



HAL
open science

Utilité du dosage de la ferritine sérique chez l'adulte en médecine générale : une revue systématique de la littérature (hyperferritinémie)

Claire Romagny

► To cite this version:

Claire Romagny. Utilité du dosage de la ferritine sérique chez l'adulte en médecine générale : une revue systématique de la littérature (hyperferritinémie). Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03225422

HAL Id: dumas-03225422

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03225422>

Submitted on 12 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Claire ROMAGNY

Née le 3 août 1989 à Meudon-la-Forêt

**Utilité du dosage de
la ferritine sérique
chez l'adulte en
médecine générale :
une revue
systématique de la
littérature
(hyperferritinémie)**

**Thèse soutenue à Rennes
le 18 octobre 2018**

devant le jury composé de :

Olivier DECAUX

Professeur des Universités, Université de Rennes 1,
Président du Jury

Caroline MOREAU

Maître de Conférence des Universités, Université de
Rennes 1, *examineur*

Patricia AME-THOMAS

Maître de Conférence des Universités, Université de
Rennes 1, *examineur*

Yves DEUGNIER

Professeur des Universités, Université de Rennes 1,
invité

Marie-Line GENTIL

Chef de clinique au département de médecine
générale, Université de Rennes 1, *directrice de
thèse*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Nom Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités Emérite	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRISSOT Pierre Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite	Rhumatologie

CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques (Professeur associé)	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves Professeur des Universités en surnombre + Consultanat	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie

GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre Retraité	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick Professeur des Universités en surnombre + consultant	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale

LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick Professeur des Universités Emérite	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MENER Eric (Professeur associé)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian Professeur des Universités en surnombre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent (Professeur associé)	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophthalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé)	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand (Professeur associé)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique

SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SOULAT Louis (Professeur associé)	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAUT Ronan	Nutrition
THIBAUT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Nom Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELINe Julien	Cancérologie; radiothérapie
FIQUET Laure (Maître de Conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAULT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique

KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pédro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierric (Maître de Conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier Decaux, pour nous faire l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous témoigner mon respect et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Yves Deugnier, pour nous faire l'honneur de participer à ce jury. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et vos précieux conseils.

A Madame le Docteur Caroline Moreau et Madame le Docteur Patricia Ame-Thomas pour nous faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame le Docteur Marie-Line Gentil, pour avoir accepté de diriger notre thèse. Merci pour ton aide dans la construction de ce travail, pour ton temps, tes conseils et ta réactivité.

A tous les médecins rencontrés au cours de mon internat qui m'ont accompagné et transmis leur savoir, tout particulièrement les médecins du cabinet de Saint-Gilles, merci pour votre confiance.

A Pierre, pour toutes nos années passées ensemble, et pour celles à venir. Merci d'être là.

A ma famille,

A mes parents, ma sœur Emeline et mon frère Nicolas pour votre soutien toutes ces années, merci d'être toujours présents pour moi.

A mes grands-parents.

A mes beaux-parents Olivier et Françoise, merci pour votre bienveillance et votre générosité.

A mes amis,

A mes amies de Tours, merci pour ces années passées à la fac. Merci d'être toujours présentes malgré la distance.

A mes amis de Rennes rencontrés ces dernières années, merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre dynamisme, et merci de nous avoir fait une place dans votre groupe de Caennais !

A Emilie et Elsa, pour avoir ensoleillé mes deux premiers semestres.

A Caroline, un grand merci d'avoir accepté de faire ce travail avec moi, d'avoir supporté toutes mes petites remarques et corrections intempestives. Je n'y serai jamais arrivé sans toi !

Table des matières

INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES	15
I. Bases de données et équation de recherche	15
II. Critères de sélection	15
III. Sélection des articles	16
IV. Extraction des données	16
RESULTATS	17
I. Hypoferritinémie	18
II. Hyperferritinémie	18
1. Introduction	18
2. Hyperferritinémie sans surcharge en fer.....	18
3. Hyperferritinémie avec surcharge en fer.....	19
4. Ferritine : facteur pronostique d'autres pathologies ?.....	21
DISCUSSION	24
I. Hypoferritinémie	24
II. Hyperferritinémie	24
1. Recherche étiologique	24
2. Intérêt pronostique.....	24
III. Généralités	25
IV. Forces et limites	26
CONCLUSION	27
BIBLIOGRAPHIE	28
ABREVIATIONS	35
ANNEXES	37

Annexes

Annexe 1 Equation de recherche sur PubMed	37
Annexe 2 Grille d'analyse des articles inclus traitant de l'hyperferritinémie	38

Résumé

Le dosage de ferritine sérique est couramment prescrit pour évaluer les réserves en fer de l'organisme. L'objectif de cette revue systématique de la littérature était d'étudier son utilité chez l'adulte en médecine générale. Les bases de données Medline, Google Scholar, Cochrane Library ont été interrogées par deux lecteurs indépendants, permettant d'identifier 1951 références auxquelles 65 ont été ajoutées. L'analyse a porté sur 71 articles et 10 textes de recommandations. Le dépistage systématique d'une carence martiale est utile chez les femmes en âge de procréer, sa fréquence dépend de certains facteurs de risques. Dans les autres cas, le dosage de ferritine sérique semble peu pertinent en pratique puisqu'il n'aide pas le diagnostic étiologique, les principales causes des hyperferritinémies (syndrome métabolique, cytolyse, inflammation, alcool, stéatopathie) étant identifiables par la clinique et des examens biologiques orientés, et son rôle pronostique n'est pas encore défini.

Abstract

Serum levels of ferritin are commonly measured to assess body iron stores. The aim of this systematic review was to evaluate the utility of this measure in adults in primary care. The databases Medline, Google Scholar and Cochrane Library were screened by two independent investigators, to identify 1951 references to which 65 were added. A total of 71 studies and 10 recommendations were identified for final analysis. Screening iron deficiency in women of childbearing age is useful, and its frequency depends on some risk factors. In other cases, systematic measure of serum ferritin, however, appear to be irrelevant : the most frequent causes of hyperferritinemia (metabolic syndrome, cytolysis, inflammatory syndrome, alcoholism, liver diseases) are easily identified with clinical examination and several laboratory tests ; besides its role of predictor is not defined.

INTRODUCTION

Le médecin généraliste tient un rôle central dans la prévention et le dépistage des maladies. Dans sa pratique, il est régulièrement amené à prescrire, de sa propre initiative ou en réponse aux demandes des patients, des bilans biologiques chez des patients jeunes sans plainte évidente à l'occasion de consultations diverses (renouvellement, certificat de sport, vaccination etc.). La prescription de ces bilans, parfois appelés « bilans de routine », ne s'appuie dans la plupart des cas que sur la propre expérience du médecin à défaut de recommandations claires.

Les examens biologiques représentent pourtant une part considérable des dépenses de santé. En 2016, les dépenses de santé relatives aux analyses et prélèvements en laboratoire s'élevaient à 4,4 milliards d'euros en médecine de ville (hausse de 2,7% par rapport à 2015) (1,2).

En 2013-2014, la Haute Autorité de Santé a publié des recommandations concernant certains dosages : vitamine D, TSH, groupe sanguin et RAI, afin de limiter leurs prescriptions (3-5).

Mais qu'en est-il de l'utilité des autres examens biologiques fréquemment prescrits ?

Dans leur revue de la littérature, Marie Collart-Dutilleul et Sarah Messari n'ont pas montré d'intérêt à réaliser des dosages de VS, CRP et glycémie chez des patients de 18 à 45 ans asymptomatiques ; n'ont pas pu conclure quant au dosage de la créatinine ; mais ont montré la pertinence du dosage lipidique à la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaire et de l'hémoglobine chez les femmes en âge de procréer ou en cas de facteurs de risque de thalassémie (6,7).

Dans cette étude nous nous intéresserons à la ferritine sérique, qui fait partie des 20 actes de biologie les plus couramment prescrits. En 2015, près de 11 millions de dosages ont été réalisés correspondant à un montant de 68 millions d'euros remboursés par la Sécurité Sociale, soit 1,5% des dépenses annuelles liées aux bilans biologiques (8).

En 2018, la tarification d'une ferritinémie est cotée B25, ce qui représente un coût de 6,75€ par dosage (9).

Des travaux récents ont montré que la ferritinémie était très largement prescrite par les médecins généralistes. Colette Ngane à Rouen a interrogé 60 médecins généralistes sur leurs prescriptions biologiques systématiques et a montré que la ferritinémie faisait partie des 10 examens les plus prescrits (10). Dans l'étude de Maïté Santucci à Bordeaux, 5 médecins interrogés sur 12 prescrivaient une ferritine sérique en systématique dans leur bilan de routine (11).

La ferritine est une protéine de stockage cellulaire du fer et en condition normale sa mesure reflète les réserves en fer chez les individus sains. Les examens considérés comme les « gold standard » pour

l'analyse précise des stocks en fer sont invasifs et non réalisables en pratique courante (coloration d'un prélèvement de moelle osseuse ou biopsie hépatique). C'est donc le dosage de ferritine sérique qui est couramment utilisé par les médecins pour estimer les réserves en fer des patients.

Mais le dosage de ferritine sérique chez l'adulte en pratique courante par le médecin généraliste est-il réellement utile ?

L'objectif de ce travail était de rechercher les preuves disponibles dans la littérature pour répondre à cette question et ainsi améliorer les prescriptions de ferritinémie en soins primaires.

MATERIELS ET METHODES

Une revue systématique de la littérature a été réalisée selon les lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses) (12). La validité du travail a ensuite été évalué à l'aide de la grille AMSTAR (13).

I. Bases de données et équation de recherche

La recherche documentaire a été réalisée en interrogeant la base de données Medline via PubMed après détermination d'une équation de recherche, puis les moteurs de recherche Google Scholar et Cochrane Library. Des références issues de bibliographies d'articles précédemment intégrés ont été ajoutées. Pour enrichir notre analyse, nous avons effectué des recherches complémentaires sur les grands sites de recommandations en matière de santé publique : OMS, HAS, ANAES.

Pour déterminer notre équation de recherche sur PubMed, nous avons combiné différents mots clés MeSH correspondant à notre sujet : les mots clés MeSH attribués à la ferritine ou aux troubles du métabolisme du fer, avec les mots clés MeSH correspondant aux soins primaires ou à la médecine générale, avec les mots clés MeSH attribués aux examens de dépistage systématique ou ciblant des pathologies en rapport avec notre sujet.

L'équation de recherche finale est présentée en Annexe 1.

Le moteur de recherche Google Scholar a été interrogé en utilisant divers mots clés combinés entre eux, et a permis la recherche en texte intégral de références bibliographiques d'articles précédemment intégrés.

La base de données Cochrane Library a également été interrogée.

Les références bibliographiques ont été gérées par le logiciel Zotero.

Le recueil des références a été effectué de novembre 2017 à février 2018.

II. Critères de sélection

Pour être sélectionnées, les études devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- . Etude clinique, revue de la littérature, méta-analyse ou recommandations
- . Structure IMRAD (sauf recommandations)
- . Objectif concordant avec notre étude
- . Population concernée : adulte, sans comorbidités ni traitement, absence de grossesse

- . En contexte de soins primaires
- . Langue française ou anglaise.

Les études ont été recherchées à partir de 1996, correspondant à l'année de découverte de la mutation du gène HFE de l'hémochromatose, qui marque un tournant dans le diagnostic de la maladie avec remise en cause des stratégies de dépistage et de diagnostic préalablement établies. Nous avons jugé d'autre part que cette limite temporelle permettait un recul suffisant pour la recherche d'articles traitant des autres thèmes de notre travail.

Les critères d'exclusion étaient :

- . La non réponse aux critères d'inclusion
- . Absence de résumé ou texte non disponible en intégralité.

III. Sélection des articles

La sélection des articles s'est faite en deux étapes, et par deux lecteurs indépendants.

Une première sélection a été effectuée après lecture des titres et résumés par les deux lecteurs. La résolution des désaccords s'est faite par un tiers extérieur.

Puis une seconde sélection a été réalisée après lecture des articles en texte intégral avec la même méthodologie.

Un diagramme de flux représentant ces étapes a été réalisé.

IV. Extraction des données

Les articles sélectionnés ont finalement été relus par les deux lecteurs en suivant une grille d'analyse s'inspirant des référentiels PRISMA, et comportant les éléments suivants :

- . Caractéristiques de l'étude : titre, auteur, revue, date de publication, type d'étude
- . Caractéristiques de la population
- . Résultats
- . Limites et forces de l'étude.

Une analyse synthétique des résultats a ensuite été effectuée afin de répondre à l'objectif de notre étude.

RESULTATS

L'équation de recherche PubMed a permis de référencer 1250 publications, 691 documents ont été répertoriés par la recherche Google Scholar et 10 via Cochrane Library.

Après lecture des titres et résumés, 105 articles ont été retenus et 65 articles supplémentaires ont été intégrés par les références bibliographiques. La lecture en texte intégral a permis de conserver 71 articles pour notre revue systématique de la littérature, auxquels ont été ajoutés 10 documents de recommandations. Le diagramme de flux ainsi que les motifs d'exclusion des articles sont présentés ci-dessous.

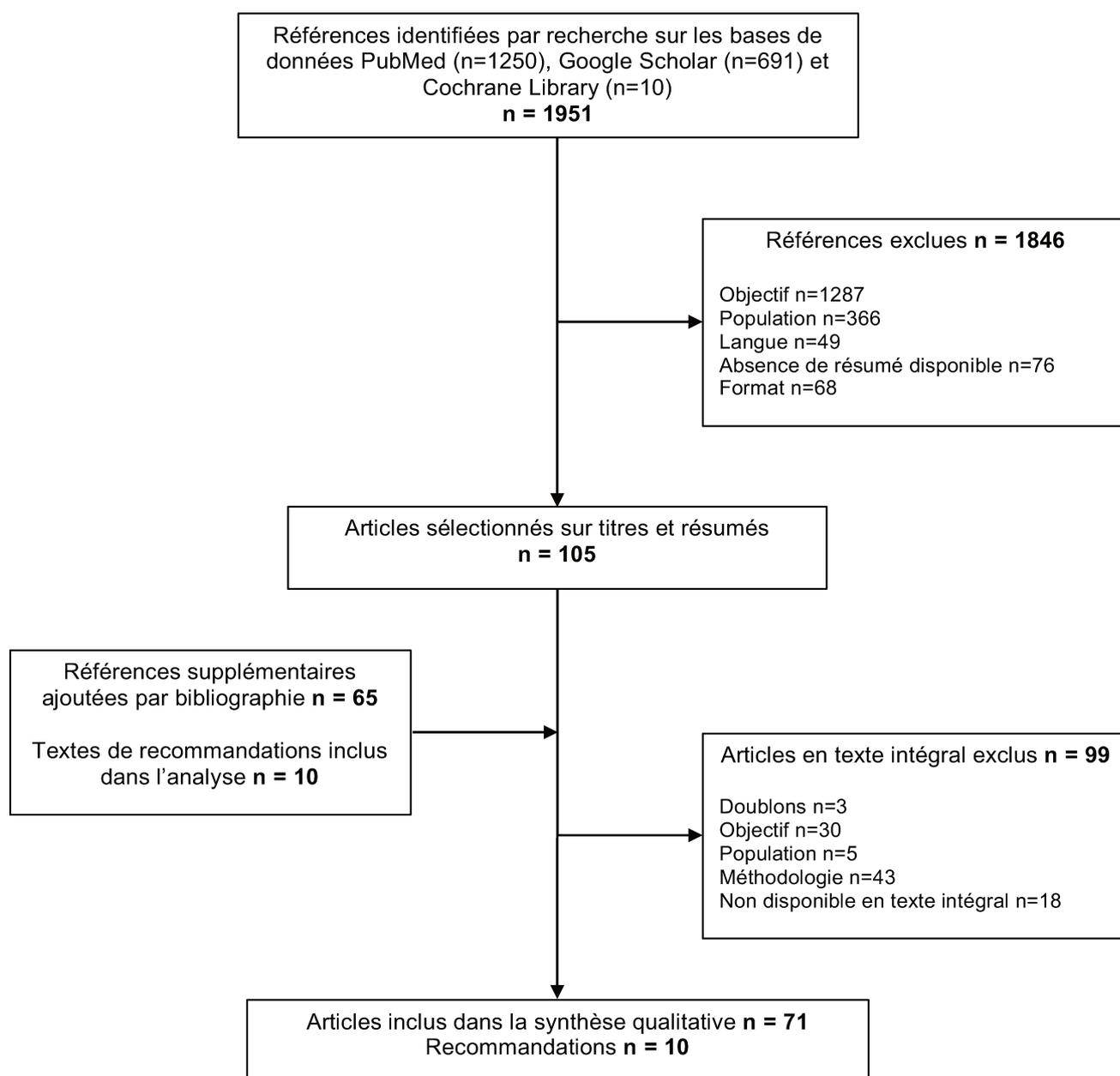


Figure 1. Diagramme de flux

I. Hypoferritinémie

Cette partie de la problématique est traitée dans la thèse de Caroline Oudet.

