

FER IV OU PO:
TELE EST LA
QUESTION...



Drs O. Braillard, N. Junod Perron
Y. Parel, M. Varcher, S. Zisimopoulou
Service de médecine de premier recours-HUG
20 novembre 2013

Plan de la présentation

1. Quizz
2. Contexte de l'étude
3. Méthode et résultats
4. Un peu de théorie
5. Re-Quizz
6. Messages clés

1. Le quizz

Norme :
MCV : 82-98 fl
MCHC : 320-360 g/l

Vignette 1

- Patiente de 32 ans, BSH, se présente pour un bilan de santé
- Plaintes : fatigue et perte de cheveux
- Status : sans particularité
- Bilan de sang
 - Hb 120 g/l, MVC 80 fl,1, MCHC 293 g/l
 - Ferritine 15 µg/l
 - B12 et folates sp

- Patiente de 32 ans, BSH, se présente pour un bilan de santé
- Plaintes : fatigue et perte de cheveux
- Status : sans particularité
- Bilan de sang
 - Hb 120 g/l, MVC 80,1 fl, MCHC 293 g/l
 - Ferritine 15 µg/l
 - B12 et folates sp

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

1. Traitement de fer iv de 500mg et contrôle dans 2 mois
2. Alimentation riche en fer et contrôle biologique dans 3 mois
3. Traitement de fer per os 1cp/j pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

- Patiente de 32 ans, BSH, se présente pour un bilan de santé
- Plaintes : fatigue et perte de cheveux
- Status : sans particularité
- Bilan de sang
 - Hb 120 g/l, MVC 80,1 fl, MCHC 293 g/l
 - Ferritine 15 µg/l
 - B12 et folates sp

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

3. Traitement de fer per os 1cp/j pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

Vignette 2

- Patiente de 36 ans, consulte pour des maux de tête depuis 4 mois.
- Dx récent de 4 fibromyomes, investigations planifiées, suivie en gynécologie.
- Pas de plainte digestive, règles abondantes et douleurs abdominales depuis 6 mois.
- Status : poids 60kg, reste sp
- Bilan sanguin :
 - Hb 101 g/l, MCV 73.6 fl, MCHC 305 g/l
 - Ferritine 4 µg/l
 - B12 et folates sp.

- Patiente de 36 ans, consulte pour des maux de tête depuis 4 mois.
- Dx récent de 4 fibromyomes, investigations planifiées, suivie en gynécologie.
- Pas de plainte digestive, règles abondantes et douleurs abdominales depuis 6 mois.
- Status : poids 60kg, reste sp
- Bilan sanguin :
 - Hb 101 g/l, MCV 73.6 fl, MCHC 305 g/l
 - Ferritine 4 µg/l
 - B12 et folates sp.

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

1. Traitement de fer iv en bolus de 200mg et contrôle dans 2 mois
2. Traitement de fer en perfusion 1000mg et contrôle dans 2 mois
3. Traitement de fer per os pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

- Patiente de 36 ans, consulte pour des maux de tête depuis 4 mois.
- Dx récent de 4 fibromyomes, investigations planifiées, suivie en gynécologie.
- Pas de plainte digestive, règles abondantes et douleurs abdominales depuis 6 mois.
- Status : poids 60kg, reste sp
- Bilan sanguin :
 - Hb 101 g/l, MCV 73.6 fl, MCHC 305 g/l
 - Ferritine 4 µg/l
 - B12 et folates sp.

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

3. Traitement de fer per os pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

Vignette 3

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

- Patient de 45 ans, connu pour une insuffisance rénale chronique avec une clearance à 29 ml/min, stable, avec une hémoglobine toujours aux alentours de 100-110g/l.
- Consulte pour son suivi de routine, n'a pas de plaintes en dehors d'une fatigue chronique.
- Status : sp
 - Bilan sanguin : Hb 111 g/l, MCV 73 fl, MCHC 305 g/l
 - Ferritine 35 µg/l
 - B12 et folates sp.
 - Créatinine 325 (clearance à 29ml/min selon Cockcroft)

