

Nathalie MARIO^{1,*} et Pascal PERNET¹

Quels marqueurs pour le bilan martial ?

RÉSUMÉ

En dépit de l'évolution récente des connaissances sur la régulation de l'homéostasie du fer, les marqueurs disponibles pour l'étude du statut martial ont peu évolué. Le diagnostic de la carence en fer repose principalement sur le dosage de la ferritine. Une ferritine basse (< 15 µg/L) suffit au diagnostic mais une ferritine normale doit faire doser une protéine de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C réactive). Le récepteur soluble de la transferrine et les paramètres érythrocytaires peuvent apporter une aide au diagnostic. Le dépistage de la surcharge en fer repose sur l'augmentation de la saturation de la transferrine (> 45 %). Le diagnostic est confirmé par un second dosage associé à un dosage de ferritine (femme > 200 µg/L, homme > 300 µg/L) et se poursuit par l'étude génétique.

MOTS-CLÉS

Déficit en fer, ferritine, transferrine, récepteur soluble transferrine, hémochromatose

Which markers for iron status assessment?

SUMMARY

Despite recent insights into iron homeostasis regulation, new markers for iron status assessment are scarce. Ferritin is still the key marker for iron deficiency diagnosis. Low ferritin concentration (< 15 µg/L) is enough for diagnosis although, if ferritin is in the normal range, an acute phase protein measurement (C reactive protein) is needed. Soluble transferrin receptor and erythrocytes indices may help for diagnosis as well. Screening for hemochromatosis relies on a transferrin saturation above 45 %. Diagnosis confirmation requires a control measurement associated with a ferritin measurement (women > 200 µg/L, men > 300 µg/L) and is completed by genotypic testing.

KEYWORDS

Iron deficiency, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor, hemochromatosis

I - Introduction

Le fer de l'organisme est continuellement recyclé entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse) et de stockage (foie) ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaires (1). L'absorption intestinale du fer est assurée par les entérocytes situés au sommet des villosités duodénales. Elle fait intervenir un grand nombre de protéines récemment identifiées incluant des réductases (Dcytb), des oxydases (héphaestine) et des transporteurs membranaires (DMT1, ferroportine) (2). La majorité des cellules acquiert le fer, par interaction avec des récepteurs membranaires spécifiques, à partir du plasma où il est lié à la transferrine. L'homéostasie du fer repose sur les régulations fines de son absorption intestinale et de son recyclage macrophagique. La protéine HFE, dont les mutations sont responsables de la forme majoritaire d'hémochromatose primitive,

et l'hepcidine, un peptide synthétisé par les hépatocytes et contrôlé par le fer, jouent un rôle essentiel dans cette homéostasie (3). En dépit de l'identification de ces mécanismes de régulation au cours des dix dernières années, les marqueurs biochimiques et hématologiques disponibles pour l'étude du statut martial ont peu évolué. Le diagnostic de la carence en fer repose toujours sur le dosage de la ferritine mais il peut être désormais complété par le dosage du récepteur soluble de la transferrine (RsTf) et par la détermination du contenu en hémoglobine (Hb) des réticulocytes. Le diagnostic de la surcharge se fait sur l'élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) et se complète aujourd'hui par l'étude du gène HFE. Nous allons présenter les différents paramètres disponibles pour l'exploration du statut martial, en précisant leurs intérêts respectifs puis nous détaillerons leur utilisation pour porter les diagnostics de carence ou de surcharge en fer.

* Pour correspondance

¹Service de Biochimie A – Hôpital Saint-Antoine – AP-HP – 75571 Paris cedex 12 – Tél. : 01 49 28 22 19 – E-Mail : nathalie.mario@sat.aphp.fr

II - Paramètres de l'exploration du fer

Ces paramètres permettent d'explorer l'absorption intestinale du fer, le fer circulant (pool labile), le fer hématopoiétique (pool fonctionnel), le fer de réserve (pool de réserve) et enfin les systèmes de régulation du métabolisme du fer.

1. Absorption intestinale du fer

Il n'existe pas de moyen simple d'exploration de l'absorption intestinale du fer. En effet, le seul test disponible est le test cinétique d'absorption du fer radioactif (^{59}Fe) dont l'utilisation est exceptionnelle. Le test qui consistait à mesurer le fer sérique avant et après administration orale de fer est abandonné en raison des variations physiologiques rapides de la concentration du fer sérique (4).