II. Hyperferritinémie

50 articles sélectionnés et 5 textes de recommandations concernaient l'hyperferritinémie.

La grille d'analyse pour chaque article est présentée en Annexe 2.

1. Introduction

Les seuils retenus pour définir une hyperferritinémie sont variables selon les pays et les normes définies par chaque laboratoire. Des valeurs supérieures à 200 µg/l chez l'homme et 150 µg/l chez la femme sont définies par l'OMS (14).

Les hyperferritinémies sont fréquentes en population générale. En Europe leur prévalence varie entre 2,2 et 13,5% chez les adultes sains, selon les pays et les normes retenues (15). Dans l'étude Nord-Américaine HEIRS, qui a évalué un large échantillon multi-ethnique de plus de 100 000 adultes en soins primaires aux Etats-Unis et au Canada, 13% des participants et 5,9% des sujets de race blanche avaient une hyperferritinémie (seuils fixés à 300 µg/l chez les hommes et 200 µg/l chez les femmes) (16).

La découverte d'une hyperferritinémie par le médecin généraliste est courante, et parfois fortuite (17,18).

Ogilvie au Royaume-Uni a examiné rétrospectivement 4170 cas de patients en soins primaires ayant eu un dosage de ferritine sérique prescrit par leur médecin généraliste. Parmi ces patients 17% des hommes avaient une ferritinémie >300 µg/l. Les médecins généralistes semblaient utiliser en grande majorité le dosage de ferritine sérique pour le diagnostic des carences martiales (73% des cas étudiés étaient des femmes) et ils n'étaient pas familiers avec l'investigation appropriée d'une hyperferritinémie : la moitié des sujets avec une ferritinémie >1000 µg/l n'avaient pas eu de prise en charge spécifique (17).

2. Hyperferritinémie sans surcharge en fer

Une ferritinémie élevée n'est pas spécifique d'une surcharge en fer. La ferritine peut être augmentée lors de son relargage extra-cellulaire en cas de cytolyse ou lorsque sa production est induite par des facteurs autres que le fer (cytokines pro-inflammatoires, stress oxydant, insuline, alcool).

On estime que 90% des cas d'hyperferritinémie sont le fait de 5 causes principales : syndrome métabolique, consommation excessive d'alcool, cytolyse, inflammation et stéatopathie hépatique (15,19) ; ces causes pouvant être simultanément présentes.

Ces étiologies sont donc à rechercher et à éliminer en priorité devant la découverte d'une hyperferritinémie, à l'aide de marqueurs cliniques et biologiques simples (tension artérielle, poids, taille, IMC, CRP, transaminases, GGT, NFS) (19).

Dans le syndrome métabolique, qui est la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie, la charge hépatique en fer peut être normale ou modérément élevée, en général inférieure à 3N (19).

3. Hyperferritinémie avec surcharge en fer

Une minorité seulement des hyperferritinémies sont dues à une véritable surcharge en fer.

Les maladies de surcharge en fer ont des causes multiples : les surcharges en fer primitives liées à une anomalie génétique (hémochromatose héréditaire liée au gène HFE, hémochromatose juvénile, mutation de la ferroportine, acéruéoplasminémie congénitale etc.) ; et les surcharges en fer acquises (transfusions répétées, cas de dysmyélopoïèse compensée, hépatopathies chroniques évoluées, porphyrie cutanée tardive etc.) (19).

Parmi ces étiologies l'hémochromatose HFE1 liée au génotype C282Y homozygote est fréquente, mais demeure néanmoins une cause d'hyperferritinémie rare. En Europe 1,6 à 17,6% des hyperferritinémies seulement sont le fait d'une hémochromatose (15). Dans l'étude HEIRS seulement 0,3% des sujets hyperferritinémiques étaient homozygotes C282Y (16).

Notre recherche a pourtant identifié de nombreux articles traitant de l'hémochromatose. Quelle peut être alors l'utilité de la ferritine sérique dans ce cas ?

a. Prévalence

L'hémochromatose HFE1 est une maladie de surcharge en fer génétique, de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète (estimée à 13,5% dans la méta-analyse de l'European Association for the Study of the Liver), et dont l'expression clinique et biologique est variable, probablement influencée par des facteurs environnementaux (notamment la consommation d'alcool), et des gènes modulateurs (20,21).

La prévalence de l'homozygotie C282Y a été estimée en Europe à 0,38%, avec des variations significatives de la fréquence allélique C282Y entre les différentes régions allant de 12,5% en Irlande à 0% en Europe du Sud (15). L'étude Nord-Américaine HEIRS a trouvé une prévalence de l'homozygotie C282Y de 0,3% en population générale, avec une disparité importante entre groupes ethniques :

prévalence 4 fois plus élevée parmi les blancs non hispaniques (0,44%) que parmi les autres groupes ethniques ou raciaux de l'étude (Amérindiens (0,11%), Hispaniques (0,027%), Noirs (0,014%), Insulaires du Pacifique (0,012%), Asiatiques (0,000039%)) (16).

b. Diagnostic

En cas de suspicion d'hémochromatose (signes cliniques évocateurs, enquête familiale) le diagnostic est posé en utilisant une combinaison de tests phénotypiques (coefficient de saturation de la transferrine contrôlé à 2 reprises et ferritine) suivi du test génétique (génotypage HFE) (15,19,20,22).

c. Dépistage

Les marqueurs phénotypiques sont néanmoins de mauvais outils de dépistage du fait du manque de spécificité de la ferritine sérique, de la variabilité biologique et du manque de sensibilité du coefficient de saturation de la transferrine (21,23). Il n'est donc pas recommandé de doser isolément la ferritine sérique pour le dépistage de l'hémochromatose HFE1. Aujourd'hui la question du dépistage systématique en population générale n'est toujours pas résolue. Les directives internationales actuelles ne recommandent pas le dépistage généralisé, mais sont en faveur du renforcement du dépistage familial de l'homozygotie C282Y à partir des probands identifiés (20,24). Certains experts proposent cependant de dépister une fois dans leur vie les hommes caucasiens d'ascendance européenne (15,23).

d. Pronostic

La ferritinémie est un bon reflet de la surcharge en fer dans l'hémochromatose (15) et est également un marqueur pronostique de la sévérité de la maladie. Un taux sérique de ferritine $<1000 \mu\text{g/l}$ serait prédictif de l'absence de cirrhose (25).

e. Prise en charge

Le traitement de l'hémochromatose repose sur le traitement déplétif par saignées, débuté dès l'apparition d'une surcharge en fer quantifiée biologiquement par l'augmentation de la ferritine sérique (24). Il n'existe cependant pas de consensus sur la valeur seuil à partir de laquelle le traitement doit être initié (20). En France la Haute Autorité de Santé recommande le traitement lorsque la ferritinémie est supérieure à $200 \mu\text{g/l}$ chez les femmes et $300 \mu\text{g/l}$ chez les hommes (24). La ferritine sérique permet ensuite le suivi et l'adaptation du traitement.

4. Ferritine : facteur pronostique d'autres pathologies ?

Au delà du diagnostic étiologique face à une élévation de la ferritine sérique, des études récentes ont suggéré qu'une hyperferritinémie pouvait être un marqueur pronostique de l'installation de pathologies comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires.

a. *Syndrome métabolique*

Le syndrome métabolique est la première cause d'hyperferritinémie (19).

De nombreuses études ont ainsi retrouvé une association significative entre ferritine sérique et syndrome métabolique quelque soit le sexe (26–30).

Des auteurs, comme Vari au sein de la cohorte française DESIR (n=944 suivi 6 ans) (31), Park (n=18022 suivi 5 ans) (32) ou Kim (n=2410 suivi 4 ans) (33) ont également montré qu'un taux élevé de ferritine sérique était associé au risque de développer secondairement un syndrome métabolique ou une stéatose hépatique non alcoolique, qui est la manifestation hépatique du syndrome métabolique.

La méta-analyse de Abril-Ulloa (15 études, n=56053) (34) retrouvait un OR groupé de 1,73 pour le syndrome métabolique chez les sujets ayant les taux les plus élevés de ferritine.

b. *Trouble du métabolisme glucidique*

Plusieurs études transversales ont suggéré une association entre taux de ferritine sérique et risque de diabète de type 2 en population générale (35–38).

Des études prospectives comme la cohorte DESIR en France (39), ont montré qu'un taux de ferritine sérique élevé initialement était significativement associé à un risque de diabète futur (40–43).

Ces résultats sont en accord avec plusieurs méta-analyses (44–46). Kunutsor a retrouvé, à partir de 12 études prospectives incluant 185 462 sujets pendant un suivi moyen de 8 ans, une association indépendante entre taux de ferritine sérique élevé initialement et survenue d'un diabète de type 2 avec un RR combiné de 1,73 pour les sujets avec les taux les plus élevés de ferritine (46).

c. *Facteurs de risque cardio-vasculaires*

Des études transversales ont montré qu'un taux élevé de ferritine sérique était associé au surpoids, à l'obésité (28), à une dyslipidémie (47).

Park a montré que l'élévation des taux de ferritine sérique au départ était significativement associée au développement de l'obésité après 5 ans de suivi dans une grande cohorte d'hommes coréens (n= 17 812) (48).

Des études prospectives (49,50) ont retrouvé une association indépendante entre hyperferritinémie initiale et développement d'une HTA chez des hommes coréens en bonne santé suivis 4 ans (n=7104 et n=8580 ; RR=1,2 et RR=1,5 respectivement).

d. Maladies cardio-vasculaires

Les différentes études publiées étudiant la relation entre le taux de ferritine sérique et les maladies cardio-vasculaires présentent des résultats contradictoires.

Certaines études ont rapporté une association indépendante entre taux élevé de ferritine sérique et athérosclérose carotidienne ou coronarienne (51–54). Dans le Bruneck Study, Kiechl retrouvait une association positive entre taux élevé de ferritine sérique et progression de l'athérosclérose carotidienne (apparition ou extension de plaques d'athérome mesurées par échographie) chez des italiens suivis pendant 5 ans (55).

D'autres études ont des résultats divergents : dans la cohorte de Knuiman suivie pendant 17 ans, les sujets ayant les taux de ferritine sérique les plus élevés ne présentaient pas de risque significatif accru d'événements cardio-vasculaires (maladie coronarienne ou AVC) après ajustement pour des facteurs confondants (56). Sun n'a pas retrouvé non plus d'association significative entre réserves en fer et maladie coronarienne chez des infirmières américaines suivies pendant 9 ans (57).

Une méta-analyse d'études prospectives (58) et une revue systématique de la littérature (59), vont dans ce sens, en concluant à l'absence de preuves suffisantes en faveur d'une association entre taux de ferritine sérique et maladie coronarienne ou cardio-vasculaire.

e. Mortalité - Cancer

Plusieurs études (60–62) ne retrouvaient pas d'association significative entre taux élevé de ferritine sérique et risque accru de décès toutes causes ou par maladies cardio-vasculaires.

A contrario, Ellervik au Danemark a retrouvé une association significative entre taux élevé de ferritine sérique (en utilisant une valeur seuil >200 µg/l, et non une répartition en quartiles ou tertiles) et mortalité précoce (63). Adams, après avoir examiné la survie de 19 052 canadiens ayant participé à l'étude HEIRS, concluait à une association positive entre taux élevé de ferritine sérique (>1000 µg/l) et diminution de la survie des sujets indemnes d'hémochromatose (64). Dans une cohorte anglaise,

Kadagolou a retrouvé une association positive entre taux élevé de ferritine sérique et risque de mortalité cardio-vasculaire et toute cause dans le sous groupe des hommes en bonne santé (65).

Herberg au sein de la cohorte française SU.VI.MAX (n=10 197) retrouvait une association entre taux élevé de ferritine sérique et survenue d'un cancer chez les femmes (risque 1,88 fois plus important chez les femmes avec une ferritinémie >160 µg/l) (66).

f. Impact du traitement déplétif

Certains auteurs ont revendiqué les bénéfices du traitement déplétif chez les sujets dysmétaboliques avec hyperferritinémie comme Valenti qui retrouvait un effet positif du traitement déplétif à 8 mois sur l'insulino-résistance des sujets avec NAFLD, mais sans amélioration des marqueurs lipidiques, hépatiques, de la tension artérielle et du poids (67).

Plus récemment les études démontrent l'inverse. Adams a montré que chez les sujets avec NAFLD, les saignées n'amélioraient pas l'insulino-résistance et les caractéristiques hépatiques (stéatose, transaminases) des sujets à 6 mois comparé aux règles hygiéno-diététiques seules (68).

En France dans un essai prospectif contrôlé (69), des sujets ayant un syndrome de surcharge en fer dysmétabolique ont été randomisés en deux groupes : un groupe traité par saignées et un groupe contrôle suivant des règles hygiéno-diététiques seules. A 1 an il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes concernant : la glycémie à jeun, les marqueurs lipidiques, la tension artérielle, les marqueurs hépatiques (transaminases, GGT), le Fatty Liver Index, le score Fibrosis-4 ; mais on notait une prise de poids plus importante et une plus grande fatigue chez les sujets du groupe saignées.

DISCUSSION

I. Hypoferritinémie

Cette partie de la problématique est traitée dans la thèse de Caroline Oudet.

II. Hyperferritinémie

Un dosage de ferritine sérique à la recherche d'une hyperferritinémie par le médecin généraliste ne semble pas utile en pratique.

1. Recherche étiologique

Les principales causes d'hyperferritinémie peuvent être diagnostiquées par un interrogatoire, un examen clinique (consommation d'alcool, poids, taille, IMC, tension artérielle) et des examens biologiques orientés (glycémie, transaminases, GGT, CRP, NFS) (19).

Les surcharges en fer sont rares, y compris l'hémochromatose. Bien que revendiqué par les associations de patients (Hémochromatose France), le dépistage généralisé de l'hémochromatose HFE1 en population générale reste débattu mais n'est actuellement pas recommandé (20). Un dosage de ferritine sérique isolé n'a pas sa place dans le dépistage de l'hémochromatose, et son élévation ne devrait pas conduire à des explorations spécialisées systématiques, notamment des tests génétiques coûteux. Il faut cependant continuer à sensibiliser les médecins à cette maladie, notamment ses signes cliniques précoces (arthralgies des métacarpo-phalangiennes par exemple) pour améliorer son diagnostic (23).

2. Intérêt pronostique

Les études épidémiologiques ont montré que l'hyperferritinémie était prédictive de l'installation de pathologies phares : diabète de type 2, syndrome métabolique, HTA, obésité, qui sont au cœur des enjeux actuels de santé publique (31–33,39,40,42,43,48–50). Elle est aussi associée à un sur-risque de cancer chez la femme et plus globalement à une surmortalité (63–66).

Mais peut-on considérer pour autant la ferritine comme un nouveau marqueur de santé ? Après analyse des articles retrouvés l'utilité de la ferritine sérique comme marqueur pronostique reste incertaine.

D'une part ces études comportent de nombreuses limites. La plupart sont des études observationnelles ne permettant pas de conclure à des liens de causalité. Un grand nombre a été mené en Asie, rendant difficile l'extrapolation de leurs résultats en population caucasienne. Ces études sont très hétérogènes en terme de méthodologie notamment dans la variabilité des facteurs de confusion pris en compte. Enfin, dans la majorité des cas, les sujets étaient repartis selon leurs taux de ferritine sérique en quartiles ou tertiles, fourchettes variables d'une étude à l'autre selon la population étudiée, et donc difficilement comparables. Les sujets considérés comme hyperferritinémiques (quartile ou tertile supérieur) présentaient le plus souvent des taux de ferritine sérique peu augmentés, parfois en dessous de la valeur seuil retenue par l'OMS.

D'autre part, il a été montré qu'une hyperferritinémie dans ce contexte n'était pas accessible à un traitement spécifique. Les études évaluant l'impact du traitement déplétif chez les sujets dysmétaboliques et hyperferritinémiques n'ont pu démontrer un effet bénéfique des saignées sur l'insulino-résistance, la glycémie et les marqueurs métaboliques (68,69).

En pratique clinique, la recherche d'une hyperferritinémie par le médecin généraliste ne semble donc pas présenter d'intérêt en terme de prévention ou d'intervention. Le dosage de ferritine sérique ne représente pas actuellement un meilleur outil que la recherche des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques (surpoids, tabac, cholestérol etc.) qui sont eux accessibles à une prise en charge spécifique.

