

Diagnostic de la carence en fer : évaluation du rapport « récepteur soluble de la transferrine/ferritine »

M. Ruivard¹, M. Boursiac¹, G. Mareynat², A.F. Sapin², L. Gerbaud³,
H. Derumeaux³, A.C. Fouilhoux¹, P. Travade¹, P. Philippe¹

¹Fédération de médecine interne, maladies infectieuses et hématologie, Hôtel-Dieu, 11, boulevard Léon-Malfreys, 63000 Clermont-Ferrand, France ; ²laboratoire d'hématologie, Hôtel-Dieu, 11, boulevard Léon-Malfreys, 63000 Clermont-Ferrand, France ; ³service d'épidémiologie, d'économie de santé et prévention, Hôtel-Dieu, 11, boulevard Léon-Malfreys, 63000 Clermont-Ferrand, France

(Reçu le 3 mai 1999 ; accepté le 7 avril 2000)

Le diagnostic de carence en fer revêt une importance considérable chez des patients âgés ou hospitalisés : même en l'absence de symptôme digestif, un cancer colique ou gastrique peut être découvert chez 20 % d'entre eux [1]. La rapidité du déclenchement des explorations fibroscopiques digestives chez des patients présentant une anémie ferriprive sans douleur abdominale influence directement le pronostic d'un éventuel carcinome colique sous-jacent [2]. Par ailleurs, une carence en fer est susceptible d'influencer les performances cognitives ou la condition physique en l'absence d'anémie [3, 4]. Le dosage de la ferritine sérique est le paramètre sanguin le plus fiable pour diagnostiquer une carence en fer mais, comme les autres tests, il est considérablement influencé par l'existence d'une maladie intercurrente, notamment un syndrome inflammatoire biologique [5]. Le récepteur sérique de la transferrine constitue la partie extracellulaire et soluble du récepteur cellulaire : son taux augmente avec les besoins en fer [6]. En cas de syndrome inflammatoire, la détermination du récepteur sérique de la transferrine pourrait permettre de détecter une carence en fer lorsque la ferritine est normale [7]. Le but de cette étude est d'évaluer la performance de dosages biologiques facilement réalisables, y compris le récepteur sérique de la transferrine, pour le diagnostic de carence en fer chez des patients hospitalisés.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur huit mois à partir d'échantillons de sérum et de moelle osseuse prélevés chez des patients hospitalisés dans le service de médecine interne ou d'hématologie clinique.

Les prélèvements sanguins et médullaires sont nécessaires aux soins des patients et n'ont donc pas été réalisés pour les besoins de l'étude. Les frottis de moelle osseuse sont obtenus par aspiration sternale ou iliaque ou par apposition de biopsie ostéoméduleuse iliaque. Une des lames des frottis médullaires est colorée au bleu de Prusse (coloration de Perls). Le patient est exclu s'il n'existe pas au moins cinq grains médullaires interprétables sur la lame sélectionnée ou s'il est constaté un envahissement par plus de 30 % de cellules anormales. L'absence de fer extracellulaire ou dans les macrophages médullaires caractérise les patients du groupe « carence en fer ». La présence d'au moins un amas de fer extracellulaire par grain ou d'au moins un macrophage chargé de fer par lame caractérisent les patients sans carence en fer. Les patients du groupe témoin sont ensuite sélectionnés parmi les patients sans carence en fer dont l'âge et le sexe sont le plus proche du groupe « carence en fer ». La lecture et l'interprétation des lames sont réalisées indépendamment par deux biologistes entraînés. En cas de discordance des résultats, l'avis d'un troisième biologiste est requis.

La numération globulaire, le volume globulaire moyen, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, l'indice de distribution des globules rouges (*red cell distribution width*, RDW) et les réticulocytes sont effectués par appareil automatique (Miles H*3, Technicon). Le fer sérique est mesuré par colorimétrie (Kit Unimate 5 Iron, Roche). La transferrine, utilisée pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine, est mesurée par turbidimétrie (Turbitime System, Behring). La ferritine sérique est déterminée par méthode immunoenzymatique (Kit

IMX Ferritine, Abbott), le récepteur sérique de la transferrine par Elisa (Soluble Transferrine Receptor Elisa, Eurogenetics). La protéine C réactive, l'albumine et la transferrine utilisées pour le calcul de la dissociation transferrine-albumine sont mesurées par immunonéphélométrie (Array System, Beckman). Les résultats de la transferrine et de l'albumine sont donnés par le laboratoire en pourcentage de la valeur normalisée suivant le sexe et l'âge. La dissociation transferrine-albumine est définie par la différence transferrine-albumine exprimée en pourcentage.

