



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT

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

Mars 2011

Service évaluation des actes professionnels

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

© Haute Autorité de Santé – **2011**

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-THORAVALE, 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 MATIERES

ÉQUIPE	4
I. INTRODUCTION.....	6
II. CONTEXTE.....	7
II.1 Examens biologiques disponibles pour l'exploration du métabolisme du fer...	7
II.2 Pathologies concernées	7
III. MÉTHODE D'ÉVALUATION	8
III.1 Analyse de la littérature	8
III.2 Consultation des professions et spécialités concernées.....	8
IV. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION	9
IV.1 Littérature synthétique.....	9
IV.2 Littérature originale sur les récepteurs solubles de la transferrine.....	9
IV.3 Recueil de la position des professionnels de santé	10
V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	11
V.1 Conclusions.....	11
V.2 Perspectives	11

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « CHOIX DES EXAMENS DU MÉTABOLISME DU FER EN CAS DE SUSPICION DE CARENCE EN FER »

I. INTRODUCTION

L'identification d'une carence martiale (carence en fer) est possible grâce aux dosages sanguins des marqueurs du métabolisme du fer.

La recherche d'une carence martiale constitue une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies.

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 :

- 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.

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

Afin d'en réguler la prescription sur des bases médicales, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS, en juillet 2009, d'une demande d'évaluation des examens de biologie à réaliser pour explorer le métabolisme du fer, en particulier dans le cas des anémies par carence en fer et des anémies inflammatoires ainsi que des surcharges en fer comme l'hémochromatose. Cette demande s'inscrit 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).

La HAS a émis des Recommandations professionnelles en 2005 sur l'hémochromatose génétique. Ainsi, la présente évaluation n'aborde pas le thème des surcharges en fer, mais est centrée sur le choix des examens du métabolisme du fer quand une carence en fer est suspectée. Ce travail concerne la démarche de diagnostic biologique d'une carence martiale, et n'a pas pour objectif d'identifier les différentes situations cliniques qui relèvent ou non d'une analyse du métabolisme du fer.

II. CONTEXTE

II.1 Examens biologiques disponibles pour l'exploration du métabolisme du fer

L'examen de référence pour estimer la quantité de fer de l'organisme est l'analyse du fer contenu dans la moelle osseuse après coloration spécifique. Celle-ci est possible à partir de l'aspiration ou de la biopsie de moelle osseuse, et constitue donc un geste invasif.

Les examens accessibles par un prélèvement veineux sont :

- le dosage du *fer sérique*, dont la particularité est l'importante variabilité intra-individuelle nyctémérale ;
- le dosage de la *transferrine*, qui est le transporteur plasmatique du fer ; deux éléments théoriques sont calculés à partir de ce dosage pondéral de la transferrine :
 - o 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).
 - o le *coefficient de saturation en fer de la transferrine*, qui correspond au rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation en fer de la transferrine ($\text{fer sérique}/CTFT$) ;
- le dosage des *récepteurs solubles de la transferrine*, reflet de l'avidité cellulaire en fer pour l'érythropoïèse ;
- le dosage de la *ferritine sérique*, qui reflète les stocks en fer de l'organisme.

II.2 Pathologies concernées

Le fer est principalement utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine. Un défaut d'apport ou d'utilisation du fer conduit à une érythropoïèse insuffisante, dont la manifestation ultime est la survenue d'une anémie.

Le déficit en fer est le déficit nutritionnel le plus répandu dans le monde. Il touche en particulier les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. En France par exemple, 25 % des femmes en période d'activité génitale sont concernées par un déficit en fer et 5 % par une anémie. Cette population a en effet une utilisation accrue de fer du fait de besoins augmentés (grossesse, croissance), d'apports insuffisants ou de pertes importantes (saignements gynécologiques). Chez l'homme ou, d'une manière générale chez le sujet âgé, la carence en fer est moins fréquente, plus souvent expliquée par des saignements occultes et peut révéler des lésions digestives (polypes, cancers, etc.).

Du point de vue biologique, les marqueurs en faveur d'une anémie par carence en fer sont la diminution de la ferritine sérique (réserves) et du fer sérique, l'augmentation de la transferrine, la diminution importante du coefficient de saturation de la transferrine, et l'augmentation des récepteurs solubles de la transferrine (reflet de l'avidité cellulaire).