Pour préciser l'intérêt pronostique d'un dosage de ferritine sérique il est nécessaire d'engager de larges études de cohorte afin de connaître son possible impact supplémentaire face aux autres marqueurs de risque déjà connus.

III. Généralités

Les différentes méthodes de laboratoire déterminant les concentrations sériques de ferritine ont une précision et une performance comparables (70).

Cependant il existe dans la littérature une variabilité considérable des normes utilisées. Selon l'OMS, un taux faible est défini lorsque la ferritinémie est inférieure à 15 et un taux élevé lorsque la ferritinémie est supérieure à 200 chez les hommes et 150 chez les femmes (14). Ces seuils ne reflètent pas la variabilité de la ferritine sérique qui dépend de l'âge, du sexe (moindre taux chez la femme en période d'activité génitale et pendant la grossesse) et de paramètres comme le poids ou la consommation d'alcool (14). Des normes pertinentes en pratique clinique restent donc à établir en fonction des caractéristiques des individus. Pour cela la réalisation d'études prospectives au sein de grandes cohortes paraît souhaitable afin de définir plus précisément les normes en population saine.

Une revue systématique de la littérature actuellement en cours, vise à rechercher les preuves disponibles pour l'élaboration de meilleurs seuils de ferritinémie et ainsi améliorer les recommandations sur son utilisation et son interprétation (71).

IV. Forces et limites

Notre revue de littérature a été réalisée selon les lignes directrices PRISMA (12), avec sélection des articles par deux lecteurs indépendants et intervention d'un tiers extérieur en cas de désaccord.

A la fin du travail de recherche, nous avons évalué la qualité méthodologique de notre revue systématique à l'aide de la grille AMSTAR (13). Nous avons satisfait l'ensemble des 16 critères de la grille AMSTAR 2 à l'exception de 5 critères. Trois de ces critères concernaient les méta-analyses (critères 11, 12 et 15) et n'étaient pas applicables à notre travail. Le critère 4 portant sur la stratégie de recherche était partiellement validé, et la méthodologie d'évaluation des biais (critère 9) n'a pas été évalué de façon systématique.

Des limites à notre travail peuvent être formulées.

Une seule équation de recherche a été utilisée sur PubMed, et nous avons limité notre sélection aux articles publiés après 1996. Il est donc possible que notre recherche ait manqué des articles pertinents non retrouvés par notre équation ou publiés avant 1996. Cette limite temporelle a cependant permis de réduire notre recherche à des articles plus récents pour notre analyse. Nous avons également complété notre sélection par l'inclusion d'articles par le biais des bibliographies.

Par ailleurs, bien que nos recherches aient permis d'inclure une littérature internationale, les recommandations de chaque pays n'ont pas été étudiées. Nous nous sommes limitées aux recommandations applicables en France qui elles-mêmes se basent sur des données internationales.

Notre recherche s'est limitée aux articles étudiant des populations adultes. Nos résultats concernent donc uniquement cette catégorie et ne peuvent s'appliquer aux nourrissons, enfants, femmes enceintes pour lesquels des recommandations et définitions spécifiques existent.

Notre objectif initial était de justifier la prescription d'une ferritine sérique dans les bilans biologiques de routine des médecins généralistes. Ces bilans de routine, bien que discutables, sont une réalité. La recherche d'article évaluant directement l'utilité de la prescription d'un dosage sérique de ferritine en soins primaires a été difficile, la notion d'utilité étant elle-même complexe à définir. Nous avons donc sélectionné des articles traitant de plusieurs problématiques soulevées par la prescription d'un bilan biologique : efficacité du test, fréquence des maladies sous-jacentes dépistées, existence d'un traitement acceptable et efficace, morbi-mortalité évitée, afin de mener une analyse globale.

CONCLUSION

La prescription systématique d'un dosage sérique de la ferritine est utile pour dépister les carences en fer chez toutes les femmes en âge de procréer. L'identification des facteurs de risque de carence martiale surajoutés (règles abondantes et/ou longues, régime végétarien, dons de sang, sport de haut niveau) doit aider les médecins à adapter la fréquence de ce dépistage, et à le proposer de façon plus rapproché que la périodicité quinquennale recommandée.

Chez l'homme et chez la femme ménopausée, le dosage sérique de ferritine effectué de façon systématique semble peu pertinent en pratique puisqu'il n'aide pas le diagnostic étiologique, et n'apporte pas d'élément pronostique bien défini.

La prescription d'un dosage de ferritine par le médecin généraliste devrait ainsi se limiter au dépistage des carences martiales chez les femmes jeunes. Ces données pourraient diminuer les dépenses de santé en guidant les médecins généralistes vers des prescriptions biologiques plus raisonnées.

BIBLIOGRAPHIE

1. DREES. Les dépenses de santé en 2016. Résultats des comptes de la santé : édition 2017.
2. DREES. Les dépenses de santé en 2016. Résultats des comptes de la santé : synthèse 2017.
3. HAS. Vitamine D : aide à la prescription. 2014.
4. HAS. Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. 2014.
5. HAS. Groupe sanguin et RAI : aide à la prescription. 2013.
6. Messari S. Pertinence de la prescription d'examens biologiques en médecine générale pour les patients de 18 à 45 ans asymptomatiques : revue de la littérature (hémogramme, CRP, vitesse de sédimentation). Rennes; 2017.
7. Collart-Dutilleul M. Pertinence de la prescription d'examens biologiques en médecine générale pour les patients de 18 à 45 ans asymptomatiques : revue de la littérature (bilan lipidique, glycémie et créatinine). Rennes; 2017.
8. Dénombrements, bases de remboursement et montants remboursés des actes de biologie médicale en 2014 et 2015. 2015.
9. Biologie Médicale - Nomenclature des Actes. 2018;115.
10. Ngane C. Le bilan biologique systématique en médecine générale chez les adultes asymptomatiques. Rouen; 2016.
11. Santucci M. Déterminants de la pratique du bilan sanguin de routine chez l'adulte sans pathologie chronique connue en médecine générale. Bordeaux; 2016.
12. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie Rev. janv 2015;15(157):39-44.
13. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php
14. OMS. Concentrations sériques de ferritine permettant d'évaluer le statut et les carences en fer dans les populations. 2011.

15. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3–22.
16. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 28 avr 2005;352(17):1769-78.
17. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol.* déc 2010;63(12):1124-6.
18. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V, et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. déc 2017;46(12 Pt 2):e329-38.
19. Bardou-Jacquet E, Brissot P. SNFGE. Conduite à tenir devant une hyperferritinémie. 2014.
20. Anaes. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. 2004 avr.
21. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet Lond Engl.* 13 août 2016;388(10045):706-16.
22. HAS. Recherche des mutations HFE1. 2006.
23. Adams P, Barton JC, McLaren GD, Acton RT, Speechley M, McLaren CE, et al. Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* nov 2009;23(11):769-72.
24. HAS. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Synthèse des recommandations. 2005 juill.
25. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 4 oct 2005;143(7):522-36.
26. Shim YS, Kang MJ, Oh YJ, Baek JW, Yang S, Hwang IT. Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011. *Medicine (Baltimore).* févr 2017;96(8):e6179.

27. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. oct 2004;27(10):2422-8.
28. Han L, Wang Y, Li J, Zhang X, Bian C, Wang H, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(11):2189–2195.
29. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, et al. Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2015;100(5):2081-9.
30. Li J, Wang R, Luo D, Li S, Xiao C. Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in Chinese adults: a population study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74168.
31. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, et al. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. juill 2007;30(7):1795-801.
32. Park SK, Ryoo J-H, Kim M-G, Shin J-Y. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. déc 2012;35(12):2521-6.
33. Kim C-W, Chang Y, Sung E, Shin H, Ryu S. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. août 2012;61(8):1182-8.
34. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*. 21 mai 2014;14:483.
35. Yeap BB, Divitini ML, Gunton JE, Olynyk JK, Beilby JP, McQuillan B, et al. Higher ferritin levels, but not serum iron or transferrin saturation, are associated with Type 2 diabetes mellitus in adult men and women free of genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. avr 2015;82(4):525-32.
36. Krisai P, Leib S, Aeschbacher S, Kofler T, Assadian M, Maseli A, et al. Relationships of iron metabolism with insulin resistance and glucose levels in young and healthy adults. *Eur J Intern Med*. juill 2016;32:31-7.

37. Zhan Y, Tang Z, Yu J. Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. *Acta Diabetol.* déc 2014;51(6):991-8.
38. Kim C-H, Kim H-K, Bae SJ, Park J-Y, Lee K-U. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism.* mars 2011;60(3):414-20.
39. Fumeron F, Péan F, Driss F, Balkau B, Tichet J, Marre M, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care.* sept 2006;29(9):2090-4.
40. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *Jama.* 2004;291(6):711-717.
41. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia.* 2007;50(5):949-956.
42. Park SK, Choi WJ, Oh C-M, Kim M-G, Ham WT, Choi J-M, et al. Clinical significance of serum ferritin level as an independent predictor of insulin resistance in Korean men. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2015;107(1):187-93.
43. Meng G, Yang H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Wu H, et al. Increased serum ferritin levels are independently related to incidence of prediabetes in adult populations. *Diabetes Metab.* avr 2017;43(2):146-53.
44. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012;10(1):119.
45. Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, et al. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(7):e41641.
46. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev.* mai 2013;29(4):308-18.

47. Li J, Bao W, Zhang T, Zhou Y, Yang H, Jia H, et al. Independent relationship between serum ferritin levels and dyslipidemia in Chinese adults: A population study. *PloS One*. 2017;12(12):e0190310.
48. Park SK, Choi WJ, Oh C-M, Kim J, Shin H, Ryoo J-H. Association between serum ferritin levels and the incidence of obesity in Korean men: a prospective cohort study. *Endocr J*. 2014;61(3):215–224.
49. Ryoo J-H, Kim SY, Oh C-M, Park SK, Kim E, Park S-J, et al. The incidental relationship between serum ferritin levels and hypertension. *Int J Cardiol*. 15 mars 2015;183:258-62.
50. Kim MK, Baek KH, Song K-H, Kang MI, Choi JH, Bae JC, et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. *Am J Hypertens*. avr 2012;25(4):492-7.
51. Wolff B, Völzke H, Lüdemann J, Robinson D, Vogelgesang D, Staudt A, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke*. févr 2004;35(2):453-7.
52. Xu H, Song Y, Xu J, Gu Y, Zhang Q, Liu L, et al. Increased serum ferritin levels are independently associated with carotid atherosclerosis in women. *Br J Nutr*. juin 2017;117(11):1623-30.
53. Sung K-C, Kang S-M, Cho E-J, Park JB, Wild SH, Byrne CD. Ferritin is independently associated with the presence of coronary artery calcium in 12,033 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. oct 2012;32(10):2525-30.
54. Ha JY, Kim MK, Kang S, Nam JS, Ahn CW, Kim KR, et al. Serum ferritin levels are associated with arterial stiffness in healthy Korean adults. *Vasc Med Lond Engl*. août 2016;21(4):325-30.
55. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1997;96(10):3300–3307.
56. Knudman MW, Divitini ML, Olynyk JK, Cullen DJ, Bartholomew HC. Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol*. 2003;158(2):144–149.
57. Sun Q, Ma J, Rifai N, Franco OH, Rexrode KM, Hu FB. Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women. *J Nutr*. déc 2008;138(12):2436-41.

58. Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. févr 2015;238(2):296-303.
59. Zegrean M. Association of body iron stores with development of cardiovascular disease in the adult population: a systematic review of the literature. *Can J Cardiovasc Nurs J Can En Soins Infirm Cardio-Vasc*. 2009;19(1):26-32.
60. Sempos CT, Looker AC, Gillum RE, McGee DL, Vuong CV, Johnson CL. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. *National Health and Nutrition Examination Study*. *Ann Epidemiol*. oct 2000;10(7):441-8.
61. Menke A, Muntner P, Fernández-Real JM, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with mortality in US adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. sept 2012;22(9):734-40.
62. Kim K-S, Son H-G, Hong N-S, Lee D-H. Associations of serum ferritin and transferrin % saturation with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: Third National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi*. mai 2012;45(3):196-203.
63. Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2014;60(11):1419–1428.
64. Adams PC, Barton JC, Guo H, Alter D, Speechley M. Serum ferritin is a biomarker for liver mortality in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Ann Hepatol Off J Mex Assoc Hepatol*. 2015;14(3).
65. Kadoglou NPE, Biddulph JP, Rafnsson SB, Trivella M, Nihoyannopoulos P, Demakakos P. The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178994.
66. Herberg S, Estaquio C, Czernichow S, Mennen L, Noisette N, Bertrais S, et al. Iron status and risk of cancers in the SU. VI. MAX cohort. *J Nutr*. 2005;135(11):2664–2668.
67. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. juin 2007;102(6):1251-8.

68. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2015;61(5):1555–1564.
69. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology*. 2017;65(2):465–74.
70. Garcia-Casal MN, Pe JP. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2018;24.
71. Garcia-Casal MN, Pasricha S-R, Martinez RX, Lopez-Perez L, Peña-Rosas JP. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015

ABREVIATIONS

- AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews
- ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- ASAT, ALAT : Transaminases
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie
- CRP : Protéine C réactive
- CST : Coefficient de saturation de la transferrine
- CTFF : Capacité totale de fixation de la transferrine
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- GAJ : Glycémie à jeun
- GB : Globules blancs
- GGT : Gamma GT
- H : homme, F : femme, FNM : femme non ménopausée, FM : femme ménopausée
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Hb : Hémoglobine
- Hb1Ac : Hémoglobine glyquée
- HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- HOMA-IR : Homeostasis model assessment of insuline resistance

$$\text{HOMA-IR} = \text{insuline} \times \text{glycémie (mmol/L)} / 22,5$$
- HTA : Hypertension artérielle
- IDM : Infarctus du myocarde
- IMC : Indice de masse corporelle

$$\text{IMC} = \text{poids}/\text{taille}^2$$
- IMRAD : Introduction Method Result and Discussion
- LDL, HDL, CT : Low density lipoprotein, High density lipoprotein, Cholestérol total
- MeSH : Medical Subject Headings
- N-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide
- NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease
- NASH : Stéato-hépatite non alcoolique
- NFS : Numération formule sanguine
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OR, HR, RR : Odd ratio, Hazard ratio, Risque relatif
 Indicateurs statistiques mesurant l'association entre un facteur d'exposition et un événement
- PAS, PAD : Pression artérielle systolique, Pression artérielle diastolique
- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
- RAI : Recherche d'agglutinines irrégulières
- RHD : Règles hygiéno-diététiques
- Se, Sp, VPP : Sensibilité, Spécificité, Valeur prédictive positive

sTfR : Récepteurs solubles de la transferrine

TA : Tension artérielle

TG : Triglycérides

THS : Traitement hormonal substitutif de la ménopause

TSH : Thyroid stimulating hormon

VHB, VHC : Hépatite B, Hépatite C

VS : Vitesse de sédimentation

3N : Trois fois la normale

Syndrome métabolique selon la définition NCEP ATP III originale (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) 2001

3 critères parmi :

- Périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme
- Pression artérielle \geq 130/85 mmHg
- Triglycéridémie \geq 1,5 g/l
- Glycémie à jeun \geq 1,10 g/l
- HDL-cholestérol < 0,4 g/l chez l'homme, < 0,5 g/l chez la femme

Syndrome métabolique selon la définition NCEP ATP III révisée (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) 2009

3 critères parmi :

- Périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme
- Pression artérielle \geq 130/85 mmHg ou traitement
- Triglycéridémie \geq 1,5 g/l ou traitement
- Glycémie à jeun \geq 1,00 g/l ou traitement
- HDL-cholestérol < 0,4 g/l chez l'homme, < 0,5 g/l chez la femme ou traitement

Syndrome métabolique selon la définition IDF (International Diabete Federation) 2005

Tour de taille \geq 90-94 chez l'homme (Asie-Europe) et \geq 80 chez la femme (valeur spécifique à l'origine ethnique) + un critère parmi :

- Triglycéridémie \geq 1,5 g/l ou traitement
- HDL-cholestérol < 0,4 g/l chez l'homme, < 0,5 g/l chez la femme ou traitement
- Pression artérielle \geq 130/85 mmHg ou traitement
- Glycémie à jeun \geq 1,00 g/l ou diabète de type 2 ou traitement

