



Thèse

2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Carence en fer avec ou sans anémie chez l'enfant : le point sur le  
diagnostic et la prise en charge en Suisse

---

Mattiello, Veneranda

**How to cite**

MATTIELLO, Veneranda. Carence en fer avec ou sans anémie chez l'enfant : le point sur le diagnostic et la prise en charge en Suisse. Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:160102

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:160102>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:160102](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:160102)

Section de médecine Clinique  
Département de Pédiatrie, gynécologie et  
obstétrique  
Service de Pédiatrie générale  
Unité d'oncologie et hématologie  
Pédiatrique

Thèse préparée sous la direction du Professeur Marc ANSARI

---

**"CARENCE EN FER AVEC OU SANS ANÉMIE CHEZ L'ENFANT :  
LE POINT SUR LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE EN SUISSE"**

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Veneranda MATTIELLO**

de

Naples (Italie)

Thèse n° 11101

Genève

*21.02.2022*

# Table des matières

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| Remerciements .....                              | 3  |
| Abréviations .....                               | 4  |
| Résumé .....                                     | 6  |
| Abstract .....                                   | 7  |
| Introduction .....                               | 8  |
| 1. Epidémiologie de la carence en fer .....      | 8  |
| 2. Le métabolisme et l'homéostasie du fer .....  | 8  |
| 2.1 Absorption du fer .....                      | 9  |
| 2.2 Transport du fer .....                       | 9  |
| 2.3 Utilisation et recyclage du fer .....        | 10 |
| 2.4 Homéostasie systémique du fer .....          | 10 |
| 2.5 Régulation intracellulaire du fer .....      | 12 |
| 3. Facteurs de risque de la carence en fer ..... | 12 |
| 4. Symptômes de la CF .....                      | 14 |
| 5. Diagnostic de la CFA et de la CF-sA .....     | 15 |
| 5.1 Diagnostic biologique de la CF .....         | 15 |
| 5.2 Diagnostic étiologique de la CF .....        | 16 |
| 6. Traitement .....                              | 16 |
| 6.1 Traitement martial oral .....                | 16 |
| 6.2 Traitement martial intraveineux (iv) .....   | 17 |
| Méthodes .....                                   | 20 |
| Discussion .....                                 | 22 |
| Conclusions .....                                | 26 |
| Bibliographie .....                              | 27 |
| Annexes .....                                    | 34 |
| Publications originales .....                    | 34 |

## Remerciements

Je remercie tout d'abord le Prof. Marc Ansari pour son soutien et sa disponibilité, ainsi que pour ses conseils avisés dans le cadre de la rédaction de cette thèse.

L'unité d'Onco-Hématologie Pédiatrique, qu'il dirige depuis 2013, est désormais devenue ma deuxième maison.

*I am very grateful to Dr. Raffaele Renella, Dr. Heinz Hengartner, Prof. Nicolas Von Der Weid and Prof. Markus Schmugge, members of the Pediatric Hematology Working Group (PHWG) of the Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). I really appreciate sharing their experience and opinions with the aim of harmonization of management of iron deficiency in children in Switzerland.*

Merci également au Prof. Stéphane Sizonenko, pour son expertise et les échanges sur le rôle du fer dans le cadre du développement psychomoteur du nourrisson et jeune enfant.

A mes collègues et mes amis pour leurs soutiens et enthousiasme qui m'ont accompagné (depuis toujours, par ailleurs) durant tout ce parcours.

A tous les membres de ma famille, en particulier à mes parents, qui m'ont toujours encouragés à aller jusqu'au bout et ne jamais baisser les bras.

A mes neveux : Antoine, Marie-Jeanne et Louise que j'adore et qui n'ont jamais (pour l'instant) eu besoin de substitution martiale....

## Abréviations

Les abréviations francophones ont été choisies afin de faciliter la lecture du texte. Pour certaines abréviations, une traduction n'a pas été trouvée. Pour ces abréviations, indiquées par le symbole (\*), leur explication en anglais est proposée dans le tableau ci-dessous.

|                        | <b>Français</b>                                          | <b>English</b>                                  |
|------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ADN</b>             | Acide désoxyribonucléique                                | Deoxyribonucleic acid (DNA)                     |
| <b>AF</b>              | Anémie ferriprive                                        | Iron deficiency anemia (IDA)                    |
| <b>ARN</b>             | Acide ribonucléique                                      | RiboNucleic Acid (RNA)                          |
| <b>CF</b>              | Carence en fer                                           | Iron Deficiency (ID)                            |
| <b>CF-A</b>            | Carence en fer sans anémie                               | Non anemic iron deficiency (NAID)               |
| <b>CHr</b>             | Concentration d'hémoglobine réticulocytaire              | Reticulocyte hemoglobin content                 |
| <b>CRP</b>             | Protéine C-réactive                                      | C-reactive protein                              |
| <b>DMT1*</b>           |                                                          | Divalent metal ion transporter-1                |
| <b>DCYTB*</b>          |                                                          | Duodenal cytochrome B reductase                 |
| <b>Fe</b>              | Fer                                                      | Iron                                            |
| <b>Fe<sup>2+</sup></b> | Fer ferreux                                              | Ferrous ion                                     |
| <b>Fe<sup>3+</sup></b> | Fer ferrique                                             | Ferric ion                                      |
| <b>FS</b>              | Ferritine sérique                                        | Serum ferritin                                  |
| <b>HAMP*</b>           |                                                          | Hepcidin antimicrobial peptide                  |
| <b>Hb</b>              | Hémoglobine                                              | Hemoglobin                                      |
| <b>HFE *</b>           |                                                          | Homeostatic Iron Regulator                      |
| <b>HFE 2 ou HJV</b>    | Hémojuvéline                                             | Hemojuvelin BMP Co-Receptor                     |
| <b>HIFs *</b>          |                                                          | Hypoxia-Inducible Factor                        |
| <b>IL-6</b>            | Interleukine 6                                           | Intreleukin-6                                   |
| <b>IREs</b>            | Séquences nucléotidiques régulatrices de l'RNA messenger | Iron responsive element                         |
| <b>IRIDA</b>           | Anémie ferriprive résistante au fer                      | Iron resistant iron deficiency anemia,          |
| <b>IRP</b>             | Protéine régulatrice du fer                              | Iron Regulatory Protein                         |
| <b>IV</b>              | Intraveineux/intraveineuse                               | Intravenous                                     |
| <b>IRLSSG *</b>        |                                                          | International Restless Leg Syndrome Study Group |
| <b>Jak2*</b>           |                                                          | Janus Kinase 2                                  |
| <b>MCH</b>             | Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine              | Mean corpuscular hemoglobin                     |
| <b>MCHC</b>            | Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine       | Mean corpuscular hemoglobin concentration       |
| <b>MCV</b>             | Volume corpusculaire moyen                               | Mean corpuscular volume                         |
| <b>MEDLINE*</b>        |                                                          | US National Library of Medicine.                |
| <b>MICI</b>            | Maladie inflammatoire chronique intestinale              | Inflammatory bowel disease (IBD)                |
| <b>MT-2</b>            | Matriptase-2                                             | Matriptase-2                                    |
| <b>NCOA4 *</b>         |                                                          | Nuclear Receptor Coactivator 4                  |

|                      |                                              |                                                  |
|----------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>NHANES*</b>       |                                              | National Health and Nutrition Examination Survey |
| <b>NTBI *</b>        |                                              | Non transferrin bound iron                       |
| <b>O<sub>2</sub></b> | Oxygène                                      | Oxygen                                           |
| <b>OMS</b>           | Organisation mondiale de la santé            | World health organisation (WHO)                  |
| <b>PHD</b>           | Prolyl-hydroxylase                           | Prolyl-hydroxylase                               |
| <b>PHWG</b>          | Groupe de Travail en Hématologie Pédiatrique | Pediatric Hematology Working Group               |
| <b>RCIU</b>          | Retard de croissance intra-utérin            | Fetal growth restriction ( <i>FGR</i> )          |
| <b>RET-He</b>        | Concentration d'hémoglobine réticulocytaire  | Reticulocyte hemoglobin equivalent               |
| <b>SJSR</b>          | Syndrome des jambes sans repos               | Restless Leg syndrome (RLS)                      |
| <b>SLC11A2 *</b>     |                                              | Solute Carrier Family 11 Member 2                |
| <b>SPOG</b>          | Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse        | Swiss Pediatric Oncology Group                   |
| <b>SRE</b>           | <i>Système réticulo-endothélial</i>          | Reticuloendothelial system (RES)                 |
| <b>STAT5*</b>        |                                              | Activators of transcription 5                    |
| <b>sTfR</b>          | Récepteur sérique soluble de la transferrine | Soluble Transferrin Receptor                     |
| <b>Tf</b>            | Transferrine                                 | Transferrin                                      |
| <b>TfR</b>           | Récepteur de la transferrine                 | Transferrin receptor                             |
| <b>TMPRSS6</b>       | Sérine-protéase 6 transmembranaire           | Transmembrane serine protease 6                  |
| <b>VS</b>            | Vitesse de sédimentation des érythrocytes    | Erythrocyte sedimentation rate                   |
| <b>ZPP</b>           | Protoporphyrine liée au zinc                 | Zinc protoporphyrin                              |

## Résumé

La carence en fer (CF) est la carence nutritionnelle la plus répandue chez les enfants et les adolescents du monde entier.

Une prise en charge adéquate de cette condition clinique reste néanmoins l'un des défis les plus courants des pédiatres. En effet, bien que dans la majorité des cas, les procédures de prise en charge de la CF soient simples et bien établies, les pédiatres généralistes se retrouvent parfois confrontés à des difficultés sur le plan diagnostique et/ou thérapeutique.

Une demande croissante d'expertise hématologique de la part des pédiatres, a donc motivé une revue narrative de la littérature sur le sujet, suivi d'un travail d'approfondissement et de rédaction de recommandations de prise en charge de la CF en âge pédiatrique avec ou sans anémie. Ce dernier travail a été réalisé en collaboration avec quatre hématologues pédiatres suisses délégués par le groupe de travail en hématologie pédiatrique (PHWG) de la SPOG (Groupe Suisse d'Oncologie Pédiatrique : [www.spog.ch](http://www.spog.ch)). Ces deux revues ont été publiées respectivement en 2019 et 2020 et constituent les publications originales de cette thèse.

Les articles mentionnés, mettent en évidence la complexité de cette pathologie, liée, en premier lieu, à la variété de symptômes pouvant être associée à la carence martiale et, en deuxième lieu, à la difficulté conséquente à effectuer un diagnostic différentiel adéquat, surtout en présence de comorbidités (notamment des processus infectieux ou inflammatoires concomitants).

A la variabilité du tableau clinique se rajoute, sur le plan diagnostique, un manque de standardisation de certains paramètres de laboratoire.

De plus, sur le plan thérapeutique, il faut considérer chez l'enfant, une compliance difficile au traitement martial oral, liée essentiellement à une mauvaise tolérance sur le plan gastro-intestinal. En ce qui concerne le traitement martial intraveineux, bien que son efficacité ait été démontrée dans des nombreux essais cliniques chez l'adulte, ses indications dans la population pédiatrique restent actuellement limitées. Enfin, nous ne pouvons pas négliger l'amélioration spectaculaire des connaissances sur les mécanismes biologiques et moléculaires de l'homéostasie du fer au cours des dernières années, qui pourrait conduire au développement de nouvelles approches diagnostiques et/ou thérapeutiques dans la prise en charge de la CF chez l'enfant.

## Abstract

*Iron deficiency (ID) is the most common nutritional deficiency in children and adolescents worldwide.*

*However, adequate management of this clinical condition remains is often challenging for pediatricians.*

*In fact, although in most cases the procedures for the management of ID are simple and well established, general pediatricians are sometimes facing diagnostic or therapeutic issues.*

*A growing demand for hematological expertise from pediatricians, motivated a narrative review on the topic, followed by an in-depth analysis and redaction of recommendations for management of ID with or without anemia in children. The latter work was done in collaboration with four Swiss pediatric hematology practitioners delegated by the Pediatric Hematology Working Group (PHWG) of the SPOG (Swiss Pediatric Oncology Group: [www.spog.ch](http://www.spog.ch)). These two reviews are the original publications of this thesis and they have been published in 2019 and 2020 respectively.*

*These articles highlight the complexity of iron deficiency related, first of all, to the plethora of symptoms associated with ID making a differential diagnosis a challenging task, especially in the presence of comorbidities (e.g. concomitant infectious or inflammatory processes).*

*In addition to the variety of clinical presentation, we must also consider the lack of standardization of some laboratory parameters. Moreover, from a therapeutic perspective, we have to mention a difficult compliance with oral iron therapy in children, essentially linked to poor gastrointestinal tolerance. As for intravenous iron replacement therapy, although its efficacy has been demonstrated in several clinical trials in adults, its indications in the pediatric population are currently limited. Finally, we cannot overlook the recent dramatic improvement in knowledge of the biological and molecular mechanisms of iron homeostasis, which could lead to the development of new diagnostic and/or therapeutic approaches that could improve the management of ID in children.*



# Introduction

## 1. Epidémiologie de la carence en fer

La carence en fer (CF) est la carence nutritionnelle la plus répandue dans le monde touchant, selon les données de l'OMS, plus de deux milliards de personnes (1).

La prévalence de CF chez l'enfant et l'adolescent en Suisse n'est pas connue. Une étude prospective lausannoise, effectuée en 2014 sur une cohorte de 439 enfants, montre une prévalence globale de CF, au sein de la population locale, de 5.7% à l'âge de 12 mois (2). Ces données sont globalement comparables à celles de populations similaires.

En effet, en Europe, la prévalence de la carence en Fer est estimée entre 3-48% chez les enfants d'âge  $\geq 12$  mois et entre 4-18% chez les enfants âgés entre 6 et 12 mois, avec une prévalence nettement plus importante de cette condition en Europe de l'Est comparée à l'Europe occidentale (9-50% vs  $< 5\%$ ) (3).

L'enquête NHANES-IV (National Health and Nutrition Examination Survey), programme d'études conçu pour évaluer la santé et l'état nutritionnel des adultes et des enfants aux États-Unis, a montré que 7 % des enfants âgés de 1 à 2 ans et 10% des adolescents, de sexe féminin, âgés de 12 à 19 ans, ont une carence en fer sans anémie (CF-A) (4, 5).

## 2. Le métabolisme et l'homéostasie du fer

La conséquence ultime la mieux étudiée de la CF est l'anémie ferriprive. La littérature récente montre néanmoins que, même en l'absence d'anémie, la carence en fer peut avoir des effets défavorables au sein de nombreux organes et systèmes (6).

En effet, le fer (Fe) est un composant d'enzymes et protéines diverses, qui intervient dans le transport d'O<sub>2</sub> mais également dans des réactions biochimiques essentielles à la production d'énergie, la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi qu'à la croissance et différenciation cellulaires. Environ le 70% du Fe de notre organisme est lié à l'hémoglobine et à la myoglobine ; 20% est stocké au sein des hépatocytes et des macrophages. Le reste est contenu dans des protéines héminiques (p.ex. certaines cytochromes, peroxydases, catalases, etc...) ou non héminiques (p.ex. des protéines sulfuriques ou oxygénases, etc...) (7).

Dans notre corps, le Fe est présent sous deux états d'oxydation stables : Fe<sup>2+</sup> (ferreux) et Fe<sup>3+</sup> (ferrique) (4). Sa capacité d'oxydoréduction lui permet de se lier à l'O<sub>2</sub>, de transférer des

électrons et de catalyser différentes réactions chimiques mais également de former des radicaux libres, qui peuvent être potentiellement toxiques entraînant des lésions cellulaires et de l'ADN (8).

Une carence ou un excès de fer peut donc conduire à de nombreuses pathologies (9). Le maintien de l'homéostasie est pour cela réglé de façon minutieuse, tant au niveau systémique que cellulaire (10).

## 2.1 Absorption du fer

La majorité du fer (bio) disponible pour l'érythropoïèse ainsi que pour les réactions enzymatiques est obtenu par la destruction de globules rouges sénescents au sein du système réticulo-endothélial. En effet, bien que la source principale de fer de notre organisme soit représentée par le fer alimentaire, ce dernier est absorbé en quantité minime. Une alimentation entérale équilibrée permet d'apporter à notre organisme environ 1 mg de fer lié à l'hème (donc directement biodisponible) et environ 12 mg de fer non héminique, dont 3-4 mg/j sont absorbés uniquement au niveau de l'estomac et du duodénum (11). Cette quantité permet de compenser les pertes journalières à l'état physiologique, essentiellement liées à la desquamation cellulaire (10).

Le fer non héminique est absorbé au niveau de la membrane apicale de l'entérocyte à l'aide d'un transporteur transmembranaire (DMT1 ou *divalent metal ion transporter-1*) après avoir été réduit à l'état ferreux ( $Fe^{2+}$ ) par la DCYTB (*duodenal cytochrome B reductase*) (12). Des anomalies dans le gène codant pour le DMT1 (SLC11A2) sont associées à une carence martiale sévère (8).

Au niveau intracellulaire, le Fe est soit stocké au sein de la ferritine, soit libéré dans le plasma et cela selon l'état des réserves en fer et l'activité érythropoïétique, triggers principaux de son absorption intestinale. Le passage du Fe dans la circulation se fait via la ferroportine (un transporteur transmembranaire localisé au niveau de la membrane basale des entérocytes et la membrane des macrophages) après sa reconversion à l'état ferrique par l'héphaestine (céruloplasmine au niveau des hépatocytes ou des macrophages) (8, 13).

Le processus d'absorption du fer héminique est moins bien connu, les transporteurs du fer héminique au niveau de l'entérocyte n'ayant pas encore été identifiés (4).

## 2.2 Transport du fer

Une fois dans la circulation, le fer est lié à une protéine de transport, la **transferrine (Tf)** qui, en condition physiologique, est saturée avec du fer à environ 30%. Quand la quantité de fer plasmatique excède la capacité de saturation de la Tf, le fer non lié à la Tf, NTBI (non

transferrin-bound iron) est stocké au niveau hépatique et, en mineure quantité au niveau cardiaque et pancréatique, organes cibles en cas de surcharge martiale (14).

La Tf joue également un rôle important dans l'homéostasie du fer. En condition de carence de fer, sa liaison avec le récepteur TfR2 inhibe la synthèse d'**hepcidine** (principal régulateur du métabolisme du fer, cf. paragraphe 2.4) et augmente la sensibilité des précurseurs érythroïdes à l'érythropoïétine, stimulant, par conséquent, l'érythropoïèse (15).

### **2.3 Utilisation et recyclage du fer**

La captation de fer intracellulaire est effectuée :

- Dans la moelle osseuse, via la liaison du complexe Fe-Tf au récepteur TfR1 où le Fe est internalisé par un phénomène d'endocytose. Le Fe est par la suite dissocié de la Tf et transporté au niveau mitochondrial afin de former l'hème en se liant à la protoporphyrine IX via la ferrochélatase.
- Au niveau des hépatocytes, où le Fe est internalisé via les récepteurs TfR1 et TfR2, il est essentiellement stocké dans la ferritine.
- Dans les macrophages, notamment spléniques, où le Fe obtenu via la phagocytose des globules rouges sénescents est dissocié de l'hème via l'hème-oxygénase, puis retransporté dans la circulation sanguine via la céruloplasmine (4, 8).

### **2.4 Homéostasie systémique du fer**

Le principal médiateur de l'homéostasie ferrique au niveau systémique est l'hepcidine, polypeptide sécrété au niveau hépatique. L'hepcidine induit l'endocytose et la dégradation de la ferroportine en diminuant de cette façon, le transfert plasmatique du fer et par conséquent sa concentration (14) (**Figure 1**).

La synthèse d'hepcidine est dépendante de la concentration plasmatique en Fe et de l'activité de l'érythropoïèse. Elle est augmentée en cas de surcharge martiale et diminuée en cas d'hypoxie ou d'anémie.

Sa transcription est également augmentée en cas d'état inflammatoire. L'IL-6 (ainsi que potentiellement d'autres cytokines pro-inflammatoires), s'avère être un inducteur de l'expression de l'hepcidine au niveau des hépatocytes (8, 10). Une augmentation de sa concentration plasmatique est observée également lors d'insuffisance rénale (sa clearance étant diminuée).

