

LA FERRITINÉMIE,

UN MARQUEUR COMPLEXE DU MÉTABOLISME DU FER

DE MOS O (1), GOTHOT A (2), SZABO B (3)

RÉSUMÉ : La ferritinémie est une analyse de première ligne dans l'exploration de la carence en fer. Son interprétation est toutefois difficile et limitée en raison de la complexité du métabolisme de la ferritine, encore mal connu, et de sa sensibilité à de très nombreux facteurs dont l'inflammation. Une approche diagnostique plus correcte peut être obtenue en la combinant avec d'autres paramètres, au détriment de la praticabilité toutefois. De nouveaux marqueurs devraient permettre d'affiner le diagnostic de la carence en fer dans le futur.

MOTS-CLÉS : *Carence en fer - Ferritine - Inflammation - Biomarqueur*

FERRITINEMIA, A COMPLEX MARKER OF IRON METABOLISM

SUMMARY : Ferritinemia is a basic analysis in the exploration of iron deficiency. However, its interpretation is difficult and limited due to the complexity of ferritin metabolism, which is still poorly understood, and its sensitivity to many factors, including inflammation. A more correct diagnostic approach can be obtained by combining ferritin measurement with other parameters, but at the expense of practicality. New markers should make it possible to refine the diagnosis of iron deficiency in the future.

KEYWORDS : *Iron deficiency - Ferritin - Inflammation - Biomarker*

INTRODUCTION

La Revue Médicale de Liège a publié récemment un article de synthèse relatif à la carence martiale (1). La ferritinémie occupe une place importante dans les habitudes de prescription et le diagnostic de la carence en fer. Le terme ferritine désigne une famille de protéines creuses formées par l'auto-assemblage symétrique de 24 chaînes analogues de type H et L, capables d'incorporer des atomes de fer en grande quantité sous une forme minéralisée d'hydrite de fer. Les chaînes H oxydent le Fe(II) soluble en Fe(III) insoluble, et les chaînes L favorisent la minéralisation de Fe(III) (2). La ferritine constitue une importante forme de stockage du fer, essentiellement sous forme intracellulaire (3), mais on la retrouve également dans le sang en concentrations très variables, notamment en situations pathologiques. La charge en fer de la ferritine circulante est très inférieure à celle de la ferritine cellulaire (4).

L'UTILISATION INTRACELLULAIRE DE LA FERRITINE

La ferritine permet le stockage réversible du fer en régulant la concentration cytoplasmique en fer libre, ce qui assure à la fois la satisfaction des besoins métaboliques et la prévention

de l'action chimique toxique du fer soluble. En cas de besoin cellulaire important en fer, la ferritine peut être dégradée par un processus de macroautophagie (ferritinophagie) via la formation d'autophagosomes (5).

LA FERRITINE EXTRACELLULAIRE

On détecte la ferritine dans le sang et les liquides extra-cellulaires (liquide céphalo-rachidien, liquide synovial). L'origine, le mode de libération de la ferritine et la signification de la ferritine circulante sont encore méconnus et font l'objet d'hypothèses.

A. Libération passive de ferritine liée à une souffrance cellulaire (cell leakage) ou à la phagocytose de cellules sénescentes (6).

B. Sécrétion de ferritine par les hépatocytes dans les syndromes inflammatoires : plusieurs pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques sont associées à une dérégulation du métabolisme du fer et caractérisées par une élévation de la ferritinémie (7). L'induction d'un syndrome inflammatoire chez la souris s'accompagne d'une hausse de l'expression hépatique des sous-unités de ferritine dont la synthèse est stimulée par IL-1 β , IL-6 et TNF- α (8). Dans les macrophages, l'interféron gamma (IFN- γ) et le lipopolysaccharide bactérien (LPS) stimulent aussi la synthèse de ferritine (9). Le lien établi entre cette synthèse et la hausse de la ferritinémie est toutefois basé, notamment, sur l'axiome selon lequel la ferritinémie est sensée refléter les réserves de fer, ainsi que sur des arguments expérimentaux encore limités. L'hepcidine réactionnelle et les ROS («Reactive Oxygen Species») libérés jouent également un rôle sti-

(1) Laboratoire de Biologie clinique, CHR Verviers, Belgique.

