

Le fer dans tous ses états

Iron's ups and downs

A. Gilles

Département de Médecine Interne, Clinique d'Hémo-Oncologie, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Le fer est un oligo-élément essentiel dont les concentrations extracellulaires et les stocks sont étroitement régulés. L'homéostasie du fer assure un environnement stable dans lequel chaque cellule régule son absorption de fer en fonction de ses besoins.

Ce système est mis à l'épreuve par la disponibilité aléatoire du fer dans l'alimentation, les pertes de fer occasionnelles, les fluctuations de la demande en provenance de processus consommateurs de fer tels que l'érythropoïèse, la croissance, la grossesse et la lactation, mais également par des phénomènes pathologiques entraînant une rétention aberrante de fer par l'organisme menant à une accumulation de fer dans les tissus et à des dysfonctions d'organe. Si une ferritine basse est 100 % spécifique d'un déficit en fer, une ferritine élevée, en revanche, n'est pas toujours synonyme de surcharge.

La carence martiale est un problème pan-ethnique d'autant plus marqué que la population est âgée. L'anémie est le degré ultime de la privation en fer. Lors d'états inflammatoires, on assiste au phénomène de carence martiale fonctionnelle où le fer, bien que présent en quantité suffisante, est rendu indisponible pour l'érythropoïèse.

Une hyperferritinémie peut s'accompagner ou non de surcharge. La valeur seuil de 45 % de saturation de la transferrine est admise pour distinguer les deux situations.

Toutes les causes acquises d'hyperferritinémie doivent être exclues avant de tester l'hypothèse génétique.

Une bonne compréhension des rouages du métabolisme du fer et une utilisation judicieuse des analyses l'explorant sont indispensables à la prise en charge des états de carence et de surcharge martiale.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 328-34

ABSTRACT

Iron is an essential trace metal whose extracellular concentration and stores are efficiently regulated. Systemic iron homeostasis assures a stable milieu in which each cell regulates its iron uptake to meet its own requirements. The system is challenged by variable availability of iron in the diet, by occasional iron losses through bleeding and by the fluctuations in the iron request by iron requiring processes such as erythropoiesis, growth, pregnancy and lactation ; but also by pathologic processes involving aberrant iron retention leading to tissue iron overload and finally to end organ damage.

A low serum ferritin is 100 % specific for iron deficiency ; conversely hyperferritinemia is not a reliable sign of iron overload.

Iron deficiency is a pan-ethnic disorder more prevalent in western and ageing people. Anemia represents the end stage of iron deficiency. During inflammatory states, iron becomes unavailable for erythropoiesis although adequate stores are present. This phenomenon is called functional iron deficiency and is characteristic of anemia of chronic disorders.

Hyperferritinemia may exist in the presence or in the absence of iron overload. A cut off value of > 45 % for transferrine saturation has been suggested to discriminate both settings. All the acquired conditions associated with hyperferritinemia must be excluded before performing genetic testing.

Perfect understanding of iron homeostasis regulation as well as an adequate use of analyses exploring iron metabolism are mandatory for proper clinical management of iron deficiency and overload states.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 328-34

Key words : iron deficiency, hyperferritinemia, iron overload, hepcidin

INTRODUCTION

Le fer est un oligo-élément essentiel dont les concentrations extracellulaires et les stocks sont étroitement régulés. L'homéostasie du fer assure un environnement stable dans lequel chaque cellule régule son absorption de fer en fonction de ses besoins^{1,2}.

Ce système est mis à l'épreuve par la disponibilité aléatoire du fer dans l'alimentation, les pertes de fer occasionnelles, les fluctuations de la demande en provenance de processus consommateurs de fer tels que l'érythropoïèse, mais également par des phénomènes pathologiques entraînant une rétention aberrante de fer par l'organisme.

Si une ferritine basse est 100 % spécifique d'un déficit en fer, une ferritine haute, en revanche, n'est pas toujours synonyme de surcharge

Une bonne compréhension des rouages de ce métabolisme et une utilisation judicieuse des analyses l'explorant sont indispensables à la prise en charge des états de privation en fer et de surcharge martiale.

