

Comment interpréter une hyperferritinémie chez l'adulte

Devant une hyperferritinémie (plus de 300 µg/L chez l'homme et la femme ménopausée), quelle lecture peut-on faire : surcharge en fer ? Y a-t-il une maladie hépatique ou une cytolyse ? un syndrome inflammatoire ? Quelques situations pour mieux interpréter une hausse de la ferritine.

La ferritine est une glycoprotéine présente sous plusieurs isoformes ou iso-ferritines tissulaires. La partie protéique ou apoferritine est composée de 24 sous-unités de 2 types : L (*liver*) ou H (*heart*). Les iso-ferritines du cœur, des globules rouges et des lymphocytes sont principalement constituées de sous-unités H, acides, et représentent une forme de renouvellement rapide du fer ; les iso-ferritines du foie, de la rate et du placenta sont plus riches en sous-unités L, basiques, et constituent une forme de mise en réserve du fer.

Rôles de la ferritine

- Elle constitue une réserve cellulaire rapidement mobilisable du fer récupéré à partir de l'hémolyse physiologique dans les macrophages spléniques, hépatiques et de la moelle osseuse ; cette mobilisation est altérée en cas de syndrome inflammatoire, ce qui explique l'hyposidérémie observée en cas d'inflammation (le fer reste stocké dans les macrophages).
- Elle régule l'absorption intestinale du fer (inversement proportionnelle à la ferritinémie).
- Elle régule le transport cytosolique du fer dans les cellules à forte potentialité de renouvellement (érythroblastes, cellules malignes).
- Elle est catabolisée dans les lysosomes où elle est complexée avec des phospholipides pour former l'hémosidérine, forme de stockage bien moins mobilisable.

Méthodes de dosage

Elle est dosée par des techniques d'immunoprécipitation. Deux étalons internationaux sont recommandés par l'OMS, mais il n'existe pas de méthode de dosage de référence pour la ferritine (résultats variables d'un laboratoire à l'autre). Il est possible de déterminer la fraction glycosylée, grâce à la liaison avec la concanavine A. Il est aussi possible de doser la ferritine intra-érythrocytaire, qui peut être utile pour distinguer les anémies par carence martiale et les anémies inflammatoires. La ferritine érythrocytaire est directement liée à la sidérémie ; dans les syndromes inflammatoires, elle reste basse.

Ferritinémie

Les valeurs normales sont : 30 à 300 µg/L (moyenne : 88 µg/L chez l'homme ; 49 µg/L chez la femme). La ferritinémie augmente avec l'âge, notamment chez la femme après la ménopause (rejoint les valeurs normales chez l'homme). Facteur rhumatoïde et immunoglobuline monoclonale interfèrent avec le dosage. Une valeur basse est synonyme d'une carence martiale (spécificité élevée).

Hyperferritinémie

- > 300 µg/L chez l'homme et la femme ménopausée.
- > 200 µg/L chez la femme en période d'activité génitale.

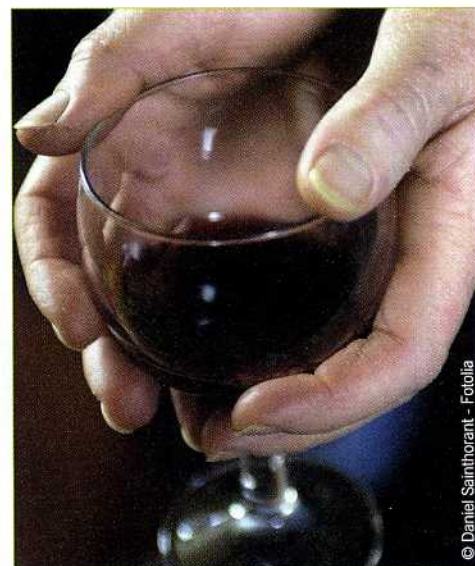
Exploration d'une hyperferritinémie

Y a-t-il une surcharge en fer ?

Il convient de doser le fer sérique (normales supérieures 22 µmol/L chez l'homme ; 20 µmol/L chez la femme) et de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CS). Si la ferritine et le CS sont élevés (CS > 45 %), il existe une surcharge en fer. Cette surcharge peut être primitive (hémochromatose primitive) ou secondaire à une maladie hépatique (hémochromatose secondaire ou hémosidérose).

Y a-t-il une maladie hépatique ou une cytolyse ?

Il faut rechercher une cytolyse (dosage des ASAT, ALAT), une cholestase (PAL, GGT), une insuffisance hépatocellulaire (albumine, facteur V) et demander une électrophorèse des protéines sériques. Toute pathologie hépatique aiguë ou chronique s'accompagne d'une hyperferritinémie, même sans surcharge en fer. La concentration sérique de ferritine est corrélée à la cytolyse, pouvant atteindre des valeurs très élevées (> 10 000 µg/L). Par extension, toute lyse cellulaire peut s'accompagner d'une hyperferritinémie (rhabdomyolyse, infarctus du myocarde, vascularites, hémophagocytose, hémolyse vasculaire ou médullaire). En cas de cyto-



Le contenu élevé en fer du vin rouge entraîne une hyperabsorption digestive du fer.

lyse importante, la glycosylation de la ferritine diminue.

Rechercher un syndrome inflammatoire

Comme les autres protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène, haptoglobine...), la ferritinémie augmente en cas de syndrome inflammatoire, pouvant atteindre des valeurs voisines de 500 µg/L (rarement > 1 000 µg/L).

En situation

Surcharge en fer : ferritine augmentée et CS > 45 %

Éliminer les étiologies évidentes
Apport massif exogène en fer : transfusions itératives en cas d'anémie chronique, de syndrome myélodysplasique, d'hémoglobi-nopathie (1 L de sang apporte 0,5 g de fer) ; cirrhose sévère ou autre hépatopathie, notamment cirrhose alcoolique.

Le diagnostic le plus vraisemblable est alors celui d'une hémochromatose
Pour diagnostiquer une hémochromatose génétique, il faut en premier lieu rechercher la mutation C282Y du gène HFE (la plus

La ferritine est la protéine de réserve du fer

- ◆ Ses sous-unités délimitent une cavité creuse où est stocké le fer, sous forme d'hydroxyphosphate ferrique. Chez un adulte sain, environ 2 500 atomes de fer sont stockés dans une molécule de ferritine.
- ◆ Il existe un équilibre entre ferritine sérique et ferritine tissulaire. Le passage de la ferritine tissulaire dans la circulation se fait par sécrétion active ou lors d'une lyse cellulaire ; elle s'accompagne d'une diminution de la charge de la ferritine et d'une glycosylation.

fréquente) ainsi que son caractère homo- ou hétérozygote. En cas d'homozygotie, le diagnostic d'hémochromatose est porté. Il convient alors d'effectuer un bilan du retentissement viscéral, une enquête familiale et de débiter les saignées, l'objectif étant d'obtenir une ferritinémie inférieure à 50 µg/L. Si la mutation est hétérozygote, il faut rechercher d'autres mutations, notamment H63D.

Foie et surcharge secondaire en fer

- Intoxication alcoolique chronique (avec ou sans cirrhose) : contenu en fer élevé du vin rouge, hyperabsorption digestive du fer et augmentation de la ferritine intrahépatocyttaire dues à l'alcool.
- Hépatite C, hépatocarcinome, porphyrinémie hépatique.

Ferritine augmentée et CS < 45 %

Il n'y a pas de surcharge en fer ; il convient de rechercher un syndrome inflammatoire. Dans ce cas, l'hyperferritinémie traduit une hyperactivité des macrophages (le fer, séquestré dans les macrophages, est bas). Le dosage de la ferritine intra-érythrocytaire est utile dans ces situations souvent complexes. Les étiologies les plus fréquentes, outre le syndrome inflammatoire non spécifique, sont les suivantes.

Maladie de Still de l'adulte

Ce rhumatisme touche l'enfant et l'adulte. Les critères diagnostiques majeurs sont : fièvre de plus de 2 semaines, éruption maculeuse fugace, arthrite, hyperleucocytose > 12 000/mm³, antécédent de maladie de

Still dans l'enfance. Les critères mineurs sont : des arthralgies, des myalgies, une péricardite, une hépatite séronégative, une angine non bactérienne. Le diagnostic est porté en présence de 4 critères majeurs ou de 3 majeurs + 3 mineurs. Au cours de cette maladie, la ferritine est souvent très élevée (> 10 000 µg/L) et son taux de glycosylation est bas (< 20 % vs environ 40 % dans les autres rhumatismes inflammatoires). Ainsi, une ferritinémie supérieure à 5 fois la normale associée à une ferritine glyquée inférieure à 20 % permet de porter le diagnostic de maladie de Still avec une spécificité de 92,9 % et une sensibilité de 43,2 %. Le suivi de la ferritinémie est ensuite utile à la surveillance clinique des patients.

Hyperferritinémie des cancers

Les mécanismes sont multiples : sécrétion par les cellules tumorales d'une ferritine acide, pauvre en fer, non glycosylée (véritable marqueur tumoral d'évolution de la maladie sous traitement dans les cancers du sein, de la prostate, de l'ovaire et les hémopathies myéloïdes ou lymphoïdes) ; en cas de métastase hépatique ou médullaire, lyse des cellules les plus riches en ferritine ; syndrome inflammatoire en cas de cancer évolué ; transfusions itératives dans certains cas.

Syndrome d'activation macrophagique

Il s'agit d'un processus inflammatoire majeur réactionnel à un sepsis grave (infection bactérienne, virale ou parasitaire) chez un sujet

immunocompétent ou non. Ce syndrome témoigne de cytolyses aiguës disséminées, par activation des macrophages et libération de cytokines dans le sang circulant. Les signes cliniques sont une grande altération de l'état général, une fièvre élevée, une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie et une défaillance multiviscérale. Le tableau biologique montre une bi- ou une pan-cytopénie, une CIVD, une élévation importante des LDH (2 000-3 000 UI/L), des triglycérides (N x 10), des transaminases (N x 4 à 5), de la ferritine (jusqu'à 100 000 µg/L) et une hyponatrémie. Le diagnostic est confirmé par le myélogramme qui montre une phagocytose intramédullaire des érythroblastes par les macrophages.

Étiologies rares en dehors d'un syndrome inflammatoire

- Le syndrome hyperferritinémie-cataracte héréditaire : cette maladie autosomale dominante se caractérise par une cataracte nucléaire congénitale et une débilité légère. La ferritinémie est élevée, mais il n'y a pas de surcharge en fer (le CS est bas). Le diagnostic est le plus souvent porté par les ophtalmologistes.
- La maladie de Gaucher s'accompagne d'une hyperferritinémie par activation macrophagique. ▀

Carole Émile

Sources

D'après une communication de Claire Le Junne aux 48^{es} Journées de biologie clinique, Paris, janvier 2006.