



Diagnostic des hyperferritinémies

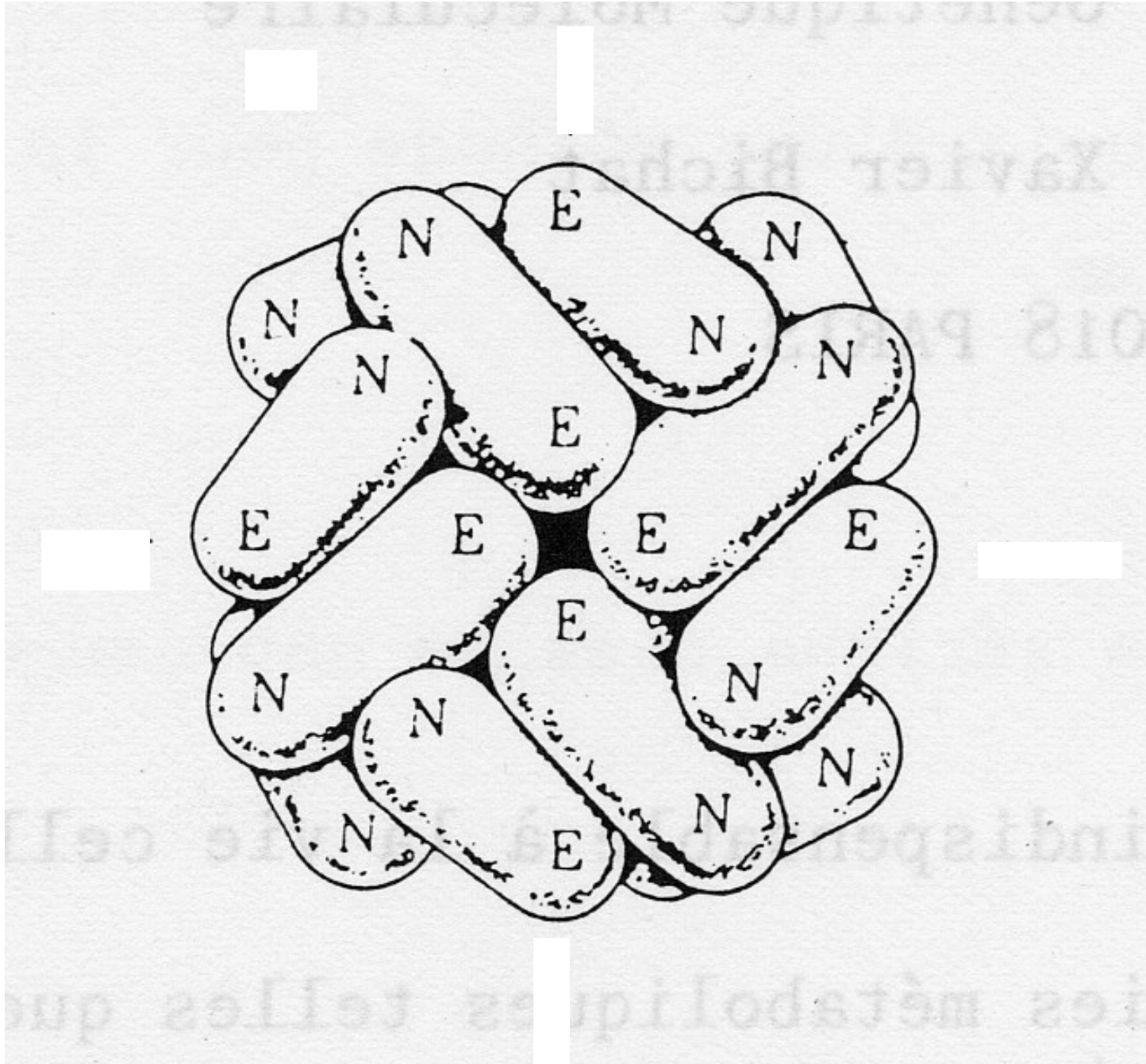
***Professeur Denis VITAL DURAND
Centre de Compétence Régional
pour les hyperferritinémies et surcharges en fer
Médecine Interne - Centre Hospitalier Lyon Sud***

Collège National de Biochimie des Hôpitaux 29 janvier 2015



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **La ferritine n'est pas une structure particulière du fer**
- **= structure protéique complexe : 24 sous-unités H ou L**
qui peut stocker +/- atomes de fer (Fe 3+)





DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **La ferritine sérique est habituellement de type L**
- **Elle subit une glycosylation (60%), variable/pathologies**
- **Fonction de réserve de fer : foie, rate, moelle osseuse...**
- **Protéine de la phase aigüe de l'inflammation = augmentation en cas d'activation macrophagique**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **DOSAGE DE LA FERRITINE =**
- **De préférence à jeun**
- **Techniques d'immunoprécipitation (sérum ou plasma)**
- **Nomenclature : B 70 (idem fer sérique + coef sat transf)**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **FERRITINEMIE = 30 à 300 µg/L chez l'adulte**
- **Dosage très fiable et très reproductible**
- **Sa diminution < 20 - 30 µg/L = carence martiale**
- **Son élévation < 1/10 seulement hémochromatose !**





DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **4 situations clinico-biologiques fréquentes sont en cause, possiblement intriquées:**
 - → **une hépatosidérose dysmétabolique**
 - → **une consommation alcoolique excessive**
 - → **une hypertransaminasémie > 3-5 N**
 - → **un syndrome inflammatoire biologique marqué**
- → **une hémochromatose génétique**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HEPATOSIDEROSE DYSMETABOLIQUE:

- **Syndrome biologique caractérisé par :**
 - * **une surcharge en fer hépatique modérée**
 - * **une insulino-résistance**
 - * **une stéatose hépatique**
- **Chez des sujets affectés de maladies métaboliques :**
 - * **diabète quel que soit son type**
 - * **hypertriglycéridémie**
 - * **hypercholestérolémie**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HEPATOSIDEROSE DYSMETABOLIQUE:

- **Sur le plan clinique :**
 - * **fréquence élevée (2 % pop ; 50 % diabétiques)**
 - * **sujets masculins > féminins (H/F=6/1)**
 - * **souvent pléthoriques +/- HTA (Sd métabolique)**
 - * **diabète et/ou hypertriglycémie
et/ou hypercholestérolémie**
 - * **peu de symptômes : asthénie fréquente**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HEPATOSIDEROSE DYSMETABOLIQUE:

- **Sur le plan biologique :**

- * **Hyperferritinémie: 300 – 1500 µg/L**
- * **Saturation transferrine : 0.40 +/- 15**
- * **GammaGT x 2-5**
- * **ALAT x 2-3 > ASAT**

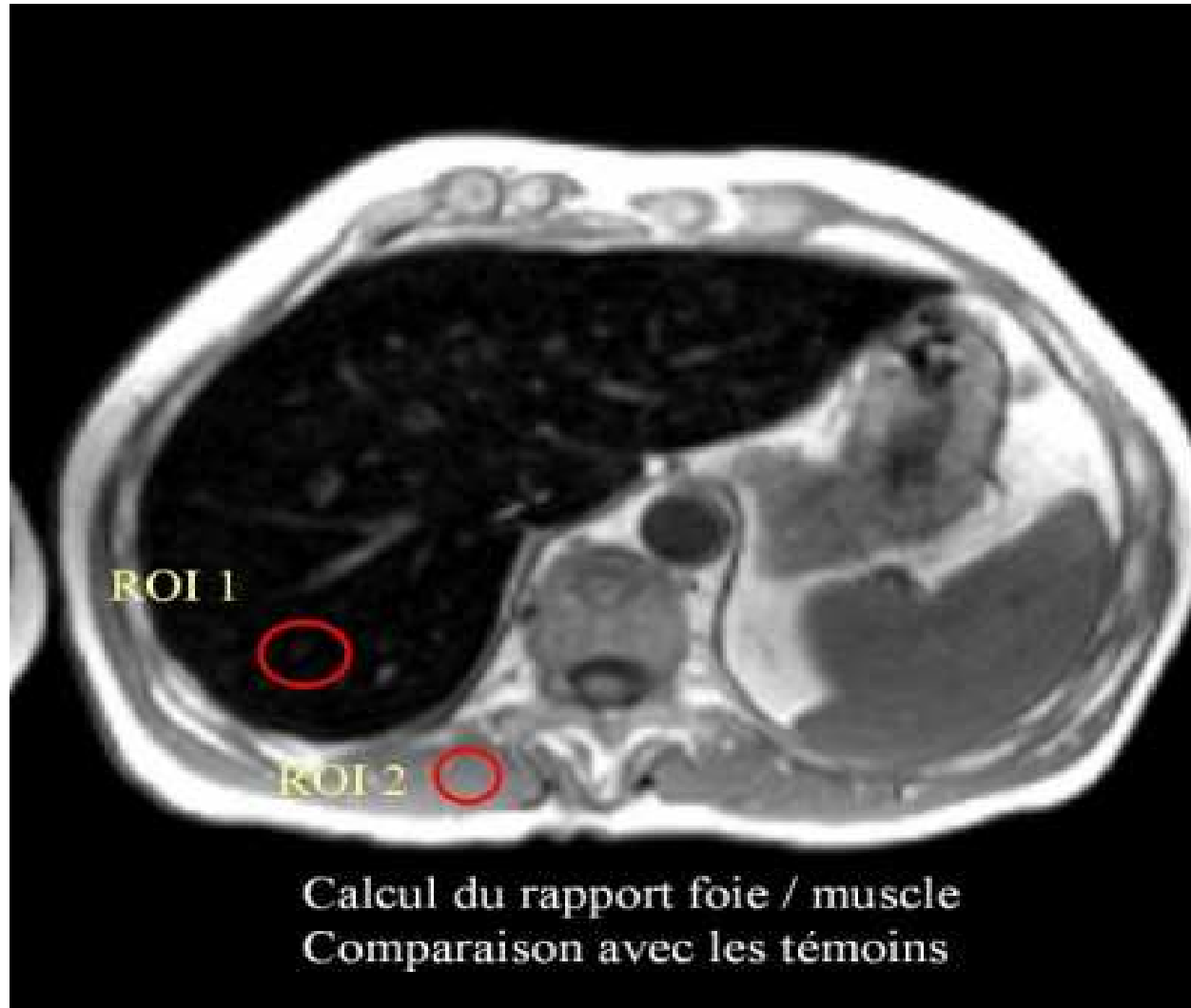
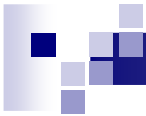


DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HEPATOSIDEROSE DYSMETABOLIQUE:

■ Examens complémentaires :

- * *Echographie hépatique* : stéatose, utile au Dg mais inconstante (50 - 60%)**
- * *IRM hépatique (1,5 T)* avec quantification de la charge en fer : surcharge modérée < 150 $\mu\text{mol/g}$**
- * *Ponction Biopsie Hépatique*: stéatose, stéato-hépatite, fibrose**





DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HEPATOSIDEROSE DYSMETABOLIQUE:

■ Prise en charge thérapeutique :

- * *diététique essentiellement* : hypocalorique et hypoglucidique (pain, alcool, sucres...)**
- * traitements métaboliques adaptés**
- * intérêt des saignées non démontré**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL:

- **Diagnostic clinique parfois difficile :**

- **4 questions CAGE:**
 - **besoin de diminuer votre consommation**
 - **remarques de l'entourage**
 - **impression de boire trop**
 - **besoin d'alcool le matin**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL:

- **Diagnostic biologique :**
 - * **Gamma-GT x 2-5**
 - * **ASAT x 2-3 > ALAT (R > 2)**
 - * **VGM élevé > 96 μ 3**
 - * **Elévation CDT > 1,7 %**

- **Hyperferritinémie → 1000 ou 1500 μ g/L**
Saturation transferrine N (ou augmentée)



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HYPERTRANSAMINASEMIE > 3 N:

- **Une cytolyse hépatique libère la ferritine hépatique**
- **Quelqu'en soit la cause: virale, bactérienne, médicamenteuse, toxique, dysimmunitaire...**
- **Hyperferritinémie qui peut être très élevée**
Saturation transferrine N (ou élevée)
→ **Attendre la résolution de la cytolyse**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

SYNDROME INFLAMMATOIRE BIOLOGIQUE MARQUE :

- Origine infectieuse le plus souvent, bactérienne :
respiratoire, urinaire, digestive, cutanée, bactériémie**
- Orig. vasculaire (nécrose, hématome...)**
- Orig. maligne : hémopathies, tumeurs solides souvent évoluées**
- Orig. immunologique : maladie de Still (v F glyquée)
Sd activation macrophagique**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

SYNDROME INFLAMMATOIRE BIOLOGIQUE MARQUE

:

- CRP et fibrinogène élevés**
- Ferritine peut être très élevée: blocage médullaire**
- Saturation transferrine N (ou abaissée)**
- sTfR normal (si élevé → carence martiale associée)**
- Si prolongé, anémie « inflammatoire »**

- Attendre la résolution du syndrome inflammatoire**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **4 situations clinico-biologiques fréquentes sont en cause, possiblement intriquées:**
 - → **une hépatosidérose dysmétabolique**
 - → **une consommation alcoolique excessive**
 - → **une hypertransaminasémie > 3-5 N**
 - → **un syndrome inflammatoire biologique marqué**
- → **une hémochromatose génétique**



