies chroniques ou anémies inflammatoires) ; A1AGP : α1 glycoprotéines (g/l) ; BOM : biopsie ostéoméduleuse ; CRP : *C reactive protein* ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; EP : érythropoïèse ; FEP : *free erythro protoporphyrin* (protoporphyrines érythrocytaires libres) ; F : femme ; H : homme ; Hb : hémoglobine (g/dl) ; ID : *iron deficiency* (carence martiale) ; IDA : *iron deficiency anemia* (anémie par carence martiale) ; IDE : *iron deficiency erythropoiesis* ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; NA : non anémique ; NR : non renseigné ; SF : ferritine sérique (µg/l) ; VGM : volume globulaire moyen (µm³) ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; ° : études pour lesquelles il n'est pas possible de refaire les tableaux de contingence à partir des données transcrites dans l'article et qui ne donnent pas les courbes ROC..

II.2 Limites méthodologiques de ces études

Les limites méthodologiques relevées sur la majorité de ces études concernent les points suivants :

- L'inclusion des patients :
 - les critères pour poser le diagnostic d'anémie sont variables (valeurs d'hémoglobine différentes, utilisation d'autres paramètres comme l'hématocrite, utilisation de marqueurs complémentaires comme le VGM, etc.) ;
 - il s'agit de séries de cas ;
 - le caractère consécutif du recrutement des patients n'est pas souvent précisé.
- Les critères d'exclusion ne sont pas toujours décrits. Il n'est pas possible de savoir pour un certain nombre d'études si les facteurs habituellement associés à des variations du taux des RsTf, indépendamment de la carence martiale, ont été éliminés (hémolyse par exemple).
- La méthode diagnostique de la carence en fer :
 - les méthodes de référence utilisées pour le diagnostic de la carence en fer sont variables : quantification du fer médullaire, marqueurs biologiques tels que la ferritine sérique et d'autres marqueurs du métabolisme du fer (eux mêmes pouvant être pris en défaut par les situations inflammatoires), marqueurs hématologiques, appréciation clinique ;
 - quand elle est utilisée, l'analyse du fer contenu dans la moelle osseuse après coloration spécifique consiste en une évaluation, qui dépend de l'opérateur et de la quantité de matériel biologique obtenu par le myélogramme ou la ponction biopsie osseuse. Ses résultats ne sont que semi-quantitatifs (quantité de fer sous forme de nombre de croix), et la méthodologie utilisée dans les études est peu souvent décrite. Certains auteurs détaillent les définitions utilisées comme, par exemple, la quantité d'érythroblastes riches en fer (100), ou le nombre d'amas de fer extracellulaire par grain et le nombre de macrophages chargés de fer par lame (14).
- Les seuils diagnostiques :
 - les seuils diagnostiques de la ferritine ne sont pas déterminés *a priori* ;
 - les seuils diagnostiques des récepteurs solubles de la transferrine sont différents en fonction de l'origine ethnique ou du sexe (81) dans certaines études seulement. Les unités d'expression des résultats sont variables (en mg ou µg ou unités par litre), sans correspondance identifiée entre les unités.
- La qualité des données : les études pour lesquelles il n'est pas possible de refaire les tableaux de contingence ou pour lesquelles les courbes ROC ne sont pas communiquées sont signalées par « ° » dans les tableaux.

Toutes ces faiblesses méthodologiques ne permettent pas de conclure à un niveau de preuves élevé pour ces études, elles ont toutes été classées de niveau 4 (1 étant le niveau le plus élevé et 4 le niveau le plus bas).

II.3 Évaluation de la performance diagnostique des récepteurs solubles de la transferrine

Les résultats des sensibilités et spécificités par comparaison au test de référence sont détaillés dans le *Tableau 12* pour les études portant sur les situations inflammatoires, le *Tableau 13* pour celles sans contexte inflammatoire particulier, et dans le *Tableau 14* pour les études spécifiques des enfants.

Parmi les 14 études concernant l'identification d'une carence martiale en contexte d'inflammation, les résultats de sensibilité varient entre 25 % (1 étude à 25 %, 1 étude à 45 %, toutes les autres supérieures à 69 %) et 100 % pour la ferritine, et entre 50 % et 100 % pour les récepteurs solubles de la transferrine.

La spécificité varie entre 90 % et 100 % pour la ferritine, et entre 61 % et 100 % pour les récepteurs solubles de la transferrine.

La sensibilité de la ferritine est supérieure à celle des récepteurs solubles de la transferrine dans 3 études, inférieure dans 5 autres études, identique dans 1 étude. La sensibilité de la ferritine n'est pas testée ou la ferritine est le test de référence pour 5 études.

La ferritine semble conserver une meilleure spécificité que les récepteurs solubles de la transferrine (8 études en faveur de la ferritine, 1 étude où les spécificités ne sont pas différentes et 5 études où la spécificité de la ferritine n'est pas testée ou la ferritine est le test de référence).

Sur 6 études s'intéressant à l'index couplant récepteurs solubles et ferritine sérique, la sensibilité est meilleure pour l'index dans 4 études et pour la ferritine dans 2 études. La spécificité est meilleure pour l'index dans 1 étude, et équivalente entre les deux marqueurs dans 5 études.

Pour les 6 études qui s'intéressent au diagnostic de la carence martiale sans contexte inflammatoire particulier, et par comparaison à la ferritine sérique et à d'éventuels autres paramètres hématologiques, la sensibilité des récepteurs solubles de la transferrine varie entre 22 % et 85 %, la spécificité entre 63 % et 100 %.

Pour l'index récepteurs solubles de la transferrine/log ferritine, la sensibilité varie entre 81 % et 91 %, et la spécificité entre 60 % et 95 %.

Pour les enfants, les études sont majoritairement réalisées dans des pays dont l'environnement infectieux et/ou inflammatoire est différent de la population française. Elles comparent les récepteurs solubles de la transferrine à la ferritine sérique et aux autres paramètres hématologiques, mais jamais à la quantification du fer médullaire. Les résultats sont très hétérogènes, avec pour les récepteurs solubles de la transferrine des valeurs de sensibilité allant de 54 % à 100 % et de spécificité de 49 % à 92 %, et pour l'index récepteurs solubles de la transferrine/log ferritine, des valeurs de sensibilité entre 21 % et 100 %, et de spécificité entre 40 % et 100 %.

Tableau 12. Résultats des études portant sur les récepteurs solubles de la transferrine chez les adultes en situation d'inflammation.