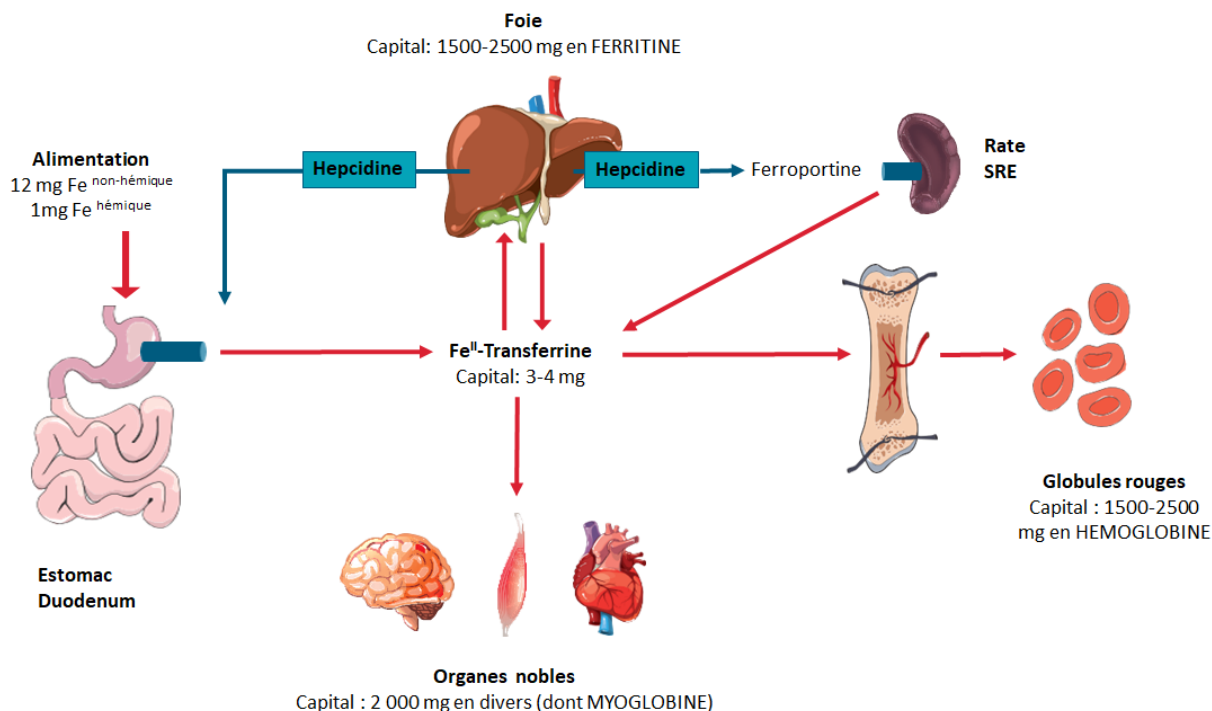


Figure 1 : Métabolisme du Fer. Adaptée de “*Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers*”, par Mattiello V. , *Rev Med Suisse* 2019 ; 15 :1-6 (11)

Au niveau moléculaire, des mutations dans le gène de la sérine-protéase 6 transmembranaire (TMPRSS6) codant pour la matriptase-2 (MT-2), empêchent la régulation négative de l'hepcidine. Les patients porteurs de cette anomalie sont donc incapables de réagir à une CF par la suppression de l'expression de l'hepcidine. Ils sont réfractaires à la substitution en fer par voie orale et présentent une réponse partielle au fer intraveineux (IRIDA ou *iron resistant iron deficiency anemia, anémie ferriprive résistante au fer*) (16).

A l'inverse, lors d'anomalies génétiques touchant le gène de l'hepcidine (HAMP) ou de ses inducteurs (HFE, récepteur de la transferrine 2 (TFR2) et hémojuvéline (HJV ou HFE2)), nous observons une inhibition de sa synthèse. La diminution des taux d'hepcidine a pour conséquence une augmentation de l'absorption de Fe alimentaire et du relargage de Fe par les macrophages avec une accumulation en fer pathologique au niveau des tissus (hémochromatose) (7, 13, 17).

Une expansion de l'érythropoïèse supprime la synthèse d'hepcidine via l'érythroferrone, hormone produite par les érythroblastes en cours de maturation via la voie de signalisation JaK2/STAT5 (14).

## 2.5 Régulation intracellulaire du fer

Au niveau intracellulaire, la régulation du métabolisme du fer est effectuée principalement par des protéines régulatrices du Fe (*Iron Regulatory Proteins*): IRP1 et IRP2 qui agissent comme senseurs de la concentration de Fe intracellulaire. Selon la concentration en Fe, en effet, les IRPs vont se lier à des séquences nucléotidiques régulatrices (IREs) de l'ARN messager destinées à la production des protéines impliquées dans le métabolisme du fer, modulant, de cette façon leur synthèse (8).

Les facteurs de transcription HIF 1 et 2 (Hypoxia-Inducible Factor 1 et 2), sont également impliqués dans l'homéostasie du Fe. Les HIF sont des dimères constitués de deux sous-unités (HIF- $\alpha$ , HIF- $\beta$ ). L'expression de l'HIF- $\alpha$  est réglée au niveau post-transcriptionnel par le taux d'O<sub>2</sub>. En présence d'O<sub>2</sub>, l'HIF- $\alpha$  est hydroxylé par la prolyl-hydroxylase (PHD) qui entraîne sa dégradation. Au contraire, en condition d'hypoxie, l'activité de la PDH est inhibée et l'HIF $\alpha$  migre au niveau nucléaire pour s'associer à l'HIF- $\beta$  (exprimé de manière constitutive). De cette façon, l'hétérodimère HIF, via la liaison à des HREs (*hypoxia responsive elements*) au niveau de certains gènes cibles, induit le codage de protéines intervenant dans la stimulation de l'érythropoïèse, dans l'angiogénèse, l'apoptose, le stress cellulaire ainsi que dans le métabolisme (18). L'HIF2a, en condition de CF, induit également l'expression de DMT1 et de la ferroportine afin d'augmenter l'absorption du fer (19).

## 3. Facteurs de risque de la carence en fer

La CF chez l'enfant est observée principalement en période néonatale, chez les enfants en âge préscolaire et à l'adolescence (surtout chez les femmes) (12, 20). L'étiologie varie en fonction de l'âge et du sexe (**Tableau 1**), et elle est principalement due à trois mécanismes clés : une insuffisance d'apports, une malabsorption ou des pertes sanguines (21, 22).

**Tableau 1 : Etiologie de la carence en fer selon l'âge**

|                              | <b>Insuffisance d'apports</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Malabsorption</b>                                                                                                                    | <b>Pertes sanguines</b>                                                                                                                                                                                                                       | <b>Autre</b>                                                |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Nouveau-nés</b>           | Anémie ferriprive maternelle<br>Diabète maternel<br>Pré-éclampsie<br>Maladie chronique maternelle<br>Tabagisme maternel<br>Clampage précoce du cordon<br>RCIU<br>Prématurité<br>Parité, grossesse gémellaire<br>Hémorragie du post partum | Malrotation intestinale/<br>volvulus<br>Chirurgie digestive                                                                             | Hémolyse<br>Prélèvements sanguins<br>Entérocolite nécrosante<br>Malrotation intestinale<br>Volvulus                                                                                                                                           | Agents stimulants<br>l'érythropoïèse<br>Génétique           |
| <b>Nourrissons 6-12 mois</b> | Allaitement maternel prolongé<br>Introduction précoce de lait de vache (< 1 année)                                                                                                                                                        | Volvulus<br>Chirurgie digestive<br>Helicobacter pylori<br>Maladie cœliaque                                                              | Intolérance aux protéines bovines<br>Volvulus<br>Invagination                                                                                                                                                                                 | Médicaments<br>Génétique                                    |
| <b>Enfant 1-4 ans</b>        | Apport en fer bas/insuffisants                                                                                                                                                                                                            | Maladie cœliaque<br>Volvulus<br>Helicobacter pylori<br>Syndrome de l'intestin court<br>Intolérances alimentaires<br>Gastrite atrophique | Gastroentérite à éosinophiles<br>Œsophagite<br>Diverticule de Meckel<br>Volvulus<br>Invagination<br>Infections parasitaires<br>Polypes<br>Angiomes<br>Hémolyse<br>Télangiectasie hémorragique héréditaire                                     | Médicaments<br>Génétique                                    |
| <b>Enfant 5-12 ans</b>       | Apport en fer bas/insuffisants                                                                                                                                                                                                            | Maladie cœliaque<br>Volvulus<br>Helicobacter pylori<br>Syndrome de l'intestin court<br>Gastrite atrophique                              | Diverticule de Meckel<br>Infections parasitaires<br>Polypes<br>Angiomes<br>Hémolyse<br>Télangiectasie hémorragique héréditaire<br>Hémosidérose pulmonaire idiopathique<br>Pathologies rénales/ immunologiques/ rhumatologiques                | Médicaments<br>Génétique                                    |
| <b>Adolescents</b>           | Végétarisme/<br>véganisme<br>Trouble du comportement alimentaire                                                                                                                                                                          | Maladie cœliaque<br>Helicobacter pylori<br>Syndrome de l'intestin court<br>Gastrite atrophique                                          | Ménorragies<br>Maladies inflammatoires chroniques intestinales<br>Infections parasitaires<br>Œsophagite<br>Polypes<br>Angiomes<br>Hémolyse<br>Télangiectasie hémorragique héréditaire<br>Pathologies rénales/ immunologiques/ rhumatologiques | Activités sportives d'endurance<br>Médicaments<br>Génétique |

## 4. Symptômes de la CF

Compte tenu de l'ubiquité de fer dans l'organisme, un grand nombre de symptômes peut être associé à une CF avec anémie (CFA) ou sans anémie (CF-A). Les manifestations cliniques dépendent de l'âge, de la présence et de la gravité de l'anémie, des comorbidités et de la vitesse d'apparition de la carence (23). Les différents symptômes associés à la CF sont détaillés dans les articles dont la présente thèse fait l'objet (5, 11). En présence d'anémie, la majorité de ces symptômes peuvent être attribués à une diminution de l'apport d'oxygène aux différents organes et tissus, bien qu'il y ait une évidence de plus en plus importante d'un rôle direct de la CF dans certaines manifestations cliniques observées chez les enfants atteints de cette pathologie (24).

La littérature récente montre en effet, que la fatigue, une intolérance à l'effort ou une intolérance au froid pourraient être liées à l'altération de la respiration mitochondriale tandis que des anomalies de la réplication de l'ADN et du cycle cellulaire pourraient contribuer à l'apparition de lésions orales, une perte de cheveux ainsi que des anomalies unguéales (6).

Au niveau neurologique, le fer joue un rôle crucial dans le développement cognitif des enfants et des adolescents. Des essais précliniques ont montré qu'une CF précoce, avant la naissance ou dans les premiers mois de vie, interfère avec plusieurs processus neurodéveloppementaux tels que la myélinisation, la dendritogenèse, la synaptogenèse, la neurotransmission et le neurométabolisme (25, 26). Chez l'enfant, la CF peut donc potentiellement altérer le développement psychomoteur, entraînant des déficits cognitifs, visuels et/ou d'audition. Des troubles de l'attention et de la mémoire avec une baisse des performances scolaires et/ou des troubles du comportement, ont également été décrits chez les enfants atteints de CF (6, 25, 26). La gravité du tableau clinique est dépendante de l'âge d'apparition de la CF, de sa durée, de sa gravité ainsi que de la présence d'anémie (27). Le rôle de la CF dans la pathogenèse d'autres pathologies neurologiques (SJSR, spasmes du sanglot) est également à considérer compte tenu d'un bénéfice de la substitution martiale dans ces conditions, même si la physiopathologie reste à préciser (5).

Au niveau immunologique, la CF conduit *in vitro* à une inhibition de la maturation, de la prolifération et de l'activation des lymphocytes avec une altération de l'immunité cellulaire.

Le fer est un cofacteur connu dans la synthèse de la myéloperoxydase et de l'oxyde nitrique synthase, qui est impliqué dans l'éradication de germes pathogènes (6). Sur le plan clinique, une possible augmentation du risque infectieux reste actuellement controversée (28). Des études ultérieures randomisées contrôlées axées sur des enfants avec CF sont nécessaires pour clarifier

la causalité directe de la CF ou les bénéfices de la substitution martiale sur la susceptibilité aux infections.

## 5. Diagnostic de la CFA et de la CF-sA

### 5.1 Diagnostic biologique de la CF

La mesure de la ferritine sérique (FS) est actuellement considérée comme le test non invasif le plus sensible et spécifique pour le diagnostic de la CF. En effet, le taux de FS reflète la concentration intracellulaire de Fe (15). D'autres méthodes sont disponibles et utilisées en pratique clinique pour le diagnostic de la CF avec ou sans anémie. Leur utilisation, conjointement à la FS, permet d'identifier la présence d'une atteinte fonctionnelle (carence en fer sans anémie - CF-sA installée) pouvant, si négligée, conduire à une atteinte de l'érythropoïèse avec donc apparition d'anémie. (**Tableau 2**) (11). Des normes pédiatriques par groupe d'âge sont validées pour la plupart de ces analyses, bien que nous puissions observer des variations en fonction de l'ethnie ou des différents laboratoires (12, 29).

**Tableau 2 : Diagnostic d'une carence en fer avec ou sans anémie (11)**

| Test                              | Carence en fer |                 |    |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|----|
|                                   | Latente        | CF-sA installée | AF |
| Hb (g/L)                          | N              | N               | ↓  |
| MCV (fL)                          | N              | N               | ↓  |
| MCHC (g/L)                        | N              | N               | ↓  |
| MCH (pg)                          | N              | N               | ↓  |
| Ferritine (µg/L)                  | ↓              | ↓ ou N ou ↑     | ↓  |
| Saturation de la transferrine (%) | N              | ↓               | ↓  |
| sTfR (mg/L)                       | N              | ↑               | ↑↑ |
| ZPP (µg/dl ou µmol/mol hème)      | N              | ↑               | ↑↑ |
| CHr ou RET-He (pg)                | N              | ↓               | ↓  |

**CF-sA**: carence en Fer sans anémie; **AF** :anémie ferriprive, **Hb** : Hémoglobine , **MCV** : Volume corpusculaire moyen , **MCHC** : Concentration d'hémoglobine corpusculaire moyenne , **MCH** : Hémoglobine corpusculaire moyenne, **sTfR** :Récepteur soluble de la transferrine, **ZPP** : Protoporphyrine liée au zinc, **CHr ou RET-He** : Concentration d'hémoglobine réticulocytaire, **N**, dans la norme, ↓: diminué ; ↓↓ : très diminué ; ↑ augmenté; ↑↑très augmenté.



## 5.2 Diagnostic étiologique de la CF

La CF du petit enfant et de l'adolescent est dans la majorité de cas d'origine « fonctionnelle », c'est à dire liée à l'augmentation des besoins en fer dans le cadre de la croissance et du développement. D'autre part, chez les filles pubères, une spoliation liée au cycle menstruel peut accentuer ce phénomène.

Lors d'une CF d'origine fonctionnelle, des analyses complémentaires (en dehors du bilan martial décrit ci-dessous) sont rarement nécessaires. Des analyses complémentaires sont toutefois recommandées en cas de persistance de CF malgré une substitution orale bien tolérée chez un patient avec une bonne compliance au traitement durant minimum trois mois, afin de rechercher des comorbidités ou des pathologies sous-jacentes (15, 21). Il s'avère donc parfois nécessaire d'exclure des hémoglobinopathies, une aplasie médullaire, un syndrome myélodysplasique et une carence en vitamine B12 ou en folates (5). Chez les adolescentes avec ménorragie, un bilan d'hémostase à la recherche d'une coagulopathie est également recommandé par les experts dans le domaine (30).

En cas d'absence évidente de pathologie sous-jacente, et conformément aux recommandations pour la prise en charge d'une carence martiale chez l'adulte, une maladie gastro-intestinale doit être recherchée ; en effet une origine digestive est de plus en plus reconnue comme une cause importante de CF inexplicquée (31).

En cas de suspicion d'une CF d'origine génétique, le diagnostic est posé par une analyse génétique ciblée (16).

## 6. Traitement

### 6.1 Traitement martial oral

La substitution en fer par voie orale est efficace dans la majorité des cas chez les enfants atteints de CF. Toutefois, avant de débiter une substitution martiale, la majorité des experts recommande d'améliorer l'apport alimentaire en fer, en éduquant l'enfant et sa famille et en fournissant des recommandations nutritionnelles (24, 32, 33). Différents produits sont disponibles sur le marché en Suisse, comme indiqué dans le **Tableau 3** (5).

Le traitement entérale est globalement bien toléré, des effets secondaires sont néanmoins fréquemment rapportés tels que nausées, douleurs abdominales et/ou troubles du transit ainsi que dyspepsie (liée probablement à une toxicité directe du fer sur la muqueuse gastro-

intestinale, en lien avec ses propriétés d'oxydoréduction) limitant l'adhérence au traitement. Des effets secondaires graves sont très rarement observés ([www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)).

**Tableau 3 : Produits à base de fer po disponibles en Suisse**

| Produit         | Société Pharmaceutique | Composition                               | Forme galénique       | Posologie (Fe)               |
|-----------------|------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Aktiferrin      | Mepha                  | Sulfate de Fe 2+                          | Capsules              | 34 mg                        |
|                 |                        |                                           | Gouttes               | 1 ml = 10 mg =<br>13 gouttes |
| Tardyferon      | Pierre Fabre           | Sulfate de Fe 2+                          | Comprimés retard      | 80 mg                        |
| Maltofer        | Vifor                  | Complexe d'hydroxyde de Fe 3+ polymaltose | Sirop                 | 1 ml = 100 mg                |
|                 |                        |                                           | Gouttes               | 1 ml = 50 mg =<br>20 drops   |
|                 |                        |                                           | Comprimés pelliculées | 100 mg                       |
|                 |                        |                                           | Comprimés à croquer   | 100 mg                       |
| Duofer          | Andreabal              | Fe 2+,<br>Acide ascorbique                | Comprimés pelliculées | 69 mg                        |
| Ferrum Hausmann | Vifor                  | Fumarate de Fe 2+                         | Capsules              | 100 mg                       |

## 6.2 Traitement martial intraveineux (iv)

La substitution martiale iv est utilisée désormais depuis les années 50 avec d'excellents résultats en termes d'efficacité. Nombreux essais cliniques montrent, après substitution iv, des taux d'Hb et des indices globulaires supérieurs à ceux obtenus après substitution orale (24, 34, 35).

En plus, la thérapie ferrique iv permet d'éviter des problèmes d'adhérence liés au goût et aux effets secondaires gastro-intestinaux.

Deux produits sont disponibles en Suisse :

- Fer saccharose (**Venofer®**, Vifor), autorisé dès l'âge de trois ans
- Fer carboxymaltose (**Ferinject®**, Vifor), autorisé dès l'âge de 18 ans en Suisse, et dès 14 ans en Europe

La quantité de fer à substituer est basée sur le poids du patient et doit être calculée selon la formule de Ganzoni ([www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)) :

**Déficit total en fer [mg] = Dose totale cumulée = Poids corporel [kg]**

×

**(Hb cible - Hb mesurée) [g/dL]**

x

**2,4 + réserves en fer [mg]**

**Hb cible et réserves en fer :**

**Poids corporel < 35 kg : Hb cible 13 g/dL ; réserves de fer : 15 mg/kg**

**Poids corporel > 35 kg : Hb cible 15 g/dL ; réserves de fer : 500 mg**

*Par exemple chez un enfant pesant 20 kg avec une Hb mesurée à 90 g/L et une CF confirmée, le déficit total en fer est calculé comme suit :*

$$\begin{aligned} \text{Poids : } 25 \text{ (kg)} \times [\text{Hb cible (13g/dl)} - \text{Hb mesurée (90 g/L} = 9 \text{ g/dl)}] &= 4 \text{ g/dL} = 100 \text{ [Kg]}[\text{g/dL}] \\ 100 \times 2.4 &= 240 + [\text{réserves en fer (15 mg /kg soit } 15 \times 25) = 375 \text{ mg}] \\ \mathbf{240 + 375} &= \mathbf{615 \text{ mg}} \end{aligned}$$

Chez l'enfant, l'emploi des produits ferriques intraveineux en première ligne est désormais bien reconnu en cas de **maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)** (36-39) ou **d'insuffisance rénale chronique** (40-48).

Plusieurs auteurs rapportent également l'efficacité de la substitution martiale intraveineuse chez l'enfant et l'adolescent comme stratégie de seconde intention (après échec d'un traitement martial oral) en cas de **malabsorption** ou en cas de **troubles neurologiques/développementaux** entraînant une limitation des apports alimentaires (49-52).

Le traitement par fer iv est recommandé également dans le traitement du **syndrome des jambes sans repos (SJSR)** chez l'enfant après échec d'une substitution orale ou en cas de comorbidités significatives (53, 54).

Concernant la **sécurité** du fer IV, la plupart des données proviennent d'études effectuées chez l'adulte. Au cours de la dernière décennie, nous assistons toutefois à une augmentation très significative des preuves soutenant la sécurité des produits de fer parentéraux également chez les enfants (43, 49, 55). Il s'agit, néanmoins, principalement de données récoltées de façon rétrospective.

Nous pouvons mentionner que l'incidence rapportée des effets secondaires, principalement des réactions anaphylactiques, avec les produits de nouvelle génération, est nettement inférieure à celle rapportée avec des produits des générations précédentes (tels que les dextrans de haut poids moléculaire) (56). Certaines précautions sont pourtant requises lors de l'administration des préparations en fer iv. Des recommandations ont été publiées afin de minimiser les risques de réaction anaphylactique liés aux produits en fer parentéraux et comportent :

- la prescription du produit par un spécialiste expérimenté ayant établi une indication après un bilan clinique et paraclinique,
- une surveillance des paramètres vitaux dans une structure équipée de dispositifs et d'infrastructures de réanimation adéquats et spécifiques à la pédiatrie (33, 57).

Les effets secondaires immédiats d'une perfusion iv de fer peuvent être des nausées, vomissements, maux de tête, bouffées vasomotrices, myalgies, prurit, arthralgies ainsi que des douleurs dorsales et thoraciques ([www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)). Une hypophosphatémie peut également être observée (58).

Toujours chez l'adulte, la persistance remarquable de taux de FS très élevés (> 500 mcg/L) pendant les deux semaines suivantes l'administration de fer (carboxymaltose) semble être sans conséquence (5).

Concernant la toxicité du fer iv à long terme, les seules données disponibles proviennent d'études effectuées chez des patients adultes hémodialysés. Dans cette population, des nombreuses analyses ont montré l'absence de morbidité à long terme ou un risque infectieux augmenté (59-61).

Des essais cliniques prospectifs randomisés se révèlent donc déterminants pour mieux évaluer la sécurité du traitement martial intraveineux chez l'enfant.

## Méthodes

L'élaboration de cette thèse de doctorat correspond à une mise à jour des données probantes sur la carence en fer chez l'enfant et l'adolescent.

Ce travail représente les résultats d'une revue extensive de la littérature sur le sujet, ayant débuté en 2018 et ayant abouti en février 2019 à la rédaction d'une publication dans la Revue Médicale Suisse (11). Pour cette première publication, une revue de littérature a été effectuée dans Pubmed/Medline, en utilisant les mots-clés principaux suivants : « iron deficiency » ou « iron », « children » ou « adolescents ». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants « development », « sport », « growth », « immunity » ou « immune system », « diagnosis », « treatment » ou « therapy ». Des recherches supplémentaires ont été effectuées sur les références identifiées en examinant les revues de la littérature ainsi que par le biais d'une recherche manuelle. Nous avons limité la recherche aux articles écrits en anglais ou en français.