(2) Service d'Hématologie biologique et Immunohématologie, CHU, Liège, Belgique.

(3) Banque de sang CHR, Verviers, Belgique.

modulateur indirect via les systèmes régulateurs IRP/IRE et ARP/ARE (Figure 1).

C. Mécanismes paracrines de délivrance locale de fer d'un type cellulaire à un autre : l'exemple type est l'îlot érythroblastique médullaire dans lequel le macrophage central fournit aux érythroblastes une partie du fer dont ils ont besoin sous forme de ferritine, celle-ci étant captée par les érythroblastes notamment via les récepteurs de la transferrine. D'autres exemples de sécrétion paracrine sont connus (10, 11). La ferritine circulante peut être également captée dans certains types cellulaires par d'autres récepteurs comme SCARA-5 ou TIM-1/2 (6, 11).

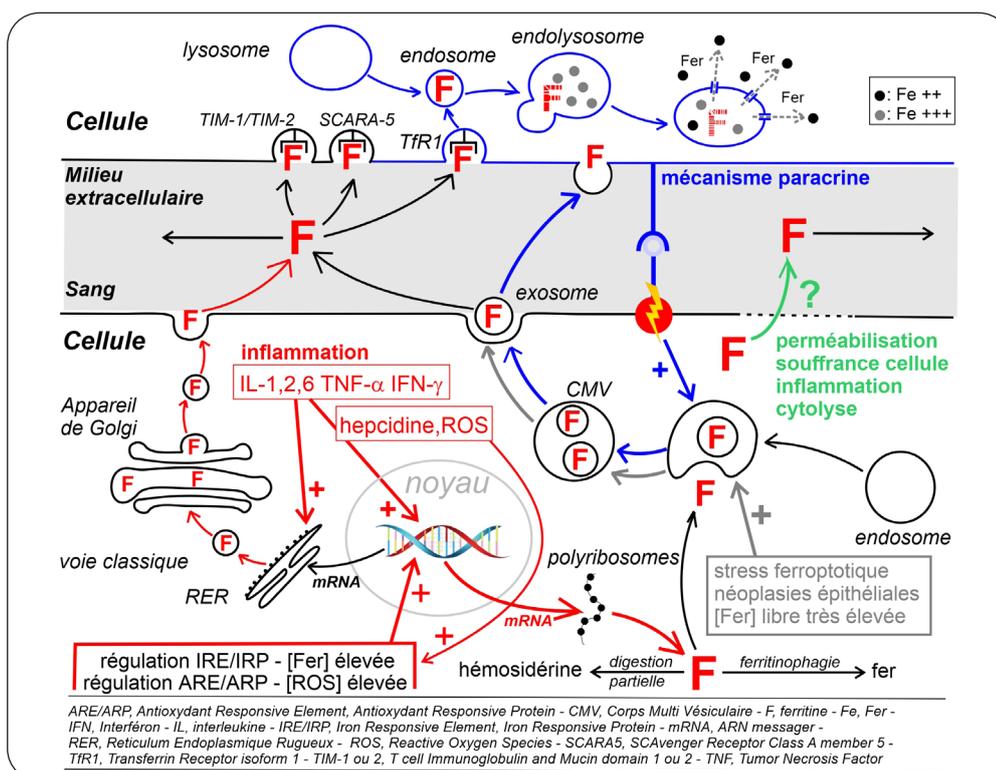
D. Excrétion d'un excédent de fer permettant d'éviter la mort cellulaire par ferroptose. La ferroptose fait suite à la déstabilisation des membranes cellulaires secondaire à la peroxydation de lipides membranaires causée par les ROS générés par le fer via les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss (12). Cette action protectrice contre la ferroptose a été démontrée récemment sur des lignées cellulaires épithéliales humaines (12). Les mécanismes de résistance à la ferroptose semblent concerner surtout les cellules épithéliales, mais ce domaine est encore très neuf. Une sécrétion par les tubes contournés rénaux a également été suggérée, peut-être à mettre en relation avec la sensibilité particulière du rein à la ferroptose (4, 13).

LA FERRITINE ET LES RÉSERVES DE FER

De nombreuses publications établissent une corrélation de qualité variable, généralement faible, entre ferritinémie et réserves de fer, notamment hépatiques ou médullaires. Elles n'apportent que des éléments de réponse partiels : pour établir une relation entre les réserves de fer et la ferritinémie, il faut d'abord établir des corrélations entre le contenu en fer de l'organisme et le contenu en fer des organes ou tissus utilisés dans le diagnostic histologique (moelle osseuse, foie), ensuite entre le contenu en fer de la moelle osseuse ou du foie et les techniques histologiques visant à mettre le fer en évidence (réaction de Perls) (14-16), et, enfin, entre ces techniques histologiques et la ferritine circulante. La notion de marqueur des réserves de fer, largement acceptée jusqu'il y a peu, est contestée pour les raisons suivantes.

A. Il n'a jamais été procédé à une comparaison parallèle de l'évolution des différentes réserves de fer de l'organisme, notamment en situation pathologique (17).

B. Les organes riches en fer (foie, rate, moelle osseuse, muscle squelettique, ...) ont des gestions du métabolisme du fer très différentes : réserve à proprement parler pour le foie, simple stock tampon en flux tendu pour la rate et la



Rev Med Liege 2021; 76 : 11 : 799-804

moelle osseuse, fer métabolique pour le muscle, etc.

C. Les techniques classiques de détermination de la richesse en fer des organes de réserve sont basées sur la moelle osseuse et le foie, et sont, dès lors, souvent biaisées, puisque ces actes invasifs, et potentiellement dangereux, concernent surtout les pathologies hématologiques et hépatiques respectivement.

D. Le gold standard classique de l'évaluation des stocks de fer est la réaction de Perls sur frottis médullaire, identifiant les granules d'hémosidérine présents dans les macrophages (14). On se base sur une forme de stockage du fer propre au métabolisme des macrophages médullaires pour estimer que le fer médullaire est un reflet des réserves de fer de l'organisme. On connaît mal la relation entre la ferritine, facilement mobilisable par macroautophagie, et l'hémosidérine, plus stable. Selon Saito, la ferritine intracellulaire évolue indépendamment de l'hémosidérine (17). L'évaluation du fer médullaire est généralement exprimée selon l'échelle semi-quantitative de Gale (14), ou d'autres grilles de lecture (18). Les techniques classiques d'estimation des réserves de fer de la moelle osseuse basées sur la réaction de Perls sont fragiles : absence de référence absolue, caractère semi-quantitatif, variabilité inter- et intra-opérateurs et selon le site de ponction (crête iliaque ou sternum) (19), corrélations cliniques non établies. Si certaines études (18) montrent une corrélation par spectrométrie de masse entre le dosage quantitatif du fer de la moelle osseuse et l'estimation fournie par la réaction de Perls (14, 20), d'autres n'arrivent pas au même résultat (21). La correspondance entre l'histologie et les structures moléculaires est hypothétique, sans compter que les patients recevant un traitement intraveineux par fer présentent des images histologiques supplémentaires (22).

E. Deux ans après la mise au point du premier dosage sensible de la ferritine par méthode RIA, Lipschitz et coll. (15) constatent en 1974 que les valeurs élevées de ferritinémie observées dans les anémies non liées à une carence en fer (180 ng/mL contre 59 pour les contrôles, intervalle de confiance à 95 % : 12-300) sont corrélées aux dépôts médullaires d'hémosidérine, alors que les anémies par carence en fer sont caractérisées par une ferritinémie inférieure à 15 ng/mL, et que dans tous les autres cas (inflammation, hépatopathies et surcharge en fer), la ferritinémie est comprise entre 10 et 10.000 ng/mL (de 10 à 2.500 ng/mL pour les inflammations et hépatopathies, de 1.500 à 7.000 ng/mL pour les surcharges en fer) (15). S'il existe une relation assez lâche entre fer médullaire et ferritinémie

sur toute l'étendue du spectre, elle n'est pas établie par catégorie de patients et il n'a jamais été montré que cette relation existait au sein du groupe des individus sains. De manière générale, si l'on considère chaque groupe clinique de patients séparément (carences en fer, sujets sains, pathologies inflammatoires, maladies de surcharge), la relation ferritinémie/réserve de fer présente une corrélation généralement faible, voire absente, avec une dispersion importante des points expérimentaux.

F. Le foie se comporte comme un organe de réserve du fer, dans la mesure où il absorbe les excédents et libère le fer en situation de carence ou de besoin accru. Si le contenu hépatique en fer est homogène dans le foie normal, le LIC (Liver Iron Concentration) présente une variabilité importante chez les patients hépatopathiques (hémochromatose, cirrhose) et ce d'autant plus que le grade histologique est élevé (23, 24). Si les mesures de contenu en fer du foie à partir du matériel prélevé par ponction biopsique sont uniformes dans l'organe normal, elles sont, à l'inverse, très variables dans les hépatopathies chroniques selon le site de la biopsie, en fonction de l'hétérogénéité de la fibrose. Si le dosage de fer hépatique par biopsie a été considéré comme représentatif du contenu en fer de l'organisme (25), il est affecté par une faible répétabilité intra- et inter-opérateurs, ainsi qu'une variabilité liée au faible volume de l'échantillon prélevé (26). Dans certains cas, sans pathologie associée ni inflammation, on peut toutefois observer une certaine corrélation entre la ferritine circulante et le contenu hépatique en fer (27).

G. Chez des patients thalassémiques, on met en évidence des discordances importantes entre les niveaux de fer des principales réserves (foie, moelle osseuse et rate), même s'il existe une vague corrélation entre elles (28). L'étude comparative des dépôts de fer dans la rate et dans le foie par spectroscopie Mössbauer chez des individus normaux et hématologiques (lymphome, myélofibrose, leucémie myéloïde aiguë) montre des différences profondes entre ces deux organes ainsi qu'entre pathologies (29).

VARIABILITÉ DE LA FERRITINÉMIE

Une carence en fer profonde sans autre comorbidité est associée à une ferritinémie basse, et une ferritinémie très élevée peut être associée à un désordre de type hémochromatose. Entre ces deux extrêmes, on ne relève guère de corrélation satisfaisante cliniquement utilisable entre la ferritinémie et le niveau des

Tableau I. Principales causes d'hyperferritinémie.

Avec surcharge en fer :	Sans surcharge en fer :
Hémochromatose	Syndrome inflammatoire aigu ou chronique en général, sepsis
Dysérythropoïèse :	Syndrome métabolique
- thalassémie	Hypertension
- syndrome myélodysplasique	Diabète
- anémie sidéroblastique	Cirrhose hépatique
- congénitale	Cytolyse
Polytransfusion	Alcoolisation
Anémie hémolytique	Stéatose hépatique
Anomalie constitutionnelle de la voie hepcidine/ferroportine	Sclérose en plaques
Porphyrie	Prééclampsie
	Polyarthrite rhumatoïde
	Accident vasculaire cérébral
	Lupus érythémateux systémique
	Thyrotoxicose
	Infarctus du myocarde
	Syndrome d'activation macrophagique

stocks de fer en raison, notamment, de la prévalence globale élevée des situations d'hyperferritinémie résumées dans le **Tableau I** (3, 6). La ferritinémie est très variable chez les patients rénaux chroniques dialysés, notamment en fonction des traitements par érythropoïétine ou supplémentation en fer. La ferritinémie dépend non seulement de l'inflammation, mais aussi d'un très grand nombre de situations pathologiques courantes représentant, globalement, une large part de la patientèle hospitalière. La ferritinémie apparaît également en partie déterminée par des facteurs génétiques (2), et elle varie significativement avec le genre, l'âge (30), et la fréquence des dons de sang éventuels (31).

UTILISATION PRATIQUE DE LA FERRITINÉMIE

Malgré ces réserves sérieuses, on a pu proposer divers seuils interprétatifs de la ferritinémie, par ailleurs variables d'un auteur à l'autre, permettant de séparer des groupes de patients plus ou moins hétérogènes.

A. Les valeurs de références de la ferritinémie varient, selon les sources, d'environ 15 à 25 ng/mL au percentile 2,5, à 200 à 300 ng/mL au percentile 97,5 (32, 33).

B. Une concentration inférieure à 12 µg/L chez l'adulte est presque synonyme d'une déficience en fer (34, 35). Les critères de la carence en fer chez l'enfant sont une ferritinémie < 12 µg/L à moins de 5 ans, et < 15 µg/L au-delà (36). D'autres seuils décisionnels ont été proposés,

par exemple 15 pour les enfants de 6 à 12 ans, 20 pour les adolescents de 12 à 15 ans, 30 ng/mL pour les hommes et les femmes de plus de 15 ans (37).

C. Des seuils plus élevés, allant de 30 à 100 ng/mL, sont proposés notamment chez le patient âgé qui cumule des situations génératrices d'une élévation de la ferritinémie (38, 39).

D. En cas d'infection ou d'inflammation, on peut donc avoir une anémie ferriprive associée à une ferritinémie normale de 30 à 50 µg/L, voire plus. Certains auteurs conseillent, dès lors, une mesure parallèle de la CRP pour déceler une inflammation (36), mais la corrélation est faible. Elle est moins mauvaise avec l'orosomucoïde qui est, comme la ferritine, un marqueur plus tardif de l'inflammation que la CRP. On observe une large dispersion des valeurs de ferritinémie par rapport à celle des marqueurs de l'inflammation, ce qui en limite fortement l'utilisation pour estimer le taux de ferritinémie «de base», hors inflammation.

ASSOCIATION DE LA FERRITINÉMIE À D'AUTRES MARQUEURS

Dans les bilans d'orientation, la ferritinémie est souvent associée à des indices hématologiques comme le volume et le contenu en hémoglobine érythrocytaire, ainsi qu'au coefficient de saturation de la transferrine. Les indices hématologiques sont, toutefois, plutôt tardifs et peu sensibles. Quant au coefficient de saturation de la transferrine, il est abaissé aussi bien dans la carence en fer que dans l'anémie inflammatoire.

Dans les algorithmes décisionnels classiques (5, 7, 40), la ferritinémie n'intervient guère que pour identifier les carences en fer fortes et isolées, avec une bonne spécificité mais une mauvaise sensibilité. Aux Pays-Bas, il existe des guidelines basées sur la ferritinémie à l'attention des médecins généralistes pour l'exploration des patients anémiques : plus de 60 % des cas d'anémie restent inexplicables sur cette base (41). La ferritinémie peut également être utilisée dans des graphes plus complexes, comme le Thomas Plot où elle est associée au taux d'hémoglobine réticulocytaire (RET-Hb) et à celui du récepteur soluble de la transferrine (sTfR). Cette combinaison donne des résultats supérieurs aux techniques ordinaires, mais elle est difficile à implanter. De plus, elle bute sur la faible standardisation du sTfR, et la ferritinémie n'y intervient que pour différencier les carences liées à l'inflammation (42).

LA ZN-PROTOPORPHYRINE (ZN-PP) PAR MÉTHODE NON INVASIVE

Il est important de détecter une carence en fer le plus précocement possible, ce que la ferritinémie ne permet guère. On propose, depuis une vingtaine d'années, d'autres marqueurs qui reflètent de manière sensible et avec moins d'interférences la carence cellulaire en fer, tels que sTfR, RET-Hb, et la protoporphyrine zinc (ZN-PP). La ZN-PP désigne l'hème de l'hémoglobine dont l'atome de fer est remplacé par un atome de zinc en cas de carence en fer. La détermination de la ZN-PP reposait jusqu'ici sur la technique par HPLC, impliquant coût et délai. Une technique portable, non invasive, rapide, économique et presque aussi discriminante que la technique par HPLC a été décrite récemment (43) et pourrait, si les études à venir en confirment la valeur, remplacer la ferritine comme outil de screening de la carence en fer, tout en s'inscrivant dans les techniques de «Patient Blood Management» décrites dans un article précédent de la Revue médicale de Liège (44).

CONCLUSION

La ferritinémie n'est réellement utilisable dans le diagnostic de la carence en fer qu'en l'absence de comorbidité génératrice d'hyperferritinémie, c'est-à-dire dans une faible proportion de cas. Sa combinaison avec d'autres marqueurs améliore sa performance, mais la complexité des algorithmes proposés en limite l'usage aux spécialistes. L'avenir dira si la ZN-PP par méthode non invasive pourra remplacer ou compléter la ferritinémie dans l'exploration de la carence en fer.

BIBLIOGRAPHIE

- Manckoundia P, Barben J, Asgassou S, et al. Déficit en fer chez l'adulte: comprendre quel bilan biologique réaliser. *Rev Med Liege* 2020;**75**:791-6.
- Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms I : Structure–function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch Physiol Biochem* 2007;**113**:30-54
- Soppi E. Iron deficiency without anemia - Common, important, neglected. *Clin Case Rep Rev* 2019;**5**:1-7
- Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 2010;**116**:1574-84.
- Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;**2019**:327-36.
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics* 2014;**6**:748-73.
- Weiss G. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1011-23.
- Naz N, Moriconi F, Ahmad S, et al. Ferritin L is the sole serum ferritin constituent and a positive hepatic acute-phase protein. *Shock* 2013;**39**:520-6.
- Recalcati S, Taramelli D, Conte D, Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood* 1998;**91**:1059-66.
- Sibille J-C, Kondo H, Aisen P. Interactions between isolated hepatocytes and Kupffer cells in iron metabolism: A possible role for ferritin as an iron carrier protein. *Hepatology* 1988;**8**:296-301.
- Chiou B, Lucassen E, Sather M, et al. Semaphorin4A and H-ferritin utilize Tim-1 on human oligodendrocytes: A novel neuro-immune axis. *Glia* 2018;**66**:1317-30.
- Brown CW, Amante JJ, Chhoy P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export. *Dev Cell* 2019;**51**:575-86.
- Truman-Rosentsvit M, Berenbaum D, Spektor L, et al. Ferritin is secreted via two distinct nonclassical vesicular pathways. *Blood* 2018;**131**:342-52.
- Gale E, Torrance J, Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow. *J Clin Invest* 1963;**42**:1076-82.
- Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl J Med* 1974;**290**:1213-6.
- Sorbie J, Valberg LS, Corbett WE, Ludwig J. Serum ferritin, cobalt excretion and body iron status. *Can Med Assoc J* 1975;**112**:1173-8.
- Saito H. Metabolism of iron stores. *Nagoya J Med Sci* 2014;**76**:235-54.
- Phiri KS, Calis JC, Kachala D, et al. Improved method for assessing iron stores in the bone marrow. *J Clin Pathol* 2009;**62**:685-9.
- Bierman HR, Kelly KH. Multiple marrow aspiration in man from the posterior ilium. *Blood* 1956;**11**:370-4.
- Johansson SV, Plantin LO, Strandberg PO, Uusma K. Estimation of iron in human bone marrow with histological, chemical and neutron activation analysis. *Clin Chim Acta* 1970;**30**:549-58.
- Trubowitz S, Miller WL, Zamora JC. The quantitative estimation of non-heme iron in human marrow aspirates. *Amer J Clin Pathol* 1970;**54**:71-7.
- Thomason RW, Almiski MS. Evidence that stainable bone marrow iron following parenteral iron therapy does not correlate with serum iron studies and may not represent readily available storage iron. *Amer J Clin Pathol* 2009;**131**:580-5.
- Brissot P, Bourel M, Herry D, et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology* 1981;**80**:557-65.
- Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, et al. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem* 1999;**45**:340-6.
- Overmoyer BA, McLaren CE, Brittenham GM. Uniformity of liver density and nonheme (storage) iron distribution. *Arch Pathol Lab Med* 1987;**111**:549-54.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. *Liver biopsy. Hepatology* 2009;**49**:1017-44.
- Kim M-J, Mitchell DG, Ito K, et al. Hepatic iron deposition on MR imaging in patients with chronic liver disease: correlation with serial serum ferritin concentration. *Abdom Imaging* 2001;**26**:149-56.
- Papakonstantinou O, Alexopoulou E, Economopoulos E, et al. Assessment of iron distribution between liver, spleen, pancreas, bone marrow, and myocardium by means of R2 relaxometry with MRI in patients with beta-thalassemia major. *J Magn Reson Imaging* 2009;**29**:853-9.

29. Alenkina IV, Oshtrakh MI, Felner I, et al. Iron in spleen and liver: Some cases of normal tissues and tissues from patients with hematological malignancies. *AIP Conference Proceedings* 1781:020010. 2016.
30. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000;**140**:98-104.
31. Milman N, Ovesen L, Byg K, Graudal N. Iron status in Danes updated 1994. I: prevalence of iron deficiency and iron overload in 1332 men aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1999;**78**:393-400.
32. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2011;**54**:328-43.
33. Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. *BMJ* 2015;**351**:h3692.
34. Witte DL. Can serum ferritin be effectively interpreted in the presence of the acute-phase response? *Clin Chem* 1991;**37**:484-5.
35. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev* 1992;**5**:198-202.
36. Miniero R, Talarico V, Concetta Galati M, et al. *Iron deficiency and iron deficiency anemia in children*. In Luis Rodrigo, editor. IntechOpen 2018 DOI:10.5772/intechopen 79790.
37. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly* 2017;**147**:w14434.
38. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci* 2010;**55**:548-59.
39. Holyoake TL, Stott DJ, McKay PJ, et al. Use of plasma ferritin concentration to diagnose iron deficiency in elderly patients. *J Clin Pathol* 1993;**46**:857-60.
40. Nairz M, Theurl I, Wolf D, et al. Iron deficiency or anemia of inflammation?: Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr* 2016;**166**:411-23.
41. Leers MPG, Keuren JFW, Oosterhuis WP. The value of the Thomas-plot in the diagnostic work up of anemic patients referred by general practitioners. *Int J Lab Hematol* 2010;**32**:572-81.
42. Thomas L, Franck S, Messinger M, et al. Reticulocyte hemoglobin measurement – comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2005;**43**:1193-1202.
43. Füllenbach C, Stein P, Glaser P, et al. Screening for iron deficiency in surgical patients based on non invasive zinc protoporphyrin measurements. *Transfusion* 2020;**60**:62-72.
44. Szabo B, Schmitt J, Gothot A. Gestion du sang pour le patient. *Rev Med Liege* 2018;**73**:502-7.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Demos O, Laboratoire de Biologie clinique, CHR, Verviers, Belgique.
 Email : olivia.demos@chrverviers.be