



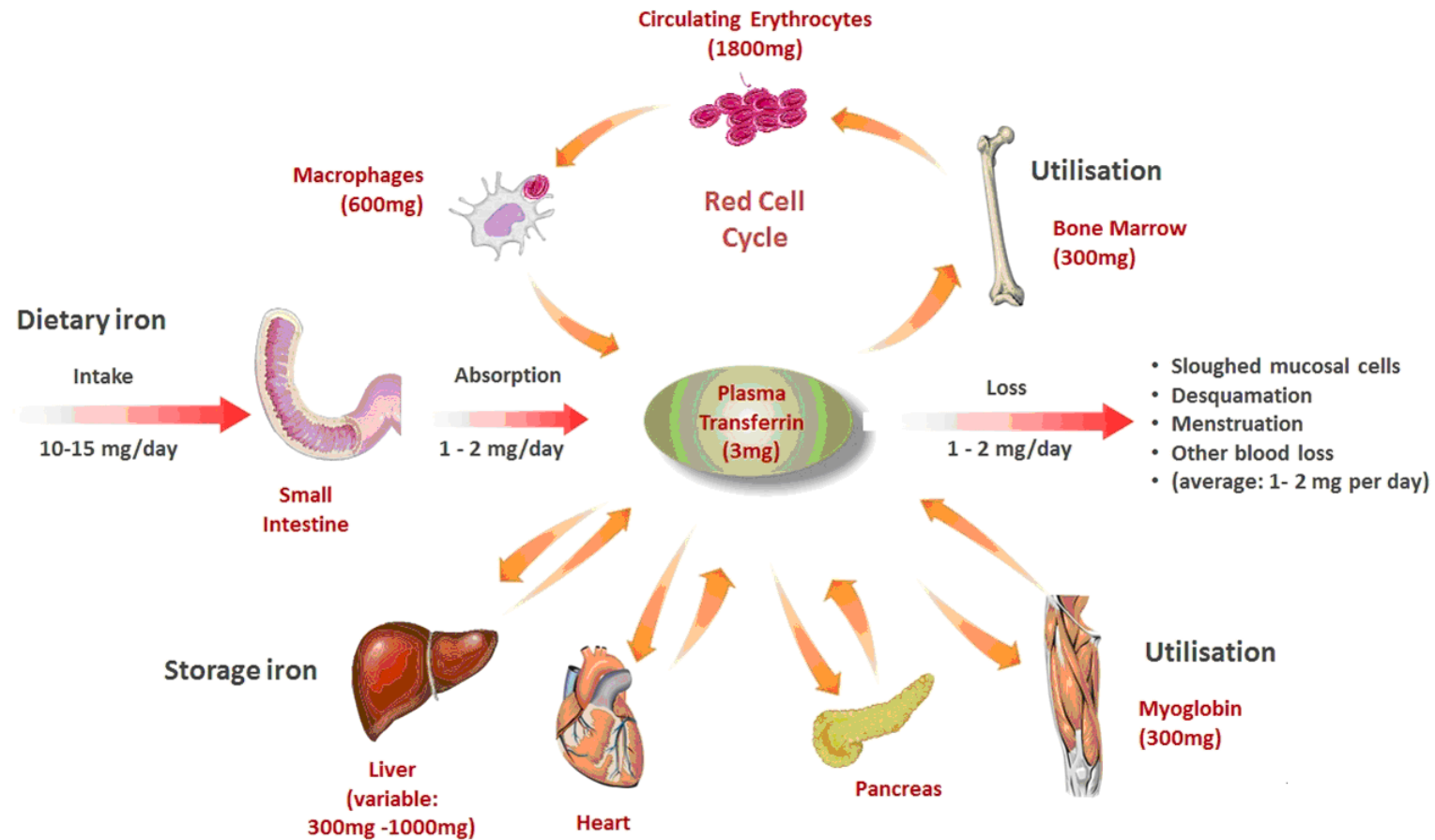
HYPERFERRITINEMIES

Luc Montfort

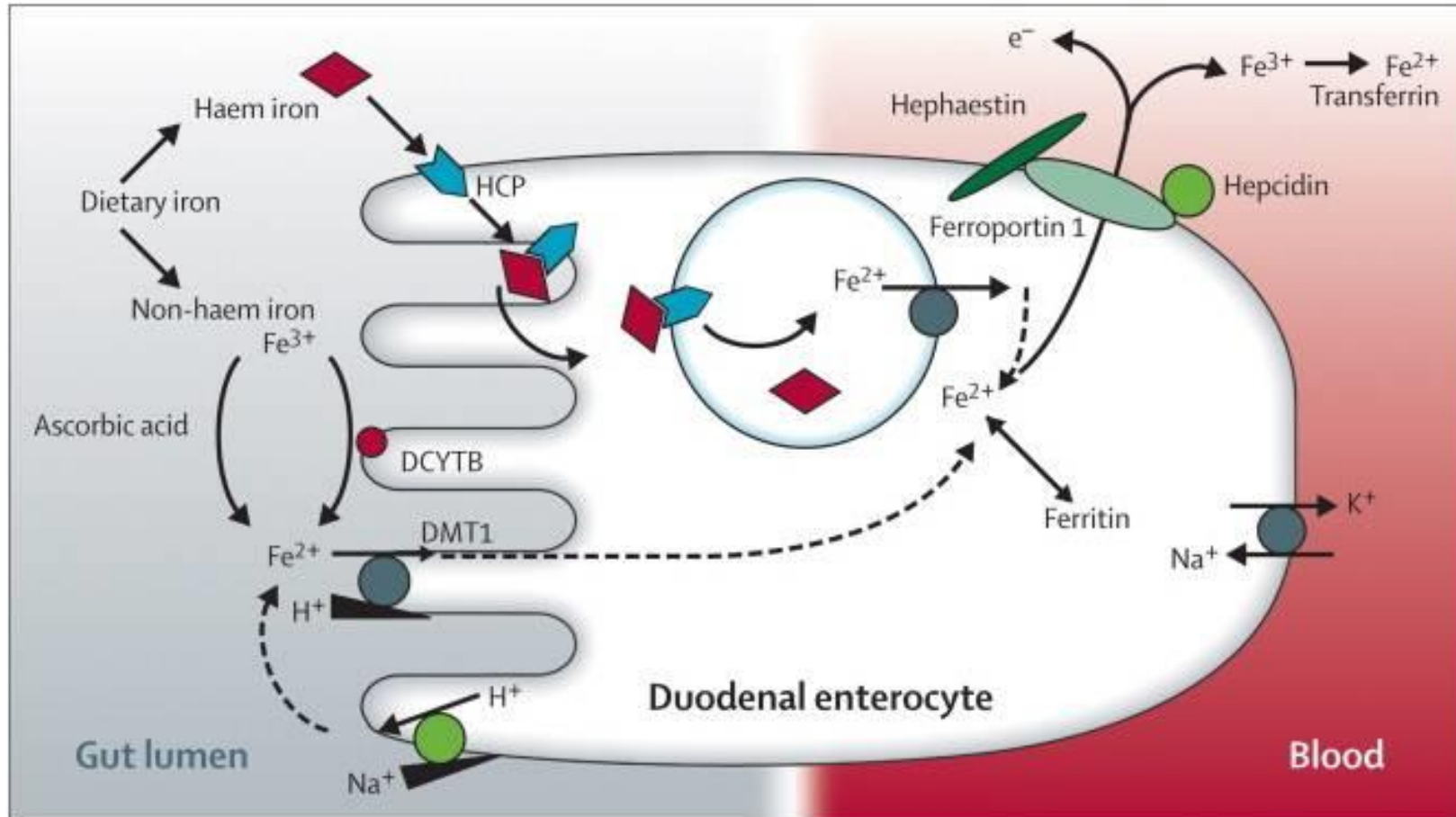
PLAN

- Métabolisme du fer
- Etiologies de hyperferritinémies
- Bilan d'une hyperferritinémie
- Diagnostic d'une surcharge en fer
- Diagnostic différentiel d'un hyperferritinémie
- Questions
- Utilités du dosage de la ferritine

