

# TRAITEMENT MARTIAL EN RÉANIMATION EN 2011

## **Sigismond Lasocki (1), Nicholas Heming (2), Carole Beaumont (3)**

(1) Pôle d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU Angers, Angers, France et INSERM U773 équipe 4, CRB3 ; Université Paris Diderot, site Bichat, Paris. E-mail : Sigismond@lasocki.com

(2) Département d'anesthésie-Réanimation Chirurgicale, APHP, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, France et INSERM U773 équipe 4, CRB3 ; Université Paris Diderot, site Bichat, Paris.

(3) INSERM U773 équipe 4, CRB3 ; Université Paris Diderot, site Bichat, Paris.

## **INTRODUCTION**

La carence martiale (CM) est la première cause d'anémie dans le monde et la carence la plus fréquente. Cependant, sa prévalence en réanimation reste mal connue. Comme nous le verrons, ceci est probablement lié à la difficulté de l'exploration du métabolisme du fer en présence d'inflammation. La découverte récente de la régulation de ce métabolisme par une hormone, l'hepcidine, a permis de mieux comprendre et décrire ce métabolisme en situation inflammatoire. Cette découverte a également modifié notre vision de la carence martiale en réanimation [1].

Par ailleurs, la CM n'est pas uniquement responsable d'anémie, elle est également à l'origine de fatigue et de diminution des performances physiques. C'est pourquoi le traitement martial pourrait être indiqué en réanimation, en dehors du traitement de l'anémie. Malheureusement, les données cliniques manquent encore pour pouvoir donner avec certitude des recommandations sur l'utilisation du fer en réanimation. Le but de cette revue est donc de discuter des limites et des bénéfices attendus du traitement martial en réanimation, et de donner quelques conseils à défaut de recommandations fortes. Avant tout, nous décrirons rapidement le métabolisme du fer en réanimation avant de discuter de la prévalence de la carence martiale et de son diagnostic en réanimation.

## **1. LA CARENCE MARTIALE EN RÉANIMATION : DIAGNOSTIC ET PRÉVALENCE**

Les données récentes sur le métabolisme du fer sont essentielles pour comprendre pourquoi la CM peut survenir en réanimation et comment en faire le diagnostic.

### **1.1. RÉGULATION DU MÉTABOLISME DU FER EN RÉANIMATION : RÔLE DE L'HEPCIDINE**

Le métabolisme du fer est un cycle quasiment fermé (voir [1, 2] pour revue). De fait, il n'existe pas de voie connue d'excrétion du fer. Les pertes quotidiennes sont très faibles (autour de 1 à 2 mg pour un total de 4-5 g de fer dans l'organisme) et sont essentiellement le fait de micro-saignements et de desquamations cellulaires. Ces pertes sont compensées par l'apport alimentaire. Ainsi, les besoins quotidiens de l'organisme pour l'érythropoïèse (environ 25-30 mg.j<sup>-1</sup>) sont couverts par le recyclage du fer héminique, à partir de l'érythrophagocytose des globules rouges sénescents et non par cet apport alimentaire, qui est minime. Ce métabolisme étant « fermé », il existe une régulation fine visant à éviter à la fois la surcharge et la carence. C'est l'hepcidine, une hormone peptidique synthétisée par le foie, qui est au cœur de cette régulation. L'hepcidine se fixe à une protéine membranaire, la ferroportine, empêchant ainsi la sortie du fer des cellules : des macrophages d'une part (limitant ainsi le recyclage du fer héminique) et des entérocytes d'autre part (empêchant ainsi l'absorption digestive du fer). L'hepcidine est donc une hormone hyposidéremiante. Sa synthèse est induite par l'inflammation et la surcharge en fer et est réprimée par la carence martiale et la stimulation de l'érythropoïèse.

Enfin, en situation inflammatoire, les synthèses de certaines protéines du métabolisme du fer sont modifiées, indépendamment des réserves en fer. La synthèse de la ferritine est rapidement induite alors que la celle de la transferrine est réprimée.