Etudes	Méthode de référence	Ferritine ($\mu\text{g/l}$)	RsTf (mg/L)	RsTf/log ferritine	Autres résultats
Pettersson <i>et al.</i> , 1994 (77) Finlande	BOM + clinique	Se : 69 % Sp : 100 % Seuil : 60	Se : 85 % Sp : 100 % Seuil : 3,3	RsTf/SF : Se : 85 % Sp : 100 % Seuil : 30	
Baumann Kurer <i>et al.</i> , 1995 (78) Suisse	BOM	Se : 86 % Sp : 90 % Seuil : 30	Pas de données chiffrées		SF : meilleur paramètre prédictif ($r = 0,721$, $p = 0,0001$). Pouvoir prédictif des RsTf inférieur à celui de SF.
Punnonen <i>et al.</i> , 1997 (79) Finlande	BOM + clinique	Se IDA vs ACD : 98 % Sp IDA vs ACD : 98 % Se IDA+COMBI vs ACD : 91 % Sp IDA+COMBI vs ACD : 98 % Se COMBI vs ACD : 71 % Sp COMBI vs ACD : 98 % Seuil : 5 pour F, 15 pour H	Se IDA vs ACD : 94 % Sp IDA vs ACD : 94 % Se IDA + COMBI vs ACD : 94 % Sp IDA + COMBI vs ACD : 94 % Se COMBI vs ACD : 94 % Sp COMBI vs ACD : 94 % Seuil : 2,7	Se IDA vs ACD : 100 % Sp IDA vs ACD : 100 % Se IDA+COMBI vs ACD : 98 % Sp IDA + COMBI vs ACD : 100 % Se COMBI vs ACD : 94 % Sp COMBI vs ACD : 100 % Seuil : 1,5	Comparaison courbes ROC : RsTf distingue mieux COMBI et ACD que SF (AUC 0,98 vs 0,89 ; $p = 0,033$) et pour l'ensemble des patients (AUC 0,97 vs 0,95 ; p NR). RsTf/log SF distingue mieux ACD et COMBI que RsTf (AUC 1 vs 0,98 ; p NR) et que SF (0,89 ; p NR) et pour l'ensemble de la population (AUC 1 vs 0,98 et 0,95 pour RsTf et SF respectivement ; p NR).
Juncà <i>et al.</i> , 1998 (80) Espagne	BOM		Se : 50 % Sp : 73 % Seuil : 4,5		
Means <i>et al.</i> , 1999 (81) EU	BOM	Se : 25 % Sp : 99 % Seuil H : 22 et F : 10	Se : 71 % Sp : 74 % Seuil H : 30 nM et F : 28,1 nM		Algorithme séquentiel : utilisation de SF si < 25 et > 300 et RsTf entre les deux seuils. Se : 67 % Sp : 93 %.
Ruivard <i>et al.</i> , 2000 (14) France	BOM	Se : 76 % Sp : 97 % Eff : 74 % Seuil : 60	Se : 62 % Sp : 67 % Eff : 41 % Seuil : 800 U/l	RsTf/ferritine : Se : 81 % Sp : 97 % Eff : 78 % Seuil : 10 UI/ μg	Différence des courbes ROC entre SF et RsTf/log : SF ns.
Van Tellingen <i>et al.</i> , 2001 (82) Pays Bas	BOM	Se : 79,2 % Sp : 96,9 % Seuil : 32	Se : 63,2 % Sp : 80,6 % Seuil : 4,55	Se : 73,7 % Sp : 96,8 % Seuil : 1,5	En analyse multivariée, SF est le seul dosage qui prédit de façon indépendante et significative la carence en fer ($p < 0,001$).
Song <i>et al.</i> , 2001 (83) Corée	BOM	Se : 100 % Sp : 100 % Seuil : 12	Se : 100 % Sp : 76,9 % Seuil : 2,8		

Examens du métabolisme du fer dans les carences – Rapport d'évaluation

Études	Méthode de référence	Ferritine (µg/l)	RsTf (mg/L)	RsTf/log ferritine	Autres résultats
Joosten <i>et al.</i> , 2002 (84) Belgique	BOM et clinique	Se : 95 % Sp : 94 % Seuil : 50	Se : 68 % Sp : 61 % Seuil : 28,1 nmol/l		
Lee <i>et al.</i> , 2002 (85) Corée	BOM et clinique et CRP	<u>IDA vs ACD+ M²ACD :</u> Se : 94 % Sp : 98 % Seuil : 35	<u>IDA vs ACD+ M²ACD :</u> Se : 97 % Sp : 88 % Seuil : 1,86	<u>IDA vs ACD+ M²ACD :</u> Se : 100 % Sp : 98 % Seuil : 1,36	<u>IDA vs ACD+ M²ACD :</u> AUC SF 0,987/RsTf 0,936/RsTf/log SF 0,995 ns. <u>IDA vs COMBI :</u> AUC SF 0,870/RsTf 0,704/RsTf/log SF 0,865 ; p = 0,019 pour RsTf vs RsTf/log SF. <u>M IDA vs M ACD :</u> AUC SF 0,777/RsTf 0,543/RsTf/log SF 0,613 ; p < 0,05 SF vs RsTf et SF vs RsTf/log SF.
Fitzsimons <i>et al.</i> , 2002 (86) RU	BOM		Se : 93 % Sp : 92 % Seuil : 28,1 nmol/l		
Baillie <i>et al.</i> , 2003 (87) RU	BOM		<u>ACD :</u> Se : 86 % Sp : 69 % Eff : 75 % Seuil : 3,3	<u>RA :</u> Se : 75 % Sp : 100 % Eff : 94 % Seuil : 3,3	
Hanif <i>et al.</i> , 2005 (88) Pakistan	BOM		Se : 100 % Sp : 66,7 % Seuil : 3,05		
Lewis <i>et al.</i> , 2007 (89) ^o Malawi	BOM Sérologie HIV	Se : 45 % ; Sp : 98 % ; seuil : 70 Se : 70 % ; Sp : 75 % ; seuil : 500 HIV+ : Se : 20 % ; Sp 93 % ; seuil : 150 HIV- : Se : 90 % ; Sp 100 % ; Seuil : 70	Se : 60 % ; Sp : 64 % ; seuil : 8 HIV+ : Se : 50 % ; Sp : 65 % ; seuil : 8 HIV- : Se : 70 % ; Sp : 57 % ; seuil : 8	Se : 25 % ; Sp : 98 % ; seuil : 3,5 HIV+ : Se : 20 % ; Sp : 93 % ; seuil : 2,5 HIV- : Se : 60 % ; Sp : 100 % ; seuil : 2,5	

ACD : *anemia of chronic disease* (anémie des maladies chroniques) ; AUC : aire sous la courbe ROC ; BOM : biopsie ostéomédullaire ; COMBI : anémie mixte ; Eff : efficacité diagnostique ; EU : États-Unis ; F : femme ; H : homme ; ID : *iron deficiency* (carence martiale) ; IDA : *iron deficiency anemia* (anémie par carence martiale) ; N : normal ; NR : non renseigné ; ns : non significatif ; ROC : *receiver operating characteristics* ; RsTf : récepteurs solubles de la transferrine ; RU : Royaume-Uni ; Se : sensibilité ; SF : ferritine sérique ; Sp : spécificité.

Tableau 13. Résultats des études portant sur les récepteurs solubles de la transferrine en zone de forte prévalence de carence martiale.

Etudes	Test de référence	RsTf (mg/L)			RsTf/log ferritine	
Carriaga <i>et al.</i> , 1991 (43) EU	Hb, VGM, EPP, RCMI	<u>Anémiques</u> Se : 85 % Sp : NR Seuil : 8,5				
Casabellata <i>et al.</i> , 2007 (90) Italie	SF	<u>Contraception</u> Se : 33,3 % Sp : 94,7 % Eff : 72,9 % Seuil : 1,76	<u>Pas de contraception</u> Se : 43,6 % Sp : 84,6 % Eff : 73,4 % Seuil : 1,76		Contraception Se : 81 % Sp : 94,7 % Eff : 89,8 % Seuil : 1,5	Pas de contraception Se : 89,7 % Sp : 93,3 % Eff : 92,3 % Seuil : 1,5
		Pas d'augmentation du risque relatif d'une valeur anormale liée à la contraception OR 0,6 (0,27-1,35)			Pas d'augmentation du risque relatif d'une valeur anormale liée à la contraception OR 1,14 (0,59-2,2)	
Lin <i>et al.</i> , 2008 (91) Chine	SF, ZPP, Hb	<u>ID</u> Se : 75 % Sp : 68 % Seuil NR AUC ROC : 0,789	<u>IDE et IDA</u> Se : 79 % Sp : 63 % Seuil NR AUC ROC : 0,830		<u>ID</u> Se : 91 % Sp : 90 % Seuil NR AUC ROC : 0,944	<u>IDE et IDA</u> Se : 81 % Sp : 60 % Seuil NR AUC ROC : 0,833
Åkesson <i>et al.</i> , 1998 (92) Suède	SF Hb	Se : 71 % Sp : 100 % Seuil : 8,5				
Choi, 2005 (93) Corée	Fer SF Hb	<u>ID</u> Se : 21,9 % (29,3) Sp : 90,6 % (83,3) Seuil : 3,24 (2,8)	<u>IDE</u> Se : 26,7 % Sp : 90,6 % (83,3) Seuil : 3,24 (2,8)	<u>IDA</u> Se : 70,8 % (80,6) Sp : 90,6 % (83,3) Seuil : 3,24 (2,8)		
Blondé-Cyober <i>et al.</i> , 2010 (94) France	SF (seuil 50 µg/l)	Se : 73 % Sp : 83 % Seuil : 3,2			Se : 77 % ; Sp : 100 % ; seuil : 1,85	AUC ROC RsTf : 0,80 AUC ROC RsTf/SF : 0,92

