

Carence en fer sans anémie chez l'enfant et l'adolescent: un traitement intraveineux est-il indiqué? Justifié?

Revue systématique de la littérature, propositions d'investigations et de traitement

François Cachat*, Manuel Diezi**,***, Maja Beck Popovic**

Résumé

1. Il existe des données épidémiologiques et expérimentales mettant en lien une carence en fer sans anémie (CF-A) et troubles de la concentration, fatigue, faiblesse musculaire, ainsi que diminution des performances sportives, et ce surtout chez le grand adolescent et l'adulte jeune. Certaines études sont toutefois sujettes à critique, souvent en raison de la présence de facteurs confondants importants associés à la CF-A (niveau d'évidence 1b à 4). Chez l'enfant, les données sont également plus hétérogènes, et d'autant plus difficiles à interpréter que les études à disposition présentent elles-aussi de nombreux facteurs confondants. De manière générale, une certaine prudence doit en conséquence être de mise avant d'attribuer de tels symptômes à une carence en fer (CF).
2. Le traitement d'une CF-A peut parfois améliorer le développement psychomoteur de l'enfant, diminuer la fatigue et augmenter les performances physiques chez le jeune adulte, même si de nombreuses études rapportent des résultats

contradictoires (niveaux d'évidence 1b à 4, degré de recommandation D).

3. Il n'existe aucune étude montrant l'efficacité ou la sécurité d'un traitement intraveineux de fer pour l'indication particulière d'une CF-A chez l'enfant (2 études avec administration intramusculaire) (degré de recommandation D).
4. Un traitement martial chez l'enfant/adolescent avec CF-A et fatigue et/ou diminution des performances physiques ne doit être proposé que chez ceux qui présentent une ferritine basse. Les limites de ferritinémie à partir desquelles il faut considérer une CF ne sont pas connues avec certitude. En fonction des limites utilisées dans la plupart des études et de la distribution normale des valeurs de ferritinémie dans la population générale, on peut probablement déduire qu'une ferritinémie $< 30 \mu\text{g/l}$ chez la fille réglée depuis plus de 6 mois, et $< 20 \mu\text{g/l}$ chez la fille non réglée ou réglée depuis < 6 mois, et chez le garçon, représente un certain degré de carence en fer, si elle est associée à des symptômes compatibles avec ce diagnostic (degré de recommandation D). On discutera de cas en cas, si les symptômes sont sévères, lorsque la ferritinémie se situe entre $30-50 \mu\text{g/l}$.
5. Le traitement doit toujours être commencé per os (po). Il n'y a, à notre avis,

aucune indication à un traitement martial intraveineux (iv) en première intention chez les patients avec CF-A. C'est seulement en cas d'échec d'un traitement bien conduit po (mauvaise compliance, mauvaise absorption) que l'on entreprendra éventuellement un traitement iv (degré de recommandation D).

1. Introduction

La prévalence de l'anémie ferriprive est relativement rare dans les pays occidentaux, un peu plus fréquente pour la CF-A. Une étude portant sur une population de $> 24\,000$ personnes (étude NAHNES) a trouvé une prévalence de la carence en fer avec anémie (CF+A) de 3% chez l'enfant et l'adolescent, et de 9% pour la CF-A⁽¹⁾. Une autre étude, utilisant des valeurs limites de la ferritinémie situées entre 14 et $16.5 \mu\text{g/l}$ en fonction de l'âge pour définir une CF-A, rapporte une prévalence de la CF-A de 4.5% chez l'enfant de 3-5 ans, et de 15.6% chez l'adolescente et la femme jeune⁽²⁾.

L'évaluation des réserves en fer chez l'enfant peut être parfois difficile à interpréter, car les résultats de laboratoire sont très variables en fonction de l'âge et surtout en présence d'un éventuel état inflammatoire. La mesure du fer au niveau de la moelle osseuse par immunohistochimie représente le test standard du diagnostic d'une CF-A⁽³⁾. Cependant, cet examen est invasif, douloureux, et ne se fait en conséquence pas de routine. Les autres examens de laboratoire servant à évaluer le degré de sévérité de la déplétion en fer sont rapportés dans le tableau 1, adapté de la référence 25. Il faut savoir que l'anémie est un mauvais indicateur d'une carence en fer, en particulier en raison de son apparition souvent tardive⁽⁴⁾. Les valeurs de ferritinémie varient en fonction de l'âge et du sexe⁽⁵⁾⁻⁽⁹⁾. La médiane chez l'enfant, au-delà de la

* Département de pédiatrie, Hôpital du Samaritain, Vevey

** Unité d'Hémo-Oncologie pédiatrique, Département de pédiatrie, CHUV, Lausanne, Suisse

*** Division de pharmacologie Clinique, Département de médecine, CHUV, Lausanne, Suisse

	Hb (g/dL)	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	Erythrocyte Porphyrin ($\mu\text{g/dl}$)	Transferrin saturation (%)	MCV(fl)
Normal	≥ 11	> 12	< 30	> 15	≥ 70
Iron depleted	≥ 11	< 12	< 30	> 15	≥ 70
Iron depleted (biological)	≥ 11	< 12	> 30	< 15	≥ 70
Iron depleted (biological and cellular)	≥ 11	< 12	> 30	< 15	< 70

Tableau 1: Evaluation de la sévérité de la déplétion martiale lors de CF-A. Les valeurs seuils indiquées sont à interpréter à chaque fois en fonction de la clinique (adapté selon référence 25).

période néonatale, se situe entre 20 et 30 µg/l, reste stable chez la femme réglée, mais augmente par contre de façon progressive chez l'homme pour atteindre des valeurs aux alentours de 120 µg/l. Les valeurs de ferritinémie sont par ailleurs fortement influencées par les états inflammatoires.

La CF-A et son traitement jouissent récemment d'un regain de popularité^(10, 11). Il est vrai que la CF-A est probablement une condition relativement courante, souvent non- ou sous-diagnostiquée, surtout chez la jeune femme en âge de procréer. De plus, les symptômes attribuables ou attribués à une CF-A sont multiples et peu spécifiques. La tentation de les corriger par administration de fer (en admettant alors la causalité carence en fer et symptômes comme certaine) est donc grande, peut-être même exagérée, souvent non basée sur des preuves solides.

Cet article analyse de façon détaillée, à la lumière de deux cas cliniques, la littérature ayant pour objet la CF-A chez l'enfant et l'adolescent, ses manifestations cliniques et ses différentes modalités thérapeutiques. Deux tableaux résumant de façon synthétique toutes les études trouvées à ce sujet. Pour éviter une traduction fastidieuse de termes médicaux spécifiques, nous avons volontairement laissé les deux tableaux en anglais. Une partie des résultats a déjà été présentée lors du congrès suisse de pédiatrie 2010 (Swiss Med Weekly 2010; 140: S 34-S 35).

2. Les cas cliniques

Cas clinique 1

Une adolescente de 17 ans, réglée depuis 4 ans, en bonne santé habituelle, se plaint de fatigue, d'une baisse (subjective) de concentration et de ses performances physiques. Le status somatique est normal. Le laboratoire montre les valeurs suivantes: Hb 125 g/l, MCV 80 fl, et ferritine 16 µg/l. Un traitement martial oral lui est proposé, sous forme d'hydroxyde de fer³⁺ (Maltofer®) 100 mg/j (2 mg/kg/j). Lors du contrôle clinique 3 mois plus tard, elle se plaint d'une même fatigue, modérée. Elle ne prend son traitement martial que de façon épisodique. Son taux d'hémoglobine est toujours normal, et sa ferritine à 22 µg/l. Sa maman vous pose la question d'un traitement martial intraveineux. Elle a bénéficié elle-même de deux

perfusions de fer courtes pour une anémie du post-partum.