REGULATION DU METABOLISME DU FER

Le contenu total de fer dans l'organisme est estimé entre 2.000 et 4.000 mg. Il se répartit entre le compartiment érythrocytaire (1.800 mg), les protéines contenant du fer (myoglobine, cytochromes, catalase, etc.) (300 mg), le fer circulant lié à la transferrine (3 à 7 mg). Le reste correspond au fer de stockage sous la forme de ferritine et d'hémosidérine. Ces réserves sont estimées à 1.000 mg chez l'homme mais sont généralement inférieures chez la femme en raison d'une diète moins riche, des pertes menstruelles, des grossesses et des allaitements.

Un organisme humain adulte requiert chaque jour 20 à 25 mg de fer pour la synthèse de l'hémoglobine. La majorité de ce fer est fourni par le recyclage des érythrocytes sénescents au sein du système réticuloendothélial, véritable plaque tournante du métabolisme du fer³.

A l'inverse des diètes orientales, le régime occidental contient du fer (environ 15 mg) sous forme majoritairement hémique (poisson, viande, volaille) dont 30 % sont immédiatement absorbés par un mécanisme spécifique, et du fer sous forme non hémique (végétaux) dont l'absorption médiocre équivaut à 10 % de la dose ingérée. Le fer alimentaire sous sa forme oxydée (Fe^{3+}) doit d'abord être réduit (Fe^{2+}) à la surface de la bordure en brosse intestinale avant d'être pris en charge par un transporteur pour métaux divalents. Divers facteurs intraluminaux affectent le processus d'absorption comme l'acide ascorbique qui offre un climat réducteur propice tandis que les fibres et les tanins l'inhibent.

Le tube digestif absorbe quotidiennement 1 à 2 mg de fer, ce qui compense les pertes équivalentes

occasionnées par la desquamation cellulaire et les pertes sanguines minimales.

Une fois internalisé, le fer est soit stocké au sein de la cellule soit dirigé vers la membrane basolatérale cellulaire où la ferroportine permet au fer de rejoindre le plasma où il est pris en charge par la transferrine après réoxydation. Il n'existe aucune modalité spécifique d'élimination du fer, en revanche son absorption est étroitement contrôlée^{4,5}.

Son métabolisme est équilibré par deux mécanismes régulateurs, l'un à l'échelle systémique, impliquant l'hepcidine et la ferroportine et l'autre à l'échelle cellulaire impliquant des éléments sensibles à la concentration locale en fer.

Tous ces mécanismes impliquent l'interaction de nombreuses protéines pouvant toutes faire l'objet de mutations génétiques et mener à des perturbations plus ou moins marquées de l'absorption du fer^{1,2,5}.

FONCTION ET DOSAGE DES PROTEINES SPECIFIQUES DU METABOLISME DU FER

Un dosage de fer sérique isolé a peu de valeur en soi. Il doit être pratiqué chez un sujet à jeun et confronté aux valeurs de ferritine et de la saturation de la transferrine pour être justement interprété.

- La **transferrine (Tf)** est une protéine qui lie 1 à 2 molécules de Fe^{3+} et en constitue le transporteur plasmatique principal. La Tf peut être dosée par ELISA ou turbidimétrie, la capacité totale de liaison du fer (TIBC) peut être mesurée ou calculée. L'absence complète de Tf est incompatible avec la vie. L'hypotransferrinémie est un désordre récessif rare menant à une anémie sévère et une surcharge parenchymateuse en fer.
- La **saturation de la transferrine (TfSat)** : la Tf circulante est saturée au 1/3 de sa capacité ($Fe/TIBC = 1/3$). La mesure doit en être faite à jeun. La TfSat peut être réduite lors d'une diminution du flux de fer vers le plasma au départ des sites de stockage, comme dans les états de déficit absolu (carence) ou fonctionnels (anémie des désordres chroniques) et dans certains cas plus rares de mutation de la ferroportine. La TfSat est augmentée dans les cas où l'offre en fer est supérieure à la demande tels les états de surcharge acquise ou héréditaire, l'anémie aplastique, les anémies sidéroblastiques, l'érythropoïèse inefficace, les maladies hépatiques engendrant une synthèse réduite de Tf⁴.
- La **ferritine** est une protéine de phase aiguë constituée de 2 sous-unités (légère L et lourde H) disposées en sphère creuse dont la cavité centrale peut héberger 4.500 atomes de fer sous forme atoxique. Une fraction de 60 à 80 % de la ferritine circulante est glycosylée. On dose la ferritine totale par méthode ELISA. Il n'existe pas de kit de référence et le dosage fluctue en fonction des laboratoires, les valeurs normales supérieures

