

Y. Deugnier, E. Bardou-Jacquet,
C. Le Lan, P. Brissot
Clinique des maladies du foie,
CHRU Pontchaillou, Rennes

Hyperferritinémies non hémochromatosiques : caractéristiques principales et démarche diagnostique

Hyperferritinemia not related to hemochromatosis: main characteristics and diagnosis strategy

Résumé

Les cas diagnostiqués d'hyperferritinémie sont de plus en plus nombreux, mais bien peu témoignent d'une surcharge en fer d'origine génétique. Les auteurs décrivent les quatre principales causes d'hyperferritinémie : syndrome inflammatoire, lyse cellulaire, consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique, et rappellent les examens et paramètres permettant d'aboutir au diagnostic étiologique de la plupart des cas d'hyperferritinémie.

Mots-clés : Hyperferritinémie – fer hépatique – démarche diagnostique – traitement.

Summary

The number of hyperferritinemia cases diagnosed in clinical practice is increasing; however very few correspond to a genetic iron overload. The authors describe the four main causes of hyperferritinemia: inflammatory syndrome, cellular lysis, excessive alcohol consumption and metabolic syndrome, with a particular emphasis on the examinations and parameters permitting to establish the etiological diagnosis of most hyperferritinemia cases.

Key-words: Hyperferritinemia – liver iron – diagnosis strategy – treatment.

Il s'ensuit une inflation de cas d'hyperferritinémie dont bien peu, au bout du compte, témoignent d'une surcharge en fer d'origine génétique.

Définition

Les normes du taux sérique de la ferritine varient selon les kits de dosage utilisés, les modalités de sélection des sujets contrôles, le sexe et l'âge [1]. Déterminée selon la technique classique de chimiluminescence (LIA sur ADVIA-CENTAUR) et exprimée en $\mu\text{g/l}$ (ou ng/ml), la ferritinémie normale s'inscrit entre 55 et 345 chez l'homme, 13 et 76 chez la femme en période d'activité générale et 29 et 166 chez la femme ménopausée [2]. Il est donc important d'interpréter un taux de ferritinémie en fonction du sexe et, s'il s'agit d'une femme, selon qu'elle est ou non ménopausée. Ainsi, une ferritinémie de $180 \mu\text{g/l}$, normale chez un homme, témoigne d'une hyperferritinémie chez une femme réglée.

Mécanismes

Les mécanismes conduisant à une hyperferritinémie [3] sont au nombre de deux : la lyse cellulaire (essentiellement hépatique et musculaire) et l'augmentation de synthèse par induction (alcool,

Correspondance :

Yves Deugnier

Clinique des maladies du foie
Centre de dépistage familial de l'hémochromatose
Centre de référence des surcharges génétiques en fer rares
CHU Pontchaillou
2, rue Henri-le-Guilloux
35033 Rennes cedex
yves.deugnier@univ-rennes1.fr

© 2009 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

À tort ou à raison, le dosage de la ferritine sérique est de plus en plus fréquemment demandé dans le cadre de bilans biologiques de routine ou devant des signes peu spécifiques et fort prévalents comme une fatigue, des douleurs articulaires, des anomalies du bilan hépatique ou un trouble du métabolisme des sucres.

inflammation, surcharge en fer...) ou par dérégulation génétique (mutation sur le gène de la L ferritine).

Étiologies

Les quatre principales causes d'hyperferritinémie sont :

- le syndrome inflammatoire ;
- la lyse cellulaire ;
- la consommation excessive d'alcool ;
- le syndrome métabolique.

Ces quatre étiologies qui rendent compte de la quasi-totalité des hyperferritinémies, sont souvent intriquées et s'associent, pour certaines, à une discrète augmentation du stock en fer de l'organisme. Il convient de les considérer attentivement avant toute autre démarche.

Le syndrome inflammatoire

Toute inflammation, qu'elle soit générale ou tissulaire, est susceptible d'élever la ferritinémie, parfois jusqu'à 1 000 µg/l dans les inflammations aiguës ou chroniques communes, exceptionnellement jusqu'à 10 000 comme dans la maladie de Still ou les syndromes d'activation macrophagique. Les cytokines pro-inflammatoires augmentent la ferritinémie par une double action, directe par induction de synthèse (la ferritine est une protéine de l'inflammation) [3] et indirecte via une augmentation de la production d'hepcidine qui, en bloquant la sortie cellulaire du fer macrophagique, est à l'origine d'une séquestration intracellulaire du fer propre à augmenter la synthèse de ferritine [4]. Dans cette situation, sidéremie et saturation de la transferrine sont habituellement diminuées sous l'effet de l'hyperhepcidinémie, ce qui doit orienter le clinicien. Mais ce n'est pas toujours le cas. Le corollaire est qu'on ne peut pas interpréter valablement une hyperferritinémie sans disposer d'un dosage de la protéine C réactive (CRP) réalisé conjointement.

