

Chapitre 4

Exploration des anomalies du métabolisme du fer et hémolyse

Fiche 4.1

Ferritine

Code NABM 1213, non cumulable avec 1833

Signification biologique du paramètre

La ferritine est considérée comme le meilleur marqueur des réserves globales de fer dans l'organisme. Les études de corrélation ont montré un lien étroit entre ces deux paramètres, puisque 1 µg/L de ferritine correspond à environ 9 mg de réserve de fer dans l'organisme. La ferritine sérique est un reflet global de la ferritine tissulaire qui correspond à la mise en réserve de fer rapidement mobilisable en cas de besoin. Une diminution de la ferritine sérique est le meilleur moyen et le seul examen de première intention à prescrire dans le diagnostic de carence en fer dans la population générale selon la Haute autorité de santé (rapport HAS 2011). Si la baisse de la ferritine n'a pas d'autre signification que la carence martiale, avec anémie ou non, l'interprétation d'une hyperferritinémie est plus complexe. En effet, la ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, et s'élève également dans les cytolyses hépatiques, l'alcoolisme chronique, l'hémolyse, les surcharges métaboliques et au cours de pathologies macrophagiques aiguës (syndrome d'activation macrophagique, SAM,) ou métaboliques (maladie de Gaucher). Ainsi, en cas d'inflammation ou de pathologies chroniques, une carence martiale peut être présente alors que la ferritine est normale ou haute. La mesure des autres paramètres du bilan martial afin de disposer du coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) prend alors toute sa place.

Dans le diagnostic d'une surcharge en fer, une hyperferritinémie doit toujours s'interpréter en

fonction du contexte, du bilan inflammatoire et de la valeur du CSTf. Dans les formes classiques d'hémochromatoses génétiques HFE évoquées devant une hyperferritinémie avec élévation du CSTf ainsi que dans les surcharges post-transfusionnelles, la valeur de la ferritine sérique reste un bon reflet global de la surcharge tissulaire et permet de guider le traitement déplétif.

Objectifs de l'analyse et principales indications de prescription

La mesure de la ferritine est utilisée pour évaluer les réserves en fer de l'organisme. Sa principale indication est le diagnostic biologique d'une carence martiale et la vérification de l'efficacité du traitement après supplémentation. Elle est également prescrite dans le diagnostic des surcharges en fer, qu'elles soient génétiques ou acquises, et dans la surveillance du traitement déplétif.

Place dans la hiérarchie d'un bilan d'exploration

La ferritine est l'examen de première intention dans le diagnostic de la carence martiale où son dosage est suffisant dans la grande majorité des cas, sauf s'il existe un syndrome inflammatoire ou une autre cause intercurrente associée. C'est également un examen de première intention (en combinaison avec le CSTf) dans le diagnostic d'une surcharge en fer et dans la surveillance du traitement déplétif de ces pathologies.