variant en fonction de l'âge et du sexe de l'individu. La ferritinémie reflète relativement bien l'état du contenu de l'organisme en fer (1 ng/ml correspond à 10 mg de fer total). Une ferritine basse est très spécifique d'un déficit en fer tandis qu'une ferritine élevée ne peut être interprétée qu'à la lumière de la saturation de la transferrine et des paramètres inflammatoires afin de faire la différence entre un état de surcharge et un état réactionnel⁴.

- Le **récepteur soluble à la transferrine (sTfr)** est le fruit de l'action des protéases sur le récepteur à la transferrine membranaire lorsque celui-ci n'est pas associé à son ligand, la transferrine diférique. Sa concentration est directement proportionnelle au taux d'érythropoïèse et inversement proportionnelle au contenu tissulaire en fer (peu spécifique). Ce dosage n'est disponible que dans peu de laboratoires. Des auteurs suggèrent que le rapport sTfr/Log10 ferritine oriente vers un authentique état ferriprive s'il est > à 2 et vers une anémie des désordres chroniques s'il est < 1⁶.
- L'**hepcidine** est au cœur des mécanismes de régulation nécessaires au maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme. Son dosage est possible sur des échantillons de plasma et d'urine, toutefois l'analyse n'est pas encore universellement disponible en routine⁵.
- La **protoporphyrine IX** est couplée à un atome de fer pour constituer une molécule d'hème. En situation de privation en fer (absolue ou fonctionnelle), le taux de Zn Protoporphyrine augmente alors que la synthèse de l'hème décroît. Ce dosage peut être utile au diagnostic des états ferriprives mais est moins sensible et spécifique que le dosage de la ferritine.

LES ETATS FERRIPRIVES

Généralités

Le développement d'une carence martiale et sa rapidité d'installation dépendent de l'importance des réserves de fer de l'individu qui elles-mêmes dépendent de son âge, de son sexe, de sa vitesse de croissance et de la différence entre le fer absorbé et le fer éliminé. Les femmes sont davantage prédisposées au développement d'une carence martiale en raison des pertes de sang menstruelles qui peuvent représenter 1 à 2 mg de fer par jour, des grossesses suivies d'allaitement qui nécessitent 800 à 1.000 mg de fer. L'anémie ferriprive est un désordre pan-ethnique présent chez 1 à 2 % des adultes. La prévalence est plus marquée dans les pays en voie de développement et chez les sujets âgés (12 à 17 % des plus de 65 ans). La carence martiale sans anémie est plus fréquente et concerne 11 % des femmes (souvent avant la ménopause) et 4 % des hommes⁷.

La carence martiale se développe suite à des pertes en fer accrues, des apports inadéquats (régime carencé ou défaut d'absorption), ou en raison de besoins accrus (croissance, grossesse, lactation) (tableau).

Tableau : Les causes de carence martiale.

Pertes sanguines :

- pathologie organique
- gastro-intestinales
- gynécologiques
- urinaires (hématurie ou hémoglobinurie)
- pulmonaires (hémorragies alvéolaires)
- muqueuses (télangiectasies)
- hémolyse intravasculaire

Apports diminués :

- diète inadéquate
- compétition avec phytates et le calcium

Besoins accrus :

- croissance
- grossesse et lactation
- usage d'érythropoïétine

Absorption diminuée :

- doit être considérée dans les cas inexplicables ou réfractaires au fer oral
- achlorhydrie
- chirurgie gastrique
- maladie duodénale
- gastrite atrophique
- maladie cœliaque
- infection à *Helicobacter pylori*

Il existe deux formes rares d'anémie ferriprive réfractaire à la supplémentation martiale. Ces désordres sont dus à des mutations de la matriptase et du transporteur membranaire DMT1^{1,2,4}.

Le *pool* ferrique destiné à l'érythropoïèse est extrêmement préservé. Lorsqu'une carence se développe, les stocks sont d'abord déplétés ; l'anémie constitue le stade ultime de la privation en fer.

Diagnostic des états ferriprives

Le *gold standard diagnostic* de la carence martiale est l'estimation des stocks médullaires en fer par une coloration de Perls. Ceci n'est guère plus utilisé.

Un fer sérique abaissé isolé est peu informatif. Une ferritinémie inférieure à 12 ng/ml est 100 % spécifique d'un déficit en fer mais la sensibilité est faible. Pour parler de privation en fer, la littérature reconnaît des valeurs seuil de 30 ng/ml et 41 ng/ml. Une TfSat de moins de 15 % désigne un état ferriprive avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 65 %⁸.

On décrit classiquement l'anémie des états ferriprives comme hypochrome microcytaire. Toutefois, dans les pays occidentaux, nombre de patients authentiquement carencés ont une morphologie érythrocytaire normale (40 % des cas). Les diagnostics différentiels principaux d'une anémie hypochrome microcytaire sont la thalassémie et l'anémie inflammatoire ; dans ces deux cas de figure, la ferritine est généralement élevée⁸.

Le contexte clinique et les paramètres inflammatoires constituent une aide importante au diagnostic différentiel.

La carence martiale fonctionnelle

Un climat inflammatoire entraîne une sécrétion accrue d'hepcidine, responsable d'une diminution de l'absorption intestinale de fer et d'une séquestration de fer à l'intérieur des macrophages, le rendant indisponible pour l'érythropoïèse. C'est ce que l'on désigne comme carence fonctionnelle.

Le tableau classique est celui d'une anémie légère à modérée, normo voire microcytaire non régénérative avec un fer sérique bas, une ferritine élevée et une TfSat usuellement normale (20 % des patients ont une TfSat basse, bien que seulement 25 % de ceux-ci soient réellement déficients en fer).

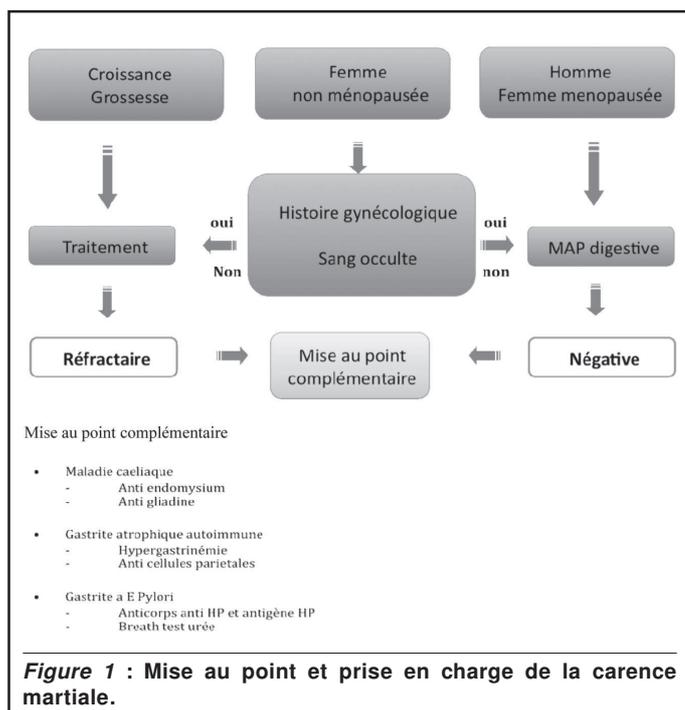
La ferritine constituant une protéine de phase aiguë, son dosage représente une aide peu fiable au diagnostic d'une carence martiale dans les états inflammatoires. Dans ces situations, une ferritine inférieure à 100 ng/ml est fort suggestive d'un déficit en fer.

La littérature recommande le rapport STfR/Logferritine pour discriminer entre les états de carence martiale absolue et fonctionnelle. Malheureusement, le dosage du sTfR n'est pas disponible dans tous les laboratoires belges⁶.

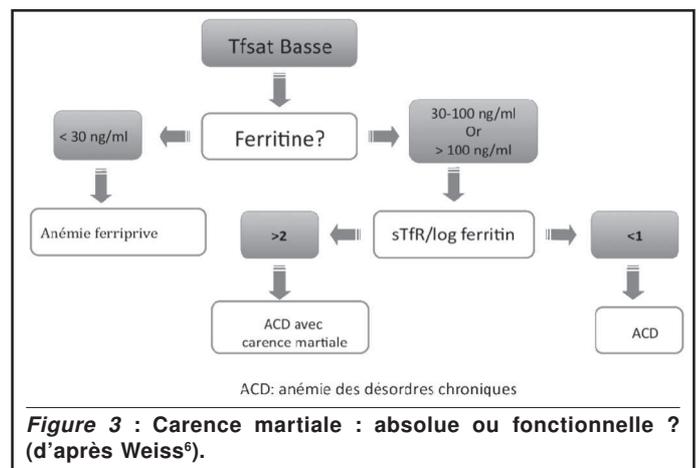
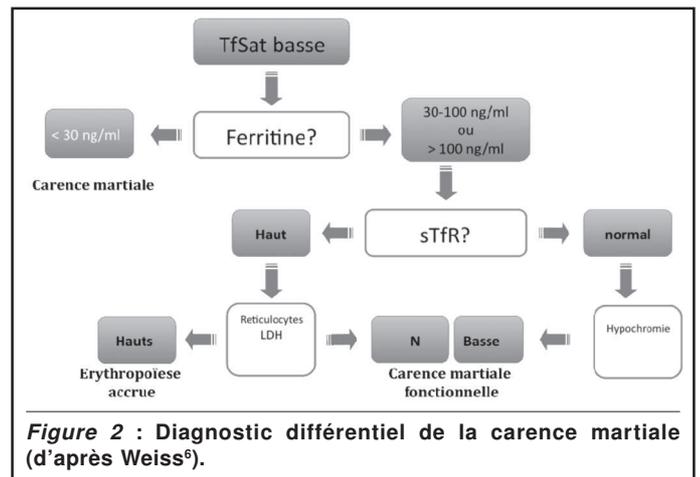
Mise au point des états ferriprives

L'algorithme de mise au point d'un état ferriprive est proposé dans la figure 1. Notons que chez la femme en période reproductive exempte de symptômes digestifs, les pertes menstruelles et liées aux grossesses antérieures sont admises par défaut comme étant responsables de la carence.

L'aide au diagnostic différentiel entre carence



absolue et fonctionnelle est reprise dans les figures 2 et 3.



Traitement des états ferriprives

Le traitement d'une carence martiale implique la suppression de la cause, la correction de l'anémie et la correction des stocks en fer. En cas de traitement oral, les formulations de fer ferreux doivent être privilégiées et le traitement doit être maintenu 6 à 8 semaines afin de, non seulement, corriger l'anémie mais aussi restaurer les réserves de l'organisme. Les formulations intraveineuses sont à réserver aux anémies ferriprives intolérantes ou réfractaires au fer oral. Le fer intramusculaire n'est plus indiqué et relève de la mauvaise pratique⁴. Il est à présent bien établi que la carence martiale sans anémie peut rendre compte d'une fatigue importante ; sa mise au point et son traitement sont indiqués à l'instar des anémies ferriprives⁹.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES HYPERFERRITINEMIES

Si une ferritine basse est hautement spécifique d'une carence martiale, une hyperferritinémie est toujours pathologique mais pas nécessairement indicative d'un état de surcharge.

Le clinicien aura à cœur de procéder à un

diagnostic différentiel rigoureux car si le fer est essentiel à quantité de processus physiologiques, son accumulation catalyse la génération de radicaux libres d'oxygène extrêmement délétères pour les tissus.

Avec ou sans surcharge ?

Il faudra discriminer entre les hyperferritinémies sans ou avec surcharge et, dans ce dernier cas, entre les surcharges acquises et les surcharges primaires.

Les valeurs normales supérieures de ferritine varient en fonction de l'âge de l'individu et de son sexe. On considère comme pathologique une ferritine supérieure à 200 ng/ml chez la femme et 300 ng/ml chez l'homme¹⁰.

Une TfSat dosée à jeun supérieure ou égale à 60 % chez l'homme ou à 50 % chez la femme permet de dépister les patients en surcharge avec une précision de 90 %. Aux fins d'améliorer le diagnostic des états de pléthore, l'*American Association for the Study of Liver diseases* propose une valeur seuil de 45 % de TfSat et de 200 ng/ml de ferritine chez l'homme et 150 ng/ml chez la femme¹¹.

Les hyperferritinémies sans surcharge

En présence d'une hyperferritinémie avec une TfSat < 45 %, il convient d'exclure un état inflammatoire, un processus cytolytique (hépatites aiguës et chroniques, néoplasique, lytique traumatique), un trouble du métabolisme glucidique (car l'état hyperglycémique peut augmenter la fraction glyquée de la ferritine et prolonger sa persistance plasmatique), une maladie du macrophage (thésaurismoses macrophagiques, maladie de Still, syndrome d'activation macrophagique, ...), une consommation importante de boissons alcoolisées, une dysthyroïdie. S'il existe une histoire familiale de cataracte juvénile, il conviendra d'exclure une mutation de la sous-unité L de la ferritine que l'on retrouve dans le très rare syndrome hyperferritinémie/cataracte¹².

A la croisée des chemins : l'hépatosidérose dysmétabolique

L'hépatosidérose dysmétabolique associe une surcharge hépatique en fer isolée d'origine peu claire et une résistance à l'insuline. La saturation de la transferrine est usuellement normale tandis que la ferritinémie est modérément élevée (souvent en-dessous de 1.000 ng/ml). Les patients présentent généralement hypertension, obésité abdominale, dyslipidémie et diabète. Il est suggéré, qu'outre les mesures hygiéno-diététiques, quelques saignées sont susceptibles de restaurer une meilleure sensibilité à l'insuline¹³.

Les hyperferritinémies avec surcharge

Lorsque la ferritine est élevée et que la TfSat est > à 45 %, il faut d'abord exclure les surcharges

acquises.

Les dysérythropoïèses et les anémies hémolytiques chroniques génèrent une chute de la synthèse d'hepcidine et une absorption entérique excessive de fer.

Les patients nécessitant des transfusions itératives dans ce cadre souffrent tôt ou tard de surcharge martiale. Chaque unité de globules rouges concentrés représente un apport de 200 à 250 mg de fer que l'organisme est incapable d'utiliser ou d'éliminer. Le fer excédentaire est stocké dans le système réticulo-endothélial dont les capacités sont rapidement dépassées. Il s'ensuit alors une surcharge systémique où le foie et le cœur sont les deux organes principalement atteints.

Chez les patients anémiques, les saignées sont contre-indiquées ; une mise en œuvre proactive de traitements chélateurs du fer est recommandée au-delà de 10 U transfusées et/ou si la ferritine atteint 1.000 ng/ml. Une politique de chélation efficace prolonge la survie et la qualité de vie des patients polytransfusés¹⁴.

Quantité d'hépatopathies chroniques se compliquent d'hyperferritinémie avec surcharge. A l'avant-plan, on retrouve la maladie alcoolique du foie mais aussi les hépatites chroniques (HCV en particulier) et les cirrhoses de toute origine.

Le bon usage des analyses génétiques

Ce n'est qu'une fois que toutes les conditions acquises ont été envisagées et éliminées qu'il est opportun de tester l'hypothèse génétique. Un algorithme est proposé dans la figure 4.

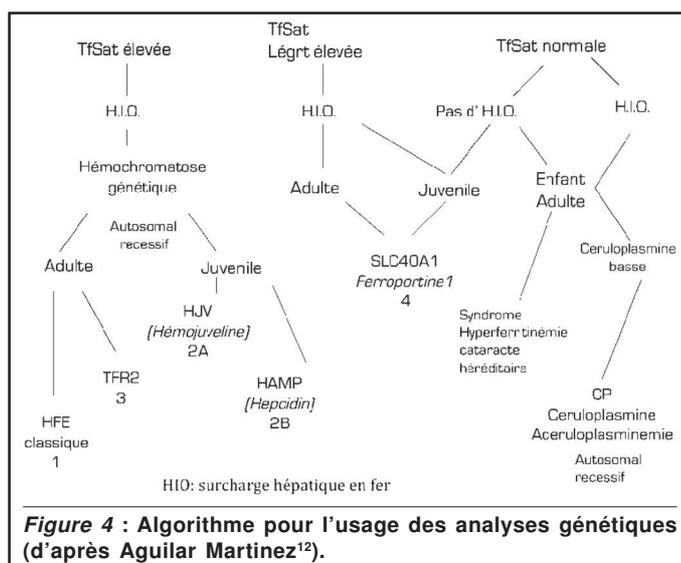


Figure 4 : Algorithme pour l'usage des analyses génétiques (d'après Aguilar Martinez¹²).