ANNEXES

Annexe 1 Equation de recherche sur PubMed

("Ferritins"[Mesh] OR "Iron Metabolism Disorders"[Mesh] OR "Iron Overload"[Mesh] OR "Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh] OR "Hemochromatosis"[Mesh] OR "Iron/deficiency"[Mesh])

AND

("Family Practice"[Mesh] OR "General Practice"[MeSH] OR "General Practitioners"[MeSH] OR "Primary Health Care"[MeSH] OR "Physicians, Primary Care"[MeSH] OR "Community Medicine"[MeSH] OR "Ambulatory care"[MeSH] OR "Outpatients"[MeSH] OR "Ambulatory Care Facilities" [MeSH] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[MeSH] OR "Primary care"[All Fields] OR

"Mass Screening"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] OR "Insulin Resistance"[Mesh] OR "Metabolic Syndrome"[Mesh] OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR "Coronary Disease"[Mesh] OR "Asymptomatic Diseases"[Mesh])

Annexe 2 Grille d'analyse des articles inclus traitant de l'hyperferritinémie

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population (HEIRS). Adams PC. <i>The New England Journal of Medicine.</i> 2005. Canada	Evaluer prévalence hémochromatose et surcharge en fer dans un échantillon de population multiethnique en soins primaires	Enquête épidémiologique - Evaluation génotype HFE/taux ferritine/CST/antécédents médicaux autodéclarés - 101 168 participants >25 ans, recrutés dans des cabinets de soins primaires et des laboratoires de prélèvement sanguin, issus de 5 centres Nord-Américains - 62749 F et 36962 H - âge moyen: 50 ans - échantillon multiethnique: 44% Blancs, 27% Noirs, 13% Asiatiques, 13% Hispaniques, 0,7% Insulaires Pacifique, 0,7% Amérindiens, 2% inconnu - exclus si: participation étude suite participation membre famille, diagnostic antérieur d'hémochromatose ou de surcharge en fer : total final 99 711 participants	Population: large échantillon, différentes origines ethniques et géographiques // Antécédents auto-déclarés	299 participants étaient homozygotes C282Y, soit 0,3% - La prévalence de l'homozygotie C2828Y était plus importante chez les Blancs non hispaniques (0,44%) que chez les Amérindiens (0,11%), les Hispaniques (0,027%), les Noirs (0,014%), les Insulaires du Pacifique (0,012%) ou les Asiatiques (0,00039%) - 13% des participants et 5,9% des sujets de race blanche avaient une hyperferritinémie (ferritine>200 chez les F et >300 chez les H) - Les taux de ferritine et de CST étaient significativement plus élevés chez les homozygotes C282Y que chez ceux ayant d'autres génotypes - Parmi les homozygotes C282Y 88% des H et 57% des F avaient une ferritine augmentée - 13% des homozygotes avaient une ferritine >1000 - Chez les Insulaires du Pacifique et les Asiatiques le taux de ferritine et le CST étaient plus élevés en moyenne, bien que la prévalence des homozygotes C282Y soit la plus faible - La prévalence des maladies hépatiques auto-déclarées était significativement plus élevée chez les hommes homozygotes C282Y que chez les participants sans mutations HFE - Les autres manifestations cliniques de l'hémochromatose (diabète, arthrite, maladies cardiaques) n'étaient pas plus fréquentes chez les homozygotes que chez les sujets indemnes de mutation
Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. Adams PC. <i>Canadian Journal of Gastroenterology.</i> 2009. Canada	Interpréter les résultats de l'étude HEIRS en terme de dépistage de l'hémochromatose	Etude HEIRS. Population: 101 168 participants de l'étude HEIRS	Population: large échantillon, différentes origines ethniques et géographiques	Dépistage systématique de l'hémochromatose en population générale non recommandé - Question de l'intérêt d'un dépistage ciblé chez les hommes blancs caucasiens - Dépistage génétique bien accepté avec risque de discrimination minimal - Le CST a une variabilité biologique élevée et une sensibilité faible pour détecter les homozygotes HFE C282Y, ce qui en limite son utilisation comme test de dépistage (Se=75%, Sp=95%, VPP=3,5%) - Problème de spécificité ferritine - Une hyperferritinémie est fréquente dans certains groupes ethniques (Asiatiques, Africains etc.) - Les symptômes attribuables à l'homozygotie HFE C282Y ne sont pas plus courants chez les personnes dépistées en population générale que chez les sujets témoins indemnes de mutation - La sensibilisation accrue des médecins et des patients pourrait être la meilleure stratégie pour améliorer le taux de diagnostic précoce et de traitement de l'hémochromatose
Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. Schmitt B. <i>Annals of Internal Medicine.</i> 2005. USA	Evaluer l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hémochromatose en soins primaires	Revue systématique de la littérature - Base de donnée MEDLINE, de 1966 à avril 2004 - Sélection par 2 lecteurs indépendants - Etudes en anglais traitant de l'hémochromatose et pouvant répondre aux questions suivantes: prévalence de la maladie; risque de complications; utilité diagnostique du CST et ferritine; efficacité d'un traitement précoce; avantages du dépistage. Population selon les études: patients de soins primaires, population générale, employés, donneurs de sang	Définition des cas variables selon les études - Absence d'étude prospective de cohorte ou d'essai randomisé - Seuils de diagnostic pour CST et ferritine variables: de >200 à >500 et de >45% à >62% selon les études	Pas de donnée suffisante pour recommander un dépistage systématique de l'hémochromatose en soins primaires - Prévalence de l'hémochromatose était de 1/169 (0,18%) à 1/556 (0,59%) (3 études); maladie génétique courante en soins primaires, en particulier chez hommes blancs >40ans - Survie des homozygotes identique à population générale en l'absence de complication - Survie réduite chez les patients atteints de cirrhose (6 études) - Un taux de ferritine<1000 était prédictif de l'absence de cirrhose - Pas d'essai diagnostique comparant tests de dépistage par ferritine ou CST et 'gold-standard' (biopsie) - Pas d'essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité des saignées - Histoire naturelle maladie mal connue, donc analyse coût-efficacité dépistage difficile
Haemochromatosis. Powell L. <i>The Lancet.</i> 2016	Connaissances actuelles sur l'hémochromatose	Revue systématique de la littérature - Bases de données MEDLINE, PubMed et Cochrane Library, de janvier 2005 à juin 2015 - Pas de restriction de langue		Les différents stades de l'hémochromatose : prédisposition génétique, expression biochimique, expression clinique - Tous les patients ne développeront pas la maladie complète - Pénétrance de la maladie variable, plus élevée chez les hommes - Des facteurs environnementaux, en particulier la consommation d'alcool, et des gènes modificateurs associés modulent l'expression phénotypique de la maladie - Les symptômes de l'hémochromatose sont plus susceptibles de survenir chez les sujets avec ferritine >1000 (sauf les arthralgies) - La concentration de ferritine sérique seule n'est pas un prédicteur fiable car elle peut être normale dans la phase précoce de la maladie et sa spécificité est faible - Le consensus mondial est que le dépistage en population générale n'est pas recommandé (coût, menace de discrimination, taux important de résultats faussement positifs ou faussement négatifs lors de l'utilisation de la saturation de la transferrine ou de la ferritine comme tests de dépistage)

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
<p>Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? Ogilvie C. <i>Journal of Clinical Pathology.</i> 2010. Royaume-Uni</p>	<p>Examiner les valeurs de ferritine chez des patients de soins primaires et la prise en charge des patients avec ferritine>1000</p>	<p>Etude rétrospective - 4170 patients consécutifs de soins primaires ayant eu un dosage de ferritine demandé par leur médecin généraliste entre octobre 2009 et mars 2010 - 3029 femmes (73%) et 1141 hommes (27%) - âge>30 ans</p>	<p>Etude rétrospective - Proportion femmes/hommes déséquilibrée (dosages de ferritine demandés à la recherche carence?) - Circonstances dosage inconnues (symptômes?)</p>	<p>Hyperferritinémies fréquentes en soins primaires, notamment chez les hommes : 17% des hommes avaient une ferritine>300, seulement <10% des femmes <50 ans avaient une ferritine >100 - 59 patients (31 H et 28 F) avaient une ferritine>1000, chez 32 aucune prise en charge spécifique n'a été mise en place - Les médecins généralistes semblaient doser la ferritine pour le diagnostic des carences en fer, mais n'étaient pas familiers avec l'investigation appropriée des patients ayant une hyperferritinémie : une meilleure formation des médecins généralistes pour la prise en charge des hyperferritinémies semble nécessaire</p>
<p>Factors that affect serum levels of ferritin in Australian adults and implications for follow-up. McKinnon E. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology.</i> 2014. Australie</p>	<p>Evaluer l'évolution des taux de ferritine au cours du temps / Définir une valeur seuil supérieure de ferritine en fonction de plusieurs paramètres</p>	<p>Etude épidémiologique - 1188 adultes australiens, participants à une enquête de santé à Busselton en 2005 (81% nés en Australie, 16% en Europe, 1% en Nouvelle-Zélande) - âge moyen: 51 ans chez les hommes et 50 ans chez les femmes - exclus si: ferritine>1000 hommes ou >800 femmes, ferritine<20 - Comparaison des taux de ferritine entre participants à la Busselton Population Survey de 2005 avec ceux de 1995</p>	<p>Population: recrutement unicentrique, majorité d'adultes d'origine caucasienne</p>	<p>Les taux de ferritine ont augmenté de façon significative entre 1995 et 2005 (influence de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique dans les populations occidentales): en 2005 les taux de ferritine étaient 21% plus élevés chez les hommes ($p<0,0001$) et 10% plus élevés chez les femmes ($p=0,01$) qu'en 1995 - en 2005 31% des hommes avaient un taux ferritine>300 vs 23% en 1995 - Les taux de ferritine sont significativement influencés par le sexe, l'âge, le statut ménopausique, l'IMC et le taux de GGT - Importance de redéfinir des normes utilisables en pratique par le médecin pour mieux identifier les sujets à risque de surcharge en fer véritable</p>

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011. Shim Y. <i>Medicine</i> . 2017. Corée du Sud	Etudier association entre ferritine et insulino-résistance, obésité abdominale et syndrome métabolique	Enquête transversale - 15963 sujets issus de la KNHANES 2008-2011 (Korean National Health and Nutrition Examination Survey) - 6957 H et 9006 F, âge 16-80 ans - exclus si données manquantes - Définition syndrome métabolique par critères IDF Asia, mesure de l'insulino-résistance par HOMA-IR, détermination obésité abdominale par % masse grasse avec DXA (densitométrie) - Répartition en quartiles de ferritine: H: <63,9; 63,9-98,82; 98,82-154,77; >154,77 et F: <19,35; 19,35-38,60; 38,60-64,61; >64,61 - Ajustement pour: âge, IMC, périmètre abdominal, HTA, dyslipidémie, antécédents d'IDM ou d'AVC, tabac, alcool, activité physique, secteur de résidence, niveau d'éducation, ration calorique journalière totale, ration protéique et lipidique journalière, apports journaliers en hydrates de carbone	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon les sexes // Etude observationnelle - Population asiatique - Facteurs d'ajustement manquants ? (CRP)	Association significative entre taux de ferritine et: PAS (p<0,01); PAD (p<0,001); périmètre abdominal (H: p<0,001 et F: p=0,003); glycémie (p<0,001); TG (p<0,001); HDL (H: p=0,012 et F: p<0,01); indice d'insulino-résistance (p<0,001); obésité abdominale - Prévalence syndrome métabolique dans l'étude: 17,6% chez les H et 22,8% chez les F - Dans le quartile supérieur de ferritine les hommes avaient 1,65 fois plus de risque d'avoir un syndrome métabolique (OR=1,65 (IC95% 1,28-2,12) p<0,001) par rapport au quartile inférieur après ajustement, et les femmes 1,36 fois plus de risque (OR=1,36 (IC95% 1,09-1,69) p<0,001) - Association significative entre ferritine et insulino-résistance, ferritine et obésité abdominale et ferritine et syndrome métabolique
Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. Jehn M. <i>Diabetes Care</i> . 2004. USA	Etudier relation entre réserves en fer, syndrome métabolique et insulino-résistance	Enquête transversale - 6044 adultes participants à l'étude NHANES III 1988-94 (The Third National Health and Nutrition Examination Survey), échantillon représentatif de la population américaine : 1645 femmes non ménopausées (FNM), 1424 femmes ménopausées (FM) et 2880 hommes (H) - exclus si: <20 ans, femmes enceintes, non à jeun lors examens biologiques, données manquantes, VHC, antécédent anémie, don de sang<4mois, suspicion hémochromatose (ferritine>300 hommes ou >200 femmes et CST>60%) - Définitions: syndrome métabolique selon critères NCEP ATP III, insulino-résistance selon HOMA-IR - Répartition en quartiles de ferritine selon sexe: <20; 21-36; 37-60, >60 chez les FNM, <54; 55-95; 96-168; >168 chez les FM, <86; 87-145; 146-231; >231 chez les H - Ajustement pour: âge, ethnologie, tabac, alcool, IMC, CRP	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe et le statut ménopausique // Etude observationnelle - Facteurs d'ajustement manquants ? - Résultats présentés pas toujours significatifs statistiquement	Prévalence du syndrome métabolique: 10,2% chez les FNM, 27,8% chez les FM, 17,5% chez les H - Prévalence du syndrome métabolique plus élevée chez les sujets avec taux élevés de ferritine (quartile supérieur vs inférieur): 14,9 vs 6,4% (p=0,002) chez les FNM, 47,5 vs 28,2% (p=0,001) chez les FM, 27,3 vs 13,8% (p=0,001) chez les H - Après ajustement: les sujets avec taux élevé de ferritine avaient un risque accru de syndrome métabolique (quartile supérieur vs inférieur): OR=2,4 (IC95% 1,1-5,2) p=0,03 chez les FNM, OR=2,7 (IC95% 1,7-4,1) p<0,001 chez les FM, OR=1,6 (IC95% 0,9-2,7) p=0,11 chez les H et d'insulino-résistance : OR=0,97 (IC95% 0,87-1,03) p=0,98 chez les FNM, OR=1,21 (IC95% 1,12-1,30) p<0,001 chez les FM, OR=1,09 (IC95% 1-1,18) p=0,04 chez les H - Association significative entre taux de ferritine élevé et prévalence du syndrome métabolique et insulino-résistance
Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). Ledesma M. <i>The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2015. Espagne	Etudier relation entre ferritine et syndrome métabolique	Enquête transversale - 3386 hommes, issus de l'étude Aragon Workers' Health Study, participants à un bilan de santé - âge 19-65 ans - exclus si: fer sérique>190, ferritine>500 ou <12, CRP>10, données manquantes - Définition syndrome métabolique selon critères de la déclaration conjointe de 2009 (équivalent définition NCEP ATP III révisée) - Répartition en quintiles de ferritine: <83; 83-127; 128-180; 181-261; >261 - Ajustement pour: âge, antécédent transfusionnel, transaminases, alcool +/- CRP	Etude observationnelle - Population: hommes, participants volontaires à un bilan de santé, recrutement au sein d'un seul centre - Facteurs d'ajustement manquants ?	Prévalence du syndrome métabolique dans l'étude: 27,1% - Les sujets avec syndrome métabolique avaient des taux de ferritine significativement plus élevés: 201,4 vs 163,8 (p<0,001) - Les sujets avec taux élevés de ferritine (sujets du groupe quintile supérieur vs inférieur) avaient un risque plus élevé de syndrome métabolique (OR=1,92 (IC95% 1,48-2,49) p<0,001), et de ses critères notamment: obésité abdominale (OR=1,88 (IC95% 1,46-2,42) p<0,001) et hypertriglycéridémie (OR=2,15 (IC95% 1,69-2,74) p<0,001) - Association entre ferritine et syndrome métabolique non linéaire, positive à partir de ferritine>100 (33 ^e percentile) - Association significative entre taux de ferritine élevé (>100) et syndrome métabolique et ses critères (en particulier obésité abdominale et hypertriglycéridémie)
Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in Chinese adults: a population study. Li J. <i>Plos One</i> . 2013. Chine	Etudier association entre ferritine et syndrome métabolique	Enquête transversale - 8441 sujets (3959 hommes et 4502 femmes) issus de l'enquête CHNS 2009 (China Health and Nutrition Survey), échantillon représentatif de la population chinoise - âge moyen 51,1 ans - exclus si: données manquantes - Définition syndrome métabolique selon critères NCEP ATP III - Répartition en quartiles de ferritine selon le sexe: taux médian selon quartiles chez les H: 51,9; 97,2; 154,0; 422,5 et chez les F: 12,9; 36,0; 68,4; 142,7 - Ajustement pour: âge, nationalité, tabac, alcool, CRP	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Etude observationnelle - Population asiatique	Prévalence du syndrome métabolique dans l'étude: 19,9% chez les H et 25,4% chez les F - Les sujets avec syndrome métabolique avaient des taux de ferritine significativement plus élevés (73,2 vs 106,0 p<0,001) - Après ajustement: les groupes quartiles supérieurs de ferritine dans les deux sexes étaient associés à un risque accru de syndrome métabolique (OR=4,05 (IC95% 3,19-5,14) chez les H et OR=2,34 (IC95% 1,84-2,97) chez les F, p<0,001); et de chacun de ses critères: périmètre abdominal, TG, HDL, PA (résultat NS chez les F) et glycémie - Association entre taux de ferritine élevé et syndrome métabolique chez les hommes et femmes chinois