2. Fer circulant

Après absorption, le fer circulant (pool labile) est transporté par la transferrine, glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie, dont la demi-vie est de 8 jours, et qui possède deux sites de fixation pour le fer.

Bien que le dosage du fer sérique soit porté à la nomenclature des actes de biologie médicale (B15, acte 548), sa mesure isolée n'a pas d'intérêt. En effet, la concentration du fer peut varier du simple au double dans une même journée en raison de l'existence d'un cycle nyctéméral ($\pm 50\%$) et de brusques variations inexplicables ($\pm 30\%$) (4).

L'exploration du fer circulant s'effectue par le dosage couplé du fer plasmatique et de la transferrine permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine, selon la formule : $\text{CST} (\%) = \{ \text{concentration en fer plasmatique} (\mu\text{mol/L}) / [25 \times \text{concentration en transferrine} (\text{g/L})] \} \times 100$. Le calcul du CST, porté à la nomenclature (B15, acte 548 + B30, acte 2000), remplace désormais la mesure de la capacité totale de fixation du sérum qui était utilisée lorsque les dosages immunologiques de la transferrine n'étaient pas disponibles.

Chez l'adulte, les valeurs usuelles du fer plasmatique varient de 10 à 25 $\mu\text{mol/L}$, avec des valeurs plus faibles chez la femme ; celles de la transferrine se situent dans une fourchette de 2 à 4 g/L. Il est recommandé de prélever le patient à jeun le matin afin de limiter la variabilité des résultats. Le CST est habituellement compris entre 20 et 40 % et son principal intérêt est d'orienter vers une surcharge en fer lorsque sa valeur dépasse 45 %. La diminution du CST en dessous de 16 % est observée dans les carences en fer à un stade avancée. Un syndrome inflammatoire se traduit aussi par une baisse du CST. Cependant dans ce cas, la diminution du fer plasmatique n'est pas due à une carence en fer.

3. Fer hématopoiétique

Le fer du pool labile est capté par les cellules hématopoiétiques pour constituer le pool fonctionnel permettant la synthèse de l'hémoglobine. Un récepteur membranaire spécifique de la transferrine permet cette captation. La méthode de référence de diagnostic de la carence martiale repose sur l'exploration directe de ce pool par mise en évidence des sidéroblastes médullaires par la coloration de Perls. Ceci impose de réaliser une ponction sternale, un geste invasif rarement pratiqué. Divers paramètres hématologiques et biochimiques sanguins ont ainsi été développés pour pallier cet inconvénient.

Les paramètres de routine de la numération sanguine (Taux d'Hb), Volume globulaire moyen (VGM), Concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) et Indice de distribution des globules rouges (IDR) constituent un moyen peu sensible et non spécifique d'évaluer le pool de fer fonctionnel. En revanche, la mesure du contenu en Hb des réticulocytes disponible sur certains analyseurs (Siemens Medical Solutions Diagnostics et Sysmex) constitue un examen spécifique et utilisable en routine. Les valeurs usuelles s'étendent de 28 à 35 pg (5, 6). De même, le pourcentage de globules rouges hypochromes s'impose comme un très bon marqueur. Il est inférieur à 2 % chez les sujets normaux et dépasse 6 % lorsque le pool de fer fonctionnel est diminué (7, 8).

Les protoporphyrines à zinc sont des précurseurs de l'hème qui incorporent du zinc à la place du fer en cas d'érythropoïèse ferriprive. Leur dosage est simple mais sensible à de nombreuses interférences (inflammation, bilirubine, plomb). Il reste réservé aux études épidémiologiques (9).

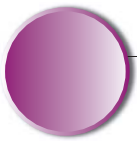
Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) est la forme monomérique circulante du récepteur cellulaire. Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité de récepteurs présents en surface des cellules hématopoiétiques et augmente en cas de carence en fer. La concentration du RsTf n'est pas modifiée par l'existence d'un syndrome inflammatoire ; en revanche, elle est corrélée à l'intensité de l'érythropoïèse (10). En l'absence de standardisation des dosages, les valeurs usuelles diffèrent d'un réactif à l'autre, ce qui impose d'utiliser le même réactif pour le suivi d'un patient. Le dosage du RsTf, porté à la nomenclature (B60, acte 1822), n'est pas cumulable avec celui de la ferritine. Cependant le rapport RsTf/ Log ferritine permet une estimation fiable du fer corporel et son calcul peut se révéler utile pour le diagnostic de carence en fer associée à un syndrome inflammatoire (11, 12).