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE

HEMOCHROMATOSES GENETIQUES :

Type 1: ~ 95% en France

= mutations gène HFE sur le chromosome 6

~ 4/1000 sujets homozygotes C282Y

→ expression clinico-biologique inconstante

Saturation transferrine toujours > 0.45 +++



EN PRATIQUE, BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **CLINIQUEMENT, rechercher :**
 - un apport de fer: transfusions, supplémentation
 - un alcoolisme
 - un syndrome métabolique
 - des ATCD familiaux d'hémochromatose, de cirrhose, de diabète, de rhumatisme X...
 - des signes d'hémochromatose : rhumatisme des mains, pathologie hépatique, endocrinopathie, mélanodermie
 - d'autres pathologies évolutives, une cataracte







EN PRATIQUE, BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **BIOLOGIQUEMENT, déterminer :**
 - **Contrôle ferritine + Saturation de la transferrine**
 - **Transaminases + gamma-GT + CPK**
 - **Cholestérol + triglycérides + glycémie
+ hémoglobine glycosylée**
 - **CRP + fibrinogène**
 - **Numération formule sanguine + haptoglobine**



BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

■ SATURATION TRANSFERRINE > 0.45 :

→ Génétique HFE: * C282Y/C282Y → Dg confirmé

*** C282Y/H63D|**

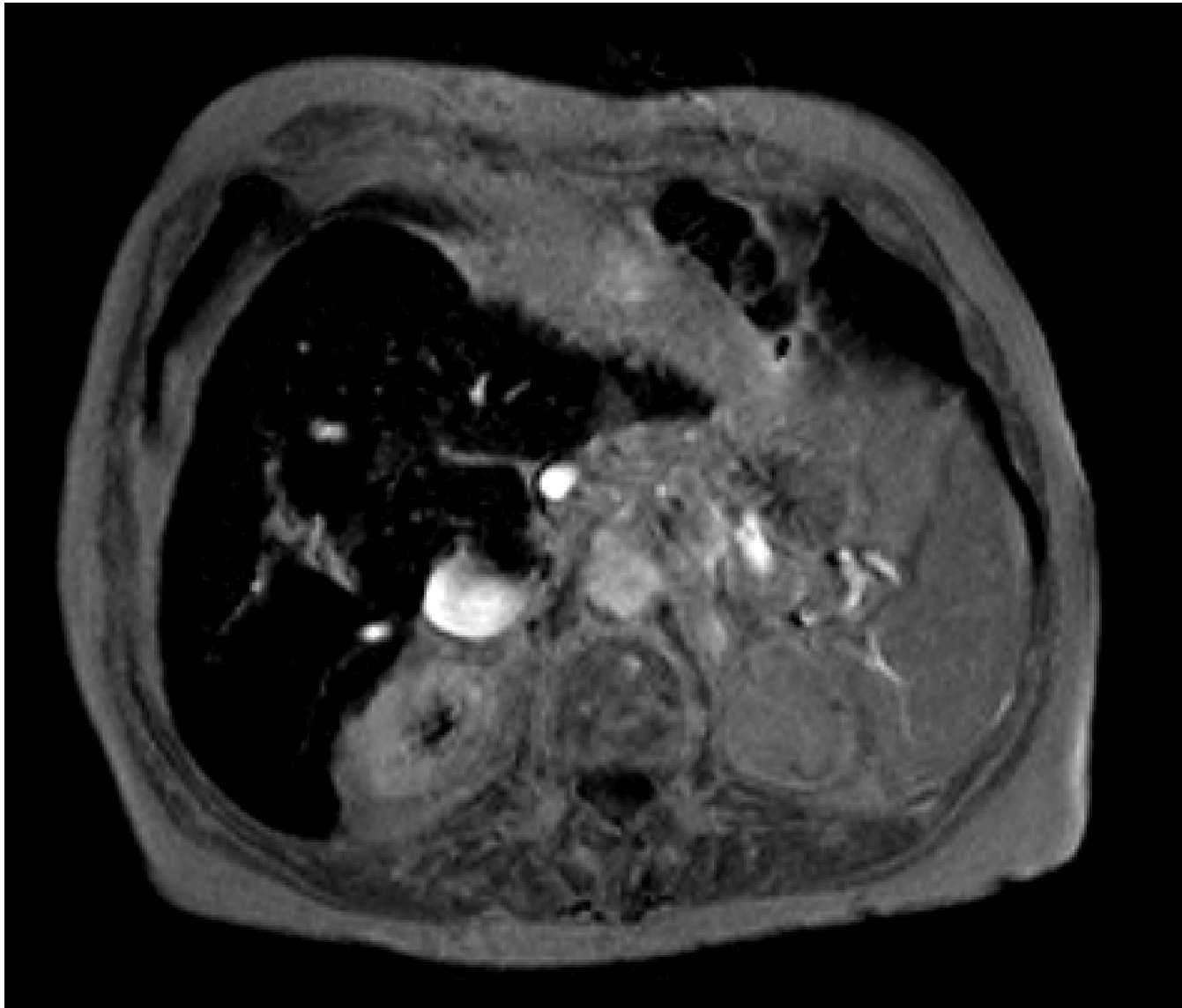
*** H63D/H63D | → Dg possible**

Evaluation surcharge en fer par IRM hépatique

Bilan initial : hépatique, CV, endocrinien, os

Mise en place d'un traitement par saignées

+ Enquête clinico-génétique familiale +++





BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **SATURATION TRANSFERRINE < 0.45**

- **Pas d'hémochromatose HFE1**

- **Vérifier l'absence de cataracte familiale**

- **Dosage de la céruloplasmine**

- **Si doute HSD : diététique stricte et contrôle**

- **Quantification de la charge en fer = IRM hépatique**



BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

■ HYPERFERRITINEMIE AVEC SURCHARGE :

→ Hémolyses, Sd myélodysplasiques

→ Porphyrie cutanée tardive

→ Cirrhoses, quelque'en soit l'origine

→ Autres hémochromatoses :

*** HX type 2 juvénile : gènes HJV (2A), HAMP (2B)**

*** HX type 3 : gène TfR2**

*** HX type 4 : maladie de la ferroportine : gène SLC40A1**

*** Acéruloplasminémie héréditaire / Atransferrinémie**

*** HX d'origine indéterminée**



BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