Cas clinique 2

Un adolescent de 17 ans, sportif de haut niveau, se plaint d'une baisse de ses performances physiques. Son status somatique est normal. Son laboratoire montre les valeurs suivantes: Hb 140 g/l, MCV 85 fl, et ferritine 20 µg/l. Il vous demande si un traitement martial po ou iv lui serait utile.

3. Méthodes

Recherche de littérature

Une recherche systématique de littérature a été effectuée dans les bases de données Medline, Cochrane, Best Evidence, Clinical Evidence, BestBets, NICE, AHRQ et ClinicalTrials.gov de 1966 à 2011, avec comme sujet principaux: «iron deficiency» et comme sujets secondaires «therapy» OU «drug therapy» OU «iron» OU «ferritin». La base de données Medline a été recherchée avec la fonction Mesh et en texte libre. Toutes les autres bases ont été cherchées en texte libre. Deux auteurs (FC et MD) ont recherché de manière indépendante les articles. Les références des articles inclus ont également été revues. Les auteurs n'ont pas été contactés personnellement. Aucune limitation d'âge, de langage n'ont été utilisées dans la recherche d'article. La recherche s'est effectuée de mars à septembre 2009, avec une nouvelle recherche en octobre-novembre 2011.

Sélection des articles

Les critères d'inclusion, établis avant le début de la recherche, étaient les suivants: participant humain, âge compris entre 0 et 18 ans y compris, présence d'une carence en fer (définition laissée libre à l'auteur) et présence d'un groupe témoin (sans carence en fer). Pour tenir compte des résultats des études épidémiologiques, nous n'avons pas retenu le traitement martial comme critère indispensable d'inclusion. Nous n'avons pas retenus les lettres à l'éditeur, les commentaires ou les revues non systématiques (narratives). 831 articles ont été trouvés et leurs résumés revus. Sur la base du titre de l'article et de l'abstract, 692 articles ont pu être éliminés. 139 articles ont été sélectionnés et analysés en détail. Nous avons finalement retenus 30 articles répondants aux critères de sélections. Ces 30 articles sont rapportés dans les *tableaux 1 et 2*.

Niveaux d'évidence et degrés de recommandation (selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine (réf: Straus SE, Richardson WS, Glaziov P, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburg, 2005).

Les études ont été évaluées en utilisant les niveaux d'évidence (levels of evidence) suivants

- 1a-1c: revues systématiques d'études contrôlées ou études contrôlées randomisées.
- 2a-2b: revues systématiques d'études de cohorte ou étude de cohorte individuelle.
- 3a-3b: revues systématiques d'études cas-contrôle ou étude cas-contrôle individuelle.
- 4: études cas-série.
- 5: avis d'expert.

Les degrés de recommandation (grades of recommendation) sont les suivants

- A: recommandation basée sur des études de niveau 1.
- B: recommandation basée sur des études de niveau 2 ou 3 ou extrapolée à partir d'études de niveau 1.
- C: recommandation basée sur des études de niveau 4 ou extrapolée à partir d'études de niveau 2 ou 3.
- D: recommandation basée sur des études de niveau 5 ou basée sur des études non conclusives ou démontrant des résultats inconsistants.

4. Résultats

Analyse de la littérature pertinente sur la CF-A, ses symptômes, et l'effet d'un traitement martial

A. Performances cognitives et neurologiques

Plusieurs études montrent, chez l'enfant avec CF±A, un développement, évalué le plus souvent par le Bayley Scale of Infant Development (BSID), significativement plus bas que des enfants du même âge, avec des réserves en fer adéquates⁽²⁾. Cette différence est parfois observée avant toute intervention (études épidémiologiques transversales)^(13, 14). D'autres études montrent une amélioration, voire une correction totale du déficit développemental/psychomoteur avec une substitution martiale (études avec intervention pharmacolo-

Table 2: Iron deficiency without anemia: effect of iron deficiency and iron therapy on neurologic and cognitive performances. Summary of studies.						
PAEDIATRIC studies (< 18 year old): SIGNIFICANT EFFECT FOUND						
Citation, country	Study group	Study type (level of evidence)	Ferritin cut off value (µg/l)	Intervention	Outcome	Key results / Comments
Bruner AB, 1996, USA	Girls 13-18 y n: 81 Groups: ID-A before/after IS Lost to f/u: 3 (4%) Randomisation: computer generated random number list	Double-blind RCT 1b	12	Elemental iron 260 mg/d for 8 weeks vs. P	Brief test of attention (BTA), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Visual Search Attention Test (VSAT) and Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) (baseline and after 8 weeks)	Baseline: no difference in any tests between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> ↑Hb and SF in IS vs. P End of treatment: improvement of the total recall (learning) in the IS vs. P <i>Confounding factors:</i> not reported <i>Comments:</i> only a subgroup analysis showed a significant improvement
Politt E, 1989, Thailand	Children 9-11 y n: 1358 Groups: IDA, ID-A and C, all before/after IS Lost to f/u: NS Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	10	Elemental iron 2 mg/kg/d for the first 2 weeks and then 4 mg/d for 14 weeks vs. P	Educational achievement (Thai language, math, Raven Colored Progressive Matrices (RCPM) (IQ measurement) (baseline and after 16 weeks)	Baseline: statistical association between iron status and IQ/educational achievement. ID±A scored lower at T1 or T2 in Thai language compared to C <i>Iron effect on hematological values:</i> correction of Hb, TS, SF in IS groups End of treatment: no effect of IS <i>Confounding factors:</i> ANCOVA for anthropometrics and socio-economic strata: no effects <i>Comments:</i> difference between groups at baseline. No effect of IS despite correction of hematological values
Otero GA, 2008, Mexico	Children 8-10 y n: 43 Groups: C, ID-A before/after IS Lost to f/u: 13 (30%) Randomisation: NA	Case-control Case series 4	--- (SFe < 60 µg/dl)	5 mg/kg/d until correction of iron deficiency, approx. 3 months, no P	Working Memory study, Event Related Potential	Baseline: better performance of C vs. ID-A group for 5 digits recall test <i>Iron effect on hematological values:</i> correction of SF, improvement of Hb after IS in ID-A End of treatment: no difference between ID-A and C after IS <i>Confounding factors:</i> not reported <i>Comments:</i> difference between groups at baseline. No effect of IS despite correction of hematological values. ID primarily defined as serum iron < 60 µg/dl
Halterman JS, 2001, USA	Children 6-16 y n: 5398 Groups: C, IDA, ID-A (defined according to iron status) Lost to f/u: NA Randomisation: NA	Cross-sectional (NHANES) 4	12	---	Wechsler intelligence scale, Wide range achievement test-revisited	Baseline: lower scores for math in ID±A vs. C <i>Iron effect on hematological values:</i> NA End of treatment: NA <i>Confounding factors:</i> performed for age, gender, race, poverty status, caretaker education and lead status <i>Comments:</i> difference between groups at baseline. No intervention
Otero GA, 1999, Mexico	Children 6-12 y n: 33 Groups: C, ID-A (defined according to iron status) Lost to f/u: NA Randomisation: NA	Cross-sectional 4	--- (SFe < 60 µg/dl)	---	Wais Intelligence Scale for Children (WISC-R) and Dynamic Evaluation of Learning (DEL)	Baseline: ID-A performed significantly worse on all WISC items than C <i>Iron effect on hematological values:</i> NA End of treatment: NA <i>Confounding factors:</i> not performed <i>Comments:</i> difference between groups at baseline. No intervention. ID primarily defined as serum iron < 60 µg/dl
Akman M, 2004, Turkey	Children 6-30 m n: 114 Groups: IDA, ID-A before/after IS, C Lost to f/u: 6 (5%) Randomisation: table of random numbers	Single-blind RCT 1b	12	Elemental iron 6 mg/ kg/d for 3 months, No P	Denver Dev. Score (DDST) and BSID (baseline and after 3 months)	Baseline: ↓ DDST and MDI between ID±A and C <i>Iron effect on hematological values:</i> correction of SF in IS groups, correction of Hb in ID+A (difference at the end of study still persisting) End of treatment: ↑ MDI after IS in ID-A <i>Confounding factors:</i> analyzed at baseline for maternal education, income and breastfeeding
Walter T, 1983, Chile	Children 15 m n: 51 Groups: IDA, ID-A, C all before/after IS, no P Lost to f/u: 14 (27%) Randomisation: NA	Case series 4	10	Iron sulfate 3 mg/kg/ d for 75 days, tests performed after 10 d, no P	BSID (after 11 days)	Baseline: lower MDI in IDA vs. C <i>Iron effect on hematological values:</i> not shown End of treatment: No significant improvement in the ID-A group overall, but ↑ MDI in the ID-A with ≥ 2 abnormal values for iron deficiency <i>Confounding factors:</i> not done <i>Comments:</i> importance of the iron deficit on response
Oski FA, 1983, USA	Children 9-12 m n: 38 Groups: C, ID-A (iron depleted, deficient biochemical or cellular) all before/after IS Lost to f/u: NS Randomisation: NA	Case series 4	12	Iron dextran IM 50 mg single dose, no P	BSID (after 7 days)	Baseline: no differences between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> correction of SF in all groups with IS End of treatment: no change in ID-A group with low SF only. Improvement of the MDI in ID-A with ≥ 2 abnormal values (ferritin, erythrocyte porphyrin or MCV) <i>Confounding factors:</i> not reported <i>Comments:</i> importance of the iron deficit on response

