Rev Med Suisse 2012; 8: 1135-7

V. Saglini
P. Brissot

Dr Valerio Saglini
Ancien médecin-chef
Ospedale Bleniese di Acquarossa
Médecin-adjoint Ospedale Regionale
Bellinzona e Valli
6500 Bellinzona
vsaglini@bluewin.ch

Pr Pierre Brissot
Service des maladies du foie
Inserm U-991
Centre de référence des surcharges
en fer rares d'origine génétique
CHU Pontchaillou, Rennes, France
pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Hyperferritinémie – Algorithme

Le dosage de la ferritine sérique est un examen très demandé dans la pratique quotidienne. L'insuffisante spécificité de l'hyperferritinémie rend son interprétation difficile. Nous proposons ici un algorithme pour le diagnostic différentiel de l'hyperferritinémie.

INTRODUCTION

Pendant plusieurs décennies la carence en fer et l'anémie ferriprive ont été au centre de l'attention du médecin praticien. Le dosage de la ferritine sérique s'adressait surtout aux femmes en période de préménopause. Dans les dernières années, en raison d'une meilleure connaissance de la toxicité associée à la surcharge en fer,[1] et d'une certaine *euphorie* née, à partir de 1996, des nouvelles découvertes génétiques sur l'hémochromatose héréditaire,[2] on a pu observer une attention croissante vers l'excès en fer et, en conséquence, pour l'hyperferritinémie.

Le dosage de la ferritine sérique est donc devenu aujourd'hui un examen, à tort ou à raison, de plus en plus demandé. Si une hypoferritinémie traduit toujours une carence martiale, une hyperferritinémie, rencontrée au quotidien, est due à un authentique excès de fer dans une minorité des cas![3]

MÉCANISMES DE L'HYPERFERRITINÉMIE

Trois mécanismes principaux peuvent conduire à une hyperferritinémie :

1. augmentation de synthèse par induction (alcool, syndrome inflammatoire et vraies surcharges en fer) ;

2. lyse cellulaire (hépatique, musculaire) ;

3. très rarement dérégulation génétique (mutation du gène de la L-ferritine).[4]

Statistiquement, les causes principales de ferritinémie élevée sont le syndrome métabolique, l'alcoolisme, le syndrome inflammatoire et la cytolyse.[4]

Syndrome métabolique

L'hépatosidérose dysmétabolique (de la littérature française)[5] est une entité caractérisée par l'association d'une surcharge hépatique en fer modérée et de mécanisme qui reste à préciser, avec une ou plusieurs anomalies du syndrome métabolique (excès pondéral en premier).

Alcoolisme

En absence de toute cytolyse et de surcharge en fer, on peut observer une hyperferritinémie aussi dans l'alcoolisme *simple* (sans hépatopathie majeure).

Syndrome inflammatoire

La ferritine n'est pas seulement la protéine de stockage du fer par excellence, mais également une protéine de la réaction inflammatoire *sensu lato* (c'est-à-dire secondaire à différentes maladies infectieuses, immuno-inflammatoires et aussi néoplasiques).

Cytolyse

La ferritinémie est proportionnelle à la destruction des tissus riches en ferritine.

INTERPRÉTATION

La spécificité insuffisante de l'hyperferritinémie rend son interprétation difficile : le diagnostic différentiel devra par conséquent passer par différentes étapes, faisant appel à plusieurs clés diagnostiques, le taux de saturation de la transferrine restant toujours d'importance prédominante.

Le médecin praticien peut donc parfois avoir besoin d'un algorithme pour faciliter sa démarche face à une hyperferritinémie non évidente à première vue.

L'organigramme diagnostique proposé ici (figure 1) correspond à une tentative de *globalisation* (bien conscients que *tout*, en médecine, n'est pas possible) : la première partie, essentielle, se base sur la clinique, l'expérience du médecin et un *petit* laboratoire ; les étapes suivantes s'appuient sur la génétique mais surtout sur l'aide de l'IRM, aujourd'hui devenue essentielle (non invasive) pour évaluer la surcharge viscérale en fer.[6] S'agissant d'un algorithme, on n'y trouvera pas de larges explications : le parcours, à première vue compliqué (beaucoup moins s'il est interprété pas après pas avec l'aide de la légende), correspond à une démarche avant tout diagnostique (tout en sachant qu'une certaine partie des hyperferritinémies peut rester, encore aujourd'hui, sans explication).

