



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

Caroline OUDET

Née le 21 août 1986 à Saint-Claude

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

**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
BRISOT 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-vénérologie
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 + consultanat	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	Ophtalmologie
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
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT 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-vénérologie
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-vénérologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELIN 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 THIBAUT	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 ma reconnaissance.

A Monsieur de Professeur Yves Deugnier,

Pour nous faire l'honneur de participer à notre 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 à Madame le Docteur Patricia Ame-Thomas,

Pour nous faire l'honneur de participer à notre jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes 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 pendant mon cursus,

Pour leurs transmissions et leur aide dans l'apprentissage de ce métier.

Aux médecins que j'ai remplacés durant ces trois dernières années,

Merci pour votre confiance et pour vos retours. Merci particulièrement aux médecins du cabinet de Saint-Gilles pour tout ce que vous m'avez apporté, tant au niveau médical que pendant nos cafés interminables et nos débriefing du soir. Vous êtes exceptionnels !

Aux patients qui me rappellent chaque jour pourquoi j'ai fait ce choix parfois difficile. J'espère ne pas l'oublier et trouver un exercice dans lequel je puisse m'épanouir.

A ma famille,

Maman, merci pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix, quoi qu'il arrive. Merci pour les heures passées au téléphone et pour tes conseils. C'était douloureux, mais je suis fière de ce que toutes ces années m'ont appris et de qui je suis devenue.

Amande, merci pour avoir su me donner le sourire pendant ces années d'études à Besançon, on a passé de supers moments ensemble : les soirées ravioles, les Mandaca, l'UCPA... Je t'admire énormément et c'est important de savoir que même à l'autre bout de la France, tu me comprends toujours aussi bien. Peut-être une reconversion ensemble un jour, qui sait ?

Arnaud, Thomas et Marie, merci pour votre amour malgré la distance. C'est un plaisir de vous voir grandir. Continuez à me surprendre et surtout à venir me voir dans l'ouest.

Papa, ça y est, le 3^{ème} Docteur Oudet est né !

A mes amis,

La team de Saint-Brieuc, devenue le groupe rennais ! C'est toujours un plaisir de ressasser les vieilles histoires ensemble, et maintenant, de voir naître des familles. On a bientôt une chambre pour vous, venez nous voir!

Aude, Marine et Céline, merci pour ces supers vacances passées ensemble et pour celles à venir.

Les bisontines, Eva et Caro, merci d'être toujours là.

Les colocataires successifs, merci pour avoir ouvert mon esprit à d'autres horizons et pour les belles rencontres qui ont eu lieu grâce à vous (Léa, Guigui, Arnaud, Flo, Soso, Simon, Anne-So, Erwan...).

Les rameurs du REC, merci pour votre accueil chaleureux. Spéciale dédicace aux Broken Back. Grâce à vous j'ai participé aux championnats du monde et j'y ai rencontré l'homme de ma vie, je vous dois beaucoup. Au plaisir de se croiser, sur l'eau ou ailleurs.

Benoit, merci pour tes lumières en informatique, les sauts de section n'ont plus de secret pour moi, enfin presque !

A Mathieu,

Tout a un goût nouveau avec toi. Merci pour ton amour, ta bonne humeur et ton soutien. Rien ne me fait peur avec toi, tout est simple. Je suis pressée de découvrir les belles surprises que la vie nous réserve.

A Claire,

Merci pour ce défi relevé ensemble... Ton calme, ta patience et ton application ont apporté énormément à ce manuscrit. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Table des matières

1	INTRODUCTION	13
2	MATERIELS ET METHODES	15
2.1	Bases de données et équation de recherche	15
2.2	Critères de sélection	15
2.3	Sélection des articles.....	16
2.4	Extraction des données	16
3	RESULTATS	17
3.1	HYPOFERRITINEMIE	18
3.1.1	Introduction :	18
3.1.2	Qui dépister ?.....	19
3.1.3	Pourquoi dépister ?.....	20
3.2	HYPERFERRITINEMIE	22
4	DISCUSSION.....	23
4.1	HYPOFERRITINEMIE	23
4.1.1	Un message à faire passer	23
4.1.2	Un seuil controversé	23
4.1.3	Priorité : le dépistage des femmes en âge de procréer.....	23
4.1.4	Eviter l'anémie	24
4.1.5	Optimiser les performances physiques et intellectuelles.....	24
4.1.6	Impact de la carence sur la santé	25
4.2	HYPERFERRITINEMIE	25
4.3	GENERALITES	25
4.4	FORCES ET LIMITES	26
5	CONCLUSION	27
6	BIBLIOGRAPHIE	28
7	ABREVIATIONS	31

Table des annexes :

Annexe 1 : Equation de recherche Pubmed	32
Annexe 2 : Etudes sur le dépistage	33
Annexe 3 : Etudes sur les performances physiques.....	35
Annexe 4 : Etudes sur les capacités cognitives.....	37
Annexe 5 : Etudes sur la fatigue et autres morbidités	38

1 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).

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 (2-4).

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 risques de thalassémie (5,6).

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 (7).

En 2018, la tarification d'une ferritinémie est cotée B25, ce qui représente un coût de 6,75€ par dosage (8).

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 (9). Dans l'étude de Maïté Santucci à Bordeaux 5 médecins interrogés sur 12 prescrivaient un dosage de ferritine sérique en systématique dans leur bilan de routine (10).

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.

2 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) (11). La validité du travail a ensuite été évaluée à l'aide de la grille AMSTAR 2 (12).

2.1 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 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 systématiques 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.

2.2 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 :

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

2.3 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.

2.4 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, objectif
- . Caractéristiques de la population, méthode utilisée
- . Forces et limites de l'étude
- . Résultats

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

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

3 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'exclusions des articles sont présentés ci-dessous.