AUC : aire sous la courbe ROC ; Eff : efficacité diagnostique ; EPP : protoporphyrines érythrocytaires ; EU : États-Unis ; Hb : hémoglobine ; ID : *iron deficiency* (carence martiale) ; IDA : *iron deficiency anemia* (anémie par carence martiale) ; IDE : *iron deficiency erythropoiesis* (érythropoïèse insuffisante par carence martiale) ; NR : non renseigné ; RCMI : *red cell mean index* ; ROC : *receiver operating characteristics* ; RsTf : récepteurs solubles de la transferrine ; Se : sensibilité ; SF : ferritine sérique ; Sp : spécificité ; VGM : volume globulaire moyen ; ZPP : zinc protoporphyrines.

Tableau 14. Résultats des études portant sur les récepteurs solubles de la transferrine chez les enfants.

Études	Test de référence	RsTf (mg/L)				RsTf/log ferritine		
Revel-Vilk <i>et al.</i> , 2000 (95) ^o Israël	Hb, SF, VGM	Se : 91 % [73] Sp : 67 % [79] Seuil : 5 [6]				RsTf/Ferritine : Se : 91 % Sp : 100 % Seuil : 350		
Zimmermann <i>et al.</i> , 2005 (96) Maroc/Côte d'Ivoire	Hb, SF	ID Se : 61 % Sp : 66 % Seuil : 8,5		IDA Se : 66 % Sp : 64 % Seuil : 8,5				
		Maroc : Se : 54 % Sp : 76 %	Côte d'Ivoire : Se : 82 % Sp : 52 %	Maroc : Se : 59 % Sp : 73 %	Côte d'Ivoire : Se : 88 % Sp : 49 %			
Vázquez López <i>et al.</i> , 2006 (98) Espagne	Hb FEP SF	IDA vs N Se : 100 % Sp : 92 % [100] Seuil : 2,5 [3]	COMBI vs N Se : 100 % Sp : 92 % [100] Seuil : 2,5 [3]	COMBI vs ACD Se : 100 % Sp : 73 % [100] Seuil : 2,5 [3]	IDA vs N Se : 100 % Sp : 95 % [100] Seuil : 2 [2,5]	COMBI vs N Se : 92 % [67] Sp : 96 % [94] Seuil : 2 [2,5]	COMBI vs ACD Se : 92 % [100] Sp : 100 % Seuil : 2 [2,5]	
Lin <i>et al.</i> , 2006 (97) Chine	Hb, VGM et 2 marqueurs sur 3 anormaux parmi SF, EP, CST	AUC ROC ID vs contrôle : 0,777 p ns AUC ROC IDE+IDA vs contrôle : 0,998 p ns Pas de différence observée en fonction de l'âge				AUC ROC ID vs contrôle : 0,983 p ns		
Ray <i>et al.</i> , 2007 (99) Ouganda	SF, TCMH, Hb, VGM	IDA définie par SF Se : 63 % Sp : 60 % Seuil : 3,74 AUC : 0,673 (p ns)		IDA définie par hémato Se : 69 % Sp : 60 % Seuil : 3,53 AUC : 0,710 (p ns)		Se : 21 % Sp : 40 % Seuil : 11,37		

ACD : *anemia of chronic disease* (anémie des maladies chroniques) ; AUC : aire sous la courbe ROC ; COMBI : anémie mixte ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; *erythro protoporphyrin* (protoporphyrines érythrocytaires) ; Eff : efficacité diagnostique ; FEP : *free erythro protoporphyrin* (protoporphyrines érythrocytaires libres) ; Hb : hémoglobine (g/dl) ; ID : *iron deficiency* (carence martiale) ; IDA : *iron deficiency anemia* (anémie par carence martiale) ; IDE : *iron deficiency erythropoiesis* (érythropoïèse insuffisante par carence martiale) ; N : normal ; ns : non significatif ; ROC : *receiver operating characteristics* ; RsTf : récepteurs solubles de la transferrine ; Se : sensibilité ; SF : ferritine sérique ; Sp : spécificité ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen.

III. CONCLUSION DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

La plupart des recommandations, rapports d'évaluation et conférences de consensus préconisent le dosage de la ferritine sérique pour le diagnostic d'une carence martiale.

En cas de contextes pathologiques particuliers (cancers, maladies inflammatoires chroniques intestinales et insuffisance rénale chronique) ou de suspicion clinique de carence avec une ferritine non basse, il est préconisé d'associer à la ferritine un autre marqueur du métabolisme du fer ou des paramètres hématologiques spécifiques. Les marqueurs du métabolisme du fer recommandés, dans cette situation, sont le fer sérique associé à la transferrine, ou le coefficient de saturation de la transferrine.

Aucune recommandation ne propose la prescription du fer sérique seul ni la prescription associée du fer sérique et de la ferritine sérique sans la transferrine.

Les situations d'anémie pendant la grossesse, chez les enfants et les adolescents sont moins consensuelles. Néanmoins, quand l'exploration du métabolisme du fer est recommandée, il s'agit encore de la ferritine sérique, parfois complétée par le fer sérique et la transferrine (ou coefficient de saturation de la transferrine).

La littérature originale sur les récepteurs solubles de la transferrine et l'index « récepteurs solubles de la transferrine/log ferritine » est d'un faible niveau de preuve. Elle montre des résultats très hétérogènes, et qui ne sont pas en faveur d'une bonne performance diagnostique des récepteurs solubles de la transferrine. Il apparaît que les unités sont variables entre les études sans correspondance de l'une à l'autre (mg/L, U/L, nmol/L). L'index récepteurs solubles de la transferrine/log ferritine pourrait être plus pertinent pour identifier une carence martiale dans un contexte inflammatoire que les récepteurs solubles de la transferrine seuls.

IV. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

IV.I Commentaires des professionnels sur la présentation de l'évaluation

En préambule, le GT regrette que les données sur les prescriptions hospitalières et les indications de prescription des marqueurs du métabolisme du fer (diagnostic ou surveillance de traitement, anémie ou surcharge, etc.) ne soient pas disponibles dans les bases de l'Assurance maladie.

Le GT souligne que l'anémie est le stade ultime de la carence martiale, et que dans un certain nombre de situations, il existe une carence martiale sans anémie.

Il propose donc de réfléchir à la stratégie de recherche d'une carence martiale de façon générale.

