

## Diagnostic d'une hyperferritinémie

**Diagnostic d'une hyperferritinémie****Diagnosis of hyperferritinemia**

L. Essaadouni<sup>1</sup>, Y. Naji<sup>1</sup>, Z. Tazi- Mezalek<sup>2</sup>, W. Bono<sup>3</sup>

1 - Service de Médecine Interne, CHU Mohamed VI, Marrakech

2 - Service de Médecine Interne, CHU Ibn Sina, Rabat

3 - Service de Médecine interne, CHU Hassan II, Fès

**RESUME**

Une hyperferritinémie est toujours pathologique et ne reflète pas toujours une surcharge en fer. Les causes des hyperferritinémies sont nombreuses et peuvent être groupées en hyperferritinémies avec surcharge en fer, regroupant les syndromes inflammatoires, les cytolyses, les hémophagocytoses, la maladie de Still et les autres étiologies.

**ABSTRACT**

High level of Ferritin is always pathological and do not always reflect iron overload. The causes are numerous and can be grouped into high ferritin with iron overload, comprising the inflammatory diseases, the cytolysis, the hemophagocytosis, Still's disease and other etiologies.

**Mots- Clés :** Ferritine, ferritine érythrocytaire, hyperferritinémies

**Key-words:** Ferritin, erythrocyte ferritin, hyperferritinemia

**Tirés à part et auteur correspondant :**

**Pr Lamiaa Essaadouni**

**Email :** [lessaadouni@gmail.com](mailto:lessaadouni@gmail.com)

M  
I  
S  
E  
  
A  
U  
  
P  
O  
I  
N  
T  
:  
  
F  
M  
C

## Diagnostic d'une hyperferritinémie

### I/ INTRODUCTION

Les causes des hyperferritinémies sont très nombreuses et ne se limitent pas à la surcharge martiale. Si l'hypoferritinémie est un indicateur fiable de carence martiale, l'hyperferritinémie n'est absolument pas synonyme de surcharge viscérale en fer et encore moins d'hémochromatose [1]. Le dosage de la ferritine n'est pas un examen de première intention [2] et la conduite diagnostique devant une hyperferritinémie repose sur les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de quelques examens biologiques simples.

### II/ BIOLOGIE DE LA FERRITINE

#### 1-Origine de la ferritine

La ferritine est une protéine ubiquitaire, c'est la forme physiologique de mise en réserve du fer mobilisable de l'organisme [2]. Elle provient du fer hémoglobinique résultant de la lyse des érythrocytes sénescents.

La ferritine est présente dans les monocytes macrophages hépatiques et spléniques et dans le cytoplasme des cellules cardiaques, pancréatiques, testiculaires, pulmonaires, placentaires, et rénales. Elle est libérée dans la circulation lors des nécroses membranaires et tissulaires [2]. La ferritine sérique existe sous 2 formes :

La forme glycosylée et la forme non glycosylée qui représentent respectivement 60 à 80% et 20 à 40 % des ferritines sériques.

#### 2- Rôle de la ferritine

La ferritine est la forme physiologique de stockage atoxique du fer dans l'organisme, elle régule l'absorption intestinale du fer qui est inversement proportionnelle à l'importance des réserves [3]. La ferritine possède également un rôle dans le transport cytosolique du fer [4], et dans la régulation de l'hématopoïèse en inhibant la prolifération des cellules souches lymphocytaires et monocytaires [2].

### III/ DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une hyperferritinémie passe par 3 étapes:

La première est la reconnaissance par le clinicien de situations pouvant engendrer une hyperferritinémie: Syndrome inflammatoire, maladie de Still, hémochromatose...