Nature du prélèvement	Sang sur tube sec ou héparinate de lithium.
Recommandations pour la qualité du prélèvement	Acheminement rapide.
Contraintes d'acheminement	Température ambiante.
Mode de conservation	Température ambiante ou + 4 °C. Sérum congelé à – 20 °C.
Principe méthodologique	Il existe plusieurs trousse de dosage de la ferritine reposant sur une immuno-détection par des anticorps spécifiques. La technique de révélation peut être de la néphélométrie, de la turbidimétrie ou une méthode optique dans un ELISA sandwich ou de compétition. Les techniques isotopiques initialement développées ne sont plus réalisées. Il est possible d'utiliser la spectrométrie de masse.
Type de méthode	Méthode automatisée.
Type de test	Mesure quantitative.
CIQ	Oui, commerciaux.
EEQ	Oui.
Valeurs de référence/Interprétation et performances	Les valeurs sont plus élevées chez l'homme que chez la femme mais varient selon les trousse et les laboratoires. On peut considérer comme « normales » les fourchettes 18 à 270 µg/L chez l'homme, et 18 à 160 µg/L chez la femme. Il faut souligner néanmoins l'absence de consensus sur l'interprétation de ce dosage chez la femme enceinte et chez l'enfant (rapport HAS 2011). La valeur seuil en deçà de laquelle on définit une carence martiale absolue n'est pas consensuelle. Selon les publications, le seuil est de 12 ou 15 µg/L en l'absence de facteur intercurrent. Dans des situations pathologiques complexes comme en anes-thésie-réanimation, en néphrologie ou en cancérologie, les seuils sont différents, habituellement de 30 ou 100 µg/L chez l'adulte. De plus, les seuils utilisés pour le diagnostic des carences martiales absolues ou fonctionnelles au cours des pathologies inflammatoires chroniques sont également différents (cf. ci-dessous). En ce qui concerne les surcharges martiales, la HAS a défini des valeurs seuil de 200 et de 300 µg/L respectivement chez l'homme et la femme pour décider d'une prise en charge par saignées thérapeutiques d'une hémochromatose (Recommandations HAS 2005). Ces seuils de prise en charge clinique peuvent également varier selon les pathologies, notamment dans les surcharges d'origine transfusionnelle.
Causes d'erreur, limites du test	L'interprétation du dosage doit tenir compte du fait que le taux de ferritine est dépendant de nombreux facteurs et notamment de l'inflammation. Dans cette situation, la valeur de la ferritine ne reflète pas la quantité de fer « fonctionnel » disponible pour l'érythropoïèse. L'utilisation du Coefficient de Saturation de la Transferrine (nécessitant de doser conjointement fer sérique et transferrine), qui reflète la quantité de fer circulant et donc accessible à l'érythroblaste, est alors utile dans ces situations, ou en cas de suspicion forte de carence alors que la ferritine est normale (rapport HAS 2011). Ainsi, les valeurs seuils habituelles de ferritine ne sont pas adaptées aux pathologies chroniques inflammatoires. Un groupe de travail international propose dans l'insuffisance cardiaque chronique, les pathologies inflammatoires digestives et l'insuffisance rénale chronique, les seuils de 100 µg/L pour la ferritine et/ou de 20 % pour le CSTf pour définir une carence martiale dans cette population de patients.

Fiche 4.2

Fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine

(Ces analyses ne peuvent et ne doivent pas être découplées.)

Code NABM 2002

Signification biologique du paramètre

La mesure concomitante des taux de fer sérique et de transferrine (transporteur plasmique du fer) permet de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CSTf). Le dosage du fer sérique seul, sans celui de la transferrine et du CSTf, n'a donc aucun intérêt en pratique, comme cela est souligné dans le rapport HAS 2011.

- **Baisse du CSTf** : elle traduit une diminution du fer circulant disponible pour la synthèse de l'hémoglobine au cours de l'érythropoïèse. Elle reflète donc soit une carence absolue (sa détermination est alors utile lorsque la ferritine n'est pas diminuée du fait d'un syndrome inflammatoire associé, par exemple), soit une carence « fonctionnelle » où le fer est présent dans l'organisme mais insuffisamment disponible pour l'érythropoïèse. Ces carences fonctionnelles reflètent une inadéquation entre la quantité totale de fer présente dans l'organisme et l'utilisation insuffisante de ce fer par l'érythropoïèse et peuvent se rencontrer dans deux situations. La première correspond à la séquestration du fer dans les macrophages, typiquement observée dans les anémies inflammatoires au cours desquelles la production d'hépcidine empêche la sortie cellulaire et le recyclage du fer, en particulier dans ces cellules phagocytaires. La seconde situation correspond à une augmentation des besoins en fer pour l'érythropoïèse que les réserves ne peuvent assurer. Il s'agit typiquement des patients insuffisants rénaux chroniques traités par érythropoïétine (EPO) chez lesquels la consommation de fer pour l'érythropoïèse est accrue.

- **Augmentation du CSTf** : elle est observée au cours de la majorité des hémochromatoses génétiques (hors mutation de la ferroportine) et

des surcharges secondaires, post-transfusionnelles ou au cours des dysérythropoïèses, ainsi qu'au cours des hépatopathies cytolitiques (par baisse de synthèse de la transferrine par le foie et libération du fer cytoplasmique). Une augmentation du CSTf au-delà de 70 % traduit l'apparition dans la circulation de fer libre non lié à la transferrine le NTBI (*Non-Transferrin Bound Iron*), source à terme de lésions tissulaires oxydatives à l'origine des défaillances d'organes observées au cours des hémochromatoses.

Objectifs de l'analyse et principales indications de prescription

Le dosage du CSTf est utilisé pour :

- l'identification des surcharges martiales : c'est le test biologique le plus sensible dans le diagnostic des hémochromatoses de type 1 ;
- l'identification d'une carence martiale vraie ou fonctionnelle lorsque la ferritine est peu contributive, notamment dans en cas de pathologie inflammatoire associée (en particulier dans l'exploration des ACD, *Anemia of Chronic Disease*, anémies inflammatoires en français).