Parallèlement, j'ai intégré un groupe de travail de 5 hématologues suisses, délégué par le PHWG de la SPOG. Nous nous sommes réunis en présentiel à plusieurs reprises, en 2018 et 2019, afin d'identifier, examiner et interpréter toutes les données disponibles sur le diagnostic et le traitement de la CF chez les enfants (âgés de 0 à 18 ans) avec ou sans anémie. Une recherche documentaire a été effectuée dans la base de données «US National Library of Medicine/MEDLINE ». Nous avons limité la recherche aux articles écrits en anglais, français allemand et italien tandis que les documents dans d'autres langues n'ont pas été pris en compte, en raison de l'impossibilité d'intégrer le contenu de manière appropriée. Les publications ont été recueillies par les auteurs en fonction de leur pertinence. Les rapports ont été lus par le groupe d'experts et discutés lors de réunions en présentiel, avant l'écriture d'une publication, avec un résumé du contenu, des preuves et des recommandations de prise en charge de la CF chez l'enfant (5). Les deux publications citées constituent la base de mon travail.

De plus, en 2021, j'ai réalisé un travail de revue ultérieure, afin de mieux comprendre les mécanismes systémiques, cellulaires et moléculaires réglant l'homéostasie du fer pouvant potentiellement conduire à des changements importants dans la prise en charge de la CF chez l'adulte et l'enfant dans le futur. Le résultat de ce travail de révision est résumé dans le Chapitre 2 de l'Introduction (« Métabolisme et homéostasie du fer »).

Par contre, cette thèse ne peut pas être définie comme une revue systématique de la littérature, en l'absence de méthodologie scientifique systématisée dans l'identification, la sélection et l'analyse des études reportées.

## Discussion

Les deux revues de la littérature, présentées comme publications originales de ce travail de thèse, ont permis de d'accomplir un état des lieux des connaissances actuelles sur la CF chez l'enfant et l'adolescent. Elles fournissent des recommandations cliniquement applicables permettant d'harmoniser les pratiques de prise en charge de la CF sur le territoire national et de mieux guider les pédiatres face à des diagnostics difficiles. L'analyse des données scientifiques émergentes sur la CF a permis toutefois d'identifier d'importants points de discussion quant à la meilleure stratégie à adopter dans le diagnostic et le traitement de la carence en fer, avec ou sans anémie, comme soulignés par des nombreux experts dans le domaine (14, 24, 62, 63).

***Sur le plan diagnostique***, quel test de laboratoire privilégier dans le diagnostic de la CF chez l'enfant, reste un sujet de discussion.

En effet, bien que nous ayons à disposition un panel de nombreux tests pour le diagnostic de la CF, la difficulté principale pour les cliniciens s'avère être la correcte interprétation de ces résultats, tenant compte également du contexte clinique du patient (62).

En pratique clinique, face à une suspicion de CF, un dosage de la **FS** est en général effectué en première intention et il est souvent associé à une formule sanguine afin de mettre en évidence la présence d'une anémie (6, 64). En l'absence de comorbidité, un taux de FS diminué permet d'établir un diagnostic de CF, même en l'absence d'anémie. En plus, la concentration de FS est le marqueur le plus précoce de la CF ; elle est également peu coûteuse et peut être réalisée avec une très petite quantité de sang provenant d'un échantillon capillaire. Toutefois, bien que de nombreuses études et la plupart des laboratoires définissent généralement une FS diminuée à des niveaux inférieurs à 12-40 µg/L dans la population générale (56), les intervalles utilisés dans les essais cliniques n'ont pas été standardisés (65, 66), ce qui rend la comparaison des résultats de la FS provenant de différents laboratoires très complexe. Pour les enfants âgés de 1 à 3 ans, l'Académie américaine de pédiatrie recommande un seuil de FS < 10-12 µg/L pour la définition de la CF (67). Cependant, des études récentes suggèrent que la précision diagnostique de la FS pourrait être améliorée chez les enfants en âge préscolaire en augmentant ce seuil à environ 20 µg /L (68, 69).

L'interprétation des taux de FS s'avère encore plus difficile en cas de pathologie inflammatoire aiguë ou chronique concomitante, car la FS est une protéine de phase aiguë et peut être augmentée durant des semaines, pendant et après une infection ou une inflammation (54).

L'utilisation de tests diagnostiques complémentaires est donc parfois nécessaire afin de mieux évaluer la présence et la sévérité d'une CF. En pratique clinique, la concentration d'hémoglobine réticulocytaire, la saturation en fer de la transferrine, le récepteur soluble de la transferrine et la protoporphyrine liée au zinc s'avèrent être de bons indicateurs d'une CF fonctionnelle indiquant une atteinte de l'érythropoïèse (**Tableau 2**). Malheureusement, ces tests peuvent être coûteux et ne sont pas toujours disponibles. De plus, ces paramètres ne permettent pas toujours d'effectuer un diagnostic différentiel en présence de pathologies sus-jacentes ou concomitantes. Il s'avère donc nécessaire d'interpréter ces résultats d'une manière critique et en tenant compte de la globalité du tableau clinique du patient.

**Le fer sérique et la saturation en fer de la transferrine**, par exemple, comme la FS, sont perturbés en présence d'un état inflammatoire sous-jacent. De plus, le fer sérique est soumis à des variations circadiennes, sa concentration est dépendante de l'alimentation et est augmentée en cas d'hémolyse. Pour cela, la mesure du fer sérique n'est plus utilisée en pratique clinique, que pour calculer la saturation de la transferrine (70). La **protoporphyrine liée au zinc (ZPP)**, bien que très sensible dans la détection d'une CF, est également augmentée en cas d'anémie sidéroblastique congénitale ou de saturnisme (5). Il faut toutefois mentionner que ces deux dernières conditions s'avèrent être des pathologies très rares et qui nécessitent une prise en charge spécialisée.

Afin de mieux différencier l'anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire, certains auteurs recommandent le dosage concomitant du **récepteur sérique soluble de la transferrine (sTfR)**. Le sTfR dérive de la protéolyse du récepteur membranaire de la transferrine ; en cas de CF, la synthèse des récepteurs de la transferrine est augmentée, ce qui entraîne une élévation correspondante du sTfR. Un avantage substantiel de la mesure du sTfR, par rapport aux autres tests, est qu'il semble être moins influencé par l'inflammation en cours (23). Cependant, ce test n'est pas disponible dans tous les laboratoires cliniques, il est plutôt cher et la non-standardisation de la mesure constitue, encore une fois, un inconvénient majeur (24).

Dans les situations où un état inflammatoire ou une infection sont d'emblée cliniquement suspectés, un dosage de la protéine C-réactive (CRP) ou de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS), peut également s'avérer utile.

Un nouveau marqueur très intéressant pour un dépistage précoce de la CF, avec ou sans anémie, est l'analyse de la **concentration d'hémoglobine réticulocytaire (CHr ou RET-He)**. Le CHr est considéré comme un marqueur en temps réel de la CF, car les réticulocytes ne restent dans le sang que pendant 1 à 2 jours. C'est un test très sensible et économique, disponible chez la plupart des analyseurs hématologiques de nouvelle génération (29, 71). Ce paramètre porte des noms différents selon la marque de l'analyseur (c'est-à-dire "RET-He" pour les machines



Systemex, ou "CHr" pour les machines ADVIA). Son augmentation rapide (dès 48 -72 heures), après introduction d'une substitution martiale, s'avère être un outil très précieux dans l'évaluation de la réponse au traitement ferrique (63).

Parmi les tests diagnostiques émergents, le plus prometteur serait le dosage de l'**hepcidine sérique** (72). Ce test pourrait s'avérer particulièrement intéressant pour le dépistage de l'IRIDA au lieu d'une analyse génétique en première intention. Une étude pilote évoque la possibilité que le dosage d'hepcidine puisse prédire la réponse à une substitution martiale orale chez des patients avec une CF sans anémie et donc identifier précocement les patients résistants au fer per os (73). Ces résultats devront être vérifiés dans des études ultérieures à plus large échelle.

Son utilisation potentielle dans le diagnostic de l'anémie inflammatoire, nécessite également une validation ultérieure (14, 74, 75).

***D'un point de vue thérapeutique***, le choix de la thérapie martiale orale par rapport à la thérapie martiale intraveineuse, comme traitement de première ligne, soulève des controverses dans la communauté scientifique.

La plupart des experts du domaine préconise la substitution martiale orale comme traitement de première intention, sauf contre-indication, comme discuté plus en détail dans les manuscrits originaux (5, 11). La compliance au traitement per os est néanmoins fortement impactée par une toxicité gastro-intestinale, qui en limite son utilisation. Des données récentes, provenant d'études réalisées chez l'adulte, suggèrent qu'une substitution orale en fer à jour alterné pourrait réduire les effets secondaires gastro-intestinaux tout en gardant la même efficacité (76-78). Sur le plan physiologique, une prise, à jour alterné, permettrait d'éviter le pic physiologique de l'hepcidine, en augmentant par conséquent l'absorption fractionnelle du fer (79). Des études similaires sur une population pédiatrique pourraient contribuer à un changement significatif dans la prise en charge de la CF chez l'enfant. Dans le même registre, le développement de nouvelles formulations orales de fer avec une meilleure tolérance gastro-intestinale pourrait permettre à davantage de patients de bénéficier d'un traitement martial oral (24).

En ce qui concerne les **préparations parentérales à base de fer**, bien que l'emploi des produits de nouvelle génération ait fait ses preuves en termes d'efficacité et sécurité chez l'adulte, l'évidence scientifique de son utilisation en pédiatrie reste limitée essentiellement à des études rétrospectives (36, 49, 50, 52).

Très débattue est également l'utilisation des préparations de fer intraveineux chez les **jeunes athlètes**. La Société suisse de médecine du sport a examiné le métabolisme du fer chez les athlètes et a défini des valeurs seuils spécifiques suggérant une CF, mais s'est abstenue de recommander autre chose que le fer oral (80).

De plus, chez le nouveau-né et le jeune enfant, l'induction possible par les produits intraveineux à base de fer, d'un stress oxydatif et de lésions tissulaires, fait également l'objet d'un débat, ce qui rend l'utilisation du fer iv dans cette population très controversée (81).

Enfin, l'impact potentiel d'administration du traitement par fer iv à long terme ou à doses répétées, est actuellement encore inconnu.

## Conclusions

La carence en fer, avec ou sans anémie, est un domaine en constante évolution, surtout les 20 dernières années, suite au développement des connaissances des mécanismes physiopathologiques réglant le métabolisme du fer.

Les articles faisant l'objet de cette thèse de doctorat, ont permis de rédiger des recommandations de prise en charge de la CF en âge pédiatrique, basées sur les meilleures données scientifiques actuellement disponibles. Nombreuses questions restent néanmoins encore non résolues, à ce jour.

Sur le plan diagnostique, des études à plus grande échelle s'avèrent nécessaires afin d'évaluer l'utilité du dosage de l'hepcidine sérique dans le diagnostic de la CF, notamment en présence d'inflammation, comorbidité très fréquente en âge pédiatrique.

Sur le plan thérapeutique, le développement de nouvelles molécules orales avec une meilleure tolérance gastro-intestinale pourrait à l'avenir permettre d'améliorer de façon drastique la compliance au traitement et donc l'efficacité d'une substitution martiale orale.

En ce qui concerne la substitution en fer par voie intraveineuse, des études prospectives sur la sécurité du traitement, notamment sur la toxicité à long terme, pourraient permettre de modifier les indications de la thérapie ferrique intraveineuse chez l'enfant et l'adolescent. En plus, l'amélioration de la compréhension de certains mécanismes moléculaires du réglage intracellulaire de fer, pourrait, dans le futur, ouvrir la porte à la découverte de traitements ciblés. Une meilleure précision dans le diagnostic et l'augmentation du spectre des possibilités thérapeutiques dans le domaine, permettrait donc une prise en charge personnalisée et potentiellement plus efficace et sécuritaire des enfants atteints de CF, avec ou sans anémie.

## Bibliographie

1. WHO. Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children  
WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland  
2016.
2. Verga ME, Widmeier-Pasche V, Beck-Popovic M, Pauchard JY, Gehri M. Iron deficiency in infancy: is an immigrant more at risk? *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14065.
3. van der Merwe LF, Eussen SR. Iron status of young children in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1663S-71S.
4. Stuart H. Orkin DGN, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel Lux Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood  
8th Edition. Philadelphia, Pa : Saunders2015.
5. Mattiello V, Schmutz M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R, Group SPHW. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr.* 2020;179(4):527-45.
6. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):81-93.
7. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1:S6-S20.
8. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2014;844:201-25.
9. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1986-95.
10. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105-31.
11. Mattiello V, Sizonenko S, Baleyrier F, Bernard F, Diezi M, Renella R. [Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers]. *Rev Med Suisse.* 2019;15(638):376-81.
12. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007;370(9586):511-20.
13. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:69-85.
14. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017;31(4):225-33.

15. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:8-13.
16. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014;123(3):326-33.
17. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-33.
18. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest.* 2007;117(7):1926-32.
19. Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019;133(1):18-29.
20. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2010;9:4.
21. Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, Chen JS, Lin CH. The etiology and treatment outcome of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(4):282-5.
22. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med.* 2015;373(5):485-6.
23. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907-16.
24. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70.
25. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1468S-72S.
26. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010;13(2):54-70.
27. Vallee L. [Iron and Neurodevelopment]. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S):5S18-5S22.
28. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ.* 2002;325(7373):1142.
29. Thuret I. [Biological diagnosis of iron deficiency in children]. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S):5S6-5S13.
30. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM. Iron Deficiency Anemia in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(2):247-50.

31. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, helicobacter pylori, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol.* 2009;46(4):339-50.
32. Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):119-29.
33. Powers JM, O'Brien SH. How I approach iron deficiency with and without anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(3):e27544.
34. Keeler BD, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017;104(3):214-21.
35. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013;347:f4822.
36. Carman N, Muir R, Lewindon P. Ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency in pediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):28-34.
37. Papadopoulos M, Patel D, Korologou-Linden R, Goto E, Soondrum K, Fell JME, et al. Safety and efficacy of parenteral iron in children with inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):694-9.
38. Stein RE, Plantz K, Maxwell EC, Mamula P, Baldassano RN. Intravenous Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):e51-e5.
39. Valerio de Azevedo S, Maltez C, Lopes AI. Pediatric Crohn's disease, iron deficiency anemia and intravenous iron treatment: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(1):29-33.
40. Gillespie RS, Symons JM. Sodium ferric gluconate for post-transplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(1):43-6.
41. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):662-6.
42. Leijn E, Monnens LA, Cornelissen EA. Intravenous iron supplementation in children on hemodialysis. *J Nephrol.* 2004;17(3):423-6.
43. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(1):11-6.

44. Morgan HE, Holt RC, Jones CA, Judd BA. Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1963-5.
45. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):548-58.
46. Warady BA, Zobrist RH, Finan E, Ferrlecit Pediatric Study G. Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):553-60.
47. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E, Ferrlecit Pediatric Study G. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1320-7.
48. Warady BA, Kausz A, Lerner G, Brewer ED, Chadha V, Brugnara C, et al. Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):655-61.
49. Boucher AA, Pfeiffer A, Bedel A, Young J, McGann PT. Utilization trends and safety of intravenous iron replacement in pediatric specialty care: A large retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26995.
50. Cray SE, Hall K, Buchanan GR. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(4):615-9.
51. Mantadakis E, Roganovic J. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in children and adolescents with iron deficiency anemia. *J Pediatr.* 2017;184:241.
52. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr.* 2017;180:212-6.
53. Allen RP, Picchiatti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 2018;41:27-44.
54. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9.
55. Powers JM, McCavit TL, Buchanan GR. Management of iron deficiency anemia: a survey of pediatric hematology/oncology specialists. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(5):842-6.

56. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1585-94.
57. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014;99(11):1671-6.
58. Harris RE, Armstrong L, Curtis L, Garrick V, Gervais L, Tayler R, et al. Severe hypophosphataemia following ferric carboxymaltose infusion in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(4):324-6.
59. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1623-32.
60. 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):457-61.
61. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3070-80.
62. Low MS, Grigoriadis G. Iron deficiency and new insights into therapy. *Med J Aust.* 2017;207(2):81-7.
63. Tong S, Vichinsky E. Iron Deficiency: Implications Before Anemia. *Pediatr Rev.* 2021;42(1):11-20.
64. Polin V, Coriat R, Perkins G, Dhooge M, Abitbol V, Leblanc S, et al. Iron deficiency: from diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis.* 2013;45(10):803-9.
65. Bohn MK, Higgins V, Asgari S, Leung F, Hoffman B, Macri J, et al. Paediatric reference intervals for 17 Roche cobas 8000 e602 immunoassays in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(12):1968-79.
66. Rubeor A, Goojha C, Manning J, White J. Does Iron Supplementation Improve Performance in Iron-Deficient Nonanemic Athletes? *Sports Health.* 2018;10(5):400-5.
67. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of P. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040-50.
68. Abdullah K, Birken CS, Maguire JL, Fehlings D, Hanley AJ, Thorpe KE, et al. Re-Evaluation of Serum Ferritin Cut-Off Values for the Diagnosis of Iron Deficiency in Children Aged 12-36 Months. *J Pediatr.* 2017;188:287-90.



69. Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e572-e82.
70. Waldvogel Abramowski S, Favrat B, Vaucher P, Cornuz J, Tissot JD. [Diagnostic markers of iron deficiency: which should we choose?]. *Rev Med Suisse.* 2013;9(373):380-3.
71. Vazquez-Lopez MA, Lopez-Ruzafa E, Ibanez-Alcalde M, Martin-Gonzalez M, Bonillo-Perales A, Lendinez-Molinos F. The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1-16 years. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):41-9.
72. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127(23):2809-13.
73. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(2):97-101.
74. Enko D, Wagner H, Kriegshauser G, Kimbacher C, Stolba R, Worf E, et al. Hepcidin-25 vs. conventional clinical biomarkers in the diagnosis of functional iron deficiency. *Eur J Haematol.* 2015;95(6):507-13.
75. Biasiotto G, Camaschella C, Forni GL, Polotti A, Zecchina G, Arosio P. New TFR2 mutations in young Italian patients with hemochromatosis. *Haematologica.* 2008;93(2):309-10.
76. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524-e33.
77. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020;105(5):1232-9.
78. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD009997.
79. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981-9.

80. Clenin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, et al. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14196.
81. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):27-42.

# Annexes

## Publications originales

### Annexe 1

Mattiello V, Sizonenko S, Baleyrier F, Bernard F, Diezi M, Renella R  
*Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers.*  
Rev Med Suisse. 2019 Feb 13;15 (638):376-381.

### Annexe 2

Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R; SPOG Pediatric Hematology Working Group.  
*Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group.*  
Eur J Pediatr. 2020 Apr;179(4):527-545. doi: 10.1007/s00431-020-03597-5. Epub 2020 Feb 4.

# Carence en fer avec et sans anémie chez l'enfant: brève mise à jour pour le praticien

Dr VENERANDA MATTIELLO<sup>a</sup>, Pr STÉPHANE SIZONENKO<sup>b</sup>, Drs FRÉDÉRIC BALEYDIER<sup>a</sup>, FANETTE BERNARD<sup>a</sup>, MANUEL DIEZI<sup>c</sup> et RAFFAELE RENELLA<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2019; 15: 376-81

La carence en fer sans anémie (CF-sA) est le déficit nutritionnel le plus répandu. Les symptômes plus fréquemment observés chez l'enfant et l'adolescent sont une fatigue, un retard de développement psychomoteur et une diminution des performances scolaires et sportives. Une substitution martiale s'avère efficace dans l'amélioration de ces symptômes chez le grand enfant et l'adolescent. Chez l'enfant d'âge inférieur à deux ans, il n'existe actuellement pas d'évidence de l'efficacité d'un traitement substitutif sur le plan du développement. Un traitement préemptif, en dehors de la prématurité ou d'un retard de croissance intra-utérin, n'est à l'heure actuelle pas justifié en considérant l'évidence disponible, et devrait être débuté uniquement suite à un diagnostic formel de carence martiale. Le traitement de première intention de la CF-sA, en l'absence de contre-indications, est le traitement oral.

## Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers

*Non anemic iron deficiency (NAID) is the most common nutritional deficiency. Symptoms more frequently observed in children and adolescents include fatigue, delayed psychomotor development as well as decreased school and athletic performances. Iron treatment is effective in improving symptoms in older children and adolescents. In children under 2 years of age, there is currently no evidence of the efficacy of substitution therapy on development. Preemptive treatment is not justified considering the available evidence beyond premature or small newborns for gestational age and should only be initiated if a diagnosis of iron deficiency is confirmed. Oral iron supplementation is the first-line treatment of NAID.*

## INTRODUCTION

La carence en fer (CF) est considérée comme la carence nutritionnelle la plus répandue, touchant, selon les données de l'OMS, plus de deux milliards de personnes. La prévalence de CF chez l'enfant et l'adolescent en Suisse n'est pas connue, mais elle est estimée entre 5 et 20% chez l'enfant en âge préscolaire et entre 8 et 20% chez les adolescents au sein des pays industrialisés.<sup>1,2</sup> L'étiologie de la CF chez l'enfant et l'adolescent varie en fonction de l'âge et du sexe et est essentiellement imputable à trois

mécanismes principaux: apports inadéquats, malabsorption et pertes sanguines (**tableau 1**).<sup>3,4</sup> Une CF d'origine génétique a été décrite dans < 1% de la population générale.<sup>5</sup>

## MÉTABOLISME DU FER

La source principale de fer de notre organisme est représentée par le fer alimentaire, qui est néanmoins absorbé en quantités minimes. Le principal régulateur de l'homéostasie du fer au niveau de notre organisme est l'hepcidine, un polypeptide sécrété au niveau hépatique, qui induit l'endocytose et la dégradation de la ferroportine (transporteur transmembranaire localisé au niveau de la membrane basale des entérocytes et la membrane des macrophages) en diminuant de cette façon, le transfert plasmatique du fer et par conséquent sa concentration (**figure 1**).