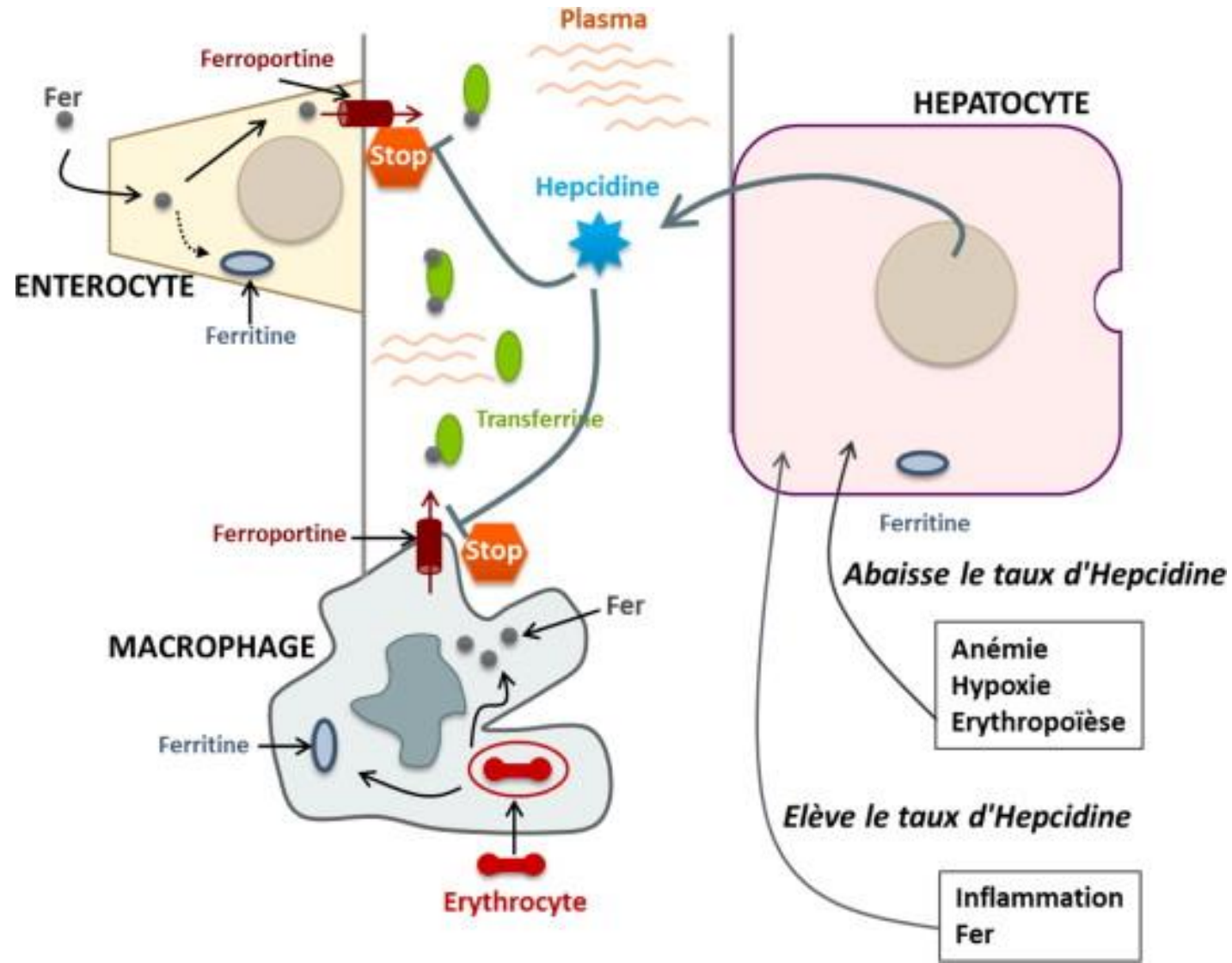
Métabolisme du fer



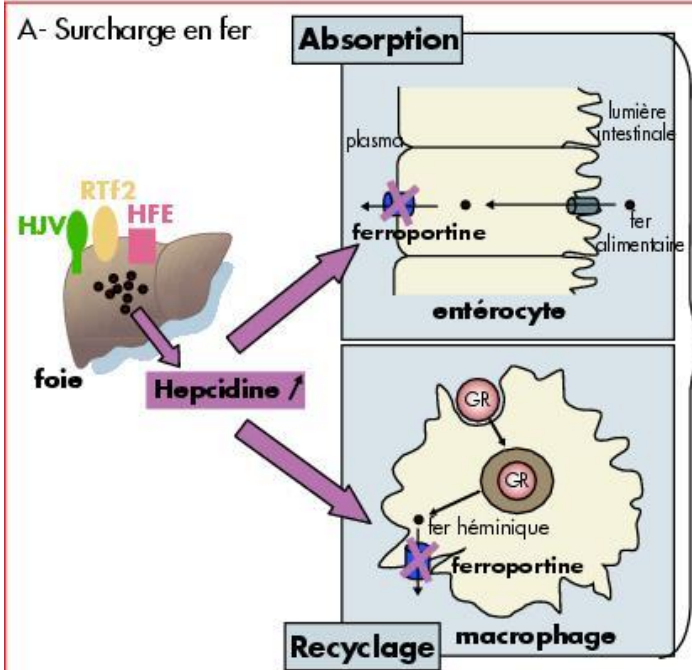
ABSORPTION INTESTINALE



METABOLISME DU FER

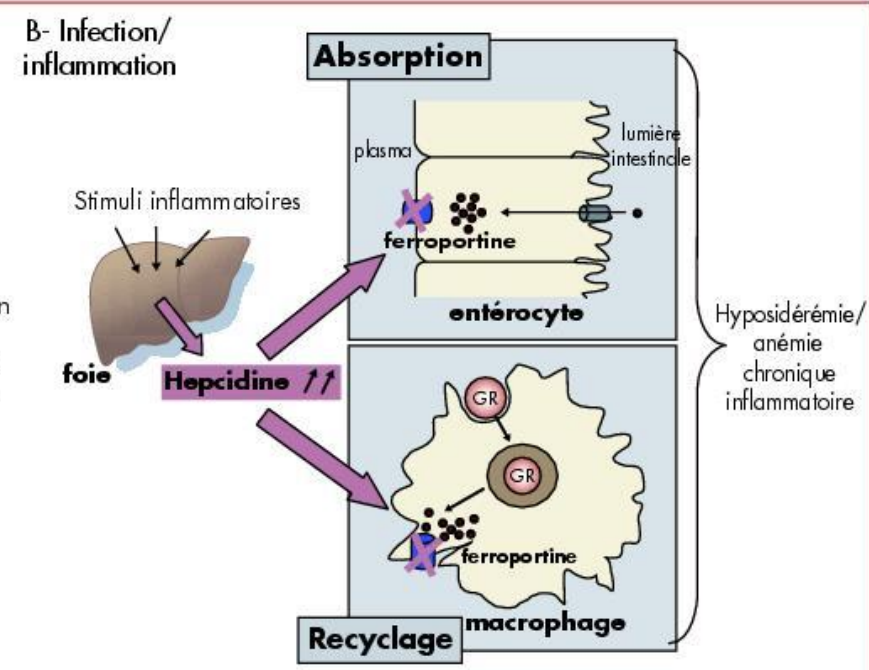


A- Surcharge en fer