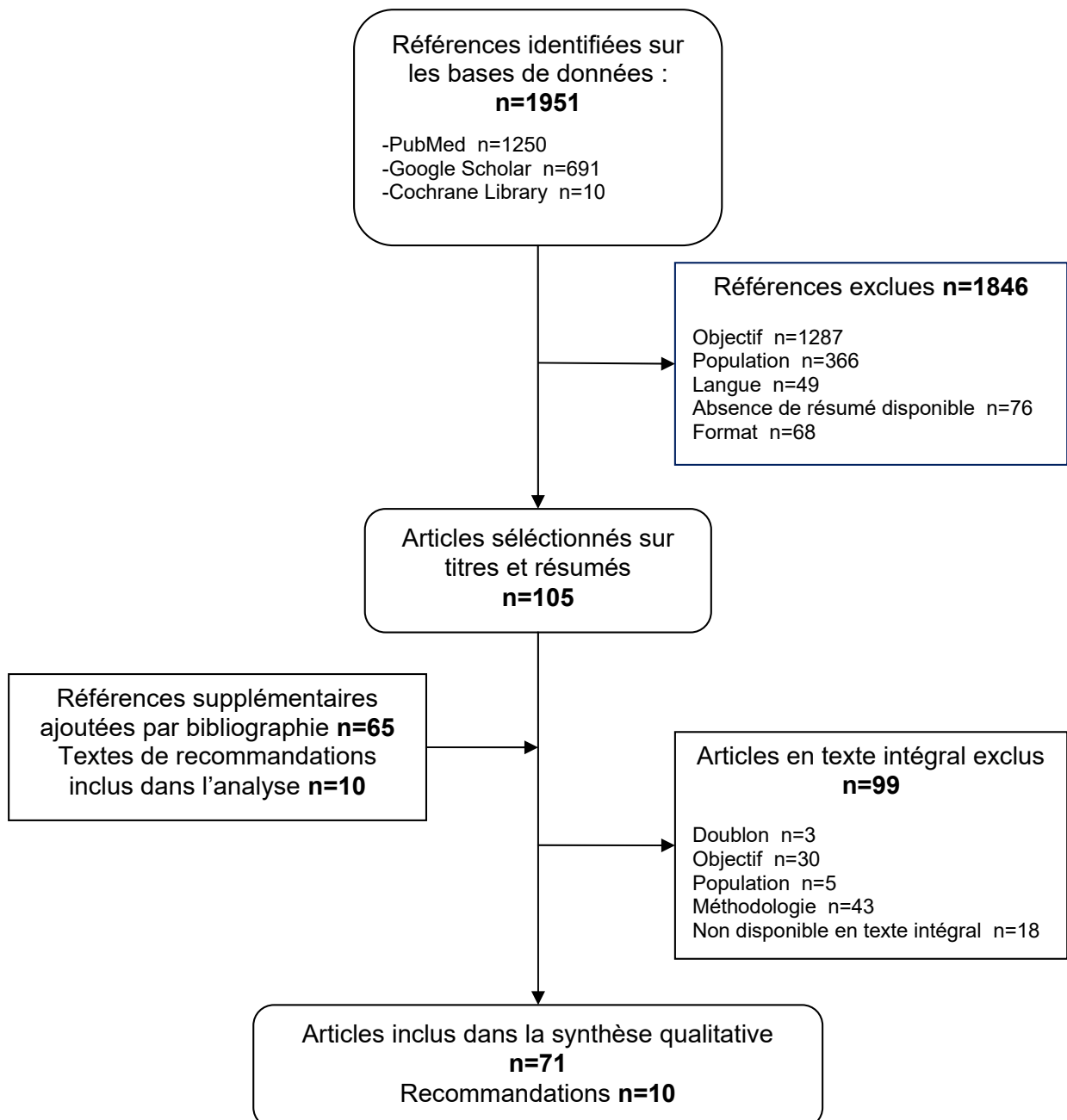


Figure 1 : Diagramme de flux

3.1 HYPOFERRITINEMIE

Les articles concernant l'hypoferritinémie étaient au nombre de 21 auxquels 5 textes de recommandations ont été ajoutés.

La grille d'analyse pour chaque article sélectionné est présentée par thème en Annexe 2, 3, 4 et 5.

3.1.1 Introduction :

❖ *Epidémiologie*

La carence en fer est l'une des principales carences nutritionnelles dans le monde. Elle atteindrait 1 milliard d'individus à la fois dans les pays en développement et industrialisés, ce qui en fait un problème majeur de santé publique. Elle touche particulièrement les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer (13). En France en 2006, une carence martiale touchait 5,1% de la population adulte avec une forte disparité entre hommes (1,3%) et femmes (8,7%). Ce chiffre atteignait 13,5% chez les femmes en période d'activité génitale dont 5,7% présentaient une anémie (14,15).

❖ *Diagnostic*

La ferritine sérique est reconnue comme le test le plus puissant pour diagnostiquer une carence en fer (16).

L'OMS définit une carence en fer chez l'adulte pour une valeur de ferritine sérique inférieure à 15 µg/l (17).

L'étude nationale nutrition santé de 2006 parle de réserves faibles en fer entre 15 et 30 µg/l (15); elles concerneraient 25% des femmes en âge de procréer en France. On retrouvait cette notion dans trois études où des réserves suffisantes en fer étaient décrites au-delà de 30 ou 32 µg/l (18–20).

Les recommandations nationales et internationales préconisent le dosage de la ferritine sérique seule pour le diagnostic d'une carence martiale chez l'adulte. Une hypoferritinémie affirme le diagnostic, il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas (14,17).

Cependant la carence martiale peut être masquée par l'augmentation aspécifique de la ferritine sérique dans certaines situations (infections, maladies inflammatoires, cancers, insuffisance rénale chronique...). Seules ces situations nécessitent le dosage d'un autre marqueur du métabolisme du fer (coefficient de saturation de la transferrine par exemple) ou d'un marqueur spécifique de la pathologie concernée (CRP par exemple).

3.1.2 Qui dépister ?

Les recommandations françaises proposent de dépister systématiquement toute femme en période d'activité génitale au moins une fois tous les 5 ans devant la grande incidence de la carence en fer dans cette population (14).

L'assurance maladie et le CETAF vont dans ce sens en rédigeant un « guide des recommandations pour l'examen périodique de santé » dans lequel ils aident les praticiens dans leur mission de prévention. Dans la tranche d'âge 16-59 ans, le dosage de la ferritine sérique n'est pas recommandé chez les hommes, mais il est recommandé chez les femmes en période d'activité génitale et doit faire l'objet d'une évaluation permanente (21).

L'étude de Galan en 1998 sur la cohorte française SU.VI.MAX (n=5448) confirmait que le statut ménopausique était le plus important déterminant de la variabilité du statut du fer (22), tout comme l'enquête nationale nutrition santé de 2006 (15).

Dans un but d'économie des dépenses de santé, certaines études ont essayé de mettre en avant des facteurs de risques supplémentaires pour cibler les femmes à dépister.

Toutes les études portant sur l'influence des menstruations ont montré que des règles d'abondance excessive ou d'une durée de plus de 5 jours représentaient des facteurs de risque de carence en fer. Les porteuses d'un DIU non hormonal étaient plus à risque que les utilisatrices de pilules contraceptives (18,22-24).

Les habitudes alimentaires de 1000 étudiantes japonaises ont été analysées en détail sur un mois, en prenant en compte les facteurs confondants, sans retrouver de corrélation significative avec la carence en fer (23).

L'étude SU.VI.MAX a analysé 6 enregistrements alimentaires de 24h par an pendant 8 ans chez 5000 individus (57% de femmes). Après ajustement sur le statut ménopausique et la méthode de contraception, le taux de ferritine sérique était positivement corrélé avec l'apport alimentaire total en fer ($r=0,09$; $p<0,0001$) et celui en protéines d'origine animale ($r=0,12$; $p<0,0001$), notamment la consommation de viande et de poisson. Il était négativement corrélé avec la consommation de produits laitiers ($r=-0,10$; $p<0,0001$) et de fibres. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée pour la consommation de café, de thé ou de vitamine C. Dans cette cohorte, 93% des femmes en âge de procréer avaient des apports en fer alimentaire inférieurs aux recommandations (22).

L'ANDEM recommande également de dépister de manière systématique les donneurs de sang, hommes et femmes, particulièrement à risque de carence en fer, avec un dosage de ferritine sérique avant le premier don, puis 1 fois par an (14). L'étude d'Alvarez-Ossorio qui ciblait les donneurs de sang a montré la nécessité de doser la ferritinémie avant le premier don chez les femmes. Il proposait

de réaliser un dosage tous les 5 dons dans les deux sexes afin de suppléer les sujets carencés en fer (19). Pour prédire l'apparition d'une anémie dans les 6 mois chez les donneurs, Pasricha a trouvé que l'association d'une ferritinémie < 15µg/l et d'une Hb < 13g/dl avait une VPP (valeur prédictive positive) de 35%, et une VPN (valeur prédictive négative) de 98%. Si le seuil de ferritine sérique était abaissé à 10µg/l, la VPP était de 61,5% (25).

D'autres auteurs ont essayé de mettre au point des méthodes pour sélectionner les patientes à dépister. Un questionnaire portant sur 4 items (l'alimentation, la durée des menstruations, leur abondance et l'antécédent d'anémie ferriprive) n'a pas montré d'utilité pour prédire les femmes à risque (26). Spyckerelle a élaboré un algorithme à destination des médecins généralistes avec 8 variables dont 5 biologiques : Hb, VGM (volume globulaire moyen), IDR (indice de distribution des globules rouges), GGT, ALAT, âge, pays de naissance et méthode de contraception (24). Un auteur a même proposé de s'abstenir de doser la ferritinémie et de suppléer les femmes en âge de procréer avec des facteurs de risque de manière intermittente ou de leur conseiller une alimentation riche en fer (18).

Au total, les conclusions sont hétérogènes mais tous les auteurs s'accordent pour mettre en avant certains facteurs de risque de carence en fer, en plus du statut de femme en âge de procréer : règles abondantes et/ou longues (>5jours), DIU non hormonal, régime alimentaire pauvre en aliments d'origine animale et dons de sang.

3.1.3 Pourquoi dépister ?

❖ *L'anémie ferriprive*

Le fer est principalement utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine. La baisse progressive des stocks de fer aboutit à une carence en fer qui peut évoluer jusqu'à une anémie ferriprive, son stade ultime.

L'anémie est connue pour avoir des conséquences néfastes sur la santé : fatigue, baisse des capacités physiques et cognitives, susceptibilité aux infections, vertiges, tachycardie, dyspnée... Les anémies induites par une carence en fer représenteraient 50% des causes d'anémie dans le monde chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (13).

Des études portant sur des femmes en période d'activité génitale tendent à montrer que certains symptômes peuvent exister au stade de carence en fer sans anémie (ferritinémie < 15µg/l et Hb > 12g/dl).