Place dans la hiérarchie d'un bilan d'exploration

C'est un dosage de première intention dans le diagnostic d'une hyperferritinémie.

Ce dosage peut être prescrit en seconde intention dans le diagnostic d'une carence martiale, **seulement dans les cas où la ferritine est difficile à interpréter** (du fait d'une pathologie inflammatoire associée ou d'une insuffisance rénale chronique, par exemple) ou en cas de forte suspicion de carence martiale malgré une ferritine normale.

Nature du prélèvement	Sang sur tube sec ou héparinate de lithium.
Recommandations pour la qualité du prélèvement	Acheminement rapide.
Contraintes d'acheminement	Température ambiante.
Mode de conservation	Température ambiante ou + 4 °C.
Principe méthodologique	Le fer sérique est dosé par colorimétrie après dissociation de sa liaison avec la transferrine. Cette dernière est dosée par des techniques immunologiques en turbidimétrie ou néphélométrie à l'aide d'anticorps spécifiques. La capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CTF) est calculée par la formule « transferrine (g/L) × 25 » et le coefficient de saturation de la transferrine par la formule « Fer sérique (μmol/L)/CTF (μmol/L) ».
Type de méthode	Méthodes automatisées.
Type de test	Mesures quantitatives.
CIQ	Oui, commerciaux.
EEQ	Oui.
Valeurs de référence/Interprétation et performances	Les valeurs de référence peuvent être variables selon les trousse de dosage et les laboratoires. À titre indicatif, le taux de fer sérique se situe entre 10 et 40 μmol/L (facteur de conversion : μmol/L = μg/L × 0,018) et les valeurs de référence de la transferrine entre 1,6 et 4 g/L. Les valeurs normales du CSTf sont entre 20 et 40 %.
Causes d'erreur, limites du test	Le fer sérique subit de grande variation nyctémérale intra-individuelle et doit être dosé à jeun le matin, à distance de toute prise d'alcool. Le dosage du fer sérique ne doit jamais être prescrit seul ou associé à la ferritine, mais toujours associé au dosage de la transferrine, permettant ainsi le calcul du CSTf.

Fiche 4.3

Récepteur soluble de la transferrine**Code NABM 1822 non cumulable avec 1213****Signification biologique du paramètre**

Le récepteur soluble de la transferrine (RSTf) est libéré par clivage protéolytique de la forme membranaire et son dosage est un reflet de l'activité érythropoïétique globale dans la moelle osseuse. La libération du RSTf est proportionnelle à son expression à la surface des érythroblastes, qui est elle-même dépendante de la production érythroblastique et des besoins en fer de l'érythropoïèse. La carence martiale se traduit donc par une augmentation du RSTf. Le taux plasmatique de récepteur soluble est indépendant de l'inflammation aiguë ou chronique, contrairement à celui de la ferritine. Le dosage du RSTf (voire des index RsTf/log ferritine ou RsTf/ferritine, qui seraient plus sensibles) a donc été proposé pour rechercher une carence en fer quand les autres paramètres classiques du bilan martial peuvent être pris en défaut, au cours des inflammations (ferritine normale ou augmentée) ou des maladies hépatiques.

Son élévation traduit une érythropoïèse accrue, qu'elle soit régénérative ou inefficace, ainsi qu'une augmentation des besoins en fer pour l'érythropoïèse : le dosage est donc élevé dans les carences martiales vraies ou fonctionnelles.

Objectifs de l'analyse et principales indications de prescription

Le dosage du RSTf est indiqué en dernière ligne pour étayer un diagnostic de carence martiale lorsque les autres paramètres d'évaluation du statut martial peuvent être pris en défaut : inflammation, maladie hépatique.

Place dans la hiérarchie d'un bilan d'exploration

Cette prescription hautement spécialisée doit être limitée à quelques cas complexes et doit être placée dans l'algorithme d'exploration après tous les autres marqueurs du statut martial.