- Patient de 45 ans, connu pour une insuffisance rénale chronique avec une clearance à 45 ml/min, stable, avec une hémoglobine toujours aux alentours de 100g/l.
- Consulte pour son suivi de routine, n'a pas de plaintes en dehors d'une fatigue chronique.
- Status : sp
 - Bilan sanguin : Hb 104 g/l, MCV 73 fl, MCHC 305
 - Ferritine 15 µg/l
 - B12 et folates sp.
 - Créatinine 191 (clearance à 47ml/min selon Cockcroft)

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

1. Traitement de fer iv 500mg et contrôle dans 2 mois

2. Alimentation riche en fer et contrôle biologique dans 3 mois

3. Traitement de fer per os 1cp/j pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

- Patient de 45 ans, connu pour une insuffisance rénale chronique avec une clearance à 45 ml/min, stable, avec une hémoglobine toujours aux alentours de 100g/l.
- Consulte pour son suivi de routine, n'a pas de plaintes en dehors d'une fatigue chronique.
- Status : sp
 - Bilan sanguin : Hb 104 g/l, MCV 73 fl, MCHC 305
 - Ferritine 15 µg/l
 - B12 et folates sp.
 - Créatinine 191 (clearance à 47ml/min selon Cockcroft)

Norme :
 MCV : 82-98 fl
 MCHC : 320-360 g/l

1. Traitement de fer iv 500mg et contrôle dans 2 mois

2. Contexte de l'étude

Carence Martiale: contexte (I)

- Reconnue par l'OMS comme problème de santé depuis 2004
- Absence de consensus diagnostique et thérapeutique :
- Quelles valeurs labo ? (ferritine 10 ⇔ 100mcg/l)?
- Avec ou sans anémie ?
- Quels symptômes associés ?
- Quels traitements ?

Carence Martiale: contexte (II)

- Toucherait jusqu'à 20% de la population mondiale:
- Enfants, ados et femmes non-ménopausées.
- USA, CM c/o ~ 11-13% des femmes non ménopausées.
- FR, CM c/o ~20% des femmes non-ménopausées, dont 4% avec anémie.
- CH, école de recrue: 7% de CM ds une population principalement masculine, dont 0.1% avec anémie.

3. Méthode et résultats

Méthode

- Etude observationnelle rétrospective
- Lieu: SMPR
- Participants: patients suivis au SMPR
- Prescripteurs: 87.1% internes, 12.9% CDC/MA
- Grille d'analyse des dossiers médicaux

Méthode

- Critères d'inclusion:
 - patients sous prescription de fer initiée ou en cours durant mars 2012
- Critères d'exclusion:
 - Hb<80g/l
 - IRC, GFR<30ml/min

Méthode

- 97 patients sous substitution ou avec nouvelle prescription de substitution en mars 2012
- 93 inclus (4 exclus car anémie ou IRC)
- 86 femmes, 7 hommes
- Âge moyen 40.2 ans

Valeurs laboratoire

	Moyenne	Nb
Ferritine	17.2 mcg/l	90 (96.8%)
Fer	12.4 mcm/l	9 (9.7%)
Site de fixation du fer	58.7 mcm/l	8 (8.6%)
Saturation transferrine	8.5%	8 (8.6%)
Clearance créatinine	60 ml/min/1.73m ²	88 (94.6%)
CRP	6.3 mg/l	28 (30.1%)
Hb	123 g/l	90 (96.8%)
MCV	82.7 fl	83 (89.2%)
MCHC	317.6 g/l	84 (90.3%)

Raison du dosage

- Documentée: 81.7% (62 dossiers)
- Raisons du dosage évoquées:
 - Bilan général 4.3% (4)
 - Symptômes 43% (40)
 - Facteurs de risque pour carence 38.7% (36)

Symptômes:

- fatigue 82.5%
- Tr concentration 12.5%
- Dyspnée 10%
- Irritabilité 7.5%
- Restless leg s. 0%
- Tr. cutané/phanères 17.5%

Facteurs de risque:

- Pertes digestives 13.8%
- Pertes gynécologiques 69.4%
- Don de sang 0%
- Chirurgie 0%
- Malabsorption 8.3%
- IPP 0%
- Manque d'apports 5.5%
- Autre 11.1%