❖ *Performances physiques et cognitives :*

Une étude transversale sur des femmes sportives a montré une association significative entre faible taux de ferritine sérique et diminution des performances physiques mesurées par la VO₂max ($p=0,022$) (27). Une autre sur des athlètes d'endurance (aviron) a montré une meilleure adaptation à l'entraînement et de meilleures performances en compétition chez les athlètes avec une ferritinémie $> 25\mu\text{g/l}$ comparées à celles avec une ferritinémie inférieure (28).

Tous les essais randomisés contrôlés retrouvés, réalisés sur des femmes carencées en fer et non anémiées, ont montré un effet bénéfique de la supplémentation en fer sur les performances physiques, notamment sur l'effort maximal, sous-maximal et la capacité d'endurance (29–32).

La méta-analyse récente de Pasricha incluant 22 essais a confirmé ces conclusions (33).

La revue systématique de la littérature de Greig en 2013 a analysé 10 essais étudiant les capacités cognitives des femmes carencées en fer par différents tests objectifs explorant l'attention, la mémoire et l'apprentissage (34). Avant toute intervention, la moitié des études montrait déjà une supériorité des scores cognitifs chez les femmes non carencées. Après supplémentation orale en fer avec des posologies et des durées variables (de 18 à 260mg de fer élémentaire par jour, pendant 4 à 20 semaines), la majorité des études (7/10) retrouvait une amélioration significative des capacités cognitives dans le groupe traité. Les améliorations les plus importantes du statut en fer ont été observées pour des interventions d'une durée d'au moins 10 semaines. Par exemple, Murray-Kolb montrait des performances cognitives multipliées par 5 après une supplémentation en fer de 16 semaines (35,36).

❖ *Fatigue et autres morbidités :*

Verdon et Vaucher dans leurs essais suisse et français ont sélectionné des femmes non anémiées qui ont consulté leur médecin généraliste pour une fatigue inexplicée. Ils ont montré un effet bénéfique d'une supplémentation orale en fer (pendant 4 et 6 semaines) sur la diminution de la fatigue comparée au placebo ($p=0,004$ et $p=0,02$ respectivement) (37,38).

Seulement la moitié de l'effectif total de l'essai de Verdon avait une carence en fer (ferritinémie $< 20\mu\text{g/l}$). D'un autre côté, Vaucher a mené son essai exclusivement chez des femmes avec une ferritinémie $< 50\mu\text{g/l}$, et il a montré que les résultats étaient indépendants du taux de ferritine sérique initial (inférieur ou supérieur à $15\mu\text{g/l}$).

Verdon montrait également une diminution significative de l'anxiété dans le groupe traité par fer ($p=0,03$) ; ce n'était pas le cas dans l'essai de Vaucher. Aucun des deux n'a retrouvé d'association significative avec la dépression.

Un essai comparant une administration de fer intraveineuse versus placebo chez des femmes pré-ménopausées, non anémiées, avec une ferritinémie < 50µg/l a également montré une efficacité significative de la supplémentation sur la diminution du score de fatigue à partir de 6 semaines. Chez les femmes avec une carence en fer (ferritinémie < 15µg/l), 82% de celles supplémentées signalaient une amélioration de leur fatigue contre 42% dans le groupe placebo (p=0,03). Cette association n'a pas été observée chez les patientes avec une ferritinémie entre 15 et 50µg/l (39).

En 2003, dans un sous-groupe de la cohorte française SU.VI.MAX suivie 2 ans, il n'a été retrouvé aucun impact négatif sur la santé des femmes carencées en fer (ferritinémie < 15µg/l) par rapport aux non carencées (ferritinémie entre 30 et 80µg/l). Les questionnaires comprenaient de nombreuses variables : profil de santé de Duke, épisodes infectieux, jours d'hospitalisation, jours de fièvre, nombre de consultations médicales, congés maladie, sentiment général sur l'état de santé, trouble de mémoire, capacité de concentration, trouble du sommeil, vertige, nervosité... Le seul résultat significatif était une association positive entre carence en fer et réduction des troubles de mémoire déclarés (OR=0,7 ; IC95%[0,6-0,9] ; p=0,03) (20).

La revue de Greig retrouvait 3 essais sur la santé mentale et 2 autres sur la fatigue où les scores étaient plus faibles chez les femmes carencées au départ, puis s'amélioraient avec la supplémentation (34).

3.2 HYPERFERRITINEMIE

Cette partie de la problématique est traitée conjointement dans la thèse de Claire Romagny.

4 DISCUSSION

4.1 HYPOFERRITINEMIE

4.1.1 Un message à faire passer

En 2008, 39% du volume des prescriptions du métabolisme du fer n'étaient pas conformes aux recommandations. En 2011, la HAS a mis à jour les recommandations de 1995 en recommandant le dosage de la ferritinémie comme seul examen en cas de suspicion de carence en fer. Les prescriptions du seul fer sérique ou de l'association fer sérique et ferritinémie ne sont pas justifiées (14).

4.1.2 Un seuil controversé

Les résultats des différentes études sont difficilement comparables en raison d'une grande dispersion des valeurs seuil de ferritinémie pour définir une carence en fer : **12** (23,25–27,36), **15** (19,20,22,39), **16** (18,29,30,32), **20** (24,28,31), voire même **50** (37,38). Le seuil inférieur de ferritinémie étant difficile à définir, une zone d'ombre semble exister entre 15 et 30, voire même entre 15 et 50µg/l.

4.1.3 Priorité : le dépistage des femmes en âge de procréer

Le dépistage de la carence en fer est recommandé chez toutes les femmes en âge de procréer.

Notre étude met en avant des facteurs de risque de carence martiale au sein de cette population : pertes sanguines excessives (règles abondantes, longues, DIU non hormonal, dons de sang) ou carence d'apport (régime pauvre en aliments d'origine animale). Pourtant il n'existe pas de questionnaire validé, incluant ces facteurs et réalisable en consultation, qui permettrait de sélectionner les femmes à dépister avec une bonne valeur prédictive (26). L'algorithme proposé par Spyckerelle semble compliqué à mettre en place en pratique car il implique les résultats d'un bilan sanguin au préalable (24).

Par ailleurs, supplémenter en fer un sujet avec une ferritinémie normale peut avoir des conséquences délétères ; il faut donc doser la ferritine sérique avant de débiter une supplémentation (40)

Une fréquence de 5 ans est retenue par la HAS et le CETAF pour le dépistage (14,21). Cette notion n'a pas été retrouvée dans les articles étudiés. Elle reste théorique et ne doit pas faire perdre de vue l'importance de surveiller le taux sérique de ferritine de façon plus rapprochée après la découverte d'une carence ou en cas de facteurs de risque surajoutés.

Chez les donneurs de sang, hommes et femmes, un dépistage de la carence en fer par le dosage de la ferritine sérique est justifié pour éviter l'apparition d'une anémie ferriprive. La fréquence du dépistage devrait être adaptée à la fréquence des dons.

Les athlètes semblent également faire partie d'un groupe à risque de carence en fer qui justifie un dépistage rapproché régulier pour améliorer leurs résultats (28).

4.1.4 Eviter l'anémie

La carence en fer est facilement réversible. Il est important d'en identifier la cause pour proposer une prise en charge spécifique et ainsi éviter près de la moitié des anémies (13).

Pour éviter les pertes excessives, un changement de contraception peut être proposé et les dons de sang peuvent être espacés.

Pour avoir des réserves suffisantes, un régime alimentaire apportant 16mg de fer par jour est conseillé en France chez les femmes (41). Ses modalités théoriques n'ont pas toutes été retrouvées dans nos études, probablement à cause de la durée courte des recueils alimentaires et de notre problématique qui ne ciblait pas ce sujet spécifique.

Enfin en cas de carence, une supplémentation orale paraît utile dans les essais étudiés mais l'aveugle était difficile à respecter étant donné la coloration noire des selles due au fer per os. Seule une étude spécifique sur ce sujet permettrait de connaître les méthodes efficaces de supplémentation en fer (voie, posologie, durée).

Il est important de préciser qu'en cas d'échec d'une supplémentation orale en fer ou de retentissement de la carence sur l'hémoglobine (anémie ferriprive), il faut rechercher d'autres causes, les plus fréquentes étant d'ordre gastro-entérologique (saignement, MICI, malabsorption).