Cette recherche de carence martiale peut être motivée par des arguments biologiques (anémie, anomalies des indices érythrocytaires, microcytose vue sur l'hémogramme qui est donc le premier examen à réaliser) et/ou en présence de signes cliniques évocateurs d'anémie ou autres que ceux directement liés à l'anémie (asthénie chez une jeune femme, *postpartum*, **syndrome des jambes sans repos**).

Ainsi, le GT pense qu'un titre plus adapté serait : « Stratégie d'utilisation des marqueurs du métabolisme du fer lorsqu'une carence en fer est suspectée ».

Certains membres du GT soulèvent une question de terminologie à propos du terme « anémies inflammatoires », utilisé dans la version du rapport envoyé aux membres avant la réunion.

Le terme « anémie des maladies chroniques », utilisé dans la littérature, a été proposé, mais il a été fait remarqué que toutes les maladies chroniques ne s'accompagnent pas d'une inflammation (et réciproquement).

Il est donc proposé de distinguer :

- les anémies liées à une seule carence en fer, pour lesquelles l'interprétation des marqueurs du fer est simple ;
- les anémies dues à un syndrome inflammatoire qui associent de façon caractéristique une baisse du fer sérique, de la transferrine alors que la ferritine plasmatique est élevée ;
- les anémies qui surviennent dans un contexte pathologique plus complexe, pour lesquelles les modifications des marqueurs du fer peuvent être difficiles à interpréter, notamment lorsque sont associées une perte de fer, une inflammation, une insuffisance rénale, une dénutrition, etc. Un membre du groupe de travail rappelle des situations particulières qui rendent difficile le diagnostic d'une carence en fer sans qu'il y ait nécessairement de syndrome inflammatoire associé : diabète déséquilibré, hyperthyroïdie, hépatite cytolytique, etc. L'analyse des mécanismes multiples, associés à l'origine de ces anémies, nécessite donc une attention très particulière.

Le GT souligne la nécessité de tenir compte du contexte clinique et biologique pour interpréter les résultats des dosages des marqueurs du métabolisme du fer.

IV.2 Position du groupe de travail sur les marqueurs sériques à prescrire dans la recherche d'une carence martiale

IV.2.1 Choix de(s) marqueur(s)

1) La ferritine est le marqueur à doser

La position du GT est consensuelle : dans le but d'identifier une carence martiale, le marqueur à doser en première intention est la ferritine quel que soit le contexte clinique.

Une ferritine abaissée affirme le déficit et la carence martiale.

Le GT note que cette position est homogène avec celle des recommandations identifiées dans le rapport d'évaluation, et qu'il existe un besoin de standardisation des valeurs de référence de la ferritine (cf. *chapitre IV, 2*).

2) Pour le GT, il n'y a aucune indication à doser :

- le fer sérique seul ;
- conjointement le fer et la ferritine, sans la transferrine.

Il n'y a pas non plus d'indication à doser pour un même patient le fer, la transferrine et la ferritine en dehors des suspicions de surcharges en fer liées à une hémochromatose⁴ ou quand le dosage de la ferritine n'est pas assez contributif.

⁴ Note de la HAS : les surcharges en fer ne font pas partie du champ de cette évaluation.

- 3) D'autres marqueurs peuvent être utiles dans les situations plus complexes pour lesquelles le seul dosage de la ferritine n'est pas assez contributif, comme c'est le cas pour les maladies inflammatoires, les cancers, l'insuffisance rénale chronique par exemple (cf. partie III supra).

Il s'agit d'autres marqueurs du métabolisme fer ou d'examens plus spécifiques des pathologies concernées.

Ces autres marqueurs peuvent être :

- la *transferrine* et le *fer*, pour le calcul du *coefficient de saturation de la transferrine*. Un coefficient de saturation de la transferrine abaissé peut être en faveur d'une carence martiale.

Le coefficient de saturation de la transferrine est notamment utilisé pour les patients en insuffisance rénale chronique traités par agent stimulant l'érythropoïèse, afin d'instaurer ou d'augmenter la supplémentation en fer quand il est diminué :

- les *marqueurs de l'inflammation* (CRP par exemple) : en situation inflammatoire, elle est augmentée, tout comme la ferritine, alors que la transferrine est abaissée ;
- les *marqueurs de dénutrition* : l'albumine est diminuée en situation de dénutrition et d'inflammation, tout comme la transferrine.

En cas de difficulté d'interprétation, le GT conseille de répéter les dosages (3 mois après), dans le même laboratoire, pour identifier une éventuelle carence martiale en cours d'installation.

Le GT rappelle que l'analyse précise que la numération formule sanguine, notamment les indices érythrocytaires altérés par une carence en fer, peut être utile au diagnostic (microcytose, teneur corpusculaire en hémoglobine, concentration corpusculaire en hémoglobine, etc.) et doit être réalisée avant le dosage des marqueurs du fer.

4) Conditions de dosages

Le GT insiste pour que les marqueurs du métabolisme du fer soient dosés à distance d'une inflammation aiguë.

Si le fer est dosé (pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine), le prélèvement doit être réalisé le matin à jeun pour s'affranchir de la variabilité nyctémérale (variabilité pré analytique).

Si les dosages de certains marqueurs sont répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire.

5) Situations particulières

- *enfants de moins de 6 mois* : l'évolution physiologique de l'érythropoïèse influe sur les marqueurs du métabolisme du fer au-delà d'une éventuelle carence martiale, et rend les résultats des dosages des marqueurs du fer ininterprétables. Au-delà de 6 mois, la recherche d'une carence martiale est réalisée grâce aux dosages de l'hémoglobine et de la ferritine ;

- *adolescents* : du fait d'une utilisation rapide et importante du fer pour la croissance, la valeur seuil de la ferritine devrait être plus basse dans cette population ;

- *femmes enceintes* : le GT rappelle que les recommandations françaises ne mentionnent pas le dosage de la ferritine en présence d'une anémie pendant la grossesse, ce qui est discordant avec certaines recommandations internationales. Le GT conseille de ne pas réaliser de ferritine de façon systématique et de traiter par supplémentation en fer d'emblée les anémies non macrocytaires diagnostiquées à 28 semaines d'aménorrhée (SA).

IV.2.2 Dosage et détermination des seuils de la ferritine

En ce qui concerne le dosage de la ferritine en lui-même, il existe des variations, mais le coefficient de variation rapporté par les biologistes du GT se situe autour de 12 % pour l'ensemble des techniques, et autour de 5 % pour la plupart. Comparativement à l'ensemble des dosages de biologie médicale, ces variations sont plutôt faibles. Le GT conseille néanmoins de réaliser pour un même patient les dosages dans le même laboratoire.

En revanche, le GT insiste sur la question des seuils à partir desquels le diagnostic d'une carence martiale peut être posé en fonction de la population. En effet, la ferritine étant augmentée en situation d'inflammation indépendamment des réserves en fer, les seuils en deçà desquels le diagnostic de carence martiale est retenu sont plus hauts dans ce contexte. Le GT n'a pas souhaité fixer de seuil précis dans cette situation, mais plutôt un ordre de grandeur aux alentours de 50 à 60 ng/ml, voire de 100 ng/ml dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques intestinales ou de l'insuffisance rénale chronique dialysée. Le GT rappelle que le risque de contexte inflammatoire ou de situations pathologiques complexes est d'autant plus important que le sujet est âgé. L'appréciation du contexte personnel par le clinicien est essentielle.

Le GT rappelle que les valeurs normales pour les enfants et la femme enceinte sont mal définies.