La comparaison des moyennes est effectuée par analyse des variances sous logiciel Epi-Info 6. Pour chaque paramètre sanguin ou sérique, nous calculons sa sensibilité, sa spécificité. Le produit sensibilité spécificité définit l'efficacité diagnostique. Pour un paramètre donné, nous répétons les calculs pour la valeur du paramètre donnant une sensibilité de 100 %, pour celle donnant une spécificité de 100 % et, enfin, pour toutes les valeurs intermédiaires, l'intervalle entre les valeurs intermédiaires étant établi d'après la précision de l'instrument de mesure. La valeur permettant d'obtenir la meilleure efficacité diagnostique est alors retenue comme valeur seuil. Enfin, pour les paramètres dont l'efficacité diagnostique dépasse 70 %, nous traçons les courbes ROC (*receiver operating characteristic*). Ces courbes permettent de confirmer le choix de la valeur seuil et, en comparant les aires sous la courbe, d'évaluer le meilleur paramètre.

RÉSULTATS

Sur les 103 prélèvements médullaires observés, 28 sont exclus selon les critères précédemment définis. Sur les 82 prélèvements restant, 21 patients constituent le groupe « carence en fer ». Parmi les 61

patients sans carence en fer, 33 patients, dont l'âge est le plus proche possible du premier groupe, constituent le groupe témoin. L'âge, le sexe et le diagnostic principal figurent dans le *tableau I*. Une anémie est retrouvée chez 73 % des patients du groupe témoin (taux d'hémoglobine moyen à 10,7 g/dL) et chez 29 % des patients du groupe « carence en fer » (taux d'hémoglobine moyen à 12,4 g/dL). Cinq patients (24 %) du groupe « carence en fer » et 16 patients (48 %) du groupe témoin présentent un syndrome inflammatoire biologique (protéine C réactive supérieure à 10 mg/L). Les valeurs moyennes ainsi que les écarts-types des différents tests biologiques du statut en fer sont donnés dans le *tableau II*. Les taux de ferritine sérique se situent au-delà de 100 µg/L chez cinq patients du groupe « carence en fer » et quatre d'entre eux présentent un syndrome inflammatoire biologique. Sensibilité et spécificité, avec les valeurs seuils permettant d'obtenir la meilleure efficacité diagnostique figurent dans le *tableau III*. La ferritine sérique, dosée seule, apparaît comme le test qui présente la meilleure efficacité diagnostique pour une valeur inférieure à 60 µg/L. Les valeurs seuils redéfinies sont différentes de celles données par les firmes commercialisant les méthodes de dosage, à l'exception du récepteur sérique de la transferrine. À titre d'exemple, la spécificité de la ferritine sérique est de 100 %, mais avec une sensibilité de 52 % pour la valeur seuil donnée par la firme (inférieure à 20 µg/L chez la femme et 30 µg/L chez l'homme). Le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine permet d'obtenir une meilleure sensibilité que la ferritine seule. L'expression logarithmique du récepteur sérique de la transferrine ne permet pas d'augmenter l'efficacité diagnostique de ce rapport. La combinaison des

Tableau I. Âge, sexe et diagnostic principal des patients inclus dans l'étude.

	Carence en fer (n = 21)	Témoins (n = 33)
	17 femmes 54 ans	20 femmes 60 ans
Sexe		
Âge moyen		
Diagnosics principaux		
Lymphopathies malignes	5	11
Maladies systémiques	3	7
Syndromes myéloprolifératifs, dysmyélopoïèses	4	5
Thrombopénies ou anémies auto-immunes	2	4
Infections	0	3
Autres (dénutrition, cancer, thromboses...)	7	3

Tableau II. Valeurs moyennes (écart-type) des tests biologiques étudiés.