Les lyses cellulaires

Toute cytolyse, quelle qu'en soit l'origine, hépatique, musculaire, et, à un moindre degré, érythrocytaire ou médullaire, s'accompagne d'une élévation de la ferritinémie proportionnelle à l'importance de la destruction cellulaire. L'interprétation

d'une hyperferritinémie nécessite donc de disposer également d'un dosage des taux sériques de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (muscle et foie) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) (foie), ainsi que d'une numération sanguine. L'activation macrophagique sous l'effet de l'activité nécrotico-inflammatoire se traduit, à la biopsie hépatique, par des dépôts de fer intra-kupffériens dont l'importance est bien corrélée à celle de l'hyperferritinémie [5]. Là encore, il ne s'agit pas à proprement parler d'une surcharge en fer mais plutôt d'une redistribution du fer hépatique.

La consommation excessive d'alcool

L'alcool est susceptible d'augmenter la ferritinémie par un mécanisme direct d'induction de sa synthèse et par deux mécanismes indirects, l'un par toxicité cellulaire (cytolyse) et l'autre par diminution de la production d'hepcidine, molécule clé de la régulation du fer systémique, avec, pour conséquence, le développement possible d'une surcharge en fer hépatocytaire périportale [6]. Cette surcharge, quand elle existe, demeure toujours discrète avec un rapport de la concentration hépatique en fer sur l'âge inférieur à 2 [7]. Elle s'associe fréquemment à une sidérose kupfférienne liée à l'activité de la maladie alcoolique du foie [5]. La détermination précise de la consommation quotidienne d'alcool fait donc partie de l'enquête étiologique d'une hyperferritinémie. Lorsque cette consommation est excessive, il convient d'effectuer un test de sevrage, dans la mesure où cela s'avère possible : la ferritinémie diminue significativement, voire se normalise, dans les 15 jours qui suivent l'arrêt de l'alcool [8].

Le syndrome métabolique

Une hyperferritinémie – en règle modérée, c'est-à-dire inférieure à 500 µg/l – est fréquente au cours du syndrome métabolique. Son taux est proportionnel au degré d'insulinorésistance [9]. Son mécanisme est mal compris et, vraisemblablement, multifactoriel. Pourraient intervenir dans sa production, plusieurs facteurs souvent associés : le discret syndrome inflammatoire qui accompagne le syndrome métabolique, les lésions de stéato-

hépatite associées et l'existence d'une authentique surcharge en fer de faible intensité, décrite sous le terme d'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) [10, 11]. Il est estimé que 15 % des syndromes métaboliques sont « compliqués » d'une HSD [12]. Celle-ci est toujours modérée (< 120 µmol/g) et, le plus souvent, hépatocytaire et kupfférienne, ce qui traduit bien son origine multifactorielle [13]. L'interprétation d'une hyperferritinémie nécessite donc une bonne connaissance du terrain métabolique (indice de masse corporelle, tour de taille, pression artérielle, bilans lipidique et glucidique...). Cette hyperferritinémie s'associe, dans la moitié des cas, à une stéatose ou une stéatohépatite [13] conférant au foie un aspect hyperéchogène, lequel est souvent décrit comme « foie de surcharge ». En fait, il s'agit bien d'un foie surchargé en graisse et non en fer, la surcharge en fer ne modifiant pas l'échogénéité hépatique.

En l'absence de ces quatre causes principales

L'enquête doit se poursuivre, articulée autour de la détermination du coefficient de saturation de la transferrine. Cette détermination doit être effectuée dans de bonnes conditions techniques, chez un patient à jeun prélevé sur le lieu de réalisation du dosage, laquelle s'appuiera sur celui de la transferrinémie. Quoi qu'il en soit, en cas d'augmentation de la saturation, il est souhaitable de vérifier le résultat dans la mesure où tout un arbre décisionnel générateur de coûts potentiellement importants en découle.