Les patients de réanimation ont pratiquement tous un syndrome inflammatoire, même modéré. Ceci explique que le métabolisme du fer, et les marqueurs biologiques habituels, sont très perturbés chez ces patients [2]. Cependant, ces derniers sont également sujets à des pertes sanguines importantes. Les volumes quotidiens des prélèvements sanguins vont en moyenne de 27 à 40 ml.j<sup>-1</sup>, et sont autour de 41 ml à l'admission en réanimation [3, 4]. En outre, d'autres causes de saignement visibles (saignements opératoires, pose de cathéters, circuit d'épuration extra-rénale etc...) ou occultes (digestifs ou autres) s'ajoutent à ces prélèvements. Ainsi les patients perdent en moyenne 128 ml de sang par jour [4]. Ceci correspond à une perte en fer élément de 64 mg/jour. Le métabolisme du fer étant fermé, la CM peut donc se constituer durant le séjour hospitalier, quand le patient n'est pas déjà carencé à l'admission. Cependant le diagnostic de cette carence potentielle est difficile du fait du syndrome inflammatoire. Nous verrons ci-après la prévalence de la CM et discuterons de son diagnostic biologique.

### **1.2. LA CARENCE MARTIALE EN RÉANIMATION N'EST PAS SI RARE !**

La prévalence de la CM dans la population générale est mal connue. Elle dépend de nombreux facteurs, notamment socio-économiques. Ainsi, si la prévalence dans la population est autour de 1% chez les hommes et de 11% chez les femmes en âge de procréer (étude américaine NHAMES III [5]), sur

24894 personnes ), elle peut s'élever à plus de 20 % chez les plus pauvres par exemple [5].

Bien entendu, la prévalence de la CM dépend également de la méthode et des seuils diagnostiques utilisés. Dans les études de cohorte, les seuils diagnostiques utilisés, notamment pour la ferritine, sont très bas (ferritine < 12 µg.l<sup>-1</sup>, saturation de la transferrine < 15 % et Zinc Protoporphyrine > 1,24 µmol.l<sup>-1</sup> GR). Evidemment ces seuils ne peuvent être utilisés en contexte inflammatoire, comme c'est le cas en réanimation. Peu d'études ont estimé ou mesuré la prévalence de la CM en réanimation, et elles ont utilisé différents critères pour le diagnostic [6-11]. Le tableau 1 résume les principales études disponibles. La prévalence rapportée de la CM varie donc de 9 à 38 %. Ceci est cohérent avec la prévalence retrouvée dans des populations de patients (et non de sujets « sains » comme dans la cohorte suscitée [5]) par exemple en chirurgie orthopédique réglée (20 % pour [12]) ou en cardiologie (37 % pour [13]). Ce tableau mettant également en évidence la diversité des critères diagnostiques utilisés, nous allons donc les décrire rapidement et proposer une démarche diagnostique.

**Tableau 1**

Prévalence et conséquences de la carence martiale en réanimation, principales études [6-11].

<b>Etudes</b>	<b>n</b>	<b>Prévalence</b>	<b>Méthode diagnostique</b>	<b>Conséquences</b>
Bellamy [6]	51	35% [IC 95% : 22-48]*	GR hypo > 10 %	Durée de séjour prolongée Durée SIRS prolongée
Rodriguez [11]	184	9% (entre J1 à J3)	TSat < 15 % et ferritine < 100 µg/l	
Munoz [9]	131	22,9% hypoferritinémie 17,6% CM fonctionnelle	Ferritine < 100 µg/l RsTf > 1,9 mg/dl	
Lasocki [8]	51	10% à l'inclusion 25% durant le séjour	Consensus d'experts (ZPP, RsTf, TSat, Ferritine)	Valeur diagnostique de l'hepcidine (< 130 µg/l)
Pierraci [10]	200	38%	ZPP	Efficacité du traitement martial oral
Fernandez [7]	62	37%*	CHr (<29 pg)	Taux d'insuffisance rénale augmenté Taux d'infections durant le séjour augmenté Taux de transfusion augmenté (ratio de risque 3,6[IC95% :1,2-10,7])

\* prévalence mesurée à l'admission.