4.1.5 Optimiser les performances physiques et intellectuelles

Le lien entre carence en fer et diminution des performances physiques paraît solide malgré l'hétérogénéité des études (33). La supplémentation orale semble diminuer la fatigabilité à l'effort, ce qui peut être bénéfique pour la productivité des emplois physiques et pour les sportifs de haut niveau notamment.

Les performances cognitives sont primordiales pour le développement économique et social d'un pays. Les femmes non carencées en fer ont de meilleures performances cognitives que celles qui sont carencées dans la plupart des études sur le sujet. Un résultat secondaire de l'étude de Dupont était contradictoire mais portait sur une réponse subjective à un questionnaire et non sur des tests

objectifs standardisés (20). Chez les femmes carencées, la supplémentation en fer semble améliorer leurs résultats aux différents tests cognitifs (34).

4.1.6 Impact de la carence sur la santé

Le lien entre carence martiale et fatigue est difficile à mettre en évidence. Des essais ont étudié l'impact d'une supplémentation en fer sur la fatigue. Ils ont retrouvé une amélioration significative de la fatigue sous fer. Néanmoins l'effet placebo n'était pas négligeable : 47% des patientes sous placebo ont rapporté une amélioration de la fatigue dans l'essai de Krayenbuehl (39), 28% dans celui de Vaucher (38). La fatigue est une notion subjective qui peut être liée à de multiples facteurs, pathologiques ou non, qui ne peuvent pas tous être pris en compte. La tolérance du degré de carence en fer est probablement elle aussi, variable d'une personne à l'autre.

Un autre effet négatif de la carence en fer souvent décrit dans la littérature est la susceptibilité aux infections (14). L'étude de Duport n'a pas retrouvé de résultats significatifs sur ce sujet, toutefois difficiles à mettre en évidence devant le petit nombre d'événements dans une population saine (20).

Il est donc difficile de conclure sur la morbidité de la carence en fer, mais les effets néfastes connus de l'anémie sur la santé justifient que la carence soit détectée avant d'évoluer vers son stade ultime (13).

4.2 HYPERFERRITINEMIE

Cette partie de la problématique est traitée conjointement dans la thèse de Claire Romagny.

4.3 GENERALITES

Les différentes méthodes de laboratoire déterminant les concentrations sériques de ferritine ont une précision et une performance comparables (42).

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 (17). 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 (16). 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 (43).

4.4 FORCES ET LIMITES

Notre revue de littérature a été réalisée selon les lignes directrices PRISMA, 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. Nous avons satisfait l'ensemble des 16 critères de la grille AMSTAR 2 à l'exception de 5 (12). 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 évaluée 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'articles 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.

5 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.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. DREES. Les dépenses de santé en 2016. Résultats des comptes de la santé: édition 2017. 2017;
2. HAS. Vitamine D : aide à la prescription. 2014.
3. HAS. Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. 2014.
4. HAS. Groupe sanguin et RAI : aide à la prescription. 2013.
5. 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.
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. Dénombrements, bases de remboursement et montants remboursés des actes de biologie médicale en 2014 et 2015. 2015.
8. Biologie Médicale - Nomenclature des Actes. 2018;115.
9. Ngane C. Le bilan biologique systématique en médecine générale chez les adultes asymptomatiques [PhD Thesis]. Rouen; 2016.
10. Santucci M. Déterminants de la pratique du bilan sanguin de routine chez l'adulte sans pathologie chronique connue en médecine générale. Bordeaux; 2016.
11. 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.
12. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php
13. WHO | Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control [Internet]. WHO. 2017 [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemias-tools-prevention-control/en/>
14. Haute Autorité de Santé - Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation
15. Castetbon K, Hercberg S, USEN, DMCT. Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) [Internet]. 2007. 74 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3793
16. WHO | Assessing the iron status of populations [Internet]. WHO. 2007 [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/
17. OMS | Concentrations sériques de ferritine permettant d'évaluer le statut et les carences en fer dans les populations [Internet]. WHO. 2011 [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/vmnis/indicators/ferritin/fr/>

18. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol.* août 1998;77(1• 2):13• 9.
19. Alvarez-Ossorio L, Kirchner H, Klüter H, Schlenke P. Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors. *Transfus Med Oxf Engl.* juin 2000;10(2):107• 12.
20. Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault M-C, Bertrais S, Galan P, Favier A, et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr.* sept 2003;57(9):1169• 75.
21. AUBRY C, CHAMPEAU J, GUÉGUEN R, KUNTZ C, LOCUTY J, MORISOT A, et al. Guide des recommandations pour l'examen périodique de santé. :55.
22. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *SUPplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.* Eur J Clin Nutr. juin 1998;52(6):383• 8.
23. Asakura K, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Uenishi K, Yamakawa M, et al. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr.* sept 2009;12(9):1373• 83.
24. Spycykerelle Y, Steinmetz J, Fournier B, Boulangé M, Giordanella JP. [Strategy for serum ferritin measurement in 16 to 45 year old women in health screening centers]. *Ann Biol Clin (Paris).* févr 2000;58(1):61• 70.
25. Pasricha S-R, McQuilten ZK, Keller AJ, Wood EM. Hemoglobin and iron indices in nonanemic premenopausal blood donors predict future deferral from whole blood donation. *Transfusion (Paris).* déc 2011;51(12):2709• 13.
26. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Schaefer EW, Paul IM. Risk-Based Questionnaires Fail to Detect Adolescent Iron Deficiency and Anemia. *J Pediatr.* août 2017;187:194-199.e1.
27. Zhu YI, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr.* août 1997;66(2):334• 41.
28. DellaValle DM, Haas JD. Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* déc 2011;21(6):501• 6.
29. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):734–742.
30. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 3 janv 2004;79(3):437• 43.
31. Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):441–448.
32. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):30–39.
33. Pasricha S-R, Low M, Thompson J, Farrell A, De-Regil L-M. Iron Supplementation Benefits Physical Performance in Women of Reproductive Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 6 janv 2014;144(6):906• 14.

34. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. *J Nutr Sci [Internet]*. 29 avr 2013 [cité 18 juin 2018];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153327/>
35. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):778–787.
36. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet Lond Engl*. 12 oct 1996;348(9033):992• 6.
37. Verdon F, Burnand B, Stubi C-LF, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 24 mai 2003;326(7399):1124.
38. Vaucher P, Druais P-L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 7 août 2012;184(11):1247• 54.
39. Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 22 sept 2011;118(12):3222• 7.
40. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly*. 21 2017;147:w14434.
41. Le fer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer>
42. Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Urrechaga E, Escanero JF, Huo J, Martinez RX, et al. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 3 mai 2018;13(5):e0196576.
43. 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: *The Cochrane Library [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <http://cochranelibrary-wiley.com.passerelle.univ-rennes1.fr/doi/10.1002/14651858.CD011817/full>

7 ABREVIATIONS

ALAT, ASAT : transaminases

AMSTAR : Assessing of Methodological Quality of Systematic Reviews

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANDEM : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale

ATCD : antécédent

CETAF : Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé

CRP : Protéine C réactive

DIU : dispositif intra-utérin

ENNS : Enquête nationale nutrition santé

EVA : échelle visuelle analogique

FC : fréquence cardiaque

GGT : gamma glutamyl transpeptidase

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : hémoglobine

HFE : protéine de l'hémochromatose humaine codée par le gène HFE situé sur le chromosome 6 humain

IC : intervalle de confiance

IDR : indice de distribution des globules rouges

IMC : indice de masse corporelle

IMRAD : Introduction, Méthode, Résultats (and) Discussion

IV : intraveineuse

NFS : numération formule sanguine

OH : alcool

OMS : Organisation mondiale de la santé

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières

Se : sensibilité = proportion de patients qui ont la maladie et dont le test est positif (vrais positifs)

Spé : spécificité = proportion de patients non malades que le test détermine correctement (vrais négatifs)

sTfR : récepteur soluble de la transferrine (Rs-TF)

SU.VI.MAX. : essai de prévention primaire randomisé, français, en double aveugle, contrôlé par placebo, destiné à tester l'efficacité d'une supplémentation quotidienne en vitamines antioxydantes (A, C et b-carotène) et en minéraux (sélénium et zinc) à des doses nutritionnelles; 12735 sujets éligibles : 2/3 de femmes de 35 à 60 ans, 1/3 d'hommes de 45 à 60 ans ont été inclus dans une évaluation de base en 1994 et suivis pendant 8 ans