Tests biologiques	Valeurs moyennes (écart-type) Groupe « carence en fer »	Groupe témoin	P
VGM (fL)	84,5 (10)	93,1 (10,8)	< 0,01
TCMH (pg)	27,3 (4,1)	30,5 (3,7)	< 0,01
RDW	15,3 (2)	16,4 (3,1)	0,21
Fer sérique (mg/L)	0,9 (0,5)	0,7 (0,3)	0,21
Transferrine (g/L)	2,8 (0,8)	2 (0,5)	0,05
CST (%)	24 (18)	25 (15)	0,80
Ferritine (µg/L)	85 (165)	778 (2 012)	0,17
RST (UI/L)	981 (448)	738 (420)	0,05
DTA (%)	17,5 (21)	- 3,6 (14,6)	< 0,01

VGM : volume globulaire moyen ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; RDW : indice de distribution des globules rouges ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; RST : récepteur sérique de la transferrine ; DTA : dissociation transferrine-albumine.

paramètres étudiés avec la protéine C réactive n'améliore pas non plus la performance diagnostique des tests. Les courbes ROC pour les deux paramètres dont l'efficacité diagnostique dépasse 70 % sont représentées sur les figures 1 et 2 : il s'agit du rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine et de la ferritine seule. Les aires sous la courbe sont respectivement pour ces deux paramètres de 0,919 et 0,896. La différence entre ces deux aires n'est pas significative ($p = 0,37$).

DISCUSSION

L'analyse du fer médullaire, utilisée dans cette étude pour définir les patients du groupe « carence en fer », est considérée comme la méthode de référence pour

évaluer les réserves en fer, particulièrement chez les patients hospitalisés. Le dosage de la ferritine sérique permet en pratique une approche très satisfaisante des réserves en fer. Les valeurs de la ferritine varient de façon parallèle au fer médullaire, mais sont plus élevées chez les patients présentant une maladie hépatique, un syndrome inflammatoire biologique ou une augmentation du *turnover* érythroblastique telle qu'une anémie hémolytique, une érythropoïèse inefficace [8]. Dans notre étude, la fréquence des syndromes inflammatoires biologiques et des maladies hématologiques explique l'élévation des valeurs moyennes de la ferritine (85 µg/L dans le groupe « carence en fer », 778 µg/L dans le groupe témoin). La meilleure efficacité diagnostique de la ferritine est obtenue pour une valeur seuil de 60 µg/L, alors

Tableau III. Sensibilité (Se), spécificité (Sp) des tests biologiques étudiés pour les valeur-seuil donnant la meilleure efficacité diagnostique (ED).

Paramètre	Valeur seuil	Se (%)	Sp (%)	ED (%)
Rapport RST (UI/L)/ferritine (µg/L)	> 10	81	97	78
Ferritine (µg/L)	< 60	76	97	74
Transferrine (g/L)	> 2,5	71	91	65
DTA (%)	> 12	67	85	57
VGM (fL)	< 87	57	87	47
TCMH (pg)	< 30	71	64	45
RST (UI/L)	> 800	62	67	41
CST (%)	< 20 %	48	61	29
Fer sérique (mg/L)	< 0,38	29	79	23
RDW (%)	> 15	43	55	23

VGM : volume globulaire moyen ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; RDW : indice de distribution des globules rouges ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; RST : récepteur sérique de la transferrine ; DTA : dissociation transferrine-albumine.

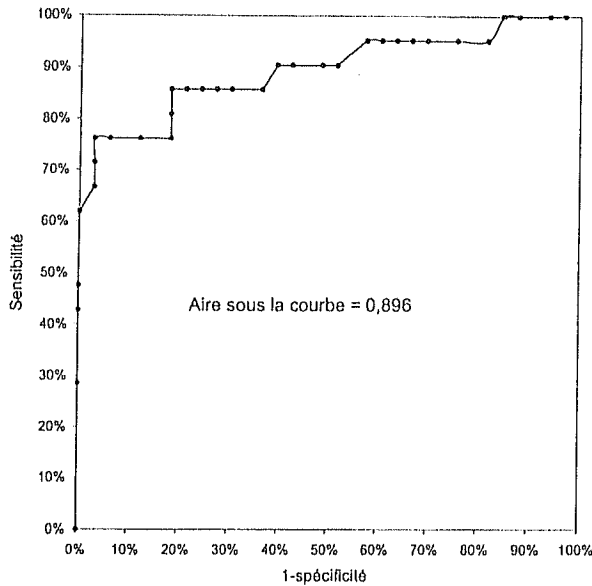


Figure 1. Courbe ROC pour la ferritine.