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). Vari I. Diabetes Care. 2007. France	Etudier relations entre ferritine, transferrine et syndrome métabolique	Etude prospective - Suivi 6 ans - 944 adultes français issus cohorte DESIR, volontaires provenant des centres d'examens de santé de la CPAM: 469 hommes et 475 femmes (278 non ménopausées et 197 ménopausées), âge 30-65ans - exclus si: CRP élevé, ferritine basse (<16 homme ou <15 femme) ou très élevé (>400 homme ou >300 femme) - Définitions du syndrome métabolique: IDF, NCEP-ATP III et NCEP-ATP III modifié	Etude prospective // Population: petit échantillon, participants volontaires aux bilans de santé - Perte de données	Prévalence du syndrome métabolique dans l'étude (définition IDF) : 21% chez les H, 24% chez FM, 8% chez FNM - Les sujets ayant les taux ferritine les plus élevés initialement avaient un risque accru de syndrome métabolique à 6 ans (définition IDF : H: OR=1.46 (IC95% 1,13-1,89); FM: OR=1,28 (IC95% 0,85-1,94); FNM: OR=1,62 (IC95% 1,10 -2,38) p<0,5) - Le risque de survenue d'un syndrome métabolique à 6 ans était 4 fois plus élevé chez les sujets avec ferritine ET transferrine élevés - Association significative entre taux élevés de ferritine et transferrine et survenue d'un syndrome métabolique
Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. Park S. Diabetes Care. 2012. Corée du Sud	Etudier relation entre ferritine et survenue d'un syndrome métabolique	Cohorte prospective - Suivi de 2005 à 2010 - 18022 hommes coréens en bonne santé, participants à un bilan de santé à Séoul en 2005 - âge moyen 43,5 ans - exclus si: VHB, VHC, transaminases>100, antécédent transfusionnel, ferritine>800, antécédent cancer/maladie cardio-vasculaire, traitement hypolipémiant, syndrome métabolique initial, données manquantes, perdus de vue lors suivi (total final: 13084) - Définition syndrome métabolique selon critères IDF - Répartition en quintiles de ferritine (taux initiaux): <61.5; 61.5-85.9; 85.9-113.7; 113.7-155.8; >155.8 - Ajustement pour: âge, GB, GGT, CRP, HOMA-IR, créatinémie, CTF, tabac, alcool, activité physique, HTA, diabète	Etude prospective - Large échantillon // Population asiatique, hommes, participants volontaires à un bilan de santé, données connues via questionnaires, perdus de vue - Pas de dosage de ferritine au cours du suivi	Nombre de cas incidents de syndrome métabolique au cours du suivi: 2127 (16,3%) - Le nombre de cas incidents de syndrome métabolique était significativement plus élevé dans les groupes quintiles supérieurs de ferritine vs quintile inférieur (21,5%, 17,2%, 14,8%, 14,2% vs 12,8% p<0,001) - Après ajustement: comparé au groupe quintile inférieur les groupes quintiles supérieurs de ferritine étaient associés à des risques accrus de survenue de syndrome métabolique: Q4: HR=1.36 (IC95% 1.12-1.65) et Q5: HR=1.66 (IC95% 1.38- 2.01) p<0,001 - Association significative entre taux élevé de ferritine initial et survenue d'un syndrome métabolique chez des hommes coréens (ferritine : facteur prédictif du développement d'un syndrome métabolique)
Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. Kim Ch. Metabolism: Clinical and Experimental. 2012. Corée du Sud	Etudier association entre ferritine et survenue d'une NAFLD	Cohorte prospective - Suivi annuel ou bi-annuel de 2005 à 2009 - 2410 hommes travailleurs ayant bénéficié d'un examen de santé à Séoul en 2005, indemnes de NAFLD - âge 30-59 ans - exclus si: cancer, maladie hépato-bilaire (VHB, VHC, cirrhose, cholestase, NAFLD initiale etc.), diabète, hypercholestérolémie, maladie cardio-vasculaire, consommation excessive d'alcool, traitement corticoïde, immuno-suppresseur, anti-épileptique, perturbations du bilan hépatique, CRP>10, GB>10G/L, Hb>18, Hb<13, ferritine>300, CST>45%, données manquantes - Mesure NAFLD par échographie (en aveugle des résultats biologiques) - Répartition en quartiles de ferritine: <60.7; 60.7-87.6; 87.6-124; ≥124 - Ajustement pour: âge, IMC, tabac, alcool, activité physique, GAJ, PAS, TG, HDL, HOMA-IR, CRP, acide urique	Etude prospective // Population asiatique, hommes, participants volontaires à un bilan de santé, nombre exclus/données manquantes élevé - Mesures échographiques reproductibles ? (12 radiologues différents) - Consommation alcool déclarative	586 sujets ont développé une NAFLD - Après ajustement: le HR de développer un NAFLD pour les sujets du quartile supérieur de ferritine comparé aux sujets du quartile inférieur était HR=1.41 (IC95% 1.11-1.79) p=0.009 - Persistence associations significatives dans les sous-groupes: sujets non obèses, sujets non fumeurs, sujets sans insulino-résistance, sujets sans syndrome métabolique - Association significative entre taux élevé de ferritine initial et survenue d'une NAFLD
Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. Abriil-Ulloa V. BMC public health. 2014. Espagne	Etudier association entre taux de ferritine et syndrome métabolique	Méta-analyse - Bases de données Pubmed, SCOPUS et Cochrane Library - Etudes épidémiologiques traitant de l'association entre ferritine et syndrome métabolique chez adultes>18 ans, sans restriction de langue, publiées de 2004 à février 2014 - Sélection par 2 lecteurs indépendants - Articles exclus si: format non original (lettres à l'éditeur etc.), étude de cas, enfants, adolescents ou femmes enceintes, sujets avec hémochromatose, maladie hépatique ou rénale chronique ou avec diabète - Calcul des OR groupés et de l'indice hétérogénéité entre les études (I2)	Méta-analyse - 2 lecteurs // Méta-analyse études observationnelles (pas de conclusion sur lien de causalité) - Variabilité entre les études sur: définition syndrome métabolique (NCEP ATP III et IDF), valeurs seuils quartiles de ferritine, âge/sexe : hétérogénéité importante	12 études transversales, 1 étude cas-témoin, 2 études prospectives - Total de 56053 adultes - En comparant le groupe taux le plus élevé de ferritine vs groupe taux le plus faible: OR groupé pour le syndrome métabolique était 1,73 (IC95% 1,54-1,95) p<0,001 - Facteurs influençant les OR groupés: ajustement sur CRP et qualité de l'étude (score STROBE) - Pour les études avec ajustement sur CRP: OR=1,92 (IC95% 1,61-2,30) p=0,044 - Association significative entre taux élevé de ferritine et présence d'un syndrome métabolique

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. Zhan Y. <i>Acta Diabetologica.</i> 2014. Chine	Etudier association entre ferritine et diabète	Enquête transversale - 8235 participants: 644 diabétiques (7,8%) et 7591 non diabétiques (92,2%), âgés de 18 ans et plus, issus de la cohorte CHNS 2009 (China Health and Nutrition Survey) - Evaluation diabète, contrôle diabète (Hb1Ac) et insulino-résistance (HOMA-IR) - Répartition en quartiles de ferritine : H : 1,67-73,87 ; 73,88-122,49 ; 122,5-212,29 ; >212,3 et F : 0,05-24,01 ; 24,02-51,21 ; 51,22-93,48 ; >93,49 - Ajustement pour: âge, IMC, éducation, tabac, CRP, bilan lipidique, HTA	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Etude observationnelle - Population: asiatique - Analyse ponctuelle, pas de suivi ou répétition dosages - Facteurs d'ajustement manquants ?	Taux de ferritine élevé associé à un risque plus élevé de diabète (sujets quartile supérieur vs sujets quartile inférieur) : OR=2,32 chez les hommes (IC95% 1,65-3,26) et OR=2,30 chez les femmes (IC95% 1,39-3,80) - Pour chaque augmentation d'une unité de log-trans de ferritine : augmentation de 48% du risque de diabète chez les hommes (OR=1,48 (IC95% 1,31-1,69)) et de 43% chez les femmes (OR=1,43 (IC95% 1,24-1,65)) et augmentation de 58% du risque de déséquilibre du diabète chez les hommes (OR=1,58 (IC95% 1,21-2,05)) et de 37% chez les femmes (OR=1,37 (IC95% 1,07-1,77)) après ajustement - Association significative entre taux de ferritine élevé et risque de diabète, de déséquilibre de diabète et d'insulino-résistance, chez les hommes et femmes chinois
Higher ferritin levels, but not serum iron or transferrin saturation, are associated with Type 2 diabetes mellitus in adult men and women free of genetic haemochromatosis. Yeap B. <i>Clinical Endocrinology.</i> 2015. Australie	Etudier association entre ferritine, fer sérique, transferrine et diabète de type 2	Enquête transversale - 4185 participants issus de l'enquête australienne Busselton Health Survey (1994-95): 1834 hommes (dont 122 diabétiques(6,6%)) et 2351 femmes (dont 141 diabétiques (6%)), âge 17-97 ans - exclus si: génotype hémochromatose, diabète type 1 - Répartition en tertiles de ferritine : H : <126 ; 126-233 ; >233 et F : <41 ; 41-92 ; >92 - Ajustement pour: âge, tabac, alcool, antécédents cardio-vasculaires, IMC, périmètre abdominal, TA, bilan lipidique, CRP, adiponectine, ALAT, GGT	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Etude observationnelle - Population: volontaires et "survivants" à l'enquête de 1994-95 (en meilleure santé?)	Taux de ferritine élevé associé à un diabète chez les hommes (pour l'augmentation d'une unité de log ferritine : OR=1,29 (IC95% 1,01-1,65) p=0,043) et chez les femmes (pour l'augmentation d'une unité de log ferritine : OR=1,31 (IC95% 1,04-1,63) p=0,020) après ajustement - Association significative entre taux de ferritine élevé et diabète de type 2 chez les hommes et les femmes
Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. Kim C. <i>Metabolism: Clinical and Experimental.</i> 2011. Corée du Sud	Etudier association entre ferritine, insulino-résistance et altération du métabolisme glucidique	Enquête transversale - 12090 sujets (6378 H et 5712 F) participants à un bilan de santé à Séoul en 2008 - âge moyen 51,3 ans - 1054 diabétiques, 3783 avec altération glycémie à jeun (IFG) et 7253 normo-glycémiques (NFG) - exclus si: données manquantes, maladie inflammatoire ou infectieuse, maladie du foie, cirrhose, antécédent cardio-vasculaire, cancer, insuffisance rénale chronique, antécédent transfusion/traitement martial, CRP>5, ASAT-ALAT>2N - Définitions: diabète: GAJ>ou=7,0mmol/l ou traitement; IFG: GAJ=5,6-7mmol/l; syndrome métabolique selon critères NACEP ATP III - Mesure insulino-résistance par HOMA-IR - Répartition en quartiles de ferritine: <98; 99-145; 146-208; >209 chez les H et <29; 30-54; 55-85 et >86 chez les F - Ajustement pour: âge, IMC, périmètre abdominal, PAS et PAD, tabac, alcool, ménopause, TG, HDL, CRP, transaminases, GGT	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Etude observationnelle - Population asiatique, participants volontaires à un bilan de santé	Taux de ferritine significativement plus élevés chez les sujets diabétiques et avec IFG que chez les sujets NFG (186, 176 vs 156 chez les H et 85, 75 vs 59 chez les F) - Association positive entre taux de ferritine élevé et HOMA-IR chez les H, mais pas chez les F - Chez les H : les sujets avec un taux élevé de ferritine (sujets du quartile supérieur vs inférieur) avaient un risque significatif accru de diabète (OR=1,27 (IC95% 1,01-1,60) p=0,028), d'IFG (OR=1,31 (IC95% 1,11-1,55) p=0,017) et de syndrome métabolique (OR=1,58 (IC95% 1,06-2,37) p=0,024) après ajustement - Chez les F : risque significatif accru d'IFG (OR=1,45 (IC95% 1,19-1,78) p=0,001) après ajustement - Association significative entre taux de ferritine élevé et insulino-résistance / diabète de type 2 / altération de la glycémie à jeun / syndrome métabolique chez les hommes coréens - Association significative entre taux de ferritine élevé et altération de la glycémie à jeun chez les femmes coréennes
Relationships of iron metabolism with insulin resistance and glucose levels in young and healthy adults. Krisai P. <i>European Journal of Internal Medicine.</i> 2016. Suisse	Etudier relation entre marqueurs du métabolisme du fer (ferritine, CST) et marqueurs du métabolisme glucidique	Enquête transversale - 2160 sujets (1011 hommes et 1149 femmes) en bonne santé, issus d'une cohorte d'habitants du Liechtenstein en 2010 - âge: 25-41 ans - exclus si: données manquantes, maladie cardio-vasculaire, diabète, maladie chronique, IMC>35 - Marqueurs du métabolisme glucidique: GLP-1, insuline, HOMA-IR, GAJ, Hb1Ac - Ajustement pour: âge, sexe, IMC, activité physique, tabac, alcool, éducation, traitement anti-hypertenseur, PAS, CRP, LDL, HDL, N-proBNP, Hb, bilirubine, DFG	Etude observationnelle - Population: recrutement au sein d'un seul centre	Corrélation positive significative entre ferritine (pour l'augmentation de 1-SD de ferritine) et : GLP-1 (beta=0,04 (0,02-0,07) p=0,0007); insuline (beta=0,06 (0,04-0,08) p<0,0001); et HOMA-IR (beta=0,07 (0,04-0,09) p<0,0001) - Pas d'association significative entre ferritine et GAJ et HbA1c - Association significative entre ferritine et certains marqueurs d'insulino-résistance chez les jeunes adultes suisses