De plus, le GT soulève le problème des normes de la ferritine données par les industriels qui commercialisent les kits de dosage, dont les références sont établies sur des populations non précisées et de faible échantillonnage, et celles indiquées par les laboratoires d'analyses médicales. Les limites inférieures permettant de définir la carence martiale peuvent être très différentes d'un kit à l'autre et d'un laboratoire à l'autre. Le GT estime nécessaire de parvenir à une standardisation des normes de la ferritine pour tous les laboratoires, en fonction de populations déterminées.

IV.2.3 Remarque

L'hémoglobinopathie la plus fréquente en France est l'alpha thalassémie (35 % de la population antillaise par exemple), mais celle-ci n'interfère pas avec les marqueurs du fer. Le diagnostic différentiel de la thalassémie est important à poser pendant la grossesse pour les implications potentielles en termes de conseil génétique.

IV.2.4 Perspectives

Un des membres du GT souligne le rôle émergent de l'hepcidine comme marqueur du métabolisme du fer ; le dosage de l'hepcidine est actuellement utilisé dans le domaine de la recherche, et pourrait contribuer dans l'avenir à une meilleure compréhension du métabolisme du fer en clinique.

Le GT demande de noter, dans les perspectives du rapport, la nécessité d'une standardisation des valeurs normales des dosages de la ferritine.

Le GT souligne que le rapport est centré sur la stratégie de diagnostic biologique d'une carence en fer, mais ne détaille pas les situations cliniques autres que l'anémie qui doivent faire chercher une carence en fer, ni les autres situations cliniques qui relèvent d'une exploration du métabolisme du fer en général. Il cite deux situations cliniques pour lesquelles il serait utile de réfléchir à la stratégie d'exploration du métabolisme du fer (l'anémie après intervention chirurgicale et le suivi d'un traitement par supplémentation martiale), et d'une façon plus large, à toutes les situations cliniques pour lesquelles une perturbation du métabolisme du fer doit ou ne doit pas être évoquée quelle qu'en soit la nature.

IV.3 Position du groupe de travail sur la place des récepteurs solubles de la transferrine dans la recherche d'une carence martiale

Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine n'est pas utilisé en pratique courante. Le GT est d'accord avec les conclusions de l'analyse de la littérature qui conclut à l'absence d'avantage de ce marqueur.

Le GT est consensuel sur l'absence d'indication des récepteurs solubles de la transferrine dans la stratégie d'exploration d'une carence martiale, même en situation complexe.

Les rares indications des récepteurs solubles de la transferrine relève de l'hématologie spécialisée.

Au final, si une carence martiale est recherchée, le groupe de travail propose de doser la ferritine sérique quelle que soit la situation clinique (en dehors de la grossesse et de l'enfant de moins de 6 mois), et rappelle que l'exploration commence par l'hémogramme.

Une standardisation des normes pour la ferritine est indispensable pour en interpréter correctement les résultats. De plus, la normale inférieure de la ferritine devrait être appréciée selon le contexte (âge, sexe, inflammation).

Le cas échéant, en situation complexe (inflammation, insuffisance rénale chronique, etc.), le dosage du fer sérique et de la transferrine pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine peut être utile, de même que des marqueurs de l'inflammation, des marqueurs de dénutrition ou des examens spécifiques du contexte clinique. Dans cette situation, le dosage du fer sérique et de la transferrine doit être réalisé le matin et à jeun, pour s'affranchir de la variabilité préanalytique.

Les marqueurs du fer ne devraient pas être dosés en situation d'inflammation aiguë. Il n'y a pas d'indication à doser le fer sérique seul et le couple fer sérique + ferritine.

Les récepteurs solubles de la transferrine n'ont pas d'indication en dehors de rares situations en hématologie spécialisée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- En conclusion, en se fondant sur l'analyse critique de la littérature et sur la position argumentée d'un groupe multidisciplinaire d'experts, les marqueurs du métabolisme du fer à doser, afin de rechercher une carence en fer sont :

- en première intention, la ferritine sérique : une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer, et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas ;

- si besoin (situations d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique et en cas d'incertitude diagnostique avec le dosage de la ferritine), le fer sérique et la transferrine conjointement pour déterminer le coefficient de saturation de la transferrine. Dans ces situations, un coefficient de saturation de la transferrine très bas (discordant avec une ferritine non basse) peut aider au diagnostic d'une carence martiale.

Des variations des marqueurs du fer indépendamment de ses réserves peuvent être observées en cas de cytolysse hépatique, d'éthylisme, de diabète déséquilibré, de certains syndromes métaboliques, de dénutrition par exemple. L'utilisation de paramètres biologiques tels que des marqueurs de l'inflammation ou des marqueurs plus spécifiques de la pathologie peuvent alors être utiles.

Dans tous les cas, l'hémogramme et le contexte clinique doivent être pris en compte dans l'analyse des résultats des marqueurs du métabolisme du fer.

Il paraît nécessaire de respecter certaines conditions de prélèvement : les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë ; en cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ; s'ils sont dosés, le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun.

L'interprétation des résultats des marqueurs du métabolisme du fer n'est pas consensuelle pendant la grossesse et chez l'enfant.

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de doser :

- le fer sérique seul ;
- le fer sérique et la ferritine sérique (sans la transferrine) ;
- les récepteurs solubles de la transferrine, en dehors de rares situations qui relèvent d'une prise en charge spécialisée.

- En perspective, ce rapport, qui est centré sur la démarche du diagnostic biologique d'une carence martiale, pourrait être complété par un travail d'identification des différentes situations cliniques relevant ou non d'une analyse du métabolisme du fer. En effet, bien que les données de codage ne précisent pas la situation clinique ayant motivé la prescription, il est néanmoins possible que certaines situations ne justifient pas d'une prescription de marqueurs du fer (information apportée par certains membres du groupe de travail), et pourraient faire l'objet d'une mise au point.

Enfin, le groupe de travail a insisté sur la nécessité de standardiser les valeurs de référence de ferritine sérique indiquées par les laboratoires d'analyses médicales et données par les industriels qui commercialisent les kits de dosage. En effet, il existe une grande dispersion des limites inférieures du dosage de la ferritine sérique permettant de définir la carence martiale (objectivées par un travail récent de la Société française de biologie clinique). Il serait utile de préciser ces seuils, en particulier en fonction du contexte clinique (âge, sexe, présence d'une inflammation).

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en termes de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à ce rapport d'évaluation.

Position argumentée de professionnels de santé

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec la participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est

envoyé aux membres du groupe de travail, avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, etc.), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte-rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumentée des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant, selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et celle de la Commission sont présentes sur le site internet de la HAS.

II. MÉTHODE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 15. Stratégie d'interrogation documentaire des bases Medline, Embase et Pascal et résultats.