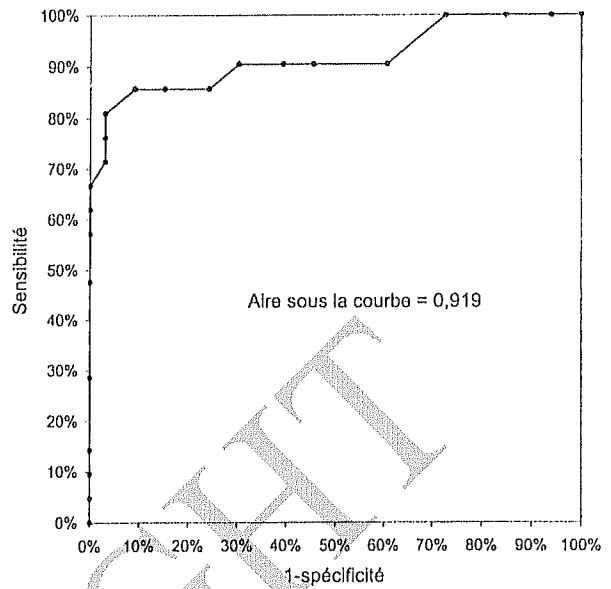


Figure 2. Courbe ROC pour le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine.

que la valeur de 20 $\mu\text{g/L}$ est habituellement retenue. Cependant, dans une population de patients hospitalisés, le diagnostic de carence en fer peut être fait pour des valeurs de ferritine sérique beaucoup plus élevées. Burns et al. [9], en se fondant sur la coloration de Perls du frottis médullaire, déterminent une valeur seuil optimale de 40 $\mu\text{g/L}$ chez la femme et de 50 $\mu\text{g/L}$ chez l'homme, pour des patients hospitalisés et anémiques. Holyoake et al. retrouvent une sensibilité de 84 % de la ferritine sérique pour une valeur inférieure à 45 $\mu\text{g/L}$, chez des patients âgés d'un service de gériatrie. Dans cette même population, ces auteurs [10] proposent cependant qu'une carence en fer soit retenue jusqu'à une valeur de 75 $\mu\text{g/L}$ s'il existe des signes évocateurs sur le frottis sanguin. Au-delà de 70 ans, des lésions gastro-intestinales, y compris des cancers coliques, peuvent être retrouvées chez des patients avec une ferritine sérique inférieure à 50 $\mu\text{g/L}$, même en l'absence d'anémie [11]. Dans une étude récente [12], une ferritine sérique inférieure à 41 $\mu\text{g/L}$ permet de différencier une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 98 %. Si l'on se situe dans une population de femmes de plus de 70 ans présentant une maladie inflammatoire chronique, une ferritine sérique inférieure à 90 $\mu\text{g/L}$ est prédictive d'une réponse au traitement par fer [13].

Ainsi, chez des patients hospitalisés, il est probable que la valeur idéale de la ferritine sérique en dessous de laquelle il est possible de parler de carence en fer se situe vers 50 $\mu\text{g/L}$, soit proche du taux retrouvé dans notre étude.

Le mécanisme quasi exclusif de captation du fer par une cellule, l'érythroblaste en particulier, se fait par l'intermédiaire de la transferrine et du récepteur de la transferrine. Le taux d'expression du récepteur cellulaire de la transferrine reflète directement les besoins de la cellule en fer [14]. Ce récepteur de la transferrine est retrouvé sous forme circulante dans le sérum où il peut être dosé [15]. Le taux du récepteur sérique de la transferrine est augmenté en cas de carence en fer, mais aussi dans diverses pathologies hématologiques telles que les anémies hémolytiques, la polyglobulie primitive, les myélofibroses, les syndromes myélodysplasiques [16]. Ce dernier point explique pourquoi, dans notre étude, le récepteur sérique de la transferrine obtient une très mauvaise efficacité pour le diagnostic de carence en fer lorsqu'il est dosé seul. Dans l'étude de Punnonen et al. [12], après exclusion des maladies hématologiques susceptibles de faire varier les taux du récepteur sérique de la transferrine, la sensibilité et la spécificité de ce dosage sont de 94 %. Contrairement à la ferritine sérique, le taux du récepteur sérique de la transferrine