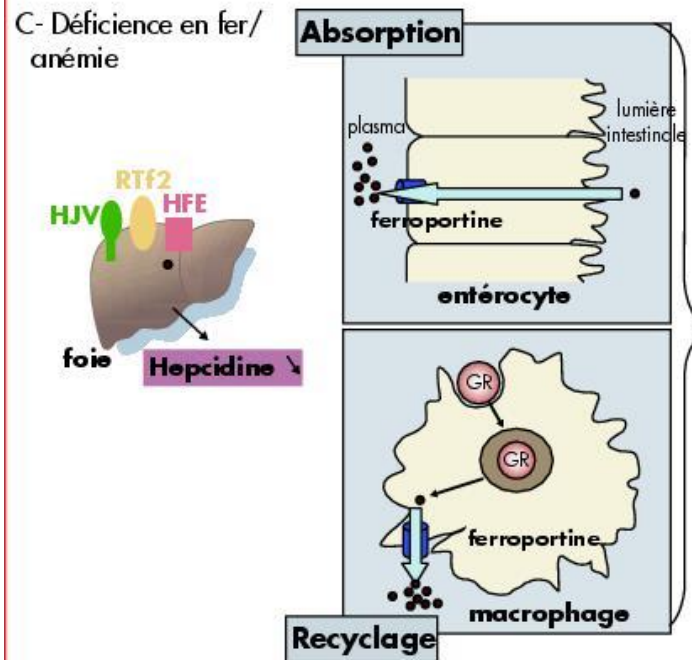


Réduction des apports de fer

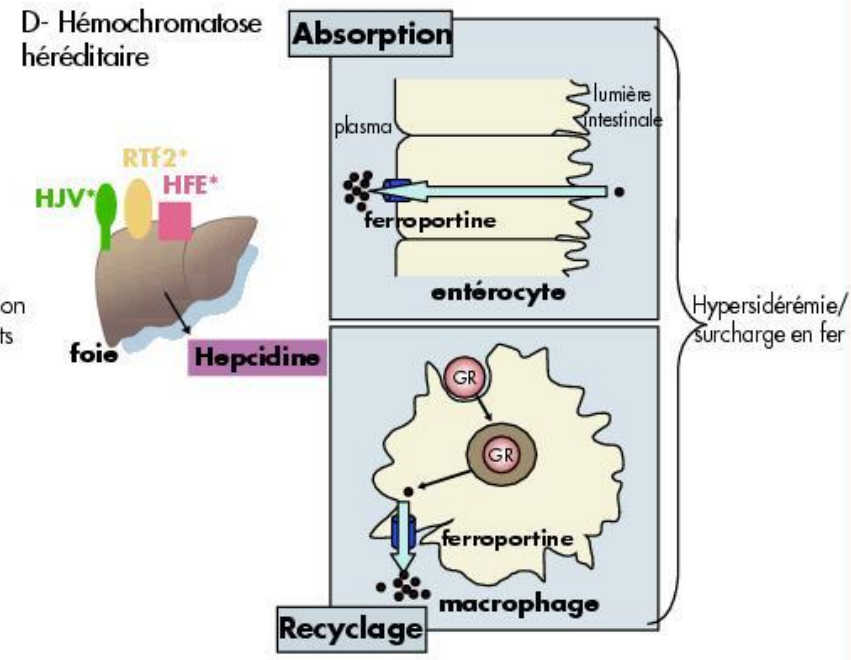
B- Infection/ inflammation



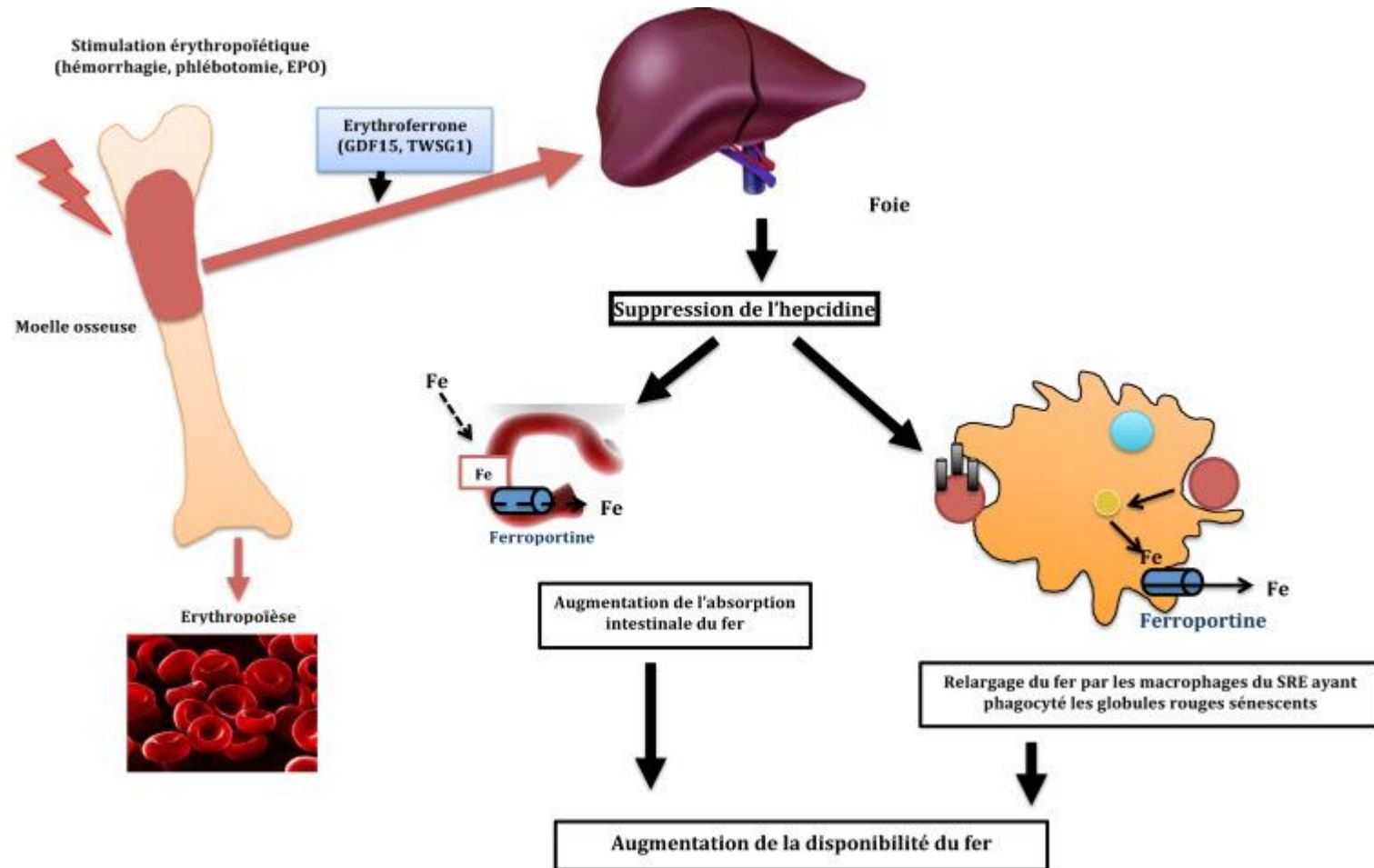
C- Déficience en fer/ anémie



D- Hémochromatose héréditaire



METABOLISME DU FER



HYPERFERRITINEMIE

- Valeurs normales
 - homme : $> 300 \mu\text{g/l}$
 - femme : $> 200 \mu\text{g/l}$
- 13 % des biologies usuelles ont une hyperferritinémie
- Surcharge en fer?