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
DIAGNOSTIC DE L'ANÉMIE par FERRITINE			
Recommandations		janv. 1990 – juil. 2010	96
Étape 1	(anaemi*/ti OR anemi*/ti OR anemia/de) AND (ferritins/blood OR ferritins/diagnostic use)/de OR (anaemi*/ti OR anemi*/ti OR anemia/de) AND ((diagnos* OR screen* OR investig*t* 'R monitor* OR marker* OR biomarker*)/ti OR (laboratory techniques 'and' procedures OR blood chemical		

	analysis OR hematologic tests OR chemistry, clinical)/de) AND (ferritin*/ti,ab OR ferritins/de) OR anemia/diagnosis/de AND (ferritin*/ti,ab OR ferritins/de)		
ET			
Étape 2	guide*/ti,ab OR recommendation*/ti,ab OR recommandation*/ti,ab OR standard*/ti OR manual/ti OR health planning guidelines/de OR guideline/tp OR practice guideline/tp OR consensus/ti OR consensus conference*/ti,ab OR consensus statement*/ti,ab OR consensus development conference/tp OR consensus development conference, NIH/tp OR technical report/tp OR Government Publications/tp		
DIAGNOSTIC DE L'ANÉMIE par TRANSFERRINE			
Recommandations		janv. 1990 – juil. 2010	15
Étape 3	((anaemi* OR anemi*)/ti OR anemia/de) AND (transferrin/blood OR transferrin/diagnostic use)/de OR ((anaemi* OR anemi*)/ti OR anemia/de) AND ((diagnos* OR screen* OR investig*t* 'R monitor* OR marker* OR biomarker*)/ti OR (laboratory techniques 'and' procedures OR blood chemical analysis OR hematologic tests OR chemistry, clinical)/de) AND (transferrin*/ti,ab OR (transferrin OR receptors, transferrin)/de) OR anemia/diagnosis/de AND (transferrin*/ti,ab OR (transferrin OR receptors, transferrin)/de)		
ET			
Étape 2			
Méta-analyses/Revue systématique		janv. 1990 – juil. 2010	0
Étape 3			
ET			
Étape 4	metaanalys*/ti,ab OR meta analys*/ti,ab OR meta-analysis/tp OR systematic* review*/ti,ab OR revue* systematique*/ti,ab OR Cochrane Database Syst Rev/jn OR Health Technol Assess Rep/jn		
Essais cliniques		janv. 1990 – juil. 2010	155
Étape 3			
ET			
Étape 5	random*/ti,ab OR single-blind method/de OR double-blind method/de OR randomized controlled trial/de OR randomized controlled trial/tp OR random allocation/de OR cross-over studies/de OR controlled clinical trial/tp OR multicenter study/tp OR multicenter study/de OR case control/ti,ab OR case-control studies/de OR clinical trial/tp OR comparative study/tp OR clinical trial*/ti,ab OR essai* clinique*/ti,ab		
Études de cohorte		janv. 1990 – juil. 2010	32
Étape 3			
ET			
Étape 6	cohort*/ti OR longitudinal studies/de OR follow-up studies/de OR cohort studies/de		

Autres revues de la littérature		janv. 1990 – juil. 2010	74
Étape 3			
ET			
Étape 7	review/ti OR revue/ti OR review/pt OR bibliographie/de OR revue de la littérature/de		
Performances diagnostiques du marqueur		janv. 1990 – juil. 2010	77
Étape 3			
ET			
Étape 8	specific*/ti OR sensitiv*/ti OR sensib*/ti OR sensitivity and specificity/de OR predictive value/ti,ab OR valeur predictive/ti,ab OR false positive reactions/de OR false negative reactions/de OR false positive/ti,ab OR false negative/ti,ab OR faux positif*/ti,ab OR faux négatif*/ti,ab OR reproducibility of results/de OR reproducibility/ti,ab OR reproductib*/ti,ab OR reliability/ti,ab OR reliable/ti,ab OR fiable*/ti,ab OR fiabilité*/ti,ab OR predictive value of tests/de OR reference standards/de OR observer variation/de OR evaluation studies/tp		
DIAGNOSTIC DE LA CARENCE MARTIALE par FERRITINE			
Recommandations		janv. 1990 – nov. 2010	71
Étape 9	(iron deficien*/ti,ab OR iron/deficiency/de OR (iron/de AND deficiency diseases/de) OR (iron/ti,ab AND deficiency diseases/de) OR (fer/ti AND carence*/ti) OR carence* martiale*/ti,ab OR carence* fer/ti,ab) AND (ferritins/blood/de OR ferritins/diagnostic use/de) OR (iron deficien*/ti,ab OR iron/deficiency/de OR (iron/de AND deficiency diseases/de) OR (iron/ti,ab AND deficiency diseases/de) OR (fer/ti AND carence*/ti) OR carence* martiale*/ti,ab OR carence* fer/ti,ab) AND (diagnos*/ti OR screen*/ti OR investigat*/ti OR monitor*/ti OR marker*/ti OR biomarker*/ti OR laboratory techniques 'and' procedures/de OR blood chemical analysis/de OR hematologic tests/de OR chemistry, clinical/de) AND (ferritin*/ti,ab OR ferritins/de) OR (iron/ti,ab OR iron/de) AND deficiency diseases/diagnosis/de AND (ferritin*/ti,ab OR ferritins/de)		
ET			
Étape 2			
DIAGNOSTIC DE LA CARENCE MARTIALE par TRANSFERRINE			
Recommandations		janv. 1990 – nov. 2010	16
Étape 10	(iron deficien*/ti,ab OR iron/deficiency/de OR (iron/de AND deficiency diseases/de) OR (iron/ti,ab AND deficiency diseases/de) OR (fer/ti AND carence*/ti) OR carence* martiale*/ti,ab OR carence* fer/ti,ab) AND (transferrin/blood/de OR transferrin/diagnostic use/de)		

	OR (iron deficien*/ti,ab OR iron/deficiency/de OR (iron/de AND deficiency diseases/de) OR (iron/ti,ab AND deficiency diseases/de) OR (fer/ti AND carence*/ti) OR carence* martiale*/ti,ab OR carence* fer/ti,ab) AND (diagnos*/ti OR screen*/ti OR investigat*/ti OR monitor*/ti OR marker*/ti OR biomarker*/ti OR laboratory techniques 'and' procedures/de OR blood chemical analysis/de OR hematologic tests/de OR chemistry, clinical/de) AND (transferrin*/ti,ab OR transferrin/de OR receptors, transferrin/de) OR (iron/ti,ab OR iron/de) AND deficiency diseases/diagnosis/de AND (transferrin*/ti,ab OR transferrin/de OR receptors, transferrin/de)		
ET			
Étape 2			
Méta-analyses / Revues systématiques		janv. 1990 – janv. 2011	0
Étape 10			
ET			
Étape 4			
Essais cliniques		janv. 1990 – janv. 2011	64
Étape 10			
ET			
Étape 5			
Études de cohorte		janv. 1990 – janv. 2011	14
Étape 10			
ET			
Étape 6			
Autres revues de la littérature		janv. 1990 – janv. 2011	34
Étape 10			
ET			
Étape 7			
Performances diagnostiques du marqueur		janv. 1990 – janv. 2011	41
Étape 10			
ET			
Étape 8			
DIAGNOSTIC DE LA CARENCE MARTIALE			
AUTRES RECOMMANDATIONS			
Recommandations		janv. 1990 – nov. 2010	46
Étape 11	(iron deficien*/ti,ab OR iron/deficiency/de OR (iron/de AND deficiency diseases/de) OR (iron/ti,ab AND deficiency diseases/de) OR (fer/ti AND carence*/ti) OR carence* martiale*/ti,ab OR carence* fer/ti,ab) AND (diagnos*/ti OR screen*/ti OR investigat*/ti OR monitor*/ti OR marker*/ti OR biomarker*/ti OR laboratory techniques 'and' procedures/de OR blood chemical analysis/de OR hematologic tests/de OR chemistry, clinical/de) OR OR		

	(iron/ti,ab OR iron/de) AND deficiency diseases/diagnosis/de NOT ((Etape 9 AND Etape 2) OR (Etape 10 AND Etape 2))		
ET			
Étape 2			

ti : titre ; ab : résumé ; tp : type de publication ; de : descripteur ; jn : revue ; * : troncature.