Etiologie de la carence

- Documentée: 66.7% (62 dossiers)
- Etiologies évoquées:
 - Pertes digestives 31.4%
 - Pertes gynécologiques 45.5%
 - Dong sang 0.8%
 - Chirurgie 0%
 - Malabsorption 6.6%
 - IPP 0%
 - Manque d'apports 8.3%
 - Autre 7.4%

Traitement

- Per os: 69.9% (65 patients)
- IV: 14% (13 patients)
- Les deux: 16.1% (15 patients)

Traitement IV 1ère intention

- 7 patients, documentation du choix dans 4 dossiers
- Malabsorption: 1
- « Autre »: 3

Traitement IV 2ème intention

21 patients, documentation du choix dans 20 dossiers

- Persistance carence: 70% (14)
- Effets secondaires du ttt per os: 35% (7)
- Non observance: 0 (sous documenté?)

Suivi du traitement per os

Suivi	Total 80 patients	
Suivi prévu	63	78.8%
Suivi ferritine prévu	52	65% (82.5% des prévus)
Suivi Hb prévu	48	60% (76.1% des prévus)
Suivi symptômes après ttt	19	23.8% (30.1% des prévus)

Suivi du traitement IV

Suivi	Total 28 patients	
Suivi prévu	23	82.1%
Suivi ferritine prévu	19	67.9% (82.6% des prévus)
Suivi Hb prévu	19	67.9% (82.6% des prévus)
Suivi symptômes après ttt	5	17.9% (21.7% des prévus)

Conclusions

- Dans l'ensemble, bonnes pratiques de prescription et de documentation dans le dossier (raison du dosage: 81.7%, étiologies: 66.7%)
- Manque de documentation du choix IV en 1^{ère} intention (57%)
- Suivi clinique et biologique après substitution à optimiser (suivi prévu après ttt per os: 78.8%, après ttt IV: 82.1%)

4. Un peu de théorie...

Définition

- Anémie: Hb < 120g/l (femme), < 130 g/l (homme) (OMS)
- Etat ferriprive: pas de consensus sur les critères diagnostiques, les répercussions cliniques et le traitement.
 - Ferritine > 100 mcg/l: pas de carence en fer
 - Ferritine: 50-100 mcg/l ???? Zone grise
 - Ferritine: 30-50: possible carence en fer (substitution à évoquer si symptomatique, DD)
 - Ferritine 10-30 carence en fer
 - Ferritine < 10: épuisement totale des réserves de fer

Lors de carence en fer: diminution ferritine puis, MCV et Hb

Physiopathologie

- Le fer a un rôle dans l'Hb pour le transport de l'oxygène
- Autres fonctions « non hématologiques»: utilisation d'O₂
 - ➔ Métabolisme des tissus, fonctions cognitives, croissance enfants/adolescents
- 2,5-4g de fer dans le corps
 - lié à l'Hb (70%) et à la myoglobine (10%)
 - Stocké dans le foie (1g) et les macrophages du système réticulo endothélial (0.6): ferritine, hémosidérine(20%)
 - Lié à la transferrine (0.1%)
- Absorption active dans le duodénum et jéjunum(régulation)
- Ferritine: protéine intracellulaire de stockage de fer

Symptômes de l'anémie et de la carence en fer

- **Symptômes de l'anémie**

Indépendant de l'étiologie, mais dépendant de la sévérité et «de la mise en place»

 - Asthénie, malaise - Palpitations
 - Tr concentration - Dyspnée, intolérance à l'effort
 - Acouphènes
- **Symptômes de l'état ferriprive**
 - Asthénie, malaise, tr de la concentration, tr mnésique
 - Intolérance à l'effort
 - Labilité émotionnelle/irritabilité
 - Fragilité unguéale, perte ou fragilité des cheveux, perlèche, peau sèche, glossite
 - Restless leg syndrome (mais pas forcément amélioré par le ttt ferrique)

Etiologies de la carence en fer

- **Déficit d'apport en alimentation riche en fer**
 - Alimentation végétarienne (rarement étiologie unique)
 - Difficulté socio économique
- **Spoliation**
 - Digestive: néoplasie, polypes, ulcères, hémorroïdes...
 - Gynécologique: ménométrorragie (myome, règles abondantes/fréquentes...)
 - Urinaire (hématurie)
 - Don de sang
 - Chirurgie récente
- **Malabsorption digestive:** gastrite HP, achlorhydrie gastrique, gastrite auto immune, maladie coeliaque, bypass gastrique
- **Interaction médicamenteuse:** anti acides (IPP, anti H2), calcium, colestyramine, quinolone.

