



Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie

Rev Med Suisse 2009; 5: 2229-34

J. Fehr
B. Favrat
B. Schleiffenbaum
P. A. Krayenbühl
C. Kapanci
F. von Orelli

Diagnosis and treatment of iron deficiency without anaemia

Iron deficiency (ID) without anaemia frequently remains undiagnosed when symptoms are attributed to ID with anaemia. Serum ferritin is the primary diagnostic parameter, whereas $< 10 \mu\text{g/l}$ represent depleted iron stores, 10-30 $\mu\text{g/l}$ can confirm ID without anaemia and 30-50 $\mu\text{g/l}$ might indicate functional ID. In case of increased CRP or ALT, normal/elevated ferritin should be interpreted with caution. IV iron is indicated if oral iron is not effective or tolerated. At ferritin $< 10 \mu\text{g/l}$, a cumulative dose of 1000 mg iron and at ferritin 10-30 $\mu\text{g/l}$, a cumulative dose of 500 mg is advised. At ferritin 30-50 $\mu\text{g/l}$ a first dose of 200 mg might be considered. Ferritin shall be reassessed not sooner than 2 weeks after the last oral or 8-12 weeks after the last IV iron administration.

La carence en fer (CF) sans anémie reste souvent non diagnostiquée car les symptômes sont attribués à l'anémie ferriprive. La ferritine en est le marqueur le plus spécifique: une valeur $< 10 \mu\text{g/l}$ représente des réserves épuisées, 10-30 $\mu\text{g/l}$ peuvent confirmer une CF, 30-50 $\mu\text{g/l}$ peuvent indiquer une CF fonctionnelle. Si les valeurs de CRP et d'ALAT sont élevées, il faut interpréter une valeur de ferritine élevée/normale avec précaution. Si un traitement oral n'apporte pas le succès escompté ou n'est pas toléré, un traitement intraveineux est justifié. Avec une ferritine $< 10 \mu\text{g/l}$, l'administration d'une dose cumulative totale de 1000 mg de fer doit être envisagée, avec une ferritine de 10-30 $\mu\text{g/l}$, une dose cumulative totale de 500 mg de fer, et avec une ferritine de 30-50 $\mu\text{g/l}$, on peut administrer une première dose de 200 mg de fer. La ferritine doit être contrôlée après trois mois, au plus tôt deux semaines après le dernier traitement oral ou huit à douze semaines après la dernière injection intraveineuse.

INTRODUCTION

La carence en fer (CF) sans anémie semble être une condition très courante qui reste souvent non diagnostiquée. Les symptômes comme la fatigue, les malaises, la faiblesse ou la baisse de concentration sont généralement attribués à l'anémie ferriprive. Il existe aujourd'hui des preuves cliniques selon lesquelles ces symptômes peuvent également provenir d'une CF sans anémie.¹⁻⁴

En 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a identifié la CF sans anémie comme un problème de santé lié à la nutrition qui est rencontré couramment dans le monde.⁵ Si elle n'est pas traitée, elle peut affecter la santé humaine. Même en Europe, la CF a été identifiée comme l'un des principaux troubles nutritionnels.⁶ Pourtant, il n'existe à ce jour aucun critère permettant de diagnostiquer et de traiter la CF sans anémie.

C'est pourquoi, un groupe de travail suisse a été créé et a été chargé de définir des critères cliniques de la CF sans anémie en se basant sur des données existantes. Dès que de nouvelles données cliniques seront disponibles, des mises à jour seront publiées.

PATHOPHYSIOLOGIE DE LA CARENCE EN FER

Rôle du fer

Le rôle occupé par le fer dans l'hémoglobine pour le transport de l'oxygène est bien connu. Cependant, le fer est également impliqué dans de nombreuses autres fonctions «non hématologiques»: ainsi, il joue un rôle important dans l'utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire dans les mitochondries et donc dans la production d'énergie.⁴ Le fer est aussi l'atome central des enzymes régulateurs de la production de neurotransmetteurs et de la transcription de certains ARN messagers.^{7,8} La CF peut donc influencer le métabolisme des tissus en division, compromettre les fonctions cognitives ainsi que la croissance des enfants et des adolescents.



