

## Diagnostic d'une hyperferritinémie

*Par Pierre Brissot, service des maladies du foie, Inserm U-522, IFR 140, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex 9. pierre.brissot@univ-rennes1.fr*

Le dosage de la ferritine plasmatique, souvent demandé par les médecins généralistes ou spécialistes, fournit une information précieuse sur les réserves en fer de l'organisme (de la carence martiale jusqu'à la surcharge en fer). Si une hypoferritinémie traduit toujours une insuffisance, une hyperferritinémie peut être due à un authentique excès en fer, mais aussi à d'autres mécanismes bien plus variés. Le diagnostic passe par différentes étapes' faisant appel à plusieurs « clés » diagnostiques.

### Éléments diagnostiques

**En théorie, on parle d'hyperferritinémie** lorsque sa concentration dépasse 300 .tg/L chez l'homme et 200 gg/L chez la femme. Mais les fourchettes de normalité fournies par les laboratoires d'analyses médicales sont larges et, en ne raisonnant qu'en termes de concentrations supérieures aux limites hautes des normales, on risque de méconnaître d'authentiques hyperferritinémies. Ainsi, il est admis que le taux normal moyen de ferritinémie d'une femme de 30 ans est de l'ordre de 30 tg/L.

**Le taux de saturation de la transferrine**, première clé du diagnostic, correspond au rapport de la concentration de fer plasmatique sur celle de la transferrine, qui est sa protéine de transport dans le courant sanguin. Le taux normal est < 45 %. Il doit être calculé à partir du dosage du fer sérique et de celui de la transferrine (et non à partir de la capacité totale de fixation) ; il doit être réalisé à jeun (en raison du cycle nyctéméral du fer plasmatique avec des taux sensiblement plus élevés le matin que le soir) ; le résultat, s'il est anormal, doit être contrôlé par un second dosage. On parle d'élévation de la saturation de la transferrine pour un taux > 45 %, qui est en fait souvent > 60 %. Deux cas de figures sont à envisager, selon qu'il existe ou non une élévation de ce paramètre.

### Saturation de la transferrine élevée

#### L'hépatite aiguë ou chronique

**Chaque fois qu'il y a cytolyse hépatique**, la ferritine intracellulaire peut être libérée dans le courant sanguin en raison de la destruction des membranes cellulaires ou d'un simple défaut de leur perméabilité. Il en va de même du fer intracellulaire, d'où une élévation du taux de saturation de la transferrine, en rapport avec une augmentation de la sidérémie. Si, en outre, il existe un certain degré d'hypotransferrinémie par insuffisance hépatocellulaire, la saturation de la transferrine n'en sera que plus haute, puisqu'à l'augmentation du numérateur (la sidérémie) s'associe alors une diminution du dénominateur (la transferrinémie). Pour provoquer une hyperferritinémie, la cytolysé doit être marquée, témoin d'une hépatite avec forte augmentation des transaminases sériques.

En pratique, il s'agit bien souvent d'une hépatite avec des signes cliniques (asthénie et ictère). Le dosage des transaminases est donc une deuxième clé du diagnostic d'une hyperferritinémie.

#### La surcharge en fer

Très probable dès que l'on a pu écarter une hépatite, il peut s'agir de surcharges en fer secondaires ou d'hémochromatoses.

**Les surcharges secondaires en fer** sont rarement dues à une consommation prolongée de fer par voie orale. Il faut cependant s'assurer de l'absence de prise abusive de fer, source obligée de bienfait pour de nombreuses personnes... En fait, le mécanisme essentiel est d'origine transfusionnelle. Un syndrome anémique est donc recherché par l'examen clinique, et surtout l'hémogramme. Deux types d'affections sont possibles : les maladies hémolytiques chroniques, telles que la f3-thalassémie chez l'enfant, et surtout en France les syndromes myélodysplasiques de l'adulte (p. ex. l'anémie sidérolastique réfractaire). Le diagnostic est habituellement aisé : antécédent d'anémie chronique profonde nécessitant des transfusions répétées.