## SYMPTÔMES DE LA CARENCE EN FER

### Carence en fer et développement psychomoteur

Le fer joue un rôle crucial dans le développement cognitif de l'enfant et de l'adolescent. Des modèles expérimentaux murins et porcins ont montré qu'une CF précoce (anténatale ou durant les premiers mois de vie) est associée à une altération de plusieurs processus neurodéveloppementaux, tels que la myélinisation, la synaptogenèse et la neurotransmission, avec un retentissement sur les capacités mnésiques et le développement cérébral.<sup>6</sup> Le développement séquentiel et dynamique du cerveau fait que le moment de survenue et la durée de la CF vont influencer de manière différentielle les performances neurodéveloppementales. Chez l'enfant, ces anomalies peuvent donc se traduire par un retard de développement cognitif ou moteur, des déficits d'attention et de mémoire, des déficits visuels et auditifs, une diminution des performances scolaires ainsi que des troubles du comportement avec des effets persistants à long terme.<sup>6-8</sup> Ces effets seraient corrélés à la durée et à la sévérité de la CF, avec des conséquences plus importantes lors d'une CF précoce.<sup>9</sup> Chez l'enfant avec CF sans anémie (CF-sA), ces altérations sont moins marquées.<sup>10,11</sup> L'effet d'une substitution martiale sur l'amélioration de ces symptômes reste actuellement encore controversé, car il est possible que les rôles respectifs de l'anémie et de la carence martiale soient indissociables cliniquement.

### Nourrisson et petit enfant de moins de deux ans

Pour le nourrisson et le petit enfant de moins de deux ans, la majorité des études ne montre pas d'effet bénéfique de la supplémentation en fer sur le plan du développement cognitif.

<sup>a</sup> Service de pédiatrie générale, Département de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup> Service de développement et de croissance, Département de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14,

<sup>c</sup> Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne  
veneranda.mattiello@hcuge.ch | stephane.sizonenko@hcuge.ch  
frederic.baleyrier@hcuge.ch | fanette.bernard@hcuge.ch  
manuel.diezi@chuv.ch | raffaele.renella@chuv.ch

**TABLEAU 1** Etiologie de la carence en fer chez l'enfant et l'adolescent

Le tableau indique les causes les plus fréquentes en fonction de l'âge.  
RCIU: retard de croissance intra-utérin.

| Age                              | Etiologie                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                 |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Insuffisance d'apports                                                                                                                                                                                                                                          | Malabsorption                                                                                                                             | Pertes sanguines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Autres                                                                                                                          |
| <b>Nouveau-nés</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie ferriprive maternelle</li> <li>• Diabète maternel</li> <li>• Prééclampsie</li> <li>• Hypertension artérielle maternelle</li> <li>• Clampage précoce du cordon</li> <li>• RCIU</li> <li>• Prématurité</li> </ul> |                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémolyse</li> <li>• Prélèvements sanguins</li> <li>• Chirurgie</li> <li>• Entérocolite nécrosante</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agents stimulants l'érythropoïèse</li> </ul>                                           |
| <b>Nourrissons<br/>6-12 mois</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allaitement maternel prolongé</li> <li>• Introduction précoce de lait de vache</li> </ul>                                                                                                                              |                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolérance aux protéines bovines</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                 |
| <b>Enfants<br/>1-12 ans</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime pauvre en fer</li> </ul>                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cœliaque</li> </ul>                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroentérite à éosinophiles</li> <li>• Œsophagite</li> <li>• Diverticule de Meckel</li> <li>• Infections parasitaires</li> <li>• Polypes</li> <li>• Angiomes</li> <li>• Hémolyse</li> <li>• Téliangiectasie hémorragique</li> <li>• Pathologies rénales</li> </ul>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments</li> <li>• Génétique</li> </ul>                                            |
| <b>Adolescents</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Végétarisme</li> </ul>                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cœliaque</li> <li>• <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Gastrite atrophique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ménorragies</li> <li>• Maladies inflammatoires chroniques intestinales</li> <li>• Infections parasitaires</li> <li>• Œsophagite</li> <li>• Polypes</li> <li>• Angiomes</li> <li>• Hémolyse</li> <li>• Téliangiectasie hémorragique</li> <li>• Pathologies rénales</li> <li>• Pathologies rhumatologiques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activités sportives d'endurance</li> <li>• Médicaments</li> <li>• Génétique</li> </ul> |

Ces résultats sont confirmés par des revues systématiques de la littérature et méta-analyses récentes.<sup>10-12</sup> En revanche, de nombreux auteurs objectivent une amélioration des performances motrices après substitution martiale, bien que le sujet reste débattu.<sup>13</sup>

#### Enfants et adolescents

Chez l'enfant en âge préscolaire (deux à cinq ans), on observe une amélioration du langage et de l'attention visuelle et sélective après traitement, objectivée, par contre, uniquement chez l'enfant anémique.<sup>14</sup>

Des résultats ont été rapportés chez l'enfant plus âgé (> 7 ans) chez lequel un traitement semblerait conduire à une amélioration de l'attention et de la concentration, ainsi que du quotient intellectuel global. Aucun effet n'est néanmoins objectivé au niveau de la mémoire ou du développement moteur.<sup>15,16</sup>

Chez l'adolescent également, une CF engendrerait une diminution de la capacité d'attention et de concentration avec des impacts sur les prestations scolaires.<sup>17</sup> Encore une fois, ces anomalies sont majoritairement évidentes en présence d'une anémie.<sup>18</sup> Dans cette catégorie d'âge, une substitution martiale s'avérerait efficace, même en l'absence d'anémie, avec une amélioration de l'attention, de la concentration et de l'apprentissage verbal.<sup>19</sup>

En résumé, les données scientifiques actuellement à disposition semblent suggérer que, sur le plan cognitivo-comporte-

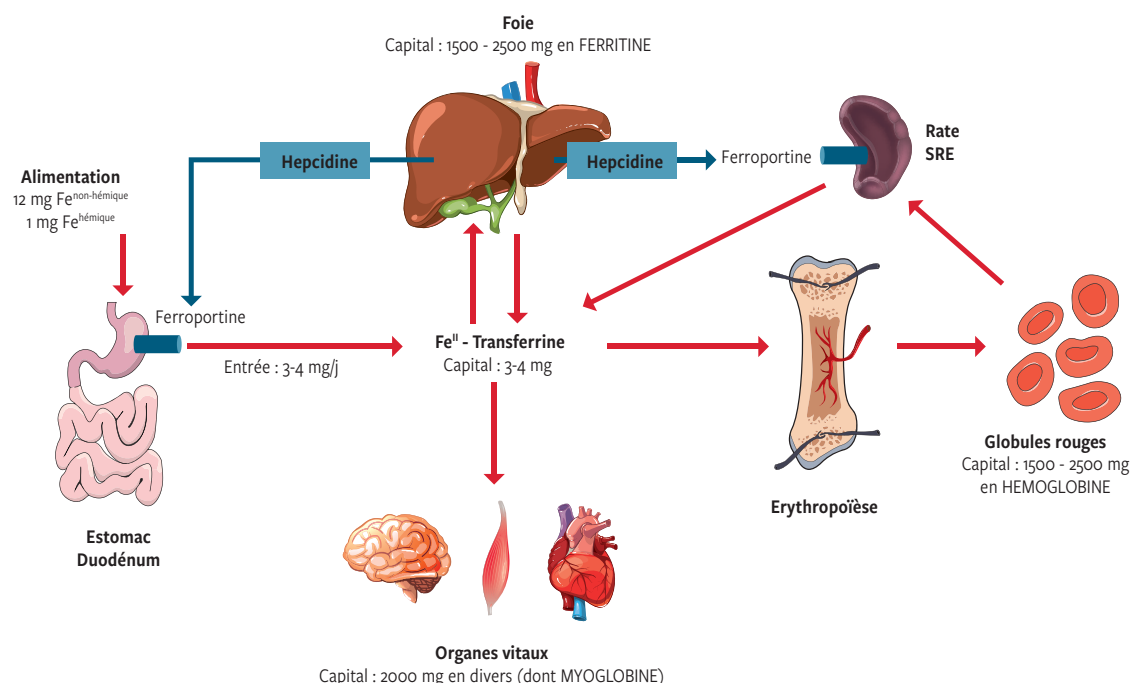
mental, les symptômes, ainsi que la réponse au traitement, seraient dépendants de l'âge, de la durée et de la sévérité de la CF, ainsi que de la présence d'une anémie. Une meilleure réponse au traitement est observée chez l'enfant anémique, âgé de plus de sept ans, avec une CF plus sévère et à la suite d'un traitement de plus longue durée.<sup>10,11</sup> Sur un plan méthodologique, il faut noter que la majorité des données sont néanmoins extrapolées d'une population hétérogène atteinte de CF, associée ou non à une anémie. Des études ultérieures randomisées-contrôlées et ciblées sur une population d'enfants avec CF-SA sont nécessaires dans le but, d'une part, de préciser la causalité directe d'une CF-SA sur le développement psychomoteur de l'enfant et d'autre part, d'évaluer les modalités et l'efficacité d'un traitement dans cette population. En effet, la question du dosage exact, de la durée et de la forme galénique d'une substitution idéale en fer (entérée versus parentérale) reste partiellement ouverte, et cela malgré des pressions importantes des producteurs pharmaceutiques pour des traitements *larga manu* au nom de la supposée absence d'effets délétères, et cela en l'absence de données scientifiques claires (voir Traitement).

#### Carence en fer et performances sportives

L'activité physique, notamment aérobie, régulière, peut conduire à une CF par le biais de divers mécanismes: 1) une augmentation des pertes (via la transpiration, le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires); 2) une hémolyse liée aux microtraumatismes (typiques de la course à pied, mais également observés dans d'autres sports); 3) un état inflammatoire induit par une augmen-

**FIG 1** Métabolisme du fer

Représentation schématique du métabolisme du fer. Une alimentation équilibrée contient environ 1 mg de fer lié à l'hème (donc directement biodisponible) et environ 12 mg de fer non hémique, dont 3-4 mg/j sont absorbés au niveau de l'estomac et du duodénum. Le passage du fer dans la circulation se fait via la ferroportine (un transporteur transmembranaire) sous le contrôle de l'hepcidine (une hormone polypeptidique), à son tour sécrétée par le foie selon les stocks de fer disponibles dans l'organisme. La majorité des stocks en fer sont sous forme de ferritine, pouvant transporter jusqu'à 4500 ions de fer, alors que le transport du fer entre foie et organes est effectué par la transferrine. Le fer impliqué dans l'érythropoïèse est recyclé dans le système réticulo-endothélial (macrophages de la rate capturant le fer contenu dans les globules rouges arrivés en fin de vie).



tation de la sécrétion d'hepcidine et 4) une augmentation des besoins liés à l'exercice.<sup>20</sup> Une diminution des performances physiques lors de CF a été mise en évidence surtout lors des activités d'endurance, le fer étant impliqué dans diverses réactions oxydatives conduisant à la production d'adénosine triphosphate (ATP).<sup>7</sup> Un traitement martial conduit, en présence d'une CF, à une amélioration de l'endurance dans l'exercice aérobic. Ces effets sont plus importants en cas de CF sévère.<sup>21</sup> Par ailleurs, les effets positifs d'un traitement sont observables également au sein d'une population sédentaire, où l'on a pu objectiver une diminution de la fatigabilité musculaire.<sup>22</sup> Néanmoins, aucun effet au niveau de la consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub> maximale) après substitution n'a pu être objectivé. Ce paramètre, étant dépendant de la délivrance d'oxygène aux tissus, est plutôt amélioré proportionnellement à l'augmentation du taux d'hémoglobine, et donc avec un effet attendu surtout chez les sujets anémiques.<sup>20</sup>

### Carence en fer et fatigue

La diminution de la production d'ATP, démontrée en présence de CF peut conduire sur le plan clinique à une fatigue allant jusqu'à l'apathie. Un effet positif du traitement substitutif est rapporté dans une revue systématique de la littérature récente chez l'enfant et l'adolescent, ainsi que chez l'adulte après une substitution martiale.<sup>10</sup> Ceci est particulièrement apparent chez les adolescentes avec ménorragies importantes.<sup>23</sup> En effet, dans cette population, il a été montré que la spoliation gynécologique liée à des cycles menstruels anormalement abondants

était le principal facteur de risque pour une CF avec ou sans anémie.<sup>2</sup>

### Carence en fer et croissance

Il n'y a actuellement pas d'évidence d'un impact de la substitution martiale chez l'enfant et l'adolescent sur la croissance pondérale.<sup>24</sup> Un effet toutefois marginal a été mis en évidence sur la croissance staturale chez l'enfant d'âge scolaire.<sup>25</sup>

### Carence en fer et immunité

La CF conduit in vitro à une inhibition de la maturation, de la prolifération et de l'activation lymphocytaires, avec une altération surtout de l'immunité cellulaire.<sup>7</sup> Les conséquences cliniques de ces anomalies sur le risque infectieux chez l'enfant, ainsi que l'effet d'une substitution martiale, ne sont, actuellement, pas encore élucidés.<sup>26</sup> En effet, dans une étude systématique centrée sur l'enfant, aucun effet (ni réduction ni augmentation) relatif au nombre d'événements infectieux après des traitements substitutifs en fer n'a été retrouvé.<sup>27</sup>

## DIAGNOSTIC

### Diagnostic biologique de la carence en fer

Dans la pratique clinique courante, la mesure de la ferritine sérique (FS) est actuellement considérée comme le test non invasif le plus sensible et spécifique pour le diagnostic de la CF,

sa concentration étant proportionnelle aux réserves de fer de l'organisme.<sup>3</sup> L'interprétation des taux de FS s'avère néanmoins difficile en présence d'un état inflammatoire aigu ou chronique concomitant, un facteur confondant fréquent dans la pratique pédiatrique. Dans ces cas, l'utilisation d'outils diagnostiques complémentaires est recommandée afin de mieux évaluer la présence et la sévérité d'une CF. Parmi les différentes méthodes utilisées en pratique clinique, la concentration d'hémoglobine réticulocytaire, la saturation en fer de la transferrine, le récepteur soluble de la transferrine et la protoporphyrine liée au zinc semblent les meilleurs indicateurs d'une carence en fer fonctionnelle indiquant une atteinte de l'érythropoïèse (tableau 2). Des normes pédiatriques par groupe d'âge sont validées pour la plupart de ces analyses, bien qu'on puisse observer des variations en fonction de l'ethnie ou des différents laboratoires.<sup>28,29</sup> Malheureusement, ces tests peuvent être coûteux et ne sont pas toujours disponibles.

### Diagnostic étiologique de la carence en fer

La CF du petit enfant et de l'adolescent est dans la majorité des cas d'origine « fonctionnelle », c'est-à-dire liée à l'augmentation des besoins en fer dans le cadre de la croissance et du développement. D'autre part, chez les filles pubères, on observe une spoliation liée au cycle menstruel pouvant accentuer ce phénomène.

Lors d'une CF d'origine fonctionnelle, des analyses complémentaires sont rarement nécessaires. En l'absence d'insuffisance d'apports ou en cas de persistance de CF après une substitution martiale adéquate, une maladie gastro-intestinale, une perte mucocutanée, gynécologique ou rénale (microhématurie) sous-jacentes doivent être recherchées.<sup>3,4</sup> Une anémie microcytaire hypochrome chez un enfant devrait, en l'absence d'une réponse à la substitution, également évoquer le diagnostic différentiel

d'une hémoglobinopathie. Chez les adolescentes avec ménorragie, un bilan d'hémostase à la recherche d'une coagulopathie est également souhaitable. Bien que normalement liée à une anémie hypochrome microcytaire avec des paramètres du métabolisme du fer réfractaires à un traitement à dosages corrects, une CF d'origine génétique a été décrite chez environ 1% de la population générale. Le diagnostic est posé par une analyse génétique ciblée prescrite par un hématalogue pédiatre ou un spécialiste du métabolisme du fer.<sup>5</sup>

### TRAITEMENT

Avant tout traitement, une anamnèse ciblée devrait exclure: 1) une alimentation pauvre en fer; 2) l'ingestion d'aliments ou de médicaments interférant avec l'absorption du fer (lait de vache en quantités excessives, etc.); 3) des signes et symptômes digestifs ou systémiques pouvant suggérer la présence par exemple, d'une maladie coeliaque, d'une parasitose, d'une maladie inflammatoire intestinale; 4) des pertes sanguines (urinaire, mucocutanée, gynécologique, etc.) et 5) la présence de comorbidités nécessitant un traitement spécifique d'une CF (atteintes immunologiques/rhumatologiques, rénales, etc.). La mise en place d'une alimentation différenciée et riche en fer (idéalement immédiatement biodisponible sous forme d'hème) pendant une période de trois mois devrait précéder tout traitement. Des recommandations spécifiques existent pour les enfants végétariens/végans, populations à risque pour une CF, visant un enrichissement des aliments en fer.<sup>30</sup>

### Traitement oral

Le gold standard du traitement de la CF avec ou sans anémie, selon les indications décrites plus haut, est une substitution orale, qui sera introduite en présence de symptômes évocateurs

**TABLEAU 2** Diagnostic différentiel d'une carence en fer avec ou sans anémie

CF-sA: Carence en fer sans anémie; N: dans la norme; ↓: diminué; ↓↓: très diminué; ↑: augmenté; ↑↑: très augmenté.

| Test diagnostique                                              | Carence en fer |                 |                   | Anémie inflammatoire | Thalassémie mineure/trait thalassémique | Autres diagnostics différentiels                                 |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Latente        | CF-sA installée | Anémie ferriprive |                      |                                         |                                                                  |
| Hémoglobine (Hb) (g/l)                                         | N              | N               | ↓                 | ↓                    | ↓                                       | ↓<br>Intoxication au plomb<br>Anémie sidéroblastique congénitale |
| Volume corpusculaire moyen (MCV) (fl)                          | N              | N               | ↓                 | ↓                    | ↓↓                                      |                                                                  |
| Concentration d'hémoglobine corpusculaire moyenne (MCHC) (g/l) | N              | N               | ↓                 | ↓                    | ↓                                       |                                                                  |
| Hémoglobine corpusculaire moyenne (MCH) (pg)                   | N              | N               | ↓                 | ↓                    | ↓                                       |                                                                  |
| Ferritine (µg/l)                                               | ↓              | ↓               | ↓                 | N ou ↑               | N ou ↑                                  |                                                                  |
| Saturation de la transferrine (%)                              | N              | ↓               | ↓                 | ↓                    | N                                       |                                                                  |
| Récepteur soluble de la transferrine (mg/L)                    | N              | ↑               | ↑↑                | N                    | ↑                                       | ↑<br>Anémies hémolytiques<br>Syndromes myélodysplasiques         |
| Protoporphyrine liée au zinc (ZPP) (µg/dl ou µmol/mol hème)    | N              | ↑               | ↑↑                | N                    | N                                       | ↑<br>Intoxication au plomb<br>Anémie sidéroblastique congénitale |
| Concentration d'Hb réticulocytaire (Chr) (pg)                  | N              | ↓               | ↓                 | ↑                    | ↓↓                                      |                                                                  |

et d'un bilan biologique confirmant une CF. Un traitement préemptif est recommandé uniquement chez l'enfant prématuré ou avec retard de croissance intra-utérin à une dose de 1-3 mg/kg/jour et, à discuter chez des nourrissons de plus de quatre mois qui reçoivent exclusivement du lait maternel.<sup>1,31</sup> A noter que des doses plus importantes de fer n'ont pas montré d'effet sur le taux d'hémoglobine ou sur les besoins transfusionnels; en revanche, un risque de stress oxydatif est décrit dans cette population en présence d'un excès en fer exogène, surtout post-transfusionnel, avec un risque de complications, telles que broncho-dysplasie, rétinopathie ou entérocolite nécrosante.<sup>32</sup> Le timing idéal pour le début du traitement (2-3 semaines ou 4-6 semaines de vie) et sa durée optimale (6 ou 15 mois) restent, à l'heure actuelle, controversés.

Un bénéfice du traitement martial a également été démontré par certains auteurs et groupes de travail dans le traitement du syndrome des jambes sans repos ou du syndrome de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, en particulier lors de symptômes modérés et en présence d'une CF associée.<sup>33</sup> Une substitution semblerait également conduire à une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises chez les nourrissons avec spasme du sanglot, et ceci indépendamment de leur statut martial.<sup>34</sup>

Les produits disponibles en Suisse pour la substitution martiale sont le fumarate de fer, le sulfate de fer (Fe<sup>2+</sup>) et le complexe hydroxyde de fer polymaltose (Fe<sup>3+</sup>). Le dosage recommandé (en dehors de la période néonatale) est de 3 à 6 mg/kg/jour (100 à 200 mg/jour chez l'adolescent) pour une durée de trois à six mois.<sup>3</sup> Le traitement entéral est globalement bien toléré, des effets secondaires sont néanmoins fréquemment rapportés (nausée, douleurs abdominales et/ou troubles du transit) limitant souvent l'adhérence au traitement.<sup>35</sup> Chez l'adulte, une étude suisse a montré une augmentation de l'absorption du fer et une meilleure tolérance digestive avec un régime de substitution à jours alternés.<sup>36</sup> Sur un plan biologique, on sait que l'acide ascorbique (vitamine C) favorise l'absorption du fer au niveau digestif, et la prise concomitante de jus d'orange est souvent une recommandation pragmatique simple à faire aux familles.<sup>37</sup> D'autre part, des études récentes ont également montré une bonne efficacité ainsi qu'une meilleure biodisponibilité de la lactoferrine bovine comparée au fer sulfate dans le traitement de la CF avec ou sans anémie chez la femme enceinte. Cet effet serait lié à une diminution des cytokines proinflammatoires et avec une diminution conséquente de l'hepcidine.<sup>38</sup> Il n'existe pas de données à ce sujet chez l'enfant.