Liste des sites consultés :

Adelaide Health Technology Assessment ;
 Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) ;
 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ;
 Agence santé publique Canada ;
 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ;
 Alberta Heritage Foundation for Medical Research ;
 Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSCN) ;
 Australian Council on Healthcare Standards ;
 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP) ;
 Banque de données en santé publique (BDSP) ;
 British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ;
 Bibliothèque interuniversitaire de médecine (BIUM) ;
 Bibliothèque médicale Lemanissier ;
 Blue Cross Blue Shield Association ;
 BMJ Clinical Evidence ;
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ;
 Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMef) ;
 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ;
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) ;
 Centre for Clinical Effectiveness ;
 Centre for Reviews and Dissemination (CRD) ;
 Clinical Knowledge Summaries (CKS) ;
 CMA Infobase ;
 Cochrane Library ;
 College of Physicians and Surgeons of Alberta ;
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) ;
 Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) ;
 Documentation française ;
 Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD) ;
 Expertise collective de l'INSERM ;
 GP Guidance Database ;
 Guidelines Advisory Committee ;
 Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia ;
 Guidelines International Network (GIN) ;
 Haute Autorité de Santé (HAS) ;
 Institut de veille sanitaire (INVS) ;
 Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
 Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) ;
 Medical Services Advisory Committee (MSAC) ;
 Ministère de la Santé ;
 National Guideline Clearinghouse (NGC) ;
 National Horizon Scanning Centre ;
 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ;
 National Library for Health ;
 New Zealand Guidelines group ;

New Zealand Health Technology Assessment ;
NHS Health Technology Assessment Programme ;
Ontario Health Technology Advisory Committee ;
PRODIGY ;
RefCISP ;
Santé Canada ;
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ;
Singapore Ministry of Health ;
Société française de médecine générale (SFMG) ;
Société française d'hématologie ;
Toward Optimized Practice Alberta Doctors ;
Trip Database ;
U.S. Preventive Services Task Force ;
UK Department of Health (DoH) ;
VA Technology Assessment Program VATAP ;
US Department of Veterans Affairs ;
Vidal recos.

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Hématologie en pratique courante. *Concours Med* 1996;118(Suppl 40):43-52.
2. Leporrier M, Seguin A. Anémie par carence martiale. *Rev Prat* 2004;54(2):217-23.
3. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Besoins, carences et suppléments en vitamines et minéraux. In: *Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage*. Paris: Inserm - Expertise collective; 1999. p. 33-72.
4. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008;13(4):393-404.
5. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):319-32.
6. Beaumont C, Girot R. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. *Encycl Med Chir Hématologie* 2010;13-000-P-20.
7. Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. *Encycl Med Chir Hématologie* 2009;13-006-D-50.
8. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008;99(Suppl 3):S2-9.
9. Vernet M. Le récepteur de la transferrine : rôle dans le métabolisme du fer et intérêt en biologie clinique. *Ann Biol Clin* 1999;57(1):9-17.
10. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001. http://www.who.int/nutrition/publications/en/da_assessment_prevention_control.pdf
11. Pautas E, Chambon-Pautas C, Gouronnec A. Anémie du sujet âgé. *Encycl Méd Chir Traité de médecine AKOS* 2004;3-1128.
12. Dubois RW, Goodnough LT, Ershler WB, van Winkle L, Nissenson AR. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006;22(2):385-95.
13. Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC. Hématologie et transfusion. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
14. Ruivard M, Boursiac M, Mareynat G, Sapin AF, Gerbaud L, Derumeaux H, *et al.* Diagnostic de la carence en fer : évaluation du rapport «récepteur soluble de la transferrine/ferritine». *Rev Med Int* 2000;21(10):837-43.
15. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/978924_1596107.pdf
16. Institut de veille sanitaire. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères

- du Programme national nutrition santé (PNNS). Saint-Maurice: INVS; 2007. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf
17. Bourrillon A, Chouraqui JP, Dehan M, Lechevallier J, Chantepie A, Job-Deslandre C, *et al.* Anémie en pédiatrie. In: Bourrillon A, Chouraqui JP, Dehan M, Lechevallier J, Chantepie A, Job-Deslandre C, *et al.*, ed. Pédiatrie pour le praticien. 5^e éd. Paris: Masson; 2008. p. 373-380.
18. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prise en charge des ménométrorragies en préménopause. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: CNGOF; 2008. http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/081204RPC_menometro.pdf
19. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev* 2002;13(1):1-29.
20. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001;4(2B):537-45.
21. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
22. Katodritou E, Christakis J. Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease. *HAEMA* 2006;9(1):45-55.
23. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370(9586):511-20.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7(2):145-53.
25. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992;38(1-2):111-7.
26. National Comprehensive Cancer Network. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington: NCCN; 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf
27. Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant-analysis approach for differentiation. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3):590-6.
28. Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 3):221-30.
29. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(11):599-610.
30. Haute Autorité de Santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf
31. Cook JD. Iron-deficiency anaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7(4):787-804.
32. Wiltink WF, Kruithof J, Mol C, Bos MG, van Eijk HG. Diurnal and nocturnal variations of the serum iron in normal subjects. *Clin Chim Acta* 1973;49(1):99-104.

33. Romslo I, Talstad I. Day-to-day variations in serum iron, serum iron binding capacity, serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin concentrations in anaemic subjects. *Eur J Haematol* 1988;40(1):79-82.
34. Fiet J, Passa P, Dubos G, Tabuteau F, Dreux C. Etude des valeurs de référence et du cycle nyctéméral du fer sérique. *Ann Biol Clin* 1977;35(4):305-13.
35. Wisser H, Breuer H. Circadian changes of clinical chemical and endocrinological parameters. *J Clin Chem Clin Biochem* 1981;19(6):323-37.
36. Favier A, Ruffieux D. Physiological variations of serum levels of copper, zinc, iron and manganese. *Biomed Pharmacother* 1983;37(9-10):462-6.
37. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, *et al.* Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59(2):149-55.
38. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996;63(2):103-35.
39. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92(2):73-82.
40. Chouliaras GL, Premetis E, Tsiftis G, Drosatou P, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, *et al.* Serum transferrin receptors: distribution and diagnostic performance in pre-school children. *Blood Cells Mol Dis* 2009;43(2):163-8.
41. Ooi CL, Lepage N, Nieuwenhuys E, Sharma AP, Filler G. Pediatric reference intervals for soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index. *World J Pediatr* 2009;5(2):122-6.
42. Von Schmiesing A, Schmidt SA, Kratzer W, Mason RA, Imhof A, Steinbach G, *et al.* Determination of reference values for the soluble transferrin receptor (sTfR) on a cross sectional population sample. *Clin Lab* 2009;55(5-6):193-9.
43. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6):1077-81.
44. Rees DC, Williams TN, Maitland K, Clegg JB, Weatherall DJ. Alpha thalassaemia is associated with increased soluble transferrin receptor levels. *Br J Haematol* 1998;103(2):365-9.
45. Skarmoutsou C, Papassotiriou I, Traeger-Synodinos J, Stamou H, Ladis V, Metaxotou-Mavrommati A, *et al.* Erythroid bone marrow activity and red cell hemoglobinization in iron-sufficient β -thalassemia heterozygotes as reflected by soluble transferrin receptor and reticulocyte hemoglobin content. Correlation with genotypes and Hb A₂ levels. *Haematologica* 2003;88(6):631-6.
46. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Biologie médicale. Nomenclature des actes. Paris: CNAMTS; 2011.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/f_o/nabm/DOC.pdf
47. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. 05BIO1. Acide urique, glucose, urée, créatinine, fer, ferritine, CRP, bilirubine totale, calcium total, sodium, potassium, bicarbonates. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/595c4e8256d5d4abf758c281b62c506f.pdf

48. Caisse nationale de l'assurance maladie, Robba L, Kuhn AF, Vielfaure N, Rigollot N. Les données 2007 du codage de la biologie médicale. Points de repère 2008;(19).