4. Fer de réserve

Le fer du pool labile peut être stocké pour constituer un pool de réserve intracellulaire, principalement au niveau hépatique. Les atomes de fer se trouvent alors stockés au sein de la ferritine, macromolécule protéique, pouvant en contenir

NOTE

Cet article constitue l'adaptation de l'atelier « Le bilan martial : quels marqueurs ? » du 35^e Colloque National du SNBH (St-Malo, 2006).



jusqu'à 4500. La mesure directe du fer tissulaire impose de pratiquer une biopsie hépatique qui trouve principalement son intérêt dans l'exploration des surcharges avérées en fer (coloration de Perls des macrophages et fer pondéral). Il est possible de recourir à l'imagerie (IRM) pour mettre en évidence une surcharge en fer hépatique ou cardiaque. L'exploration indirecte du pool de réserve repose sur les dosages de la ferritine sérique ou plasmatique (B55, acte 1213) et érythrocytaire (B70, acte 7311). Chez le sujet sain, la concentration en ferritine plasmatique est corrélée à la ferritine tissulaire et donc au fer de réserve. L'augmentation de 1 µg/L de la concentration en ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer. Cette relation n'est plus valable au-delà de 1000 µg/L car la ferritine tissulaire s'agrège alors sous forme d'hémossidérine insoluble. La diminution de la concentration en ferritine plasmatique ou érythrocytaire est pathognomonique de la carence en fer. L'augmentation de la ferritine plasmatique ou érythrocytaire peut refléter une surcharge en fer. Cependant, la ferritine plasmatique est sensible à divers états pathologiques (néoplasies, inflammation) qui peuvent interférer dans l'interprétation des résultats (13).

5. Systèmes de régulation

L'étude des mutations du gène HFE est aujourd'hui l'élément central de confirmation du diagnostic d'hémochromatose primitive. Le dosage de l'hepcidine est vraisemblablement amené à se développer mais son intérêt clinique reste à évaluer.

III - Carences en fer

La carence en fer, la plus fréquente des carences nutritionnelles, entraîne à son stade ultime une anémie microcytaire. Ce stade est habituellement précédé d'un épuisement des réserves, suivi d'une érythropoïèse ferriprive aboutissant à l'anémie.