Le corps humain contient environ 2,5-4 g de fer pour l'essentiel lié à l'hémoglobine et à la myoglobine (~2,4 g) mais aussi stocké dans le foie (~1 g) et les macrophages du système réticulo-endothélial (~0,6 g).⁹ Le fer est métabolisé au rythme d'environ 1 mg par jour. L'absorption est active dans le duodénum et la partie supérieure du jéjunum. Les femmes non ménopausées connaissent une perte de fer supplémentaire lors de la menstruation (en moyenne environ 1-2 mg/jour).⁹ Il peut également y avoir perte de fer par le tractus gastro-intestinal secondairement à une maladie ou à la prise de médicaments.

Prévalence de la carence en fer sans anémie

La CF sans anémie est endémique même parmi la population des pays développés tels que la Suisse et est plus courante que la CF avec anémie.¹⁰ Toutefois, il semble que les statistiques sur la prévalence de la CF sans anémie varient en fonction des régions.⁶ Ces variations sont probablement secondaires à une divergence des définitions de la CF et/ou des valeurs normales appliquées dans les laboratoires.

Aux Etats-Unis par exemple, on a découvert que la CF sans anémie touchait quelque 11-13% des femmes non ménopausées.² Une étude française a mis en évidence qu'environ 20% des femmes en âge de procréer présentaient une CF sans anémie (ferritine < 15 µg/l) alors que 4% seulement étaient concernées par une CF avec anémie.¹¹

En Europe, la prévalence de la CF sans anémie a été étudiée par Herberg en 2001 et les résultats ont varié de 4-33%, les populations étudiées dans certains cas étant petites.⁶

En Suisse, les chiffres sur la prévalence de la CF sans anémie proviennent d'une étude menée sur environ 8000 des 11 322 soldats de l'école de recrue du premier semestre 2004. Dans cette population à prédominance masculine, 7% des recrues ont présenté une CF sans anémie basée sur une ferritine < 30 µg/l. Par comparaison, 0,1% seulement présentait une CF associée à une anémie.¹⁰

PREUVES, SIGNES ET SYMPTÔMES CLINIQUES DE LA CARENCE EN FER SANS ANÉMIE

Des études cliniques contrôlées ont mis en évidence un lien possible entre la CF sans anémie et la fatigue,¹ une fonction cognitive diminuée^{3,12} et les capacités physiques.² Récemment, il a été suggéré que la CF sans anémie jouait un rôle dans le syndrome des jambes sans repos.¹³ Des observations multiples portent sur le rôle que semble jouer la CF sans anémie sur l'alopécie et la fragilité des cheveux (cheveux cassants), la labilité émotionnelle et l'aggravation des dépressions surtout chez les patientes postpartum.¹⁴⁻¹⁶ Une relation avec la perlèche et la koïlonychie est anecdotique et associe souvent ces affections à l'anémie.

Fatigue

Dans le cadre d'une étude, Verdon et coll. ont administré du fer sous forme de sulfate ferreux (80 mg de fer élémentaire/jour; n=75) ou un placebo (n=69) par voie orale à 144 femmes non anémiques présentant une fatigue non expliquée.¹ Une majorité (85%) présentait une ferritine ≤ 50 µg/l, et 51% présentaient même une ferritine ≤ 20 µg/l

au début du traitement. La fatigue a été évaluée sur une échelle analogique de dix points. Après un mois de traitement, environ 29% des femmes qui recevaient une préparation orale de fer ont relevé une diminution sensible de la fatigue contre 13% dans le groupe placebo. Une analyse des sous-groupes a montré que seules les patientes ayant démarré le traitement avec une ferritine faible (≤ 50 µg/l) ont vu leur état de santé s'améliorer suite au traitement. A la fin du traitement, la ferritine était nettement plus élevée dans le groupe ayant reçu un traitement oral que dans le groupe de contrôle.