Les hémochromatoses héréditaires (HH) sont un groupe de maladies caractérisées par une surcharge tissulaire en fer d'origine génétique³.

- L'hémochromatose classique de type 1 en est la forme la plus commune. Ce désordre autosomique

récessif est fréquemment et exclusivement rencontré dans les populations européennes. La prévalence de la prédisposition génétique est de 1/200-1/1.000 mais la pénétrance est faible et son expression phénotypique variable. Les formes sévères de la maladie sont rares. La maladie est due à une mutation majeure du gène *HFE* qui mène à une hypohepcidinémie. Les corrélations génotype/phénotype sont variables. Les patients homozygotes C282Y sont candidats à développer une surcharge en fer ; 60 % des hétérozygotes composés C282Y/H63D développent une surcharge en fer intermédiaire ; les hétérozygotes C282Y/Wt ou H63D/Wt ainsi que les homozygotes H63D ne sont pas exposés à un risque élevé de développer une surcharge en fer, toutefois ceux d'entre eux qui développent le phénotype doivent être considérés comme atteints d'HH et traités comme tels¹⁵. Les hommes sont plus souvent cliniquement affectés que les femmes. La maladie clinique débute entre 30 et 50 ans. On ne rencontre plus guère le tableau classique associant une fatigue chronique, une mélanodermie et une atteinte sévère hépatique, pancréatique, cardiaque, hypophysaire et ostéoarticulaire. De nombreux centres proposent à présent une quantification très fiable du contenu hépatique en fer par résonance magnétique¹⁶. La biopsie hépatique est le test diagnostique définitif pour quantifier le degré de surcharge hépatique en fer et en apprécier les conséquences (fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire, ...). Elle n'est pas indiquée chez tous les individus. Les facteurs prédictifs indépendants de fibrose, voire de cirrhose hépatique, sont une surconsommation d'alcool, une ferritine supérieure à 1.000 ng/ml et une altération des transaminases. Lorsque ces facteurs sont présents, il est opportun de référer le patient pour réalisation d'une biopsie¹¹. Le contenu cardiaque en fer ne peut être prédit par la ferritinémie ou le contenu hépatique en fer. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche effondrée signe un dommage tissulaire avancé. Une technique de résonance magnétique fournit un outil fiable pour dépister la surcharge cardiaque à l'état présymptomatique¹⁷. Le traitement consiste en des phlébotomies répétées qui sont effectuées initialement de manière hebdomadaire. Dès que le taux de ferritine devient inférieur à 50 microg/l, les phlébotomies sont effectuées tous les 1 à 3 mois. L'hémochromatose de type 1 a un bon pronostic et les patients présentent une espérance de vie normale à condition qu'ils aient reçu un traitement suffisamment tôt, avant le développement de complications viscérales sévères comme une cirrhose, un cancer du foie, un diabète insulino-dépendant et une cardiomyopathie¹⁸.

- L'hémochromatose de type 2 (hémochromatose juvénile) est la forme la plus précoce et la plus sévère d'HH. Il en existe moins de 100 cas décrits et avec une distribution géographique large. La maladie touche les deux sexes et débute avant l'âge de 30 ans. Les symptômes sont identiques à l'HH classique. On distingue deux types d'hémo-

chromatose juvénile transmis selon un mode autosomique récessif. Le type 2A, est dû à des mutations du gène codant pour l'hémojuvéline (*HJV*) et le type 2B est dû à des mutations du gène codant pour l'hepcidine (*HAMP*). Ces mutations entraînent un déficit total ou majeur en hepcidine. Le traitement fait appel à des phlébotomies répétées, parfois combinées à une thérapie de chélation du fer. Le traitement, démarré tôt et de manière intensive, permet d'améliorer significativement un pronostic effroyable, en particulier au niveau cardiaque¹⁹.

- L'hémochromatose de type 3 est due à des mutations du gène du récepteur-2 de la transferrine (*TFR2*). C'est un désordre très rare qui s'observe chez les adultes et les adolescents dont la clinique évoque l'HH classique¹².
- L'hémochromatose de type 4 (également appelée maladie de la ferroportine) est rare, mais plus fréquente que les hémochromatoses de type 2 ou 3. Elle est due à des mutations dominantes du gène *SLC40A1* qui code pour la ferroportine (FPN). La forme A de la maladie est associée à une TfSat normale ou basse La forme B présente une TfSat élevée¹².
- L'acéruloplasminémie est un désordre génétique récessif rare de l'adulte lié à une mutation du gène de la céruloplasmine. Le tableau clinique comprend une anémie, une dégénérescence rétinienne, un diabète, une surcharge hépatique en fer et des troubles génétiques complexes. La céruloplasmine faisant défaut, le fer ne peut plus être oxydé pour sortir des cellules. On comprendra dès lors que le fer sérique soit bas, la TfSat normale contrastant avec une ferritine sérique élevée. Le traitement fait appel à des agents chélateurs. Le pronostic est d'autant meilleur que le traitement est initié tôt²⁰.

CONCLUSION

La carence martiale et les hyperferritinémies ont longtemps été banalisées en raison de leur fréquence et de l'élucidation imparfaite des mécanismes qui les sous-tendent.

Ces dernières années, des travaux de recherche ont mis à jour les rouages de l'homéostasie du fer, permettant d'envisager ces désordres sous un angle nouveau.

Aujourd'hui, ce domaine sort du champ de la recherche fondamentale pour apporter au lit du patient les outils théoriques et pratiques nécessaires à sa bonne prise en charge mais aussi des perspectives thérapeutiques jusqu'alors insoupçonnées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ganz T : Iron homeostasis : fitting the puzzle pièces together. *Cell Metabolism* 2008 ; 7 : 288-90
2. Hentze M, Muckenthaler M, Galy B, Camaschella C : Two to tango : regulation of mammalian iron. *Metabolism Cell* 2010 ; 142 : 2-16

3. Pietrangelo A : Hereditary hemochromatosis : a new look at an old disease. *NEJM* 2004 ; 350 : 2383-97
4. Johnson-Wimbley T, Graham D : Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Ther Adv Gastroenterol* 2011 ; 4 : 177-84
5. Ganz T, Nemeth E : Hpcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011 ; 62 : 13.1-13.14
6. Weiss G, Goodnough LT : Anemia of chronic disease. *NEJM* 2005 ; 352 : 1011-23
7. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD *et al.* : Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997 ; 277 : 973
8. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M *et al.* : Laboratory diagnosis of iron deficiency : an overview. *J Gen Intern Med* 1992 ; 7 : 145
9. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C *et al.* : Intravenous iron for the treatment of fatigue in non anemic premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011 ; 118 : 3222
10. Edwards CQ, Hushner JP : Screening for hemochromatosis. *NEJM* 1993 ; 328 : 1616
11. Bacon BR, Adams PC, Kowdlay KV *et al.* : Diagnosis and management of hemochromatosis : Practice guideline from the American Association for the Study of liver diseases. *Hepatology* 2011 ; 54 : 328
12. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P : The evaluation of hyperferritinemia : an updated strategy based on advances in genetic testing. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 1185-94
13. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y : A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997 ; 349 : 95-7
14. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD : How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012 ; 120 : 3657-69
15. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P *et al.* : Phenotypic expression of HFE mutations : a French study of 1110 unrelated iron-loaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 372
16. Jensen PD : Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004 ; 124 : 697
17. Anderson LJ, Holden S, Davis B *et al.* : Cardiovascular T2*-Star(T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 2171
18. Brissot P : Orphanet 2010 [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=16910&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hemochromatose-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hemochromatose-type-1&title=Hemochromatose-type-1&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=16910&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hemochromatose-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hemochromatose-type-1&title=Hemochromatose-type-1&search=Disease_Search_Simple)
19. Brissot P : Orphanet 2010. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=79230
20. Miyajima H : Orphanet 2010. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=48818

Correspondance et tirés à part :

A. GILLES
 C.H.U. Saint-Pierre
 Département de Médecine Interne, Clinique
 d'Hémato-Oncologie
 Rue Haute 322
 1000 Bruxelles
 E-mail : agilles@ulb.ac.be

Texte reçu le 30 avril 2013 ; accepté dans sa version définitive le 12 juillet 2013.