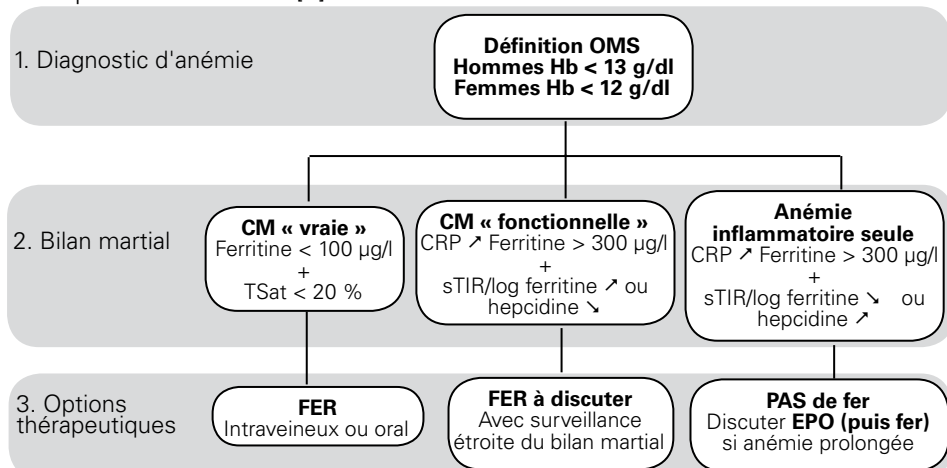
Abréviations : GRhypo= pourcentage de globules rouges hypochromes ; TSat= saturation de la transferrine ; RsTf= Récepteur soluble à la transferrine ; ZPP= zinc protoporphyrine érythrocytaire ; CHr= contenu réticulocytaire en hémoglobine

### 1.3. DIAGNOSTIC DE LA CARENCE MARTIALE EN RÉANIMATION

Plusieurs marqueurs biologiques ont été proposés pour mettre en évidence soit une réelle diminution des réserves en fer (CM « vraie ») soit une carence martiale fonctionnelle (ou CM en présence d'inflammation) [1, 2, 14]. Cette dernière est un concept récent, qui nécessite de nouveaux outils biologiques pour être mis en évidence. Cette CM fonctionnelle s'observe lorsqu'il existe un déséquilibre entre les besoins en fer de l'érythropoïèse médullaire et les apports plasmatiques conduisant à une hémoglobinisation incorrecte des globules rouges. Ceci peut être mis en évidence par le pourcentage de globules rouges hypochromes (trop élevé, > 10 %) ou la concentration en hémoglobine des réticulocytes (trop basse, < 29 pg). Ces deux paramètres sont disponibles sur la plupart des analyseurs de numération sanguine. Un autre outil biologique est le dosage de la Zinc-protoporphyrine érythrocytaire (ZPP). Lors de la synthèse de l'hème en présence d'apports limités de fer, c'est un atome de Zinc et non de Fer qui est incorporé dans la protoporphyrine. Ainsi les concentrations élevées de ZPP sont le reflet d'un déficit en fer disponible pour l'érythropoïèse. Mais c'est le dosage du récepteur soluble de la transferrine (RsTf) qui est le plus souvent retenu comme marqueur de CM. On utilise le ratio entre la concentration de RsTf (reflet de la demande en fer pour l'érythropoïèse) et le log de la ferritine (reflet des réserves en fer) pour définir la carence martiale.

On pourrait proposer les critères suivants pour le diagnostic de CM (Figure 1) :