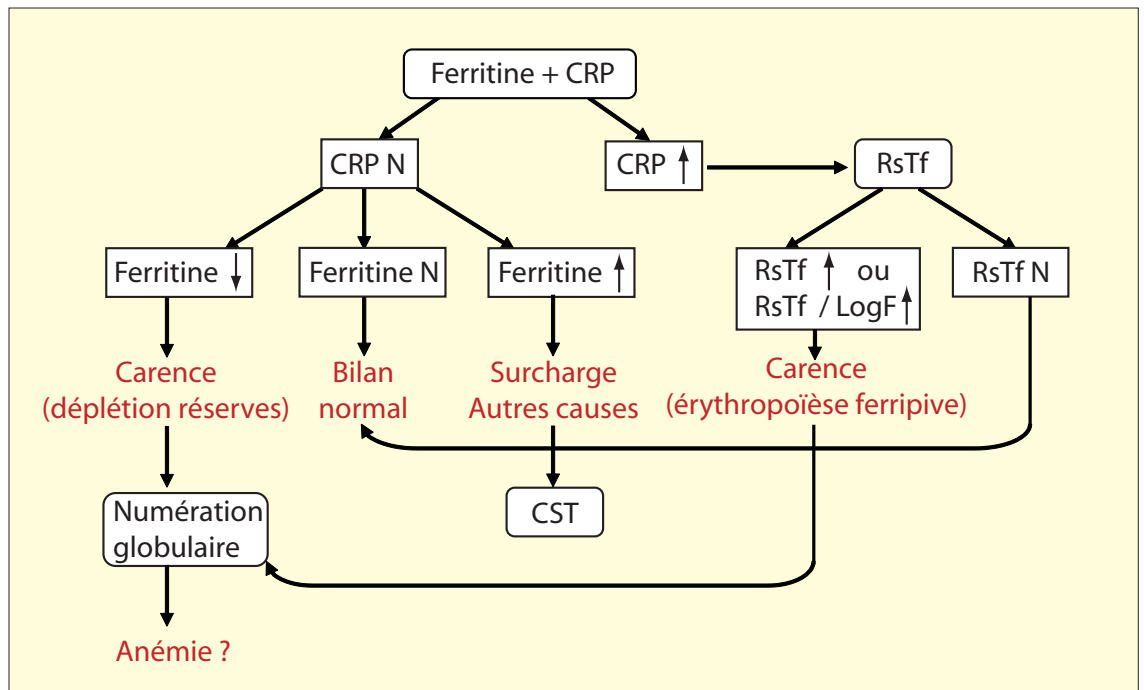
1. Diagnostic des carences en fer

Le diagnostic des carences en fer est aisé lorsque la carence est isolée mais plus complexe en cas de pathologie associée (insuffisance rénale, cancer, maladies inflammatoires). Le dosage de la ferritine doit être réalisé en première intention. Une ferritinémie basse (< 15 µg/L), est pathognomonique d'une carence en fer, quel que soit son stade. Une ferritine normale doit conduire à la réalisation du dosage de la CRP. Des concentrations normales de ferritine et de CRP écartent alors une carence en fer. Une ferritine supérieure à 100 µg/L, quelle que soit la valeur de la CRP, rend peu probable une carence en fer. Pour des valeurs intermédiaires de ferritine coexistant avec une CRP augmentée, le dosage du récepteur soluble de la transferrine peut être proposé (14). Une valeur de CRP supérieure à 30 mg/L peut être retenue comme témoin d'une inflammation et par conséquent d'interférence sur la ferritinémie (15). La Figure 1 présente un schéma général de diagnostic de la carence en fer.

L'interprétation des marqueurs biochimiques se fait parallèlement à celle de la numération globulaire (5). La diminution du contenu en Hb des réticulocytes et l'augmentation du pourcentage d'érythrocytes hypochromes sont d'excellents marqueurs d'érythropoïèse ferriprive mais restent peu réalisés en pratique courante.

Lorsque le diagnostic de carence en fer est établi, il convient d'en évaluer la gravité, comme la présence

Figure 1
Schéma général de diagnostic de la carence en fer.
N : normale,
↓ : diminuée,
↑ : augmentée,
RsTf : récepteur soluble de la transferrine,
LogF : Log Ferritine.



Quels marqueurs pour le bilan martial ?

d'une anémie, ainsi que d'en rechercher la cause afin de proposer un traitement adapté.

2. Cas particuliers

2.1- Anémie des maladies chroniques

L'anémie des maladies chroniques, anciennement anémie inflammatoire, est une anémie d'origine immunologique, initialement normochrome puis devenant hypochrome et microcytaire en raison de l'installation d'anomalies de l'absorption intestinale et du recyclage du fer. Il est important de diagnostiquer une carence en fer associée à ce type d'anémie car il faut alors administrer du fer, ce qui est contre-indiqué dans l'anémie des maladies chroniques isolée (16). L'administration du fer se fait par voie parentérale en raison du défaut d'absorption intestinale. Les augmentations du RsTf et du rapport RsTf/Log ferritine sont en faveur d'une carence en fer associée (15), avec une meilleure sensibilité du rapport (17). L'élévation du taux d'érythrocytes hypochromes au-dessus de 10 % est aussi un bon marqueur de carence en fer associée (17).

2.2- Anémie de l'insuffisance rénale

L'anémie de l'insuffisance rénale est due à plusieurs facteurs intriqués : un déficit en érythropoïétine, un syndrome inflammatoire et enfin une carence en fer liée à la diminution de son absorption intestinale et aggravée par les pertes induites en cas d'hémodialyse. Selon les recommandations de la société française de néphrologie, le meilleur marqueur de carence en fer est le pourcentage d'érythrocytes hypochromes au seuil de 6 %. La ferritine au seuil de 100 µg/L est un marqueur acceptable avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 75 %. Le CST au seuil de 20 % est plus sensible (80 %) mais est insuffisamment spécifique (60 %) (18). Certains auteurs suggèrent d'utiliser comme critère diagnostique l'association d'une CST inférieure à 20 % et d'un RsTf élevé (> 1,5 mg/L avec le réactif commercialisé par la société R&D Systems®) (19). L'anémie de l'insuffisance rénale doit toujours être traitée par l'érythropoïétine ainsi que par apport parentéral de fer si les résultats du bilan martial l'imposent (20).