49. British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee. Investigation and management of iron deficiency. Victoria: British Columbia Medical Association; 2010. http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/iron_deficiency.pdf

50. Institute for Clinical Systems Improvement. Preventive services for children and adolescents. Bloomington: ICSI; 2010. http://www.icsi.org/preventive_services_for_children_guideline/preventive_services_for_children_and_adolescents_2531.html

51. NHS Clinical Knowledge Summaries. Anemia - iron deficiency. London: CKS; 2009. http://www.cks.nhs.uk/clinical_topics/by_clinical_specialty/haematology

52. British Society of Gastroenterology, Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2000;46(Suppl 4):IV1-5.

53. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR 1998;47(RR-3):1-36.

54. Ontario Association of Medical Laboratories. Guidelines for the use of serum tests of iron stores. Guidelines for Clinical Laboratory Practice. Ontario: OAML; 1995. <http://www.oaml.com/PDF/CLP001.pdf>

55. Institute for Clinical Systems Improvement. Routine prenatal care. Bloomington: ICSI; 2010. http://www.icsi.org/prenatal_care_4/prenatal_care_routine_full_version_2.html

56. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol 2008;112(1):201-7.

57. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf>

58. U.S. Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for iron deficiency anemia. In: The guide to clinical preventive services 2009. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: AHRQ; 2009. p. 145-147.

59. Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_argumentaire.pdf

60. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Recommandation nationale relative aux soins prénatals : une base pour un itinéraire clinique de suivi des grossesses. KCE reports 6B. Bruxelles: KCE; 2004. http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3461&CREF=4065

61. American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and

- darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4996-5010.
62. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Beguin Y, Kaltwasser P, *et al.* Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):731-7.
63. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(12):1545-53.
64. Japanese Society for Dialysis Therapy, Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, *et al.* 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apheresis Dial* 2010;14(3):240-75.
65. White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, *et al.* Clinical Practice Guidelines for evaluation of anemia. *Kidney Int* 2008;74(Suppl 110):S4-6.
66. UK Renal Association. Clinical practice guidelines: complications in cardiovascular disease. London: UK Renal Association; 2007.
67. National Kidney Foundation. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S86-108.
68. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults 2006. <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/index.htm> [consulté en 08/2008].
69. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease. London: Royal College of Physicians; 2006.
70. Caring for Australasians with Renal Impairment. The CARI guidelines. Haematological targets. Iron. Westmead: CARI; 2006. http://www.cari.org.au/DIALYSIS_bht_publiched/Iron.pdf
71. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c6dd38658b27f2a43e08f65d6269337c.pdf
72. European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2).
73. Centre for Clinical Effectiveness, Turner T. Diagnosing iron deficiency in patients with chronic renal failure. Clayton: CCE; 2003. <http://www.mihsr.monash.org/cce/res/pdf/b/1004ca.pdf>
74. UK Renal Association. Treatment of adults and children with renal failure. Standards and audit measures. London: Royal College of Physicians; 2002.
75. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993;85(4):787-98.
76. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an

index of iron stores. *N Engl J Med* 1974;290(22):1213-6.

77. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol* 1994;33(8):740-4.

78. Baumann Kurer S, Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anaemia. *Br J Haematol* 1995;91(4):820-6.

79. Punnonen K, Irljala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89(3):1052-7.

80. Juncà J, Fernández-Avilés F, Oriol A, Navarro JT, Millá F, Sancho JM, *et al.* The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Haematologica* 1998;83(8):676-80.

81. Means RT, Allen J, Sears DA, Schuster SJ. Serum soluble transferrin receptor and the prediction of marrow aspirate iron results in a heterogeneous group of patients. *Clin Lab Haematol* 1999;21(3):161-7.

82. Van Tellingen A, Kuenen JC, de Kieviet W, van Tinteren H, Kooi MLK, Vasmel WLE. Iron deficiency anaemia in hospitalised patients: value of various laboratory parameters. Differentiation between IDA and ACD. *Neth J Med* 2001;59(6):270-9.

83. Song JS, Park W, Bae SK, Kim SS, Lee YH, Choi JW, *et al.* The usefulness of serum transferrin receptor and ferritin for assessing anemia in rheumatoid arthritis: comparison with bone marrow iron study. *Rheumatol Int* 2001;21(1):24-9.

84. Joosten E, van Loon R, Billen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. *Am J Hematol* 2002;69(1):1-6.

85. Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, Lee HK, Kim BK. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. *Clin Chem* 2002;48(7):1118-21.

86. Fitzsimons EJ, Houston T, Munro R, Sturrock RD, Speekenbrink ABJ, Brock JH. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47(2):166-71.

87. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003;25(6):353-7.

88. Hanif E, Ayyub M, Anwar M, Ali W, Bashir M. Evaluation of serum transferrin receptor concentration in diagnosing and differentiating iron deficiency anaemia from anaemia of chronic disorders. *J Pak Med Assoc* 2005;55(1):13-6.

89. Lewis DK, Whitty CJM, Epino H, Letsky EA, Mukiibi JM, van den Broek NR. Interpreting tests for iron deficiency among adults in a high HIV prevalence African setting: routine tests may lead to misdiagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101(6):613-7.

90. Casabellata G, di Santolo M, Banfi G, Stel G, Gonano F, Cauci S. Evaluation of iron deficiency in young women in relation to oral contraceptive use. *Contraception* 2007;76(3):200-7.

91. Lin XM, Zhang J, Zou ZY, Long Z, Tian W. Evaluation of serum transferrin receptor for iron deficiency in women of child-bearing

- age. Br J Nutr 2008;100(5):1104-8.
92. Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. Am J Clin Nutr 1998;68(6):1241-6.
93. Choi JW. Sensitivity, specificity, and predictive value of serum soluble transferrin receptor at different stages of iron deficiency. Ann Clin Lab Sci 2005;35(4):435-9.
94. Blondé-Cynober F, Cassereau C, Morineau G, Etienne S, Bouillanne O, Lakroun S, *et al.* Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés. Ann Biol Clin 2010;68(5):569-75.
95. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, *et al.* Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Eur J Pediatr 2000;159(8):585-9.
96. Zimmermann MB, Molinari L, Staubli-Asobayire F, Hess SY, Chaouki N, Adou P, *et al.* Serum transferrin receptor and zinc protoporphyrin as indicators of iron status in African children. Am J Clin Nutr 2005;81(3):615-23.
97. Lin XM, Ji CY, Liu WJ, Long Z, Shen XY. Levels of serum transferrin receptor and its response to Fe-supplement in Fe-deficient children. Br J Nutr 2006;96(6):1134-9.
98. Vázquez López MA, Lendinez Molinos F, Leyva Carmona M, Carracedo Morales A, Muñoz Vico FJ, López Muñoz J, *et al.* Serum transferrin receptor in children: usefulness for determining the nature of anemia in infection. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28(12):809-15.
99. Ray A, Ndugwa C, Mmiro F, Ricks MO, Semba RD. Soluble transferrin receptor as an indicator of iron deficiency in HIV-infected infants. Ann Trop Pediatr 2007;27(1):11-6.
100. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, *et al.* Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. Arch Intern Med 2002;162(4):445-9.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur

www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-128493-7