TSH : thyroïdostimuline ou Thyroid Stimulating Hormone

VGM : volume globulaire moyen

VO2max : débit maximal d'oxygène que peut consommer l'organisme lors d'un effort

VPN : valeur prédictive négative = probabilité de ne pas avoir la maladie en cas de test négatif

VPP : valeur prédictive positive = probabilité d'avoir la maladie en cas de test positif

VS : vitesse de sédimentation

Annexe 1 : Equation de recherche 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 : Etudes sur le dépistage

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Seuil ferritine carence	Forces/ Limites	Résultats
Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. Galan P. <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> . 1998. France	étudier les facteurs déterminants du statut en fer des adultes français au sein de la cohorte SU.VI.MAX.	étude épidémiologique: 6648 femmes et 3283 hommes, 35-60ans, suivis pendant 8ans avec biologie(Hb, ferritine) ou examen clinique 1fois/an, apport fer alimentaire évalué sur 6 enregistrements de 24h/an sur sous-échantillon 3111femmes et 2337hommes (tableau informatisé de composition des aliments) / ajustement sur statut ménopausique et contraception	<15µg/l	large échantillon représentatif, recueil alimentaire court	prévalence carence en fer: 22.7% des femmes menstruées, 5,3% des femmes ménopausées, 1,8% des hommes/ 28% de carence en fer chez porteuses de DIU contre 13,6% avec contraception orale et 23,2% sans contraception / 93% des femmes menstruées ont un apport en fer alimentaire inférieur au recommandations/ ferritine corrélée positivement avec consommation viande et poisson, apport alimentaire total en fer (r=0,09; p<0,0001), % de fer hémique (r=0,08; p<0,0001) et apport total en protéines animales (r=0,12; p<0,0001) / ferritine négativement corrélée avec produits laitiers, fibres, produits diététiques / pas de corrélation avec vit C, thé, café // <u>3facteurs de variabilité du statut en fer chez les femmes: statut ménopausique, méthode de contraception, apport alimentaire en fer</u>
Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. Milman N. <i>Annals of Hematology</i> . 1998. Danemark	évaluer l'influence des menstruations, de la contraception et de la supplémentation en fer sur le statut en fer des jeunes femmes	étude épidémiologique: 268 femmes danoises, 18-30ans, volontaires parmi 741femmes d'une ancienne étude / exclusion des femmes enceintes / dosage ferritine et hémoglobine, questionnaires / 35% de la population prenait une supplémentation en fer :apport médian en fer ferreux=18 mg/jour	<16µg/l // anémie ferriprive si baisse hémoglobine et ferritine <13µg/l // ferritine normale si >32µg/l	volontariat, évaluation subjective de l'abondance des saignements	prévalence carence en fer: 9,7%/ anémie ferriprive: 2,2%/ petites réserves(ferritine<32): 41% / chez non supplémentées:12,6% carence en fer et 3,4% d'anémie / chez supplémentées: 4,3% de carence et 0% d'anémie/ taux ferritine inversement corrélé à la <u>durée des menstruations(>5j)</u> et à leur <u>abondance</u> chez les femmes non-supplémentées uniquement/ pas de différence significative selon méthode de contraception, mais carence plus fréquente chez utilisatrices de <u>DIU non hormonal</u> que pilule/ chez les <u>donneuses de sang</u> : taux médian de ferritine plus bas (p=0,08) et prévalence carence en fer plus grande (p=0,08), pas de carence en fer chez les donneuses supplémentées// <u>proposition</u> : apport nutritionnel riche en fer ou supplémentation intermittente si présence de facteurs de risques
[Strategy for serum ferritin measurement in 16 to 45 year old women in health screening centers]. Spyckerelle Y. <i>Annales De Biologie Clinique</i> . 2000. France	établir des critères de décision pour <u>cibler</u> les prescriptions de ferritine et réduire les coûts	étude prospective, monocentrique sur 6098 femmes venues passer des examens de santé sur 6mois, 16-45ans, exclus si enceinte ou supplémentation martiale, volontaires, appartenant au régime général de l'assurance maladie// modèle de regression logistique, 8 variables dont 5 biologiques (hémoglobine, VGM, IDR, GGT,ALAT) + questionnaire: dons de sang? pays de naissance? méthode de contraception?	<20µg/l	grand échantillon, mais non représentatif de la population générale	27% de carence martiale, 15% avec ferritine<12µg/l / carence plus fréquente si <25ans, <u>origine méditerranéenne, dons de sang dans les 3mois, menstruations abondantes, DIU non hormonal, buveuse de thé</u> // d'après l'algorithme: valeur seuil minimale de probabilité pour Se=95% >0,11, et valeur maximale pour Sp=90% >0,39: le dosage de ferritine n'est réalisé que si probabilité entre 0,11 et 0,39 >> soit pour 64% des consultant: 23% avaient une ferritine<20µg/l (si <0,11: peu de risque de carence/ si>0,39: hypoferritinémie très probable)
Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. Asakura K. <i>Public Health Nutrition</i> . 2009. Japon	évaluer l'association entre <u>habitudes alimentaires</u> et carence en fer	étude transversale multicentrique sur 1019 étudiantes en diététique japonaises de 15centres, 18-25ans, sur 2 périodes de 3mois, exclus si pathologie chronique / The Diet History Questionnaire: questionnaire structuré de 16pages sur les habitudes alimentaires du mois précédent puis calcul du fer biodisponible et biologie / ajustement sur flux menstruel, tabac, OH, IMC, sport	<12µg/l	régime alimentaire particulier car étudiantes en diététique et régime asiatique, données auto-déclarées sur 1mois (oubli), volontaires	24,5% carencées en fer (17,6% carencées, 7% anémie ferriprive), <u>pas d'association significative entre carence en fer et les facteurs diététiques évalués</u> , association significative entre <u>flux menstruel abondant et/ou fréquent</u> et risque de carence en fer
Risk-Based Questionnaires Fail to Detect Adolescent Iron Deficiency and Anemia. Sekhar D. <i>The Journal of Pediatrics</i> . 2017. USA.	évaluer la <u>capacité prédictive de questionnaires de dépistage</u> pour identifier les adolescentes à haut risque de carence en fer ou d'anémie ferriprive qui justifient des tests de laboratoire	étude transversale sur 96 femmes de 12 à 21ans (âge moyen 15ans), ds 1 centre universitaire, incluses sur 9mois si rdv prévu dans le centre médical / 2 modèles de questionnaires + bilan biologique : NFS, ferritine, CRP / R2 ajusté (sur âge, ethnique, contraception) pour mesurer la valeur prédictive de chaque modèle pour les taux de ferritine et d'hémoglobine	<12µg/l	âge de la population	18% carencées en fer, 5% anémie ferriprive/ <u>Modèle 1</u> =The Bright Futur Adolescent Prévisit Questionnaire: 4questions: 1-votre alimentation comporte-t-elle des aliments riches en fer (viande, oeufs, céréales enrichies, haricots)? 2-atcd d'anémie ferriprive? 3-menstruations excessives? 4-durée menstruations >5jours?// <u>Modèle 2</u> : questionnaires validés sur humeur-dépression, concentration-attention, sécurité alimentaire, fatigue + IMC // <u>peu de performance prédictive des 2 questionnaires</u> : R2=0,03 et 0,08 pour le modèle 1, et R2=0,05 et 0,06 pour le modèle 2) / <u>Proposition de bilan systématique chez jeunes filles en âge de procréer (quand?, fréquence?)</u>