PAEDIATRIC studies (< 18 year old): NO EFFECT FOUND						
Citation, country	Study group	Study type (level of evidence)	Ferritin cut off value (µg/l)	Intervention	Outcome	Key results / Comments
Lozoff B, 2008, USA	Children 9-10 m n: 77 Groups: IDA, ID-A and iron sufficient before/after IS for all groups Lost to f/u: NA Randomisation: NA	Cohort study 2b	12	Elemental iron 2-3 mg/kg for 3 m for all infants. No P	Emotionality, activity, sociability, temperament survey (EAS) and Behaviour Rating Scale (BRS)	Baseline: Significant effect of iron status on EAS (IDA least optimal, iron sufficient most optimal) at 9 m. Iron effect on hematological values: Improvement of anemia at 12 m in IDA group only End of treatment: no effect of IS on EAS Confounding factors: WHZ-, WAZ-, and HAZ-scores, maternal education, age, Home Observation for Measurement of the Environment, social support, birth weight tested as significant covariates
Deinard AS, 1986, USA	Children 18-60 m n: 114 Groups: IDA (before/after IS), ID-A (before/after IS vs. P), C (before/after P) Lost to f/u: 7 (6%) Randomisation: alternating basis for ID-A	RCT 1b	20	Elemental iron 6 mg/kg/d for 6 months for all IDA, vs. placebo for ID-A, and P only for C	BSID (18-24 m), Stanford-Binet Intelligence scale (≥2y), Likert develop. Scale (at 0-3-6 m)	Baseline: no difference for BSID between ID-A and C Iron effect on hematological values: correction of Hb in IDA (Hb within normal limits, although still significantly different from C), correction of SF in both ID-A with or without IS End of treatment: no effect of IS in ID-A at 3 and 6 months Confounding factors: controls matched for mother's educational level and for baseline mental development
Idjradinata P, 1993, Indonesia	Children 12-18 m n: 126 Groups: IDA, ID-A, C (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 7 (6%) Randomisation: table of random number	Double-blind RCT 1b	12	Elemental iron 3 mg/kg/d for 4 months vs. P	BSID (at baseline and at 3 m)	Baseline: significant lower BSID in ID-A, no difference between ID-A and C Iron effect on hematological values: significant ↑ in Hb and SF after IS in both ID-A End of treatment: improvement of BSID in IDA with IS only. No effect of IS on BSID in the other groups Confounding factors: Mean years of schooling of mothers in the IDA group significantly lower. Mother's maximum school grade attained used as a covariate
Lozoff B, 1987, Costa Rica	Children 12-23 m n: 195 Groups: IDA, intermediate ID, ID-A, C, before/after IS (IM and/or PO) for all groups Lost to f/u: 13 (7%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	12	Elemental iron oral 5 mg/kg/day for 1 week or 3 months vs. P and IM iron (dose calculate to replenish iron stores and correct Hb) vs. P	BSID (at baseline, 1 week and 3 m)	Baseline: no differences between ID-A and C groups Iron effect on hematological values: overall improvement of HB, SF, TS or free EPP End of treatment: no change in the ID-A group at any time Confounding factors: no effect of maternal IQ, or HOME score on outcome
Shafir T, 2006, Costa Rica	Children 12-23 m n: 195 Groups: chronic iron deficient (IDA and all without good response after IS), good iron status (before or after IS) Lost to f/u: 13 (7%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	12	Elemental iron oral 5 mg/kg/day for 1 week or 3 months vs. P and IM iron (dose calculate to replenish iron stores and correct Hb) vs. P	BSID (PDI score) (at baseline, 1 week and 3 m), Bruninsk-Oseretsky test of Motor Proficiency at 5 y (long form) and 11-14 y (short form)	Baseline: children with chronic ID score lower than their good iron status counterpart Iron effect on hematological values: no child with IDA at 5 and 11-14 y, ID-A in < 5% End of treatment: no effect of IS in the chronic ID group at 5 and 11-14 y Confounding factors: score adjustment for background characteristics (gender, birth weight, age at enrolment, breastfed, duration of breastfeeding, cow milk use and age at introduction, father absent, grandparents present, socioeconomic status, mother's IQ, HOME score in infancy)
Soewendo S, 1989, Indonesia	Pre-school children, mean age 54.2 m n: 235 Groups: IDA, ID-A, C (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 66 (28%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	12	Elemental iron 50 mg for 8 weeks vs. P	Two Choices Discrimination Learning, Oddity Learning, Peabody Picture Vocabulary Test	Baseline: no difference between C and ID-A in all tests Iron effect on hematological values: ID-A with IS all experienced significant improvement in Hb, SF, TS, erythrocyte protoporphyrine End of treatment: no effect of IS for all tests Confounding factors: age and T1 evaluation as covariates
Walter T, 1989, Chile	Children 12 m n: 192 Groups: IDA, ID-A (different severity groups, C, (all before/after IS and/or P) Lost to f/u: NS Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	10	Elemental iron 15 mg tid vs. P for 10 days. Elemental iron 15 mg tid for 3 months thereafter for all groups, no P	BSID (at baseline, after 10 days and 3 m)	Baseline: IDA had significant lower MDI and PDI scores than C. No significant difference in MDI and PDI scores between ID-A vs. C Iron effect on hematological values: correction not detailed End of treatment: No effect of the short or long-term IS Confounding factors: no difference between the three iron status for mother's age, number of pregnancies, socioeconomic index, birth weight, weight, height, head circumference, weight/height adequacy at 12 m Comments: MDI/PDI significantly worse when evaluated against Hb levels. Importance of the iron deficit on response
Kurekci AE, 2006, Turkey	Children 6-24 m n: 132 Groups: ID-A (before/after IS) and C Lost to f/u: 39 (30%)	Singe group pre-post observational study 4	12	Elemental iron 5 mg/kg/d for 12 weeks for ID-A groups, no P	Brainstem Auditory Evoked Potentials (at baseline and 12 weeks)	Baseline: no difference between groups Iron effect on hematological values: at baseline, Hb sign. lower in IDA vs. C, but not ID-A and C. SF sign. lower than C in IDA and ID-A. Complete correction of Hb, MCV, RDW and SF in ID-A, no difference with C after 12 weeks End of treatment: no effect of IS Confounding factors: not reported