Fonction cognitive diminuée

Bruner et coll. ont étudié une population urbaine d'adolescentes aux Etats-Unis (CF sans anémie définie par une ferritine ≤ 12 µg/l).³ L'administration orale de fer a eu une influence significative sur l'apprentissage oral et la mémoire, mais aussi sur la ferritine moyenne (27,3 contre 12,1 µg/l dans le groupe placebo). Murray-Kolb a étudié une population similaire qui présentait des CF sans anémie et des CF avec anémie.¹² Le traitement de fer a considérablement augmenté la ferritine et amélioré les fonctions cognitives dans la population féminine étudiée. Les effets de la CF sur la cognition ne semblent donc pas être limités au cerveau en croissance.

Adaptation aérobie

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée sur 41 femmes a suggéré que la CF sans anémie modifiait l'adaptation aérobie ainsi que l'adaptation à l'effort. Ces deux facteurs qui influencent la capacité physique étaient améliorés par un apport complémentaire de fer par voie orale.^{2,17}

Syndrome des jambes sans repos

Le rôle possible de la CF dans le syndrome des jambes sans repos a été analysé.¹³ Le syndrome peut être dû à d'autres causes mais une corrélation avec une ferritine basse a été évoquée.¹⁸ Un traitement de ce syndrome par du fer est toujours à l'étude.

Alopécie

Deux études récentes ont suggéré qu'une ferritine basse pouvait constituer un facteur de risque pour la chute des cheveux chez les femmes non ménopausées.^{14,19} Une autre étude récente menée sur des femmes, en bonne santé par ailleurs, n'a pourtant montré aucune corrélation entre la ferritine et la chute des cheveux. Les groupes avec une ferritine de 10-30 µg/l et > 30 µg/l ont montré une chute des cheveux identique.²⁰ D'autres études sont nécessaires pour confirmer une relation entre l'alopécie et la CF.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une CF sans anémie repose sur deux points : la relation temporelle des symptômes associés à la maladie (fatigue, fonction cognitive et capacité physique diminuées) et les analyses biologiques. Il faut par ailleurs écarter les autres causes possibles de ces symptômes pour la plupart non spécifiques.



Le critère de référence pour une estimation de la quantité de fer est la coloration de la moelle osseuse. L'aspiration ou la biopsie de moelle osseuse est une procédure médicale assez lourde et douloureuse, réservée à des cas spécifiques et cette procédure n'est disponible que dans certains centres spécialisés.

L'analyse sanguine initiale devrait inclure un hémogramme complet, la ferritine, la CRP et l'ALAT.⁵ La ferritine est le marqueur le plus spécifique d'une diminution des stocks de fer et permet d'évaluer l'efficacité du traitement.²¹ Des valeurs de CRP et d'ALAT normales indiquent que la ferritine mesurée reflète l'état des réserves en fer. Des valeurs élevées indiquent que la concentration de ferritine peut avoir été influencée par une inflammation, une infection ou une maladie hépatocellulaire concomitante. Dans ce cas, il faut interpréter avec précaution une valeur de ferritine élevée ou normale chez un patient symptomatique.²²

Pour l'instant, aucune valeur limite permettant de diagnostiquer une CF n'a été définie. Le débat actuel porte sur la valeur de ferritine optimale qui peut par ailleurs varier d'un patient à l'autre. Une ferritine $< 10 \mu\text{g/l}$ représente des réserves totalement épuisées. Une ferritine $< 30 \mu\text{g/l}$ peut confirmer une CF.¹⁰ Une ferritine entre $30\text{-}50 \mu\text{g/l}$ peut indiquer une CF fonctionnelle.¹

Un MCHC (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine), et un MCV (volume globulaire moyen) réduits (taux normaux $330\text{-}360 \text{ g/l}$ et $80\text{-}100 \text{ fL}$) sont les marqueurs respectifs de l'hypochromie et de la microcytose et signalent une érythropoïèse compromise due à une CF. Leurs valeurs s'obtiennent généralement par l'intermédiaire d'un hémogramme complet. Les érythrocytes hypochromes ($> 2\%$) et réticulocytes hypochromes ($\text{MCHC} < 30 \text{ pg}$) ont montré qu'ils étaient des marqueurs sensibles de la CF, mais ne peuvent être mis en évidence que par certaines cellules de Malassez automatisées.