### Traitement intraveineux

Le traitement par fer intraveineux (IV) chez l'enfant est possible selon les guidelines internationales comme traitement de deuxième ligne, en cas d'échec de traitements entéraux bien conduits, avec une bonne adhérence thérapeutique, ou en cas de malabsorption ou d'intolérance chronique confirmée. Une administration IV est proposée en première intention uniquement en cas de pathologie rénale chronique, de maladie inflammatoire chronique intestinale ou lors de saignements chroniques d'étiologie non corrigible, conditions dans lesquelles un traitement martial oral serait insuffisamment efficace, voire contre-indiqué.<sup>4</sup> Deux produits sont disponibles en Suisse: 1) le fer saccharose, autorisé dès l'âge de trois ans;

et 2) le fer carboxymaltose, autorisé dès l'âge de 18 ans en Suisse, et dès 14 ans en Europe. L'incidence d'effets secondaires (principalement réactions anaphylactiques) est nettement inférieure à celle rapportée avec des produits des générations précédentes (tels que les dextrans de haut poids moléculaire désormais retirés du marché).<sup>35</sup>

Certaines précautions sont pourtant requises lors de l'administration de fer IV. Une perfusion devrait être effectuée sur prescription d'un spécialiste expérimenté, ayant établi une indication après un bilan clinique et paraclinique, sous surveillance des paramètres vitaux, dans une structure équipée de moyens de réanimation adéquats. Un traitement IV est contre-indiqué en présence d'infection au décours ou en présence d'une anamnèse personnelle d'allergie médicamenteuse.<sup>3</sup> Des contre-indications à discuter sont: 1) une comorbidité ou un tableau clinique expliquant alternativement les signes et symptômes (par exemple, atteintes neurologiques, psychiatriques et psychosomatiques/fonctionnelles) ou 2) un désir d'augmenter les performances scolaires ou sportives (constituant de facto du «dopage») en l'absence de CF confirmée.

### Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement peut être mesurée par la mise en évidence d'une émergence réticulocytaire (augmentation du taux de réticulocytes), sept à dix jours après le début du traitement. Une augmentation de la concentration d'hémoglobine réticulocytaire (Chr) a également été observée par divers auteurs: pour certains, une augmentation de la Chr est décrite dès 48 heures et en tout cas dans les deux semaines suivant le début du traitement.<sup>39</sup> Un bilan martial doit néanmoins être répété après 8-12 semaines lors d'un traitement IV et à trois mois lors d'un traitement oral.

### CONCLUSION

Le fer intervient comme cofacteur au niveau de nombreuses réactions enzymatiques indispensables au métabolisme et à la réplication cellulaire. Ainsi, les effets d'une CF sont donc nombreux, avec un impact au niveau de l'état général, du développement psychomoteur, des performances physiques et potentiellement des défenses immunitaires. Une substitution martiale est donc potentiellement recommandée chez des patients d'âge pédiatrique suite à un diagnostic de CF avec ou sans anémie, selon des indications par âge et contexte. Un diagnostic de CF peut parfois s'avérer complexe, notamment en présence de facteurs confondants concomitants et nécessiter des analyses complémentaires ou une expertise spécialisée. Les modalités et le type de traitement substitutif doivent être choisis, après des mesures d'hygiène alimentaire (apports suffisants par rapport aux besoins), en tenant compte de l'âge du patient, de la présence d'une pathologie sous-jacente, de la notion d'allergie ainsi que de la tolérance au traitement.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La carence martiale a un impact sur la fatigue, les performances sportives, le développement psychomoteur ainsi que potentiellement sur les défenses immunitaires
- En présence de symptômes évocateurs, un bilan à la recherche d'une carence martiale est indiqué et un traitement substitutif est recommandé en cas de confirmation diagnostique dans certaines situations clairement définies
- Un traitement empirique en présence de CF-sA (carence en fer sans anémie) n'est à l'heure actuelle pas universellement préconisé
- Le traitement de choix de la CF-sA en l'absence de malabsorption, maladie inflammatoire intestinale, maladie chronique rénale ou saignements chroniques est une supplémentation orale

## STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Une revue de littérature a été effectuée dans Pubmed/ Medline, en utilisant les mots-clés principaux suivants: «iron deficiency» ou «iron», «children» ou «adolescents». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants «development» «sport», «growth», «immunity» ou «immune system», «diagnosis», «treatment» ou «therapy». Des recherches supplémentaires ont été effectuées sur les références identifiées en examinant les revues de la littérature ainsi que par le biais d'une recherche manuelle. Nous avons limité la recherche aux articles écrits en anglais ou en français.

- 1 \*\* Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
- 2 Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, et al. Association between menarche and iron deficiency in non-anaemic young women. *PLoS One* 2017;12:e0177183.
- 3 \*\* Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:8-13.
- 4 Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, et al. The etiology and treatment outcome of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:282-5.
- 5 Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014;123:326-33.
- 6 Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl. 1):1468S-72S.
- 7 Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin* 2018;34:81-93.
- 8 Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, et

- al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010;13:54-70.
- 9 Vallée L. Iron and Neurodevelopment. *Arch Pediatr* 2017;24:5S18-22.
- 10 Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol* 2016;96:618-28.
- 11 Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005;8:117-32.
- 12 Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, et al. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health* 2013;1:e77-e86. Erratum in: *Lancet Glob Health* 2014;2:e144.
- 13 Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor

- development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1684-90.
- 14 Abdullah K, Kendzerska T, Shah P, et al. Efficacy of oral iron therapy in improving the developmental outcome of pre-school children with non-anaemic iron deficiency: a systematic review. *Public Health Nutr* 2013;16:1497-506.
- 15 Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2010;9:4.
- 16 Low M, Farrell A, Biggs BA, et al. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2013;185:E791-802.
- 17 Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107:1381-6.
- 18 Cook RL, O'Dwyer NJ, Parker HM, et al. Iron deficiency anemia, not iron deficiency, is associated with reduced attention in healthy young women. *Nutrients* 2017;9.
- 19 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996;348:992-6.
- 20 Hinton PS. Iron and the endurance athlete. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme* 2014;39:1012-8.
- 21 Rubeor A, Goojha C, Manning J, et al. Does iron supplementation improve performance in iron-deficient nonanemic athletes? *Sports Health* 2018;10:400-5.
- 22 Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, et al. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:441-8.
- 23 Low MS, Speedy J, Styles CE, et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD009747.
- 24 Yakoob MY, Lo CW. Nutrition (micronutrients) in child growth and development: a systematic review on current evidence, recommendations and opportunities for further research. *J Dev Behav Pediatr* 2017;38:665-79.
- 25 Thompson J, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:739-53.
- 26 Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 2002;325:1142.

- 27 Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, et al. Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1253-8.
- 28 \* Thuret I. Biological diagnosis of iron deficiency in children. *Arch Pediatr* 2017;24:556-13.
- 29 \* Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet (London, England)* 2007;370:511-20.
- 30 \* Gibson RS, Heath AL, Szymlek-Gay EA. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries? *Am J Clin Nutr* 2014;100(Suppl 1):459S-68.
- 31 \*\* Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
- 32 Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD005095.
- 33 Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med* 2017;32:213-9.
- 34 Zehetner A. Iron supplementation reduces the frequency and severity of breath-holding attacks in non-anaemic children. *Clin Pract* 2011;1:e98.
- 35 Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1585-94.
- 36 Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomized controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e524-33.
- 37 Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, et al. Orange but not apple juice enhances ferrous fumarate absorption in small children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:545-50.
- 38 Lepanto MS, Rosa L, Cutone A, et al. Efficacy of lactoferrin oral administration in the treatment of anemia and anemia of inflammation in pregnant and non-pregnant women: an interventional study. *Front Immunol* 2018;9:2123.
- 39 Parodi E, Giraudo MT, Davitto M, et al. Reticulocyte parameters: markers of early response to oral treatment in children with severe iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e249-52.

\* à lire

\*\* à lire absolument



# Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group

Veneranda Mattiello<sup>1</sup> · Markus Schmutge<sup>2</sup> · Heinz Hengartner<sup>3</sup> · Nicolas von der Weid<sup>4</sup> · Raffaele Renella<sup>5</sup>  · on behalf of the SPOG Pediatric Hematology Working Group

Received: 18 December 2019 / Revised: 22 January 2020 / Accepted: 27 January 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

## Abstract

Iron deficiency is the most prevalent nutritional deficiency affecting children and adolescents worldwide. A consistent body of epidemiological data demonstrates an increased incidence of iron deficiency at three timepoints: in the neonatal period, in preschool children, and in adolescents, where it particularly affects females.

**Conclusion:** This narrative review focuses on the most suggestive symptoms of iron deficiency in childhood, describes the diagnostic procedures in situations with or without anemia, and provides Swiss expert-based management recommendations for the pediatric context.

## What is Known:

- Iron deficiency (ID) is one of the most common challenges faced by pediatricians.
- Significant progress in the diagnosis and therapy of ID has been made over the last decade.

## What is New:

- Our expert panel provides ID management recommendations based on the best available evidence.
- They include strategies for ID diagnosis and therapy, both oral and intravenous.

**Keywords** Iron deficiency · Children · Anemia · Oral iron therapy · Intravenous iron therapy

Veneranda Mattiello and Markus Schmutge contributed equally to the manuscript.

Communicated by Peter de Winter

✉ Raffaele Renella  
Raffaele.Renella@chuv.ch

- <sup>1</sup> Department “Woman-Mother-Child and Adolescent”, Pediatric Hematology-Oncology Unit, Division of Pediatrics, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland
- <sup>2</sup> Division of Pediatric Hematology, University Children’s Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland
- <sup>3</sup> Pediatric Hematology-Oncology Unit, Children’s Hospital of Sankt Gallen, Sankt Gallen, Switzerland
- <sup>4</sup> Pediatric Hematology-Oncology Department, University Children’s Hospital and University of Basel, Basel, Switzerland
- <sup>5</sup> Department “Woman-Mother-Child”, Pediatric Hematology-Oncology Unit, Division of Pediatrics, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Vaudois, BH11, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland

## Abbreviations

|        |                                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------|
| ADHD   | Attention-deficit/hyperactivity disorder                           |
| ATP    | Adenosine triphosphate                                             |
| BHS    | Breath-holding spells                                              |
| CHr    | Reticulocyte hemoglobin content                                    |
| Hb     | Hemoglobin                                                         |
| IBD    | Inflammatory bowel disease                                         |
| ID     | Iron deficiency                                                    |
| IDA    | Iron deficiency with anemia                                        |
| IDWA   | Iron deficiency without anemia                                     |
| IRIDA  | Iron refractory iron deficiency anemia                             |
| IRLSSG | International Restless Legs Syndrome Study Group                   |
| IUGR   | Intra-uterine growth retardation                                   |
| IV     | Intravenous                                                        |
| LS     | List of specialties (Swiss-approved medicines, FDA/EMA equivalent) |
| MCV    | Mean corpuscular volume                                            |
| MCH    | Mean corpuscular/cellular hemoglobin                               |
| MCHC   | Mean corpuscular hemoglobin concentration                          |

|        |                                                  |
|--------|--------------------------------------------------|
| NHANES | National health and nutrition examination survey |
| PLMD   | Periodic limb movement disorder                  |
| RBC    | Red blood cells                                  |
| RDW    | Red cell distribution width                      |
| RET-He | Reticulocyte hemoglobin content                  |
| RLS    | Restless legs syndrome                           |
| SF     | Serum ferritin                                   |
| SPOG   | Swiss Pediatric Oncology Group                   |
| sTfR   | Serum soluble transferrin receptor               |
| URIDA  | Unexplained refractory iron deficiency anemia    |
| WHO    | World Health Organization                        |
| ZnPP   | Zinc protoporphyrin                              |

## Background and introduction

Iron deficiency (ID) is one of the most common challenges faced by pediatricians. While the majority of cases are straightforward in both diagnosis and management, significant progress on the phenotype of ID, its diagnosis, and therapy has been made over the last decade. Therefore, we felt a concise update for general practice to be necessary, as well as clinically applicable recommendations aiming to increase quality of care. Thus, we formed a panel of five practicing Swiss pediatric hematologists delegated by the Hematology Working Group of the Swiss Pediatric Oncology Group clinical trial organization ([www.spog.ch](http://www.spog.ch)) and met in person over the last 2 years to identify, review, and interpret any available data on the diagnosis and therapy of ID in children (age 0 to 18 years old) with or without anemia. The US National Library of Medicine/MEDLINE database was searched for articles or letters published in full-length without strict limitation of the publication date, and reports were collected by the authors according to relevance. Reports published in English, French, German, and Italian were included, while documents in other languages were not considered, due to the impossibility to integrate content appropriately. Reports were read by the panel of experts and discussed at face-to-face meetings, prior to generation of summaries of content and evidence. Consensus was found on each of the main topics outlined in this review.

## Epidemiology

ID is the most widespread nutritional deficiency affecting more than 2 billion of people worldwide according to the World Health Organization (WHO) [1]. While the prevalence of ID among children and adolescents in Switzerland is not known, the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-IV) observed that 7% of infants aged 1–2 years and 9% of adolescent girls have ID without anemia (IDWA) [2]. In populations with comparable socio-economic and ethnic background, prevalence is estimated between 2 and

6% of preschool children and between 8 and 20% of female adolescents [3, 4]. Many authors have reported the relationship of socio-economical status (i.e., poverty), education levels (i.e., lower), and ID [5]. In a recently published comprehensive study on the global burden of disease in children and adolescents, ID was the leading cause of years lived with disability, affecting more than 600 million individuals in 2013 [6].

## Symptoms and clinical signs of iron deficiency with or without anemia

A number of symptoms can be associated to iron deficiency (ID) with (IDA) or without anemia (IDWA), as shown in Table 1. Such symptoms become suggestive for the diagnosis of ID or IDA in the context of the patient's history and/or additional laboratory findings only. Clinical manifestations depend on age, the presence and severity of anemia, co-morbidities, and rate of onset [5]. Of course, a broad differential diagnosis exists for these rather aspecific symptoms, as they may represent multifactorial processes, may be linked to

**Table 1** Symptoms and clinical signs of iron deficiency with or without anemia

| Symptoms and clinical signs of iron deficiency (with or without anemia) |
|-------------------------------------------------------------------------|
| Angular cheilitis                                                       |
| Koilonychia/spoon nails                                                 |
| Hair loss, dry, and damaged hair                                        |
| Dry and rough skin                                                      |
| Glossitis/decreased papillation of the tongue/burning tongue            |
| Plummer-Vinson syndrome/esophageal and pharyngeal webs                  |
| Dysphagia                                                               |
| Loss of appetite                                                        |
| Dysgeusia                                                               |
| Pica                                                                    |
| Fatigue                                                                 |
| Behavioral changes                                                      |
| Attention deficit/hyperactivity disorder                                |
| Restless legs syndrome                                                  |
| Sensitivity to cold                                                     |
| Sleep disorders                                                         |
| Irritability/malaise                                                    |
| Breath-holding spell                                                    |
| Symptoms and clinical signs of anemia                                   |
| Dyspnea on exertion                                                     |
| Pallor                                                                  |
| Palpitations                                                            |
| Headaches                                                               |
| Tinnitus                                                                |
| Vertigo                                                                 |
| Cardiac murmur                                                          |
| Tachycardia                                                             |
| Angina pectoris                                                         |
| Hemodynamic instability                                                 |
| Heart failure                                                           |
| Syncope                                                                 |
| Stroke                                                                  |

global poor nutrition or associated to other underlying conditions (i.e., malabsorption, renal disease, rheumatic/inflammatory conditions). Unexplained fatigue, for example, is the most common symptom of ID, with or without anemia, but may be associated with a number of confounding clinical conditions [7]. Weakness, pallor, irritability, and lightheadedness are often observed in children with both IDA and/or IDWA. Severe symptoms like tachypnea, palpitations, and vertigo are usually observed only in anemic patients. A long-standing ID can also lead to an alteration of epithelial cells such as dry mouth, cheilitis, atrophic glossitis, or hair loss. In rare cases, esophageal membranes (Plummer-Vinson syndrome) may appear [8]. Neurological symptoms have also been observed in children with ID such as attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) or restless legs syndrome, and their attribution to ID itself remains controversial. In this review, we would like to focus on some of the most suggestive symptoms of ID in childhood, without discussing the more common features of anemia.

### Psychomotor and developmental signs and symptoms

Iron plays a crucial role in the cognitive development of children and adolescents. Experimental animal models have shown that ID before birth or in the first months of life interferes with several neurodevelopmental processes such as myelination, dendritogenesis, synaptogenesis, neurotransmission, and neurometabolism [9, 10]. In children, ID can therefore lead to delayed cognitive, motor, attention and memory deficits, visual and auditory deficits, decreased school performance, and/or behavioral disorders, some with persistent long-term effects [9–11]. Current scientific evidence suggests that the age of onset together with the duration and severity of ID, as well as the presence of anemia, could affect cognitive and neurophysiological outcomes in childhood [12]. Age, presence, and severity of anemia and duration of treatment have been highlighted as possible determinants for efficacy of iron substitution, but the effects on correcting these symptoms, however, remain under debate. For infants and young children under 2 years of age, there is currently no clear scientific evidence for a beneficial effect of iron supplementation on cognition. These results are confirmed by systematic reviews of the literature and recent meta-analyses [13, 14]. On the other hand, many authors report an improvement in motor performance after iron substitution, although this remains controversial [15–22]. Among preschool children (2 to 5 years old) with ID, modest but significant results are observed after substitution, but only in anemic children, particularly in terms of language as well as visual and selective attention. These results are summarized in a recent meta-analysis [23]. Anemic children over 7 years of age with severe ID and following long lasting iron treatment seem to have the better outcomes [24]. However, even in those older children, no efficacy in terms of

improvement of memory or motor development was noted. In adolescents and young women of childbearing age, ID can also lead to decreased psychomotor skills and concentration, mainly due to anemia with an impact on school performance [25, 26]. In this age group, iron substitution is effective in improving attention, concentration and verbal learning [23, 27].

### Neurologic disorders

Iron substitution has demonstrated some benefit in other neurologic conditions in young children, including breath-holding spells and restless legs syndrome. Evidence is limited to case series, but oral iron supplementation for such patients with IDWA could be beneficial while presenting limited risk of harm and could potentially be discussed on an individual case basis.

### Attention-deficit/hyperactivity disorder

ADHD is the most common behavioral disorder in children. The diagnosis of ADHD should be considered in children 4 years or older with poor attention, distractibility, hyperactivity, impulsiveness, impaired academic performance, or behavioral problems at home or at school [28]. A link between ID and ADHD has been suggested by several authors [29–36], while others do not find any disruption of the iron balance in this population [37]. Firstly, significantly lower serum ferritin levels have been observed in children with ADHD when compared to healthy controls [38]. Furthermore, iron substitution apparently leads to an improvement of ADHD symptoms in children with low serum ferritin levels [29, 39]. Moreover, ID has been postulated to cause a dysregulation of central dopaminergic neurotransmission, which may play an important role in the pathophysiology of ADHD [40]. However, the exact role of ID in ADHD remains to be confirmed. Concerning the efficacy of iron substitution on ADHD symptoms, improvements in hyperactivity were recently reported after a combined zinc iron substitution in a small series of children with ADHD with zinc and iron deficiencies [41]. These results are consistent with previous reports [29, 39]. However, those studies were conducted in small cohorts, present many confounders, and need to be confirmed in larger populations. In conclusion, universal iron substitution in patients ADHD is not recommended but a potential beneficial effect in iron deficient children with ADHD is not excluded.

### Restless legs syndrome

ID has been implicated in the pathogenesis of restless legs syndrome (RLS), a relatively common neurological disorder (1.7–1.9% in school-aged children and 2–3.6% in adolescents), which significantly impacts quality of life [42, 43].

RLS is a movement disorder characterized by an often unpleasant or uncomfortable urge to move the legs that occurs during periods of inactivity or sleep. Clinical and consensus diagnostic criteria for RLS have been updated in 2013 [44]. A role for the central dopaminergic system in the genesis of RLS has been suggested by the efficacy of dopaminergic agonists in its therapy, even if the physiopathology remains poorly understood. A further link between disturbance of dopaminergic neurotransmission in the striatum and iron metabolism is suggested by animal models. Decreased brain iron has been documented in this condition by histologic, radiological, and cerebrospinal fluid analyses and seems to lead to hypoxia and myelin loss as well as dopaminergic system abnormalities [44, 45]. Moreover genome-wide association studies identified several genetic variants predisposing to RLS. Two of them (MEIS1 and BTBD9) appear to influence expression of periodic limb movements of sleep as well as iron homeostasis. This correlation is consistent with the suspected involvement of iron depletion in the pathogenesis of RLS [46, 47]. Considering the current scientific evidence, the 2018 consensus RLS treatment guidelines recommend iron substitution in children with RLS if ferritin level is below 50 mcg/L [48].

### Breath-holding spells

Another neurologic condition potentially associated with ID is breath-holding spells (BHS). BHS is a benign paroxysmal non-epileptic disorder occurring in otherwise healthy children 6 to 48 months of age. Several studies suggest an association between BHS and anemia [49]. ID seems to increase frequency of BHS attacks. Iron substitution could lead to a decrease in the frequency and intensity of seizures in children with BHS, regardless of their iron status suggesting an iron imbalance role in the development of this disorder [50]. A possible causative role of ID could be attributed to increased activity of serotonin and/or increased availability of sympathomimetic neurotransmitters due to a reduction of degrading enzymes [51, 52]. In fact, even if the pathophysiology of BHS remains unclear, autonomic nervous system dysfunction appears to play a role in its development [52].