Facteurs de risque ou quand doser la ferritine?

- Symptômes d'anémie ou de carence en fer
- ATCD d'anémie ferriprive ou de carence en fer
- Découverte d'une anémie au bilan sanguin
- Facteur de risque pouvant faire suspecter une carence martiale:
 - Déficit d'apport
 - Opération récente < 3 mois, fin de grossesse, don de sang.
 - Symptômes digestifs de malabsorption (diarrhée), de gastrite.
 - Méno-métrorragie, hématurie, rectorragie, méléna
 - Co morbidité: Malabsorption digestive, Insuffisance rénale chronique

Bilan de la carence martiale

- FSS: Hb, MCV, MCHC (erythropoïèse compromise)
- Ferritine
- CRP (infection, inflammation)
- Creat (IRC)
- ALAT (maladie hépatocellulaire)
- Bilan étiologique selon l'anamnèse et caractéristique du patient

Prise en charge de l'état ferriprive +/- anémie

- Tenir compte du contexte clinique du patient
 - Comorbidités
 - Sévérité des symptômes et rapidité d'apparition
 - Anémie ou pas (et sévérité)
- Rechercher l'étiologie de la carence en fer
 - Traitement des causes réversibles
- Diagnostic différentiel des symptômes
- Substitution de la carence en fer

Substitution ferrique po ou IV?

- Per os en 1^{er} intention

IV:

- rapidité de la correction des paramètres biologiques, mais pas forcément cliniques
- Augmentation de la compliance au traitement
- Risque (même si minime) de réaction d'hypersensibilité
- Céphalée
- Surcharge ferrique: quelles implications?

- IV en 1^{er} intention
 - Syndrome de malabsorption, MICI
 - IRC sévère < 30 ml/min, besoin d'EPO
 - Intolérance ou inefficacité du traitement po bien conduit (vit C, observance)
 - Anémie sévère

Traitement de fer po

Ferrum hausman(Fe++)
Ferrosanol (Fe++)
Tardyferon (Fe++)

Duofer (Fe++ et vitC)
Maltofer (Fe+++)

- Posologie en fonction de la sévérité, habituellement: 1 cp de 100 mg (jusqu'à 3 cp)
- A prendre à jeun avec vit C.
 - Si prise avec pt déjeuné: diminution absorption (20%), mais très grande augmentation de la compliance (BMJ de 2003)
- Durée min 3 mois (biodisponibilité de 10-15%)
- Fe+++ un peu mieux toléré que fer ++, mais probable moins bonne absorption
- Eis: constipation, diarrhée, coloration des selles, crampes abdo, nausées.
- Diminution de l'absorption si alimentation riche en fibres végétales, céréales, thé, café, œuf, lait, calcium, soja

Traitement de fer IV(ferinject)

- Une dose unitaire de Ferinject ne devrait pas dépasser 1000 mg de fer et max 1x/sem (perfusion)
- Bolus de ferinject max 200 mg 3x/sem
- La dose totale cumulée de Ferinject (en mg de fer) doit être calculée individuellement à l'aide de la formule de Ganzoni.
- CI: 1^{er} trimestre de grossesse

Calcul de la substitution en fer iv

Formule de Ganzoni¹:

Déficit en fer total [mg] = dose totale cumulée [mg] =

$$\text{Poids corporel idéal [kg]} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb mesurée}) [\text{g/dl}] \times 2,4 + \text{réserves en fer [mg]}$$

Si poids < 35 kg: Hb cible = 13 g/dl resp. réserves en fer = 15 mg/kg

Si poids > 35 kg: Hb cible = 12 ou 13 g/dl resp. réserves en fer = 500 mg.

Ex: Femme, 65 kg, ferritine <10, Hb 120 g/l

Indication au ttt iv?