ETIOLOGIES

- 4 causes principales (90%)
 - alcoolisme
 - inflammation
 - cytolyse
 - syndrome métabolique

Alcool et ferritine

- 40 à 70% des consommateurs chroniques d'alcool
- Non proportionnel à la quantité de la consommation
- 85% des cas : ferritine <1.000 et TS normale
- 15% des cas : ferritine >1.000 et TS > 60%
- Mécanismes :
 - augmentation de la synthèse de ferritine
 - diminution de la synthèse d'hepcidine
 - induction de lésions hépatiques
- La surcharge hépatique en fer est modérée
- Normalisation après 6 semaines d'arrêt

Syndrome inflammatoire et ferritine

- Toute inflammation augmente la ferritine
- TS diminuée ou normale
- Mécanismes :
 - IL6 : libération de ferritine
 - stimulation d'hepcidine
- Cas particuliers

CYTOLYSE ET FERRITINE

- Association à une augmentation des transaminases
- Cytolyse hépatique
 - hépatite aiguë ou chronique
 - TS fréquemment augmentée
 - pas de surcharge hépatique associée sauf alcool, C282Y hétéro
- Cytolyse musculaire

Syndrome métabolique et ferritine

- Ferritine comprise entre 500 et 1.000
- La TS est normale
- La surcharge hépatique est modérée $< 150\mu\text{M/gr}$ foie (nle : $36\mu\text{M/gr}$)
- Association à une fibrose hépatique si transaminases augmentées

Tableau 2. Définition de consensus du syndrome métabolique.

Obésité androïde	Tour de taille variable selon l'ethnie En Europe, homme ≥ 94 cm, femme ≥ 80 cm
Triglycérides	$\geq 1,7$ mmol/L (1,50 g/L)
HDL cholestérol	$< 1,03$ mmol/L (0,40 g/L) chez l'homme $< 1,29$ mmol/L (0,40 g/L) chez la femme (ou traitement anti-lipidique)
HTA	Pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg Pression artérielle diastolique ≥ 85 mmHg (ou traitement anti-hypertenseur)
Glycémie à jeun	$\geq 5,6$ mmol/L (1,0 g/L) (ou diagnostic préalable de diabète de type II)

5° cause : hémochromatose

- Maladie autosomale récessive
- Mutation homozygote C282Y/C282Y au niveau du gène HFE
- Fréquence en France : 0,2 à 0,5 %
- Retrouvée chez 3% d'une population ayant une hyperferritinémie
- Pénétrance 20 à 50 %
- Autre mutation : H63D

Hémochromatose

- Ferritine entre 300 et > 1.000
- TS $> 50\%$ toujours et souvent $> 80\%$
- Asymptomatique
- Symptômes
 - mélanodermie
 - diabète
 - cardiomyopathie
 - atteinte rhumatismale
 - hypogonadisme

Hémochromatose et surcharge en fer

- Mutation C282Y/C282Y

le taux de ferritine reflète la surcharge en fer

si absence hépatomégalie

ferritine < 1.000

transanulés

pas de risque de fibrose hépatique

si ferritine > 1.000

transanormales

plaquettes < 150.000

risque de cirrhose > 80%

Hémochromatose et surcharge en fer

- Mutation H63D
 - homozygote : 2%
 - hétérozygote : 23%
 - pas de surcharge en fer significative
- Hétérozygotes composites C282Y/h63D
 - rare signes de surcharge : 0.5 à 2%
 - ferritine < 500

HYPERFERRITINEMIES : CAUSES RARES

- Porphyrie cutanée tardive
- L ferritine – cataracte
- Hyperthyroïdie
- Pathologies malignes
- Maladie de Gaucher
- Affections hématologiques
 - maladies congénitales : érythroblastopénie, dysérythropoïèse, drépanocytose, thalassémie, anémies hémolytiques corpuscul
 - maladies acquises :MDS, transfusions répétées
- Autres maladies génétiques : HFE 2 3 4, acéruloplasmine

Tableau 3. Maladies génétiques et surcharge en fer.

	Gène	Transmissio n	Coefficient de saturation	Âge d'expressio n clinique
Hémochromatose HFE-1	<i>HFE</i>	A-R	↗	> 30 ans
Hémochromatoses juvéniles HFE-2	<i>Hémojuveline (HJV)</i>	A-R	↗	< 30 ans
	<i>Hepcidine (HAMP)</i>	A-R	↗	< 30 ans
Hémochromatose HFE-3	<i>Récepteur de la transferrine de type 2</i>	A-R	↗	≥ 30 ans
Hémochromatose HFE-4	<i>Ferroportine</i>	A-D	Normal	> 30 ans (sujets noirs)
Acéruloplasmine	<i>Céruloplasmine</i>	A-R	Normal	> 30 ans

HYPERFERRITINEMIES MAJEURES > 10.000

- Syndrome d'activation macrophagique.
- Maladie de Still.
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides.
- Choc septique.