Si la saturation de la transferrine est augmentée (> 45 %)

En présence d'une maladie hépatique évoluée, il s'agit vraisemblablement d'une surcharge en fer secondaire [14-16] liée à une hypotransferrinémie et à une diminution de la production d'hepcidine par insuffisance hépatocellulaire chronique [17]. Cette situation est fréquente, notamment dans les services d'hépatologie et en condition de bilan pré-transplantation hépatique. Elle ne doit pas conduire à une recherche systématique d'une hémochromatose génétique lorsque la cause de la cirrhose est connue [18].

En l'absence de maladie hépatique évoluée, et après avoir discuté une possible **dysmélopoïèse compensée** (sujet âgé, macrocytose, tendance anémique), le diagnostic d'**hémochromatose génétique** est recevable et la recherche d'une homozygotie C282Y sur le gène HFE apparaît tout à fait justifiée. La mise en évidence d'une telle homozygotie signe le diagnostic d'hémochromatose HFE. Son absence le fait rejeter et, devant un phénotype évocateur et, a fortiori, une ambiance familiale de surcharge en fer, conduit à poursuivre l'enquête par la recherche d'une hémochromatose non HFE [19].

Si la saturation de la transferrine est normale, voire abaissée

Le diagnostic d'hémochromatose génétique n'est pas recevable (sauf dans le cas où coexiste un syndrome inflammatoire ou un syndrome métabolique sévère qui sont susceptibles d'abaisser la saturation de la transferrine par augmentation de la synthèse d'hepcidine [20]). Il n'y a donc pas lieu de demander un génotypage HFE.

Dans ces conditions, la question est posée de savoir si l'élévation de la ferritinémie témoigne ou non d'une surcharge en fer. Pour y répondre, il est conseillé de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique qui, sous certaines conditions techniques et d'appareillages, est une méthode fiable de détection et de quantification de la charge hépatique en fer [21], laquelle est proportionnelle au stock en fer de l'organisme.

- **S'il existe une surcharge hépatique en fer, il s'agit, le plus souvent, d'une hépatosidérose dysmétabolique** (cf. ci-dessus) et, exceptionnellement, d'une surcharge génétique par mutation du gène de la ferroportine (type A) [22], de la céruloplasmine [23] ou du *dimetal transporter 1* (DMT1) [24].

– La ferroportine est un transporteur transmembranaire du fer qui règle la sortie cellulaire du fer, notamment dans le macrophage [25]. Son activité est régulée par l'hepcidine qui, en agissant sur son degré de dégradation, règle l'efflux du fer cellulaire. La maladie de la ferroportine est une surcharge génétique en fer de transmission autosomique dominante.

Elle est caractérisée par une hyperferritinémie souvent importante à saturation de la transferrine soit normale, soit peu augmentée. Elle réalise une surcharge mésenchymateuse qui se traduit, en IRM, par un hyposignal non seulement du foie, mais aussi de la rate (ce qui la différencie des surcharges parenchymateuses hémochromatosiques) [26] et, en histologie hépatique, par une surcharge prédominant dans les cellules macrophagiques sinusoidales (cellules de Kupffer) et portales. Cette affection donne lieu à peu de manifestations cliniques et, notamment, n'induit pas de cirrhose du foie. Il a toutefois été décrit un cas de carcinome hépatocellulaire chez un patient non cirrhotique atteint d'une maladie de la ferroportine [27]. Le traitement déplétif est de mise. Sa tolérance hématologique est parfois médiocre.

– L'activité oxydase de la céruloplasmine est nécessaire à la prise en charge du fer par la transferrine. En son absence, le fer s'accumule dans les parenchymes faute d'être incorporable dans la transferrine. L'acéruoplasminémie est responsable d'une surcharge en fer qui s'exprime, à l'âge adulte, par un diabète et des troubles neurologiques (neuropathie optique, syndrome extrapyramidal, troubles cognitifs pouvant aller jusqu'à la démence). L'atteinte hépatique est en retrait. Il existe fréquemment une tendance anémique. Le diagnostic en est aisé par la mise en évidence d'un taux sérique effondré – voire indosable – de céruloplasmine. Les saignées étant mal supportées, le traitement chélateur trouve une indication de choix chez l'acéruoplasminémique. Une forme dégradée

de la maladie a été décrite au cours de laquelle le taux sérique de la céruloplasmine est seulement diminué [28].

– Les surcharges en fer liées à des tableaux d'homozygotie ou d'hétérozygotie composite pour des mutations sur le gène de DMT1 concernent l'enfant et s'accompagnent d'une anémie ; il en est de même pour les exceptionnelles atranferrinémies héréditaires [29].