Dosage?:

- 968 mg (selon formule de Ganzoni et Hb cible 150 g/l)

- 500 mg (selon formule de Ganzoni et Hb cible 120 g/l)

- ou dépendant de la valeur de ferritine*:

< 10 ferritine: 1000 mg de fer

10-30 ferritine: 500 mg de fer

30-50 ferritine: 200 mg de fer

¹Compendium suisse des médicaments/Medcalc:
CAVE: Hb cible 15g/l, 500 mg de réserve compris
SURF: même formule, mais réserves non comprises

*Rev Med Suisse 2009;5:2229-34

Suivi

- Après substitution po
 - Suivi clinique et biologique (FSS, ferritine >50mcg/l) > 2 semaines après substitution (3 mois)
- Après substitution IV
 - Suivi clinique et biologique > 8-12 semaines après substitution
- En absence d'amélioration clinique et ferritine > 100 mcg/l
 - Rechercher un diagnostic alternatif aux symptômes
- En absence d'amélioration biologique
 - Rechercher et si possible traiter l'étiologie
 - Discuter de la tolérance du traitement et de la compliance
 - Méthode d'administration: A jeûn, vit C, IPP, alimentation

Indication à une transfusion sanguine ?

- Hb <70g/l
- Hb < 80 g/l si > 65 ans , Cx isch, mal.pulm
- Hb < 90 g/l si CPI active

Non

Oui

Indication à traitement IV d'emblée ?

- IRC (clr < 30ml/min)
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Synd malabsorption (y.c. bypass)

Non

Oui

Traitement martial P.O.

- Importance d'une administration optimale: (3 mois, le matin avec vit C)
- Suivi clinique (évolution des symptômes)
- Suivi biologique 15 j après fin du ttt p.o.

Echec traitement ?

Oui

Non

Réévaluer:

- Prise médicamenteuse adéquate (durée, vit C)
- Traitement de l'étiologie sous-jacente
- Diagnostic différentiel étiologique

Répéter traitement P.O. si:

- Problème lié à la prescription
- Non-aggravation de la CM ou de l'anémie
- Effets secondaires légers (changer de galénique)

Carence martiale: prise en charge

Transfusion sanguine (1 CG=250mg fer, aug Hb 10g/l)
+ traitement martial

Traitement martial I.V.

- **Si anémie:** Poids corporel [kg] × (Hb cible – Hb mesurée) [g/dl] × 2,4 + réserves en fer [= 500mg si poids > 35kg]
- **Si carence martiale sans anémie:** donner réserve en fer [= 500mg si poids > 35kg] ou 1000mg si ferritine<10mcg/l*
- Suivi biologique 8 semaines après fin ttt iv

*Hb cible F=120g/l, H 130 g/l
*Pas de consensus

Suivi clinique et biologique si étiologie persistante

Faire traitement IV en 2^{ème} intention si:

- Persistence ou aggravation malgré traitement bien conduit
- Effets secondaires sévères suite à traitement per os

O.Brailard, N.Junod, Y.Parel, M.Varcher, S.Zisimopoulou 2013

5. Re-quizz

Norme :
MCV : 82-98 fl
MCHC : 320-360 g/l

Vignette 4

- Patiente de 22 ans, consultant pour des douleurs abdominales diffuses et des selles molles.
- Règles d'abondance normale, pas d'autre plainte.
- Status : poids 65 kg, reste sp.
- Bilan sanguin :
 - Hb 89 g/l, MCV 75 fl, MCHC 285
 - Ac anti-glutaminidase positif.
 - Ferritine 11 µg/l, B12 et folates sp.
- Vous organisez une gastroscopie pour confirmer le diagnostic de maladie coeliaque et...

- Patiente de 22 ans, consultant pour des douleurs abdominales diffuses et des selles molles.
- Règles d'abondance normale, pas d'autre plainte.
- Status : poids 65kg, reste sp.
- Bilan sanguin :
 - Hb 89g/l, MCV 75 fl, MCHC 285 g/l
 - Ac anti-glutaminidase positif.
 - Ferritine 11 µg/l, B12 et folates sp.
- Vous organisez une gastroscopie pour confirmer le diagnostic de maladie coeliaque et...