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. Forouhi N. <i>Diabetologia</i> . 2007. Royaume-Uni	Etudier relation entre ferritine et risque de survenue d'un diabète	Etude cas-témoin au sein de la cohorte prospective EPIC-Norfolk Cohort Study - Suivi moyen 5,1 ans - Sujets 40-74 ans, issus de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation of Cancer)-Norfolk Cohort Study 1993-97 - âge moyen 62 ans - 360 cas incidents diabète vs 758 témoins de la cohorte, appariés sur âge, sexe, date de recrutement, IMC - exclus si: diabète pré-existant, ferritine >900 chez les H et >450 chez les F, données manquantes - Détermination cas incidents de diabète par bilans de santé et registres - Répartition en 5 groupes selon taux de ferritine: H: <39.4; 39.5-71.1; 71.2-112.4; 112.5-300; >300 et F: <20.6; 20.7-36.7; 36.8-63.0; 63.1-150; >150 - Ajustement pour: âge, IMC, sexe, antécédents familiaux, activité physique, tabagisme, facteurs diététiques +/- CRP/IL-6/fibrinogène/transaminases/adiponectine	Etude cas-témoin au sein cohorte - Répartition en groupe selon le taux de ferritine différents selon le sexe	Les cas avaient des taux de ferritine significativement plus élevés au départ que les témoins (H: 96,6 vs 67,8 p<0,001, et F: 45,9 vs 34,8 p=0,005) - Comparé aux sujets du groupe quartile inférieur, les sujets avec taux de ferritine augmentés (>300 chez les H et >150 chez les F) avaient un risque accru de développer un diabète (OR=7.4 (IC95% 3.5-15.4) p<0,0001 après ajustement ; et OR=3.2 (IC95% 1.3-7.6) p=0,007 après ajustement supplémentaire pour CRP/IL-6/fibrinogène/transaminases/adiponectine) - Association significative entre taux élevé de ferritine et risque de développement d'un diabète
Increased serum ferritin levels are independently related to incidence of prediabetes in adult populations. Meng G. <i>Diabetes & Metabolism</i> . 2017. Chine	Etudier relation entre ferritine et incidence du pré-diabète	Cohorte prospective - Suivi moyen 3,07 ans (1-7 ans) - 7380 sujets en bonne santé (4244 H et 3136 F) issus d'une cohorte d'habitants de Tianjin suivi de 2007 à 2014 - âge moyen 47,8 ans - exclus si: antécédent cardio-vasculaire, diabète ou pré-diabète pré-existant, données manquantes - Analyses biologiques initiales et chaque année au cours du suivi - Définition pré-diabète: GAJ=6.1-7.0mmol/L ou HGPO avec glycémie à 2h=7.8-11.1mmol/L - Première répartition en quintiles de ferritine selon le taux initial: H: 5.0-62.6; 62.7-94.5; 94.5-132.8; 132.8-199.0; 199.1-1103.3 et F: 5.0-34.2; 34.3-43.4; 43.4-47.5; 47.5-65.2; 65.3-475.5 puis deuxième répartition en quintiles de ferritine selon le taux moyen au cours du suivi - Ajustement pour: âge, sexe, IMC, tabac, alcool, HTA, dyslipidémie, antécédent familial de maladie cardio-vasculaire/HTA/diabète/dyslipidémie, GB, GAJ	Etude prospective - Large échantillon - Dosage ferritine initial puis répété au cours du suivi - Quintiles différents selon le sexe // Population asiatique - Facteurs d'ajustement manquants ? (CRP)	Cas incidents de pré-diabète dans l'étude: 1068 H et 442 F - Après ajustement: en comparant le groupe quintile supérieur de ferritine (taux initial) vs quintile inférieur: risque accru de pré-diabète chez les hommes: HR=1,73 (IC95% 1,41-2,11) p<0,0001 (résultat NS chez les femmes) et en comparant le groupe quintile supérieur de ferritine (taux moyen au cours du suivi) vs quintile inférieur: risque accru de pré-diabète chez les hommes: HR=1,89 (IC95% 1,54-2,31) (résultat NS chez les femmes) - Association significative entre taux de ferritine (initial et au cours du suivi) et la survenue d'un pré-diabète chez les hommes chinois
Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. Fumeron. <i>Diabetes Care</i> . 2006. France	Etudier association entre ferritine, transferrine et trouble du métabolisme glucidique	Etude prospective - 1277 sujets issus de la cohorte française DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) (participants volontaires à un examen de santé): 644 hommes et 633 femmes - âge 30-64 ans - normoglycémiques au départ - exclus si: données manquantes - Analyses biologiques initiales puis à 3 ans - Définition trouble du métabolisme glucidique: altération glycémie à jeun (GAJ=6,1-6,9mmol/l) ou diabète type 2 (GAJ>ou=7,0mmol/l) ou traitement antidiabétique - Ajustement pour: âge, sexe, IMC, rapport taille/hanches, CRP	Etude prospective // Suivi court - Population: participants volontaires à un bilan de santé - Facteurs d'ajustement manquants ?	Corrélation positive entre taux de ferritine initial et glycémie à jeun (p<0,0005) et insulinémie à jeun (p=0,003) au départ - Corrélation positive entre taux de ferritine initial et augmentation de l'insulinémie à jeun à 3 ans (p=0,002) - Les sujets ayant développé un trouble du métabolisme glucidique (n=231) avaient des taux de ferritine initiaux plus élevés (p<0,0005) même après ajustement pour CRP - En analyse multivariée association positive indépendante entre taux de ferritine initial et développement d'un trouble du métabolisme glucidique (p<0,001) dans les deux sexes - Association positive indépendante entre taux élevé de ferritine et survenue d'un trouble du métabolisme glucidique
Clinical significance of serum ferritin level as an independent predictor of insulin resistance in Korean men. Park S. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> . 2015. Corée du Sud	Etudier relation entre ferritine et développement d'une insulino-résistance	Cohorte prospective - Suivi de 2005 à 2010 - 22057 hommes coréens en bonne santé, participants à un bilan de santé à Séoul en 2005 - âge moyen 42,9 ans - exclus si: VHB, VHC, cirrhose, pathologie hépatique, transaminases>100, antécédent transfusionnel, ferritine>800, antécédents cancer/maladie cardio-vasculaire, traitement hypolipémiant, diabète, insulino-résistance initiale (HOMA-IR>2,7), données manquantes, perdus de vue lors suivi - Mesure insulino-résistance par HOMA-IR (valeur seuil: 2,7) - Répartition en quartile de ferritine (taux initiaux): <68,6; 68,6-99,0; 99,0-141,2; >141,2 - Ajustement pour: âge, GB, GGT, CRP, LDL, IMC, créatinémie, CTF, tabac, alcool, activité physique, HTA	Etude prospective - Large échantillon // Population: asiatique, hommes, participants volontaires à un bilan de santé, données connues via questionnaires, perdus de vue - Pas de dosage de ferritine au cours du suivi	Nombre de cas incidents d'insulino-résistance au cours du suivi: 4494 (20,4%) - Le nombre de cas incidents d'insulino-résistance était significativement plus élevé dans les groupes quartiles supérieurs de ferritine vs quartile inférieur (25,5%, 19,9%, 18,5% vs 16,7% p<0,001) - Après ajustement: comparé au groupe quartile inférieur les groupes quartiles supérieurs de ferritine étaient associés à des risques accrus de survenue d'insulino-résistance: Q3: HR=1,19 (IC95% 1,07-1,33) et Q4: HR=1,51 (IC95% 1,35-1,68) p<0,001 - Association significative entre taux élevé de ferritine et survenue d'une insulino-résistance chez hommes coréens (ferritine facteur prédictif d'insulino-résistance)

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. Jiang R. <i>JAMA.</i> 2004. USA	Etudier relation entre ferritine et risque de diabète de type 2 chez femmes en bonne santé	Etude cas-témoin au sein de la cohorte prospective Nurses' Health Study suivie 10 ans - Femmes 30-55 ans, issues de la Nurses' Health Study 1989-90, en bonne santé - Cas de diabète incident au cours des 10 ans (n=698) vs témoins de la cohorte (n=716), appariés sur âge, ethnique, statut à jeun et IMC - exclues si: diabète pré-existant, cancer, maladie cardio-vasculaire, diabète de type 1, diabète gestationnel - Cas incidents de diabète connus par auto-questionnaires (symptômes, GAJ>1,40 ou >1,26 après 1998 x2 ou traitement) - Répartition en quintiles de ferritine: <21.1; 21.1-41.1; 41.2-69.8; 69.9-107.1; >107.2 - Ajustement pour: IMC, antécédents familiaux diabète, activité physique, tabac, alcool, ménopause, facteurs diététiques +/- CRP	Cohorte prospective // Population: infirmières (non représentatif population générale) - Cas de diabète incident répertorié par auto-questionnaires, changement définition diabète à partir de 1998 - Répartition en quintiles de ferritine, quintile inférieur (ferritine<21) pris comme référence - Facteurs d'ajustement manquants ?	Les cas avaient des taux de ferritine significativement plus élevés au départ que les témoins (109 vs 71.5 p<0,001) - Comparé aux femmes du groupe quintile inférieur de ferritine, les femmes du groupe quintile supérieur avaient un risque accru de diabète de type 2 (RR=2,68 (IC95% 1,75-4,11) p<0,001 ; et RR=2,61 (IC95% 1,68-4,07) après ajustement supplémentaire pour CRP) - Association significative entre taux élevé de ferritine et risque de diabète de type 2 chez les femmes en bonne santé
Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Bao W. <i>BMC medicine.</i> 2012. Chine	Etudier associations entre apports en fer, réserves en fer et risque de diabète de type 2	Méta-analyse - Bases de données PubMed et EMBASE - Etudes prospectives publiées jusqu'en avril 2012 - Sélection par deux lecteurs indépendants	Méta-analyse d'études prospectives - 2 lecteurs // Hétérogénéité entre études	Total 11 études, dont 5 concernant la ferritine - Un taux élevé de ferritine était significativement associé au risque de diabète de type 2 : les RR groupés pour le diabète type 2 chez les sujets avec taux de ferritine les plus élevés vs les plus faibles étaient de : RR=1,70 (IC95% 1,27-2,27, p<0,001) et de RR=1,63 (IC95% 1,03-2,56, p=0,036) après ajustement pour marqueurs inflammation - Association significative et indépendante entre taux de ferritine élevé et risque de diabète de type 2
Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Zhao Z. <i>Plos One.</i> 2012. Chine	Etudier associations entre apports en fer, réserves en fer et risque de diabète de type 2	1. Méta-analyse - Base de données MEDLINE - Etudes transversales ou prospectives publiées jusqu'en juin 2012 - Sélection par deux lecteurs indépendants - 2. Revue systématique	Méta-analyse - 2 lecteurs // Hétérogénéité entre études	1. Méta-analyse : total 12 études concernant la ferritine avec 4366 cas diabétiques et 41091 témoins - Le risque relatif combiné de diabète de type 2 chez les sujets avec taux les plus élevés de ferritine vs les plus faibles était de : RR=1,66 (IC95% 1,15-2,39) pour les études prospectives, et RR=2,29 (IC95% 1,48-3,54) pour les études transversales - 2. Revue systématique : 15 études - Les taux de ferritine étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de diabète - Association significative et indépendante entre taux de ferritine élevé et risque de diabète de type 2
Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. Kunutsor S. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews.</i> 2013. Royaume-Uni	Etudier association entre ferritine et risque de diabète de type 2	Méta-analyse - Bases de données Pubmed, EMBASE et Web of Science - Etudes prospectives étudiant l'association entre ferritine (ou apports alimentaires en fer) et diabète de type 2, sans restriction de langue, publiées avant octobre 2012 - Sélection par 2 lecteurs indépendants - Articles exclus si: suivi<1an, participants avec diabète pré-existant, diabète de type 1, autres marqueurs du métabolisme du fer étudiés - Ajustement pour: âge, sexe +/- facteurs de risque de diabète +/- marqueurs de l'inflammation	Méta-analyse d'études prospectives - 2 lecteurs // Hétérogénéité entre les études (population, âge, facteurs de confusion, répartition en quintiles/quartiles ou tertiles différents etc.) - Pas de dosage ferritine au cours du suivi	Total 12 études, 185462 participants, 11079 cas incidents de diabète de type 2 (âge moyen: 52 ans), suivi prospectif moyen de 8 ans (3-20 ans) - En comparant les groupes quintiles supérieur et inférieur de ferritine le RR combiné pour la survenue d'un diabète était RR=1,73 (IC95% 1,35-2,22) - Dans l'analyse dose-réponse (4 études): les taux de ferritine ne conféraient pas d'effet dose-réponse au risque de diabète (RR=1,01 (IC95% 0,99-1,02) pour une augmentation de 5ng/ml de ferritine) - Association significative indépendante entre taux de ferritine et survenue d'un diabète de type 2 (association non linéaire)

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. Han L. Molecular Nutrition and Food Research. 2014. Chine	Etudier association entre ferritine et diabète, syndrome métabolique ou obésité selon les sexes	Enquête transversale - 8564 sujets (4023 hommes et 4541 femmes) issus de l'étude CHNS 2009 (China Health and Nutrition Survey) - âge moyen: 50,6 ans chez les hommes et 50,8 ans chez les femmes - Définitions: syndrome métabolique selon critères NCEP ATP III, diabète si GAJ>ou=7,0mmol/l, obésité si IMC>ou=29 et surpoids si IMC>ou=25 - Répartition en quartiles de ferritine: moyenne selon quartiles: 29,6; 64,9; 110,9; 343,9 - Ajustement pour: âge, sexe, origine géographique, tabac, alcool, ration calorique journalière, apport protidique et lipidique	Large échantillon // Etude observationnelle - Population asiatique - Répartition en quartiles de ferritine identiques chez hommes et femmes - Facteurs d'ajustement manquants ? (CRP)	Prévalence du syndrome métabolique, du diabète, de l'obésité et du surpoids: 8.05%, 8.97%, 4.67%, and 25.88% chez les hommes et 14.23%, 6.58%, 5.81%, and 26.82% chez les femmes - Un taux élevé de ferritine était significativement associé à un risque accru de syndrome métabolique (pour le quartile supérieur OR=5.46 (IC95% 3.17-9.39) p<0,0001), d'obésité (OR=2.47 (IC95% 1.36-4.45) p = 0.010), de surpoids (OR=3.01 (IC95% 2.28-3.98) p<0,0001) et de diabète (OR=2.52 (IC95% 1.66-3.81) p<0,0001) chez les hommes - Pas de résultat significatif chez les femmes - Association significative entre taux élevé de ferritine, syndrome métabolique, diabète, obésité et surpoids chez les hommes chinois
Independent relationship between serum ferritin levels and dyslipidemia in Chinese adults: A population study. Li J. Plos One. 2017. Chine	Etudier association entre ferritine et dyslipidémie	Enquête transversale - 7109 sujets (3522 hommes et 3587 femmes) issus de l'enquête CHNS 2009 (China Health and Nutrition Survey) - âge moyen 50,3 ans - exclus si: données manquantes, anémie (Hb<13 ou>12), ferritine>1000 - Définitions dyslipidémie: TG>ou=1.7mmol/L ou CT>ou=5.2 ou LDL>ou=3.4 ou HDL<1.0; diabète: GAJ>ou=7,0 - Répartition en quartiles de ferritine selon le sexe: taux moyen selon quartiles chez les H: 56.42; 100.06; 154.27; 379.90 et chez les F: 24.52; 47.12; 77.99; 156.40 - Ajustement pour: âge, IMC, tabac, alcool, éducation, PAS et PAD, CRP, apports hydrates de carbones, apports caloriques/protidiques et lipidiques, antécédent diabète, HOMA-IR	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Etude observationnelle - Population asiatique	Les sujets avec des perturbations du bilan lipidique avaient des taux plus élevés de ferritine (p<0,001) - Après ajustement: les groupes quartiles supérieurs de ferritine dans les deux sexes étaient associés à un risque accru de: dyslipidémie (OR=2,02 (IC95% 1,62-2,52) chez les hommes et OR=2,14 (IC95% 1,64-2,78) chez les femmes, p<0,001); et de perturbation de chacun des paramètres lipidiques (taux élevé de TG, de CT, de LDL, et taux bas de HDL) - Association significative entre taux de ferritine élevé et dyslipidémie chez adultes chinois
The incidental relationship between serum ferritin levels and hypertension. Ryoo J. International Journal of Cardiology. 2015. Corée du Sud	Evaluer le risque de survenue d'une HTA selon le taux de ferritine	Cohorte prospective - Sujets suivis de 2006 à 2010 - 7104 hommes coréens en bonne santé, ayant participé à un bilan de santé à Séoul en 2005 - âge moyen 40,9 ans - exclus si: HTA initiale, VHB, VHC, cirrhose, maladie hépatique, antécédent transfusionnel, hémochromatose, cancer, antécédent cardiovasculaire, traitement hypolipémiant, données manquantes initiales, absence de suivi - HTA définie par: PAS>ou=140 ou PAD>ou=90 ou prise traitement - Répartition en quartiles de ferritine selon le taux initial: <70 (groupe de référence); 70,3-101,8; 101,8-147,4; >147,4 - Ajustement pour: âge, IMC, GB, LDL, CRP, DFG, CTFF, tabac, alcool, activité physique, diabète type 2	Etude prospective - Large échantillon // Population: asiatique, hommes, volontaires à un bilan de santé, données des perdus de vue non prises en compte - Mesure: TA définie lors 1 seule mesure (pas de prise en compte HTA blouse blanche) - Pas de dosage de ferritine au cours suivi	1252 sujets ont développé une HTA (17,6%) - Pour les quartiles supérieurs de ferritine les rapports de risque de développer une HTA étaient: HR=1,21 (IC95% 1,01-1,45) p=0,003 pour Q3 et HR=1,28 (IC95% 1,07-1,52) p=0,003 pour Q4 après ajustement - Association significative entre taux élevé de ferritine et survenue d'une HTA chez les hommes coréens (ferritine: facteur prédictif d'HTA ?)
Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. Kim M. American Journal of Hypertension. 2012. Corée du Sud	Etudier relation entre marqueurs du métabolisme du fer (ferritine, CTFF, fer sérique) et HTA	Cohorte prospective - Suivi à 4 ans (nouvel examen en 2009) - 8580 hommes, normotendus, participants à un examen de santé à Séoul en 2005 - âge moyen 41,9 ans - exclus si: HTA initiale, données manquantes, ferritine>800, cancer, insuffisance rénale chronique - Définition HTA: PAS>ou=140 ou PAD>ou=90 ou traitement - Répartition en quartiles de ferritine (taux initiaux): <68,6; 68,6-100,1; 100,1-145,5; >145,6 - Ajustement pour: âge, IMC, PA initiale, +/- HOMA-IR, stéatose hépatique, CRP	Etude prospective - Large échantillon // Population: asiatique, hommes, participants volontaires à un bilan de santé, données manquantes - Pas de dosage de ferritine au cours suivi	818 sujets ont développé une HTA - Les sujets avec HTA avaient des taux plus élevés de ferritine au départ (100,4 vs 109,1, p< 0.001) - Les sujets avec un taux élevé de ferritine au départ (sujets du quartile supérieur vs quartile inférieur) avaient un risque accru de survenue d'une HTA: OR=1,54 (IC95% 1,26-1,88) p<0,001, persistant après ajustement multiple: OR=1,24 (IC95% 1,01-1,53) p=0,012 - Association significative indépendante entre taux élevé de ferritine et survenue d'une HTA chez les hommes coréens (ferritine: facteur prédictif d'HTA ?)