**Une hémochromatose génétique** doit être suspectée dès que l'on a éliminé une cytolysé hépatique ou un apport martial transfusionnel. L'hémochromatose liée au gène HFE ou hémochromatose « classique » se diagnostique par un test génétique (effectué à partir d'un prélèvement sanguin, d'un frottis jugal ou d'un prélèvement salivaire et désormais remboursé par l'Assurance maladie) qui met en évidence la présence de la mutation C282Y à l'état homozygote (C282Y/C282Y).

**Les autres hémochromatoses génétiques** sont beaucoup plus rares.' Avant 30 ans, il s'agit de l'hémochromatose juvénile avec une expression clinique qui prédomine au niveau cardiaque et endocrinien. Deux gènes mutés peuvent être en cause : celui de l'hémojuvéline' et celui de l'hepcidine.<sup>b</sup> Après 30 ans, il peut s'agir, exceptionnellement, d'un autre gène muté : celui du récepteur de la transferrine de type 2.' En pratique, lorsqu'une surcharge en fer, se marquant par l'augmentation conjointe du taux de ferritinémie et du taux de saturation de la transferrine plasmatique, s'associe à une homozygotie C282Y, le diagnostic d'hémochromatose liée au gène HFE peut être affirmé sans avoir recours à une autre exploration. En revanche, en l'absence d'homozygotie C282Y, il convient d'effectuer une exploration génétique complémentaire auprès d'un laboratoire spécialisé. Toutefois, avant cette exploration, il faut avoir la certitude qu'une surcharge viscérale significative en fer existe (intérêt d'une évaluation de la charge hépatique en fer par une IRM, voire par ponction-biopsie hépatique) ; la démonstration d'anomalies similaires du bilan martial sanguin chez des membres de la famille du premier degré venant accréditer l'hypothèse d'une affection génétique.

### **Saturation normale (ou basse)**

Le syndrome inflammatoire est un mécanisme classique qui doit être évoqué dès qu'une hyperferritinémie est associée à une hyposidérémie : le taux de CRP doit donc toujours être vérifié. L'alcoolisme induit une augmentation de la synthèse de la ferritine.' Elle disparaît après environ 3 mois de sevrage. Il n'est donc pas conseillé de contrôler ce paramètre sanguin en cas d'alcoolisme actif. Lorsqu'une fluctuation marquée de la ferritinémie est observée, la première idée qui doit venir à l'esprit est qu'il y a interférence de l'alcool. Le syndrome polymétabolique est l'une des causes les plus fréquentes aujourd'hui d'hyperferritinémie.<sup>9</sup> Chez un sujet ayant un surpoids et/ou une HTA et/ou un diabète non insulino-dépendant et/ou une hyperlipidémie et/ou une hyperuricémie (avec goutte clinique éventuelle), l'hyperferritinémie (souvent comprise entre 500 et 1 200 .tg/L) est découverte lors d'un bilan général. Dans environ 30 % des cas aujourd'hui en France, le diagnostic d'hémochromatose est porté à tort, d'où la nécessité de coupler ferritinémie et saturation de la transferrine. En effet, dans le syndrome polymétabolique, la saturation de la transferrine est normale, ce qui exclut une hémochromatose génétique. La confusion est parfois majorée par 2 éléments : le terme « foie de surcharge » parfois utilisé dans les comptes rendus d'échographie peut être malencontreusement interprété comme traduisant une surcharge en fer, alors qu'il s'agit de graisse (stéatose donnant un aspect hyperbrillant au foie, l'excès en fer ne peut être détecté par échographie) ; les données du test génétique, car il arrive qu'un test HFE soit demandé (à tort)

devant une telle hyperferritinémie et que soit repérée soit une hétérozygotie C282Y, soit une hétérozygotie H63D. La simple hétérozygotie C282Y (environ 10 % des sujets) n'est jamais susceptible d'expliquer une hyperferritinémie, et il en est de même de l'hétérozygotie H63D (plus de 20 % de la population «normale»). La recherche de la mutation C282Y ne doit être réalisée que si le taux de saturation de la transferrine est élevé. La deuxième information nécessaire pour pouvoir affirmer une hyperferritinémie dysmétabolique est la quantification de la charge hépatique en fer (notamment par IRM). En effet, dans l'hyperferritinémie dysmétabolique (aussi appelée hépatosidérose dysmétabolique), l'excès hépatique en fer n'est que modéré (concentration hépatique en fer en règle inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale) et contraste avec la netteté de l'hyperferritinémie (le taux de ferritinémie n'est pas corrélé, comme dans l'hémochromatose liée au gène HFE, au degré de surcharge viscérale en fer). Une surcharge en fer importante doit faire remettre en cause le diagnostic et évoquer la possibilité d'une forme rare d'hémochromatose en rapport avec une mutation du gène de la ferroportine (cf paragraphe suivant).

