

Prise en charge de l'hyperferritinémie

➔ **Philippe Sogni**

(✉) Service d'Hépatologie, hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques. 75014 Paris

E-mail : philippe.sogni@aphp.fr

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principales causes d'hyperferritinémie
- Connaître les éléments permettant une orientation diagnostique
- Connaître les moyens d'évaluation de la surcharge en fer hépatique
- Savoir quand et comment évaluer la fibrose hépatique
- Connaître le traitement de la surcharge en fer

Conflit d'intérêt

Boards et invitations à des congrès ou à des workshops : Gilead, BMS, MSD, AbbVie, Janssen, Mayoly-Spindler, Genfit

Mots-clés : ferritine, hémochromatose, syndrome métabolique

Le dosage de la ferritinémie est un dosage fiable et reproductible qui doit être interprété en fonction du sexe, de l'âge (avant/après la ménopause notamment) et peut-être en fonction de l'origine ethnique [1, 2]. Ce dernier élément n'est habituellement pas pris en compte dans les normes de laboratoire mais il est possible que les taux normaux de ferritinémie soient plus élevés par exemple chez les personnes originaires d'Asie-Pacifique [2].

Les principales causes d'hyperferritinémie

La ferritine est une protéine qui a essentiellement un rôle de stockage du fer (surtout au niveau hépatocytaire et macrophagique) et de protéine de l'inflammation [3, 4].

Une première cause d'hyperferritinémie est bien évidemment une surcharge en fer qui peut être due à des apports parentéraux excessifs (transfusions multiples ou fer injectable), à une hémolyse ou dysérythropoïèse, ou encore à une absorption intestinale excessive associée ou non à une libération macrophagique excessive du fer. Ce dernier cas correspond aux surcharges en fer dues aux hémochromatoses génétiques. Une deuxième cause est le syndrome inflammatoire qu'il soit chronique ou aigu comme dans le cas d'un syndrome d'activation macrophagique. Une lyse cellulaire, notamment hépatocytaire, entraîne fréquemment une hyperferritinémie avec une libération de la protéine dans le sang circulant. L'alcool peut entraîner une hyperferritinémie par le biais éventuel d'un syndrome inflammatoire et d'une cytolyse mais également par l'induction de la synthèse de ferritine. Enfin, la synthèse de ferritine peut être dérégulée par des mutations survenant dans la région régulatrice (iron-responsive element, IRE) de la L-ferritine entraînant une hyperferritinémie sans

surcharge en fer comme dans le syndrome hyperferritinémie-cataracte ou d'autre forme génétique sans cataracte associée (Tableau I).

Orientation diagnostique devant une hyperferritinémie

Un certain nombre d'outils simples et non invasifs permettent dans la majorité des cas d'orienter le diagnostic d'une hyperferritinémie et d'arriver facilement au diagnostic (Tableau II) [5]. L'élément important est l'utilisation graduelle et non systématique de tous ces outils. L'analyse du contexte clinique associée à l'examen physique est une première étape indispensable. L'analyse ensuite du coefficient de saturation de la transferrine permet de distinguer les hyperferritinémies à coefficient élevé (Fig. 1) ou normal (Fig. 2). Les niveaux de ferritinémie (Fig. 1) et de CIHF à l'IRM (Figs 1 et 2) sont donnés à titre indicatif et sont à moduler notamment en fonction de l'âge, du sexe et du contexte [5].

Ce raisonnement simple basé sur le coefficient de saturation de la transferrine est rendu en pratique plus difficile par la variabilité biologique du calcul du coefficient de saturation de la transferrine [6]. Un 2^e dosage de transferrine avec calcul du coefficient de saturation est donc nécessaire avant d'affirmer son caractère anormalement élevé. Le fait de le pratiquer à jeun, comme souvent recommandé, ne semble augmenter ni sa sensibilité, ni sa spécificité [6].