- **S'il n'existe pas de surcharge en fer, il faut évoquer des causes exceptionnelles d'hyperferritinémie**, soit acquises (maladie de Gaucher, dysthyroïdie, cancer...), soit génétique par mutation du gène de la L ferritine. Le syndrome hyperferritinémie-cataracte [30], de transmission autosomique dominante, est lié à la présence d'une mutation dans la boucle IRE de l'ARN messager (ARNm) de la L ferritine. Il se traduit par une hyperferritinémie parfois majeure à saturation normale de la transferrine et par une cataracte en règle précoce, mais qui peut manquer au moment du diagnostic. D'autres mutations de ce même gène, situées hors la boucle IRE de l'ARNm, sont à l'origine d'hyperferritinémies familiales sans atteinte ophtalmologique.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le contenu de cet article.

Note de l'éditeur

Cet article a été publié initialement dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. *Gastroentérol Clin Biol* 2009;33:323-6.

Conclusion

Un bon interrogatoire visant à apprécier correctement la consommation d'alcool et à identifier une éventuelle cataracte chez le patient ou dans sa famille, un examen clinique prenant en compte les paramètres biométriques et la prescription de quelques examens biologiques simples (NFS, ASAT, ALAT, CRP, saturation de la transferrine...) complétés, éventuellement, d'un examen ophtalmologique et d'une IRM, permettent d'aboutir au diagnostic étiologique de la plupart des cas d'hyperferritinémie, lesquels, en pratique courante, relèvent, en fait, rarement d'une hémochromatose HFE et exceptionnellement d'une autre anomalie génétique du métabolisme du fer. Le respect de cette démarche initiale permet d'éviter de submerger les laboratoires de génétique moléculaire, ainsi que les centres de référence et de compétence, de cas « tout venant » d'hyperferritinémie [31].

Références

- [1] Vernet M, Gorberand J, David V, et al. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001;59:149-55.
- [2] Le Lan C, Loréal O, Cohen T, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527-31.
- [3] Arosio P, Levi S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 2002;33:457-63.
- [4] Loréal O, Haziza-Pigeon C, Troadec MB, et al. Hpcidin in iron metabolism. *Curr Protein Pept Sci* 2005;6:279-91.
- [5] Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007;13:4755-60.
- [6] Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol* 2007;13:4925-30.
- [7] Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24-9.
- [8] Moirand R, Lescoat G, Delamaire D, et al. Increase in glycosylated and nonglycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:963-9.
- [9] Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8.
- [10] Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
- [11] Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- [12] Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2061-3.
- [13] Turlin B, Mendler MH, Moirand R, et al. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol* 2001;116:263-70.
- [14] Deugnier Y, Turlin B, le Quilleuc D, et al. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis. *Am J Surg Pathol* 1997;21:669-75.
- [15] Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, et al. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997;112:882-8.
- [16] Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, et al. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996;25:172-7.
- [17] Détiavaud L, Nemeth E, Boudjema K, et al. Hpcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood* 2005;106:746-8.
- [18] Cotler SJ, Bronner MP, Press RD, et al. End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index. *J Hepatol* 1998;29:257-62.
- [19] Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl.1):S113-23.
- [20] Distant S, Berg JP, Lande K, et al. HFE gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalised population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000;47:575-9.
- [21] Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-62.
- [22] Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32:131-8.
- [23] Miyajima H, Takahashi Y, Kono S. Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. *Biomaterials* 2003;16:205-13.
- [24] Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, et al. Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood* 2006;107:4168-70.
- [25] Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:394-400.
- [26] Pietrangelo A, Corradini E, Ferrara F, et al. Magnetic resonance imaging to identify classic and nonclassic forms of ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37:192-6.
- [27] Rosmorduc O, Wendum D, Arrive L, et al. Phenotypic expression of ferroportin disease in a family with the N144H mutation. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:321-7.
- [28] Kono S, Suzuki H, Takahashi K, et al. Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. *Gastroenterology* 2006;131:240-5.
- [29] Beutler E, Gelbart T, Lee P, et al. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood* 2000;96:4071-4.
- [30] Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, et al. Molecular basis for the recently described hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: a mutation in the iron-responsive element of ferritin L-subunit gene (the "Verona mutation"). *Blood* 1995;86:4050-3.
- [31] Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and advance of iron overload. *Haematologica* 2009;94:335-9.