### Pica

Pica is an eating disorder characterized by the desire for and ingestion of non-food materials (clay, soil, paper, laundry starch, etc.) [53]. It is observed more frequently in children and adult women [54]. Pica is described in many clinical settings and differentiated from pagophagia (craving for ice). It is not considered specific for ID and tends to occur mostly in the setting of severe ID. However, pagophagia is considered quite specific to ID and responds quickly to iron substitution [55].

Pica can also contribute to ID by reducing gut iron absorption, depending on the substance ingested. The exact physiopathology of pica associated with ID is not yet elucidated; however, a decrease in the enzymatic activity of cyclooxygenase has been reported [56].

### Iron and physical performance

Several authors have described an increased prevalence of ID among physically active people compared to non-athletic controls [57]. Physical activity and in particular regular aerobic exercise can lead to ID through different mechanisms. First, among athletes, there is an increase of iron losses via sweating, the gastrointestinal system, and the urinary tract (mainly related to hypoxia, increased blood pressure, acidosis, etc.). Second, exercise-induced hemolysis can typically be observed in runners, although it has also been described in swimmers, rowers, or bikers [58]. Clinically, it is often difficult to differentiate exercise-induced rhabdomyolysis from hemolysis, which is rarer, and specific tests for myolysis should be performed in settings warranting it. Third, exercise-induced inflammation has also recently been pointed out as potential cause of reduced iron absorption, probably related to an increase in hepcidin secretion induced by physical activity [59, 60]. Finally, an increase in exercise-related nutritional needs is present in athletes [61, 62].

In parallel, a decrease in physical performance has been reported in adolescents with IDA or IDWA, especially in endurance activities [63]. Indeed, athletic performance is influenced by aerobic capacity and iron is involved in various oxidative reactions leading to adenosine triphosphate (ATP) production. In a study of college rowers, athletes with IDWA displayed inferior physical performance and energy efficiency compared to non-ID athletes [58, 62]. It has to be stressed that to our knowledge, there is no literature on the effect of iron supplementation on the athletic performance in non-anemic children below the age of 13 years. There is a greater improvement in endurance in aerobic exercise among young women runners compared to unsubstituted athletes [57, 64]. A decrease in muscle fatigability was also observed in a cohort of young sedentary women after substitution [65]. The effects of substitution are seen mainly in the presence of severe ID [66]. Effect on oxygen consumption (maximum  $\text{VO}_2$  or  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) after substitution has been demonstrated only in anemic subjects. This parameter, being dependent on the delivery of oxygen to tissues, is improved proportionally to the increase in hemoglobin levels [57]. A recent meta-analysis confirms an improvement in endurance activities in non-anemic athletes after iron substitution in presence of severe ID (defined by ferritin level  $< 20$  mcg/L). In conclusion, there is currently not clear scientific evidence supporting iron substitution in athletes in the pediatric age-range with normal hemoglobin and ferritin levels.

## Iron and the immune system

ID leads in vitro to an inhibition of maturation, proliferation, and activation of lymphocytes with impairment of cell-mediated immunity, and iron is a known co-factor in the synthesis of myeloperoxidase and nitric oxide synthase, which are implicated in the eradication of infectious pathogens [11]. The clinical consequences of these abnormalities on the risk of infection in children and the effect of iron substitution are currently unclear [67]. Some authors report of an increased risk of reactivation of latent infections like malaria, brucellosis, or tuberculosis [68]. A systematic study focusing on children demonstrated no effect (either reduction or increase) in the number of infectious events following iron replacement treatments [69]. Further randomized controlled studies focusing on children with ID are needed to clarify the direct causality of ID or the benefit of iron substitution a child's susceptibility to infection.

### “Red flags” for iron deficiency with anemia

IDA-related symptoms usually have a gradual onset, and children are frequently asymptomatic. Nevertheless, if the anemia is severe, signs of severity (“red flags”) can appear, such as dyspnea, palpitations, vertigo, tachycardia, syncope leading potentially to hemodynamic instability, myocardial infarction, heart failure, or stroke. If any of these symptoms occur, the patient will need urgent medical attention and detailed evaluation in order to exclude other causes or co-morbidities, as well as optimal specific care with appropriate hemodynamic support and potentially transfusion. The abovementioned symptoms are not specific of IDA and can be noticed in others forms of anemia. Therefore, in the clinical assessment of children with anemia, pediatricians must be careful about the presence of associated signs and symptoms, suggesting a differential diagnosis that could require urgent medical attention. These include:

- Jaundice ± splenomegaly suggesting hemolytic anemia
- Bleeding signs (ecchymoses and/or petechiae, hematuria, rectorrhagia, epistaxis) suggesting a bone marrow involvement, coagulopathy, or auto-immune condition
- Fever of unknown origin, recent weight loss (especially if unexplained/undesired > 10%), night sweats, hepatosplenomegaly, and/or lymphadenopathy suggesting an oncological condition
- Additional laboratory abnormalities (i.e., thrombocytopenia, neutropenia, “bicytopenia”)

### Risk factors for iron deficiency

Many epidemiological studies have shown an increased prevalence of ID in children at three time points: the neonatal

period, in preschool children, and in adolescents (especially females) [23, 70]. In the neonatal period, the risk of ID is increased after prematurity or intrauterine growth retardation. It can be found when the initiation of solid foods ideally occurring at 6–9 months of age is delayed [71]. The etiology of ID in children and adolescents varies according to age and sex (Table 2) and is mainly due to three key mechanisms: inadequate intake, malabsorption, and blood loss [72, 73]. In children and adolescents, ID is mostly due to increased iron needs related to growth and development (functional or physiologic ID). Healthy children and adolescents may also be at risk of ID because of diet restrictions (vegetarians, vegans) or elite endurance activities (as discussed above) [74]. Although less frequent in the pediatric population compared to adults, we have to mention ID related to chronic inflammatory conditions (observed in oncological disorders, inflammatory bowel disease [IBD], chronic renal failure, and other chronic inflammatory diseases). Another very rare condition generally observed in < 1:1,000,000 individuals in the general population is genetic/inherited ID. The latter condition is usually associated with a moderate microcytic hypochromic anemia, occurring after the postnatal period: IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia). IRIDA is an autosomal recessive disease caused by mutations in the transmembrane serine protease 6 gene (TMPRSS6) encoding matriptase-2 (MT-2) [75]. This protease is responsible for the negative regulation of hepcidin, the main regulator of ferric homeostasis. Hepcidin is a polypeptide secreted at the hepatic level, which induces endocytosis and degradation of ferroportin (a transmembrane iron transporter located at the basement membrane of enterocytes, macrophages and hepatocytes), thus decreasing plasma transfer of iron and its concentration [70, 76]. In IRIDA, patients are unable to respond to ID by suppressing hepcidin expression and are refractory to oral iron substitution displaying a partial response to intravenous treatment [75]. Studies are currently ongoing, aiming to identify new molecular alterations in enzymes related to iron metabolism that potentially could lead to iron deficiency anemia. [77]

## Diagnosis of iron deficiency with or without anemia

### Testing for iron deficiency

The diagnosis of IDA/IDWA requires laboratory testing [74, 78]. We recommend testing for ID in presence of symptoms suggestive of anemia or iron deficiency (as summarized in Table 1). The American Academy of Pediatrics suggests a routine screening for IDA for all children at the age of 12 months by using hemoglobin (Hb) concentration [79]. The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and other European and North

**Table 2** Etiology of iron deficiency in children and adolescents according to age

| Age                   | Etiology                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Malabsorption                                                                                                                                                                          | Blood loss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Others                                        |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Newborn               | Insufficient supply                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                               |
|                       | Maternal IDA<br>Maternal diabetes<br>Pre-eclampsia<br>Chronic maternal disease<br>Maternal smoking<br>Gestational age (prematurity)<br>Parity, gemellarity<br>IUGR<br>Early cord clamping<br>Peripartum hemorrhage<br>Exclusive breastfeeding > 6 months<br>Early introduction of cow's milk (before 1 year of age) | Intestinal malrotation/volvulus<br>Digestive surgery                                                                                                                                   | Hemolysis<br>Blood withdrawals<br>Necrotizing enterocolitis<br>Intestinal malrotation/volvulus                                                                                                                                                                                                                                                               | Erythropoiesis stimulating agents<br>Genetics |
| Infant (6–12 months)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Volvulus<br>Digestive surgery<br><i>Helicobacter pylori</i><br>Celiac disease<br>Celiac disease<br>Volvulus<br>Short bowel syndrome<br>Food intolerances<br><i>Helicobacter pylori</i> | Bovine protein allergy<br>Volvulus<br>Invagination                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Genetics                                      |
| Children (1–4 years)  | Low/insufficient iron intake<br>Diet related                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                        | Eosinophilic gastroenteritis<br>Esophagitis<br>Meckel's diverticulum<br>Volvulus<br>invagination<br>Parasitic infections<br>Polyps<br>Angiomas<br>Hemolysis<br>Hereditary hemorrhagic telangiectasia<br>Meckel's diverticulum<br>Parasitic infections<br>Polyps<br>Angiomas<br>Hemolysis<br>Hereditary hemorrhagic telangiectasia                            | Drugs<br>Genetics                             |
| Children (5–12 years) | Vegetarianism/veganism<br>Eating disorder                                                                                                                                                                                                                                                                           | Celiac disease<br>Volvulus<br>Short-bowel syndrome<br>Atrophic gastritis<br><i>Helicobacter pylori</i>                                                                                 | Parasitic infections<br>Polyps<br>Angiomas<br>Hemolysis<br>Hereditary hemorrhagic telangiectasia<br>Kidney/immunologic/rheumatologic diseases<br>Heavy menses<br>Chronic inflammatory bowel diseases<br>Parasitic infection<br>Esophagitis<br>Polyps<br>Angiomas<br>Hemolysis<br>Hemorrhagic telangiectasia<br>Kidney/rheumatological/immunological diseases | Drugs<br>Genetics                             |
| Adolescents           | Vegetarianism<br>Eating disorder                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Celiac disease<br>Short-bowel syndrome<br>Atrophic gastritis<br><i>Helicobacter pylori</i>                                                                                             | Elite endurance activities<br>Drugs<br>Genetics                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                               |

American societies do not recommend universal laboratory screening for IDA in young children, citing lack of direct evidence of the benefits or harms of such approach [3, 80, 81]. Nevertheless, all experts agree that a screening is recommended in children and adolescents with signs and symptoms, as listed in Table 1. The initial blood testing can be capillary and must include Hb, red blood cells (RBC), hematocrit, white blood cells, platelets, as well as RBC indices (mean corpuscular volume [MCV], mean corpuscular hemoglobin [MCH], mean corpuscular hemoglobin concentration [MCHC]), RDW, reticulocyte count, and ferritin (Tables 3 and 4).

- Hb: Hb levels will show the presence of anemia. Anemia is defined by a reduced Hb value 5th percentile below the normal hemoglobin value specified for that age [2].
- RBC indices: ID is defined by a decreased MCV, MCHC, and MCH, with well-validated standards and little variation by age. A decrease in MCHC is frequently seen first in ID. However, these are late and non-specific markers of ID while a decrease in MCV is also observed in children with thalassemia or inflammatory anemia [2, 82].
- RDW (red cell distribution width) provides the statistical analysis of the standard deviation of the MCV. In ID and IDA, the RDW is increased.
- Ferritin: Serum ferritin (SF) is the most specific marker for the diagnosis of ID, as its concentration is proportional to the body's total iron stores [11, 76]. It is also the earliest marker of ID. It is an inexpensive test and can be performed with a very small amount of blood from a capillary sample. Although many studies and most laboratories usually define a decreased SF at levels below 12–40 µg/L in the general population [83], intervals used in clinical trials have not been standardized [11, 84]. In addition, SF levels vary with age. WHO defines ID as SF < 12 mcg/L in children under 5 years of age and < 15 mcg/L in individuals over 5 years of age [85]. For children aged 1 to 3 years, the American Academy of Pediatrics recommends a threshold value of SF < 10–12 mcg/L for the definition of ID [79]. Interpretation of SF levels in infants < 12 months is

difficult as distinct normal values exist for the first 6 months and are higher compared to older children, but thresholds for ID are not well established in this age group. Some authors recently suggested that the diagnostic accuracy of SF could be improved in young children by increasing the cutoff to 18–24 mcg/L [86–89]. Previous studies found significant differences according to the SF measurement assay, making the comparison of SF results from different laboratories very complex [90, 91]. Finally, interpretation of SF levels can be difficult in cases of concomitant acute or chronic inflammatory conditions as SF is an acute phase reactant and may be increased for weeks during and after infection and inflammation [74]. Additionally, the concentration of SF increases after exercise and can remain high for several days after maximum effort [61].

- In situations where an inflammatory state or an infection is clinically suspected upfront, C-reactive protein (CRP)/erythrocytes sedimentation rate (ESR), in order to exclude possible confounding modifiers of SF level measurements.

### Supplementary (second-line) testing

Additional diagnostic testing is seldom necessary in order to better assess the presence and severity of ID in general pediatric practice, but here are some frequently ordered assays:

- Serum iron concentration, total iron binding capacity, transferrin saturation: In cases of ID, serum iron is reduced, and total iron-binding capacity is increased, resulting in a substantial reduction in transferrin saturation (i.e., the ratio of serum iron to total iron-binding capacity). The threshold of 16% of transferrin saturation is generally used to screen for ID, but there are age-specific variations [5, 92]. These markers are, as SF, acute phase reactants and could be poor indicators of ID in setting of inflammatory diseases or infection. They are also variable during daytime (i.e., serum iron).
- Serum soluble transferrin receptor (sTfR): sTfR derives from proteolysis of the membrane transferrin receptor. In case of ID, synthesis of transferrin receptors is increased, leading to a corresponding increase in sTfR (Table 4). A substantial advantage of measurement of sTfR compared with other assays is that it appears to be less influenced by ongoing inflammation [5]. However, this test is not available in all clinical laboratories; it is rather expensive and non-standardization of the measure constitutes a major disadvantage. Despite these restrictions, normal values have been published for healthy children and adolescents [92, 93].

**Table 3** Normal ranges for Hb, MCV, Ferritin (Children's Hospital, Zurich, Switzerland)

| Age                  | Hemoglobin (g/L) | MCV (fl) | Ferritin (µg/L) |
|----------------------|------------------|----------|-----------------|
| 0–7 days             | 135–200          | 95–115   | 153–1092        |
| 8–30 days            | 100–160          | 85–100   | 247–692         |
| 1–3 months           | 95–145           | 85–100   | 148–744         |
| 4–9 months           | 95–135           | 75–95    | 21–240          |
| 9–24 months          | 105–135          | 75–85    | 10–168          |
| 2–16 years           | 115–150          | 77–85    | 10–99           |
| > 16 years (females) | 120–160          | 78–95    | 18–103          |
| > 16 years (males)   | 130–170          | 78–95    | 16–213          |



**Table 4** Parameters for iron deficiency analysis, blood volumes required and costs (OFAS taxpoint values). \*Conversion CHF to EUR of 25.11.2019 and normal values of serum ferritin by turbidimetric assay (modified from Bohn et al. 2019 [90]); \*\*could possibly reflect a sub-cohort of iron-deficient females

|                                   | Iron deficiency             | Blood volume    | Cost (CHF/EUR*) |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Serum ferritin (see values below) | ↓                           | 0.1 mL          | 8/7             |
| Age                               | Female (picoml/L)           | Male (picoml/L) |                 |
| 0 to < 1 month                    | 337                         | 337             |                 |
| 1 to < 6 months                   | 19                          | 19              |                 |
| 6 months to < 15 years            | 31                          | 31              |                 |
| 15 to < 19 years                  | 9**                         | 47              |                 |
| Soluble transferrin receptor      | ↑                           | 1–3 mL          | 87/80           |
| Zinc protoporphyrin               | ↑ or normal                 | 4–5 mL          | 53/48           |
| Serum iron                        | Fluctuations during the day | 1 mL            | 3/2             |
|                                   | Interpretation complex      |                 |                 |
| Blood count                       | MCV ↓                       | 0.2 mL          | 9/8             |
|                                   | Hb (normal to) ↓            |                 |                 |
|                                   | RDW ↑                       |                 |                 |
|                                   | MCH ↓                       |                 |                 |
| Reticulocytes                     | ↓                           | 0.2 mL          | 13/12           |

- Zinc protoporphyrin (ZnPP): In cases of iron depletion, zinc transport across the intestinal barrier increases. Thus, an increased concentration of ZnPP in erythrocytes is associated with iron deficiency anemia [5]. Its increase (> 70 μmol/mol heme in children < 5 years old and > 80 μmol/mol heme in > 5 years old) therefore indicates ID-erythropoiesis [70]. ZnPP is also increased in lead poisoning or sideroblastic anemia. Unfortunately, this test is not available in all clinical laboratories and is rather expensive.
- Reticulocyte hemoglobin content (CHr or RET-He). CHr is an early marker of erythropoietic activity because reticulocytes are the first cells released into the circulation [94]. CHr is considered a real-time marker of functional ID, as reticulocytes only remain in blood for 1 to 2 days. This is a very sensitive and cost-effective test, available on most of the new generation hematology analyzers [93, 95]. This parameter has different names according to the brand name of the analyzer (i.e., “RET-He” for Sysmex machines, or “CHr” for ADVIA machines). In children, a CHr cutoff of 27.5 pg has high specificity and sensitivity for the diagnosis of ID in infants and toddlers (< 28 pg in older children and adults) [70, 92]
- A clinical bleeding score and a gynecological consultation should be performed in case of heavy menses (menorrhagia) in female adolescents is always indicated.

If there is still persistence of ID/IDA despite a well-tolerated oral substitution in a compliant patient/family, a consultation with a pediatric hematologist is strongly advised. The aim will be to rule out hemoglobinopathies or other primary erythroid/erythropoietic disorders, myelodysplastic syndrome, and B12 or folate deficiency. Abnormal iron absorption caused by gastrointestinal disease has been increasingly recognized as an important cause of unexplained ID. The recent availability of convenient, non-invasive screening methods to identify celiac disease, autoimmune atrophic gastritis, and *Helicobacter pylori* infection has greatly facilitated the recognition of patients with these entities [96]. Iron absorption is often limited in short bowel syndrome after surgical resection and can be a first symptom of IBD. In addition, in girls with IDA, an underlying menorrhagia (i.e., combined with a coagulopathy such as von Willebrand disease) can also be present [97].

## Treatment of ID (IDWA and IDA)

### Nutritional recommendations

In an asymptomatic child with ID alone, we recommend improving the dietary iron intake, by educating the family and providing nutritional recommendations. The best source of iron in food is “heme iron” found at high concentrations in animal sources with a bioavailability of about 20% (Table 5). Non-heme iron is available from most food sources, albeit with a lower bioavailability of about 5%. However, there are

In cases of refractory ID/IDA after a trial of well conducted oral substitution (cf. below sections on ID therapy), it could be indicated to further investigate the following:

- C-reactive protein (CRP)/erythrocyte sedimentation rate (ESR), in order to exclude infection or concomitant inflammatory disease, if not previously performed,
- Uristix and hemocult in order to exclude urinary blood loss gastrointestinal disease respectively.

good alternatives to heme iron with relatively high content of iron, e.g., legumes such as lentils, chickpeas or white or soya beans, wheat bran, or nuts. Iron absorption can be improved by adding different forms of acid to food, e.g., ascorbic acid in orange, lemon or grapefruit juice, or non-ascorbic acid sources such as apples, grapes or gooseberries, lemons, pears, or raspberries. Tannins in coffee, tea or wine, oxalate in spinach, rhubarb or cacao, and phosphate in soda drinks have been described as inhibitors of non-heme iron absorption. Most importantly, proteins in milk or egg white also inhibit intestinal iron absorption. In addition, macroglobulins in cows' milk can cause intestinal microhemorrhage in newborns and toddlers and bind and absorb iron-molecules in the gut [98, 99].

### Oral iron therapy

Oral iron substitution is effective in the large majority of children with IDA and should always be initiated when a clear-cut laboratory diagnosis is established. Side effects can occur but are never dangerous. Detailed education and information of the family regarding possible side effects (constipation, some upper GI-irritation initially, tainting of teeth) at the beginning of therapy is strongly recommended, as it will help to improve adherence.

Before starting oral iron therapy, correction of any underlying nutritional problem has priority. In toddlers, we recommend reducing the intake of cows' milk. In children who are breastfed and/or receive formula, introduction of solid nutrition is advised at the age of 6 months (iron and vitamin content of breast milk >4 months is by then decreasing). In adolescents, we recommend reducing the intake of tea, soft drinks/sodas or supplements of phytates, oxalates, etc. Pediatricians need to be aware of vegetarian/vegan diets and provide nutritional education when appropriate. We recommend increasing daily fluid intake. It is important to note that  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$  are both active iron compounds; however, they need to be dosed differently [100–102]:

- Oral  $\text{Fe}^{2+}$  supplementation: Give 2–3 mg/kg of elemental  $\text{Fe}^{2+}$  iron, in one or two doses/day, half an hour before or half an hour after the meal. Juice or water can be used to improve taste.
- Oral  $\text{Fe}^{3+}$  supplementation: Give 3–5 mg/kg of elemental  $\text{Fe}^{3+}$  iron, in one or two doses/day with meals (best is to drink juice or water with it; polymaltose is a sugar complex and needs to be dissolved in the gastric fluid to make the iron available in the intestines).

For children, there are liquid iron and capsules/tablets available. In older kids, consider also  $\text{Fe}^{2+}$  capsules/tablets that get resorbed in the intestines. Iron preparations available in Switzerland for children are listed in Table 6.