La deuxième étape est celle du diagnostic positif qui est purement biologique et est fondé sur le dosage de la ferritine. En effet, les valeurs normales de la ferritine sont comprises entre 30 et 300 Ug/l chez l'homme, 15 et 200 Ug/l chez la femme et 10 à 150 Ug/l chez l'enfant. Des valeurs supérieures à 500 Ug/l chez l'homme et 300 Ug/l chez la femme sont toujours pathologiques [5]. La ferritine érythrocytaire est dosée par les mêmes techniques que la ferritine sérique [6], les résultats sont compris entre 3 et 24 ag / cellule chez les femmes et 5 et 38 ag/cellule chez l'homme [7,8] (attogramme = 10-18 g/ cellule).

L'intérêt du dosage de la ferritine érythrocytaire réside dans le fait que cette dernière dépend uniquement de la synthèse de l'hémoglobine et de la saturation en fer de la transferrine et est indépendante des phénomènes inflammatoires [9].

Plusieurs facteurs (âge, sexe, l'activité génitale, effort physique) entraînent des variations du taux sérique de la ferritine. En effet, la ferritinémie augmente avec l'âge, plus importante chez l'homme que chez la femme et diminue chez les sportifs de haut niveau en raison de la carence martiale [10]. Des fausses élévations de la ferritine sont observées en cas de l'existence d'un facteur rhumatoïde ou d'une gammopathie monoclonale [2].

La troisième étape est celle de la recherche étiologique quand l'hyperferritinémie ne relève pas d'une cause évidente.

### IV/ ETIOLOGIES DES HYPERFERRITINEMIES

#### A / Hyperferritinémies non liées à une surcharge en fer.

Près de la moitié des hyperferritinémies ne témoigne pas d'une surcharge viscérale en fer [11,12].

#### 1- Hyperferritinémies à fer sérique bas = syndrome inflammatoire [13]

La ferritine est une protéine de la réaction inflammatoire, sa concentration augmente au cours de l'inflammation mais elle ne dépasse que rarement 1000 ng/ml. Dans ce cas, l'élévation de la ferritine est toujours associée à une chute du fer sérique sans élévation de la saturation de la transferrine. La concentration de la ferritine intra-érythrocytaire est dans ce cas normale.

L'hyperferritinémie observée lors des syndromes inflammatoires (rhumatismes inflammatoires, maladies infectieuses, tumeurs), peut masquer une carence martiale associée, d'où l'intérêt dans ce cas de doser la ferritine intraérythrocytaire et de ne pas se fier au seul dosage de la ferritine sérique.

#### 2- Hyperferritinémies à fer sérique normal ou augmenté

Toute lyse cellulaire induit une hyperferritinémie [12]. C'est le cas des hépatites aiguës (quelque soit leur origine) au cours desquelles l'hyperferritinémie peut atteindre des valeurs de 10000 à 20000 Ug/L [14]. Les hépatites chroniques, les hémolyses, les nécroses cellulaires et myocardiques, les rhabdomyolyses entraînent également une hyperferritinémie [1].

##### a- L'alcoolisme chronique

Les mécanismes responsables de l'hyperferritinémie chez l'alcoolique sont représentés par un effet direct de l'alcool sur la synthèse de la ferritine [15, 16] et une discrète surcharge en fer du foie alcoolique [17]. L'hyperferritinémie s'accompagne d'une élévation du fer sérique et de la saturation de la transferrine. En cas de sevrage alcoolique, le fer sérique et la saturation se normalisent en moins d'une semaine, tandis que la ferritine décroît plus lentement et se stabilise en trois mois [15]. La persistance d'un taux élevé de ferritine au delà de ce délai doit faire rechercher une autre étiologie.

##### b- Les affections malignes

Plusieurs mécanismes sont responsables d'une hyperferritinémie au cours des affections malignes: Sécrétion par les cellules tumorales d'isoferritine [18], la réponse inflammatoire accompagnant la prolifération tumorale [19], et les transformations multiples.

Les affections malignes, les tumeurs solides et les hémopathies s'accompagnent d'une hyperferritinémie d'intensité variable, indépendante des réserves en fer [20]. Dans les lymphomes malins, la ferritinémie a été proposée comme marqueur d'évolutivité de la maladie [21].

La normalisation du taux de la ferritine est un bon indice d'efficacité thérapeutique en hémato-cancérologie [22].