Nature du prélèvement	Sang sur tube sec ou héparinate de lithium.
Recommandations pour la qualité du prélèvement	Acheminement rapide.
Contraintes d'acheminement	Température ambiante.
Mode de conservation	Température ambiante ou + 4 °C.
Principe méthodologique	Le récepteur de la transferrine, sous sa forme tronquée soluble, est dosé par des méthodes immunologiques : turbidimétrie, néphélémétrie ou ELISA.
Type de méthode	Méthode automatisée.
Type de test	Mesure quantitative.
CIQ	Oui, commerciaux.
EEQ	Oui.
Valeurs de référence/Interprétation et performances	Les valeurs de référence peuvent varier selon les trousse mais se situent entre 0,76 et 1,76 mg/L.
Causes d'erreur, limites du test	La ferritine est un marqueur plus précoce que le RSTf pour reconnaître une carence martiale dans la population générale. Le dosage du RSTf n'a pas d'indication en pratique courante, comme le rappelle le rapport de la HAS en 2011. Ce test manque de spécificité, les valeurs étant augmentées dans les stimulations érythroblastiques, les régénérations médullaires et dans les érythropoïèses inefficaces telles que dans les thalassémies.

Fiche 4.4

Haptoglobine**Code NABM 1813****Signification biologique du paramètre**

L'haptoglobine est une protéine produite par le foie dont le rôle principal est la chélation de l'hémoglobine libre libérée après hémolyse intravasculaire. Les complexes haptoglobine-hémoglobine sont phagocytés par les macrophages, principalement au niveau de la rate. L'haptoglobine est saturée dès que l'hémolyse libère entre 500 et 1 500 mg d'hémoglobine.

Le taux d'haptoglobine est augmenté au cours des syndromes inflammatoires. Son élévation est corrélée à celle de l'orosomucoïde.

Il y a deux causes principales de diminution du taux d'haptoglobine :

- elle est classiquement indosable dans les hémolyse intravasculaires, mais elle est aussi diminuée dans les hémolyse à prédominance extravasculaire, au cours desquelles survient souvent une lyse intravasculaire des globules rouges altérés ;
- on peut observer une baisse de la production d'haptoglobine dans les insuffisances hépatocellulaires.

Il existe une anhaptoglobinémie (phénotype HP0) ou une hypohaptoglobinémie constitutives, rencontrées fréquemment en Afrique, surtout dans les zones d'endémie palustre, mais aussi parfois associées à des mutations du promoteur. Ce phénotype est rare en Europe. Des délétions homozygotes du gène codant pour l'haptoglobine ont été décrites dans les pays du Sud-Est asiatique, et peuvent être responsables de réactions transfusionnelles graves.

Objectifs de l'analyse et principales indications de prescription

Rechercher, en association avec le dosage des LDH, de la bilirubine totale et libre, une hémolyse dans un tableau d'anémie régénérative.

Place dans la hiérarchie d'un bilan d'exploration

Exploration d'une anémie régénérative, en seconde intention après la NFS, la numération de réticulocytes et l'analyse cytologique du frottis sanguin.

Nature du prélèvement	Sang sur tube sec ou héparinate de lithium.
Recommandations pour la qualité du prélèvement	Acheminement rapide.
Contraintes d'acheminement	Température ambiante.
Mode de conservation	Température ambiante ou + 4 °C.
Principe méthodologique	L'haptoglobine est dosée par des tests immunologiques, immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie, à l'aide d'anticorps spécifiques.
Type de méthode	Méthode automatisée.
Type de test	Mesure quantitative.
CIQ	Oui, commerciaux.
EEQ	Oui, commerciaux.
Valeurs de référence/Interprétation et performances	Valeur de référence chez l'adulte : 0,25 à 2 g/L. Le dosage de l'haptoglobine est un test de très grande sensibilité diagnostique en l'absence de syndrome inflammatoire.
Causes d'erreur, limites du test	Le dosage de l'haptoglobine n'est pas interprétable chez le nouveau-né, du fait de l'immatrité hépatique. Le taux d'haptoglobine se stabilise entre 6 et 10 mois. L'interprétation est difficile en cas d'hémolyse concomitante à un syndrome inflammatoire, le taux d'haptoglobine pouvant alors être normal. Son élévation étant corrélée à celles d'autres protéines de l'inflammation, il faut disposer des dosages de CRP et surtout d'orosomucoïde pour interpréter le taux d'haptoglobine dans ces situations.

Fiche 4.5

Hémochromatose - Mutation p.Cys282Tyr (C282Y) du gène HFE

Code NABM 8000

Signification biologique du paramètre

L'hémochromatose est une maladie génétique caractérisée par une absorption accrue de fer au niveau des entérocytes, entraînant une accumulation de ce métal dans les organes. Les signes cliniques sont tardifs, la maladie restant asymptomatique dans la majorité des cas. Les atteintes liées à l'accumulation du fer concernent les articulations, le cœur, le foie et le pancréas (diabète).