The recommended duration of oral iron substitution is 2–3 months. Monitoring therapy response is only necessary in cases with severe anemia or continuous iron losses (i.e., menorrhagia) or in case of suspected poor/insufficient adherence. In patients with IDA, therapy duration should be adapted to achieve normalization of Hb levels, MCV, and reticulocyte counts but also replete iron stores (i.e., normalized SF levels after correction of any anemia).

### Actions in case of side effects or non-adherence

In our experience, switching from a  $\text{Fe}^{2+}$  to  $\text{Fe}^{3+}$  preparation can occasionally be helpful. Pediatricians need to be aware of the different dose recommendations (see above). If using  $\text{Fe}^{3+}$  preparations, consider changing from drops to suspension or vice versa, as tolerance/adherence patterns might vary in individual patients. Recent data from adult settings suggest that switching to an alternate-day schedule (taking the iron supplement every other day) might reduce GI side effects while still providing an equivalently effective iron substitution [103–105]. In fact, in a recent trial in adult anemic women with ID, alternate day dosing of oral iron supplements was shown to be more effective, as it increased fractional iron absorption by avoiding the preserved physiological peak of hepcidin, without any significant differences in the incidence of gastrointestinal side effects [105]. While there is no evidence on alternate-day schedule dosing of oral iron in pediatrics, such strategy could be explored clinically on an individual

**Table 5** Animal and vegetal iron sources and iron content (modified from reference [3])

| Source                                       | Iron content (in mg Fe) per 100 g |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| Animal sources: bioavailability about 20%    |                                   |
| Liver (pork or veal)                         | 18                                |
| Dry beef                                     | 9.8                               |
| Shells                                       | 8.0                               |
| Egg yolk                                     | 5.5                               |
| Beef filet                                   | 2.3                               |
| Trout                                        | 2.0                               |
| Chicken                                      | 0.7                               |
| Vegetarian sources: bioavailability about 5% |                                   |
| Wheat bran                                   | 16.0                              |
| Seeds of sesame                              | 14.6                              |
| Soya beans                                   | 9.7                               |
| Lentils                                      | 8.0                               |
| White beans                                  | 7.0                               |
| Dried apricots                               | 5.2                               |
| Spinach*                                     | 2.7                               |
| Whole grain bread                            | 2.4                               |
| Green beans                                  | 1.0                               |

\*Limited value due to oxalate content

basis. A switch to IV iron should be restricted to cases with severe anemia (Hb < 70 g/L) in order to avoid transfusion, in cases with an underlying secondary disease fulfilling a formal indication for IV iron (IBD, chronic GI/GU bleeding, celiac disease, etc.) and/or in situations of non-adherence and symptomatic refractory IDA with clinical impact. The detailed indications for IV iron substitution in children are discussed below.

### Intravenous iron therapy

Intravenous (IV) iron infusion is the only alternative to oral administration, as intramuscular iron injections have long been abandoned due to their association with pain, abnormal skin coloration, and the potential risk of sarcoma development at the injection sites (observed in animal models). Main benefits of IV iron therapy are (a) the avoidance of adherence challenges related to taste and GI side effects and (b) the bypassing of the intestinal mucosal barrier. In addition, the hemoglobin response is better after IV iron infusion when compared to oral iron, as documented in several studies [106].

Over the last two decades, there has been a significant evolution in the quality of parenteral iron products. First-generation IV iron preparations presented with unfavorable safety profiles. Associated with severe acute reactions, they were considered unsuitable for use in pediatrics. With iron dextran for example, severe acute reactions (i.e., anaphylaxis, respiratory arrest, and hypotension) occurred at a rate of approximately 1%, and thus, iron dextran was removed from the markets in 1991. The boom in the development of IV iron products resulted from the needs in the field of nephrology, and the patients affected by renal failure requiring dialysis. In this setting, the advent of recombinant human erythropoietin created a requirement for improved parenteral formulation to provide iron supplementation. In the mid to late 1990s, not only two low/high-molecular weight iron dextrans, but also two iron salts (ferric gluconate and iron sucrose) were licensed. The latter rapidly became market leaders, although the low-molecular weight iron dextrans proved to be safe [107, 108]. The most recent development has been in “optimized” formulations, where a reduced number of infusions are needed to achieve the delivery of an optimal dose of iron (i.e., ferric carboxymaltose), and short infusion times have been proven to be safe. At this time point, two IV iron products are available in Switzerland:

- Iron sucrose, authorized from the age of 3 years
- Iron carboxymaltose (ferric carboxymaltose, FCM), authorized from the age of 18 years (and from 14 years in Europe).

In adults, IV iron has been shown to (a) be a safe and effective adjunct to erythropoietin stimulating agents in

chemotherapy induced anemia or dialysis for chronic kidney disease, (b) improve anemia in patients who underwent bariatric surgery, (c) be more effective and less toxic than oral iron in patients with ID associated to obstetrical and gynecological disorders, (d) correct anemia in patients with chronic bleeding where the iron loss is greater than oral iron can supply, or (e) be effective in those who are intolerant of oral iron formulations. Data on these areas of IV iron use is available in many reviews out of the scope of this paper and still in constant evolution. In fact, a recent systematic Cochrane review has for example challenged the role of IV iron in reducing postoperative transfusions when administered preoperatively to anemic patients undergoing elective surgery [109].

### Safety of IV iron in children

Although most safety data for IV iron at this time results from studies in adults, the reported incidence of side effects (mainly anaphylactic reactions) with newer generation IV iron products is lower than for previous generation agents (such as high molecular weight dextrans). Data from studies in adults show that IV iron is contraindicated in the course of infections, in the first trimester of pregnancy, and in patients with a history of iron or of another significant (i.e., anaphylactic) drug allergy. Immediate side effects of an IV iron infusion can be nausea, vomiting, headache, flushing, myalgia, pruritus, arthralgia, and back and chest pain. Hypophosphatemia can be observed but is usually transient and asymptomatic, and there are no guidelines on its prevention. Sometimes, skin complications have occurred at the site of injection in children even with the recent generation formulations [110]. The only data available on long-term toxicities of IV iron use are from adult hemodialysis patients, where numerous analyses have identified no long-term morbidity or increased incidence of infections [111–113]. In adults, the observed persistence of very high SF levels (> 500 mcg/L) for 1–2 weeks after IV iron (carboxymaltose) seems to be without consequences [114].

There has been a very significant increase in the evidence supporting the safety of parenteral iron products in children over the last decade [115, 116]. A retrospective analysis of IV iron administered to patients for iron replacement therapy at a tertiary pediatric hospital (nephrology patients excluded) showed that in a total of more than 1000 doses administered to almost 200 patients over 6 years, a majority of patients (approx. 70%) required multiple infusions and dosing was highly variable, ranging from 1.3 to 1030 mg per infusion [117]. Specialties mostly involved were gastroenterology and hematology, with IBD as the most frequent indication. Premedication use was infrequent (approx. 10% of doses), and no severe infusion-associated reactions occurred. These data show that IV iron is commonly prescribed by certain pediatric specialties, but there is little standardization in the indications, formulations, or dosing. These data suggest that

**Table 6** Oral iron formulations available in Switzerland (liquid preparations and tablets/capsules with Fe content < 70 mg/tablets) for children, according to Swiss Drug Compendium and List of Specialities [LS], July 2019. All of the products listed herein are given for information only and do not represent an endorsement or specific recommendation by the authors. \*Child of 30 kg with a Hb = 70 g/L, 6 months therapy with Fe<sup>2+</sup> at 3 mg/kg/day and Fe<sup>3+</sup> at 5 mg/kg/day

| Product         | Company      | Compound                                               | Galenics                           | Dose (Fe)                                | Price (LS)                                                                                     | Price for typical therapy course* |
|-----------------|--------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Aktiferrin      | Mepha        | Fe <sup>2+</sup> sulfate                               | Suscaps                            | 34 mg                                    | Not reimbursed in CH                                                                           | N/A                               |
| Tardyferon      | Pierre Fabre | Fe <sup>2+</sup> sulfate                               | Drops<br>Slow release tablets      | 1 mL = 10 mg = 13 drops<br>80 mg         | Not reimbursed in CH<br>8.60 CHF/original package<br>0.29 CHF/tablet                           | N/A<br>CHF 59                     |
| Maltofer        | Vifor        | Fe <sup>3+</sup> polymaltose                           | Syrup<br>Drops                     | 1 mL = 100 mg<br>1 mL = 50 mg = 20 drops | 11.05 CHF/original package<br>0.07 CHF/mL<br>9.20 CHF/original package<br>0.30 CHF/mL          | CHF 19<br>CHF 162                 |
| Duofer          | Andreabal    | Fe <sup>2+</sup> acidum ascorbicum                     | Coated tablets<br>Chewable tablets | 100 mg<br>100 mg                         | 12.65 CHF/original package<br>0.42 CHF/tablet<br>12.65 CHF/original package<br>0.42 CHF/tablet | CHF 113<br>CHF 113                |
| Duofer Fol      | Andreabal    | Fe <sup>2+</sup> acidum ascorbicum<br>+ acidum folicum | Coated tablets                     | 69 mg                                    | 12.60 CHF/original package<br>0.32 CHF/tablet                                                  | CHF 75                            |
| Ferrum Hausmann | Vifor        | Fe <sup>2+</sup> fumarate                              | Coated tablets<br>Capsules         | 69 mg<br>100 mg                          | 16.20 CHF/original package<br>0.40 CHF/tablet<br>8.80 CHF/original package<br>0.30 CHF/capsule | CHF 94<br>CHF 49                  |

IV iron could be considered a safe alternative for iron deficiency treatment in pediatrics when oral iron is either unsuccessful or (as in rare occasions) contraindicated. No long-term follow-up evidence of increased SF levels in children post-IV iron infusion is available, and therefore, their potential impact is unknown. Interestingly, in the recent German KIGGS study where laboratory results were correlated with information from interviews with children and parents, it also found inferior psychosocial parameters (i.e., quality of life assessment scores, peer interaction and school performance) in children with high (> 97th percentile) ferritin and low (< 10th percentile) sTFR levels [118, 119]. This could suggest a potential adverse effect of long-standing hyperferritinemia and a need for a more stringent indication for recurrent intravenous iron administration or at least attentive post-marketing follow-up. However, no long-term prospective studies have been published so far on this matter.

### Safety precautions for the IV administration of iron to children

Some precautions are required for the safe administration of IV iron products. Recommendations on how to minimize the risk of IV iron infusions in adults have been published [120]. They include careful patient monitoring (pre- to post-administration) in an adequate clinical environment with trained staff, slower infusion rates, and requirement of standing premedication. Our group recommends that, in children, an IV iron infusion should be performed on the order of a specialist with expertise and experience (in pediatric iron metabolism incl. pediatric life-support, PALS), having established an indication after a clinical and paraclinical assessment, under monitoring of vital parameters, in a structure equipped with adequate pediatric-specific resuscitation devices and infrastructure [121]. Our group recommends that anti-anaphylaxis medications (i.e., antihistamines, steroids and epinephrine) should be available and ready to use without delay when IV products are infused in children. Our group strongly opposes the concept of “iron infusion clinics” for children and adolescents, as they constitute potential hurdles in the timely and accurate diagnosis of harmful underlying conditions in this vulnerable age group. Our recommendation is that patients receiving IV iron in the pediatric age should always benefit from consultation of pediatric hematologist (or specialist of iron metabolism) and specialist of any underlying condition.

### Pediatric areas with clear indications for intravenous iron use

First, in patients with IBD in whom oral iron worsens bowel symptoms, IV iron has been shown to be an effective, safe, and a less toxic alternative [122–126]. This is also the case for

more recent formulations as ferric carboxymaltose. In a recent study, 101 children affected by IBD with IDWA or IDA were treated prospectively [127]. Following the iron infusion, 64% of patients with IDA had resolution of anemia, with 81% showing resolution for ID without anemia. Importantly, in this inflammatory context, elevation of C-reactive protein was shown not to influence the resolution of IDA, but this was not the case in ID alone. This data has been confirmed in its safety aspects by others [128].

Second, children undergoing dialysis for chronic kidney disorders benefit from IV iron, and there is evidence to show that it is safe and effective to administer it in such a setting [129–134]. This might be the case also for children with chronic kidney disease not yet receiving erythropoietin stimulating agents [135]. In children after renal transplantation, IV iron has been shown to be effective and safe [136, 137]. This could be of value for other solid transplant recipients [138]. The rapid infusion of IV sucrose has been proven safe in children with chronic kidney impairment [139].

Third, recently IV iron has even been shown to correct the symptoms of patients with RLS in both ID and iron replete individuals [48, 140, 141]. The International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) task force, based on clinical experience and solid data in adult RLS, recommends that IV iron sucrose (3–6 mg/kg; max 120 mg) can be considered for pediatric RLS/Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) if performed in the setting of an infusion center with pediatric experience and provided the following occur: a prior oral iron treatment of at least 3 months has not produced an adequate benefit or was discontinued because of adverse effects and there has been no appreciable rise in serum ferritin levels with 3 months of oral iron treatment. IV iron can be considered without a prior oral iron trial if significant comorbidity is present that will impair iron absorption. A serum ferritin  $\geq 50$  mcg/L is considered an adequate therapeutic target in children.

### Areas in which IV iron use is debated

The role of IV iron administration in children with IDA as a first-line therapy has been debated for many years [142, 143]. A retrospective review of 37 children with IDA refractory to oral iron effectively showed the ease of administration and effectiveness of IV iron sucrose to correct the anemia [144]. Interestingly, the majority of these children had gastrointestinal toxicity from oral iron preparations. In a retrospective cohort study, a total of 116 IV iron carboxymaltose infusions were administered to 72 patients with IDA refractory to oral iron and were shown to be safe and highly effective in a small yet diverse population of infants, children, and adolescents [145, 146]. Smaller monocentric retrospective studies also suggest similar safety profiles and suggest that patients with malabsorption (not otherwise specified) can benefit from such

an approach [147, 148]. Interestingly, benefit was also noted when the IV product used was not one of the most recent generation [149, 150]. In a Turkish single center prospective study, a small ( $n = 62$ ) cohort of children with pre-operative IDA, where oral iron administration was considered not feasible for reasons ranging from poor adherence to socio-cultural factors, was given IV iron sucrose [151]. Results showed a rapid increase in hemoglobin and a notable rate of 12% of adverse events, the majority of whom were minor (rashes, fever, irritability). Nonetheless, the question of pre-operative IV iron versus oral iron or red cell transfusion has not been addressed in a prospective, randomized fashion and little published evidence exists to guide decision-making for children.

In physically very active children (i.e., young athletes), the use of IV iron has been the focus of much debate. A recent consensus paper of the Swiss Society of Sports Medicine has reviewed iron metabolism in athletes in detail, and has defined specific cutoff values suggesting ID/IDA, but has refrained from recommending anything else than oral iron supplementation [152]. It is worth of note that IV iron infusions in athletes have to respect the anti-doping regulations of the World Anti-Doping Agency if these individuals desire to participate in competitive events.

In neonates and young toddlers, there is discussion about possible oxidative stress induction to blood components and endothelial structures. Several authors do recommend to avoid intravenous iron in neonates and infants [153].

### IV iron use in IRIDA versus URIDA

In a Turkish single center prospective study, a small ( $n = 11$ ) cohort of children with oral IRIDA (with TMPRSS6 mutations) was analyzed to measure the response to IV iron sucrose therapy [154]. Both Hb and SF levels increased after therapy, but surprisingly, SF continued to increase at 6 months after the first and 6 weeks after the second infusion, respectively, suggesting that in such setting, continued administration of IV iron would be of no benefit to increase Hb levels but could further lead to long-lasting hyperferritinemia. A follow-up study compared these findings with the same intervention performed in a cohort of 15 children with unexplained refractory iron deficiency anemia (URIDA) [155]. The results suggest that the response to IV iron therapy in URIDA was more significant than in hereditary IRIDA and that measuring the response to parenteral iron therapy would be helpful to distinguish these conditions when hepcidin assays or TMPRSS6 mutation analysis are not routinely available. Until the biology behind those therapy responses are better understood, we do not recommend using IV iron infusion as a mean to diagnose, confirm, or distinguish IRIDA/URIDA.

### Post-infusion efficacy verification

The efficacy of the parenteral iron treatment can be measured by the reticulocyte response (increased reticulocyte levels) after 5–10 days from the infusion. An increase in the CHr has also been observed by various authors: for some, an increase in CHr is described as early as 48 h but in any case, within 2 weeks of the infusion. An iron status assessment should nevertheless be repeated after 8–12 weeks in parenteral iron therapy to verify SF levels and exclude persistent hyperferritinemia.

### Cost-effectiveness

Cost-effectiveness and reimbursement issues should be discussed openly with the families. Of note, certain healthcare insurances refuse coverage for IV iron formulations in children, especially when their use is “off label.” In fact, costs vary, and all IV formulations are substantially more expensive than oral iron therapy, excluding the costs related to the associated clinical surveillance (Table 7). A study in Switzerland has shown that the healthcare costs related to IV iron infusions have markedly increased (by 340%) during the 5-year observation period and the number of individuals treated as well (by 244%) [156]. It appears that more than 8% of IV iron infusions were administered without prior laboratory analysis and must therefore be regarded as off-label use. This explosion in use and cost occurred without a cost-benefit analysis demonstrating the additional value of IV over oral iron supplementation in these patient populations.

### Summary of recommendations for IV iron supplementation in children

IV iron administration can be considered as *first-line strategy* in the following specific situations:

- Chronic intestinal inflammatory disease or situations with proven malabsorption
- Chronic kidney disease on hemodialysis under ESA or without ESA
- Chronic bleeding/spoliation with an uncorrectable etiology, where oral therapy is insufficiently effective or contraindicated

Treatment with IV iron in children is currently possible according to international guidelines as a *second-line strategy* after consultation with a specialist in pediatric iron metabolism (certified pediatric hematologist) under specific conditions:

- Failure to achieve correction of IDA after well-conducted oral iron substitution, in the setting of good adherence (at

least 6 months of prescribed supplementation, and two formulation attempts)

- Confirmed malabsorption or chronic oral iron intolerance, including the category of children with severe neurological/neurodevelopmental impairments leading to feeding limitations

### Contraindications for IV iron in children

Contraindications for IV iron use are:

- Presence of an active/acute infection
- Personal history of drug anaphylaxis/allergy
- Tractable comorbidity explaining the signs and symptoms (i.e., neurological, psychiatric and psychosomatic/functional disorders)
- A desire to increase school/academic or sports performance (constituting de facto “doping”) in the absence of laboratory tests confirming ID

### Thresholds and dosing of IV iron in children

Thresholds for IV iron supplementation should be the identical to those for oral iron use once a clear indication (see above) is met, unless there is an underlying condition where the interpretation of iron stores is limited/impossible or the condition’s clinical impact warrants differently. The amount of iron to be substituted is based on the patient’s weight and should be calculated according to the Ganzoni formula (Table 8; also see Swiss Drug Compendium, a pediatric specific calculation system is available).

### Recommendations regarding IV product choice in children

Choice of the IV product should be based on the indications listed in the approved drug list (LS: LSpec/SpecL for Switzerland <http://www.spezialitaetenliste.ch>, or the Swiss Drug Compendium, [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)). As such, the only product registered for children in Switzerland is iron

**Table 8** Calculation of IV iron in children (Ganzoni formula)

|                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Total iron deficiency [mg] = Cumulative total dose =<br>Body weight[kg] × (Target Hb – Measured Hb)[g/dL] × 2.4<br>+ iron reserves [mg]                    |
| Target Hb and iron reserves:<br>Body weight < 35 kg: Hb target 13 g/dL; iron stores 15 mg/kg<br>Body weight ≥ 35 kg: Target Hb 15 g/dL; iron stores 500 mg |

sucrose. Off-label use can exceptionally be considered for other registered products on the LS, but warrants careful discussion, expert involvement, and consideration of risk/benefit.

Regarding the off-label use of IV iron, it needs to be stated clearly that the prescribing physician assumes all responsibility of any resulting serious adverse event, and informed consent is imperative as for all procedures and medications.

### Recommendations on the monitoring of post-IV iron therapy in children

The need for clinical and laboratory follow-up of post-IV iron therapy in children depends on the underlying indication(s) for replacement and/or supplementation, the chosen IV iron formulation, as well as the patient’s clinical response to and tolerance of the drug. In pediatric clinical practice, the two following scenarios are most frequently encountered:

First, in children where a chronic co-morbidity (e.g., IBD) causes a prolonged requirement of IV iron supplementation, the administration and follow-up schedule will need to be determined by the clinical course of the underlying condition (e.g., presence/severity of IBD-related GI blood loss) and/or the patient’s individualized need for IV iron therapy over time. Acute and chronic phases of the underlying condition modulate the need for surveillance and the schedule of IV iron infusions. Disease-specific recommendations for the monitoring of IV iron therapy should always be followed when available, and evidence is growing in many pediatric areas of care. Their review is beyond the scope of this paper. Nonetheless, we strongly recommend the involvement of a pediatric hematologist or iron metabolism specialist in such situations. She/he should actively discuss and collaborate with the subspecialist responsible for the care of the underlying disease in managing the patient and designing effective and safe IV iron infusion schedules. In situations with

**Table 7** Brand name and costs for IV iron preparations available in Switzerland (according to Swiss Drug Compendium und List of Specialties (LS), conversion CHF to EUR of 25.11.2019); \*as calculated

| Brand name | Dosage       | Price (in CHF) | Price (in EUR) | Price per mg (in EUR) | Price for therapy of a 30 kg child with Hb of 8 g/dL (810 mg)* | Comments                          |
|------------|--------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Venofer    | 100 mg/5 mL  | 22.70          | 20.70          | 0.2                   | 162                                                            | Registered for children ≥ 3 years |
| Ferinject  | 100 mg/2 mL  | 35.50          | 32.30          | 0.3                   | 243                                                            | Off-label in children             |
| Ferinject  | 500 mg/10 mL | 164.30         | 149.5          | 0.3                   | 243                                                            | Off-label in children             |

by the Ganzoni Formula (Table 8), excluding the costs of provision of care. All of the products listed herein are given for information only and do not represent an endorsement or specific recommendation by the authors

insufficient pediatric data, evidence can sometimes be extrapolated from the adult literature, and guidance safely used in children. To serve as an illustrative example, adult patients with IBD should be monitored for ID on a monthly basis while in active disease status as a minimum. In clinically controlled IBD, recurrence of ID should be excluded every 3 months for at least 1 year following correction of iron stores and at least every 6–12 months thereafter. Laboratory tests should include Hb, SF, transferrin saturation, and CRP. Drops of SF or Hb below normal ranges should trigger iron therapy. These recommendations are frequently used for the monitoring of IV iron therapy in children with IBD and have proven to be reliable in the prevention of ID in this condition.