2.3- Carence en fer et grossesse

L'objectif est de prévenir la carence en fer foetale, délétère pour le développement, en évitant la survenue d'une carence chez la femme enceinte. Des réserves en fer supérieures à 500 mg au moment de la conception sont nécessaires. Une étude danoise récente propose d'adapter la supplémentation en fer aux concentrations de ferritine mesurées à 18 semaines d'aménorrhée. Les recommandations sont les suivantes :

- si la concentration de ferritine est supérieure à 70 µg/L, pas de supplémentation ;
- si la concentration de ferritine se situe entre 30 et 70 µg/L, supplémentation en fer à hauteur de 40 mg de fer par jour ;

- enfin, si la concentration de ferritine est inférieure à 30 µg/L, supplémentation de 80 à 100 mg de fer par jour (21, 22).

En l'absence de recommandations spécifiques en France, ces recommandations pourraient être appliquées.

2.4- Carence en fer en pédiatrie

La petite enfance est une période de croissance rapide et, par conséquent, de besoins élevés en fer. La carence martiale est fréquente chez le nourrisson mais les critères diagnostiques restent mal définis car il n'y a pas de valeurs de référence pour la plupart des marqueurs utilisés. Une étude récente a proposé les seuils suivant pour le diagnostic de carence en fer :

- concentration de ferritine inférieure à 20 µg/L à 4 mois ;
- concentration de ferritine inférieure à 9 µg/L à 6 mois ;
- concentration de ferritine inférieure à 5 µg/L à 9 mois
- ou RsTf supérieure à 11 mg/L à chacun de ces âges (23).

L'augmentation du RsTf apparaît cependant peu sensible pour établir le diagnostic de carence en fer sans anémie chez l'enfant entre 1 et 6 ans ; le rapport RsTf/ Log ferritine lui est préférable (24).

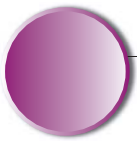
3. Suivi des traitements

Le traitement curatif symptomatique vise à reconstituer les réserves et, le cas échéant, à corriger l'anémie. Le fer ferreux est administré par voie orale ou parentérale, selon le contexte, pour une durée totale de traitement supérieure à 3 mois, à la dose efficace de 100 à 200 mg/J chez l'adulte et de 6 à 10 mg/kg/J chez l'enfant. Le traitement spécifique de la cause doit être impérativement associé. L'efficacité du traitement sur l'anémie est évaluée à 1 mois par le taux d'Hb. L'efficacité globale est appréciée par des dosages de la ferritine sérique, en respectant une fenêtre thérapeutique de 8 jours ; la normalisation du taux de ferritine signe l'arrêt de la thérapeutique (25). Le traitement préventif des sujets à risque consiste à administrer de faibles doses de fer (20 à 100 mg/J). L'Hb et la ferritine restent les paramètres de suivi les mieux adaptés au suivi des patients (26).

IV - Surcharges en fer

1. Classification des surcharges en fer

Les surcharges en fer sont toxiques pour l'organisme en raison de la capacité du fer à réagir avec l'oxygène pour former des radicaux libres. Elles sont plus rares que les carences mais non exceptionnelles. Ces surcharges ou hémochromatoses peuvent être primitives ou secondaires. Les hémochromatoses primitives sont d'origine génétique et sous



divisées en plusieurs types : l'hémochromatose héréditaire liée au gène HFE, la plus fréquente dans la population caucasienne, l'hémochromatose juvénile, plus fréquente chez les sujets africains de race noire, et d'autres hémochromatoses plus rares touchant les gènes des protéines de régulation (ferroportine, hepcidine, récepteur de la transferrine de type 2...). Les hémochromatoses secondaires sont liées aux dysérythropoïèses (thalassémies, anémies sidéroblastiques), aux anémies hémolytiques chroniques (déficits en G6PD, sphérocytose héréditaire...), et aux transfusions multiples, quelles qu'en soient les indications. Les hémochromatoses secondaires sont prévenues par l'administration de chélateurs du fer qui retardent leur développement. Le diagnostic des hémochromatoses primitives permet de proposer un traitement par saignées qui prévient les complications de la maladie (27, 28).