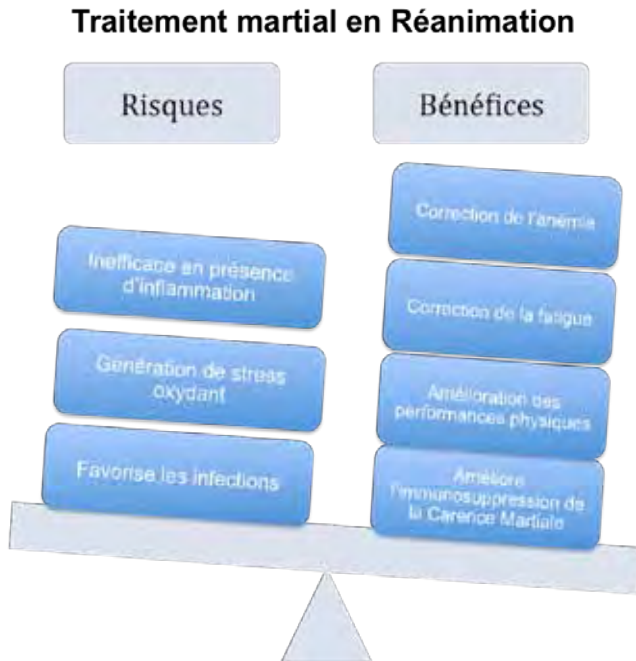
- Dans tous les cas une saturation de la Transferrine < 20 %
- Soit, une Ferritine < 100 µg/l
- Soit un ratio RsTf/log(ferritine) augmenté (> 2 avec le kit Roche diagnostic ou > 0,7 avec le kit Siemens (ex Dade Behring))
- Le dosage de l'hepcidine pourrait s'imposer comme test unique et simple du diagnostic de la CM (en présence de taux bas), mais il n'est pas encore disponible en routine [8].



**Figure 1** : Proposition d'algorithme pour le diagnostic (et le traitement) de la carence martiale en réanimation. Cet algorithme n'est pas validé, mais repose sur les données actuelles de la littérature. Le traitement martial est indiqué en présence d'une carence martiale associée ou non à une anémie. Abréviations : CM = carence martiale ; TSat = saturation de la transferrine ; RsTf = Récepteur soluble à la transferrine ; CRP = C reactive protein

Ces critères (résumés dans la figure 1) ne sont pas validés cliniquement mais ont l'avantage de la simplicité et sont utilisés dans bon nombre de publications.

Nous allons maintenant discuter des limites et de l'intérêt du traitement martial en réanimation, résumés dans la figure 2.



**Figure 2 :** Risques et bénéfices du traitement martial en réanimation

Il est à noter que beaucoup des « risques » sont théoriques et que l'intérêt de la correction de la carence martiale pourrait dépasser la simple correction de l'anémie.

## 2. POURQUOI NE PAS DONNER DE FER EN RÉANIMATION ?

Le fer est un élément paradoxal, à la fois indispensable à la vie du fait de son implication dans le transport de l'oxygène, mais également potentiellement toxique, notamment par la génération de stress oxydant. C'est pourquoi son utilisation a longtemps été considérée comme proscrite en réanimation [2]. Nous allons voir que bon nombre des restrictions à l'utilisation du fer sont en fait théoriques et non retrouvées en recherche ou en clinique.

### 2.1. LE FER N'EST PAS UTILISABLE EN CONTEXTE INFLAMMATOIRE

C'est la première limite énoncée à l'utilisation du fer, mais nous allons voir qu'elle peut être questionnée. De fait, en présence d'inflammation, la synthèse d'hepcidine est induite conduisant à un stockage du fer au sein des macrophages et à une inhibition de l'absorption digestive [1]. En outre la synthèse de la ferritine est également induite, ce qui pourrait également favoriser le stockage du fer. Cependant, des données expérimentales récentes, montrent que la synthèse d'hepcidine peut être réprimée en présence d'inflammation [15, 16]. Ces données sont confirmées par l'observation de concentrations d'hepcidine basses

ou indosables chez des patients de réanimation [8]. C'est pourquoi l'hepcidine peut être proposée comme marqueur biologique de la CM.

Par ailleurs, ces études expérimentales ont également montré que le fer est mobilisable en présence d'inflammation et de carence [15] et que son absorption digestive n'est pas nulle [16]. Ces données confirment que le fer peut être proposé pour le traitement de la carence martiale en situation inflammatoire, comme cela est fait en réanimation [17].