Legends: BSID: Bayley Scale of Infant Development, C: controls, Hb: hemoglobin, IDA: iron deficient anemia, ID-A: iron deficiency without anemia, IQ: intelligence quotient, IS: iron supplementation, m: month, MCV: mean corpuscular volume, MDI: mental development index, NA: not applicable, NS: not specified, P: placebo, PDI: psychomotor development index, RCT: randomized controlled trial, RDW: red blood cell distribution width, SF: serum ferritin, SFe: serum iron, TF: transferrin, TFS: transferrin saturation, y: year, ZPP/H: zinc protoporphyrine/hemoglobin.

gique)^{15), 16)}. Enfin, d'autres études ne montrent aucune différence entre les groupes avant toute intervention et/ou aucune correction du déficit après supplémentation martiale et correction biologique de la CF (évalué le plus souvent par un retour à des valeurs normales d'hémoglobine et de ferritine)¹⁷⁾⁻²²⁾. La très grande majorité des études portant sur la CF-A, son éventuelle correction et les effets sur le développement psychomoteurs concernent avant tout l'enfant de 6 à 30 mois. Ces études sont résumées ci-dessous. Cinq études analysent les performances scolaires et la mémoire de l'adolescent avec CF-A.

La première étude, randomisée contrôlée en double aveugle, effectuée à Baltimore (USA), a évalué des adolescentes de 13 à 18 ans avec CF-A à l'aide d'une batterie de tests d'attention et de mémorisation²³⁾. Il n'existe pas de groupe contrôle. Après administration de fer pendant 8 semaines et correction des valeurs de ferritinémie, les auteurs ne notent une amélioration significative que sur un seul test de mémoire (total recall). Les facteurs confondants ne sont pas rapportés.

La deuxième étude randomisée contrôlée en double aveugle concernant une population d'enfants âgés de 9-11 ans est rapportée par Pollitt et al.¹⁴⁾. Avant toute intervention, les enfants avec CF±A présentent une performance significativement moindre en langage thai, mais pas en mathématiques. L'administration de fer pendant 14 semaines permet de corriger le déficit en fer. Il existe un effet significatif du statut en fer sur le langage et le QI, tant avant qu'après intervention, mais aucun effet bénéfique de l'intervention, i.e. de la supplémentation martiale.

Otero et al.¹⁵⁾ évaluent 43 enfants (âgés entre 8-10 ans) avec une CF-A (définie par un fer sérique < 60 µg/dl) et leur réponse électro-physiologique (mémoire, EEG). Il s'agit d'une étude case-serie, sans groupe placebo. Avant intervention, le groupe CF-A présente une performance significativement moins bonne en ce qui concerne la mémoire d'un nombre à 5 chiffres (mais pas à trois chiffres). Après supplémentation, la différence entre le groupe CF-A et contrôle disparaît. La différence de potentiels au niveau électro-physiologique disparaît également. Dans une deuxième étude, transversale, la même équipe¹³⁾ évalue les conséquences d'une CF-A sur l'intelligence et les capacités d'apprentissage chez des enfants de 6-12 ans. Aucun traitement n'est administré. Les

enfants avec CF-A ont une ferritinémie significativement plus basse que les contrôles, et présentent des performances significativement moins bonnes sur tous les items étudiés (Wais Intelligence Scale for Children) que les contrôles. La recherche de facteurs confondants n'est pas rapportée.

Enfin, dans la dernière étude transversale sans intervention aucune, Halterman et al.²⁴⁾ analysent les données de > 5000 enfants entre 6-16 ans faisant partie d'une grande cohorte NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey III). Les enfants sont classés en normaux et CF±A. Les enfants avec CF±A ont des performances en mathématiques un peu moins bonne ($p < 0.05$). La différence entre groupes est faible, et ne concerne pas tous les autres items analysés.

En résumé, chez le grand enfant, les données de ces études épidémiologiques ou interventionnelles démontrent des capacités d'apprentissage un peu moins bonnes chez l'enfant avec CF-A, sans qu'une amélioration des items examinés soit observée dans tous les cas après thérapie martiale lorsqu'elle est administrée. Les facteurs confondants associés à la CF±A ne sont que rarement rapportés!

Toutes les autres études concernent des enfants plus jeunes. Dans l'étude de Akman et al.¹²⁾, randomisée contrôlée, les enfants avec CF±A présentent un BSID significativement plus bas que les contrôles ($p = 0.02$). L'administration de fer permet une correction partielle du BSID (MDI: mental development index score) dans le groupe CF±A.

Walter et al.²²⁾ étudient 51 enfants de 15 mois, avant et après supplémentation martiale. Il s'agit d'une étude case-serie consécutive, sans placebo. Il n'existe aucune différence avant intervention entre le groupe contrôle et le groupe CF-A. L'effet de la thérapie martiale sur les facteurs hématologiques n'est pas rapporté. En fin de traitement, le groupe CF-A ne montre pas d'amélioration significative, sauf pour le sous-groupe avec plus de 2 valeurs hématologiques anormales définissant leur déficit en fer. A noter que d'éventuels facteurs confondants (niveau socio-éducatif maternel, support social, poids de naissance, z-score du poids et de la taille, âge ...) n'ont pas été pris en compte et que le traitement martial a été administré sur une durée extrêmement courte (10 jours).

Ainsi, le degré de sévérité du déficit en fer et sa durée semblent jouer un rôle capital sur l'éventuelle réponse favorable à une supplémentation martiale. Cette notion va ressortir dans de nombreuses études.

Dans une étude randomisée, Oski et al.²⁵⁾ rapportent 38 enfants avec CF-A (patients avec ≥ 2 valeurs anormale parmi ferritine, porphyrine érythrocytaire et MCV) ou sans (patients avec ferritine basse isolée) ayant reçu 50 mg de fer par voie intramusculaire (IM), et testés à nouveau avec l'échelle BSID après 7 jours (seulement). Aucune différence entre les deux groupes avant intervention n'est observable. A 7 jours, il n'existe une amélioration du BSID que chez les enfants du premier groupe (≥ 2 valeurs biochimiques anormales). Aucune amélioration pour le deuxième groupe (ferritine basse isolée) n'est notée. La dose de fer est relativement faible, et l'intervalle entre les deux tests court.

Dans une étude de cohorte, Lozoff et al.¹⁹⁾ évaluent l'efficacité d'un traitement martial de 3 mois sur le comportement de l'enfant (Emotionality, Activity and Sociability Temperament Survey; and Behavior Rating Scale (BRS)) âgé de 9-10 mois. Les auteurs n'observent aucun effet de la supplémentation martiale. Le déficit sur le BRS, présent au départ, persiste à 12 mois dans le groupe CF±A par rapport au groupe contrôle. A noter que les auteurs font une très bonne analyse des facteurs confondant possibles, utilisés comme covariables.

Deinard et al.¹⁷⁾ rapportent une étude randomisée sur > 100 enfants entre 18 et 60 mois, séparés en trois groupes (CF±A et contrôles). Ils évaluent le BSID avant et après un traitement martial de 6 mois vs placebo. Il n'existe aucune différence au départ entre les groupes, après ajustement en fonction du niveau d'éducation de la mère. Bien que dans le groupe CF-A la ferritinémie se corrige complètement, ils n'observent aucune amélioration du BSID dans ce groupe. A 6 mois, il n'existe aucune différence entre les 3 groupes en ce qui concerne le BSID.

Idjradinata et al., dans une étude randomisée en double aveugle²⁶⁾ chez des patients stratifiés en 3 groupes (non carencés, CF-A, CF+A), n'observent aucune différence dans le BSID entre le groupe non carencé et le groupe avec CF-A, ni avant ni après supplémentation martiale, malgré une augmentation significative de l'hémoglobine dans les groupes CF±A,

ainsi qu'une augmentation significative de la ferritinémie dans tous les groupes.