La surcharge en fer expose à un risque accru de cancer hépatique. Le génotype responsable de la majorité des cas est l'homozygotie pour la mutation p. Cys282Tyr (C282Y) du gène *HFE*, localisé sur le chromosome 6. Seul un petit nombre de sujets porteurs de ce génotype devient symptomatique. L'association de la mutation C282Y au variant p.His63Asp (H63D) est responsable de formes moins sévères.

Chez les patients porteurs d'une surcharge martiale avérée, plusieurs autres gènes peuvent être le siège de mutations conduisant à une hémochromatose. L'hémochromatose juvénile, rare, est due à des mutations du gène *HJV* codant pour l'hémojuveline, ou, plus rarement du gène *HAMP* codant pour l'hepcidine. Les mutations des gènes du récepteur 2 de la transferrine (*TFR2*), de *BMP6* ou de la ferroportine (*SLC40A1*), sont impliquées dans des formes génétiques d'hémochromatose. Ces dernières analyses ne sont réalisées en France que dans quelques laboratoires spécialisés. Un arbre diagnostique, validé par l'association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), précise la démarche en cas de suspicion de l'une de ces formes rares.

Objectifs de l'analyse et principales indications de prescription

La recherche de la mutation C282Y doit être faite en première intention devant une suspicion d'hémochromatose (recommandation HAS 2005). Cet examen est l'un des quelques tests génétiques inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale. Cette recherche est prise en charge par l'assurance maladie dans les seules indications suivantes :

« - cadre individuel : à la suite d'un bilan général, au cours duquel une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine est observée (CS-Tf supérieur à 45 %, confirmé sur un deuxième prélèvement) ;

- cadre familial : chez les sujets ayant un parent au premier degré porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des sujets mineurs et des mères ménopausées, ou ne désirant plus avoir d'enfant ».

Place dans la hiérarchie d'un bilan d'exploration

La recherche de la mutation C282Y est évoquée le plus souvent après la découverte d'une hyperferritinémie sur un bilan réalisé de manière systématique ou en présence de signes cliniques évocateurs d'une surcharge martiale. Avant de prescrire la recherche du test génétique *HFE*, il est indispensable d'éliminer les principales causes acquises d'hyperferritinémie (syndrome inflammatoire, alcoolisme, cancer, syndrome dysmétabolique, etc.) et de réaliser un dosage du coefficient de saturation de la transferrine, à jeun, contrôlé au moins une fois. La recherche s'effectue également dans le cadre du dépistage familial chez les apparentés de premier degré d'un sujet homozygote.

Nature du prélèvement	Sang sur tube EDTA.
Recommandations pour la qualité du prélèvement	Acheminement : le tube ne doit pas être ouvert. Toute prescription de test génétique doit être accompagnée d'une attestation de consultation du prescripteur et d'un consentement écrit du patient, selon la réglementation en vigueur.
Contraintes d'acheminement	Température ambiante.
Mode de conservation	Température ambiante ou + 4 °C.
Principe méthodologique	Le diagnostic repose sur la détection de la mutation C282Y du gène HFE. Plusieurs techniques sont disponibles : techniques « maison » basées sur le principe de PCR-digestion (RFLP : <i>Restriction Fragments Length Polymorphism</i>), kits commerciaux sous la forme de bandelettes ou de PCR quantitative...
Type de méthode	Méthodes semi-automatisées.
Type de test	Mesure qualitative.
CIQ	Toute analyse doit être accompagnée de contrôles internes positifs et négatifs.
EEQ	Tout laboratoire réalisant le test doit être inscrit à un contrôle de qualité externe. En l'absence de contrôle national, il s'agit le plus souvent de contrôles européens ou anglais.
Valeurs de référence/Interprétation et performances	Le test est rendu habituellement de la manière suivante : mutation C282Y : 1/ absente ; 2/ présente à l'état homozygote ou hétérozygote. Le résultat doit être accompagné d'un commentaire. Seule la présence de la mutation à l'état homozygote est associée à un terrain génétique d'hémochromatose. Ainsi seul un petit nombre de sujets porteurs du génotype développe des signes cliniques, la plupart reste asymptomatique. Toutefois, la découverte de ce génotype doit conduire à une évaluation d'une surcharge en fer et à une prise en charge par saignées si nécessaire (recommandation HAS 2005). Les sujets simples hétérozygotes C282Y ne développent pas la maladie, sauf s'il existe un autre facteur acquis ou génétique associé. En cas d'hétérozygotie C282Y associée à une surcharge martiale, il est possible de rechercher le variant H63D. Cette recherche n'est pas prise en charge par la sécurité sociale et peut donc rester à la charge du patient. L'hétérozygotie composite C282Y et H63D est associée à des surcharges martiales modérées, le plus souvent biologiques, sauf en présence de cofacteurs. Aucun des autres génotypes (hétérozygotie ou homozygotie H63D) n'est responsable de surcharge en fer. Si une surcharge martiale est présente chez le patient et confirmée notamment par une élévation de la concentration hépatique en fer (CHF) à l'IRM, la recherche d'autres causes génétiques doit être envisagée après avoir éliminé notamment toutes les causes acquises.
Causes d'erreur, limites du test	Les principales causes d'erreur sont liées à des problèmes pré-analytiques (erreur d'identité), ou à une inversion de tube lors de l'analyse (évènement très rare). Le test est habituellement robuste dans les laboratoires spécialisés en génétique, En l'absence de la mutation C282Y à l'état homozygote, le diagnostic d'hémochromatose HFE peut être écarté. La démarche diagnostique doit comporter une élimination des causes acquises d'hyperferritinémie et de surcharge en fer avant d'envisager la recherche de causes génétiques rares.