Hyperferritinemia – Algorithm
High serum ferritin is found in a large spectrum of conditions, associated or not with iron overload. The low specificity of hyperferritinemia makes it, however, difficult to interpret. Herein we propose an algorithm for the differential diagnosis of hyperferritinemia.

Conflits d'intérêt
Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Une hyperferritinémie, rencontrée au quotidien, est due à un authentique excès de fer seulement dans une minorité des cas
- Le syndrome métabolique représente, aujourd'hui, probablement la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie dans les pays industrialisés
- L'évaluation de la saturation de la transferrine est un pivot du diagnostic d'une hyperferritinémie
- L'IRM hépatique est devenue aujourd'hui un examen essentiel pour détecter (et quantifier) la charge en fer dans le foie

55_57_36260.indd 1 16.05.12 10:21

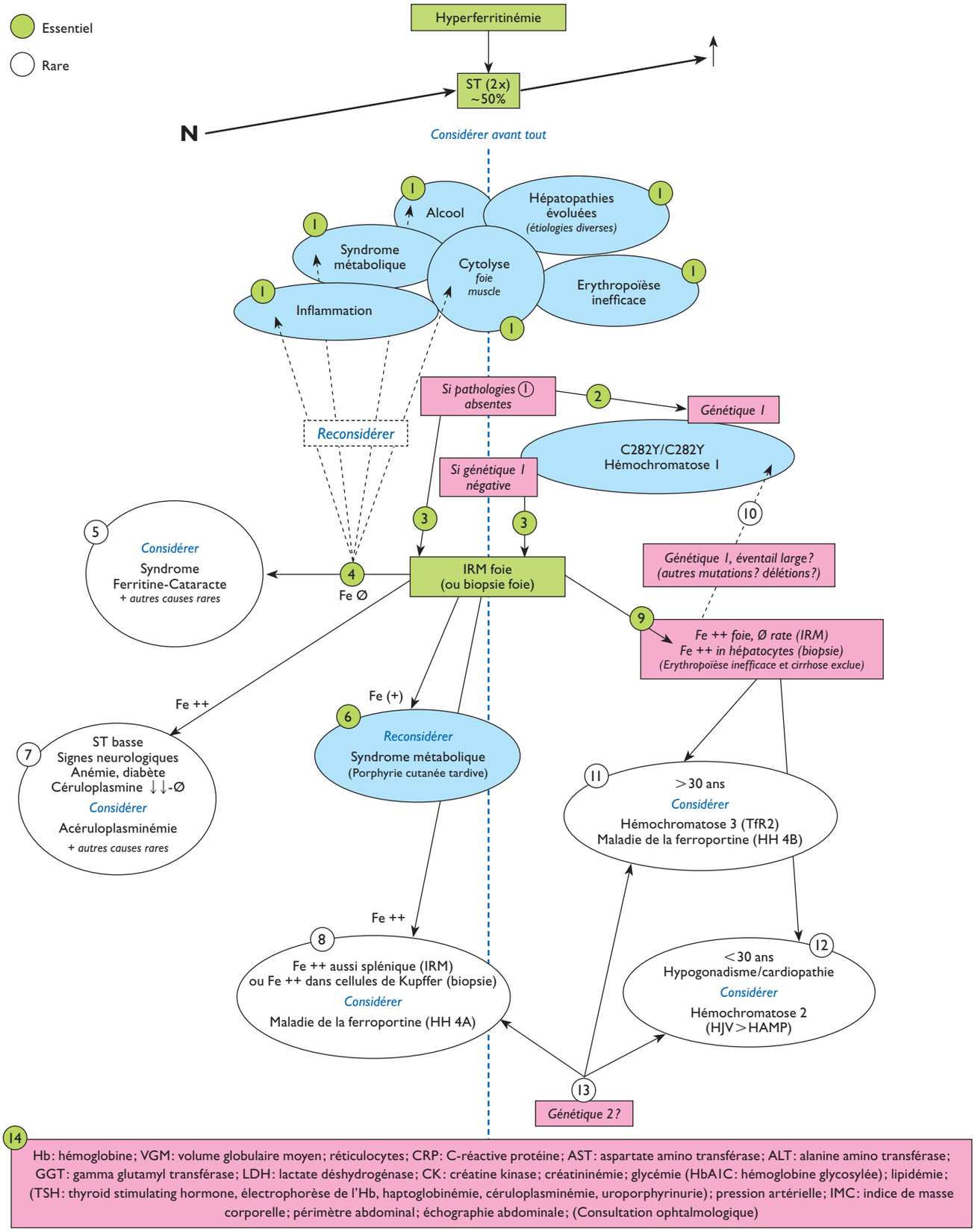

Figure 1. Algorithme d'interprétation de l'hyperferritinémie
HH: hémochromatose héréditaire; Hb: hémoglobine; HJV: hémojuvénile; HAMP: hepcidine; ST: saturation de la transferrine; ST (2x): saturation de la transferrine (à répéter 1x à jeun si pathologique); Fe Ø: pas de surcharge; Fe (+): surcharge modérée; Fe ++: surcharge importante; Génétique 1: C282Y (HFE ou HH type 1); Génétique 1, éventail plus large: autres mutations HFE (H63D, S65C, etc.); Génétique 2: HH type 2, 3, 4.

55_57_36260.indd 2 16.05.12 10:21

① Les différentes pathologies sont positionnées sur l'algorithme en fonction de leur ST (saturation de la transferrine, examen qui, malgré ses limitations, comme sa variation diurne et la possible hémolyse lors de la prise de sang et/ou du transport, reste un paramètre essentiel: à répéter une fois à jeun si pathologique).