L'utilisation du fer pour l'érythropoïèse peut également faire défaut du fait de mécanismes inflammatoires tels qu'ils sont observés, notamment dans les situations d'infections, de cancers, de maladies inflammatoires chroniques. Ces situations

pathologiques génèrent la production de cytokines, dont l'effet est de réprimer les précurseurs érythropoïétiques au niveau central, et de rendre le fer indisponible en le séquestrant dans les cellules du système réticulo-endothélial. Dans ce cas, il ne s'agit donc pas d'une carence vraie. Du point de vue biologique, la ferritine est augmentée (protéine de la phase aiguë de l'inflammation), le fer sérique et la transferrine diminués (respectivement par rétention et par catabolisme) ; le coefficient de saturation de la transferrine est normal ou diminué, mais de façon moindre que dans l'anémie ferriprive. Les récepteurs solubles de la transferrine ne sont pas augmentés.

À côté de ces situations « typiques », l'interprétation du bilan du fer est plus délicate dans les contextes cliniques, qui associent une carence en fer et une modification des marqueurs du fer ayant une autre origine, telle que : augmentation de la ferritine indépendamment des réserves en fer dans l'inflammation, la cytolysse hépatique et musculaire, le diabète mal équilibré, l'éthylisme chronique, l'hyperthyroïdie, certains syndromes métaboliques ; diminution de l'érythropoïèse par défaut d'érythropoïétine et fréquentes pathologies associées dans l'insuffisance rénale chronique ; diminution de la transferrine en cas de dénutrition par exemple.

III. MÉTHODE D'ÉVALUATION

III.1 Analyse de la littérature

La première sélection des documents a ciblé les recommandations et conférences de consensus qui traitaient de l'utilisation des marqueurs du fer pour le diagnostic étiologique d'une anémie et/ou pour le diagnostic d'une carence en fer.

Ont été exclus de l'analyse la prévention de la carence en fer ou de l'anémie ferriprive, le suivi d'un traitement (par fer ou par agent stimulant l'érythropoïèse), et la surcharge en fer, conformément au cadrage.

Les conclusions des Recommandations étant homogènes, en ce qui concerne la ferritine sérique d'une part, et le fer sérique et la transferrine pour déterminer le coefficient de saturation de la transferrine d'autre part, l'analyse de la littérature s'est limitée aux documents synthétiques.

La recherche bibliographique n'a été complétée par une analyse de la littérature originale que pour les récepteurs solubles de la transferrine, qui apparaissaient peu dans la littérature synthétique.

Cette sélection a permis d'identifier 30 publications synthétiques et 25 articles originaux sur les récepteurs solubles de la transferrine.

III.2 Consultation des professions et spécialités concernées

Cette analyse de la littérature a été complétée par la position argumentée d'experts réunis en groupe de travail, afin de confronter ces données à l'expérience et aux pratiques des professionnels concernés. Le compte-rendu de cette réunion a ensuite été validé par les membres du groupe.

Celui-ci comprenait : 1 hématologue clinicien, 2 hématologues biologistes, 1 généticien clinique, 2 médecins généralistes, 2 gastro-entérologues, 1 gynécologue obstétricien,

1 gériatre, 1 pédiatre, 1 interniste et 1 néphrologue. L'expert indiqué par la Société française de rhumatologie, responsable d'une unité INSERM, spécialisée dans la caractérisation du métabolisme du fer et des surcharges en fer n'a pas pu être présent à la réunion du groupe de travail, mais a également contribué par sa relecture et ses commentaires au rapport et au compte-rendu du groupe de travail

IV. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION

IV.1 Littérature synthétique

Les conclusions de la littérature synthétique (30 publications) sont fondées sur des études peu nombreuses et anciennes, et ne sont pas toujours gradées.

Elles sont néanmoins relativement homogènes sur les points suivants :

- La **ferritine sérique** est le marqueur à doser pour faire le diagnostic d'une carence en fer.

La recommandation française de l'ANDEM, publiée en 1995, proposait de doser la ferritine *ou* le coefficient de saturation de la transferrine.

- En plus de la ferritine, le couple **fer sérique et transferrine** (permettant le calcul du **coefficient de saturation de la transferrine**) est recommandé dans les situations inflammatoires (en particulier lors des cancers, des maladies intestinales chroniques inflammatoires), les cas d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte). En outre, dans ces situations, les seuils de ferritine exigés pour poser le diagnostic de carence en fer sont plus élevés.