## **2.2. LE FER GÉNÈRE DU STRESS OXYDANT**

Il est certain que le fer libre a la capacité de générer du stress oxydant par la réaction de Fenton. En clinique, il semble que ce soit le fer non lié à la transferrine (NTBI), qui participe à ces réactions inflammatoires et pro-oxydantes. Physiologiquement, les concentrations plasmatiques de NTBI sont infimes. Cette forme de fer apparaît dans le sérum lorsque la saturation de la transferrine dépasse 85-90 %. C'est le cas notamment chez les patients polytransfusés insuffisamment chélatés, qui présentent des taux élevés de NTBI. En ce qui concerne l'injection de fer IV, le risque d'apparition transitoire de NTBI a été évoqué. Cependant, les différentes formes de fer, et même les différents produits considérés, ne sont pas tous équivalents en terme de quantité de NTBI et de stress oxydant (et d'inflammation) généré : les nouvelles formes semblent n'en produire que très peu [19]. Cette quantité est en outre modifiée par la durée de la perfusion et la capacité du patient à métaboliser le fer injecté, qui dépend notamment de la saturation de la transferrine avant le traitement. En présence d'inflammation la saturation de la transferrine est basse, et ceci est retrouvé chez les patients de réanimation [2, 4]. Il est donc légitime de penser que ces patients pourraient être « protégés » contre la génération de stress oxydant secondaire à une injection de fer. En outre ils pourraient avoir déjà stimulé leurs défenses anti-oxydantes. De fait, nous avons évalué l'effet pro-oxydant du fer injectable dans un modèle murin d'anémie de réanimation, en comparant le stress oxydant induit chez des souris contrôles et chez des souris inflammatoires. Nous avons observé que le fer injectable n'induisait du stress oxydant que chez les souris contrôles [20]. Ces résultats préliminaires indiquent donc que l'inflammation pourrait prévenir la production de stress oxydant dans le sérum suite à une injection de fer.

## **2.3. LE FER FAVORISE LES INFECTIONS**

C'est la principale crainte lorsque l'on évoque le traitement martial en réanimation. De fait, les données montrant une susceptibilité aux infections de patients traités par du fer concernent essentiellement le traitement martial systématique chez des enfants en zone d'endémie de malaria, et non le traitement de carence martiale à proprement parler [21]. Cependant, il n'y a pas de donnée concernant le risque infectieux du traitement martial en réanimation. Il a été montré dans un modèle de péritonite une surmortalité des animaux traités par du fer par rapport aux contrôles [22]. Mais, dans ce modèle les doses de fer étaient proches de la DL50 et les animaux n'avaient pas de CM. Dans notre modèle de péritonite avec CM (induite par spoliations sanguines), nous n'avons pas observé d'augmentation de la mortalité ni de la translocation bactérienne dans les groupes traités avec du fer comparés aux contrôles [20]. Sur de larges cohortes de patients hémodialysés chroniques aucun risque infectieux du traitement martial n'a d'ailleurs pu être mis en évidence [23]. De la même façon, une méta-analyse récente incluant 13 essais

randomisés n'a pas non plus pu identifier de lien entre infection et traitement martial [24]. Il existe même des arguments pour penser que la carence martiale est responsable d'une immunosuppression (cf. ci-après), et que sa correction pourrait diminuer le risque infectieux [21, 25].

Ainsi, il semble que la plupart des limites à l'utilisation du fer soient essentiellement théoriques et que, si l'on utilise le fer en présence d'une carence (avec des taux de saturation de la transferrine bas), sa toxicité est faible. Nous allons maintenant discuter de l'intérêt du traitement martial (Figure 2).

### **3. POURQUOI DONNER DU FER EN RÉANIMATION ?**

Il convient avant tout de préciser que 25 % des réanimateurs interrogés dans une enquête récente déclarent être prescripteurs de fer (> 1 prescription/semaine) [17]. Ainsi, ce traitement n'est pas anecdotique. Nous discuterons d'abord des effets non hématopoïétiques du fer avant de discuter du traitement de l'anémie par CM.