Lozoff et al.²⁷⁾ arrivent aux mêmes conclusions. Les auteurs étudient 195 enfants entre 12 et 23 mois, avec divers degrés de déficit en fer, avant et après randomisation (fer élémentaire per os (PO) et IM vs placebo). L'étude est de bonne qualité, malgré une combinaison de traitements possibles assez importante, rendant l'article un peu confus et surtout les différents groupes relativement petits. Avant supplémentation, les enfants anémiques présentent un développement (MDI: mental development index et PDI: psychomotor development index) significativement plus bas que le groupe contrôle ou même le groupe CF-A. La thérapie martiale corrige de façon globale le déficit en fer, même si un pourcentage certain d'enfants anémiques présente encore une certaine carence en fer. Seul le groupe avec le déficit en fer le plus important (CF+A) présente une amélioration du score PDI lorsque leur déficit en fer est corrigé.

Dans une étude follow-up de ces enfants, à 5 ans et 11-14 ans¹⁶⁾, les auteurs n'observent aucune amélioration des scores de développement chez les enfants avec déficit en fer chronique (CF+A ou CF-A sans correction des réserves en fer), alors que les enfants avec réserves en fer normales (contrôles ou CF±A mais correction complète du déficit en fer) montrent un développement normal.

Dans les trois dernières études exclusivement pédiatriques, les auteurs n'observent également aucune différence, ni avant ni après intervention, entre les groupes CF-A et contrôles^{18), 20), 21)}.

Le *tableau 2* résume toutes les caractéristiques des études retrouvées et leur validité. En résumé, en ce qui concerne l'effet d'un traitement martial chez les sujets avec déficit en fer sans anémie, nous avons retrouvé 9 essais randomisés montrant un effet bénéfique, et 3 essais ne montrant aucun effet significatif

Basé sur cette revue de la littérature et en ce qui concerne le cas numéro 1, on peut probablement conclure qu'un déficit en fer peut éventuellement contribuer à des performances scolaires (mémoire, langage, mathématique) diminuées, et qu'une thérapie martiale avec correction de l'hypoferritinémie pourrait améliorer de façon modeste certains points. Une administration intraveineuse ne se justifie qu'en cas d'échec de la voie orale, après exclusion de toute autre cause d'hypoferritinémie, ce qui est le cas dans l'exemple 1.

Le degré du déficit en fer est important à prendre en compte, puisque les enfants avec anémie présentent souvent des scores développementaux significativement plus bas que les enfants avec carence en fer sans anémie ou les patients contrôles.

B. Performances physiques/sportives

Nous n'avons retrouvé aucune étude évaluant la relation entre CF-A et les performances physiques exclusivement chez des enfants < 18 ans. Les études incluant des adolescents/jeunes adultes (i.e. ≥ 18 ans) sont décrites ci-dessous.

Hinton et al.²⁸⁾ étudient 49 jeunes femmes, avant et après administration (d'une dose très modeste) de fer (20 mg/j) pendant 6 semaines contre placebo. Il n'existe pas de différence entre les groupes avant intervention. A 6 semaines, le groupe supplémenté met significativement moins de temps pour finir l'exercice, et sa dépense énergétique est significativement plus élevée que dans le groupe placebo, positivement associé à l'augmentation de l'hémoglobine.

Dans une deuxième étude²⁹⁾, la même équipe étudie 20 individus avec CF-A avant et après supplémentation martiale vs placebo. A nouveau, il n'existe aucune différence en situation basale. L'apport de fer prévient, chez les patients avec supplémentation martiale, la diminution du seuil ventilatoire qui est observée dans le groupe placebo, et augmente l'efficacité énergétique globale.

Dans une autre étude³⁰⁾ concernant 20 jeunes femmes avec CF-A avant et après thérapie martiale, l'administration de fer permet d'augmenter les capacités physiques en atténuant la fatigue musculaire. A noter ici également une administration de fer modeste (20 mg/j) et une puissance statistique relativement faible, ne permettant pas d'attribuer de façon certaine l'amélioration de la fatigue au status martial.

Brownlie et al, dans 2 études successives^{31), 32)}, montrent également un effet bénéfique d'une thérapie martiale sur l'endurance physique (time trial), en particulier, dans les deux études, chez les sujets avec un récepteur de la transferrine soluble > 8 mg/l, i.e., les plus sévèrement déficients en fer.

Ces deux études notables mettent en exergue l'importance du degré de CF dans la réponse à la thérapie martiale. Il

semble que les patients les plus carencés soient ceux qui répondent le mieux, si leur déficit martial est bien corrigé (évalué par l'augmentation significative de la ferritinémie, sans changement de l'hémoglobine).

Dans les cinq dernières études positives³³⁾⁻³⁷⁾, les auteurs n'observent aucune différence entre les groupes avant substitution, mais une augmentation de la VO₂max pour 3 études³³⁾⁻³⁵⁾, une augmentation du temps d'endurance pour Rowland³⁶⁾, et enfin, dans une étude transversale, une corrélation positive entre le taux de ferritine et la VO₂max³⁷⁾.

Enfin, trois études randomisées ne rapportent pas d'effet d'une supplémentation martiale. Fogelholm et al.³⁸⁾ comparent deux groupes de patients avec CF-A recevant ou non un traitement martial pendant 8 semaines. Malgré une augmentation significative de la ferritinémie dans le groupe supplémenté, les auteurs n'observent aucune amélioration de la VO₂max, exprimée en ml/kg/min (test ergométrique progressif).

Peeling et al.³⁹⁾ et Schoene et al.⁴⁰⁾ ne montrent également aucun effet de la supplémentation martiale sur la VO₂max.

Une dernière étude de type case-serie, basée sur un questionnaire et sans évaluation physiologique, ne montre aucune amélioration *subjective* après supplémentation. L'étude de Risser et al.⁴¹⁾, de type case-serie également, ne démontre aucun bénéfice d'une thérapie martiale de 3 mois, sur une échelle de satisfaction subjective.

Le *tableau 3* résume toutes les caractéristiques des études retrouvées et leur validité. En résumé, en ce qui concerne l'effet d'un traitement martial chez les sujets avec déficit en fer sans anémie, nous avons retrouvé 9 essais randomisés montrant un effet bénéfique, et 3 essais ne montrant aucun effet significatif

Basé sur cette revue de la littérature, et concernant le cas numéro 2, on peut probablement conclure qu'un déficit en fer peut contribuer à des performances physiques moindres (VO₂max en particuliers), et qu'une thérapie martiale avec correction de l'hypoferritinémie peut améliorer de façon modeste certains points. Une administration intraveineuse ne se justifie également qu'en cas d'échec de la voie orale.

Table 3: Iron deficiency without anemia: effect of iron deficiency and therapy on physical performances. Summary of studies.

ADULT studies (≥ 18 year old): SIGNIFICANT EFFECT						
Citation, country	Study group	Study type (level of evidence)	Ferritin cut off value (µg/l)	Intervention	Outcome	Key results / Comments
Hinton P, 2000, USA	Females 18-35 y n: 49 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 7 (14%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	16	Elemental iron 20 mg daily for 6 weeks vs. P	VO ₂ max, %VO ₂ max, 15-km cycling time trial (at baseline and 6 weeks)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> ↑ SF and SFe, ↓ STFR in IS after 6 weeks of IS. No change in P group <i>End of treatment: significant ↓ of %VO₂max, ↑ average VO₂ in IS.</i> ↑ rate of energy expenditure in the IS group, positively associated to ↑ in Hb. Post test VO ₂ max, RER, TT improved in both groups, demonstrating a positive effect of training regimen
Hinton PS, 2007, USA	Males and females 18-41 y n: 20 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 0 Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	16	Elemental iron 30 mg/d for 6 weeks vs. P	VO ₂ max, 60% VO ₂ max, ventilation threshold (VT) (at baseline and 6 weeks)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> no difference at baseline. ↑ SF in the IS group <i>End of treatment:</i> . Significant ↓ VT in C but maintained in IS group, ↑ workload for the IS group. No change in VO ₂ max, max RER, HR or energy expenditure
Brutsaert TD, 2003, USA	Female 18-45 y n: 20 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 0 Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	--- (SFe < 60 µg/dl)	Elemental iron 20 mg/d for 6 weeks vs. P	Maximum voluntary static contraction (MVC) (at baseline and 6 weeks)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> no difference at baseline. ↑ SFe and TFS in IS group <i>End of treatment: Rate of MVC decline after treatment is attenuated after IS</i>
Brownlie T, 2004, USA	Female 18-33 y n: 41 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 7 (17%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	16	Elemental iron 16 mg daily for 6 weeks vs. P	VO ₂ max, relative VO ₂ , %VO ₂ max, HR, RER, energy expenditure, time to complete the trial (TT) (at baseline and 7 weeks)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> no difference at baseline. Significant time and group effect of SF (IS group). Significant group x time interaction for SFe and TFS (IS group) <i>End of treatment: Significant group x time x baseline STFR interaction for change in TT, work rate, and change in %VO₂ max for subjects with STFR > 8 mg/l.</i> Significant main effect of time for TT, %VO ₂ max, and work rate for subjects with STFR ≤ 8 mg/l <i>Comment:</i> Effect of iron therapy most obvious in patients with low iron status as assessed by STFR > 8 mg/l
Brownlie T, 2002, USA	Female 18-33 y n: 41 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 7 (17%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	16	Elemental iron 16 mg daily for 6 weeks vs. P	VO ₂ max, relative VO ₂ max (at baseline, 3 and 6 weeks)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> no difference at baseline. Significant group x time interaction for SF, SFe and TS. No change in Hb <i>End of treatment: significant group x time and time effects for absolute and relative VO₂max P group vs. IS group</i> <i>Comment:</i> subjects with STFR > 8 mg/l showed greater improvement in relative and absolute VO ₂ max
LaManca JJ, 1993, USA	Female 19-35 y n: 20 (before/after IS vs. P) Lost to f/u: NS Randomisation: NS	Double-blind RCT	20	Elemental iron 50 mg/d for 8 weeks vs. P	VO ₂ max, endurance test (80% VO ₂ max), and 8 weeks)	Baseline: no difference between groups in IS group vs. baseline and P group. ↑ Ht in IS group vs. P, ↑ Hb in IS vs. baseline. No change in P group <i>End of treatment: significant ↑ in VO₂max (ml/kg/min) and lower blood lactate after IS</i>
Friedmann B, 2001, Germany	Male and female 13-25 y n: 51 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 11 (22%) Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	20	Elemental iron 200 mg/d for 12 weeks vs. P	VO ₂ max, O ₂ consumption, lactate, max. accumulated oxygen deficit (MAOD) (at baseline and 12 weeks)	Baseline: MAOD (ml/kg) and VO₂max significantly lower in P group vs. IS group during anaerobic test <i>Iron effect on hematological values:</i> SF ↑ significantly in IS group vs. baseline or P. After treatment Hb significantly lower in P group vs. IS group <i>End of treatment: ↑ VO₂max in IS group vs. baseline, no difference with P group, ↑ time and VO₂max during anaerobic test vs. baseline and vs. P group at 12 weeks</i>
Magazani A, 1991, Israel	Female mean age 19 y n: 13 Groups: group A: IS, and group B: P (before/after IS vs. P) Lost to f/u: NS Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	---	Elemental iron 160 mg/d for 7 weeks vs. P	VO ₂ max (at baseline and 21 and 42 days)	Baseline: no difference at baseline between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> ↑ SF/SFe on day 21 and Hb/TIBC on days 21 and 42 in IS group, no change in P group <i>End of treatment: VO₂max ↑ by 7.5% and 15.8% in IS group on days 21 and 42, significantly different from P group on day 21, not on day 42</i>
Rowland T, 1988, USA	Female-high school (age not mentioned) n: 14 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: NS Randomisation: NS	Double-blind RCT 1b	20	Elemental iron 195 mg/d for 1 month vs. P	Treadmill endurance time, VO ₂ max, sub-max VO ₂ max, O ₂ consumption (at baseline and week 4 and 8)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> no difference at baseline. ↑ SF at week 8 (vs. P or baseline), no change in Hb <i>End of treatment: ↑ endurance time after IS vs. ↓ endurance time in P group.</i> No change in VO ₂ max, VEmax or HR
Zhu YI, 1997, USA	Female 19-36 y n: 30 Groups: ID-A, C Lost to f/u: 0 Randomisation: NA	Cross sectional study 4	12	--	VO ₂ max, VO ₂ max/weight, VO ₂ max/fat-free mass, ventilatory threshold (at baseline)	Baseline: no difference between groups in any test except VO₂max/fat free mass (ml/kg/min) <i>Iron effect on hematological values:</i> no intervention. Significant lower Hb, SF and TS and higher TIBC in the ID-A vs. C <i>End of treatment:</i> NA <i>Comment:</i> effect of fat free mass and physical activity level tested for as covariate. No correlation between Hb and VO ₂ max. Positive correlation between SF and VO ₂ max

ADULT studies (≥ 18 year old): NO EFFECT						
Citation, country	Study group	Study type (level of evidence)	Ferritin cut off value (µg/l)	Intervention	Outcome	Key results / Comments
Peeling P, 2007, Australia	Female athletes n: 16 Groups: ID-A (before/after IS vs. P)	Double-blind RCT 1b	35	100 mg elemental iron im x 5 (over 10 days) vs. P	VO ₂ max, steady-state submaximal economy test, timed test to exhaustion (at VO ₂ max workload)	Baseline: no difference between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> SF significantly lower in the IS group at baseline. Significant ↑ SF after IS on day 20 and 28, significant difference between IS and P groups on day 20 but not 28 End of treatment: no difference between groups in term of VO₂, VO₂ (ml/kg/min), VO₂max, VO₂max (ml/kg/min), HR, lactate
	Lost to f/u: NS Randomisation: NS				(at baseline and 20 days)	
Fogelholm M, 1992, Finland	Female 17-31 y athletes n: 33 Groups: ID-A (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 2 (6%) Randomization: Permuted blocks	Double-blind RCT 1b	25	Elemental iron 100 mg/d for 8 weeks vs. P	VO ₂ max, lactate (at baseline and 8 weeks)	Baseline: no difference in VO₂max between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> no difference at baseline. IS significantly ↑ SF, Hb, Ht compared to P End of treatment: no effect of IS
Schoene RB, 1983, USA	Female athletes 18-35 y n: 15 Groups: ID-A, C (before/after IS vs. P) Lost to f/u: 0 Randomisation: NS	Single blind RCT 1b	20	Elemental iron 180 mg/d for 2 + 2 weeks vs. P	Max. exercise performance, lactate, VO ₂ max, HR, VEmax (at baseline and week 2 and 4)	Baseline: no difference at baseline between groups <i>Iron effect on hematological values:</i> lower Hb, TFS, SF in ID-A vs. C at baseline. Significant ↑ Hb, TF TFS, SF in IS group vs. baseline. No change in P group End of treatment: no change in max. workload, VO₂max, VEmax or HR between groups after IS vs. P. significant ↓ in lactate after IS vs. baseline <i>Comment:</i> short trial of only 2 weeks
Risser WL, 1988, USA	Female athletes mean age 19.9 ±1.5 y n: 166 Groups: athletes and C with IDA, ID-A Lost to f/u: 18 (11%) Randomisation: no randomisation	Case series 4	12	Elemental iron 65mg daily for ID-A athletes and non athletes (with the lowest iron stores) for 3 months. P for other subjects	Likert scale of satisfaction (at baseline and end of season)	Baseline: no difference in the prevalence of symptoms between C and ID±A athletes <i>Iron effect on hematological values:</i> same prevalence of anemia and iron depletion in both groups End of treatment: no change of symptoms in the successfully treated athletes <i>Comment:</i> no objective studies of physical performances. No randomisation of IS. Results difficult to interpret

Legends: C: control, Hb: hemoglobin, HR: heart rate, ID-A: iron deficiency without anemia, im: intramuscular, IS: iron supplementation, NA: not applicable, NS: not specified, P: placebo, RCT: randomized controlled trial, RER: respiratory exchange ratio, SF: serum ferritin, SFe: serum iron, STFR: soluble transferrin receptor, TIBC: total iron binding capacity, TF: transferrin, TFS: transferrin saturation, TT: time to complete the trial, VEmax: maximum respiratory minute volume, VO₂max: maximal oxygen debt, VT: ventilation threshold, y: year, ZPP/H: zinc protoporphyrin/hemoglobin.