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Seuil ferritine carence	Forces/ Limites	Résultats
Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors. Alvarez-Ossorio L. <i>Transfusion Medicine (Oxford, England)</i> . 2000. Allemagne	déterminer l'utilité du dosage la ferritine <u>chez les donneurs de sang</u> pour dépister les carences en fer sans anémie et éviter les reports de dons	632 donateurs réguliers (424hommes, 208femmes) + 172 nouveaux donateurs (92hommes,79femmes), 37+ou-10ans //rétrospectif.dosage ferritine et hémoglobine tous les 10dons / prospectif: supplémentation en fer si ferritine<15µg/l, par 100mg de fer élémentaire par jour pdt 20j après le don, dosage hémoglobine pendant 5dons	<15µg/l, normale>30µg/l, faible de 15 à 30µg/l	peu de données sur leur état de santé	différence importante du taux de ferritine entre hommes(145,3+-9.9) et femmes(57,6+-6,6) / diminution importante du taux de ferritine après 10dons et avec augmentation de la fréquence des dons /femmes: 11% des nouvelles donneuses avaient ferritine<15µg/l, contre 30% des donneuses régulières /hommes: aucun n'avait de carence avant le premier don, contre 24% des donateurs réguliers / <u>proposition</u> : dépistage carence en fer chez toutes les femmes avant le premier don, et chez hommes et femmes après 5 dons / supplémentation en fer après les dons si ferritine basse (pas de report du don)
Hemoglobin and iron indices in nonanemic premenopausal blood donors predict future deferral from whole blood donation. Pasricha S. <i>Transfusion</i> . 2011. Australie	déterminer si la mesure des paramètres du fer et de l'hémoglobine avant un don de sang peut <u>prédire un refus de don</u> ultérieur pour anémie chez des femmes en âge de procréer	cohorte prospective, inclusion de 261donneuses non ménopausées pendant 4mois dans 2centres de dons, puis interrogation base de données pendant 6mois: retenue si nouveau don, exclus si atcd hémochromatose ou anémie, âge moyen 37ans / biologie	<15µg/l	petit échantillon, suivi court, beaucoup de perdu de vu: 42,5% (sous-estimation anémie)	22% carencées en fer au départ, qui ont donné plus fréquemment sur l'année précédente (p<0,001), plus jeunes (p<0,02), taux d'hémoglobine plus bas(p<0,01) / à 6mois: 57% se sont représentées, 7% reportées pour anémie/ si <u>combinaison ferritine<15µg/l et Hb<13g/dl</u> : Se=80%, Spé=89%, VPP=35%, VPn=98%, si <u>ferritine<10µg/l et Hb<13g/dl</u> : VPP=61,5 et VPn=98,5%

Annexe 3 : Etudes sur les performances physiques

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Seuil ferritine carence	Forces/ Limites	Résultats
Iron depletion without anemia and physical performance in young women. Zhu Y. The American Journal of Clinical Nutrition. 1997. USA.	étudier la relation entre la carence en fer sans anémie et la performance physique chez les jeunes femmes	étude transversale sur 30 femmes volontaires, non anémiques, sportives, sans pathologie chronique, entre 19 et 36 ans parmi 69 femmes qui ont passé un test de performance physique/ 2groupes: ferritine<12µg/l (n=15) et statut normal en fer (n=15) / bilan biologique + questionnaire sur alimentation et fréquence sport/ calcul VO2max (capacité aérobie), efficacité musculaire (delta) et seuil ventilatoire/ ajustement sur masse grasseuse et niveau d'activité physique	<12µg/l	étude transversale, petit échantillon, volontariat, autres facteurs de confusion	hypothèse: chez les carencées en fer sans anémie: pas de différence de VO2max, efficacité musculaire supérieure et seuil ventilatoire abaissé// RESULTATS : le groupe appauvri en fer a eu une VO2max significativement plus faible que celui avec un statut en fer normal (p=0,022). La différence de VO2max était significativement associée à la concentration de ferritine sérique (effet linéaire); la valeur de l'hémoglobine n'était pas un facteur de confusion significatif/ Aucune corrélation significative entre l'efficacité musculaire(delta), le seuil ventilatoire et le statut en fer / <u>la carence en fer a un effet négatif sur les performances physiques mesurées par VO2max chez les femmes non anémiques</u>
Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. DellaValle D. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2011. USA	déterminer l'impact de la carence en fer sans anémie sur la performance de rameuses en début de saison	étude transversale, 165 rameuses, >18ans, en bonne santé, entraînées (sport d'endurance), de 5 collèges de NY, recrutées sur 3ans / en début de saison (après une pause), performance évaluée via les meilleurs temps déclarés sur une course simulée de 2 km sur l'ergomètre de la saison précédente (2 à 3 mois avant le bilan sanguin)	<20µg/l	population spécifique (prévalence carence >population générale), performance autodéclarée	30% carence en fer sans anémie, 12% avec ferritine<12, 19% avait des atcd de carence, 19% des non anémique avait un sTfR élevé (>8mg/l) / taux de ferritine=prédicteur significatif du temps de performance: 21sec plus lent si ferritine<20µg/l (p<0,004), 29sec si F<15µg/l // encore significatif avec seuil ferritine <25µg/l, pas significatif si seuil <30µg/l // <u>amélioration de l'état du fer peut améliorer l'adaptation des athlètes d'endurance à l'entraînement, ainsi que leur performance en compétition</u> / Les athlètes féminines d'endurance doivent faire l'objet d'un dépistage à l'aide d'un seuil de ferritine entre 20 et 25µg/L afin d'identifier une déplétion en fer susceptible de nuire à leur performance. Celles ayant des atcd d'anémie ou de carence en fer devraient être suivies
Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. Brownlie T. The American journal of clinical nutrition. 2002. USA	Evaluer les effets d'une supplémentation en fer sur l'adaptation à l'entraînement aérobie chez les femmes carencées en fer sans anémie	essai contrôlé randomisé en double aveugle /41femmes, non anémiques, non entraînées, carencées en fer, entre 18 et 33ans, recrutées via petites annonces, exclues si atcd médicaux, grossesse, infection récente, tabac, OH.../ supplémentation par 16mg de fer élémentaire/j versus placebo, pdt 6semaines / Entraînement sur vélo ergomètre 5 jours par semaine à partir de la 3ème semaine et pendant 4 semaines / biologie au départ, à S3, à S6	<16µg/l	petit échantillon, volontariat	amélioration significative des taux de ferritine, sTfR, saturation de la transferrine, pas de changement du taux d'hémoglobine /amélioration significativement plus importante de la VO2max chez les sujets traités (+0,17 ds groupe placebo contre 0,37ds groupe fer) , les concentrations initiales de sTfR modifient les effets de la supplémentation en fer sur l'adaptation dans VO2max // <u>la carence en fer sans anémie nuit à l'adaptation à l'entraînement aérobie, elle peut être amélioré par supplémentation</u> (améliore VO2max), surtout si carence en fer tissulaire initialement (taux élevé sTfR au départ)
Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. Brownlie T. The American journal of clinical nutrition. 2004. USA	Evaluer les effets d'une supplémentation en fer sur la capacité d'endurance chez les femmes carencées en fer sans anémie, selon leur taux de sTfR initial	même schéma, effort de 15km / sTfR utilisé pr distinguer une carence en fer tissulaire si elle est augmentée	<16µg/l	petit échantillon, volontariat	diminution significative du temps pour effectuer le test, augmentation significative du taux de travail et du pourcentage d'absorption maximale d'oxygène uniquement chez les sujets présentant une concentration sérique initiale de récepteurs de la transferrine> 8mg/L / <u>chez les femmes carencées en fer sans anémie, seule l'existence d'une carence en fer tissulaire (sTfR>8µg/l) nuit à la capacité d'endurance: elle peut être corrigée par supplémentation</u>
Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. Brutsaert T. The American journal of clinical nutrition. 2003. Mexique	Evaluer l'effet de la supplémentation martiale sur la fatigabilité musculaire chez les jeunes femmes carencées en fer sans anémie	essai contrôlé randomisé en double aveugle, 20 femmes mexicaines sédentaires entre 18 et 45ans, carencées en fer sans anémie, recrutées via l'institut national de santé publique et l'université, exclues si pathologie chronique, enceinte, infection récente, tabac, alcool.../supplémentation par 20mg/j de fer élémentaire pendant 6 semaines versus placebo / fatigabilité musculaire évaluée par contractions statiques volontaires max (MVCs) pendant exercice d'extensions dynamiques du genou (pour limiter effet de la motivation sur l'endurance)	<20	petit échantillon / bonne méthode de test musculaire pour évaluer le transport tissulaire en oxygène (pas limité par débit cardiaque)	fer sérique et saturation de la transferrine significativement plus élevés à la semaine 6 qu'au départ dans groupe fer (p<0,01) / pas de différence significative pour Hb ou ferritine / le taux de diminution de MVC a été atténué dans le groupe fer contrairement au groupe placebo (p=0,01) / dans le groupe fer: MVC à la fin était 27% plus élevé (p<0,01) // <u>La supplémentation en fer a été associée à une amélioration significative de la fatigabilité musculaire</u>