n'est pas influencé par la présence d'un syndrome inflammatoire aigu ou chronique ou d'une maladie hépatique [6]. Le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine constitue un reflet très précis des réserves en fer lors d'une épreuve de phlébotomie [17]. Dans notre étude, l'utilisation de ce rapport permet d'améliorer la sensibilité du dosage de la ferritine de 5 %, sans en altérer sa spécificité. Pour d'autres auteurs [12], l'expression logarithmique de la ferritine dans ce rapport aboutit à une efficacité diagnostique presque parfaite pour le diagnostic de carence en fer, avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 100 %. Cependant, le coût du dosage du récepteur sérique de la transferrine (180 francs) est un peu plus élevé que celui de la ferritine (126 francs) : le calcul du rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine multiplie par plus de deux le coût du dosage de la ferritine seule. De plus, la différence des aires sous les courbes ROC entre le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine et la ferritine n'est pas significative.

L'augmentation de la transferrine constitue un signe très spécifique de carence en fer en l'absence de traitement estroprogestatif ou de grossesse, mais sa sensibilité est habituellement faible, inférieure à 50 % [18]. La sensibilité de 71 % obtenue dans notre étude est probablement largement surestimée du fait de la fréquence plus élevée d'un syndrome inflammatoire biologique dans le groupe témoin, les taux de transferrine diminuant dans cette condition. Cette propriété de protéine « négative » de l'inflammation est à l'origine de l'idée du dosage couplé avec l'albumine sérique : la dissociation entre la transferrine et l'albumine pouvant constituer un bon témoin de carence en fer [19]. L'intérêt de ce dosage couplé n'est pas confirmé dans notre étude, puisque son efficacité diagnostique de 57 % est inférieure à celle de la transferrine seule et largement en dessous de celle de la ferritine. D'autres études sont donc nécessaires afin de valider la détermination de plusieurs protéines dans le diagnostic de carence en fer, d'autant que le coût du dosage de deux protéines (144 francs) est supérieur à celui de la ferritine seule (126 francs).

La baisse du fer sérique n'est pas un signe fiable de carence en fer et peut être due à l'inflammation : la sidéremie est paradoxalement plus basse dans le groupe témoin du fait de la proportion plus importante de syndrome inflammatoire. Par ailleurs, les variations du fer sérique sont très importantes d'un

jour à l'autre chez un même individu [20], et la plupart des auteurs considèrent que le fer sérique n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de carence en fer. La détermination de la sidéremie et de la transferrine sérique permet le calcul du coefficient de saturation de la transferrine, dont la sensibilité et la spécificité sont inférieures à la transferrine seule dans notre étude, du fait de la très mauvaise performance du fer sérique. Même lorsque l'on se situe dans une population plus homogène de femmes jeunes, le coefficient de saturation de la transferrine possède une mauvaise sensibilité (proche de 30 %) pour le diagnostic de carence en fer avec une efficacité diagnostique inférieure de plus de 20 % à celle de la ferritine [21]. En cas d'inflammation, la baisse simultanée de la transferrine et du fer sérique entraînent théoriquement une conservation de la valeur du coefficient de saturation de la transferrine : cette hypothèse ne se confirme pas en pratique et de très nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés dans plusieurs études [9, 22].

Le volume globulaire moyen, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et le RDW sont systématiquement donnés par les appareils automatiques de numération globulaires. Le RDW semble posséder une excellente spécificité (97 %) et une bonne sensibilité (91 %) pour le dépistage de la carence en fer dans une population de sujets volontaires [23]. Dès que l'on s'adresse à une population de patients hospitalisés et anémiques, l'efficacité diagnostique baisse considérablement avec une sensibilité de 71 % et une spécificité de 54 % [22]. Dans notre étude, l'interférence avec des pathologies hématologiques explique la sensibilité encore plus faible du RDW. La valeur de 80 fL en dessous de laquelle on définit habituellement une microcytose possède une très bonne spécificité pour évoquer le diagnostic de carence en fer mais une sensibilité inadéquate [22, 23]. La meilleure efficacité diagnostique obtenue dans notre étude pour une valeur seuil de 87 fL n'est donc pas surprenante, d'autre étude retrouvant 93 fL [21].