5. Discussion

L'analyse de la littérature amène aux remarques suivantes:

Hétérogénéité des traitements

On trouve autant d'études positives que négatives quant à l'effet d'une CF-A sur le développement (moteur et mental) de l'enfant, tant avant intervention qu'après. Mise à part une étude²⁵⁾, toutes les suppléments sont orales. **Cependant, les posologies et les durées de la thérapie martiale sont très variables, ce qui explique probablement en partie des résultats divergents et complique passablement l'interprétation globale des résultats.** Le nombre de participants varie également de façon importante entre les études. Contrairement aux études concernant les conséquences d'une CF sur l'aspect développemental de l'enfant, les résultats concernant les capacités physiques sont moins hétérogènes. Nous avons trouvés plus d'études positives (10) que négatives (4).

Importance du déficit

L'importance du déficit en fer (sévérité, durée) joue un rôle important et primordial sur les conséquences développementales. **La réponse à une thérapie martiale semble assez souvent plus importante chez les sujets avec déficit en fer sévère. Mais c'est également ce groupe qui présente parfois un déficit développemental «fixé» dans le temps, souvent non corrigeable à long terme.** Comme pour l'aspect cognitif, l'importance et la durée de la CF jouent un rôle important sur les performances physiques des sujets, ainsi que, probablement, sur les possibilités d'amélioration de ces performances par une thérapie martiale avec correction de la CF.

Valeurs limites utilisées pour la ferritinémie

Les valeurs plasmatiques de ferritine varient avec l'âge. La ferritine plasmatique est relativement élevée dans les 3 premiers mois de vie, puis diminue et se stabilise aux alentours de 30 µg/l (médiane,

percentile 50) jusqu'à l'âge adulte, pour ensuite diverger en fonction des sexes, augmentant à plus de 100 et 30-40 µg/l chez l'homme et la femme jeune, respectivement.

La plupart des études rapportées dans cet article ont défini une limite inférieure de la ferritine à 10-12 µg/l chez l'enfant (études sur le développement psychomoteur principalement), et 16-20 µg/l chez le jeune adulte (études sur les performances physiques principalement). Ces valeurs nous paraissent appropriées, puisque correspondant au percentile 5-25 env. des populations étudiées.

Outils d'évaluation de la réponse à la thérapie martiale

Dans presque toutes les études que nous rapportons, l'évaluation psychomotrice a été étudiée avec le Bayley Scale of Infant Development. Cet instrument est utilisé pour évaluer les performances mentales et motrices du petit enfant, entre 12 et 30

mois. Il s'agit d'un score s'échelonnant entre 50 et 150 points, avec une moyenne à 100 et une déviation standard de 16. Plusieurs aspects particuliers à cette échelle et son emploi peuvent rendre l'évaluation des effets d'une CF-A (et de son traitement le cas échéant) difficile:

- cette échelle n'est pas utilisable pour les enfants de plus de 30 mois. On ne peut donc l'utiliser chez le plus grand enfant, ce qui rend les comparaisons entre les enfants de plus et de moins de 30 mois difficile.
- **Les différences entre les mesures pré et post-interventionnelles du BSID sont souvent relativement faibles.** Il faut savoir que nombre de psychologues pour enfants ne considèrent pas une différence sur le BSID comme significative si elle est inférieure à 10 points au minimum (échelle allant de 50 à 150). Il faut donc évaluer les résultats des interventions à la lumière de ces limitations.

Les facteurs confondants

La survenue d'une CF-A est intimement liée aux conditions socio-économiques de l'enfant et de sa famille. **La prévalence de la CF-A, et plus encore de la CF+A, est nettement plus importante dans la population avec un seuil de pauvreté élevé, dans les classes socio-économiques basses^{42), 43)}. L'impact de ces facteurs confondants sur le développement de l'enfant est important, ceci indépendamment de la présence ou non d'une CF.** De nombreuses études n'ont pas pris en considération ces facteurs confondants dans l'interprétation des résultats, ou n'en ont considéré qu'une partie. Il faut en tenir compte dans l'interprétation du résultat, à long terme, des différentes interventions.

Autres aspects

Dans plusieurs études, des résultats significatifs ne sont retrouvés que dans des sous-groupes, ou après analyse post-hoc, ce qui peut diminuer la validité de ces résultats. De façon générale, il faut se méfier des analyses post-hoc ou des études analysant de multiples sous-groupes, avec souvent un nombre de participants faibles, diminuant de façon importante la puissance significative de l'étude («alpha inflation»). D'autre part, bien que nous ayons recen-

sés plus d'études positives que négatives, il est comme toujours difficile de savoir si des études négatives n'ont pas été publiées, simplement à cause de leurs résultats («File-drawer effect»).

6. Traitement

À la lumière de cette analyse approfondie de la littérature, nous proposons, à l'heure actuelle, l'approche suivante de l'enfant/adolescent avec CF-A.

Exclusion d'une pathologie sévère à la source de la CF-A

Avant de commencer le traitement, il est indispensable de rechercher et, dans la mesure du possible, de traiter les causes éventuelles de la carence en fer telles que malabsorption ou pertes digestives (maladie cœliaque, gastrite, maladies inflammatoires digestives chroniques (Crohn, RCUH), infections à *H. pylori*, parasitoses intestinales) ou gynécologiques (ménorragies). On attachera également une importance particulière à la nutrition.

Traitement par voie orale

Sauf cas très particulier, le traitement commencera toujours de façon orale. La dose à administrer est de 3 à 6 mg/kg/j de fer, préférablement sous forme de Fe^{2+} (Aktiferrin® par exemple), en plusieurs doses. On le prendra si possible avec de la vitamine C, du jus de citron ou d'orange, l'absorption étant meilleure. La tolérance digestive est en général assez bonne. En cas d'inconfort digestif, on pourra diminuer la posologie, ou passer à du fer sous forme Fe^{3+} (Maltofer® par exemple), mieux toléré mais moins bien absorbé. La durée du traitement initial pour une CF-A sera d'environ 4–6 mois, au minimum, avec suivi clinique et biologique.

Traitement intraveineux

À notre avis, à l'heure actuelle, en l'absence de preuves démontrant une supériorité d'un traitement martial intraveineux par rapport à une supplémentation orale, il n'y a pas de place à un traitement intraveineux **de première intention** chez l'enfant ou l'adolescent avec CF-A.

Dans les rares cas où un traitement oral n'apporte pas le succès escompté ou n'est pas toléré par le patient, un traitement intraveineux peut être justifié. Si le patient ne répond pas au traitement oral malgré

une bonne observance, le diagnostic de la CF et de ses causes doit être revu avant de passer au traitement intraveineux. Chez les patients présentant des stocks de fer très faibles (ferritine < 10 $\mu\text{g/l}$), l'administration d'une dose cumulative totale de 1000 mg de fer doit être envisagée (en deux doses au minimum). Chez les patients présentant une ferritine de 10–30 $\mu\text{g/l}$, on préconise une dose cumulative totale de 500 mg de fer (en une dose chez le grand enfant/adolescent).