Récemment, une analyse des récepteurs solubles à la transferrine a fait l'objet de discussions afin de déterminer si leur valeur sanguine pouvait confirmer le diagnostic de CF sans anémie chez les patients présentant une inflammation.²² L'utilisation des récepteurs solubles à la transferrine dans cette population de patients requiert confirmation et, pour l'instant, aucune valeur de référence ne fait l'objet d'un consensus.

Si le patient présente une fatigue ou une diminution de sa capacité physique et qu'une CF est soupçonnée ou suggérée par des résultats biologiques, le médecin est d'abord tenu de rechercher soigneusement une autre cause à la fatigue; somatique ou psychosociale par exemple.

Avant de commencer le traitement, il est indispensable de rechercher et, dans la mesure du possible, de traiter les causes possibles de la CF telles qu'une hémorragie gastro-intestinale (secondaire à une tumeur maligne, à des médicaments ou à des hémorroïdes par exemple), une maladie cœliaque ou d'autres syndromes de malabsorption (achlorhydrie gastrique, gastrite auto-immune, infections à *H. pylori*), des menstruations plus fortes ou des dons du sang. Quant au style de vie du patient, un régime végétarien est en soi rarement suffisant pour expliquer une CF sans anémie. Néanmoins, chez les personnes ayant un besoin en fer accru (comme les enfants, les adolescents, les femmes

non ménopausées ou les sportifs actifs), un régime végétarien peut favoriser le développement d'une CF.

TRAITEMENT

L'augmentation du taux de ferritine par un complément de fer a permis d'améliorer les symptômes liés à la CF dans diverses populations de patients. Le traitement martial ne doit intervenir que lorsque le diagnostic est confirmé et que toutes les causes potentielles sont investiguées et traitées. On dispose actuellement de préparations de fer pour administration orale ou intraveineuse; elles diffèrent dans leur composition et leurs propriétés (tableau 1). Les deux types d'administration – intraveineuse et orale – ont conduit à des taux d'hémoglobine comparables chez les patients anémiques.

Traitement par voie orale

L'administration de fer par voie orale est la thérapie de base pour traiter les symptômes de CF et obtenir une augmentation de la ferritine. Le traitement est économique et peut être efficace s'il est bien observé sur une période suffisamment longue, généralement plusieurs mois. Toutefois, même si les patients ont reçu des instructions détaillées, la longueur du traitement (nécessaire à cause d'une faible absorption intestinale du fer) et les effets secondaires peuvent diminuer l'observance. Une méta-analyse récente a montré que l'administration d'une préparation de Fe^{3+} est sensiblement mieux tolérée que les préparations de Fe^{2+} et facilite l'observance par le patient.²³ On ne sait toutefois pas si l'absorption du Fe^{3+} est moins efficace que celle du Fe^{2+} ou si l'absorption du fer par les érythrocytes peut s'en trouver affectée; des discussions et des études à ce propos sont toujours en cours.

Traitement intraveineux

Si un traitement oral n'apporte pas le succès escompté ou n'est pas toléré par le patient, un traitement intraveineux est justifié. Si le patient ne répond pas au traitement oral malgré une bonne observance, le diagnostic de la CF et de ses causes doit être revu avant de passer au traitement intraveineux.