La détermination de la ferritine sérique reste l'examen à demander en première intention pour le diagnostic de carence en fer. L'interprétation du résultat doit se faire en fonction de la population étudiée : une valeur seuil de 50 µg/L paraît optimale chez des patients hospitalisés. Le dosage du récepteur sérique de la transferrine seul ne paraît pas avoir d'intérêt. La mesure du rapport récepteur sérique de la

transferrine/ferritine améliore la sensibilité de la ferritine seule mais la différence évaluée par les courbes ROC n'est pas significative : sa détermination, du fait de son coût, doit être réservée aux cas difficiles.

RÉFÉRENCES

- 1 Mel Wilcox C, Alexander LN, Scott Clark W. Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency and no systemic or gastrointestinal symptoms or signs. *Am J Med* 1997 ; 103 : 405-9.
- 2 Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 1327-9.
- 3 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron deficient adolescent girls. *Lancet* 1996 ; 348 : 992-6.
- 4 Zhu YI, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 : 334-41.
- 5 Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989 ; 226 : 349-55.
- 6 Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992 ; 19 : 335-90.
- 7 Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 45-51.
- 8 Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 1213-6.
- 9 Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990 ; 93 : 240-5.
- 10 Holyoake TL, Stott DJ, McKay PJ, Hendry A, MacDonald JB, Lucie NP. Use of plasma ferritin concentration to diagnose iron deficiency in elderly patients. *J Clin Pathol* 1993 ; 46 : 857-60.
- 11 Joosten E, Dereymacker L, Pelemans W, Hiele M. Significance of a low serum ferritin level in elderly in-patients. *Postgrad Med J* 1993 ; 69 : 397-400.
- 12 Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997 ; 89 : 1052-7.
- 13 Ahluwalia N, Lammi-keefe CJ, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant-analysis approach for differentiation. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 : 590-6.
- 14 Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993 ; 72 : 19-28.
- 15 Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986 ; 64 : 277-81.
- 16 Huebers HA, Beguin Y, Postrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990 ; 75 : 102-7.
- 17 Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990 ; 75 : 1870-6.
- 18 Withold W, Neumayer C, Beyrau R, Heins M, Schauseil S, Rick W. Efficacy of transferrin determination in human sera in the diagnosis of iron deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994 ; 32 : 19-25.
- 19 Cacoûb P, Thiolières JM, Alexandre JA, Foglietti MJ, Giraudet P, Godeau P. Profil protéique et carence martiale : intérêt du couple albumine-transferrine. *Rev Méd Interne* 1996 ; 17 : 627-34.
- 20 Romsjö I, Talstad I. Day-to-day variation in serum iron, serum iron binding capacity, serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin concentrations in anaemic subjects. *Eur J Haematol* 1988 ; 40 : 79-82.
- 21 Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulten L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993 ; 85 : 787-8.
- 22 Thompson WG, Meola T, Lipkin M, Freedman ML. Red cell distribution width, mean corpuscular volume, and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 2128-30.
- 23 Bessman JD, McClure S. Detection of iron deficiency anemia. *JAMA* 1991 ; 266 : 1649 p.

1. Comment les auteurs justifient –ils la réalisation de leur étude ? (6 points)

- importance du diagnostic précoce de la carence en fer
- qui peut révéler, chez des patients hospitalisés, un cancer colique chez une proportion importante (fréquence de 20% avancée)
- même en l'absence d'anémie

2. Quel est l'objectif de cette étude ? (6 points)

-les auteurs indiquent un objectif général, « évaluer la performance de dosages biologiques facilement réalisables pour le diagnostic de carence en fer chez des patients hospitalisés »

3. Le titre de l'article est-il un bon indicateur du contenu ? justifiez votre réponse (6 points)

Non, puisque les auteurs s'intéressent en fait à de nombreux paramètres, et l'étude n'a pas été construite pour évaluer spécifiquement le récepteur soluble à la transferrine.