pas de surcharge en fer

Tableau 1. Étiologies des hyperferritinémies

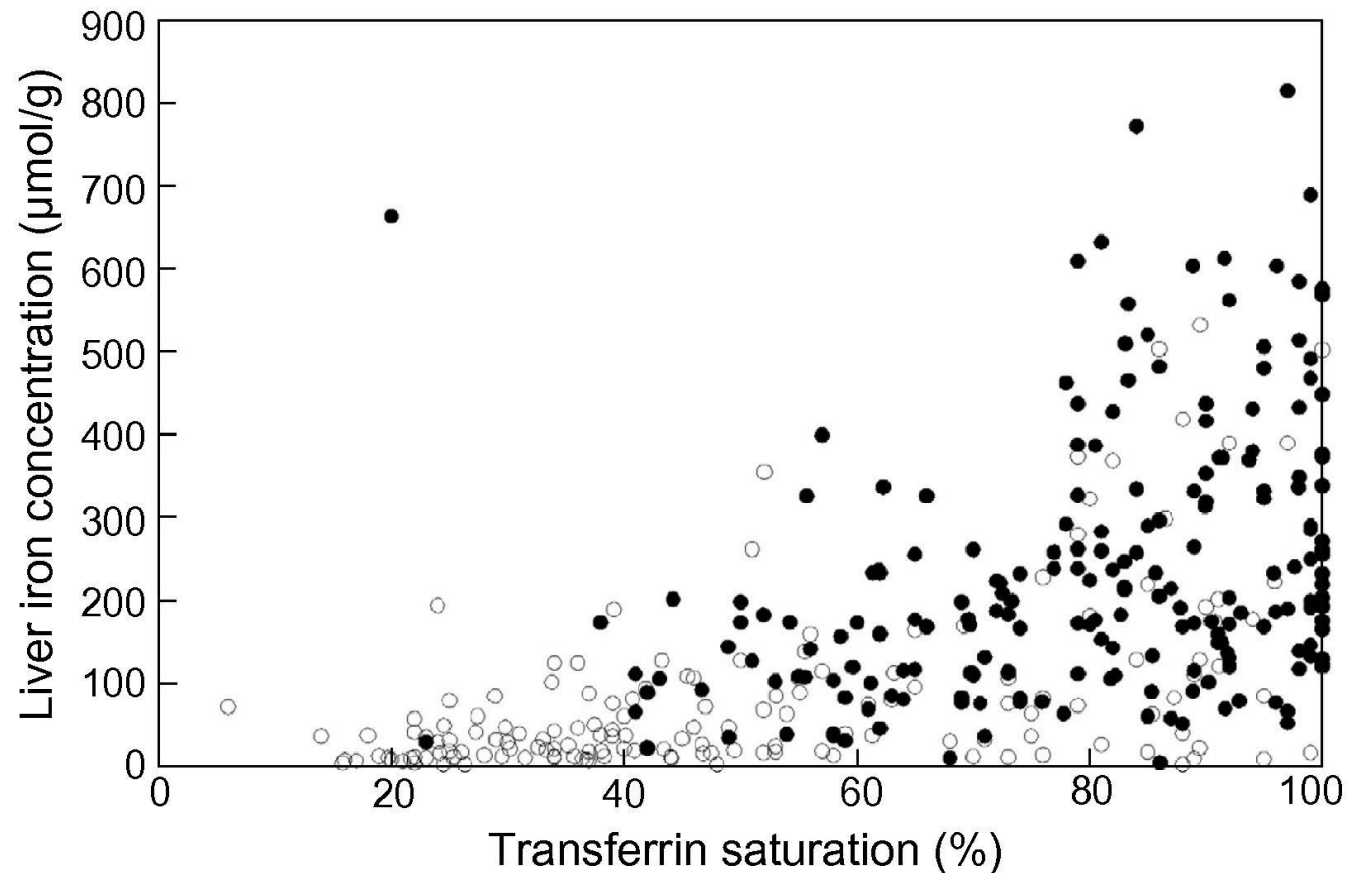
Avec surcharge en fer	Sans surcharge en fer
Hémochromatose (HFE-1 et les autres)	Syndrome inflammatoire
Mutation de la ferroportine	Cytolyse (foie, muscle)
Acéruloplasmine	Cancers et hémopathies
Dysérythropoïèse compensée	Alcoolisme chronique
Transfusions répétées+++	Syndrome métabolique
Hépatopathies chroniques	Hyperthyroïdie, diabète
Porphyrie cutanée tardive	Maladie de Gaucher
Syndrome métabolique	Syndrome d'activation macrophagique
	Maladie de Still
	L-ferritine avec ou sans cataracte

BILAN D'UNE HYPERFERRITINEMIE

- Anamnèse y compris familiale, examen clinique, BMI
- Hémogramme, signes biologiques d'hémolyse
- CRP
- Bilan hépatique
- **Saturation de la transferrine**
- Glycémie
- Lipidogramme

DIAGNOSTIC D'UNE SURCHARGE EN FER

- Saturation de la transferrine

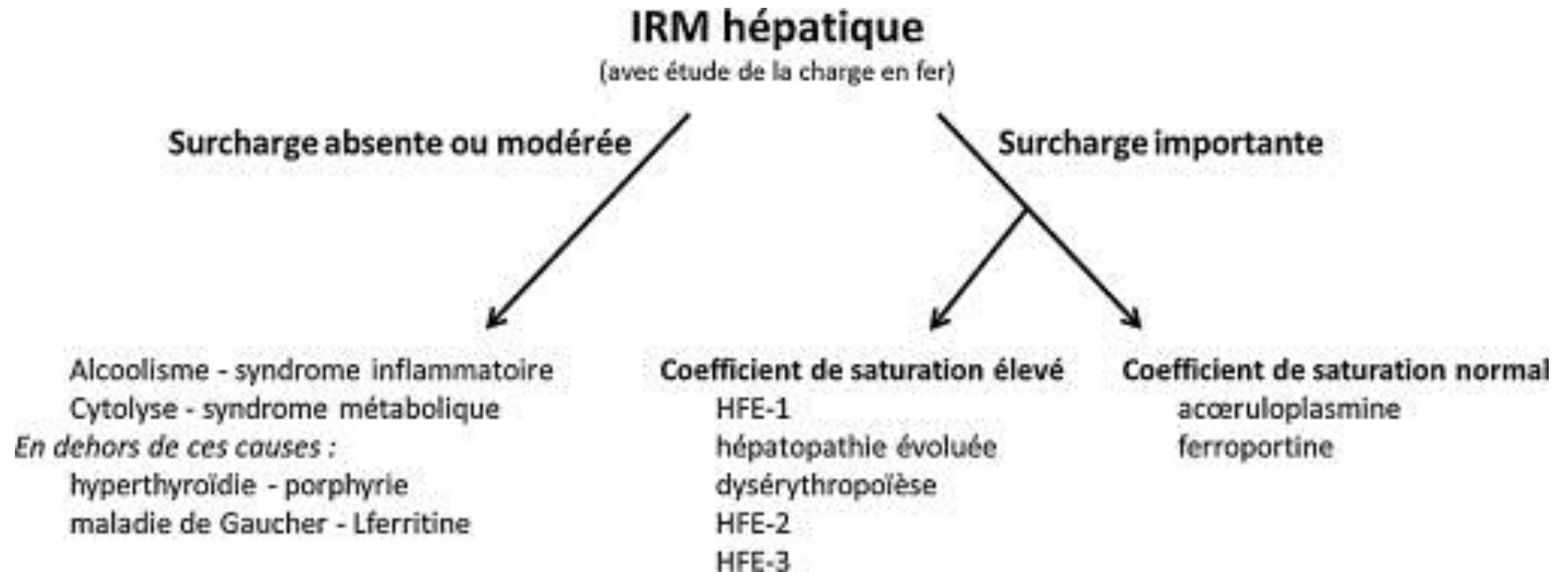


RMN

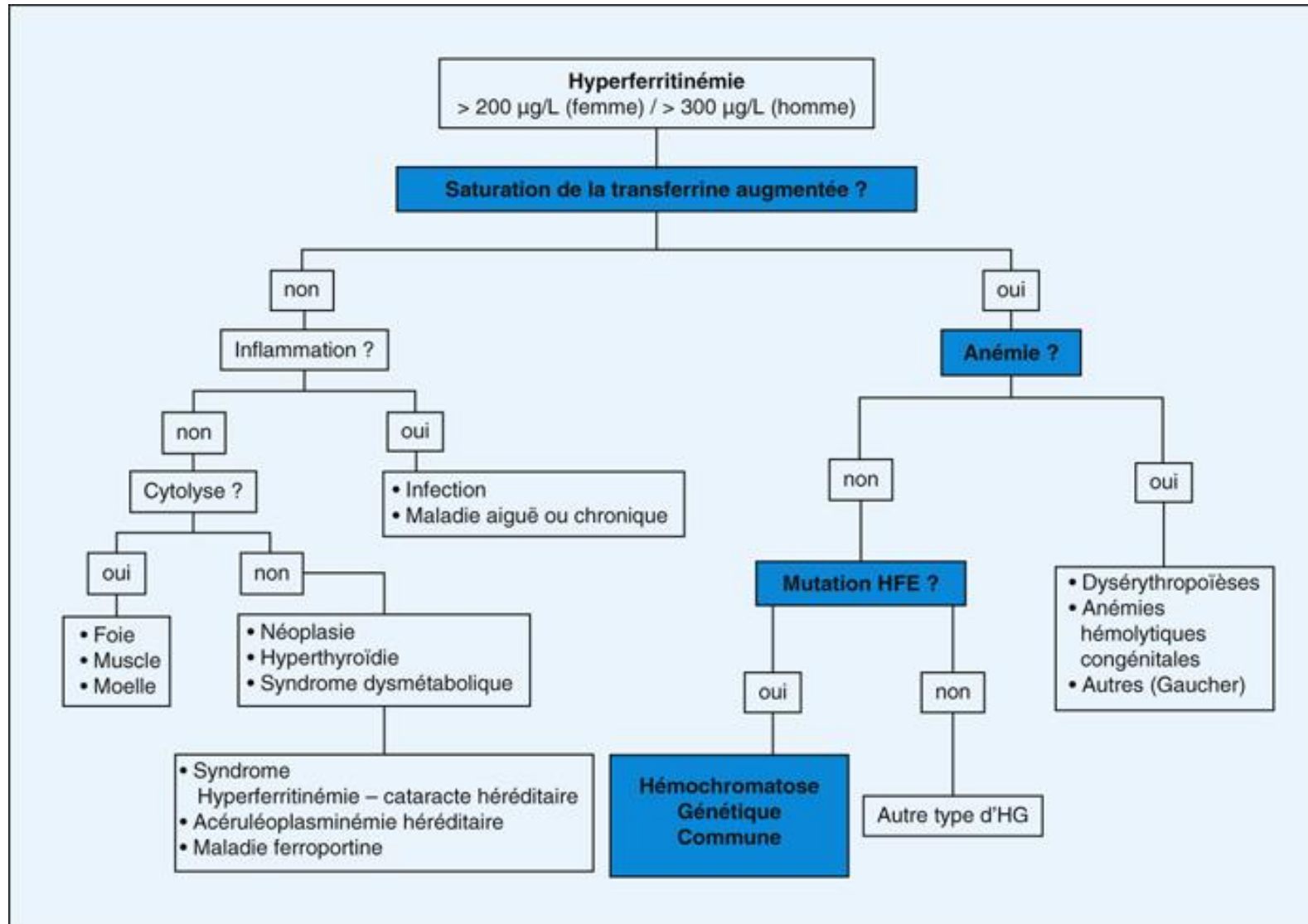


DIAGNOSTIC D'UNE SURCHARGE EN FER

- RMN hépatique



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL



QUESTIONS

- Comment traiter une hémochromatose C282Y/C282Y?
 - saignées au diagnostic si ferritine augmentée
 - ferritine <50
 - suivi hépatique si fibrose documentée
 - survie normale si pas de symptôme au diagnostic
 - pas d'influence sur les problèmes articulaires
 - conseil génétique

QUESTIONS

- Attitude pour les hétérozygotes composites C282Y/H63D?

valeurs de la saturation de la transferrine?

<50% :rien

>50% :RMN charge hépatique : < 120 $\mu\text{M/g}$: rien

> 120 $\mu\text{M/g}$: saignée

QUESTIONS

- Faut-il traiter par saignée les syndromes métaboliques?

NON

QUESTIONS

- Ferritine comme dépistage de l'hémochromatose?

hyperferritinémie augmentée : 13% des PS

3% des hyperferritinémies ont un hémochromatose

une ferritine normale n'exclut pas une hémochromatose

- A Population-Based Study of the Clinical Expression of the Hemochromatosis Gene
- John K. Olynyk, M.D., Digby J. Cullen, M.B., B.S., Sina Aquilia, B.A., Enrico Rossi, Ph.D., Lesa Summerville, B.Sc., and Lawrie W. Powell, M.D., Ph.D.
- N Engl J Med 1999; 341:718-724 [September 2, 1999](#) DOI: 10.1056/NEJM199909023411002

**TABLE 1. AGE AND SEX OF THE
3011 STUDY SUBJECTS.**

AGE	MEN (N=1520)	WOMEN (N=1491)
Median (yr)	52	53
Age group (no.)		
20-29 yr	132	120
30-39 yr	275	220
40-49 yr	313	284
50-59 yr	286	294
60-69 yr	294	319
70-79 yr	220	254

TABLE 2. PREVALENCE OF ELEVATED TRANSFERRIN SATURATION (≥ 45 PERCENT) IN 1994 AND 1998, ACCORDING TO THE HEMOCHROMATOSIS GENOTYPE.*

GENOTYPE	NO. OF SUBJECTS	ELEVATED TRANSFERRIN SATURATION	
		1994	1998
		no. (95% CI)†	
Wild type/wild type	2571	125 (105–149)	14 (8–23)
C282Y/wild type	359	38 (27–51)	5 (2–11)
C282Y/H63D	65	14 (8–22)	1 (0–5)
C282Y/C282Y	16	15 (11–16)‡	16 (13–16)
Total	3011	192	36

*Only subjects with elevated transferrin-saturation values in 1994 underwent another test four years later.

†CI denotes confidence interval.

‡In addition, a 53-year-old man with newly diagnosed hemochromatosis had a serum transferrin saturation of 43 percent and a serum ferritin level of 647 ng per milliliter in 1994. Before liver biopsy in 1998, his serum transferrin saturation was 102 percent, and his serum ferritin level was 731 ng per milliliter. Four of the subjects who were homozygous for the C282Y mutation had received a diagnosis of hereditary hemochromatosis before the study and were undergoing treatment.

TABLE 3. PREVALENCE OF ELEVATED SERUM FERRITIN LEVEL (≥ 300 ng PER MILLILITER) IN 1994, ACCORDING TO THE HEMOCHROMATOSIS GENOTYPE.

GENOTYPE	No. OF SUBJECTS	ELEVATED SERUM FERRITIN
		no. (95% CI)*
Wild type/wild type	2571	328 (282–359)
C282Y/wild type	359	47 (36–61)
C282Y/H63D	65	22 (15–30)
C282Y/C282Y†	16	8 (4–12)
Total	3011	405

*CI denotes confidence interval.

†Twelve of 16 subjects who were homozygous for the C282Y mutation received a diagnosis of hemochromatosis in 1994; 7 of the 12 had ferritin levels of 300 ng per milliliter or higher.

TABLE 4. CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS WHO WERE HOMOZYGOUS FOR THE C282Y MUTATION.

SUBJECT NO.	NEW OR PREVIOUS DIAGNOSIS*	AGE IN 1998 (YR)	SEX	TRANSFERRIN SATURATION		SERUM FERRITIN		HEPATIC IRON LEVEL	HEPATIC IRON INDEX†	FIBROSIS OR CIRRHOSIS	IRON GRADE‡	CLINICAL SIGNS
				1994	1998	1994	1998					
				%		ng/ml		μmol/g				
1	New	57	M	43	102	647	731	100	1.7	No	3	Pigmentation, arthritis, hepatomegaly
2	New	57	F	57	75	510	660	166	2.7	No	3	Arthritis
3	New	41	F	63	62	44	60	—	—	—	—	None
4	New	74	M	68	55	564	526	95	1.2	Fibrosis	3	Arthritis
5	New	45	F	70	63	189	187	69	1.4	No	1	None
6§	New	35	F	83	95	145	805	—	—	—	—	None
7	New	50	M	100	100	1677	2290	381	7.2	Cirrhosis	4	Pigmentation, hepatomegaly
8	New	42	M	113	97	606	790	796	17.3	Fibrosis	4	Pigmentation, arthritis
9§	New	73	F	105	77	870	1200	—	—	—	—	None
10	New	42	M	90	46	694	868	311	7.4	No	3	None
11	New	30	F	56	75	14	32	—	—	—	—	None
12	New	43	F	62	76	25	28	—	—	—	—	None
13	Previous	58	F	71		1047		295	4.8	No	4	Pigmentation, arthritis
14	Previous	35	M	82		31		289	7.8	No	3	Pigmentation, arthritis, hepatomegaly
15	Previous	55	M	62		44		280	6.0	Fibrosis	4	None
16	Previous	40	F	63		159		80	2.0	No	2	Pigmentation

*Subjects with previous diagnoses did not have their iron levels tested again in 1998 as part of this study.

†The hepatic iron index is the hepatic iron level divided by the age in years.

‡Iron grade denotes the degree of iron deposition, as classified by Searle et al.³¹

§Subjects 6 and 9 declined liver biopsy. Subject 9 had lymphoma and had recently been treated with chemotherapy.

FERRITINE : UTILITES

- Bilan d'une anémie
- Etiologie d'une microcytose
- Recherche d'une carence en fer
- Hémochromatose : estimation de la surcharge et suivi
- Polytransfusés : estimation de la surcharge et suivi
- Diagnostic : Still, SAM

MERCI DE VOTRE ATTENTION.