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Seuil ferritine carence	Forces/ Limites	Résultats
Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. Hinton P. <i>European journal of clinical nutrition.</i> 2007. USA	déterminer l'effet de la supplémentation en fer sur l'état du fer et sur l'endurance chez les athlètes	essai contrôlé randomisé en double aveugle, 20 athlètes (3hommes et 17femmes), 18-41ans, recrutés par publicités, entraînés au moins 3fois 1h par semaine depuis>6mois, avec carence martiale sans anémie / exclusions: grossesse, infection récente, pathologie chronique, tabac... / supplémentation par 30mg/j de fer élémentaire versus placebo pendant 6semaines/ test sur cycloergomètre, endurance évaluée par seuil ventilatoire et efficacité énergétique	<16µg/l	petit echantillon	augmentation significative de la ferritine dans le groupe traité(p=0,001), Hb et VO2max similaires/ <u>la supplémentation a empêché la baisse du seuil ventilatoire</u> apparue dans le groupe placebo (p=0,01) , surtout si ferritine faible/ corrélation positive entre variation du taux de ferritine et seuil ventilatoire(p=0,03) indépendamment de la supplémentation / l'augmentation de la ferritine était corrélée avec les <u>réductions de RER</u> (rapport d'échange respiratoire) au cours de l'exercice sous-maximal / <u>augmentation significative de l'efficacité énergétique</u> brute dans le groupe fer pour le test sous-maximal(p=0,04) // <u>la supplémentation en fer améliore l'état du fer et la capacité d'endurance</u> chez les athlètes carencés en fer sans anémie (préservation de la fonction aérobie en maintenant le seuil ventilatoire dans l'effort maximal, augmentation de l'efficacité énergétique brute dans l'effort sous-maximal)
Iron Supplementation Benefits Physical Performance in Women of Reproductive Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pasricha S. <i>The Journal of Nutrition.</i> 2014. Australie	déterminer l'effet de la supplémentation en fer sur les performances physiques chez les femmes	revue systématique de la littérature d'essais contrôlés randomisés (supplémentation orale versus placebo) et méta-analyse // 22 essais inclus (sur 6757 titres retenus), 911 femmes en âge de procréer, en bonne santé, entre 13 et 50ans, non anémiées	de 12 à 25µg/l	petite taille des essais, hétérogénéité des études, seulement 3 études avec un risque de biais global faible	la supplémentation en fer améliore la performance maximale (augmentation VO2max) et sous-maximale(diminution FC et proportion de VO2max requise pour atteindre la charge de travail définie) // <u>effet bénéfique de la supplémentation en fer sur les performances physiques</u> , surtout chez les athlètes

Annexe 4 : Etudes sur les capacités cognitives

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Seuil ferritine carence	Forces/ Limites	Résultats
Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. Bruner A. Lancet. 1996. USA	évaluer les effets de la supplémentation en fer sur la fonction cognitive (attention, mémoire, apprentissage) chez les adolescentes présentant une carence en fer non anémique	essai contrôlé randomisé en double aveugle, 81 filles de 4 lycées (sur 716 filles, 13% carencées), entre 13 et 18ans, carencées en fer sans anémie / supplémentation par 260mg/j de fer élémentaire pendant 8 semaines versus placebo / évaluation au départ et à 8 semaines par des tests cognitifs standardisés : The Brief Test of Attention, The Symbol Digit Modalities Test, The Visual Search and Attention Test, The Hopkins Verbal Learning Test	<12µg/l	âge de la population, pas d'évaluation des différences de base dans les capacités cognitives entre les adolescentes carencées ou non	dans le groupe supplémenté: amélioration significative du taux de ferritine et du taux d'hémoglobine (p<0,001), <u>amélioration de l'apprentissage verbal et de la mémoire</u> (p<0,02) , pas d'amélioration significative de l'attention, une corrélation linéaire a également été observée entre le statut en fer et la fonction cognitive // une supplémentation en fer améliore l'apprentissage verbal et la mémoire chez les adolescentes carencées en fer sans anémie
Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Murray-Kolb L. The American journal of clinical nutrition. 2007. USA	examiner la relation entre statut en fer et capacités conitives	essai contrôlé randomisé en aveugle, 113 femmes 18-35ans, volontaires, inclus pendant 3ans via publicité sur campus/ 3 catégories de statut en fer: ferritine normale (n=42), carence en fer sans anémie (n=73), anémie ferriprive (n=34) ; exclues si Hb<10,5g/dl/ groupe supplémenté par 60mg/j de fer élémentaire pendant 16 semaines versus placebo (pas de différence pr contraception, âge, ethnie)/ évaluation par 8 tâches informatisées de performances cognitives (Detterman's Cognitive Abilities Test) évaluant l'attention, la mémoire et l'apprentissage: au départ et après 16semaines	>2valeurs anormales du statut du fer (seuils?)	volontariat, supplémentation martiale de femmes non carencées, seuils utilisés non précisés	au départ: les femmes non carencées étaient plus performantes (p=0,011) et plus rapides (p=0,038) que les femmes anémiées (les femmes carencées sans anémie avaient des résultats intermédiaires) // après 16 semaines : augmentation significative du taux de ferritine dans les groupe carencé+traité et anémié+traité / <u>lien significatif entre augmentation du taux de ferritine et amélioration des performances (5 à 7fois plus)</u> , et lien significatif entre augmentation du taux d'hémoglobine et augmentation de la rapidité d'accomplissement des tâches cognitives / la supplémentation en fer améliore les performances cognitives des femmes en âge de procréer, carencées en fer sans anémie
Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. Greig AJ. Journal of Nutritional Science. 2013. Australie	déterminer si la carence en fer chez les femmes en âge de procréer affecte la cognition, la santé mentale et la fatigue, et si une supplémentation en fer entraîne des améliorations dans la cognition, la santé mentale et la fatigue	revue systématique de la littérature + petite méta-analyse sur 3 essais avec données suffisantes, 2 lecteurs indépendants / sur 1348 études identifiées, <u>10 ont été incluses</u> : 7essais contrôlés randomisés, 2 essais non randomisés, 1 étude d'intervention avant-après //objectifs principaux des 10 études= évaluation des fonctions cognitives par des test standardisés/ 4 études évaluaient également la santé mentale(questionnaire général et échelle du stress)/ et 3 évaluaient la fatigue (questionnaire général, échelle de piper) / <u>population</u> : femmes en âge de procréer de 13 à 45ans	<15-20µg/l	marqueurs du statut en fer et seuils variés/ peu de facteur de confusion pris en compte/ modalités suppléments variées (de 18 à 260mg de fer élémentaire/j, sur 4 à 20semaines)/ tests d'évaluation différents, pas toujours validés/ études hétérogènes et de qualité médiocre	COGNITION : 8 études ont comparé les femmes carencées et non carencées <u>avant supplémentation</u> : 4 ont retrouvé des scores cognitifs plus faibles chez les carencés / <u>après supplémentation</u> : 7 études ont rapporté une amélioration des scores des tests cognitifs. Les résultats de 3 de ces études ont été inclus dans des méta-analyses sur l'effet de de suppléments en fer sur la cognition: leurs résultats ont montré une amélioration significative des scores arithmétiques après le traitement (p <0,01), mais aucun effet sur le symbole des chiffres, la portée des chiffres ou la conception des blocs// SANTÉ MENTALE : 3 études ont montré des scores plus faible chez les carencées, s'améliorant avec la supplémentation mais les tests d'évaluation n'étaient pas validés // FATIGUE : 2 études montraient une fatigue autodéclarées accrue chez les carencées, s'améliorant avec la supplémentation mais le volontariat et les multiples causes possibles de la fatigue limitent les conclusions // Toutes les études incluses sauf une ont trouvé que la supplémentation par fer améliorait les marqueurs du statut du fer; les améliorations les plus importantes ont été observées pour des interventions d'une durée d' <u>au moins 10 semaines</u>