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Association between serum ferritin levels and the incidence of obesity in Korean men: a prospective cohort study. Park S. <i>Endocrine journal.</i> 2014. Corée du Sud	Etudier relation entre ferritine et développement de l'obésité chez des hommes coréens	Cohorte prospective - Suivi 5 ans - 17 812 hommes coréens en bonne santé, participants à un bilan de santé à Séoul en 2005 - âge moyen 42,9 ans - exclus si: VHB, VHC, cirrhose, maladie hépatique, transaminases>100, antécédent transfusionnel, antécédent cancer/maladie cardio-vasculaire, traitement hypolipémiant, suspicion d'hémochromatose (ferritine>800), données manquantes, obésité initiale - Définition obésité: IMC \geq 25 - Répartition en quartiles de ferritine : <67.2, 67.2-96.9, 96.9-138.1, \geq 138.1- Ajustement pour: âge, tour de taille, HOMA-IR, créatininémie, tabac, activité physique, alcool, HTA, diabète, CTF	Cohorte prospective - Large échantillon // Population asiatique, hommes, participants volontaires à un bilan de santé - Facteurs d'ajustement manquants ? (CRP) - Pas de dosage de ferritine au cours suivi	2 627 patients (14.9%) sont devenus obèses - Les sujets ayant les taux les plus élevés de ferritine avaient un risque accru de développer une obésité: comparé aux sujets de Q1, les sujets de Q3: HR=1,14 (IC95% 1,00-1,30), et les sujets de Q4: HR=1,24 (IC95% 1,09-1,41) (p=0,003) après ajustement - Association significative entre taux élevé de ferritine initial et développement d'une obésité chez les hommes coréens (ferritine : facteur prédictif de l'obésité ?)
Serum ferritin levels are associated with arterial stiffness in healthy Korean adults. Ha J. <i>Vascular Medicine.</i> 2016. Corée du Sud	Etudier association entre ferritine et rigidité artérielle	Enquête transversale - 2932 sujets en bonne santé (1649 H et 1283 F) participants à un examen de santé en 2008-2013 - exclus si: cancer, maladie inflammatoire ou infectieuse aigue, GB>10G/L, antécédent de maladie cardio-vasculaire, diabète, HTA, maladie rénale ou hépatique, consommation excessive d'alcool, anémie, ferritine<10 - Mesure rigidité artérielle par mesure vitesse d'onde de pouls entre bras et cheville (VOP bras-cheville), valeurs seuils retenues: 1431,5cm/s pour les H et 1412cm/s pour les F - Répartition en quartiles de ferritine: taux médian selon les quartiles: 63,05;101,4; 143,7; 221,43 chez les H et 28,5; 64,1; 103,2; 165,1 chez les F - Ajustement pour: âge, sexe, tabac, ménopause, PAS et PAD, IMC, GAJ, cholestérol total, TG, LDL, HDL, HOMA-IR, CRP	Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Etude observationnelle - Population asiatique, recrutement au sein d'un seul centre - Facteurs d'ajustement manquants ?	Les valeurs de VOP bras-cheville augmentaient avec chaque quartile de ferritine chez les deux sexes (p<0,01) - Corrélation positive indépendante entre taux de ferritine et VOP bras-cheville (p<0,01) - En analyse multivariée les sujets du groupe quartile supérieur de ferritine (Q4) vs quartile inférieur avaient un risque accru de rigidité artérielle : OR=1,46 (IC95% 1,29-2,17) p<0,01 chez les hommes et OR=1,80 (IC95% 1,25-2,82) p<0,01 chez les femmes - Association indépendante entre taux de ferritine élevé et rigidité artérielle (marqueur athérosclérose précoce) chez les adultes coréens
Ferritin is independently associated with the presence of coronary artery calcium in 12,033 men. Sung K. <i>Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.</i> 2012. Corée du Sud	Etudier relation entre ferritine et score calcique de l'artère coronaire (CACs) utilisé comme marqueur précoce de l'athérosclérose	Enquête transversale - 12033 hommes ayant bénéficié d'un bilan de santé professionnel en 2010 - âge moyen 40 ans - exclus si: données manquantes - Mesure CACS par scanner cardiaque (CACs>0 = marqueur athérosclérose coronaire précoce) - Répartition en quartiles de ferritine : <128,8; 128,8-183,7; 183,7-257,85; >ou=257,85 - Ajustement pour: âge, sexe, tabac, alcool, activité physique, score de Framingham, syndrome métabolique, antécédent d'AVC ou IDM, HTA, diabète, LDL, CRP, transferrine	Large échantillon - Facteurs d'ajustement multiples // Etude observationnelle - Population asiatique, hommes, sélection par bilan de santé professionnel	1315 hommes avaient un CACS>0 (11,2%) - Taux moyen de ferritine chez les CACS>0 plus élevé que chez les CACS=0 (196,8 vs 182,2 p<0,001) - Dans le quartile de ferritine le plus élevé 14,7% des sujets avaient CACS>0 vs 9,7% dans le quartile inférieur (p<0,0001) - Taux de ferritine élevé indépendamment associé à CACS>0 après ajustement : dans le quartile supérieur vs quartile inférieur : OR=1,66 (IC95% 1,39-1,98) p=0,0001 - Association indépendante entre taux élevé de ferritine et présence d'un marqueur précoce d'athérosclérose coronaire chez les hommes
Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). Wolff B. <i>Stroke.</i> 2004. Allemagne	Etudier association entre ferritine et athérosclérose carotidienne	Enquête transversale - 2443 participants issus de l'étude SHIP (Study of Health in Pomerania) en Allemagne : 1200 femmes et 1243 hommes, âge 45-79 ans - exclus si: cancer, pathologie hépatique - Analyse échographique standardisée: épaisseur intima-média (IMT) et présence de plaques (élargissement focal, épaisseur>1,3mm) - Répartition en quartiles de ferritine: chez les femmes: <38; 38-65; 66-101; >102 et chez les hommes: <69; 69-118; 119-189; >189 - Ajustement pour: âge, PAS, diabète, tabac, alcool, IMC, LDL cholestérol	Répartition en quartiles de ferritine selon le sexe // Etude observationnelle - Mesures échographiques : part de subjectivité ? - Facteurs d'ajustement manquants ? (CRP)	Association significative entre présence de plaques et taux de ferritine chez les hommes : pour une augmentation de 1-SD ferritine : OR=1,33 (IC95% 1,08-1,44) p<0,01- Résultat non significatif chez les femmes - Chez les hommes corrélation significative entre taux de ferritine et taux de LDL cholestérol (p=0,039), le taux de LDL cholestérol renforce l'association entre taux de ferritine et présence de plaques - Pas d'association indépendante entre épaisseur intima-média et taux de ferritine chez les deux sexes - Association significative entre taux de ferritine et athérosclérose carotidienne (reflétée par la présence de plaques) chez les hommes allemands

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Increased serum ferritin levels are independently associated with carotid atherosclerosis in women. Xu H. British Journal of Nutrition. 2017. Chine	Etudier association entre taux de ferritine et athérosclérose carotidienne	Enquête transversale - 8302 adultes chinois (origine Tianjin) issus de la cohorte TCLSIHealth (2013-2015): 4964 H (âge moyen 51,2 ans) et 3338 F (âge moyen 52,2 ans, 62,4% femmes ménopausées) - exclus si: cancer, maladie cardio-vasculaire ou anémie - Analyse clinique, biologique et échographique (mesures standardisées, répétéesx3, par opérateurs entraînés) : présence IMT (épaisseur intima-media>ou=1 ou 1,2mm au niveau de la carotide commune ou de la bifurcation) et/ou plaques (>ou=1,5mm) - Répartition en quartiles de ferritine: chez les H: 12,9-102; 102-156,6; 156,6-229; >229 et chez les F: 5,5-33; 33-56,5; 56,5-93,9; >93,9 - Ajustement pour: âge, IMC, périmètre abdominal, tabac, alcool, TA, bilan lipidique, diabète, syndrome métabolique, antécédents familiaux cardio-vasculaires	Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine selon les sexes // Etude observationnelle - Population asiatique - Facteurs d'ajustement manquants ? (CRP)	Dans l'étude : prévalence des IMT et des plaques carotidiennes chez les participants était de 29,2 et 22,7% respectivement - Chez les femmes après ajustement: taux de ferritine élevé associé à la présence IMT (pour le quartile supérieur OR=1,81 (IC95% 1,30-2,55) p<0,001) et de plaques (pour le quartile supérieur OR=1,59 (IC95% 1,15-2,20) p<0,01) - Pas d'association significative chez les hommes - Association indépendante entre taux de ferritine élevé et athérosclérose carotidienne (reflétée par l'IMT et la présence de plaques) chez les femmes chinoises
Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. Kiechl S. Circulation. 1997. USA	Etudier association entre ferritine et progression de l'athérosclérose carotidienne	Etude prospective - Suivi 5 ans - 826 sujets parmi les habitants de Bruneck en Italie, suivis de 1990 à 1995 - âge moyen: 57,9 ans - Evaluation athérosclérose carotidienne par mesure échographique, en 1990 puis en 1995 par même opérateur (apparition de nouvelles plaques, extension plaques ou développement sténose (>40%)) - Ajustement pour: score d'athérosclérose initial, âge, sexe, alcool	Etude prospective // Population: peu d'information, recrutement volontaire - Analyse échographique subjective - Facteurs d'ajustement manquants ?	401 sujets ont présenté une progression de l'athérosclérose carotidienne de 1990 à 1995 - Le taux de ferritine initial était un facteur prédictif de la progression de l'athérosclérose à 5 ans (p<0,0001) - Association positive entre taux élevé de ferritine et progression de l'athérosclérose (apparition et extension plaques) : pour une augmentation de 1 unité SD de la ferritine: OR=1,55 (IC95% 1,30-1,85) ; OR=1,77 (IC95% 1,40-2,24) ; OR=2,05 (IC95% 1,50-2,80) (p=0,0012) pour des taux de LDL de 2,5mmol/l, 3,6mmol/l et 4,9mmol/l respectivement
Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. Knuiman M. American journal of epidemiology. 2003. Australie	Etudier association entre ferritine et maladies cardio-vasculaires (maladies coronariennes et AVC)	Etude prospective sur 17 ans - 1 612 sujets sains (726 H et 886 F), âge 40-89 ans (âge moyen: 58 ans), participants à l'enquête australienne Busselton Health Survey 1981-1998 - Suivi jusqu'au premier événement cardio-vasculaire (atteinte coronarienne ou AVC - hospitalisation ou décès) - Analyse biologique (ferritine) chez 217 cas de coronaropathie, 118 cas d'AVC et 450 témoins choisis au hasard parmi la cohorte - Répartition en tertiles de ferritine: chez les H: <126; 126-233; >233 et chez les F: <49; 49-122; >122 - Ajustement pour: âge, sexe, IMC, cholestérol, triglycérides, diabète, Hb, traitement anti-hypertenseur, PAS, tabac	Etude prospective - Large échantillon - Suivi long - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Population: recrutement sur liste électorale (biais?), volontaires - Facteurs d'ajustement manquants ?	Comparé au groupe tertile inférieur, les sujets du groupe tertile supérieur de ferritine ne présentaient pas un risque significatif accru d'événements cardio-vasculaires: RR=0,96 (IC95% 0,60-1,53) pour les atteintes coronariennes et RR=1,43 (IC95% 0,78-2,64) pour les AVC - Pas d'association significative entre taux de ferritine élevé et survenue d'événements cardio-vasculaires
Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women. Sun Q. The Journal of Nutrition. 2008. USA	Etudier association entre réserves en fer et maladie coronarienne chez les femmes	Etude cas-témoin - Participantes issues de l'étude américaine Nurses'Health Study suivies pendant 9 ans; 242 cas avec diagnostic de coronaropathie et 483 témoins choisis au hasard, appariement sur âge, tabac et statut à jeun (1 cas pour 2 témoins) - âge moyen 60,3 ans - Réserves en fer estimées par : taux de ferritine et ratio sTfR/ferritine - Répartition en quartiles de sTfR/ferritine ou de ferritine - Ajustement pour: activité physique, alcool, antécédent familial IDM<65ans, ménopause, traitement hormonal substitutif, consommation viande rouge, IMC, HTA, hypercholestérolémie, diabète	Etude cas-témoin - Population: femmes, infirmières (catégorie socio-professionnelle spécifique) - Mesure sTfR par deux méthodes (avant et après 1996) - Facteurs d'ajustement manquants ?	Pas de différence significative entre taux de ferritine et ratio sTfR/ferritine entre les cas et les témoins (105,4 vs 88 p=0,08 et 0,07 vs 0,06 p=0,53) - Pas d'association significative entre ratio sTfR/ferritine et risque de maladie coronarienne (dans le quartile supérieur: RR=1,13 (IC95% 0,65-1,97) p=0,61) ni association significative entre taux de ferritine et risque de maladie coronarienne (dans le quartile supérieur: RR=1,05 (IC95% 0,60-1,85) p=0,90) - Pas d'association significative entre réserves en fer augmentées (mesurées par le taux de ferritine ou le ratio sTfR/ferritine) et risque de survenue de maladie coronarienne chez les femmes

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Association of body iron stores with development of cardiovascular disease in the adult population: a systematic review of the literature. Zegrean M. <i>Canadian Journal of Cardiovascular Nursing.</i> 2009. Canada	Etudier association entre réserves en fer et développement de la maladie cardio-vasculaire dans la population adulte	Revue systématique de la littérature - Recherche manuelle (bibliothèques) et informatique (bases de données Proquest, CINAHL, Medline, PubMed et AHA) - Articles publiés de 1992 à octobre 2008 - 1 seul lecteur - Définitions maladies cardio-vasculaires: AVC, athérosclérose, maladie coronarienne, IDM - Adultes >18 ans	Revue systématique // Un seul lecteur - Hétérogénéité des études (origine géographique, population étudiée, design etc.)	Total: 14 études concernant la ferritine - 9 études (vs 5) ne retrouvaient pas d'association significative entre ferritine et risque de maladie cardio-vasculaire - Preuves insuffisantes en faveur d'une association entre ferritine et maladies cardio-vasculaires
Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Das De S. <i>Atherosclerosis.</i> 2015. Royaume-Uni	Etudier association entre différents marqueurs du fer (ferritine, CST, CTF, fer sérique) et maladie coronarienne	Méta-analyse - Bases de données Pubmed et Cochrane Library - Etudes prospectives étudiant l'association entre marqueurs du fer et maladie coronarienne chez sujets sains, sans restriction de langue, publiées avant septembre 2014 - Sélection par 2 lecteurs indépendants - Articles exclus: études rétrospectives, autres formats, objectifs différents - Ajustements selon études: âge, sexe, +/-tabac, +/-facteurs de risques cardio-vasculaires, +/-facteurs socio-économiques, +/-maladies chroniques	Méta-analyse d'études prospectives - 2 lecteurs // Hétérogénéité entre les études (population, âge, facteurs de confusion, répartition en quintiles, quartiles ou tertiles différents etc.) - Pas de dosage ferritine au cours du suivi	Total: 17 études, 156 427 participants dont 9 236 cas coronaropathie - Etudes sur la ferritine: 10 études, 10 248 participants, 1786 cas, suivi prospectif 3-17 ans - En comparant les groupes tertile supérieur ferritine vs groupe tertile inférieur : le risque combiné de maladie coronarienne ou IDM était : RR=1,03 (IC95% 0,87-1,23) NS - Pas d'association significative entre taux de ferritine et maladie coronarienne
Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. National Health and Nutrition Examination Study. Sempos C. <i>Annals of Epidemiology.</i> 2000. USA	Etudier association entre ferritine et mortalité toutes causes, mortalité par maladies cardio-vasculaires ou maladies coronariennes	Etude de cohorte prospective - Suivi de la mortalité toutes causes et par maladies cardio-vasculaires ou coronariennes de 1978-80 à décembre 1992 - 1604 sujets issus de la NHANES II (Etude Nationale sur la Santé et la Nutrition II) âge 45-74 ans : 128 hommes noirs, 658 hommes blancs, 100 femmes noires, 718 femmes blanches - exclus si: données manquantes, antécédent coronaropathie - Répartition en 4 groupes selon le taux de ferritine: <50; 50-99 (utilisé comme groupe de référence); 100-199; >200 - Ajustement pour: âge, anémie, PAS, traitement antihypertenseur, cholestérol, leucocytes, tabac, diabète, maladie chronique	Etude prospective // Population: petit échantillon - Nombre de décès faible dans certains sous-groupes (femmes noires) - Répartition en quartiles de ferritine identiques selon sexe et origine ethnique - Facteurs d'ajustement manquants ? Pas de dosage ferritine au cours du suivi	Nombre de décès: 254 chez les hommes blancs, 168 chez les femmes blanches, 50 chez les hommes noirs, 23 chez les femmes noires - Pas d'association significative entre taux élevé de ferritine et risque accru de décès toutes causes ou risque de décès par maladies cardio-vasculaires ou coronariennes quelque soit le groupe ethnique/sexe
Associations of serum ferritin and transferrin % saturation with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: Third National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. Kim K. <i>Journal of Preventive Medicine and Public Health.</i> 2012 Corée du Sud	Etudier association entre ferritine, CST et mortalité toute cause, mortalité cardio-vasculaire et par cancer chez sujets de plus de 50 ans	Etude de cohorte prospective américaine - Suivi mortalité jusqu'au 31/12/2006 - 5695 sujets (hommes>50 ans et femmes ménopausées) issus de l'enquête américaine NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) 1988-1994 - exclus si: données manquantes, femmes non ménopausées - Fichier national des décès - Répartition en quintiles de ferritine selon le sexe: H: <68; 69-118; 119-181; 182-288; >289 et F: <46; 47-80; 81-123; 124-193; >194 - Ajustement pour: âge, groupe ethnique, revenus, éducation, tabac, alcool, IMC, activité physique, CCI (Charlson comorbidity index)	Cohorte - Répartition en quintiles de ferritine différents selon le sexe // Facteurs d'ajustement manquants ? Pas de dosage ferritine au cours du suivi	Pas d'association entre taux de ferritine initial et mortalité toute cause, cardio-vasculaire et par cancer dans les deux sexes