### Causes rares d'hyperferritinémie

Hyperferritinémie avec surcharge en fer et saturation de la transferrine non augmentée.

L'hémochromatose par

mutation du gène de la ferroportine (ou «maladie de la ferroportine»)10 est un excès en fer se marquant par : une flanche hyperferritinémie (parfois dépassant plusieurs milliers d'unités) contrastant avec une saturation normale (voire abaissée) ; une forte surcharge viscérale en fer; une distribution de la surcharge à dominante macrophagique (se traduisant à l'IRM par une surcharge volontiers splénique et, en cas de biopsie hépatique, par une dominante de sidérose kupfférienne) ; une transmission dominante : une hyperferritinémie à saturation normale est constatée chez les parents du premier degré (c'est la seule forme d'hémochromatose génétique de transmission dominante). La preuve diagnostique est apportée par le test génétique.

L'acéruoplasminémie héréditaire" doit être évoquée devant une tendance anémique et des signes neurologiques (mouvements anormaux notamment). Le caractère indosable de la céruloplasmine plasmatique affirme de manière simple ce diagnostic d'exception.

Hyperferritinémies avec saturation non augmentée et sans surcharge en fer. Trois diagnostics principaux sont possibles.

Le syndrome ferritine-cataracte12 est une pathologie rare qui se traduit par une forte hyperferritinémie (souvent > 1000 µg/L) accompagnée d'une cataracte survenant à un âge jeune avec une atteinte familiale fréquente (transmission sur le mode dominant). La recherche génétique permet d'affirmer le diagnostic en montrant une mutation du gène de la L-ferritine induisant une production excessive qui se localiserait au niveau du cristallin. Donnée importante, ce syndrome ne s'accompagne d'aucun excès en fer, la réalisation à tort de saignées se soldant par la survenue rapide d'une anémie. La maladie de Gaucher doit être évoquée chaque fois qu'une hyperferritinémie à saturation normale et sans surcharge viscérale en fer s'accompagne d'une splénomégalie. Le syndrome d'activation macrophagique13 se traduit par une hyperferritinémie souvent considérable (> 10 000 µg/L) dans un contexte infectieux (EBV), inflammatoire (syndrome de Still) ou hématologique.

### Conclusion

Si la surcharge viscérale en fer s'accompagne toujours d'une hyperferritinémie, une hyperferritinémie est loin de traduire uniquement un excès en fer. L'évaluation du taux de saturation de la transferrine (plus les données cliniques et l'objectivation, dans les cas difficiles, de la charge viscérale en fer par IRM) est la clé de voûte de la stratégie diagnostique. ?

---

## LE NIVEAU D'HYPERFERRITINÉMIE DANS L HÉMOCHROMATOSE

- permet de quantifier la surcharge en fer. En effet, dans cette affection, le taux de ferritine est bien corrélé au stock de fer. Ainsi, la surcharge peut être qualifiée de modérée pour des taux  $< 500 \mu\text{g/L}$ , importante entre 500 et  $1000.\text{tg/L}$ , et majeure au-delà de  $1000 .\text{tg/L}$ ;

- a une valeur pronostique : des taux  $> 1\ 000 \text{gg/L}$  s'accompagnent fréquemment d'atteintes viscérales, surtout hépatiques avec un risque de cirrhose;

- guide la thérapeutique. Selon la HAS, le traitement par saignées est indiqué dès qu'une hyperferritinémie est mise en évidence, dans l'objectif d'obtenir et de maintenir un taux de ferritine  $< 50 \text{gg/L}$ . Pendant la phase d'induction (élimination de la surcharge), le contrôle de la ferritinémie est mensuel tant que ce taux n'a pas atteint les limites supérieures des normales, puis bimensuel jusqu'à ce qu'il devienne  $< 50.\text{tg/L}$

---