Au début (là il n'existe pas d'algorithme!), il faut absolument rechercher, avec anamnèse/examen clinique/examens de laboratoire, les causes plus fréquentes d'hyperferritinémie: a) *alcoolisme*, sans hépatopathie majeure: synthèse de ferritine induite par l'alcool lui-même;[7] b) *hépatopathies évoluées*, secondaires à différentes étiologies (dont l'alcool): à noter que l'insuffisance hépatocellulaire causera une hypotransferrinémie qui peut contribuer à augmenter la ST; c) *érythropoïèse inefficace* (thalassémies, anémies sidéroblastiques, myélodysplasie): l'hyperplasie érythroïde détermine elle-même une augmentation de l'absorption intestinale de fer;[8] d) *inflammation sensu lato*: théoriquement toute maladie infectieuse, immuno-inflammatoire (y compris maladie de Still et syndrome d'activation macrophagique) ou néoplasique, est susceptible d'élever la ferritinémie; la détermination de la CRP (C-réactive protéine) peut parfois ne pas suffire (voir maladies souvent «CRP-négatives», comme lupus disséminé, sarcoïdose et néoplasies): le syndrome inflammatoire *sensu lato* est donc un problème difficile à résoudre;[9] e) *cytolyse*: la nécrose des tissus (foie en premier) s'accompagne d'une élévation de la ferritinémie proportionnelle à la destruction cellulaire et f) *syndrome métabolique*: aujourd'hui probablement la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie dans les pays industrialisés.[5,10]

NB: ① représente la plupart des hyperferritinémies rencontrées au quotidien!

② Avec ST ↑ (souvent >60%), on recherche l'hémochromatose héréditaire (HH) type 1 (HFE) ≈ C282Y/C282Y, maladie autosomale récessive qui peut (basse pénétrance) conduire à une sévère surcharge en fer: biopsie pronostique requise si ferritine >1000 ng/ml (recherche de cirrhose); l'hétérozygotie composite habituelle, C282Y/H63D, sans cofacteurs (obésité et alcool en premier), ne provoque pas de surcharge cliniquement significative.

③ Après exclusion des pathologies ①+②, qui correspondent à la grande majorité des causes, on poursuit avec une IRM hépatique (avec un œil aussi pour la rate≈surcharge mésenchymateuse), voire une biopsie hépatique:

④ *Fer Ø*: il faut avant tout repenser aux pathologies *théoriquement déjà exclues* ①: alcool, inflammation, cytolyse et aussi syndrome métabolique avec une surcharge en fer parfois absente.