##### c- Les syndromes hémophagocytaires

Ils représentent toutes les affections qui s'accompagnent d'une hyperactivation macrophagique (les histiocytoses réactionnelles, les histiocytoses malignes, et le syndrome de Destombes-Rosai Dorfman).

Le syndrome d'hyperactivation macrophagique peut être secondaire à des infections virales (EBV, CMV, VZV, HSV, HIV, Parvovirus), bactériennes (Gram négatif, Haemophilus

## Diagnostic d'une hyperferritinémie

influenzae, Streptococcus pneumoniae ...), parasitaires (leishmaniose, paludisme), à des déficits immunitaires congénitaux, des néoplasies, ou à des maladies systémiques (lupus, Sjögren, sclérodermie...). L'expression clinique de ce syndrome associe une altération de l'état général, une fièvre, une diarrhée, une atteinte respiratoire, une obnubilation, une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie et un purpura. Au plan biologique, on retrouve fréquemment une pancytopenie, une consommation du facteur de la coagulation, une hypertriglycéridémie et une hyperferritinémie très importante supérieure à 100 000 U<sub>g</sub>/l. Des valeurs aussi importantes constitueraient un signe pathognomonique de cette affection [23].

### d- Maladie de Still

Au cours de la maladie de Still, les taux sériques de ferritine dépassent 10 000 U<sub>g</sub>/l [24]. Ceci a conduit à proposer ce dosage comme test diagnostique [25-26]. L'hyperferritinémie au cours de la maladie de Still peut s'expliquer par plusieurs mécanismes: le syndrome inflammatoire dont témoigne l'élévation des autres protéines de l'inflammation (fibrinogène, alpha-2- globuline, protéine -C-réactive); l'hépatite cytolitique aggravée par la prise d'aspirine, et l'hyperactivation macrophagique. Reeth et Coll [27] ont observé une diminution importante de la fraction glycosylée de la ferritine représentant 3.7% de la ferritine totale contre 30.2% chez des sujets atteints d'autres maladies systémiques et 65% chez des témoins sains. Ces auteurs font de cette particularité un argument en faveur du diagnostic de la maladie de Still, ainsi un taux de ferritine glycosylée inférieur à 20% de la ferritine totale est évocateur d'une maladie de Still.

### 3- Autres causes d'hyperferritinémie sans surcharge martiale

L'hyperferritinémie est fréquente au cours des hyperthyroïdies [28,29]. L'hyperferritinémie peut être révélatrice du syndrome hyperferritinémie- cataracte qui est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante et associe une cataracte nucléaire congénitale symptomatique ou non et une élévation de la ferritine sans surcharge martiale [30]. Cette nouvelle maladie génétique autosomale dominante mérite d'être évoquée face à une hyperferritinémie chez un adulte jeune apparemment en bonne santé et justifie dans ce contexte un examen ophtalmologique [2]. La mutation responsable de cette affection a récemment été identifiée [30].

Les autres étiologies sont représentées par le diabète d'installation récente où l'hyperferritinémie est corrélée au taux de l'hémoglobine glycosylée et où la normalisation de la glycémie permet d'obtenir la normalisation de la ferritine [32,33], et la maladie de Gaucher où l'hyperferritinémie est secondaire à une hyperactivation macrophagique.

### B/ hyperferritinémies avec surcharge viscérale en fer

La ferritine augmente avec l'augmentation des réserves en fer de l'organisme, elle représente un bon reflet d'une surcharge martiale.

#### 1-Hémochromatose génétique

L'hémochromatose génétique est une affection héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif. Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques mais peuvent présenter une augmentation modérée de la ferritine et de la saturation en fer de la transferrine [34]. Le diagnostic d'hémochromatose génétique reposait classiquement sur la présentation clinique et la quantification de la surcharge ferrique hépatique. Actuellement, on dispose d'un test génétique direct permettant à partir d'un simple prélèvement sanguin, le diagnostic d'hémochromatose génétique. Il s'agit de la recherche de la mutation C282Y portée par le gène HFE située sur le chromosome 6 [35-36].

Si cette mutation est retrouvée à l'état homozygote, le diagnostic d'hémochromatose génétique est établi. L'importance de la surcharge en fer est alors évaluée par la ferritinémie, la concentration hépatique en fer est quantifiée au moyen d'une IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire).

L'indication de la biopsie hépatique se résume dans ce cas aux situations suivantes: forte surcharge en fer (ferritinémie supérieure à 1500<sub>ug</sub>/l), de cytolysse ou d'une hépatopathie associée [2]. Le traitement de l'hémochromatose génétique est basé sur les saignées hebdomadaires à la phase d'attaque dans le but d'obtenir un fer sérique inférieur à 15 mol/l, une saturation en fer de la transferrine inférieure à 20% et une ferritine inférieure à 50<sub>ug</sub>/l [38].

### 2-Surcharge en fer non hémochromatosiques

#### a- Causes fréquentes

Le syndrome d'hépatosidérose dysmétabolique se caractérise par une surcharge pondérale, des troubles du métabolisme des hydrates de carbone et ou une dyslipidémie. Sur le plan biologique, il existe une hyperferritinémie avec une saturation de la transferrine normale. La biopsie hépatique quand elle est pratiquée met en évidence une simple stéatose dans 50% des cas [1]. Deux tiers des patients ayant une hépatosidérose dysmétabolique sont porteurs de l'une des mutations du gène HFE à l'état hétérozygote [39]. Certains cas peuvent justifier des saignées.

Une hyperferritinémie existe aussi au cours des cirroses évoluées quelle qu'en soit l'étiologie.

#### b- Causes rares [1.40]

- a. Apport prolongé de fer (transfusion)
- b. Porphyrie cutanée tardive
- c. Dysmyélopoïèse avec hyperabsorption digestive de fer
- d. Acéruлоplasminémie congénitale qui associe chez l'adulte jeune, diabète, surcharge hépatique en fer, rétinopathie et des signes neurologiques.

## V/ CONCLUSION

La démarche diagnostique devant une hyperferritinémie repose avant tout sur le contexte clinique et sur des examens biologiques simples.

Les grandes étiologies sont représentées par les hémochromatoses, les syndromes inflammatoires, les cytolyses, les hémophagocytoses et la maladie de Still.

## REFERENCES

- 1- Dézier J, Venet M. Détermination de la ferritine sérique: intérêt et limites. Presse Méd 1992; 21:1283-6.
- 2- Damade R Cacoub P: Les hyperferritinémies. Ann Med. Interne.2000.151; 3:169-77.
- 3- Lombard M, Chua E, O'toole P: Régulation of intestinal non-heam iron absorption. Gut 1997; 40: 435-9.
- 4- Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. Semin Hematol 1998; 35:1:35-54.
- 5- Summers M, Worwood M, Jacobs A. ferritin in normal erythrocytes, lymphocytes, polymorphs and monocytes. Br J Haematol, 1974; 28: 19-26.

## Diagnostic d'une hyperferritinémie

- 6- Guillemin C, Plomteux G, Desier JF: Valeurs de référence de la ferritine érythrocytaire chez l'enfant et l'adulte. *Ann Biol Clin* 1989 ; 47 : 203-6.
- 7- Guillemin C : La ferritine érythrocytaire. *Ann Biol Clin* 1993; 51 : 605-9.
- 8- Gazzola M, Arosio P, Barosi G. Ferritin in the red cells of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br J Haematol* 1983; 53: 65-65.
- 9- Vernet M: Ferritine sérique et sport. *feuill Biol* 1991; 32:79-80.
- 10- Worwood M: Serum ferritin. *Clin Sci* 1986; 70 : 215-20
- 11- Lee M, Means R: Extremely elevated serum ferritin levels in a University hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995; 98: 566-7.
- 12- Hengeveld P, Jobsis A: Some aspects of iron metabolism during acute viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1982; 29; 138-41.
- 13- Weiss G: Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 2: 183-201
- 14- Moirand R, Delamaire D, Loreat O: increase of glycosylated and non glycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and evolution during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15; 963-9
- 15- Brissot P, Bourel M, herry D et al. Assesment of liver iron content in 271 patients: reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology* 1981; 80:557-65
- 16- Chapman R, Morgan R, Laulich M, Hoffbrand A, Scherlock S: Hepatic iron store and markers of iron overload in alcocholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 909-16.
- 17- Halliday J, Mc keering L, Powel L: Isoferritine composition of tissues and serum in human cancers. *Cancer Res* 1976; 36: 4486-90.
- 18- Stark A: Serum enzyme and ferritin concentration in acute leukemia. *Dis markers* 1987; 5 49-53.
- 19- Nhtsu Y: Serum ferritin and malignancy. *Jpn J Clin hematol* 1980; 21: 1153-43.
- 20- Kadouche J : Signification du dosage de la ferritine sérique comme élément d'évolutivité de la maladie de Hodgkin. *Actual Hematol* 1982 ; 16 :295-7.
- 21- Pavesi F: Serum ferritin as a tumor marker in patients with solid neoplasms .*Haematologica* 1987; 72, 415-9.
- 22- Ota T, Higashi S: Increased serum ferritin levels in adult still's disease. *Lancet* 1987; 1: 562-3.
- 23- Yamaguchi M et al: Preliminary criteria for classification of adult still's disease. *J Rheumatol* 1992, 19:424 -30.
- 24- Gonzalez-Hernandez T: Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's Disease. *J Reumatol* 1989; 16: 412-3.
- 25- Van reeth C, Lemoel G et al: Serum ferritin and isoferritin are tools for diagnosis of active Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21:890 -5.
- 26- Takamatsu T, Majima M, Kuma K, Mosa T : Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues . *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 61:972-6.
- 27- Kutoba K, Tamura J, Kurabayashi H, Kobayashi I: Evaluation of inreased serum ferritin in patients with hyperthyroidism. *Clin Ivestig* 1993; 72:26-9.
- 28- Girelli D, Oliveri: A linkage between hereditary hyperferritinemia to iron overload and autosomal dominant congenital catararact. *Br J haematol* 1995; 90: 931-4.
- 29- Beaumont C Leneuve P et al: Mutation in the iron responsive element of the L-ferritin in family with Hyperferritinemia and cataract. *Nat Genet*: 1995; 11:444-6.
- 30- Phillips JD, Warby CA, Kushner JP: Identification of a novel mutation in the L-ferritin IRE leading to hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005; 134: 77-9
- 31- Dinnen SF: serum ferritin in newly diagnosed and poorly controlled diabetes. *Isr J Msd Sci* 1992; 161:636-8.
- 32- Bulaj ZJ: Clinical and biochemical abormolities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1799 -1805.
- 33- Feder J, Gnike A, Thomas W: A novel MHC class I-like gene is mutated in patient's withe hereditary haemochromatosis. *Nature Gent* 1996; 13: 399-408.
- 34- Jouanoll A, Gandon G, Lézéquelet P al: Haemochromatosis and HLA -H. *Nature Genet* 1996;14:251-2.
- 35- Gandon Y et al: Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient echo MR imaging *Radiology* 1994; 139:533-8.
- 36- Deugnier Yr, Oirand R : Hemochromatose génétique. *Med Ther* 1995; 6:587-96
- 37- Moirand R: A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation . *Lancet* 1997; 349: 95-7.
- 38- Elder G, Worwood M: Mutation in the hemochromatosis gene, porphyria cutanea tarda and iron overlad. *Hepatology* 1998; 27:289-91.
- 39- Bottomley S: Secondary iron overloads disorders. *Sem Hematol* 1998; 35: 77-86.
- 40- Yashida K, Furihata K, Takeda S, et al. A mutation in the ceruleoplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nature Genet* 1995; 9: 267-72.