Annexe 5 : Etudes sur la fatigue et autres morbidités

Titre/Auteur/Revue	Objectif	Population/Méthode	Seuil ferritine carence	Forces/ Limites	Résultats
Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. Verdon F. <i>BMJ.</i> 2003. Suisse	Déterminer l'effet d'une supplémentation en fer chez des femmes non anémisée sur une fatigue inexpliquée	essai contrôlé randomisé en double aveugle sur 144 femmes de 18 à 55ans qui ont consulté pour "fatigue" comme motif principal de 1997 à 2000 dans 9 cabinets médicaux de soins primaires, exclues si: anémie, syndrome de fatigue chronique, étiologie somatique ou psychiatrique, grossesse / supplémentation par 80mg/j de fer élémentaire pendant 4semaines versus placebo/ fatigue évaluée par <u>EVA</u> et <u>questionnaires</u>	<50µg/l	critère de jugement subjectif	ferritine de départ: 51% avec ferritine<20µg/l, 85%<50µg/l // diminution du score de fatigue dans le groupe traité significativement plus importante que dans le groupe placebo (-1,82 / 6,37 points (29%) dans groupe fer comparé à -0,85 / 6,46 points (13%) dans groupe placebo; différence de 0,95 point, IC95% [0,32 à 1,62] (p=0,004) //si seuil de ferritine<50, les résultats restaient significatifs (p=0,03); perte de la significativité si ferritine>50 (p=0,64)// pas de différence significative pour la dépression// diminution significative de l'anxiété dans le groupe fer (p=0,03) // <u>la supplémentation en fer peut améliorer une fatigue inexpliquée chez les femmes en âge de procréer en l'absence d'anémie: en particulier si leur taux de ferritine est <50µg/l</u>
Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. Vaucher P. <i>Canadian Medical Association journal</i> 2012. France	Evaluer l'efficacité d'une supplémentation en fer sur la fatigue chez des femmes en âge de procréer, non anémisées avec une ferritine faible	essai contrôlé randomisé en double aveugle sur 198 femmes entre 18 et 50ans, qui ont consulté pour fatigue sur 5mois dans 44 cabinets de médecine générale / incluses si EVA fatigue>6/10, ferritine<50µg/l/ exclues si anémie, étiologie somatique ou psychiatrique, grossesse/ supplémentation par 80mg/j de fer élémentaire pendant 12 semaines versus placebo/ fatigue évaluée par le <u>questionnaire de la fatigue de Pichot et Brun</u> (fatigue, anxiété dépression), et par d' <u>autres scores</u> / l'anxiété, la dépression et la qualité de vie ont été examinées comme résultats complémentaires	<50µg/l	critère de jugement subjectif	diminution de 47,7% de la fatigue dans le groupe fer contre 28,8% dans le groupe placebo(p=0,02) ; diminution du score globale de fatigue et de sa sévérité (p=0,03) / pas d'effet significatif sur anxiété, la dépression ou la qualité de vie / effet significatif sur l'Hb (p=0,002) et sur la ferritine (p<0,001) à 12 semaines comparé au placebo, surtout si Hb<13 au départ (effet significatif dès 6 semaines) / effet indépendant du seuil de ferritine initial < ou > 15µg/l // <u>la supplémentation en fer peut améliorer une fatigue inexpliquée chez les femmes en âge de procréer avec une ferritine<50µg/l sans anémie</u>
Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Krayenbuehl PA. <i>Blood.</i> 2011. Suisse	étudier l'efficacité du fer intraveineux dans le traitement de la fatigue chez des femmes en âge de procréer non anémiques avec une faible concentration de ferritine sérique	essai contrôlé randomisé en double aveugle sur 90 femmes préménopausées, >18ans, avec fatigue et ferritine<50µg/l, dans 4 centres d'étude Suisses / exclues si anémie, grossesse, prise de gestagène, étiologies organique ou psychiatrique // supplémentation par 800mg d'oxyde de fer sur 4 jours par voie IV (200mg/j répartis sur 2semaines) versus placebo IV / fatigue évaluée à 0, 6 et 12 semaines par the Brief Fatigue Inventory questionnaire (BFI), et les modifications de la fatigue à 6 et 12semaines par the Short Performance Inventory (SPI) questionnaire	<50µg/l	évite les effets secondaires du fer oral	<u>à 6 semaines:</u> la fatigue (BFI) a diminué de 1,1 dans le groupe fer contre 0,7 dans le groupe placebo (p=0,07); amélioration (SPI) rapportée par 65% des patientes traitées par fer et 40% des patientes traitées par placebo (p=0,02) / augmentation significative de la concentration sérique en ferritine dans le groupe traité comparé au placebo (p<0,001), pas de changement de l'hémoglobine/ L'efficacité était liée aux taux de ferritine initiaux: résultats significatifs chez les femmes avec une <u>ferritine initiale <ou= à 15ng/ml</u> (p=0,005 pour BFI et p=0,03 pour SPI) alors qu'aucun résultat n'était significatif dans le groupe avec une ferritine >15ng/mL au départ // <u>à 12 semaines:</u> score BFI total non significatif (p> 0,1), mais sur population avec ferritine initiale<ou=15ng/mL: significatif (p=0,03), et score SPI total significatif (p=0,006), qui reste significatif dans le sous-groupe ferritine<ou=15ng/mL / l'augmentation de la ferritine dans le groupe fer est toujours significative comparée au placebo (p<0,001) et l'hémoglobine est restée stable (effet non hématologique du fer) // <u>l'administration de fer IV peut améliorer une fatigue chez les femmes en âge de procréer non anémiques si leur taux de ferritine est <ou= à 15ng/mL</u>
Consequences of iron depletion on health in menstruating women. Duport N. <i>European Journal of Clinical Nutrition.</i> 2003. France	évaluer l'impact de la carence en fer sans anémie sur la santé et la qualité de vie des femmes en âge de procréer	analyse transversale (à l'inclusion et à 1an) et longitudinale (sur 2ans) sur 865femmes de 35 à 51ans issues de la cohorte SU.VI.MAX : 472 carencées en fer (dont 41 anémisée), 393 ferritine normale / exclues si données manquantes, ménopausé, >51ans, ferritine >80µg/l // <u>questionnaire à l'inclusion</u> (palpitations, sensation générale sur l'état de santé, capacité à se concentrer, troubles du sommeil, troubles de la mémoire, vertiges, évanouissements, nervosité, koilonychie, chéilite, brûlures d'estomac, glossite) + le <u>profil de santé de Duke</u> réparti en 10 catégories: physique, mental, social, général, perception, estime de soi, anxiété, dépression, douleur et incapacité + <u>questionnaires mensuels</u> sur nombre d'infections, jours d'hospitalisation, jours de fièvre, nombre de consultations médicales, nombre de congés maladie / ajustement sur âge et mode de contraception	<15µg/l, normale entre 30 et 80µg/l	population proche de la population générale / supplémentation vitaminique / auto-déclarée	<u>aucun résultat significatif:</u> pas plus de risque d'infection, profil de santé de Duke: santé physique, santé perçue, santé mentale, troubles de mémoire / seul résultat significatif : réduction significative des troubles de la mémoire chez les femmes carencées en fer (p=0,03) chez les carencées: scores plus faibles pour santé physique (p=0,09) et santé perçue (p=0,12), score plus élevés pour la santé mentale (p=0,11) / pas de modification des résultats en excluant les 41 femmes anémisées / régression logistique par groupe selon taux de ferritine (0-10 / 10-15 / 15-30 / 30-80): <u>pas de relation dose-effet significative</u> // pas de preuve que l'appauvrissement en fer ait des conséquences négatives

OUDET, Caroline .- Utilité du dosage de la ferritine sérique chez l'adulte en médecine générale: une revue systématique de la littérature (hypoferritinémie)

38 feuilles, 1 illustration, 4 tableaux, 30 cm - Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2018 ; N°

Résumé français

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, cytolysse, inflammation, alcool, stéatopathie) étant identifiables par la clinique et des examens biologiques orientés, et son rôle pronostique n'est pas encore défini.

Résumé anglais

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.

Rubrique de classement : Revue systématique de la littérature

Mots-clés : Ferritine ; Dépistage ; Carence en fer ;
Hyperferritinémie ; Médecine générale

Mots-clés anglais MeSH : Ferritins ; Mass screening ; Iron deficiency ; Iron overload ; Primary care

Président : Monsieur le Professeur Olivier DECAUX

JURY : Assesseurs : Me Marie-Line GENTIL [directrice de thèse]

Mr le Professeur Yves DEUGNIER

Me Caroline MOREAU

Me Patricia AME-THOMAS