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
The association of biomarkers of iron status with mortality in US adults. Menke A. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2012. USA	Etudier association entre ferritine, CST et mortalité toute cause dans un échantillon représentatif de la population générale américaine	Etude de cohorte prospective américaine - Suivi mortalité jusqu'au 31/12/2006 - 12258 sujets >20 ans, issus de l'enquête américaine NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) 1988-1994 - exclus si: femme enceinte, supplémentation en fer, suspicion d'hémochromatose (ferritine>300 ou >200, CST>60%) antécédent cardio-vasculaire ou cancer, >90 ans, données manquantes - Fichier national des décès - Répartition en quartiles de ferritine selon le sexe et le statut ménopause: H: <87; 87-141; 142-221; >222, FNM: <18; 18-34; 35-59; >60 et FM: <51; 51-89; 90-157; >158 (Q2 pris comme quartile de référence) - Ajustement pour: âge, groupe ethnique, revenus, éducation, alcool, tabac, supplémentation vitamine C, THS, PAS, traitement anti-hypertenseur, diabète, IMC, cholestérol, traitement anti-cholestérolémiant, HDL, CRP, DFG	Cohorte - Large échantillon - Répartition en quartiles de ferritine différents selon sexe/ménopause // Pas de dosage ferritine au cours du suivi	Pas d'association significative entre taux de ferritine élevé et mortalité toute cause : Q4 vs Q2: HR=1,09 (IC95% 0,82-1,44) p=0,92 chez les H, HR=1,43 (IC95% 0,63-3,23) p=0,31 chez les FNM, HR=1,03 (IC95% 0,79-1,34) p=0,95 chez les FM ; ni entre CST et mortalité toute cause - Pas d'association significative entre taux de ferritine et mortalité toute cause dans un échantillon représentatif de la population générale américaine
The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing. Kadoglou N. Plos One. 2017. Royaume-Uni	Etudier association entre ferritine et mortalité cardio-vasculaire et toute cause	Etude de cohorte - Suivi moyen: 7,7 ans - 5471 participants (2509 hommes et 2954 femmes) issus de la cohorte ELSA (English Longitudinal Study of Ageing) 2004-2005 - âge>ou=52 ans - exclus si: trouble de la coagulation, traitement anti-coagulant, épilepsie, traitement martial, ferritine>600 ou >342, données manquantes - Répartition en quartiles de ferritine selon le sexe: H: 2-69; 70-118; 119-193 (référence); 194-598 et F: 2-44; 45-73; 74-115 (référence); 116-341 - Ajustement pour: âge, maladie chronique (diabète, maladie pulmonaire ou cardiaque, cancer etc.), statut marital, éducation, statut économique, anémie, CRP, fibrinogène, IMC, tabac, activité physique	Cohorte - Répartition en quartiles de ferritine différents selon le sexe // Conclusion sur analyse en sous-groupe - Pas de dosage ferritine au cours du suivi	Au cours du suivi: 841 décès dont 262 d'origine cardio-vasculaire - Dans le sous-groupe des hommes en bonne santé (exclusion sujets avec antécédents de maladie chronique): les hommes du groupe quartile supérieur de ferritine avaient un risque accru de décès toute cause (HR=1,49 (IC95% 1,03-2,16)) et de décès par maladie cardio-vasculaire (HR=2,24 (IC95% 1,03-4,87)) - Les femmes du quartile inférieur de ferritine avaient un risque accru de décès toute cause (HR=1,59 (IC95% 1,18-2,13)) - Pas de résultat significatif chez les femmes entre ferritine et décès par maladie cardio-vasculaire - Association positive entre taux élevé de ferritine et risque de mortalité cardio-vasculaire et toute cause chez les hommes en bonne santé et entre taux faible de ferritine et décès toute cause chez les femmes
Serum ferritin is a biomarker for liver mortality in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. Adams P.C. Annals of Hepatology. 2015. Canada	Etudier la survie et les causes de décès chez des sujets ayant participé à l'étude HEIRS	Etude de survie - Suivi 9 ans - 19 052 canadiens participants à l'étude HEIRS (étude de dépistage de l'hémochromatose en soins primaires aux Etats-Unis et Canada en 2001-2003) - 60% de femmes - âge moyen 49 ans - exclus si: âge<25 ans - 12 902 étaient non homozygotes C282Y / 93 homozygotes C282Y - Registre des décès de l'Ontario	Cohorte - Large échantillon	Au total: 688 décès - Les participants homozygotes non-C282Y avec ferritine>1000 (n=34) avaient une survie plus faible que ceux avec ferritine<1000 (p <0,0001) - Association entre taux élevé de ferritine (>1000) et diminution survie chez sujets sans hémochromatose (homozygotes non C282Y)
Total and Cause-Specific Mortality by Moderately and Markedly Increased Ferritin Concentrations: General Population Study and Metaanalysis. Ellervik C. Clinical Chemistry. 2014. Danemark	Etudier association entre ferritine et mortalité	1. Etude de cohorte prospective - Suivi moyen: 23 ans - 8988 danois 20-80 ans, participants à l'étude the Copenhagen City Heart Study (échantillon représentatif de la population générale danoise) en 76-78, 81-83, 91-94 et 2003-04 et suivis jusqu'en 2013 - Valeurs seuils ferritine utilisés: < et >200 (taux modérément élevé), et >600 (taux très élevé) - Ajustement pour: âge, sexe, activité physique, tabac, diabète, alcool, ménopause, IMC, cholestérol, traitement anti-hypertenseur, diurétiques, traitement pour maladie cardiaque - 2. Méta-analyse - Base de donnée PubMed - Etudes prospectives publiées avant décembre 2013 étudiant le risque de mortalité totale selon le taux de ferritine (réparti en tertiles ou quartiles)	Etude prospective - Large échantillon - Suivi long // Valeur seuil de ferritine choisie identique chez hommes et femmes - Facteurs d'ajustement manquants ? Pas de dosage ferritine au cours du suivi - Méta-analyse seulement 3 études (dont celle des auteurs)	1. Au total: 6364 décès - Après ajustement: comparé aux sujets avec ferritine<200: les sujets avec ferritine>200 et avec ferritine>600 avaient un risque accru de mortalité toute cause (HR=1,1 (IC95% 1,1-1,2) p=0,0008 et HR=1,5 (IC95% 1,2-1,8) p=0,0008 respectivement), et un risque accru de mortalité par cancer, par maladie endocrinienne et par maladie cardio-vasculaire - Taux croissants de ferritine associés à une mortalité précoce (survies médianes selon taux ferritine: 55 ans si F>600; 72 ans si F=400-599; 76 ans si F=200-399; 79 ans si F<200) 2. Méta-analyse: 3 études (dont celle des auteurs) - en comparant les sujets des groupes quartiles ou tertiles supérieurs de ferritine aux sujets des groupes de référence : résultat non significatif (OR=1 (IC95% 0,99-1,1) p=0,3) - Association significative entre taux élevé de ferritine (en utilisant une valeur seuil et non une répartition en quartiles ou tertiles) et mortalité précoce (ferritine marqueur biologique prédictif de mortalité ?)

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Forces/Limites	Résultats/Conclusion
Iron status and risk of cancers in the SU. VI. MAX cohort. Herberg S. <i>The Journal of Nutrition.</i> 2005. France	Evaluer la relation entre statut en fer et cancer chez adultes français	Etude prospective - Suivi prospectif sur 7,5 ans (questionnaires mensuels, visite annuelle) - 10197 sujets issus de l'essai SU.VI.MAX. 1994: 6974 femmes 35-60 ans et 3223 hommes 45-60 ans - exclus: données manquantes, maladie inflammatoire, cancer initial - Cas de cancer répertoriés - Evaluation des apports alimentaires en fer (six enregistrements diététiques de 24h sur 2 ans) sur sous-échantillon de 5287 sujets - Taux de ferritine: faible<30, borderline 31-70, normal 71-160, élevé >160 - Ajustement pour: âge, tabac, IMC, groupe supplémenté ou placebo, ménopause	Cohorte // Répartition taux de ferritine identique dans les deux sexes - Suivi court ? (pour le développement de cancer) - Pas de dosage ferritine au cours du suivi - Facteurs d'ajustement manquants ? Résultat NS après ajustement	Chez les hommes: les taux initiaux de ferritine ne différaient pas entre les sujets avec cancers (n = 148) et ceux sans - Chez les femmes: les taux de ferritine étaient plus élevés (p=0,0001) dans les cas de cancer (n=319) - Pas d'association entre statut en fer et risque de cancer chez les hommes - Les femmes avec ferritine>160 avaient un risque accru de cancer (OR=2,34 (IC95% 1,49-3,67) p=0,0006 et OR=1,88 (IC95% 1,05-3,35) p=0,07 après ajustement) - Pas d'association entre apports alimentaires en fer et risque de cancer dans les deux sexes - Association significative entre taux élevé de ferritine (>160) et risque de cancer chez les femmes
Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. Valenti L. <i>The American journal of gastroenterology.</i> 2007. Italie	Evaluer les effets d'un traitement dépletif en fer sur la résistance à l'insuline chez des patients avec NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease)	Essai prospectif randomisé contrôlé en ouvert multicentrique mené en Italie - Sujets avec NAFLD recrutés au sein de 3 centres en Italie en 2003-05, inclus si persistance taux de ferritine et ALAT élevés après 4 mois de règles hygiéno-diététiques (régime hypocalorique et activité physique) - âge moyen: 49,3 ans chez les traités vs 50,6 ans chez les contrôles - exclus si: homozygotes C282Y, hypobetalipoprotéinémie, anémie, diabète sous traitement, cardiopathie, maladie hématologique, rhumatologique ou inflammatoire - Sujets répartis en 2 groupes (selon leur consentement aux saignées): traitement par saignées (n=64) ou RHD seules (n=64) - Appariement 1/1 pour l'âge, le sexe, la ferritine, l'obésité et les taux d'ALAT - Mesure insulino-résistance par HOMA-IR au départ et à 8 mois	Essai prospectif randomisé contrôlé // Essai en ouvert - Sujets du groupe traité sont ceux qui ont accepté les saignées vs sujets contrôles sont ceux qui ont refusé - Suivi court	Les saignées ont entraîné une diminution significativement plus importante de la résistance à l'insuline (p=0,0016 pour l'insuline, p=0,0042 pour HOMA-R) comparativement aux RHD seules - Pas d'effet du traitement sur: la perte de poids, les marqueurs lipidiques (HDL, LDL, TG), la PAS et PAD, les enzymes hépatiques - Chez les sujets avec NAFLD les saignées ont significativement diminués l'insulino-résistance à 8 mois comparé aux RDH seules
The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. Adams L. <i>Hepatology.</i> 2015. Australie	Evaluer les effets d'un traitement par saignées chez des patients avec NAFLD	Essai contrôlé randomisé en ouvert - 74 sujets avec NAFLD recrutés dans 2 centres en Australie - âge moyen: 53.1 ans chez les sujets traités vs 50.4 chez les contrôles - exclus si: grossesse, allaitement, anémie, ferritine<50, antécédent cardiaque, antécédent de saignées, autre maladie hépatique, hémochromatose, maladie inflammatoire, autre cause de NAFLD, traitement anti-oxydant ou anti-TNF, cirrhose décompensée, diabète avec Hb1Ac>8% - Sujets randomisés en 2 groupes: groupe saignées+RHD (n=33) et groupe RHD seules (n=41) - Critères de jugement principaux: évaluation à 6 mois de la stéatose hépatique (quantifiée par IRM), des lésions hépatiques (déterminées par ALAT, CK-18 (marqueurs d'apoptose des hépatocytes)) et de l'insulino-résistance (ISI et HOMA-IR)	Essai prospectif randomisé contrôlé // Essai en ouvert - Population: seulement 36 sujets avaient une hyperferritinémie au départ - Suivi court	A six mois: pas de différence entre les groupes saignées et contrôle concernant: la stéatose hépatique (17,7% vs 15,5%, p=0,4), les taux sériques d'ALAT (36 vs 46, p=0,4), de CK-18 (175 vs 196, p=0,9) et l'insulino-résistance HOMA-IR (3,2 vs 3,2, p=0,6), ISI (2,5 vs 2,7, p=0,9) - Pas de différence significative entre les groupes en terme de qualité de vie - Les saignées n'ont pas amélioré la stéatose hépatique, les enzymes hépatiques et la résistance à l'insuline chez les sujets avec NAFLD
Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. Lainé F. <i>Hepatology.</i> 2017. France	Evaluer les effets métaboliques et hépatiques d'un traitement dépletif par saignées chez des patients avec surcharge en fer dysmétabolique (DIOS)	Essai prospectif randomisé contrôlé en ouvert multicentrique mené de 2010 à 2014 en France - Sujets avec DIOS avec surcharge en fer hépatique confirmée par IRM (fer hépatique>50) - exclus si: diabète, consommation excessive d'alcool, homozygote C282Y, maladie inflammatoire aigue ou chronique, hépatite aigue ou chronique, trouble hématologique - Sujets randomisés en 2 groupes: traitement par saignées (objectif ferritine<50) + RHD (recommandations alimentaires écrites et activité physique 30min/j) (n=146) et traitement par RHD seules (n=128) - Stratification par centre et hyperglycémie - Evaluation à 1 an - Critère de jugement principal: glycémie à jeun à 1 an	Essai prospectif randomisé contrôlé multicentrique // Essai en ouvert (pas d'aveugle possible avec saignées) - Suivi court - Problème d'adhésion au traitement dépletif (35% patients du groupe traité a atteint l'objectif ferritine<50, mais reflet réalité ?)	Pas de différence significative entre les groupes à 1 an concernant: la glycémie à jeun (5,44 dans le groupe traité vs 5,49 dans le groupe contrôle p=0,57), les marqueurs lipidiques, la PA, les marqueurs hépatiques (transaminases, GGT), le Fatty Liver Index, le score Fibrosis-4 ; marqueurs d'insulino-résistance significativement augmentés dans le groupe saignées - Dans le groupe saignées : tendance prise de poids (+0,5% vs -0,6% p=0,03) et plus grande fatigue (25,3% vs 2,3% p<0,0001) - Chez les patients avec syndrome de surcharge en fer dysmétabolique, le traitement par saignées n'a pas amélioré les caractéristiques métaboliques et hépatiques, a été associé à une prise de poids et une plus grande fatigue comparé au patients traités par RHD seules