2. Diagnostic de l'hémochromatose héréditaire

Le dépistage de la surcharge en fer repose sur l'augmentation de la saturation de la transferrine (CST > 45 %). La confirmation de surcharge se fait après 15 jours de sevrage alcoolique. Ce second prélèvement est réalisé le matin à jeun et le CST et la ferritine sont mesurés. L'hémochromatose est alors confirmée par un CST > 45 % et une ferritine élevée (> 200 µg/L chez la femme et > 300 µg/L chez l'homme). L'hémochromatose héréditaire est affirmée par la recherche d'une mutation du gène HFE. Les génotypes les plus fréquents sont C282Y/C282Y homozygotes et C282Y/H63D hétérozygotes. Les génotypes atypiques peuvent être recherchés ainsi que les autres causes d'hémochromatoses primitives liées aux autres gènes impliqués dans la régulation de l'homéostasie du fer (29).

Le dépistage biochimique présente un rapport coût/efficacité favorable mais la valeur seuil du CST utilisée dépend de la population étudiée. Le dépistage par recherche de la mutation HFE est plus coûteux et sans bénéfice réel (30). En France, il est recommandé de pratiquer un dépistage familial génétique après identification d'un cas index (31).

3. Suivi biologique des patients

Après évaluation initiale, les patients homozygotes C282Y/C282Y et les hétérozygotes composés C282Y/H63D atteints d'hyperferritinémie sont traités par saignées. Les seuils de ferritine pour la mise en route d'un traitement sont de 200 µg/L chez la femme et de 300 µg/L chez l'homme. Le traitement déplétif en phase d'induction repose sur des saignées, au maximum hebdomadaires, jusqu'à ce que la ferritinémie devienne inférieure à 50 µg/L. Le traitement est ensuite poursuivi en phase d'entretien par des saignées tous les 2 à 3 mois pour maintenir une ferritinémie inférieure à 50 µg/L. Le suivi biologique repose sur le dosage de la ferritine, avant chaque saignée en phase d'induction, jusqu'à ce que les concentrations soient inférieures à 200 µg/L chez la femme et 300 µg/L chez l'homme. Le dosage de la ferritine est ensuite réalisé toutes les 2 saignées. Avant chaque saignée, l'hémoglobine est mesurée et les saignées sont suspendues si le taux est inférieur à 11 g/dL (32).

V - Conclusion

L'exploration du statut martial permet de porter les diagnostics de carence ou de surcharge en fer. La connaissance du métabolisme du fer a beaucoup progressé au cours des dernières années avec notamment, la mise en évidence du rôle de l'hepcidine et l'identification de plusieurs protéines impliquées dans l'absorption intestinale du fer. Quoiqu'il en soit ces progrès n'ont eu qu'un impact limité sur l'évolution des marqueurs, biochimiques et hématologiques, mis en œuvre. Ainsi, si le diagnostic de la carence en fer repose toujours sur le dosage de la ferritine, le dosage du récepteur soluble de la transferrine et la détermination du contenu en hémoglobine des réticulocytes peuvent le compléter. Concernant la surcharge en fer, le diagnostic des surcharges secondaires apparaît en général relativement aisé face à l'existence d'une cause connue. Pour l'hémochromatose primitive, une compréhension de plus en plus fine des mécanismes génétiques impliqués ainsi que la publication de recommandations nationales et internationales ont contribué à faire progresser son diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SHERWOOD RA, PIPPARD MJ, PETERS TJ, Iron homeostasis and the assessment of iron status, *Ann. Clin. Biochem.*, 1998, 35, 693-708.
- (2) BEAUMONT C., Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer, *Med. Sci.*, 2004, 20, 68-72.
- (3) GONCALVES A., BEAUMONT C., La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer, *Hématologie*, 2005, 10, 453-463.
- (4) RYMER JC, Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration, *Hématologie*, 1996, 2, 45-56.
- (5) THOMAS C., THOMAS L., Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency, *Clin. Chem.*, 2002, 48, 1066-1076.
- (6) FRANCK S., LINSSEN J., MESSINGER M., THOMAS L., Potential utility of Ret-Y in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis, *Clin. Chem.*, 2004, 50, 1240-1242.
- (7) BOVY C., GOTHOT A., KRZESINSKI JM, BEGUIN Y., Mature erythrocyte indices : new markers of iron availability, *Haematologica*, 2005, 90, 549-551.
- (8) DAVID O., GRILLO A., CEOLONI B., CAVALLA F., PODDA G., BIANCOTTI PP, BERGAMO D., CANAVESE C., Analysis of red cell parameters on the Sysmex XE 2100 and ADVIA 120 in iron deficiency and in uraemic chronic disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2006, 66, 113-120.