Chez les patients présentant des stocks de fer très faibles (ferritine $< 10 \mu\text{g/l}$), l'administration d'une dose cumulative totale de 1000 mg de fer doit être envisagée. Chez les patients présentant une ferritine de $10\text{-}30 \mu\text{g/l}$, on préconise une dose cumulative totale de 500 mg de fer. Chez les patients symptomatiques présentant une ferritine $30\text{-}50 \mu\text{g/l}$, on peut administrer une première dose de 200 mg de fer. La CF est uniquement confirmée si le patient réagit au traitement sinon ce dernier doit être interrompu et le diagnostic révisé.

Le dosage doit être adapté à la situation clinique du patient, c'est-à-dire à son poids, à ses préférences, à une maladie sous-jacente, à une possible hémorragie chronique et à la préparation de fer intraveineuse utilisée.

CONTRÔLE ET SUIVI

L'objectif primaire de la substitution martiale chez les



Tableau 1. Préparations de fer intraveineuses et orales

Préparations de fer intraveineuses ²⁴						
	Carboxymaltose ferrique (Ferinject)	Saccharose ferrique (Venofer)	Gluconate ferrique ^a (Ferrelecit)	Dextran ferrique de bas poids moléculaire ^a (Cosmofer)	Dextran ferrique de haut poids moléculaire ^a (Dexferrum)	
Propriétés chimiques						
Poids moléculaire [kD]	> 100	30-100	< 50	165	265	
Stabilité du complexe	Elevée	Moyenne	Faible	Elevée	Elevée	
Toxicité aiguë	Faible	Moyenne	Elevée	Faible	Faible	
Dosage						
Dose-test requise	Non	Oui ^b	Non	Oui	Oui	
Perfusions						
Dose maximale	500-1000 mg (15 mg/kg) ^c	200-500 mg (7 mg/kg) ^d	62,5-125 mg	1000 mg	1000 mg	
Durée minimale de perfusion	15 minutes	30-210 minutes	60 minutes	360 minutes	360 minutes	
Injections						
Dose individuelle maximale	200 mg	200 mg	125 mg	100 mg	100 mg	
Durée minimum d'injection	1-2 minutes	10 minutes	10 minutes	2 minutes	2 minutes	
Profil de sécurité						
Risque d'anaphylaxie induite par le dextran	Non	Non	Non	Oui	Oui	
Risque relatif d'effets indésirables graves	*	Très faible	Faible	Moyen	Elevé	
Préparations de fer orales						
	Complexe hydroxyde de fer (III) polymaltose (Maltofer)	Complexe hydroxyde de fer (III) polymaltose et acide folique (AF) (Maltofer Fol)	Fumarate ferreux(II)- (Ferrum Hausmann)	Complexe glycine-sulfate ferreux (II) (Ferro sanol)	Sulfate ferreux (II) (Tardyferon)	Sulfate ferreux(II) et acide folique (AF) (Gyno-Tardyferon)
Dosage						
Comprimé enrobé	100 mg	100 mg + 0,35 mg AF		100 mg		
Comprimé à croquer			100 mg		80 mg	80 mg + 0,35 mg AF
Capsule						
Sirop (1 ml)	10 mg					
Gouttes (1 ml)	50 mg					
Absorption	+	+	++	++	++	++
Effets indésirables						
Incidence des effets indésirables les plus courants (p. ex.: interférences gastro-intestinales)	+	+	++	++	++	++
Influence sur l'absorption de fer par:						
• les aliments	Augmentation	Augmentation	Diminution	Diminution	Diminution	Diminution
• les médicaments	Non/inconnu	Non/inconnu	Diminution	Diminution	Diminution	Diminution

^a Non disponible en Suisse; ^b excepté les Etats-Unis; ^c approuvé jusqu'à 1000 mg (15 mg/kg de poids corporel), actuellement les auteurs recommandent 500 mg; ^d approuvé jusqu'à 500 mg (15 mg/kg de poids corporel), les auteurs recommandent 200 mg.
 * probablement très faible, basé sur les données actuelles disponibles.
 + haut; ++ très haut.
 Informations sur le dosage et autres informations sur le produit disponibles sur www.kompodium.ch

patients présentant une CF est le soulagement des symptômes. Si cet objectif ne peut être atteint, le patient doit se soumettre à des examens complémentaires afin de réviser le diagnostic initial. Pour assurer une reconstitution adéquate des stocks de fer, il faut cibler une ferritine de 50-100 µg/l en tenant compte de la situation clinique.