4. Quelles données relatives au test diagnostique de référence souhaiteriez- vous connaître ? (8 points)

- conditions de validation technique (2)
- reproductibilité intra- et inter-observateur (2)
- sensibilité et spécificité pour le diagnostic de carence en fer dans les études ayant permis de retenir ce test comme référence.(4)

5. Quelles données supplémentaires concernant les cas et les témoins auriez vous aimé connaître ? Justifiez votre réponse (14)

- les écarts types de l'âge et du taux d'hémoglobine ainsi que des différents tests pratiqués (2)
- causes de la carence en fer lorsque le diagnostic a été retenu (4)
- fréquence des lésions coliques car les auteurs justifient leur étude par la nécessité d'un diagnostic précoce des lésions coliques cancéreuses (4)
- nombre de patients ayant dans chaque groupe les signes hématologiques classiques de carence en fer (diminution du VGM en dessous des valeurs de référence, ferritinémie basse).(2)

On est en effet surpris de la fréquence accrue de l'anémie dans le groupe témoin comparativement au groupe des cas et du nombre de maladies hématologique touchant la moelle osseuse. Ceci peut faire craindre un choix inapproprié du test de référence.(2)

6. Les auteurs écrivent p 839 « le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine permet d'obtenir une meilleure sensibilité que la ferritine seule ». Que pensez-vous de cette affirmation ? (6)

En l'absence de comparaison des pourcentages, qui sont par ailleurs très proches, on ne peut pas conclure à la supériorité d'un examen sur l'autre

7. Les auteurs indiquent l'utilisation de courbes ROC pour leur étude.
- Comment construit-on une courbe ROC ? (4)
 - Quelle information retirez-vous de la comparaison des deux courbes ROC p 841 ? (4)

- On représente sur un graphe comprenant (1-spécificité) en abscisses et la sensibilité en ordonnée la sensibilité et la spécificité du test pour des valeurs seuils décroissantes
- L'aire sous la courbe des deux courbes n'est pas différente. Les performances diagnostiques de la ferritine et du rapport RSTf/ferritine ne sont donc pas significativement différentes. On remarquera qu'il n'est pas indiqué si le test statistique utilisé pour la comparaison est unilatéral ou bilatéral.

8. Que pensez vous de l'affirmation finale : « la mesure du rapport récepteur sérique transferrine/ferritine améliore la sensibilité de la ferritine seule...sa détermination du fait de son coût, doit être réservée aux cas difficiles ». (6)

En l'absence de test statistique de comparaison, les auteurs ne peuvent l'affirmer.(3)
Aucun élément de cette étude ne permet par ailleurs de juger de l'efficacité économique de ce test, y compris dans « les cas difficiles ».(3)

9. Au vu de cette étude, pensez vous que l'utilisation du rapport récepteur sérique transferrine/ferritine permette de mieux identifier une population à risque de cancer colique chez des patients hospitalisés ? Justifiez votre réponse.(6)

Non, car il n'y a dans cette étude aucune information sur la fréquence des cancers coliques dans la population de l'étude. Une étude permettant de répondre à cette question aurait un design tout différent.

10. Rédigez un résumé de cette étude (25 points)

Reste= points de copie (9)

1. Comment les auteurs justifient –ils la réalisation de leur étude ?

-importance du diagnostic précoce de la carence en fer qui pourrait révéler un cancer colique chez une proportion importante de patients hospitalisés (fréquence de 20% avancée), même en l'absence d'anémie

2. Quels sont l'objectif principal et les objectifs secondaires de cette étude ?

-Ces objectifs ne sont pas décrits, les auteurs indiquent un objectif très général, « évaluer la performance de dosages biologiques facilement réalisables pour le diagnostic de carence en fer chez des patients hospitalisés »

3. Quelles données relatives au test diagnostique de référence souhaiteriez- vous connaître ?

-conditions de validation technique
-reproductibilité intra- et inter-observateurs
-sensibilité et situations de faux négatifs, spécificité et situations de faux positifs pour le diagnostic de carence en fer dans les études ayant permis de retenir ce test comme référence.

4. Quelles données supplémentaires concernant les cas et les témoins auriez vous aimé connaître ? Justifiez votre réponse

-plus d'information sur la distribution des variables décrites, en particulier les écarts types de l'âge et du taux d'hémoglobine ainsi que des différents tests pratiqués. Ces informations permettent, mieux que la seule moyenne, de se faire une opinion sur les caractéristiques des populations incluses

-des informations sur les facteurs pouvant rendre difficile l'interprétation des différents tests étudiés, comme l'existence d'un syndrome inflammatoire ou d'un état de dénutrition

- causes de la carence en fer lorsque le diagnostic a été retenu, et plus particulièrement la fréquence des lésions coliques car les auteurs justifient leur étude par la nécessité d'un diagnostic précoce des lésions coliques cancéreuses. Ceci est important pour juger de la validité externe de l'étude.

-nombre de patients ayant dans chaque groupe les signes hématologiques classiques de carence en fer (diminution du VGM en dessous des valeurs de référence, ferritinémie basse). On est en effet surpris de la fréquence accrue de l'anémie dans le groupe témoin

comparativement au groupe des cas et du nombre de maladies hématologiques touchant la moelle osseuse. Ceci peut faire craindre un choix inapproprié du test de référence.

5. Les auteurs écrivent p 839 « le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine permet d'obtenir une meilleure sensibilité que la ferritine seule ». Que pensez-vous de cette affirmation ?

En l'absence de comparaison statistique des pourcentages, qui sont par ailleurs très proches, on ne peut pas conclure à la supériorité d'un examen sur l'autre

6. Les auteurs indiquent l'utilisation de courbes ROC pour leur étude.
- Comment construit-on une courbe ROC ?
 - Quelle information retirez-vous de la comparaison des deux courbes ROC p 841 ?

- On représente sur un graphe comprenant (1-spécificité) en abscisses et la sensibilité en ordonnée la sensibilité et la spécificité du test pour des valeurs seuils décroissantes du test.
- Les aire sous la courbe des deux tests ne sont pas différentes. Les performances diagnostiques de la ferritine et du rapport RSTf/ferritine ne sont donc pas significativement différentes (ceci est indiqué dans le texte). On remarquera qu'il n'est pas indiqué si le test statistique utilisé pour la comparaison est unilatéral ou bilatéral.

7. Que pensez vous de l'affirmation finale : « la mesure du rapport récepteur sérique transferrine/ferritine améliore la sensibilité de la ferritine seule...sa détermination du fait de son coût, doit être réservée aux cas difficiles ».

En l'absence de test statistique de comparaison, les auteurs ne peuvent l'affirmer. Aucun élément de cette étude ne permet par ailleurs de juger de l'efficacité diagnostique pour le diagnostic de cancer colique ni de juger de son intérêt économique, y compris dans « les cas difficiles ».

8. Au vu de cette étude, pensez vous que l'utilisation du rapport récepteur sérique transferrine/ferritine permette de mieux identifier une population à risque de cancer colique chez des patients hospitalisés ? Justifiez votre réponse.

Non, car il n'y a aucune donnée sur la fréquence des cancers coliques dans la population de l'étude. Les valeurs prédictives positives ou négatives pour le diagnostic de cancer n'a pas été étudié. Une étude permettant de répondre à cette question aurait un design tout différent de celui proposé ici..

9. Rédigez un résumé de cette étude

Objectif : Le diagnostic de carence en fer peut être difficile chez des patients polyopathologiques. Cette étude a évalué la performance diagnostique de différents tests biologiques pour le diagnostic de carence en fer chez des patients hospitalisés.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective cas-témoins chez des patients hospitalisés en Médecine interne ou Hématologie clinique ayant eu un médullogramme pour des besoins autres que ceux de l'étude. L'examen de référence était la coloration de Perls du frottis médullaire. Les tests évalués étaient la ferritinémie, la transferrine et son coefficient de saturation, la dissociation transferrine-albumine, le VGM, la TCMH et le récepteur sérique de la transferrine (RST). La meilleure efficacité diagnostique a été recherchée pour chaque paramètre et pour le rapport RST/ferritinémie. Les courbes ROC des paramètres ayant une efficacité diagnostique de plus de 70% ont été tracées et leurs aires sous la courbe comparées.

Résultat : les auteurs ont inclus 21 patients carencés en fer (17 femmes) et 33 témoins (20 femmes) d'âge moyen respectif 54 ans et 60 ans. Parmi les cas, 29% présentaient une anémie et 24% un syndrome inflammatoire, contre respectivement 73% et 29% chez les témoins. Deux paramètres ont une efficacité diagnostique supérieure à 70% : la ferritinémie et le rapport RST/ ferritine. La comparaison des aires sous la courbes (ferritinémie : 0,896 ; RST/ferritinémie :0,919) ne montre pas de supériorité significative d'un des 2 tests ($p=0,37$).

Conclusion : dans cette population, le dosage systématique du RST ne paraît pas améliorer le diagnostic de carence en fer.