■ HYPERFERRITINEMIE SANS SURCHARGE :

→ **Cytolyses : rhabdomyolyses (CPK), pancréatite...**

→ **Tumeurs solides, hémopathies**

→ **Rechercher une cataracte: syndrome**

**« hyperferritinémie-cataracte » = mut rare AD dans
le gène régulateur IRE de la L ferritine**

→ **Maladie de Gaucher**

→ **Hyperthyroïdie/ Insuffisance rénale/Anorexie mentale**



BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

■ EPIDEMIOLOGIE EN CONSULTATION:

- Hépatosidérose dysmétabolique : > 80 %
- Alcoolisme : 5 %
- Inflammation +/- chronique : 5 %
- Inflammation +/- chronique : 5 %
- Hémochromatoses : 5 %
- Divers : * hépatopathies 5 %
 - * cancers
 - * hémopathies
 - * indéterminées



BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- **110 hémochromatoses primitives en 10 ans :**
 - 100 HX de type 1
 - 1 HX de type 2 (juvénile)
 - 3 HX de type 4 (maladie de la ferroportine)
 - 1 Acéruloplasminémie
 - 5 HX de type indéterminé



Hémochromatose HFE

Motifs du diagnostic (100 obs.)

- * 32 dépistages familiaux ou systématiques**
- * 24 asthénies rebelles**
- * 19 anomalies biologiques hépatiques**
- * 14 polyarthrites, en particulier des MCP**
- * 5 diabètes de l'adulte**
- * 6 divers: myalgies, ostéoporose, prurit...**





BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

■ EPIDEMIOLOGIE EN HOSPITALISATION (MI) :

- Infections : ~ 35 %**
- Tumeurs solides, hémopathies : ~ 20 %**
- Hépatopathies : ~ 20 %**
- Maladies systémiques : ~ 10 %**
- Maladies inflammatoires : ~ 10 %**
- Hémochromatoses : 2 %**
- Divers : ...**



EN GUISE DE CONCLUSION...

- **Si le fer a longtemps été le symbole de la force et de la bonne santé**
- **Une hyperferritinémie est toujours le témoin d'un état pathologique**
- **Qui peut être une hémochromatose génétique avec 2 clefs :**
 - * **le taux de saturation de la transferrine > ou < 0.45**
 - * **la quantification de la charge hépatique en fer (IRM)**
- **Mais qui, le plus souvent, ne signifie pas surcharge en fer mais état pléthorique, troubles métaboliques ou alcoolisme**