La ferritine des patients qui suivent un traitement par voie orale doit être contrôlée après trois mois. Avant le contrôle, le traitement doit avoir été interrompu pendant

deux semaines au moins. Chez les patients recevant un traitement par voie intraveineuse, la ferritine doit être contrôlée au plus tôt huit à douze semaines après la dernière injection. Un contrôle prématuré peut montrer des valeurs faussement élevées même si un tel dosage peut s'avérer nécessaire si les symptômes ne régressent pas, voire s'aggravent après quelques semaines. Dans tous les cas, la ferritine doit être mesurée à la fin du traitement pour exclure des pertes de fer chroniques.



Les patients qui présentent une perte martiale chronique peuvent avoir besoin d'un complément de fer après la thérapie initiale. Cette décision reste tributaire de l'appréciation du médecin et de la situation clinique. ■

Adresses

Pr Jörg Fehr
Pfaffensteinstrasse 12, 8118 Pfaffhausen
haemfej@gmail.com

Dr Bernard Favrat
PMU, 1011 Lausanne
bernard.favrat@chuv.ch

Dr Boris Schleiffenbaum
Viollier AG, Basel
Spalenring 145, 4055 Basel
boris.schleiffenbaum@viollier.ch

Dr Pierre Alex Krayenbühl
Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
pierre.krayenbuehl@usz.ch

Dr Cem Kapancı
Avenue Cardinal-Mermillod 1, 1227 Carouge/Genève
cemkapanci@bluewin.ch

Dr Frédéric von Orelli
Schmerzlinik Kirschgarten
Hirschgässlein 11, 4051 Basel
frederic.vonorelli@bluewin.ch

Ce travail a bénéficié du soutien de Vifor Pharma.

Bibliographie

- 1 * Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: Double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003;326:1124-6.
- 2 Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:437-43.
- 3 * Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996;348:992-6.
- 4 Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol* 2007;27:565-71.
- 5 WHO/DC. Assessing the iron status of populations: Including literature reviews: Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004. 2nd ed. 2004.
- 6 * Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001;4:537-45.
- 7 Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: Involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)* 2000;46:491-500.
- 8 Thomson AM, Rogers JT, Leedman PJ. Iron-regulatory proteins, iron-responsive elements and ferritin mRNA translation. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:1139-52.
- 9 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
- 10 Schleiffenbaum BE, Schaer DJ, Burki D, et al. Unexpected high prevalence of metabolic disorders and chronic disease among young male draftees – the Swiss Army XXI experience. *Swiss Med Wkly* 2006;136:175-84.
- 11 Galan P, Yoon HC, Preziosi P, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study (SUPplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants). *Eur J Clin Nutr* 1998;52:383-8.
- 12 Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:778-87.
- 13 Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: An evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302.
- 14 Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, et al. Low iron stores: A risk factor for excessive hair loss in nonmenopausal women. *Eur J Dermatol* 2007;17:507-12.
- 15 Mansson J, Johansson G, Wiklund M, et al. Symptom panorama in upper secondary school students and symptoms related to iron deficiency. Screening with laboratory tests, questionnaire and interventional treatment with iron. *Scand J Prim Health Care* 2005;23:28-33.
- 16 Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:36-44.
- 17 * Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, et al. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000;88:1103-11.
- 18 Connor JR. Pathophysiology of restless legs syndrome: Evidence for iron involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:162-6.
- 19 Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, et al. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003;121:985-8.
- 20 Bregy A, Trueb RM. No association between serum ferritin levels > 10 microg/l and hair loss activity in women. *Dermatology* 2008;217:1-6.
- 21 Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: An overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-53.
- 22 Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-76.
- 23 Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia/review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung* 2007;57:431-8.
- 24 Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545-53.

* à lire

** à lire absolument