Norme :
MCV : 82-98 fl
MCHC : 320-360 g/l

1. Traitement de fer iv 200 mg en bolus et relai par fer per os pendant 3 mois, contrôle dans 4 mois
2. Traitement de fer en perfusion 1000mg et contrôle dans 2 mois
3. Traitement de fer per os 1cp/j pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

- Patiente de 22 ans, consultant pour des douleurs abdominales diffuses et des selles molles.
- Règles d'abondance normale, pas d'autre plainte.
- Status : poids 65kg, reste sp.
- Bilan sanguin :
 - Hb 89g/l, MCV 75 fl, MCHC 285 g/l
 - Ac anti-glutaminidase positif.
 - Ferritine 11 µg/l, B12 et folates sp.
- Vous organisez une gastroscopie pour confirmer le diagnostic de maladie coeliaque et...

Norme :
MCV : 82-98 fl
MCHC : 320-360 g/l

2. Traitement de fer en perfusion 1000mg et contrôle dans 2 mois

Vignette 5

- Patiente de 33 ans connu pour un trouble somatoforme douloureux, et des métrorragies sous pilule contraceptive mal tolérée.
- En raison d'une anémie avec une Hb à 119g/l et une ferritine à 3 µg/l, vous lui prescrivez un traitement de fer per os (Ferrum Hausmann) pendant 3 mois.
- Après la fin du traitement, le bilan sanguin de contrôle montre une Hb corrigée à 128 g/l, et une ferritine à 8 µg/l.

- Patiente de 33 ans connu pour un trouble somatoforme douloureux, et des métrorragies sous pilule contraceptive mal tolérée.
- En raison d'une anémie avec une Hb à 119g/l et une ferritine à 3 µg/l, vous lui prescrivez un traitement de fer per os (Ferrum Haussmann) pendant 3 mois.
- Après la fin du traitement, le bilan sanguin de contrôle montre une Hb corrigée à 128 g/l, et une ferritine à 8 µg/l.

1. Traitement de fer iv 200mg et contrôle dans 2 mois

2. Rediscuter avec la patiente de la tolérance et de l'adhérence thérapeutique au traitement per os

3. Traitement de fer per os 2cp/j pendant 3 mois et contrôle dans 4 mois

- Patiente de 33 ans connu pour un trouble somatoforme douloureux, et des métrorragies sous pilule contraceptive mal tolérée.
- En raison d'une anémie avec une Hb à 119g/l et une ferritine à 3 µg/l, vous lui prescrivez un traitement de fer per os (Ferrum Haussmann) pendant 3 mois.
- Après la fin du traitement, le bilan sanguin de contrôle montre une Hb corrigée à 128 g/l, et une ferritine à 8 µg/l.

2. Rediscuter avec la patiente de la tolérance et de l'adhérence thérapeutique au traitement per os

6. Take home messages

Take Home Messages

- Problème de santé touchant jusqu'à 20% de la population mondiale, surtout enfants, ados, femmes non-ménopausées.
- Rechercher les symptômes et faire le bilan chez les patients à risque
- Systématiquement explorer les étiologies
- Le traitement per os est la règle même en cas d'anémie modérée.
- Réévaluer le patient du point de vue clinique ET biologique après la substitution

Références

- ▣ Fehr J, Favrat B et al, Rev Med Suisse nov (224) 2009 : diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie
- ▣ Renard D, Favrat B et al, Rev Med Suisse avril(292) 2011 : Traitements de fer : preuves de l'efficacité et bonne pratique clinique
- ▣ Looker, AC, Dallman, PR, Carroll, MD, et al, JAMA 1997; 277:973, Prevalence of iron deficiency in the United States.
- ▣ Verdon F, Favrat B et al, BMJ may (326)2003: Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women : double blind randomised placebo controlled trial
- ▣ Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. J Intern Med 1989; 226:349.
- ▣ Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med 2001; 111:439
- ▣ Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica 2005; 90:585
- ▣ Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. Food Nutr Bull 2003; 24:S99.
- ▣ DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. Report, World Health Organization; Centers for Disease Control, Geneva, 2008.
- ▣ WHO/CDC : Assessing the iron status of populations: report of a Joint WHO/CDC technical consultation on the assessment of Iron Status at the population level, Geneva, WHO/CDC, 2004.