Les patients qui suivent un traitement par voie orale doivent faire contrôler leur ferritinémie au bout de 3–4 mois. Avant le contrôle, le traitement doit avoir été interrompu pendant 2 semaines au moins. Chez les patients recevant un traitement par voie intraveineuse, la ferritinémie ne doit pas être contrôlée avant 8–12 semaines après la dernière injection.

En résumé toutes ces études, qu'elles soient épidémiologiques ou interventionnelles, montrent des résultats souvent discordants, et suggèrent que des interventions plus larges, en terme de portée et de durée, sont nécessaires dans cette population particulière, difficile à étudier, et présentant de nombreux facteurs confondants biologiques, psychologiques et sociaux associés à leur déficit en fer.

Références

- 1) Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1997 Mar 26; 277 (12): 973–6.
- 2) Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cook JD, Lacher DA, Beard JL, et al. Assessment of iron deficiency in US preschool children and nonpregnant females of childbearing age: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. The American journal of clinical nutrition. 2009 May; 89 (5): 1334–42.
- 3) Wulfhekel U, Dullmann J. The diagnostic value of bone marrow iron. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch. 1990; 117 (3): 419–34.
- 4) White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. Pediatrics. 2005 Feb; 115 (2): 315–20.
- 5) Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L. Establishment of reference ranges for ferritin in neonates, infants, children and adolescents. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1993 Jul; 31 (7): 453–7.
- 6) Custer EM, Finch CA, Sobel RE, Zettner A. Population norms for serum ferritin. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1995 Jul; 126 (1): 88–94.
- 7) Milman N, Backer V, Laursen EM, Graudal N, Ibsen KK, Jørdal R. Serum ferritin in children and adoles-

- cents. Results from population surveys in 1979 and 1986 comprising 1312 individuals. *European Journal of Haematology*. 1994 Jul; 53 (1): 16–20.
- 8) Liappis N, Schlebusch H. [Reference values of the ferritin concentration in the serum in children]. *Klinische Padiatrie*. 1990 Mar–Apr; 202 (2): 99–102.
 - 9) Milman N, Ulrik CS, Graudal N, Jordal R. Iron status in young Danes. Evaluation by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 634 individuals aged 14–23 yr. *European Journal of Haematology*. 1997 Mar; 58 (3): 160–6.
 - 10) Martius F. Carence martiale sans anémie – Un sujet brûlant? *Forum Med Suisse*. 2009; 9: 6.
 - 11) Streuli RA. Ferrum bonum et laudabile (lucrosunque). *Schweiz Med Forum*. 2008; 8.
 - 12) Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatrica*. 2004 Oct; 93 (10): 1391–6.
 - 13) Otero GA, Aguirre DM, Porcayo R, Fernandez T. Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. *Int J Neurosci*. 1999 Aug; 99 (1–4): 113–21.
 - 14) Pollitt E, Hathirat P, Kotchabhakdi NJ, Missell L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *The American journal of clinical nutrition*. 1989 Sep; 50 (3 Suppl): 687–96; discussion 96–7.
 - 15) Otero GA, Pliego-Rivero FB, Porcayo-Mercado R, Mendieta-Alcantara G. Working memory impairment and recovery in iron deficient children. *Clin Neurophysiol*. 2008 Aug; 119 (8): 1739–46.
 - 16) Shafir T, Angulo-Barroso R, Calatroni A, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron deficiency in infancy on patterns of motor development over time. *Hum Mov Sci*. 2006 Dec; 25 (6): 821–38.
 - 17) Deinard AS, List A, Lindgren B, Hunt JV, Chang PN. Cognitive deficits in iron-deficient and iron-deficient anemic children. *The Journal of pediatrics*. 1986 May; 108 (5 Pt 1): 681–9.
 - 18) Kurekci AE, Sarici SU, Karaoglu A, Ulas UH, Atay AA, Serdar MA, et al. Effects of iron deficiency versus iron deficiency anemia on brainstem auditory evoked potentials in infancy. *The Turkish journal of pediatrics*. 2006 Oct–Dec; 48 (4): 334–9.
 - 19) Lozoff B, Clark KM, Jing Y, Armony-Sivan R, Angelilli ML, Jacobson SW. Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. *The Journal of pediatrics*. 2008 May; 152 (5): 696–702, 31–3.
 - 20) Soewondo S, Husaini M, Pollitt E. Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. *The American journal of clinical nutrition*. 1989 Sep; 50 (3 Suppl): 667–73; discussion 73–4.
 - 21) Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*. 1989 Jul; 84 (1): 7–17.
 - 22) Walter T, Kovalskys J, Stekel A. Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. *The Journal of pediatrics*. 1983 Apr; 102 (4): 519–22.
 - 23) 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 Oct 12; 348 (9033): 992–6.
 - 24) Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2001 Jun; 107 (6): 1381–6.
 - 25) Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. *Pediatrics*. 1983 Jun; 71 (6): 877–80.
 - 26) Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet*. 1993 Jan 2; 341 (8836): 1–4.
 - 27) Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*. 1987 Jun; 79 (6): 981–95.
 - 28) Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol*. 2000 Mar; 88 (3): 1103–11.
 - 29) Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Jan; 61 (1): 30–9.
 - 30) Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *The American journal of clinical nutrition*. 2003 Feb; 77 (2): 441–8.
 - 31) Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Mar; 79 (3): 437–43.
 - 32) Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *The American journal of clinical nutrition*. 2002 Apr; 75 (4): 734–42.
 - 33) LaManca JJ, Haymes EM. Effects of iron repletion on VO2max, endurance, and blood lactate in women. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Dec; 25 (12): 1386–92.
 - 34) Friedmann B, Weller E, Mairbaurl H, Bartsch P. Effects of iron repletion on blood volume and performance capacity in young athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 May; 33 (5): 741–6.
 - 35) Magazanik A, Weinstein Y, Abarbanel J, Lewinski U, Shapiro Y, Inbar O, et al. Effect of an iron supplement on body iron status and aerobic capacity of young training women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991; 62 (5): 317–23.
 - 36) Rowland TW, Deisroth MB, Green GM, Kelleher JF. The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. *Am J Dis Child*. 1988 Feb; 142 (2): 165–9.
 - 37) Zhu YI, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *The American journal of clinical nutrition*. 1997 Aug; 66 (2): 334–41.
 - 38) Fogelholm M, Jaakkola L, Lampisjarvi T. Effects of iron supplementation in female athletes with low serum ferritin concentration. *Int J Sports Med*. 1992 Feb; 13 (2): 158–62.
 - 39) Peeling P, Blee T, Goodman C, Dawson B, Claydon G, Beilby J, et al. Effect of iron injections on aerobic-exercise performance of iron-depleted female athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2007 Jun; 17 (3): 221–31.
 - 40) Schoene RB, Escourrou P, Robertson HT, Nilson KL, Parsons JR, Smith NJ. Iron repletion decreases maximal exercise lactate concentrations in female athletes with minimal iron-deficiency anemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1983 Aug; 102 (2): 306–12.
 - 41) Risser WL, Lee EJ, Poindexter HB, West MS, Pivarnik JM, Risser JM, et al. Iron deficiency in female athletes: its prevalence and impact on performance. *Med Sci Sports Exerc*. 1988 Apr; 20 (2): 116–21.
 - 42) Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *The Journal of nutrition*. 2001 Feb; 131 (2 S–2): 649 S–66 S; discussion 66 S–68 S.
 - 43) Pollitt E. The developmental and probabilistic nature of the functional consequences of iron-deficiency anemia in children. *The Journal of nutrition*. 2001 Feb; 131 (2 S–2): 669 S–75 S.

Correspondance

Dr Manuel Diezi
Héмато-Oncologie Pédiatrique DMCP &
Pharmacologie clinique DMI
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne