

APPORT DU RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE ET STATUT MARTIAL CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2

SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR AND IRON BALANCE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Otmame Amel, Boukhari Lynda, Boucenna Amani, Bensissaid Iness, Makrelouf Mohamed
Laboratoire central de Biologie, CHU de Bab El Oued/ Faculté de Pharmacie, Université Alger I

Résumé :

L'anémie est fréquente chez les patients diabétiques. Elle a de multiples mécanismes inflammatoires et non-inflammatoires. Le diagnostic de la carence en fer chez les patients qui présentent également une anémie des maladies chroniques est particulièrement difficile.

Objectifs : Exploration du bilan martial et de l'anémie chez les patients diabétiques type 2 avec et sans IRC, et déterminer l'intérêt et la place du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic de l'anémie dans la population étudiée.

Méthodes C'est une étude prospective, descriptive, et analytique chez 121 patients diabétiques avec et sans insuffisance rénale (âge médian 63 ans, le bilan biologique a été réalisé au niveau du laboratoire central de l'hôpital Mohamed Lamine Debaghine. L'analyse statistique des résultats a été faite par le logiciel SPSS version IBM SPSS Statistics 20.

Résultats Parmi les 121 patients diabétiques, la prévalence de l'IRC était de 66.12% et La prévalence de l'anémie était de 30.58%. Nous avons observé une différence significative dans la concentration sérique moyenne de RsTf des deux groupes carencés et non carencés en fer ($P=0.00$), nous avons également constaté que la concentration des patients carencés en fer était significativement plus élevée (3,57mg/L) par rapport de à une concentration de (2,75 mg/L) chez les non carencés, indiquant que le RsTf est un bon marqueur de la carence en fer.

Le RsTf en revanche n'a pas présenté une différence significative entre le groupe présentant un syndrome inflammatoire et celui qui n'a pas un syndrome inflammatoire ($P=0,16$), et cela confirme l'indépendance de sa régulation de l'inflammation.

La différence des concentrations du RsTf/log ferritine était significative entre les deux sous-groupes : anémie avec carence martial pure (4,99) et anémie inflammatoire (1,00), avec une sensibilité de 85% et d'une spécificité de 76%, une amélioration de la sensibilité du RsTf/log ferritine par rapport à l'RsTf seul a été observée avec une spécificité presque identique, ce qui fait que le RsTf sérique et l'index RsTf/ log ferritine des bons marqueurs du diagnostic différentiel des anémies ferriprives et inflammatoires.

Mots clés

Anémie, insuffisance rénale chronique, récepteur soluble de la transferrine, carence martiale, Diabète, inflammation.

Abstract

Anemia is common in diabetic patients. It has multiple mechanisms (inflammatory and non-inflammatory) and is usually due to diabetic complications, including impaired renal function.

Diagnosis of iron deficiency in patients who also have anemia of chronic disease is particularly a challenging biology.

Objective This study focuses on the exploration of the martial balance and anemia in type 2 diabetic patients with and without CKD. This study also aims to demonstrate the interest and the place of the soluble transferrin receptor in the diagnostic of anemia in the studied population.

Methods It is a prospective, descriptive, and analytical study included 121 diabetic patients (median age 63 years)

Fasted blood biological parameters were accessed of patients with and without chronic kidney disease at the central laboratory of the Mohamed Lamine Debaghine hospital .who w. The statistical analysis of the results was carried out by the software SPSS version IBM SPSS Statistics 20.

Results

Among 121 diabetic patients, the prevalence of chronic kidney disease was 66.12% and the prevalence of anemia was 30.58%. We observed a significant difference in the serum sTfR concentration of both iron deficient and non-iron deficient groups ($P=0.00$), we also found that the concentration of iron deficient patients was significantly higher (3, 57 mg/L) than the non-deficient patients (2, 75 mg /L), indicating that sTfR is a good marker of iron deficiency.

On the other hand, sTfR did not show a significant difference between the group with and without inflammatory syndrome ($P=0.16$), and this confirms the independence of its regulation of inflammation.

The difference in sTfR/log ferritin concentrations was significant between the two subgroups: pure iron deficiency anemia (4, 99) and inflammatory anemia (1,0), with a sensitivity of 85% and a specificity of 76%. An improvement in the sensitivity of sTfR/log ferritin compared with sTfR alone was observed with almost identical specificity, making serum sTfR and sTfR/log ferritin index good markers for the differential diagnosis of iron deficiency and inflammatory anemias.

Key words

Anemia, chronic renal failure, soluble transferrin receptor, iron deficiency, diabetes, inflammation.

Introduction :

L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un réel problème de santé publique de par son accroissement continu et ses lourdes conséquences socioéconomiques.[1] La majorité des patients qui souffrent d'insuffisance rénale avancée souffrent aussi d'anémie. Cette anémie est due à une diminution de la production

rénale d'érythropoïétine (EPO). Elle est généralement de type normochrome normocytaire. Les facteurs qui peuvent y jouer un rôle sont nombreux à savoir la diminution de la production endogène d'érythropoïétine, la carence en fer liée ou non à des pertes sanguines, l'inflammation.[2].

Le fer est un élément indispensable à la vie puisqu'il transporte l'oxygène. Afin de répondre aux besoins cellulaires, l'organisme synthétise des molécules d'acquisition, de transport et de mise en réserve de ce fer sous une forme non agressive. En plus de la transferrine et de la ferritine, le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) joue un rôle majeur dans le métabolisme du fer puisqu'il en permet l'internalisation cellulaire.[3]

Le déterminant le plus important du taux de RsTf est l'activité érythropoïétique médullaire. Le taux de RsTf est réduit lors d'une diminution de l'érythropoïèse. Son taux est augmenté lorsque l'érythropoïèse est stimulée par une hémolyse ou une érythropoïèse inefficace. La mesure du RsTf en conjonction avec l'hématocrite est très utile pour connaître la physiopathologie d'une anémie, permettant d'évaluer quantitativement le niveau absolu d'érythropoïèse et son adéquation au degré d'anémie, ainsi que la capacité proliférative de la moelle érythropoïétique.

La mesure de RsTf est aussi d'un grand intérêt pour suivre la réponse érythropoïétique au traitement. Également il trouve son intérêt dans la détermination du type d'anémie ferriprive ou inflammatoire[4,5].

Dans cette étude, nous présenteront une recherche bibliographique sur le métabolisme du fer, la physiologie de la fonction rénale ainsi que les variations pathologiques du statut martial et les mécanismes physiopathologiques du diabète et de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique [6,7,8].

Patients et Méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et analytique. Cette étude a porté sur 121 patients diabétiques type 2, avec ou sans IRC recrutés entre février 2021 et mars 2021, à partir de l'EPSP Verdier, du service de néphrologie et du service de diabétologie du CHU Mohamed Lamine Debaghine, les 121 patients diabétiques étaient répartis en 3 groupes :

- **Groupe 1** : 41 diabétiques sans IRC et sans anémie.
- **Groupe 2** : 43 diabétiques avec IRC et sans anémie.
- **Groupe 3** : 37 diabétiques avec IRC et anémie

Matériel et méthodes

Les patients ont bénéficié d'un bilan métabolique complet qui comprend la glycémie, bilan lipidique, rénal et hépatique, taux de protides, albumine. Nous avons réalisé aussi un bilan martial avec dosage de la ferritinémie et dosage de la CRP.

Le dosage des différents paramètres biochimiques a été effectué par électro-chimiluminescence, et par colorimétrie. Le RsTf et la ferritine ont été dosés par chimiluminescence, la NFS a été effectuée sur l'automate Advia 2120i.

Analyse statistique

La saisie des données a été faite sur le logiciel SPSS version IBM SPSS Statistics 20.

Les statistiques descriptives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart type, médiane et intervalle de confiance, sous forme de nombre et pourcentage.

La normalité des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide d'un test de Kolmogorov – Smirnov et Shapiro – Wilk.

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les moyennes des variables à deux échantillons, le test Kruskal-Walis pour comparer les moyennes des variables à plus de 2 échantillons ne suivant pas la loi normale, et le test d'Anova pour comparer les moyennes des variables qui suivent la loi normale.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative

Résultats

Les résultats des paramètres du bilan martial des trois groupes de patients selon le sexe sont présentés respectivement dans les tableaux 1 et 2.

On observe pour les hommes une différence statistique significative pour l'ensemble des paramètres sauf le CS et la CRP.

Par ailleurs, pour les femmes diabétiques la différence n'était significative que pour l'Hb et la CRP.

Les patients avec une IRC étaient divisés en deux groupes selon l'AFSSAPS (2005) définissant la carence martial (ferritine < 100 ng/ml et/ou CS $< 20\%$), puis comparaison les concentrations moyennes du RsTf du

groupe « carencé en fer » et du groupe « non carencé », les résultats étaient statistiquement significatives. (**Figure 1**)

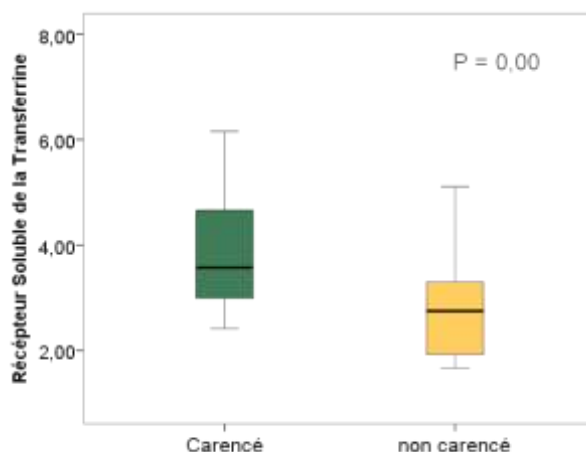


Figure 1 : Comparaison de la concentration sérique du RsTf du groupe carencé en fer et non carencé. Nous avons divisé la population IRC (N = 80 patients) selon le taux de CRP (CRP < 5 ou CRP ≥ 5 mg/l). Nous avons comparé les moyennes des paramètres associés à l'érythropoïèse (Taux d'hémoglobine) et des paramètres du bilan martial (ferritinémie, CS) ainsi que la concentration sérique du RsTf et l'index du RsTf entre les deux groupes. (**Figure 2**)

Les résultats étaient statistiquement non significatifs pour l'hémoglobine, et statistiquement significatifs pour le CS.

Pour la ferritinémie, la comparaison a été effectuée sur 60 patients IRC ayant bénéficié du dosage de la ferritine. Les résultats étaient statistiquement non significatifs.

Pour le RsTf, la comparaison a été effectuée sur 74 patients IRC. Les résultats étaient statistiquement non significatifs.

Pour l'index RsTf, la comparaison a été effectuée sur 58 patients IRC ayant bénéficié du dosage du RsTf et la ferritine. Les résultats étaient statistiquement non significatifs.

Tableau 3 : Comparaison du RsTf/ log ferritine entre les patients avec une CRP < 5mg/L et CRP > 5mg/L

Evaluation du RsTf comme marqueur du type d'anémie

Dans le but de démontrer l'intérêt du récepteur soluble de la transferrine dans la détermination du type d'anémie, nous avons divisé notre population IRC atteints d'anémie selon le type de cette dernière en prenant en compte la ferritinémie et le coefficient de saturation dans les critères de classification.

	CRP < 5mg/L	CRP > 5mg/L	p
RsTf/log ferritine	1,52 (0,63 – 19,04)	2,05 (0,64 – 5,86)	0,35

Le test de Wilcoxon réalisé pour comparer entre les patients atteints d'une anémie ferriprive et les patients atteints d'une anémie inflammatoire

Pour le RsTf, le test a révélé une valeur p de 0,007 qui était une différence statistiquement significative. Pour le RsTf/log ferritine, il a révélé une valeur p de 0,00 qui était une différence statistiquement significative avec :

Une valeur moyenne du RsTf chez les patients avec anémie ferriprive de 4,49 mg/L significativement plus élevée que celle des patients avec une anémie inflammatoire qui était égale à 2,69 mg/L (**Figure 3**)

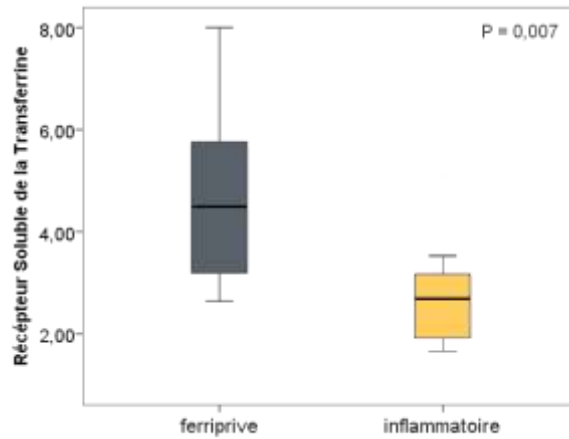


Figure 2 : comparaison du taux du RsTf entre les patients atteints d’une anémie ferriprive et Inflammatoire.

Et une valeur moyenne du RsTf/log ferritine chez les patients avec anémie ferriprive de 4,99 à son tour significativement plus élevé que celle des patients avec une anémie inflammatoire qui était égale à 1,00. (Figure 4)

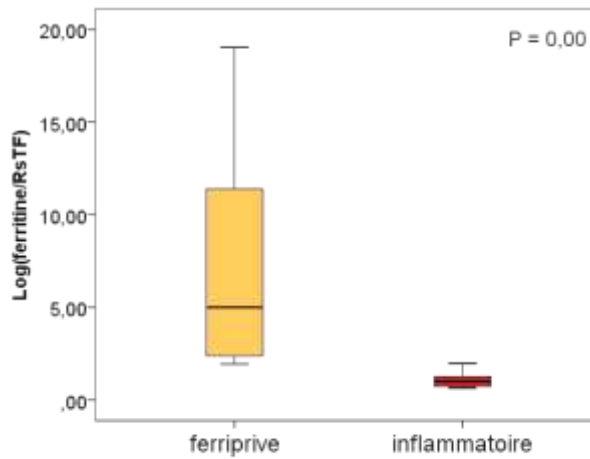


Figure 3 : Comparaison du taux du RsTf/log ferritine entre les patients atteints d’une anémie ferriprive et Inflammatoire

Dans le but de démontrer l’influence de la prise d’EPO chez les diabétiques avec IRC sur le RsTf, nous avons comparé les taux du RsTf chez les patients sous EPO avec des patients qui ne n’étaient pas sous EPO. (Figure 4).

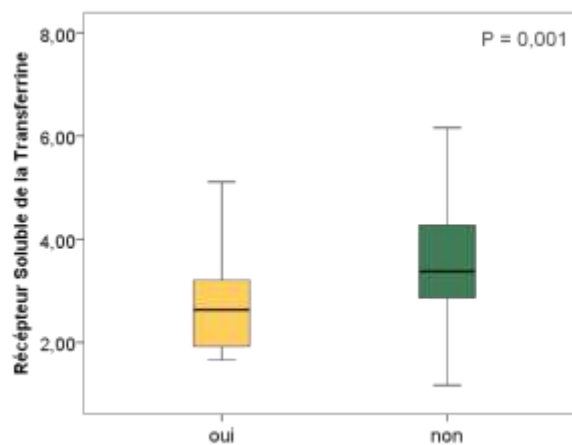


Figure 4 : Comparaison de la concentration sérique du RsTf selon la prise de l’EPO
Le test a montré une différence statistiquement significative.

Discussion

Le choix de l'hémoglobine comme paramètre de l'activité de l'érythropoïétine constitue une des limites techniques car SEED Hématologie Juin 2017 [9], a mis en évidence l'importance du taux de réticulocytes dans l'évaluation de l'activité érythropoïétique, ce dernier n'a pu être effectué ainsi que le contenu réticulocytaire en hémoglobine (CHR) par manque de réactifs.

La Prévalence de l'IRC chez nos patients diabétiques type 2 était de 66.12%(33,88% étaient au stade de maladie rénale chronique, 32,23% souffraient d'IRC dont 18,18% étaient au stade terminale). Elle est très élevée par rapport aux données de l'étude faite par **C.Lin et col**(15,1%). La prévalence de l'insuffisance rénale était également plus élevée dans notre étude que dans des études réalisées respectivement sur les adultes américains atteints de diabète de type 2 (13 %)[10], ainsi que dans une étude faite sur les adultes australiens (27,6 %)[11].

Il est admis dans l'étude faite par **Michèle Fonfrède**, que la prévalence de l'atteinte rénale est en constante augmentation(elle est passée d'une augmentation de 2,8 % entre 1999 et 2004 à 3,8 % entre 2005 et 2008)[12,13]. Ces chiffres rejoignent les chiffres retrouvés dans l'étude de **Macron Noguès et col** qui dit qu'environ 17,1 % de leurs patients étaient dialysés en raison d'une IRT liée au diabète.[14]

Notre étude a démontré une similarité de prévalence entre hommes et femmes. La valeur trouvée était légèrement supérieure chez les hommes (33,07%) que chez les femmes (33,05%). L'étude faite par **Charfi .N et col 2010** en Tunisie, a mis en évidence une prédominance masculine avec 63,4% et 36,70% chez les femmes[15], La concordance de nos résultats avec cette étude peut être expliquée par les ressemblances socioéconomiques, du mode et de l'hygiène de vie entre les pays du grands Maghreb. Par contre la prévalence de l'insuffisance rénale était significativement plus élevée chez les femmes (20,8 %) que chez les hommes (8,1 %) dans l'étude de **C.Lin et col**, ce qui discord avec notre étude. Une prédominance féminine a été retrouvée aussi dans la plus part des études faites dans les pays africains par : **BL. Agboton et col** et **Djrolo et col** au Bénin, mais aussi par **Touré** au Mali et **Yameogo et coll** au Sénégal. [16]

Différentes études récentes soulignent que l'impact du diabète de type 2 semble donc plus marqué chez les femmes que chez les hommes. Ces résultats concernant l'interaction sexe-diabète de type 2 sur la survie ont été retrouvés chez des patients sans MRC et dans d'autres cohortes de patients IRCT en Europe, aux Etats-Unis et en Asie.[17]

La majorité de nos patients diabétiques (37,19%) âgés entre 60 et 69 ans, suivie par les la tranche d'âge entre 50 et 59 ans (30,58%). Ceci est en accord avec les études qui démontrent que l'âge constitue un facteur de risque non modifiable dans l'apparition

du diabète comme l'études de **Verny et col 2004** faite sur le diabète chez les sujet âgés[35]. Ainsi d'après **Bouattar et col 2010** le diabète est une pathologie fréquente chez les sujets âgés et sa prévalence est en nette augmentation[18].

Une prédominance de diabétiques insuffisants rénaux avec un pourcentage de 42,97% chez nos diabétiques de plus de 60 ans a été observée, ceci est soutenu par plusieurs études qui confirment que l'âge représente l'un des facteurs de risque majeurs de la néphropathie diabétique. **Bouattar et col 2010** ont enregistré dans leurs études un pourcentage de 81% de diabétiques avec atteinte rénale dans cette tranche d'âge, bien que leur résultats sont plus supérieures aux nôtres[16].

Notre questionnaire a révélé la présence du diabète comme un antécédent familial majeur (77.69%). Cette pathologie a une forte prévalence en Algérie, et dont la composante héréditaire est prouvée.

Un taux d'alphabétisation de 80,2% en 2015[36], le manque de sensibilisation, la prise en charge retardée et la mauvaise observance du traitement peuvent expliquer ce taux élevé. Les recherches montrent que les programmes d'éducation à l'autogestion du diabète, améliorent le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type deux d'après une étude faite par Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de **l'Association canadienne du diabète**[19].

Les projections de l'évolution de la population mondiale laissent penser que le nombre potentiel de cas d'insuffisance rénale terminale augmentera de façon disproportionnée dans les pays en développement, comme la Chine et l'Inde, où le nombre de personnes âgées est en augmentation. Cet effet sera encore renforcé si les tendances à l'augmentation de la prévalence de l'hypertension et du diabète persistent[20].

L'impact de l'équilibre glycémique sur le développement et la progression de la ND a été démontré[38]. Chez notre population générale, 52,07% des patients avaient un diabète déséquilibré, alors que chez les patients

avec IR, 33,89% avaient un mauvais équilibre glycémique. Dans l'étude de **Ching-Heng Lin et col**, aucune association entre le niveau d'HbA1c et l'IR n'a été notée et cela peut être expliqué par les fausses valeurs basses de l'HbA1c au stade terminal[21].

La prise en charge de personnes diabétiques souffrantes d'insuffisance rénale est une approche multidisciplinaire peut être particulièrement bénéfique pour ralentir le déclin de la fonction rénale et éviter la dialyse. Il s'agit d'une complication redoutée en raison des coûts très importants engendrés par le traitement de la dialyse, et par l'effet très négatif sur la qualité de vie des personnes atteintes et leur mauvais pronostic[22]. Dans notre travail, 69,42% des patients étaient hypertendus, 18,18% des patients insuffisants rénaux étaient au stade 5. **Gourdy.P 2011** a précisé dans son étude que le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2 s'élève dès les premiers stades d'altération de la fonction rénale, il devient majeur en situation d'insuffisance rénale évoluée, en particulier chez les sujets répondant aux critères du stade 5 de la classification de la National Kidney Fondation[23].

Dans notre population, 42,98% des patients étaient en surpoids, 29,75% étaient en obésité. Ceci est en accord avec les données de la littérature selon **Chadli et col 2008**. Ils ont prouvé que des anomalies plus marquées de la cinétique de l'insuline sont présentes chez les obèses ayant un trouble de la tolérance glucidique[24].

Dans notre étude 27,28% des diabétiques insuffisants rénaux étaient en surpoids et 19,83% souffraient d'obésité. 42% des hommes souffraient d'obésités abdominale contre 76% des femmes qui est un taux très élevé. Dans de nombreuses séries portant sur les caractéristiques cliniques des patients atteints de néphropathie diabétique, des fréquences plus élevées que les notre de sujets en surpoids ont été rapportées. **Mora-Fernández et coll.** (en Espagne)[43] **Mohamed et coll** (en Inde) et **Alebiosu et coll** (au Nigeria)[44] ont rapporté, respectivement, 82,6 %, 40,83% et 84 % de patients en surpoids dans leurs séries. 44,4% de nos diabétiques présentaient un syndrome métabolique. De plus, **H. Aynaou et coll** concluent dans leur étude que l'IMC ne semble pas être impliqué directement dans la dégradation de l'atteinte rénale chez les patients diabétiques type 2. Ceci nous incitera probablement à prendre en considération le groupe d'IMC dans la prise en charge de la néphropathie diabétique ce qui amènera à agir en conséquence sur l'ensemble des facteurs de risque indépendants propres à chaque groupe d'IMC[25,26].

Notre travail a montré une grande différence de valeurs estimées de DFG entre les malades des 3 groupes de sexe masculin : les diabétiques présentant une IRC et anémie (qui était de 9,21 mL/min/1,73 m²), les malades diabétiques présentant l'IRC (71,30 mL/min/1,73 m²), et les patients présentant uniquement le DT2 (102,85 mL/min/1,73 m²). Les résultats d'un grand nombre d'études ont montré que le déclin de la fonction rénale joue un rôle péjoratif dans la survenue, le développement et la progression de l'anémie chez les patients diabétiques. Bien que d'autres études suggèrent que la prévalence de l'anémie est accrue dans le diabète, ces enquêtes ont généralement sélectionné des patients présentant une néphropathie manifeste [27,28].

○ La prévalence de l'anémie dans la population étudiée

La prévalence de l'anémie chez notre population était de 30,58%. Une étude rétrospective réalisée à l'Institut du diabète Dasman à Kuwait [53], a montré que la prévalence de l'anémie dans leur population diabétique était de 28,5 %, cette étude révèle une prévalence proche de celle de notre population. Plusieurs autres travaux ont étudié la prévalence de l'anémie chez les diabétiques, et les résultats sont différents de ce que nous avons observé. 23% chez la population australienne, 41,4 % chez la population sub-saharienne[29,30], 12% à 23% chez les Caucasiens[31,32], 46,5% dans la population Caribéenne [33,34] et 17 % en Ethiopie[35]. Cette différence de prévalence observée pourrait être expliquée par des facteurs tels que la nutrition, une diététique mal menée, l'origine ethnique, l'altitude... qui pourraient jouer un rôle dans l'expression et l'apparition de l'anémie. En outre, la prévalence de l'anémie chez les patients diabétiques est deux à trois fois plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance rénale et des réserves en fer comparables dans la population générale[36,37].

Dans notre cohorte, on a observé chez les femmes diabétiques atteintes d'une IRC avec anémie une valeur de CS de 18,44%, qui est basse par rapport aux normes (< 20%), ceci est expliqué par la présence de l'anémie chez ce groupe. Une médiane élevée de ferritine a été obtenue chez nos patients qui présentent un DT2+IRC+Anémie, qui est de 403,50 ng/mL contre seulement 57,95 ng/ml chez les diabétiques sans IRC. Souvent, les maladies chroniques, comme le diabète, s'accompagnent d'une anémie légère à modérée, souvent

appelée anémie de maladie chronique [10], ceci est confirmé par les études faites par **Andrews et Arredondo**[38].

Dans notre étude, 54,55% des diabétiques avec ou sans IRC sans anémie présentaient une ancienneté de diabète supérieur à 5 ans. Une étude intéressante a prouvé que les personnes atteintes de diabète depuis plus de 5 ans ont un risque 1,56 fois plus élevé de développer une anémie que celles atteintes de diabète depuis moins de 5 ans. Ces observations suggèrent que l'évaluation de l'anémie doit être prise en compte dans la gestion de routine des personnes diabétiques et doit être traitée pour minimiser le risque de complications micro vasculaires telles que la néphropathie et la rétinopathie[39].

Dans notre travail, 32,24% de nos patients avec IRC avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m². D'après une étude américaine, le risque d'anémie augmente lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) descend au-deçà de 60 mL/min/1,73m²[59]. Cependant, contrairement à d'autres formes de maladies rénales, une insuffisance rénale modérée à sévère n'est pas nécessaire pour le développement d'une anémie ou d'une déficience fonctionnelle en érythropoïétine. Cette constatation est cohérente avec les résultats d'autres études sur l'anémie[40].

○ **Evaluation de la pertinence du RsTf comme marqueur biologique de la carence martial chez les diabétiques insuffisants rénaux**

Pour étudier le RsTf en tant que marqueur du déficit fonctionnel et du type d'anémie, il est nécessaire de définir un critère de référence de cette carence, Le gold standard reste le myélogramme à la coloration de Perls[61] qui n'est pas accessible à tous les patients.

Dans notre cohorte, nous avons défini la carence en fer selon la norme de recommandation française (**AFSSAPS 2005**). Notre population (qui présente une IRC) est divisée en carencée et non carencée, c'est-à-dire toute personne avec ferritinémie <100 µg/L et/ou CS <20% et classé comme ayant une carence martial, nous observons que 65% de nos patients diabétiques insuffisants rénaux sont carencés.

Une différence significative (P=0.00) de la concentration sérique moyenne de RsTf des deux groupes a été retrouvée. Nous avons constaté que la concentration du RsTf des patients carencés en fer était significativement plus élevée (3,57 mg/L), par rapport à une concentration de (2,75 mg/L) chez les non carencés, indiquant que le RsTf est un bon marqueur de la carence en fer chez notre population de diabétiques atteints d'IRC et diabétiques atteints d'IRC avec anémie dialysés traités par rHu-EPO et fer. Ces résultats sont également cohérents avec la littérature[41]. **Fusario et col 2005a** démontré les mêmes différences significatives dans la population de patients dialysés insuffisants rénaux traités principalement avec de la rHu-EPO et du fer.[63]. De plus, **Matsuda et col**, chez leur population atteints d'insuffisance rénale chronique, ont également constaté qu'en cas de carence en fer, la valeur RsTf et le rapport RsTf/log ferritine étaient significativement plus élevés[42]

Fernandez-Rodrigue et Col ont utilisé la coloration de Perls comme norme de carence en fer, et les résultats ont montré que dans leur population de dialysée, le RsTf des patients présentant une carence en fer était significativement plus élevé. En revanche, pour eux, la ferritinémie est un meilleur marqueur de carence en fer. Mais leur étude a exclu les patients atteints de syndrome inflammatoire, et donc exclu le manque de spécificité de la ferritinémie.[43].

○ **Evaluation du RsTf comme marqueur du diagnostic précoce de l'anémie :**

Chez les hommes de notre population, 1,92% des diabétiques atteints d'insuffisance rénale sans anémie avaient un taux de RsTf > 5mg/L. Alors que chez les femmes, 10,20% des diabétiques témoins et 10,20% des diabétiques insuffisants rénaux avaient un taux de RsTf > 4,4 mg/L. De plus, les résultats de l'estimation de l'index RsTf /log ferritine chez les femmes diabétiques témoins et chez les hommes et les femmes du groupe des diabétiques insuffisants rénaux ont montré respectivement des valeurs maximales de (5,29), (8,06), et (5,86). Par conséquent, ces valeurs supérieures aux normes confirment l'utilité du RsTf et de l'index du RsTf comme marqueurs de diagnostic précoce de l'anémie chez les diabétiques qui ne présentaient pas de signe biologique d'anémie et chez lesquels les résultats de l'hémoglobine montrent des valeurs normales.

Chez ces patients, seul le dosage du RsTf et le calcul de l'index RsTf permettraient d'orienter le diagnostic. **Suominen et col**[66] ont montré que la valeur du RsTf permettait de faire la différence entre un déficit en fer encore sans effet sur l'érythropoïèse et un déficit plus important avec anémie. La variation de l'index serait plus précoce, la diminution progressive des concentrations de ferritine, reflet du risque d'évoluer vers une carence martiale, avec augmentation de celles du RsTf.[44].

○ **Influence de l'inflammation**

Pour définir les malades présentant ou non un syndrome inflammatoire, nous les avons classifiés en fonction du taux du CRP en : groupe sans syndrome inflammatoire avec un taux de CRP < 5 mg/l, et en groupe avec syndrome inflammatoire avec un taux de CRP > 5mg/L.

En comparant le taux de l'hémoglobine, les patients avec CRP > 5mg/L qui représentaient 22,5%, ne présentaient pas de différence significative avec les patients avec une CRP < 5 mg/l ($p=0,33$), ce qui explique que l'hémoglobine n'est pas directement influencée par l'inflammation.

Le taux de ferritine à son tour n'a pas présenté une différence significative entre les deux groupes ($P=0,38$), ce qui est un peu troublant car la ferritine est une protéine de l'inflammation et devrait avoir un taux élevé d'une manière significative chez les patients présentant une CRP > 5mg/L. L'absence de différence dans nos résultats pourrait être expliqué par l'influence de la prise en charge thérapeutique de nos patients (sous corticothérapie et antibiothérapie) ainsi qu'un retour rapide à la normale selon **Tina et col 2013**. [68]. Malgré la bonne sensibilité de la ferritine qui est de 94,11%, la spécificité par contre est médiocre de l'ordre de 54,76%, ce qui explique la discordance avec cette étude.

Le coefficient de saturation de la transferrine à son tour a présenté une différence significative entre les deux groupes ($P=0,01$). Selon la littérature, le coefficient de saturation de la transferrine suit le syndrome inflammatoire, car l'inflammation est responsable d'une séquestration de fer dans les macrophages et donc d'une diminution des apports en fer pour l'érythropoïèse sans qu'il n'y ait une carence tissulaire vraie. On parle alors de déficit fonctionnel en fer qui se reflète par un taux plus bas que la normale selon **C. Désidéri et col, Jean-Danielet col 2013**. Notre travail est également en accord avec la littérature qui démontre que lors des syndromes inflammatoires aiguës ou chroniques, des situations cliniques plus complexes aboutissent à des anémies, alors mêmes que les réserves en fer sont préservées voir augmentées. En présence d'un syndrome inflammatoire, le pourcentage de saturation de la transferrine ou les anomalies qualitatives des globules rouges gardent leur valeur diagnostique contrairement au taux de ferritine [45].

L'étude réalisée par **C. Beaumont et cola** montrée que l'anémie des états inflammatoires n'est pas à proprement parler une pathologie du métabolisme du fer mais un déficit des apports en fer pour l'érythropoïèse, causé par les cytokines pro-inflammatoires, contribuant à l'apparition de l'anémie. En effet, le macrophage activé est programmé pour retenir son fer, soit par activation de la synthèse de ferritine mais surtout par augmentation de la synthèse d'hepcidine qui diminue fortement la quantité de FPN présente à la surface de ces cellules. Il n'y a donc pas une véritable carence en fer mais une rétention du fer dans les macrophages et une iron-restricted erythropoiesis. **Daher et col** ont également abordé dans leur étude le rôle de l'hepcidine dans la régulation du métabolisme du fer [46].

Le RsTf en revanche n'a pas présenté une différence significative entre le groupe présentant une CRP > 5mg/L et le groupe avec une CRP < 5 mg/l ($P=0,16$), et cela confirme les données de l'étude faite par **C. Désidéri et col** qui souligne le fait que le RsTf n'est pas influencé par l'inflammation ou la cytolysse, et confirme l'indépendance de sa régulation de l'inflammation.

○ **L'apport du RsTf et de l'index du RsTf pour le typage d'anémie :**

La différence de concentrations du RsTf était significative ($P = 0,007$) entre les deux sous-groupes qui présentent chacun : une anémie inflammatoire (2.69 mg/L) et une anémie avec carence martiale pure (4.49 mg/L), la classification a été réalisée selon le taux de la ferritine (ferritine < 30 pour anémie ferriprive) et (ferritine > 100 pour anémie inflammatoire) [7]. Avec une performance moyenne de 0,72 chez les anémiques ferriprive d'une sensibilité de 42,9% et d'une spécificité de 78% ce qui en fait du RsTf sérique un bon marqueur du diagnostic différentiel des anémies ferriprives et inflammatoires.

La différence des concentrations du RsTf/log ferritine était aussi significative ($P=0,00$) entre les deux sous-groupes : anémie avec carence martial pure (4,99) et anémie inflammatoire (1,00), avec une bonne performance de 0,84 chez les anémiques ferriprives, d'une sensibilité de 85% et d'une spécificité de 76%. Une amélioration de la sensibilité du RsTf/log ferritine par rapport au RsTf seul avec une spécificité presque identique, cette différence a été retrouvée dans la littérature, qui propose que l'utilisation du rapport RsTf/log ferritine en améliore la sensibilité de 5 % sans en altérer la spécificité selon **Punnonen et col**. L'expression logarithmique de la ferritine dans ce rapport en augmente encore l'efficacité du diagnostic de la carence en fer selon **C. Désidéri et col 2011**. et **Sandra margetic et col 2006** [47].

Un algorithme décisionnel mis en place par **J. Celi et coll2011** (cf. **figure16**) établit sur une population de malades carencés ne présentant pas de pathologies associées a déjà fait ses preuves pour le diagnostic différentiel du type d'anémie. Après la vérification de la bonne performance du RsTf et de son expression logarithmique chez notre population de diabétiques insuffisants rénaux, en présence d'une anémie (hémoglobine < 13g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme), l'algorithme propose une démarche diagnostique pratique. Nous avons souhaité vérifier l'application de cet algorithme pour notre population.

En présence ou non d'un état inflammatoire, une valeur de ferritine < 30 ng/ml a démontré avoir la meilleure sensibilité/spécificité pour confirmer l'absence de réserve en fer. Une valeur de ferritine >30 ng/ml sans syndrome inflammatoire et >100 ng/ml avec syndrome inflammatoire permet d'estimer une réserve martiale correcte (à corrélér à la situation clinique). La situation la plus complexe survient dans un contexte inflammatoire, lorsque la ferritine se trouve entre 30-100 ng/mL. L'index du récepteur soluble de la transferrine permet alors de mieux préciser un état ferriprive associé.

Si l'index du RsTf est <1, l'origine est plus probablement inflammatoire ; en revanche, un index >2 est bien corrélé avec une carence martiale concomitante.

Pour une valeur entre 1 et 2 dans laquelle l'apport des index hématologiques, comme le CHr en combinaison avec l'index RsTf, permet d'apporter plus d'informations sur une carence martiale fonctionnelle ou vraie. (**J.Celi et coll2011**)[]

La classification de nos malades a été faite en suivant ce diagramme avec des résultats obtenus comme suite : 20% souffraient d'une anémie ferriprive, 62,85% souffraient d'une anémie inflammatoire, 11,42% souffraient d'une anémie mixte et 5,71% sans étiologie fixe.

○ **Evaluation de la concentration du RsTf en fonction de la prise de l'EPO**

Nos résultats ont montré une différence significative ($P=0,001$) du taux du RsTf entre les patients diabétiques insuffisants rénaux sous érythropoïétine qui représentaient 27,5% et sans érythropoïétine qui représentaient 72,5%, avec une médiane du taux du RsTf chez les patients sous érythropoïétine et sans érythropoïétine respectivement de 2,63mg/l et 3,38mg/l ce qui confirme l'impact du RsTf sur le suivi de l'érythropoïèse qui a été établie par **Yves Béguin 2001**.

On a observé une baisse du taux du RsTf chez les patients sous érythropoïétine 2,63mg/l par rapport au taux du RsTf chez les patients carencés 3,38mg/l, **Matsuda et col** retrouvent aussi dans leur population d'insuffisants rénaux chroniques des valeurs de RsTf et un rapport RsTf/log ferritine significativement plus élevés en cas de carence martiale, Ils ont observé notamment une diminution de cette différence significative en cas de traitement par rHu-EPO[48].

Conclusion

La prévalence de l'anémie augmente avec le déclin de la fonction rénale surtout au cours de la maladie rénale diabétique, d'où la nécessité d'estimer avec précision le débit de filtration glomérulaire (DFG) et d'explorer le statut martial et les réserves en fer.

Par conséquent, pour une bonne prise en charge, les patients atteints de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance stricte de l'insuffisance rénale et de l'anémie, à fin d'instaurer précocement le traitement requis.

Le RsTf semble être un bon marqueur de la carence martiale. Il est particulièrement utile pour identifier une carence en fer concomitante chez un patient souffrant d'inflammation, notamment chez les diabétiques atteints d'insuffisance rénal, évaluant spécifiquement la biodisponibilité du fer indépendamment de l'inflammation des maladies rénales chroniques.

La mesure des taux sériques de RsTf peut évaluer efficacement la gravité de la carence en fer chez ces patients, car la concentration du RsTf des cellules réticulo-endothéliales est directement proportionnelle aux besoins en fer cellulaire et à la carence totale en fer. Il contribue au diagnostic précoce avant l'apparition de l'anémie chez les diabétiques avec ou sans IRC.

La combinaison du dosage de la CRP, de la ferritine et du RsTf a été d'un grand intérêt chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique. Par conséquent, Le dosage du RsTf et le calcul de l'index RsTf/log ferritine ont montré une importance considérable dans le diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire, c'est-à-dire en anémie ferriprive et/ou inflammatoire.

Malgré son cout élevé, ce marqueur est d'un grand intérêt pour surveiller la réponse érythropoïétique, et fournit une mesure quantitative des changements de l'activité érythropoïétique en réponse à la rHuEPO, ce qui est très utile pour déterminer lorsque les changements dans l'hémoglobine ne sont pas encore apparents.

Tableau 1 : Comparaison entre les patients diabétiques de sexe masculin

	Diabétiques (Témoins) N =22	Diabétiques + IRC N = 15	Diabétiques + IRC + Anémie N =25	Comparaison P
Age (ans)	60,00 (38 – 76)	70,50 (34 – 78)	64,50 (39 – 78)	0,034
Hémoglobine (g/dl)	14,70 (13,30 – 17,00)	14,75 (6,90 – 17,40)	11,35 (4,60 – 13,70)	0,00
Fer sérique (µg/l)	91,66 ± 26,72	97,55 ± 33,15	72,63 ± 19,20	0,004
Ferritine (µg/l)	57,95 (11,50 – 162,00)	93,70 (8,54 – 563,00)	403,50 (23,40 – 710,00)	0,001
CS (%)	27,87 (11,22 – 47,66)	34,05 (15,47 – 59,01)	34,67 (13,30 – 76,60)	0,13
RsTf (mg/l)	2,96 (2,12 – 3,78)	3,14 (2,41 – 7,51)	2,64 (1,66 – 5,51)	0,047
RsTf/log Ferritine	1,66 (1,16 – 2,10)	1,48 (1,13 – 8,06)	1,03 (0,63 – 2,86)	0,037
CRP	1,48 (0,15 – 7,72)	2,63 (0,36 – 20,49)	2,48 (0,15 – 103,91)	0,69

Tableau 2 : Comparaison entre les femmes diabétiques des 3 groupes

	Diabétiques (Témoins) N = 19	Diabétiques + IRC N = 28	Diabétiques + IRC + Anémie N = 12	Comparaison P
Age (ans)	64,00 (48 – 76)	63,00 (52 – 76)	63,00 (47 – 78)	0,92
Hémoglobine (g/dl)	13,30(11,90 – 18,10)	13,90(12,10 – 17,10)	11,2(8,20 – 11,70)	0,00
Fer sérique (µg/l)	73,35 ± 24,40	78,55 ± 25,23	62,02 ± 31,23	0,26
Ferritine (µg/l)	25,00(8,42 – 192,00)	50,00(3,43 – 112,00)	32,85(2,63 – 391,00)	0,82
CS (%)	22,23(10,71 – 36,37)	25,89(7,12 – 46,83)	18,44(7,41 – 48,25)	0,55
RsTf (mg/l)	3,65(2,34 – 5,39)	3,55(1,17 – 6,16)	3,93(2,10 – 8,00)	0,52
RsTf/log Ferritine	3,44(1,57 – 5,29)	2,1(1,33 – 5,86)	2,65(1,28 – 19,04)	0,59
CRP	3,17(0,61 – 12,89)	1,51(0,00 – 6,85)	2,15(0,46 – 15,62)	0,047

Références bibliographiques

- [1] A. Oulahiane *et al.*, “Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease,” *Nephrol. Ther.*, vol. 8, no. 3, pp. 135–140, 2012, doi: 10.1016/j.nephro.2011.07.410.
- [2] R. Tremblay, “Anémie et insuffisance rénale chronique,” vol. 37, 2002.
- [3] C. Désidéri-Vaillant, H. Galinat, J. Sapin-Lory, E. Valero, V. Perennec, and F. Lefevre, “Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine,” *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 18, no. 1, p. 7, 2011, doi: 10.1016/j.tracli.2010.10.001.
- [4] Y. Béguin, “Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer,” *Hématologie*, vol. 7, no. 3, pp. 161–169, 2001.
- [5] R. B. Hloua *et al.*, “Étude Du Bilan Martial Chez Les Insuffisants Rénaux En Dialyse,” *Feuill. Biol.*, vol. 52, no. 299, pp. 9–14, 2011.
- [6] G. Weiss and L. T. Goodnough, “Anemia of Chronic Disease,” pp. 1011–1023, 2005. doi: 10.1056/NEJMra041809.
- [7] P. Gianella, P. Y. Martin, and F. Stucker, “Prise en charge de l'anémie rénale en 2013,” *Rev. Med. Suisse*, vol. 9, no. 375, pp. 462–467, 2013.
- [8] R. T. D. R. U Mehdi, “Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease,” *Diabetes care*, 2009, pp. 32(7): 1320-1326., 2009.
- [9] T. Pettersson, S. M. Kivtuo, and M. A. Sdmest, “IS SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR USEFUL FOR DETECTING IRON-DEFICIENCY IN ANAEMIC PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES ?,” pp. 740–744, 1994. doi : 10.1093/rhumatologie/33.8.740.
- [10] Z. El Abidine Abir, B. Rejab Ines, and K. Mondher, “Paramètres réticulocytaires délivrés par l'automate Beckman Coulter LH750TM : évaluation et implication dans le diagnostic des anémies,” *Option/Bio*, vol. 22, no. 450, pp. 19–24, 2011, doi: 10.1016/S0992-5945(11)70691-2.
- [11] C. Lin, W. Yang, and S. Tsai, “A community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan,” vol. 75, pp. 306–312, 2007, doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.028.
- [12] S. J. Chadban *et al.*, “Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults : The AusDiab Kidney Study,” pp. 131–138, 2003, doi: 10.1097/01.ASN.0000070152.11927.4A.
- [13] M. Fonfrède, “Diabète et rein,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2013, no. 455, pp. 45–50, 2013, doi: 10.1016/S1773-

- 035X(13)72178-6.
- [14] N. Charfi, N. Kallel, S. Grine, M. Mnif Feki, and M. Abid, "P67 Aspects cliniques et évolutifs de la néphropathie diabétique à propos de 60 cas," *Diabetes Metab.*, vol. 36, p. A55, 2010, doi: 10.1016/s1262-3636(10)70215-9.
- [15] E. Villar and P. Zaoui, "te et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie Diabète Diabetes and chronic kidney disease : Lessons from renal epidemiology," vol. 6, pp. 585–590, 2010, doi: 10.1016/j.nephro.2010.08.002.
- [16] C. Verny, M. Oudhri, M. Neiss, and P. Rabier, "Le diabète du sujet âgé," no. 1, pp. 33–38, 2004. doi.org/10.1016/S1627-4830(04)97986-X
- [17] Y. Ohkubo *et al.*, "Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study," vol. 28, 1995. DOI: 10.1016/0168-8227(95)01064-k
- [18] P. Gourdy, "Type 2 diabetes and renal failure: a situation with high cardiovascular risk," *Med. des Mal. Metab.*, vol. 5, pp. S31–S36, 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70057-8.
- [19] M. Nassib *et al.*, "P206 Dyslipidémies et diabète," *Diabetes Metab.*, vol. 34, p. H97, 2008, doi: 10.1016/s1262-3636(08)73118-5.
- [20] E. Bouenizabila, R. Loumingou, M. Motoula, N. Andzouana, and H. G. Monabeka, "Diabetic nephropathy at Brazzaville University Hospital, Congo: Epidemiological and clinical aspects, and risk factors," *Med. des Mal. Metab.*, vol. 9, no. 2, pp. 220–226, 2015, doi: 10.1016/S1957-2557(15)30048-1.
- [21] H. Aynaou, Y. Bentata, and H. Latrech, "P274 L'indice de masse corporelle influence-t-il le déclin du débit de filtration glomérulaire chez les patients diabétiques type 2 avec néphropathie diabétique," *Diabetes Metab.*, vol. 40, p. A92, 2014, doi: 10.1016/s1262-3636(14)72565-0.
- [22] N. A. Balderas-Vargas, J. Legorreta-Soberanis, S. Paredes-Solís, M. Flores-Moreno, F. R. S. De Los Santos, and N. Andersson, "Occult renal failure and associated factors in patients with chronic conditions," *Gac. Med. Mex.*, vol. 156, no. 1, pp. 11–15, 2020, doi: 10.24875/GMM.M19000314.
- [23] M. C. Thomas *et al.*, "The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy : a cross-sectional audit," vol. 19, no. 7, pp. 1792–1797, 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh248.
- [24] P. Of, A. In, P. With, and D. Mellitus, "Prevalence of anaemia inpatients with Diabetes Mellitus," vol. 175, no. 2, pp. 25–27. DOI: 10.1007/BF03167944
- [25] C. E. Ezenwaka, A. Jones-lecointe, E. Nwagbara, D. Seales, and F. Okali, "patients," vol. 6, pp. 2–7, 2008, doi: 10.1186/1475-2840-7-25.
- [26] A. Abate, W. Birhan, and A. Alemu, "Association of anemia and renal function test among diabetes mellitus patients attending Fenote Selam Hospital , West Gojam , Northwest Ethiopia : a cross sectional study," 2013. DOI: 10.1186/2052-1839-13-6
- [27] F. Alsayegh, M. Waheedi, and T. Bayoud, "Anemia in diabetes : Experience of a single treatment center in Kuwait," *Prim. Care Diabetes*, pp. 6–11, 2017, doi: 10.1016/j.pcd.2017.04.002.
- [29] V. F. Fete, S. Choukem, A. Kengne, and D. N. Nebongo, "Anemia in type 2 diabetic patients and correlation with kidney function in a tertiary care sub-Saharan African hospital : a cross-sectional study," *BMC Nephrol.*, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1186/s12882-016-0247-1.
- [30] E. Beutler and J. Waalen, "The definition of anemia : what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?," vol. 107, no. 5, pp. 1747–1751, 2016, doi: 10.1182/blood-2005-07-3046.BLOOD.
- [31] M. Andrews and M. Arredondo, "Ferritin Levels and Hcpidin mRNA Expression in Peripheral Mononuclear Cells from Anemic Type 2 Diabetic Patients," pp. 1–4, 2012, doi: 10.1007/s12011-012-9389-6.
- [32] S. Alagoz *et al.*, "Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease: Is the study center a significant factor?," *PLoS One*, vol. 15, no. 4, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0230980.
- [33] N. Janus and V. Launay-vacher, "Complication de l'insuffisance rénale chronique : l'anémie et ses traitements," vol. 30, no. 4, pp. 229–234, 2011, doi: 10.1684/jpc.2011.0195.
- [34] G. Deraya . Heurtierb A. Grimaldib V. Launay Vachera C. Isnard Bagnis, "Anemia and Diabetes," *Dep. aNephrology bDiabetology, Hôpital Pitié, Salpêtrière, Paris, Fr.*, pp. 522–526. DOI : 10.1159/000081058
- [35] R. Essayade, S. Anoun, and B. Oukkache, "ARTICLES SCIENTIFIQUES Etapes pré-analytique et analytique de la ponction médullaire Pre-analytical and analytical steps of bone marrow aspiration," vol. 3, pp. 137–144. Doi :10.9790/3008-11136776
- [36] K. Peoc'h, G. Nicolas, and P. Cacoub, "Mieux dépister la carence martiale pour mieux la traiter, un objectif réaliste," *Ann. Biol. Clin. (Paris).*, vol. 78, no. 6, pp. 589–591, 2020, doi: 10.1684/abc.2020.1605.
- [37] A. Matsuda *et al.*, "Soluble transferrin receptor and its ratio to erythroblasts in bone marrow may be a new diagnostic tool to distinguish between aplastic and refractory anemia," *Acta Haematol.*, vol. 111, no. 3, pp. 138–142, 2004, doi: 10.1159/000076521.
- [38] A. M. Fernandez-Rodriguez *et al.*, "Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 34, no. 3, pp. 508–513, 1999, doi: 10.1016/S0272-6386(99)70079-X.
- [39] F. Blondé-cynober *et al.*, "Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés Utility of soluble transferrin receptor measurement for early diagnostic of iron deficiency in elderly h," vol. 68, no. 5, pp. 569–575, 2010. Doi : 10.1016/j.nephro.2019.07.094
- [40] H. Galinat, E. Valero, V. Perennec, and F. Lefevre, "Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine," vol. 18, pp. 36–39, 2011, doi: 10.1016/j.tracli.2010.10.001.

- [41] C. Beaumont and Z. Karim, "Actualité du métabolisme du fer Iron metabolism : State of the art," *La Rev. médecine interne*, vol. 34, no. 1, pp. 17–25, 2013, doi: 10.1016/j.revmed.2012.04.006.
- [42] P. E. Pergola, S. Fishbane, and T. Ganz, "Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease," *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 26, no. 4, pp. 272–291, 2019, doi: 10.1053/j.ackd.2019.05.002.
- [43] R. Daher and Z. Karim, "Iron metabolism: State of the art," *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 24, no. 3, pp. 115–119, 2017, doi: 10.1016/j.tracl.2017.06.015.
- [44] K. Punnonen, K. Irjala, and A. Rajamäki, "Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency," *Blood*, vol. 89, no. 3, pp. 1052–1057, 1997, doi: 10.1182/blood.v89.3.1052.