- Le **fer sérique seul** et le **couple fer sérique + ferritine (sans la transferrine)** ne sont jamais recommandés.

- Pour les femmes enceintes et les enfants, l'attitude pour le diagnostic de la carence en fer est moins consensuelle : absence d'exploration par des marqueurs du fer, *ou* exploration indiquée en l'absence de réponse à un traitement d'épreuve par fer, *ou* exploration par des marqueurs du fer qui sont alors la ferritine sérique en premier lieu (couplée au coefficient de saturation de la transferrine dans une publication).

- Les **récepteurs solubles de la transferrine** ne sont mentionnés que dans les deux recommandations de l'OMS, en association avec la ferritine sérique.

IV.2 Littérature originale sur les récepteurs solubles de la transferrine

Les 25 articles retenus dans cette évaluation sont des séries de cas avec un certain nombre de limites méthodologiques (niveau de preuve 4). Ils n'apportent pas d'argument décisif en faveur de l'utilisation des récepteurs solubles de la transferrine pour le diagnostic d'une carence en fer.

Il apparaît que les unités sont variables entre les études sans correspondance de l'une à l'autre (mg/L, U/L, nmol/L).

En situation inflammatoire chez les sujets adultes, les valeurs de sensibilité et de spécificité des récepteurs solubles de la transferrine sont très variables (respectivement de 51 à 100 % et de 60 à 100 %), quand la méthode de référence est la quantification du fer médullaire.

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

Dans le cas des enfants, les études ont été majoritairement réalisées dans des zones avec une forte prévalence d'infections ou sur des populations fortement touchée par des maladies inflammatoires. En comparaison à la ferritine sérique et aux autres paramètres hématologiques, les résultats sont très hétérogènes, avec des valeurs de sensibilité comprise entre 54 et 100 % et de spécificité entre 49 et 92 %.

Les sensibilités et spécificités de l'index récepteurs solubles de la transferrine/log ferritine semblent meilleures que celles des récepteurs solubles seuls.

IV.3 Recueil de la position des professionnels de santé

La position du groupe de travail a été en accord avec les conclusions issues de l'analyse critique de la littérature.

Les principales conclusions adoptées par le groupe de travail, de manière consensuelle, sont les suivantes :

- pour rechercher une carence en fer, le marqueur à doser est la ferritine sérique quelle que soit la situation clinique (en dehors de la grossesse et l'enfant moins de 6 mois) ;
- une standardisation des valeurs de référence pour le dosage de la ferritine sérique est indispensable ;
- le cas échéant, en situation médicale complexe, le dosage du fer sérique et de la transferrine pour calculer le 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, les dosages du fer sérique et de la transferrine doivent être réalisés à jeun ;
- l'exploration doit néanmoins commencer par l'hémogramme ;
- les marqueurs du fer ne devraient pas être dosés en situation d'inflammation aiguë. En cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ;
- il n'y a pas d'indication à doser le fer sérique seul ni le couple fer sérique + ferritine ;
- les récepteurs solubles de la transferrine n'ont pas d'indication en dehors de rares situations en hématologie spécialisée.

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

V.1 Conclusions

Afin d'identifier une carence en fer, les marqueurs à doser sont :

- en priorité : 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 ;
- en situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte) : le fer sérique associé à la transferrine (permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine) peut aider au diagnostic;
- il convient de rappeler la nécessité de prendre en compte le contexte clinique et de réaliser préalablement l'hémogramme.

Il n'y a pas d'indication à doser le fer seul et la combinaison fer sérique + ferritine sans la transferrine pour le diagnostic d'une carence martiale.

La place des récepteurs solubles de la transferrine est limitée à de rares situations en milieu spécialisé.

Par ailleurs, 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.

V.2 Perspectives

Ce rapport d'évaluation est centré sur la démarche diagnostique biologique d'une carence martiale, et 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.

Le groupe de travail a insisté sur la nécessité de standardiser les valeurs de référence de la ferritine sérique indiquées par les laboratoires d'analyses médicales, et données par les industriels qui commercialisent les kits de dosage, dont les références sont établies sur des populations non précisées et de faible échantillonnage. Actuellement, les limites inférieures du dosage de la ferritine sérique permettant de définir la carence martiale peuvent être très différentes d'un kit à l'autre et d'un laboratoire à l'autre, et peuvent en gêner l'interprétation. Il serait utile de préciser ces seuils, en particulier en fonction du contexte clinique (âge, sexe, existence d'une inflammation).



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr