

Comment interpréter une élévation de la ferritine sérique ?

How to interpret a hyperferritinemia ?

P. Langlet^{1,2} et J. Delwaide³

Services de Gastro-entérologie, ¹C.H.I.R.E.C., Site Clinique E. Cavell, ²C.H.U. Brugmann, ³C.H.U. Sart Tilman, ULg

RESUME

La présence d'une hyperferritinémie doit faire exclure une cause acquise comme une inflammation chronique, une anémie hémolytique, une hépatopathie B, C ou alcoolique ou une stéatose non alcoolique, surtout si le coefficient de saturation de la transferrine est normal.

La présence d'une hyperferritinémie et d'un coefficient de saturation de la transferrine élevés doit entraîner la recherche systématique de l'hémochromatose génétique liée à une mutation au niveau du gène HFE par réalisation du test génétique. S'il existe une surcharge en fer démontrée sans mise en évidence de ces étiologies, la possibilité d'une hémochromatose génétique non HFE doit être envisagée.

Le but de cet article est de proposer un algorithme pratique dans la démarche diagnostique d'une hyperferritinémie et de préciser l'approche diagnostique et thérapeutique d'une hémochromatose en médecine générale.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 265-9

ABSTRACT

The presence of hyperferritinemia has to rule out acquired causes such as chronic inflammatory disorders, hemolytic anemia, liver diseases as hepatitis B or C, alcohol abuse and non alcoholic fatty liver disease, specially in patients with normal transferrine saturation.

Genetic testing for hemochromatosis is systematically indicated in all patients with elevated transferrine saturation. When an iron overload is demonstrated in the absence of these classic causes, second-line genetic testing should be considered to exclude non HFE hemochromatosis.

The aim of this paper is to propose a practical algorithm in the diagnosis of hyperferritinemia and to precise the diagnostic and therapeutic management of genetic hemochromatosis.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 265-9

Key words : hyperferritinemia, hemochromatosis, iron overload

INTRODUCTION

La ferritine est une protéine dévolue au stockage du fer dans l'organisme dont une molécule peut accumuler jusqu'à 4.500 atomes de fer. Le foie est le principal site de stockage du fer, essentiellement au niveau de la ferritine intra-hépatocytaire. La ferritine plasmatique reflète le niveau de réserves tissulaires facilement mobilisables. Plus il y a de fer, plus de la ferritine est produite pour pouvoir séquestrer du fer. Le coefficient de saturation de la transferrine, protéine sérique transportant le fer de l'intestin aux autres organes, est également un bon indicateur d'une surcharge en fer (c'est le premier marqueur augmentant dans l'hémochromatose génétique par exemple).

Il n'existe pas de méthode de dosage de référence de la ferritine et les dosages peuvent varier

d'un laboratoire à l'autre. La ferritinémie augmente avec l'âge chez l'homme comme chez la femme et peut être faussement élevée en présence de facteurs rhumatoïdes ou de protéines monoclonales.

Tant la ferritinémie que le coefficient de saturation de la transferrine manquent de sensibilité et de spécificité. Chez un jeune patient présentant une hémochromatose génétique, les deux marqueurs peuvent être au début normaux tandis que l'élévation de la ferritine sérique est pathologique mais manque de spécificité et est élevée dans une série d'étiologies sans surcharge en fer comme les syndromes inflammatoires, les cytolyses, les syndromes néoplasiques ou hémophagocytaires ou d'autres étiologies plus rares (Tableau). Les hyperferritinémies avec surcharge en fer peuvent être primitives (hémochromatose) mais aussi secondaires. Une

Tableau : Etiologies des hyperferritinémies non hémochromatosiques.

Causes acquises

Affections hépatiques

- Stéato-hépatite non alcoolique
- Hépatopathie alcoolique
- Hépatite C
- Hépatite B
- Cirrhose terminale
- Porphyrie cutanée tardive
- Shunt porto-cave

Affections hématologiques

- Thalassémie
- Sphérocytose héréditaire
- Anémie hémolytique chronique
- Surcharge en fer post-transfusionnelle

Autres affections

- Affections inflammatoires chroniques
- Maladie de Still
- Néoplasie histiocytaire

élévation de la ferritine sérique peut être présente chez 50 % des patients présentant une hépatopathie alcoolique, une hépatite C ou une stéatohépatite non alcoolique en l'absence d'hémochromatose.

Le diagnostic d'une hyperferritinémie requiert une stratégie systématique et rigoureuse incluant l'histoire personnelle, familiale et les analyses biologiques.

Le but de cet article est de proposer un algorithme pratique dans la démarche diagnostique d'une hyperferritinémie et de préciser l'approche diagnostique et thérapeutique d'une hémochromatose en médecine générale.

EXISTE-T-IL UNE CAUSE ACQUISE D'HYPERFERRITINEMIE ?

Bien que la mise en évidence d'une hyperferritinémie doit faire évoquer l'existence d'une hémochromatose, les causes acquises sont les plus fréquentes² et doivent être exclues³ surtout si le coefficient de saturation de la transferrine est normal. A l'inverse, l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine doit faire rechercher systématiquement l'existence d'une hémochromatose génétique (Figure). Les causes d'hyperferritinémies non hémochromatosiques sont nombreuses (Tableau) mais peuvent être aisément identifiées par la résolution de quelques questions cliniques simples.

L'hyperferritinémie est-elle très élevée ?

Une hyperferritinémie supérieure à 50.000 ng/ml est suggestive d'une néoplasie.

Existe-t-il un syndrome inflammatoire ?

Les infections et les états inflammatoires constituent une des causes les plus fréquentes d'augmentation de la ferritinémie². Dans ces situations, le coefficient de saturation de la transferrine est

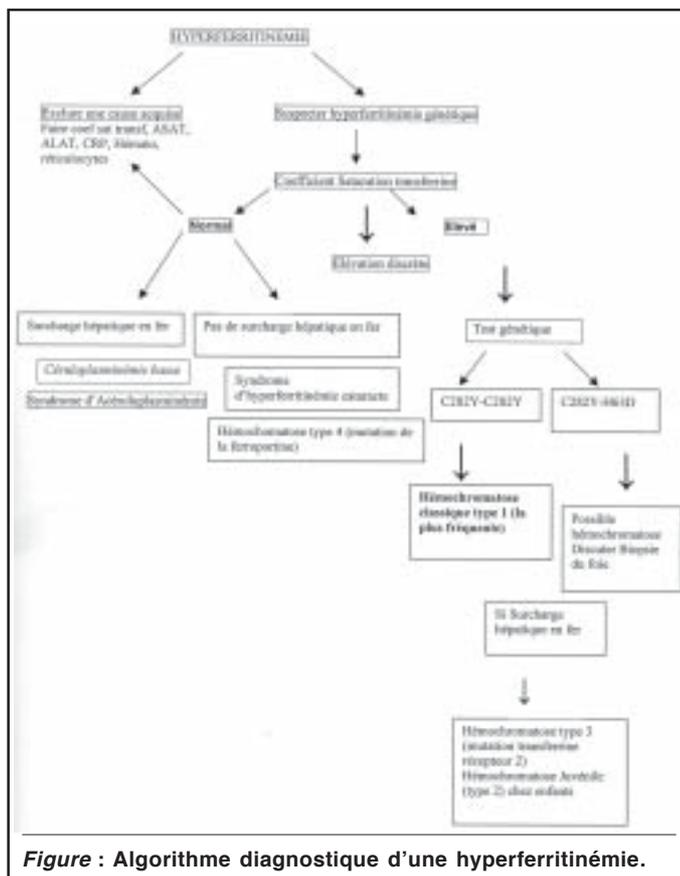


Figure : Algorithme diagnostique d'une hyperferritinémie.

généralement abaissé plutôt qu'élevé. Une vitesse de sédimentation et/ou une CRP élevées sont naturellement des éléments suggestifs de cette étiologie.

Une anémie est-elle présente ?

Une anémie en associée est suggestive d'une anémie hémolytique. L'anémie est souvent marquée (inférieure à 10 g %). Une élévation de la réticulocytose, de l'hyperbilirubinémie non conjuguée, des LDH, une haptoglobine basse sont des arguments en faveur d'une anémie hémolytique. Une électrophorèse de l'hémoglobine et des investigations hématologiques plus spécifiques sont alors nécessaires.

Le patient présente-t-il une affection hépatique ou un syndrome métabolique ?

Un interrogatoire concernant la consommation d'alcool est nécessaire compte tenu de la fréquence des hépatopathies alcooliques dans nos régions. Une macrocytose, une élévation de l'ASAT supérieure à l'ALAT, une élévation des IGA, une hypertriglycéridémie associées sont des marqueurs évocateurs d'une consommation exagérée d'alcool.

Une recherche systématique d'hépatite C, d'hépatite B est nécessaire également.

Si ces causes ne sont pas présentes, et *a fortiori* si le coefficient de saturation de la transferrine est normal, il importe d'évoquer l'existence d'une hyperferritinémie sur stéatose hépatique, qui constitue une des causes les plus fréquentes d'hépatopathies

chroniques dans nos régions et une cause fréquente d'hyperferritinémie. Il est estimé que la moitié des patients avec une stéatose non alcoolique ont une hyperferritinémie qui s'accompagne dans une minorité de cas d'une réelle surcharge en fer hépatique.

Le médecin généraliste doit évoquer ce diagnostic après exclusion des autres causes, lorsqu'il existe des arguments de stéatose à l'échographie, un excès de poids, une élévation du périmètre ombilical ou du rapport taille/hanche, un diabète ou une insulino-résistance, une hypertension artérielle ou une anomalie du profil lipidique.

En présence d'une hyperferritinémie associée à un coefficient de saturation de la transferrine normal, sans mise en évidence d'une des situations décrites plus haut, l'avis du médecin spécialiste peut être utile. Des situations nettement plus rares doivent être exclues, comme le rare syndrome d'hyperferritinémie associé à une cataracte congénitale sans surcharge en fer, le très rare syndrome d'absence de production de la céruloplasmine, la maladie de Still, la porphyrie cutanée tardive qui est parfois associée à l'hépatite C. Certaines rares formes d'hémochromatose génétique non liées au gène HFE (voir ci-dessous) comme la mutation de la ferroportine (hémochromatose de type 4) doivent être évoquées s'il existe une surcharge hépatique en fer avec coefficient de saturation de la transferrine normal ou discrètement augmenté.

Il convient d'insister sur le fait que si le coefficient de saturation de la transferrine est augmenté, les différentes causes acquises (Tableau) doivent être recherchées mais ne doivent être évoquées qu'après avoir exclu formellement l'existence d'une hémochromatose génétique par la recherche des tests génétiques.

RECHERCHE SYSTEMATIQUE D'UNE HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

La prévalence élevée de l'hémochromatose génétique rend tout à fait possible l'association, chez le même patient, de cette maladie avec une hépatite C, un alcoolisme, un syndrome dysmétabolique. En effet, l'hémochromatose génétique est fréquente en Belgique, estimée présente chez une personne sur 300, ce qui est de loin la plus fréquente des maladies génétiques dans nos régions (10 fois plus fréquente que la mucoviscidose, la seconde maladie génétique la plus fréquente en Europe du nord).

Dans l'algorithme pratique (Figure), le coefficient de saturation de la transferrine doit être demandé en premier lieu. En cas d'hyperferritinémie avec coefficient de saturation de la transferrine normal, la recherche génétique de l'hémochromatose n'est pas recommandée en raison du coût de l'analyse et du peu de probabilité de ce diagnostic. Les causes acquises doivent être exclues.

Le coefficient de saturation de la transferrine est

le marqueur le plus précoce d'une surcharge en fer et le premier qui s'élève en cas d'hémochromatose. Si le coefficient de saturation de la transferrine est élevé, c'est-à-dire supérieur à 45 % (ou supérieur à 35 % chez la femme non-ménopausée), la deuxième étape est de demander systématiquement une recherche génétique de l'hémochromatose qui est réalisée en routine et requiert juste un tube EDTA.

S'il existe une mutation C282Y homozygote au niveau du gène HFE, le diagnostic d'hémochromatose génétique est posé. Il s'agit de la forme adulte la plus fréquente ou forme classique appelée dernièrement hémochromatose génétique de type 1 depuis la découverte récente d'autres formes d'hémochromatoses génétiques plus rares (Figure). Cette forme d'hémochromatose génétique représente plus de 90 % des hémochromatoses génétiques en Europe.

Les patients qui sont C282Y hétérozygotes sont porteurs de la mutation mais ne développeront pas la maladie. Chez les patients non homozygotes C282Y, la présence d'une hyperferritinémie associée à une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine doit inciter à exclure une cause acquise associée ; si celles-ci ne sont pas présentes, la prise en charge par le médecin spécialiste apparaît nécessaire afin de réaliser un bilan complet pour évaluer l'importance de la surcharge hépatique en fer (IRM foie, biopsie hépatique avec index hépatique en fer) et exclure les autres formes d'hémochromatoses génétiques (mutation C282Y/H63D, hémochromatose génétique de type 3, hémochromatose juvénile de type 2 si les manifestations cliniques comme le teint bronzé, un hypogonadisme, une hépatopathie, une insuffisance cardiaque sont présentes avant 30 ans). Deux autres mutations sont connues et recherchées en routine. La mutation H63D est fréquente, présente chez 25 % de la population mais n'est pathologique ni à l'état homozygote ni à l'état hétérozygote. Seuls une minorité de patients qui sont des « porteurs composites » des deux mutations C282Y et H63D (1-2 % de ces patients porteurs « composites ») présentent une surcharge hépatique en fer nécessitant une prise en charge similaire à l'hémochromatose classique (type 1).

Une troisième mutation S65C a été décrite mais son intérêt clinique semble moindre.

QUE FAIRE QUAND NI UNE CAUSE ACQUISE NI UNE HEMOCHROMATOSE GENETIQUE CLASSIQUE (HFE) N'A ETE TROUVEE ?

Les protéines impliquées dans le métabolisme du fer sont nombreuses (hepcidine, ferroportine, hémoujuvéline, etc.) et mieux connues, notamment le rôle central joué par l'hepcidine qui inhibe notamment l'absorption intestinale du fer et est régulée par le gène HFE.

Des surcharges en fer liées à d'autres formes d'hémochromatoses génétiques (mutation de la TFR2 dans le type 3 et mutation de la ferroportine dans le

type 4) ont été mises en évidence tout récemment avec le rôle clé joué par l'hepcidine^{4,5}.

En pratique, ces patients sont rarement rencontrés et les mutations impliquant ces autres formes d'hémochromatose génétique ne peuvent être réalisées en routine et ne sont réalisées que dans quelques grands centres spécialisés.

L'important, me semble-t-il, pour le médecin généraliste est de pouvoir repérer ces formes « atypiques » et les adresser à des centres spécialisés pour réalisation d'un bilan complémentaire. S'il existe une surcharge en fer importante, la ponction-biopsie du foie reste importante dans le bilan avec calcul de l'index hépatique en fer (concentration intra-hépatique en fer exprimée μmol par gramme de foie sec, divisé par l'âge du patient). Chez l'individu normal, le score est inférieur à 1 mais est supérieur à 1,9 dans les surcharges en fer significatives. L'IRM est une autre alternative mais ne permet pas de décrire les lésions hépatiques exactes ainsi que le type de distribution intra-hépatique du fer.

Le rôle plus important et central de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge des hémochromatoses non HFE a été récemment décrit parce qu'elle permet d'analyser le type de distribution intra-hépatique du fer permettant de suspecter le type d'hémochromatose génétique⁶. L'accumulation du fer est en général intra-hépatocytaire dans l'hémochromatose non HFE comme dans le type classique (type 1), mais dans le type 4 (mutation de la ferroportine), l'accumulation se fait dans les cellules de Kupfer (macrophages)⁷.

Le gradient porto-central des dépôts de fer est présent dans l'hémochromatose de type 3 (mutation de TFR2) comme dans le type 1 (classique) mais pas dans le type 2 ou 4 avec plutôt une accumulation panlobulaire. La ponction-biopsie hépatique et l'évaluation du type de lésion sont donc nécessaires et jouent un rôle central dans l'évaluation des hémochromatoses non HFE.

Si le patient présente une surcharge hépatique significative et est un adulte, une mutation du gène du récepteur de la transferrine de type 2 doit être envisagée (Figure) ou, très rarement, d'autres mutations décrites non C282Y du gène HFE.

Chez un patient avec surcharge en fer importante découverte avant 30 ans avec cirrhose, atteinte cardiaque, hypogonadisme, une hémochromatose juvénile (type 2) doit être évoquée.

Enfin, comme évoqué plus haut, l'hémochromatose de type 4 liée à une mutation de la ferroportine doit être évoquée en cas d'hyperferritinémie familiale, coefficient de saturation de la transferrine (sub) normal et discrète anémie.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

Le diagnostic d'une hémochromatose a trois conséquences pratiques dans la prise en charge :

- 1) traiter le patient par la réalisation de saignées ;
- 2) évaluer la sévérité de la maladie ;
- 3) réaliser un dépistage familial.

Traitement par saignées

Une unité de sang (400-500 ml) contient environ 200-250 mg de fer. Le but du traitement par saignées est de normaliser la ferritinémie en l'amenant à un niveau inférieur à 50 ng/ml et le coefficient de saturation de la transferrine en dessous des 30 %. Le nombre de saignées nécessaire pour cela est très variable d'un patient à l'autre en fonction de l'importance de la surcharge en fer et de sa pénétrance (de quelques saignées à des saignées hebdomadaires pendant 2 ans pour certains).

Ensuite, des saignées prophylactiques sont nécessaires pour maintenir la ferritinémie en dessous de 100 ng/ml et le coefficient de saturation en dessous de 50 %⁸, ce qui est atteint généralement par la réalisation de saignées de 400 cc, 4 à 6 fois par an.

Evaluation de la sévérité de la maladie

Le point important est la détection de la cirrhose qui est associée à un risque d'hépatocarcinome de 3 % par an et ce même après la déplétion du fer alors que les patients sans cirrhose ont un excellent pronostic lorsque la déplétion en fer est réalisée.

Lorsque le diagnostic de cirrhose est posé, la réalisation d'une échographie du foie et d'un dosage d'alphafoetoprotéines tous les 6 mois sont nécessaires à vie de façon à pouvoir détecter un hépatocarcinome de petite taille potentiellement plus curable.

Le diagnostic de cirrhose ou de fibrose sévère n'est pas facile à réaliser sur des bases cliniques et biologiques mais est exceptionnel si le patient présente des transaminases normales sans hépatomégalie et une ferritinémie en dessous de 1.000 ng/ml⁹. Ceci fait recommander, dans l'hémochromatose classique HFE type 1, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique dans l'évaluation de la fibrose chez les patients de plus de 40 ans avec une ferritinémie supérieure à 1.000 ng/ml ou des transaminases élevées ou encore une hépatomégalie⁹. A l'inverse, une biopsie hépatique n'est pas justifiée chez les patients plus jeunes, avec une ferritinémie basse et des transaminases normales⁹ car le risque de fibrose est exceptionnel, ne modifiant pas la prise en charge.

Des méthodes d'évaluation non invasives de la fibrose sont actuellement de plus en plus pratiquées en routine notamment pour le diagnostic de cirrhose et dans l'hépatite C et pourraient être prometteuses dans l'hémochromatose.

C'est le cas du *Fibroscan* qui évalue le degré de fibrose en mesurant la propagation d'une onde de basse fréquence à travers le foie (mesure de l'élasticité)^{9,10}. Plus le foie est dur, plus la propagation de l'onde est rapide et l'élasticité hépatique importante. Bien que des résultats prometteurs du *Fibroscan* dans l'hémochromatose ont fait l'objet d'une présentation orale⁹, des études à plus large échelle dans l'hémochromatose sont nécessaires avant de valider cette technique dans cette indication.

Réaliser un dépistage familial

Compte tenu du caractère autosomal récessif, le dépistage doit se faire par la réalisation d'un test génétique dans la fratrie (les plus à risque, avec 1 risque sur 4 d'être atteint) et chez les enfants du probant ou chez le conjoint. Les deux mutations C282Y et H63D sont recherchées. Si une mutation C282Y homozygote ou une mutation composite C282Y-H63D est découverte chez un des membres de la famille, la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine sont réalisés et, en cas d'élévation de ces paramètres, des saignées sont réalisées. Chez les parents du probant, la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine sont réalisés également pour traitement éventuel.

Bien que la réalisation du coefficient de saturation de la transferrine comme test de screening dans une large population pourrait se discuter (faible coût de ce marqueur, fréquence importante de la maladie et possibilité d'un traitement peu coûteux et efficace), ce screening plus large n'est recommandé ni aux Etats-Unis ni en Europe du fait de la pénétrance très variable de la maladie (35 % des homozygotes C282Y n'expriment pas la maladie).

BIBLIOGRAPHIE

1. Delwaide J, Giet D, Lamproye A, Belaiche J : Mise au point d'une hyperferritinémie. *Rev Med Liège* 2006 ; 61 : 329-33

2. Le Page L, Leflon P, Mahevas M *et al.* : Aetiological spectrum of hyperferritinemia. *Rev Med Interne* 2005 ; 26 : 368-73
3. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P : The evaluation of hyperferritinemia : an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 1185-94
4. Zoller H, McFarlane I, Theurl I *et al.* : Primary iron overload with inappropriate hepcidin expression in V162del Ferroportin disease. *Hepatology* 2005 ; 42 : 466-72
5. Camaschella C : Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005 ; 106 : 3710-7
6. Pietrangelo A : Hereditary hemochromatosis : a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2383-97
7. Pietrangelo A : EASL postgraduate course, 2007 : 47-50
8. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R *et al.* : Non invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998 ; 11 : 929-36
9. Adhoute X, Foucher J, Castera L *et al.* : Is liver stiffness measurement useful in genetic hemochromatosis and hepatosiderosis ? *J Hepatol* 2006 ; 44 : A654
10. Langlet Ph, de Suray N, Tresinie M *et al.* : Transient Elastography (Fibroscan) to assess Liver Fibrosis in chronic Liver Diseases : first Belgian Experience. Oral presentation, Belgian Week Gastroenterology. *Gastroenterol* 2007 ; 70 : A27
11. Schmitt B, Golub R, Green R : Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and ferritin level : systemic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 522-36

Correspondance et tirés à part :

P. LANGLET
C.H.I.R.E.C., Clinique E. Cavell
Service de Gastro-entérologie
Rue Edith Cavell 32
1180 Bruxelles

Travail reçu le 23 avril 2007 ; accepté dans sa version définitive le 29 juin 2007.