Second, in children where IV iron therapy is used for indications that remain debated, follow-up will depend on the desired clinical result and the chosen product, but a clinical exam with laboratory testing including a complete blood count with reticulocytes and an iron panel 1-month post-infusion is recommended and constitutes the minimum. In this setting, patients and their families should always be encouraged to re-consider transitioning back to oral iron therapy as soon as possible. Any additional IV iron dose will have to be carefully discussed, as indicated above.

## Conclusion

Iron deficiency with and without anemia is a common issue in childhood. In this review, we provide concrete management recommendations for the pediatrician based on the best evidence available, including diagnosis and therapy, both for oral and intravenous administrations. These considerations and recommendations result from the consensus of a group of Swiss pediatric hematologists. Of course, pediatric medicine is an ever-changing field, and it is the responsibility of the treating pediatrician who relies on experience and knowledge about his/her patient to determine the best diagnostic or treatment for his/her patient.

**Author contribution** VM, MS, HH, NvdW, and RR reviewed and interpreted the evidence and drafted sections of the manuscript. RR wrote the final manuscript, after comprehensive editing. All authors discussed, reviewed, and agree with the final manuscript.

**Funding information** Vifor Pharma SA provided unrestricted support for the three working group meetings to draft this manuscript but had no input in the content of the manuscript and did not influence the discussions at the meetings.

## Compliance with ethical statements

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

## References

1. WHO (2016) Guideline: daily iron supplementation in infants and children. In: Committee GR (ed) World Health Organization (WHO). Switzerland, Geneva
2. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S (2015) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 8th edn. Saunders, Philadelphia
3. Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J, Nutrition ECo (2014) Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58: 119–129
4. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Weisman CS, Paul IM (2017) Association between menarche and iron deficiency in non-anemic young women. *PLoS One* 12:e0177183
5. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L (2016) Iron deficiency anaemia. *Lancet* 387:907–916
6. Global Burden of Disease Pediatrics C, Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, Brown JC, Bertozzi-Villa A, Charlson FJ et al (2016) Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatr* 170:267–287
7. Auerbach M, Adamson JW (2016) How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 91:31–38
8. Camaschella C (2017) New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev* 31:225–233
9. Beard J (2003) Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 133:1468S–1472S
10. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, Jimenez E, Lozoff B (2010) Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 13:54–70
11. Musallam KM, Taher AT (2018) Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin* 34:81–93
12. Vallee L (2017) Iron and neurodevelopment. *Arch Pediatr* 24: 5S18–15S22
13. Sachdev H, Gera T, Nestel P (2005) Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 8: 117–132
14. Pratt JJ, Khan KS (2016) Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol* 96:618–628
15. Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A (2010) Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 91:1684–1690
16. Angulo-Barroso RM, Li M, Santos DC, Bian Y, Sturza J, Jiang Y, Kaciroti N, Richards B, Lozoff B (2016) Iron supplementation in pregnancy or infancy and motor development: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 137:e20153547
17. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ (2003) A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 143:582–586
18. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R, Persson LA (2004) A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in



- Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr* 80:729–736
19. Moffatt ME, Longstaffe S, Besant J, Dureski C (1994) Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 125:527–534
  20. Olney DK, Pollitt E, Kariger PK, Khalfan SS, Ali NS, Tielsch JM, Sazawal S, Black R, Allen LH, Stoltzfus RJ (2006) Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5- to 11-mo old. *J Nutr* 136:2427–2434
  21. Oski FA, Honig AS (1978) The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 92:21–25
  22. Stoltzfus RJ, Kvalsvig JD, Chwaya HM, Montresor A, Albonico M, Tielsch JM, Savioli L, Pollitt E (2001) Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 323:1389–1393
  23. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L (2010) The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 9:4
  24. Mattiello V, Sizonenko S, Baleyrier F, Bernard F, Diezi M, Renella R (2019) Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers. *Rev Med Suisse* 15:376–381
  25. Cook RL, O'Dwyer NJ, Parker HM, Donges CE, Cheng HL, Steinbeck KS, Cox EP, Franklin JL, Garg ML, Rooney KB, O'Connor HT (2017) Iron deficiency anemia, not iron deficiency, is associated with reduced attention in healthy young women. *Nutrients* 9:E1216
  26. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG (2001) Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 107:1381–1386
  27. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J (1996) Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 348:992–996
  28. Felt BT, Biermann B, Christner JG, Kochhar P, Harrison RV (2014) Diagnosis and management of ADHD in children. *Am Fam Physician* 90:456–464
  29. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaim M, Mouren MC, Arnulf I (2008) Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 38:20–26
  30. Calarge C, Farmer C, DiSilvestro R, Arnold LE (2010) Serum ferritin and amphetamine response in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:495–502
  31. Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M (2009) Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18:393–399
  32. Demirci K, Yildirim Bas F, Arslan B, Salman Z, Akpınar A, Demirdas A (2017) The investigation of symptoms and diagnoses of adult-attention deficit/hyperactivity disorder in women with iron deficiency anemia. *Noro Psikiyatrs Ars* 54:72–77
  33. Islam K, Seth S, Saha S, Roy A, Das R, Datta AK (2018) A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center. *Indian J Psychiatry* 60:131–134
  34. Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V (2010) Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr* 47:955–958
  35. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC (2004) Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:1113–1115
  36. Turner CA, Xie D, Zimmerman BM, Calarge CA (2012) Iron status in toddlerhood predicts sensitivity to psychostimulants in children. *J Atten Disord* 16:295–303
  37. Romanos M, Tiesler CM, Koletzko S, Berdel D, von Berg A, Hoffmann B, Schaaf B, Herbarth O, Lehmann I, Bauer CP, Stach B, Gerlach M, Schulte-Körne G, Heinrich J (2013) No cross-sectional and longitudinal association of ferritin and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in a large population-based sample of children: results from the GINIplus and LISAPlus studies. *Atten Defic Hyperact Disord* 5:313–320
  38. Wang Y, Huang L, Zhang L, Qu Y, Mu D (2017) Iron status in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12:e0169145
  39. Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A (1997) Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology* 35:178–180
  40. Tseng PT, Cheng YS, Yen CF, Chen YW, Stubbs B, Whiteley P, Carvalho AF, Li DJ, Chen TY, Yang WC, Tang CH, Chu CS, Yang WC, Liang HY, Wu CK, Lin PY (2018) Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8:788
  41. El-Baz FM, Youssef AM, Khairy E, Ramadan D, Youssef WY (2019) Association between circulating zinc/ferritin levels and parent Conner's scores in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry* 62:68–73
  42. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L (2007) Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents—the Peds REST study. *Pediatrics* 120:253–266
  43. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D (2011) Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol* 53:40–47
  44. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB, International Restless Legs Syndrome Study G (2014) Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 15:860–873
  45. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, Allen R (2014) Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 15:1288–1301
  46. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson T, Sigurdsson AP, Eiriksdottir I, Soebach E, Bliwise D, Beck JM, Rosen A, Waddy S, Trotti LM, Iranzo A, Thambisetty M, Hardarson GA, Kristjansson K, Gudmundsson LJ, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher JR, Gudbjartsson D, Stefansson K (2007) A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 357:639–647
  47. Catoire H, Dion PA, Xiong L, Amari M, Gaudet R, Girard SL, Noreau A, Gaspar C, Turecki G, Montplaisir JY, Parker JA, Rouleau GA (2011) Restless legs syndrome-associated MEIS1 risk variant influences iron homeostasis. *Ann Neurol* 70:170–175
  48. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, Garcia-Borreguero D, Kotagal S, Manconi M, Ondo W, Ulfberg J, Winkelman JW, International Restless Legs Syndrome Study G (2018) Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 41:27–44

49. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL (2019) Breath-holding spells in pediatric: a narrative review of the current evidence. *Curr Pediatr Rev* 15:22–29
50. Jain R, Omanakuttan D, Singh A, Jajoo M (2017) Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. *J Paediatr Child Health* 53:749–753
51. Kolkiran A, Tutar E, Atalay S, Deda G, Cin S (2005) Autonomic nervous system functions in children with breath-holding spells and effects of iron deficiency. *Acta Paediatr* 94:1227–1231
52. Zehetner A (2011) Iron supplementation reduces the frequency and severity of breath-holding attacks in non-anaemic children. *Clin Pract* 1:e98
53. Khan Y, Tisman G (2010) Pica in iron deficiency: a case series. *J Med Case Rep* 4:86
54. Borgna-Pignatti C, Zanella S (2016) Pica as a manifestation of iron deficiency. *Expert Rev Hematol* 9:1075–1080
55. Yadav D, Chandra J (2011) Iron deficiency: beyond anemia. *Indian J Pediatr* 78:65–72
56. Brown WD, Dyment PG (1972) Pagophagia and iron deficiency anemia in adolescent girls. *Pediatrics* 49:766–767
57. Hinton PS, Sinclair LM (2007) Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr* 61:30–39
58. Hinton PS (2014) Iron and the endurance athlete. *Appl Physiol Nutr Metab* 39:1012–1018
59. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, Trinder D (2009) Training surface and intensity: inflammation, hemolysis, and hepcidin expression. *Med Sci Sports Exerc* 41:1138–1145
60. Roecker L, Meier-Buttermilch R, Brechtel L, Nemeth E, Ganz T (2005) Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. *Eur J Appl Physiol* 95:569–571
61. Sinclair LM, Hinton PS (2005) Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women. *J Am Diet Assoc* 105:975–978
62. DellaValle DM, Haas JD (2011) Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21:501–506
63. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, Grooms L, O'Brien SH (2016) Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol* 91:973–977
64. Rowland TW, Deisroth MB, Green GM, Kelleher JF (1988) The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. *Am J Dis Child* 142:165–169
65. Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD (2003) Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 77:441–448
66. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD (2004) Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 79:437–443
67. Gera T, Sachdev HP (2002) Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 325:1142
68. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ (1978) The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 2:1113–1115
69. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Gkegkes I, Falagas ME (2013) Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32:1253–1258
70. Zimmermann MB, Hurrell RF (2007) Nutritional iron deficiency. *Lancet* 370:511–520
71. Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, Zhu S (2012) Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr* 12:99
72. Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, Chen JS, Lin CH (2010) The etiology and treatment outcome of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:282–285
73. Camaschella C (2015) Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 372:1832–1843
74. Camaschella C (2019) Iron deficiency. *Blood* 133:30–39
75. Hershko C, Camaschella C (2014) How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 123:326–333
76. Polin V, Coriat R, Perkins G, Dhooge M, Abitbol V, Leblanc S, Prat F, Chaussade S (2013) Iron deficiency: from diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis* 45:803–809
77. Hudson BH, Hale AT, Irving RP, Li S, York JD (2018) Modulation of intestinal sulfur assimilation metabolism regulates iron homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:3000–3005
78. Ginzburg YZ (2019) New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2019:327–336
79. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of P (2010) Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 126:1040–1050
80. Committee UNS (2012) Screening for iron deficiency anaemia in children under 5 years of age. Version 2
81. Siu AL, Force USPST (2015) Screening for iron deficiency anemia in young children: USPSTF recommendation statement. *Pediatrics* 136:746–752
82. de Montalembert M, Bresson JL, Brouzes C, Ruumelle FM, Puy H, Beaumont C (2012) Diagnosis of hypochromic microcytic anemia in children. *Arch Pediatr* 19:295–304
83. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P (2015) Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 102:1585–1594
84. Rubeor A, Goojha C, Manning J, White J (2018) Does iron supplementation improve performance in iron-deficient nonanemic athletes? *Sports Health* 10:400–405
85. (2016) Guideline: daily iron supplementation in infants and children. Geneva
86. Jonker FA, Boele van Hensbroek M, Leenstra T, Vet RJ, Brabin BJ, Maseko N, Gushu MB, Eman M, Kraaijenhagen R, Tjalsma H, Swinkels DW, Calis JC (2014) Conventional and novel peripheral blood iron markers compared against bone marrow in Malawian children. *J Clin Pathol* 67:717–723
87. Abdullah K, Birken CS, Maguire JL, Fehlings D, Hanley AJ, Thorpe KE, Parkin PC (2017) Re-evaluation of serum ferritin cut-off values for the diagnosis of iron deficiency in children aged 12–36 months. *J Pediatr* 188:287–290
88. Larsson SM, Hillarp A, Hellstrom-Westas L, Domellof M, Lundahl T, Andersson O (2019) When age really matters: ferritin reference intervals during infancy revisited. *Scand J Clin Lab Invest* 79:590–594
89. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR (2017) Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* 106:1634S–1639S
90. Quadri A, Gojanovic B, Noack P, Brunner S, Huber A, Kriemler S (2018) Eisenmangel bei Sportlern – Neue Empfehlungen zur Abklärung und Therapie. *Swiss Sports Exerc Med* 66:26–29
91. Bohn MK, Higgins V, Asgari S, Leung F, Hoffman B, Macri J, Adeli K (2019) Paediatric reference intervals for 17 Roche cobas 8000 e602 immunoassays in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents. *Clin Chem Lab Med* 57:1968–1979
92. Stuart H, Orkin DGN, David Ginsburg A, Look T, Fisher DE, Lux S (2015) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 8th edn. Saunders, Philadelphia

93. Vazquez-Lopez MA, Lopez-Ruzafa E, Ibanez-Alcalde M, Martin-Gonzalez M, Bonillo-Perales A, Lendinez-Molinos F (2019) The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1-16 years. *Eur J Pediatr* 178:41–49
94. Waldvogel Abramowski S, Favrat B, Vaucher P, Cornuz J, Tissot JD (2013) Diagnostic markers of iron deficiency: which should we choose? *Rev Med Suisse* 9:380–383
95. Thuret I (2017) Biological diagnosis of iron deficiency in children. *Arch Pediatr* 24:5S6–5S13
96. Hershko C, Skikne B (2009) Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, *Helicobacter pylori*, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol* 46:339–350
97. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM (2017) Iron deficiency anemia in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 30:247–250
98. Tunnessen WW Jr, Oski FA (1987) Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *J Pediatr* 111:813–816
99. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Rebouche CJ, Edwards BB, Rogers RR, Lehman LJ (1990) Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr* 116:11–18
100. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E (2011) Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr* 2011:524520
101. Geisser P (2007) Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 57:439–452
102. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL (2017) Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 317:2297–2304
103. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW, Zimmermann MB (2015) Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 126:1981–1989
104. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB (2017) Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 4:e524–e533
105. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB (2019) Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica:haematol* 2019:220830
106. Litton E, Xiao J, Ho KM (2013) Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 347:f4822
107. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J (2004) On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 19:1571–1575
108. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J (2006) Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 21:378–382
109. Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO, Brookes MJ, Acheson AG (2019) Iron therapy for preoperative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD011588
110. Harris RE, Garrick V, Curtis L, Russell RK (2018) Skin staining due to intravenous iron extravasation in a teenager with Crohn's disease. *Arch Dis Child archdischild-2018-316405*
111. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG (2005) Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3070–3080
112. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, Franklin-Becker E, Faich G (2004) Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:1623–1632
113. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M (2002) Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 57:457–461
114. Wuillemin WA, Krähenbühl S (2010) Hohe Ferritinwerte nach Eiseninfusion - gefährlich? *Swiss Med Forum* 10:844–846
115. Mantadakis E (2016) Advances in pediatric intravenous iron therapy. *Pediatr Blood Cancer* 63:11–16
116. Powers JM, McCavit TL, Buchanan GR (2015) Management of iron deficiency anemia: a survey of pediatric hematology/oncology specialists. *Pediatr Blood Cancer* 62:842–846
117. Boucher AA, Pfeiffer A, Bedel A, Young J, McGann PT (2018) Utilization trends and safety of intravenous iron replacement in pediatric specialty care: a large retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 65:e26995
118. Dortsch R, Schaffrath Rosario A, Scheidt-Nave C, Thamm M, Gutsche J, Markert A (2009) Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin
119. Kurth B-M (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50:533–546
120. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, Szebeni J, Weiss G (2014) Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 99:1671–1676
121. Powers JM, O'Brien SH (2019) How I approach iron deficiency with and without anemia. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27544
122. Stein RE, Plantz K, Maxwell EC, Mamula P, Baldassano RN (2018) Intravenous iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66:e51–e55
123. Carvalho FSG, de Medeiros IA, Antunes H (2017) Prevalence of iron deficiency anemia and iron deficiency in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 52:1099–1103
124. Danko I (2016) Response of iron deficiency anemia to intravenous iron sucrose in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Pharmacol Therap* 21:162–168
125. Danko I, Weidkamp M (2016) Correction of iron deficiency anemia with intravenous iron sucrose in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 63:e107–e111
126. Valerio de Azevedo S, Maltez C, Lopes AI (2017) Pediatric Crohn's disease, iron deficiency anemia and intravenous iron treatment: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 52:29–33
127. Carman N, Muir R, Lewindon P (2019) Ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency in pediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr* 8:28–34
128. Papadopoulos M, Patel D, Korologou-Linden R, Goto E, Soondrum K, Fell JME, Epstein J (2018) Safety and efficacy of parenteral iron in children with inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol* 84:694–699
129. Kaskel FJ (2006) Safety and efficacy of sodium ferric gluconate complex in iron-deficient pediatric hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:244–245

130. Leijn E, Monnens LA, Cornelissen EA (2004) Intravenous iron supplementation in children on hemodialysis. *J Nephrol* 17:423–426
131. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, Connell R, Stephens S, Mikhail AI, Fogarty DG, Cooper JK, Dring B, Devonald MA, Brown C, Thomas ME (2016) Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: a summary of the NICE guideline recommendations and their rationale. *Am J Kidney Dis* 67:548–558
132. Warady BA, Kausz A, Lerner G, Brewer ED, Chadha V, Brugnara C, Dahl NV, Watkins SL (2004) Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 19: 655–661
133. Warady BA, Zobrist RH, Finan E, Ferlecit Pediatric Study G (2006) Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 21: 553–560
134. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E, Ferlecit Pediatric Study G (2005) Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 20: 1320–1327
135. Morgan HE, Holt RC, Jones CA, Judd BA (2007) Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 22:1963–1965
136. Gillespie RS, Symons JM (2005) Sodium ferric gluconate for post-transplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 9:43–46
137. Goldstein SL, Morris D, Warady BA (2013) Comparison of the safety and efficacy of 3 iron sucrose iron maintenance regimens in children, adolescents, and young adults with CKD: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 61:588–597
138. Yorgin P (2005) Intravenous iron therapy in pediatric transplant recipients: what do we really know? *Pediatr Transplant* 9:1–3
139. Anbu AT, Kemp T, O'Donnell K, Smith PA, Bradbury MG (2005) Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin. *Acta Paediatr* 94:1738–1741
140. DelRosso L, Bruni O (2019) Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Adv Pharmacol (San Diego, CA)* 84:237–253
141. Grim K, Lee B, Sung AY, Kotagal S (2013) Treatment of childhood-onset restless legs syndrome and periodic limb movement disorder using intravenous iron sucrose. *Sleep Med* 14: 1100–1104
142. Auerbach M (2011) Should intravenous iron be upfront therapy for iron deficiency anemia? *Pediatr Blood Cancer* 56:511–512
143. Mantadakis E (2018) Intravenous iron: safe and underutilized in children. *Pediatr Blood Cancer* 65:e27016
144. Crary SE, Hall K, Buchanan GR (2011) Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer* 56:615–619
145. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR (2017) Intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia who respond poorly to oral iron. *J Pediatr* 180:212–216
146. Mantadakis E, Roganovic J (2017) Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in children and adolescents with iron deficiency anemia. *J Pediatr* 184:241
147. Mantadakis E, Tsouvala E, Xanthopoulou V, Chatzimichael A (2016) Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency anemia: a single institution study. *World J Pediatr* 12:109–113
148. Pinsk V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J (2008) Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. *Israel Med Assoc J* 10: 335–338
149. Plummer ES, Crary SE, McCavit TL, Buchanan GR (2013) Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. *Pediatr Blood Cancer* 60:1747–1752
150. Tan MLN, Windscheif PM, Thornton G, Gaynor E, Rodrigues A, Howarth L (2017) Retrospective review of effectiveness and safety of intravenous ferric carboxymaltose given to children with iron deficiency anaemia in one UK tertiary centre. *Eur J Pediatr* 176: 1419–1423
151. Akarsu S, Taskin E, Yilmaz E, Yilmaz H, Kilic M, Aygun AD (2006) Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. *Acta Haematol* 116:51–57
152. Clenin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, Kriemler S (2015) Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly* 145:w14196
153. Rao R, Georgieff MK (2009) Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 36:27–42
154. Akin M, Atay E, Oztekin O, Karadeniz C, Karakus YT, Yilmaz B, Erdogan F (2014) Responsiveness to parenteral iron therapy in children with oral iron-refractory iron-deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 31:57–61
155. Akin M, Sarbay H, Guler S, Balci YI, Polat A (2016) Response to parenteral iron therapy distinguish unexplained refractory iron deficiency anemia from iron-refractory iron deficiency anemia. *Int J Lab Hematol* 38:167–171
156. Giger M, Achermann R (2013) Iron substitution in outpatients in Switzerland: increase of costs associated with intravenous administration. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 107:320–326

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.