#### **3.1. LE FER EST NÉCESSAIRE AU MÉTABOLISME CELLULAIRE**

Même si moins de 5 % du fer total de l'organisme est contenu dans les différentes cellules [1], notamment dans toutes les protéines hémiques, c'est un élément essentiel au transport de l'oxygène et aux réactions d'oxydo-réduction. Le fer a, par ce biais, un rôle majeur dans le métabolisme cellulaire, notamment au niveau musculaire. La CM a donc d'autres conséquences que l'anémie, qui peuvent également justifier le traitement martial.

##### **3.1.1. LA CM EST RESPONSABLE DE FATIGUE ET DE BAISSSE DES PERFORMANCES PHYSIQUES**

Dans une large étude de cohorte concernant plus de 28 000 femmes, celles qui avaient un antécédent récent de carence martiale étaient plus fatiguées et avaient des scores de bien être général moindres [26]. Il est intéressant de noter que le traitement de la carence martiale de femmes non anémiques se plaignant de fatigue permet l'amélioration de la fatigue [27]. Dans ce travail, c'est bien la correction de la carence martiale et non une augmentation de la concentration d'hémoglobine, qui est associée à une amélioration de la fatigue.

De plus, des mesures objectives chez l'animal montrent que la correction de la CM restaure les performances physiques indépendamment du taux d'hémoglobine. De la même façon, le temps mis par des femmes carencées en fer mais sans anémie pour parcourir l'équivalent de 15 km sur une bicyclette ergonomique est amélioré par une supplémentation martiale [28]. L'intérêt d'une correction de la carence martiale indépendamment du taux d'hémoglobine a été récemment démontré dans une population de patients insuffisants cardiaques, chez lesquels un traitement par fer iv améliore les symptômes d'insuffisance cardiaque et la performance au test de marche de 6 minutes, même chez les patients sans anémie [29].

##### **3.1.2. LA CM EST RESPONSABLE D'UNE IMMUNOSUPPRESSION**

Comme nous l'avons souligné ci-avant, la carence martiale est responsable d'une immunosuppression [21, 25]. La carence martiale touche essentiellement l'immunité cellulaire. L'activation des neutrophiles (production de myéloperoxydases notamment) est ainsi diminuée chez les rats carencés en fer, de même que

l'activité des lymphocytes T. Dans une étude de cohorte réalisée sur des patients de réanimation, l'existence d'une carence martiale à l'admission (objectivée par un contenu réticulocytaire en hémoglobine < 29 pg) est associée à la survenue d'infection durant le séjour en réanimation [7]. Il pourrait donc y avoir un intérêt à la correction de la carence martiale pour limiter les infections. Ainsi, le pouvoir bactéricide de neutrophiles envers staphylococcus aureus est restauré après correction de la CM (4-7 jours de fer iv) chez des enfants carencés [30]. Même si ces données sont parcellaires, elles montrent que les préjugés sur l'association possible entre fer et infection sont à revisiter et à explorer plus rigoureusement.

### **3.2. TRAITEMENT DE L'ANÉMIE EN RÉANIMATION**

Bien entendu, c'est dans ce contexte que le traitement martial est le plus souvent proposé. Bien que le traitement martial semble être utilisé fréquemment [17], nous disposons de peu d'informations sur son efficacité et sa tolérance en pratique clinique. Il semble que le traitement per os soit mal absorbé et génère de nombreux effets secondaires, notamment digestifs. C'est donc le fer injectable qui semble le plus approprié en réanimation. Une méta analyse récente montre que les fers injectables non liés au dextran (c'est-à-dire les fers disponibles en France) sont plus efficaces que les fers oraux pour la correction de l'anémie [24].

En réanimation, une étude a évalué l'intérêt de faibles doses de fer iv (20 mg.j<sup>-1</sup> pendant 14 jours) et n'a retrouvé qu'une augmentation non significative du taux d'hémoglobine à J21 [3]. Dans une autre étude, le traitement martial (Fer iv 300 mg/semaine pendant 3 semaines) permettait une réponse à l'érythropoïétine plus importante en termes d'augmentation du taux d'hémoglobine et de réduction des besoins transfusionnels que dans les autres études publiées [31]. Si le traitement par le fer iv semble intéressant, en particulier en association avec l'érythropoïétine, il n'existe pas suffisamment d'éléments pour le recommander systématiquement actuellement.

Il existe en revanche une étude récente montrant l'intérêt d'une supplémentation martiale systématique par voie orale (sulfate ferreux : 325 mg x 3/j) sur la réduction du nombre de transfusions [10]. Dans cette étude, seuls les patients ayant une carence martiale (37 % de la population) bénéficiaient du traitement, même si la différence en termes de taux de transfusion est significative sur l'ensemble de la population. Il est intéressant de noter que le traitement était bien toléré, plus de 90 % des patients ayant continué le traitement. Ces données sont encourageantes et justifient la poursuite des investigations dans ce domaine.

Pour l'heure, on peut proposer un algorithme décisionnel (Figure 1) prenant en compte le diagnostic de carence martiale. La modalité du traitement (iv ou oral) pourrait être adaptée aux différents patients. La voie iv semble préférable en cas de carence importante (post-hémorragique notamment) ou d'utilisation d'érythropoïétine ; la voie orale pouvant être proposée pour corriger des carences moins importantes (la quantité de fer absorbée étant physiologiquement limitée).

## CONCLUSION

La carence martiale est une pathologie fréquente et probablement sous-estimée en réanimation. Ses conséquences ne sont pas uniquement hématologiques. Même si les risques du traitement martial ont été surestimés et sont probablement faibles, les preuves de son efficacité sont encore modestes et de nouvelles investigations sont nécessaires.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lasocki S, Longrois D, Montravers P, et al. Hepcidin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011;114(3):668-94
- [2] Darveau M, Denault AY, Blais N, et al. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care* 2004;8(5):356-362
- [3] van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(8):2773-2778
- [4] von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27(12):2630-2639
- [5] Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama* 1997;277(12):973-976
- [6] Bellamy MC, Gedney JA. Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998;352(9144):1903
- [7] Fernandez R, Tubau I, Masip J, et al. Low reticulocyte hemoglobin content is associated with a higher blood transfusion rate in critically ill patients: a cohort study. *Anesthesiology* 2010;112(5):1211-1215
- [8] Lasocki S, Baron G, Driss F, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010;36(6):1044-1048
- [9] Munoz M, Romero A, Morales M, et al. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study. *Nutr Hosp* 2005;20(2):115-120
- [10] Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10(1):9-19
- [11] Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16(1):36-41
- [12] Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007;107(6):923-927
- [13] Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31(15):1872-1880
- [14] Pieracci FM, Barie PS. Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. *Crit Care Med* 2006;34(7):1898-1905
- [15] Lasocki S, Millot S, Andrieu V, et al. Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. *Crit Care Med* 2008;36(8):2388-2394
- [16] Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009;113:5277-86

- [17] Lasocki S, Garnier M, Ley L, et al. La prescription martiale en réanimation aujourd'hui : une enquête de pratique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(11):909-914
- [18] Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007;369(9572):1502-1504
- [19] Toblli JE, Cao G, Olivieri L, et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3631-3640
- [20] Heming N, El Benna J, Lettéron P, et al. Etude de l'efficacité et de la toxicité du fer injectable dans un modèle murin d'anémie de réanimation. (abstract). *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29(Supp):R141
- [21] Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol* 2007;27(6):565-571
- [22] Javadi P, Buchman TG, Stromberg PE, et al. High-dose exogenous iron following cecal ligation and puncture increases mortality rate in mice and is associated with an increase in gut epithelial and splenic apoptosis. *Crit Care Med* 2004;32(5):1178-1185
- [23] Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002;57(6):457-461
- [24] Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007;47(10):1905-1918
- [25] Weijmer MC, Neering H, Welten C. Preliminary report: furunculosis and hypoferræmia. *Lancet* 1990;336(8713):464-466
- [26] Patterson AJ, Brown WJ, Powers JR, et al. Iron deficiency, general health and fatigue: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Qual Life Res* 2000;9(5):491-497
- [27] Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;326(7399):1124
- [28] Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):437-443
- [29] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-2448
- [30] Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973;48(11):864-866
- [31] Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit Care* 2005;9(5):R508-515