⑤ *Fer Ø*: ④ exclues (pas évident, surtout si néoplasie *occulte*), en absence de fer à l'IRM, on peut considérer les pathologies rares/très rares: *syndrome ferritine-cataracte*,[11] maladie autosomale dominante avec production *incontrôlée* de L-ferritine (une seule conséquence=cataracte bilatérale!); hyperferritinémie de la maladie de Gaucher; en présence d'hyperferritinémie avec ST normale et sans surcharge à l'IRM, penser aussi à l'*hyperthyroïdie*.

⑥ *Fer (+)*: on retrouve le *syndrome métabolique classique* (charge hépatique moyenne de l'ordre de 80-100 μmol/g, N <36): le mécanisme de cette surcharge reste encore peu connu (hyperinsulinisme probable); saignées discrètes conseillées si ferritine >500 ng/ml; plus rare la *porphyrie cutanée tardive*: alcool, virus C, œstrogènes, HFE, sont de fréquents cofacteurs.

⑦ *Fer ++*: avec ST basse et présence de symptômes neurologiques, d'anémie et/ou de diabète, on peut découvrir la très rare *acéruloplasminémie héréditaire* (céruloplasmine sérique très basse ou absente);[12] très rare aussi l'hypo ou A-transferrinémie.

⑧ *Fer ++*: avec surcharge aussi de la rate (IRM), ce qui témoigne de la surcharge en fer dans les macrophages (mésenchyme), il faut considérer la rare *maladie de la ferroportine (HH 4A)*: ST normale ou basse (possible anémie précoce après saignées).[13]

⑨→⑩ *Fer ++*: si la surcharge est classique (parenchymateuse, Ø rate) on se retrouve avec le même profil qu'une HH type 1, *mais*, ici, avec génétique classique *négative (pas d'homozygotie C282Y)*, (voir ②+③): si une érythropoïèse inefficace et une cirrhose *(jusqu'ici pas diagnostiquées)* sont encore exclues, une étude génétique HFE à éventail plus large pourrait détecter d'autres mutations rares, voire des délétions.

⑪ *Fer ++*: après exclusion d'une HH type 1, si patient >30 ans, on peut considérer une *HH type 3* ou, encore plus rare, une *HH type 4B*.[13,14]

⑫ *Fer ++*: si patient <30 ans, surtout avec hypogonadisme (impuissance/aménorrhée) et cardiopathie, il faut considérer la rare et grave *HH juvénile (type 2A=HJV moins exceptionnelle que le type 2B=HAMP)*.[14]

⑬ Génétique de recherche.

⑭ Principaux examens biologiques nécessaires: Hb+CRP avant tout!

Bibliographie

1 * Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta 2011; epub ahead of print.
2 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.
3 ** Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. J Hepatol 2011;55:453-458.
4 * Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. Gastroentérol Clin Biol 2009;33:323-6.
5 Lainé F, Deugnier Y. Hépatosidérose dysmétabolique : saigner ou ne pas saigner? Gastroentérol Clin Biol 2008; 32:421-4.
6 Gandon Y, Olivié D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet 2004;363: 357-62.
7 Moirand R, Lescoat G, Delamaire D, et al. Increase in glycosylated and non glycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal. Alcohol Clin Exp Res 1991;15:963-9.
8 Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:166-75.
9 * Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.
10 Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. Lancet 1997;349:95-7.
11 Ferrante M, Geubel AP, Fevery J, et al. Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome: A challenging diagnosis for the hepatogastroenterologist. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:1247-53.
12 Loréal O, Turlin B, Pigeon C, et al. Aceruloplasminemia: New clinical, pathophysiological and therapeutic insights. J Hepatol 2002;36:851-6.
13 Pietrangelo A, Caleffi C, Corradini E. Non-HFE hepatic iron overload. Semin Liver Dis 2011;31:302-18.
14 * Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. Blood 2005;106:3710-7.

* à lire
** à lire absolument

55_57_36260.indd 3 16.05.12 10:21