Bibliographie du chapitre 4

FICHE 4.1 – Ferritine

Cook JD, Skikne BS. Serum ferritin: a possible model for the assessment of nutrient stores. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1180–5.

Flowers CA, Kuizon M, Beard JL, *et al.* A serum ferritin assay for prevalence studies of iron deficiency. *Am J Hematol* 1986;23:141–51.

Worwood M. The laboratory assessment of iron status-an update. *Clin Chim Acta* 1997;259:3–23.

Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, *et al.* Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017;72:826–34.

Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, *et al.* IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068–78.

Recommandations HAS 2005 : « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) ». www.has.fr.

Rapport HAS 2011 : « Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer ». www.has.fr.

FICHE 4.2 – Fer sérique et Coefficient de Saturation de la Transferrine

Makino T, Kiyonaga M, Kina K. A sensitive, direct colorimetric assay of serum iron using the chromogen, nitro-PAPS. *Clin Chim Acta* 1988;171:19–27.

Revised recommendations for the measurements of the serum iron in human blood. Iron Panel of the International Committee for Standardization in Haematology. *Br J Haematol*. 1990;75 :615-6.

Gambino R, Desvarieux E, Orth M, *et al.* The relation between chemically measured total iron-binding capacity concentrations and immunologically measured transferrin concentrations in human serum. *Clin Chem* 1997;43:2408–12.

Vernet M, Corberand J, David V, *et al.* Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59:149–55.

Makino T, Nakamura K, Takahara K. A high-performance liquid immunoaffinity chromatography method for determining transferrin-bound iron in serum. *Clin Chim Acta* 2011;412:914–9.

Rapport HAS 2011 : Examens du métabolisme du fer dans les carences. www.has.fr.

FICHE 4.3 – Récepteur Soluble de la Transferrine

Béguin Y. Intérêt du dosage du Récepteur Soluble de la Transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer. *Hématologie* 2001;7:161–9.

Khumalo H, Gomo ZA, Moyo VM, *et al.* Serum transferrin receptors are decreased in the presence of iron overload. *Clin Chem* 1998;44:40–4.

Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066–7.

Rapport HAS 2011 : « Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer ». www.has.fr.

FICHE 4.4 – Haptoglobine

Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers* 2015;2015:635670.

Delanghe J, Langlois M, de Buyzere M. Congenital anhaptoalbuminemia versus acquired hypohaptoalbuminemia. *Blood* 1998;91:3524.

Carter K, Worwood M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. *Int J Lab Hematol* 2007;29:92–110.

Koda Y, Soejima M, Yoshioka N, *et al.* The haptoglobin gene deletion responsible for anhaptoalbuminemia. *Am J Hum Genet* 1998;62:245–52.

FICHE 4.5 – Hémochromatose Mutation p.Cys282Tyr (C282Y) du gène HFE

Feder JN, Gnirke A, Thomas W, *et al.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399–408.

Jouannolle AM, Gérolami V, Ged C, *et al.* Recommandations pour la (bonne) pratique du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose liée au gène HFE *Synthèse d'une enquête réalisée auprès du Réseau national des laboratoires pratiquant le diagnostic de maladies rares du métabolisme du fer. *Ann Biol Clin* 2012;70:305–13.

EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. European Association For The Study Of The Liver. *J Hepatol*. 2010;53 :3-22.

Recommandation HAS « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) », 2005. www.has-sante.fr.