Quels marqueurs pour le bilan martial ?

- (9) KARIGER PK, STOLTZFUS RJ, OLNEY D, SAZAWAL S, BLACK R, TIELSCH JM, FRONGILLO EA, KHALFAN SS, POLLITT E., Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibari infants. *J. Nutr.*, 2005, 135, 814-819.
- (10) R'ZIK S., BEGUIN Y., Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass tissue receptors. *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 677-685.
- (11) COOK JD, FLOWERS CH, SKIKNE BS, The quantitative assessment of body iron, *Blood*, 2003, 101, 3359-3364.
- (12) LEE EJ, OH EJ, PARK YJ, LEE HK, KIM BK, Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/ Log ferritin index in anemic patients with non-hematologic malignancy and chronic inflammation. *Clin. Chem.*, 2002, 48, 1118-221.
- (13) VERNET M., CORBERAND J., DAVID V., DEUGNIER Y., FREY J., GIRAUDET P., RENVERSEZ JC, SEBAHOUN G., Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer, *Ann. Biol. Clin.*, 2001, 59, 149-155.
- (14) BEUZARD Y., RAFFOUX E., Juste prescription du bilan fer, *Biotribune*, 2005, 15, 20-21.
- (15) COOK JD, Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia, *Best Pract. Reas. Clin. Haematol.*, 2005, 18, 319-332.
- (16) WEISS G., GOODNOUGH LT, Anemia of chronic disease, *New Engl. J. Med.*, 2005, 352, 1011-1023.
- (17) ARNDT U., KALTWASSER R., GOTTSCHALK R., HOELZER D., MOLLER B., Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin, *Ann. Hematol.*, 2005, 84, 159-166.
- (18) Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte, argumentaire. <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/aneargu.pdf>.
- (19) FUSARO M., MUNARETTO G., SPINELLO M., REBESCHINI M., AMICI G., GALLIENI M., PICCOLI A., Soluble transferrin receptors and reticulocyte hemoglobin concentration in the assessment of iron deficiency in hemodialysis patients. *J. Nephrol.*, 2005, 18, 72-79.
- (20) Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte, recommandations. <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/anereco.pdf>.
- (21) MILMAN N., BYG KE, BERGHOLT T., Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy- should the iron dose be adjusted according to serum ferritin ? *Ann. Hematol.*, 2006, 85, 567-573.
- (22) MILMAN N., Iron prophylaxis in pregnancy-general or individual and which dose ? *Ann. Hematol.*, 2006, 85, 821-828.
- (23) DOMELLOF M., DEWEY KG, LONNERDAL B., COHEN RJ, The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J. Nutr.*, 2002, 132, 3680-3686.
- (24) VAZQUEZ LOPEZ MA, CARRACEDO A., LENDINEZ F., MUNOZ FJ, LOPEZ J., MUNOZ A., The usefulness of serum transferrin receptor for discriminating iron deficiency without anemia in children. *Haematologica*, 2006, 91, 264-265.
- (25) MARIE JP, Anémie par carence martiale. *Impact Internat.*, 1999, 17, 149-154.
- (26) MEI Z., COGSWELL ME, PARVANTA I., LYNCH S., BEARD JL, STOLTZFUS RJ, GRUMMER-STRAWN LM, Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions : an analysis of nine randomized controlled trials, *J. Nutr.*, 2005, 135, 1974-1980.
- (27) ADAMS PC, REBOUSSIN DM, BARTON JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, Acton RT, Harris EL, Gordeuk VR, Leindecker-Foster C., Speechley M., Snively BM, Holup JL, Thomson E., Sholinsky P., HEIRS Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population, *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 1769-1777.
- (28) BEUTLER E., HOFFBRAND AV, COOK JD, Iron deficiency and overload, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2003, 40-61.
- (29) BALAN V., BALDUS W., FAIRBANKS V., MICHELS V., BURRITT M., KLEE G., Screening for hemochromatosis : a cost-effectiveness study based on 12 258 patients, *Gastroenterology*, 1994, 107, 453-459.
- (30) PATCH C., RODERICK P., ROSENBERG W., Screening for hemochromatosis : yes, but whom and how ? *Gastroenterology*, 2005, 129, 1798-1800.
- (31) Evaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hemochromatose_rap.pdf
- (32) Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE, recommandations. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/re-cos_hfe-1_-_finale.pdf