L'association hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine augmenté est avant tout évocatrice d'une hémochromatose due à une mutation C282Y à l'état homozygote. Ce contexte est d'autant plus évocateur s'il existe une histoire familiale et s'il n'existe pas de notion de pathologie hématologique sous-jacente. Dans ce cas, la réalisation d'une IRM du foie

Tableau I. Maladies génétiques responsables d'une hyperferritinémie (d'après 5)

Mécanisme	Type	Gène	Surcharge du foie en fer
Hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine élevé			
Anomalie de la voie hepcidine – ferroportine	1	HFE	Oui
	2A	HJV	Oui
	2B	HAMP	Oui
	3	TRF2	Oui
	4B	SLC40A1	Oui
Anomalie du transport du fer	DMT1	DMT1	Oui
	A-transferrinémie	Transferrine	Oui
Erythropoïèse inefficace	Thalassémie	Globine	Oui*
	Anémies sidéroblastiques congénitales	ALAS2...	Oui*
	Anémies dysérythropoïétiques congénitales	DAN1...	Oui*
Hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine normal			
Anomalie de la voie hepcidine – ferroportine	4A	SLC40A1	Oui*
Anomalie du transport du Fer	A-céruleoplasmine	Céruleoplasmine	Oui
Anomalie de la ferritine	Hyperferritinémie – cataracte ou hyperferritinémie seule	L-ferritine	Non
Porphyrie	Porphyrie cutanée tardive	Métabolisme des porphyrines	Oui

HJV : hémojuveline ; HAMP : hepcidine ; TRF2 : récepteur 2 de la transferrine ; SLC40A1 : ferroportine ; DMT-1 : Divalent metal transporter 1.

* surcharge en fer macrophagique associée (rate et moelle osseuse)

n'est habituellement pas nécessaire car il existe une corrélation entre le taux de ferritine et le niveau de surcharge en fer du foie. Chez une personne homozygote C282Y, le coefficient de saturation est habituellement augmenté avant que n'apparaisse une

augmentation de la ferritinémie. En corollaire, lorsque dans cette circonstance clinique la ferritinémie est élevée, le coefficient de saturation est habituellement très au-dessus de la borne supérieure des valeurs normales. Si le test génétique est négatif, une

maladie hépatique évoluée ou une maladie hématologique (hémolyse chronique, dysmyélopoïèse ou transfusions multiples) est le plus souvent en cause et nécessite donc des examens spécifiques pour aboutir au diagnostic. Pour ces deux diagnostics, la CIHF par IRM est le plus souvent modérément élevée. Si en revanche la CIHF par IRM est élevée, avec éventuellement un contexte familial évocateur, une hémochromatose génétique non HFE doit être cherchée. De même, une pathologie hématologique peut être en cause dont le diagnostic initial ne se fait pas habituellement par le biais d'une hyperferritinémie.

L'association hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine normal n'est pas évocatrice d'hémochromatose C282Y homozygote et donc le test génétique est initialement inutile. En revanche, cette situation clinique est très fréquente et est notamment présente chez environ 1/3 des personnes ayant un syndrome métabolique complet ou incomplet. De même, il a été montré qu'une hyperferritinémie était corrélée au degré d'insulino-résistance, et qu'elle était un facteur indépendant associé à la survenue d'un syndrome métabolique ultérieur [7]. Dans ce cas, l'hyperferri-

Tableau II. Principaux outils diagnostiques d'une hyperferritinémie (d'après 5)

Outils	Détails	Remarques
Interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> Contexte particulier : syndrome métabolique, alcool, cancer, syndrome inflammatoire, lyse... Antécédents personnels ou familiaux évocateurs d'une hémochromatose Antécédents personnels de maladie hématologique ou de transfusions multiples 	-
Examen physique	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome métabolique Cirrhose Signes cliniques évocateurs d'une hémochromatose 	-
Coefficient de saturation de la transferrine	Normal / élevé (> 45 %)	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite d'être confirmé Réalisé à jeun ?
Mesure de la concentration intra-hépatique en fer (CIHF)	Mesure de la CIHF par IRM (µmol/g)	<ul style="list-style-type: none"> Normale ou peu élevée si < 100 Élevée si > 120
Test génétique de l'hémochromatose	C282Y homozygote	<ul style="list-style-type: none"> Pénétrance faible Origine caucasienne

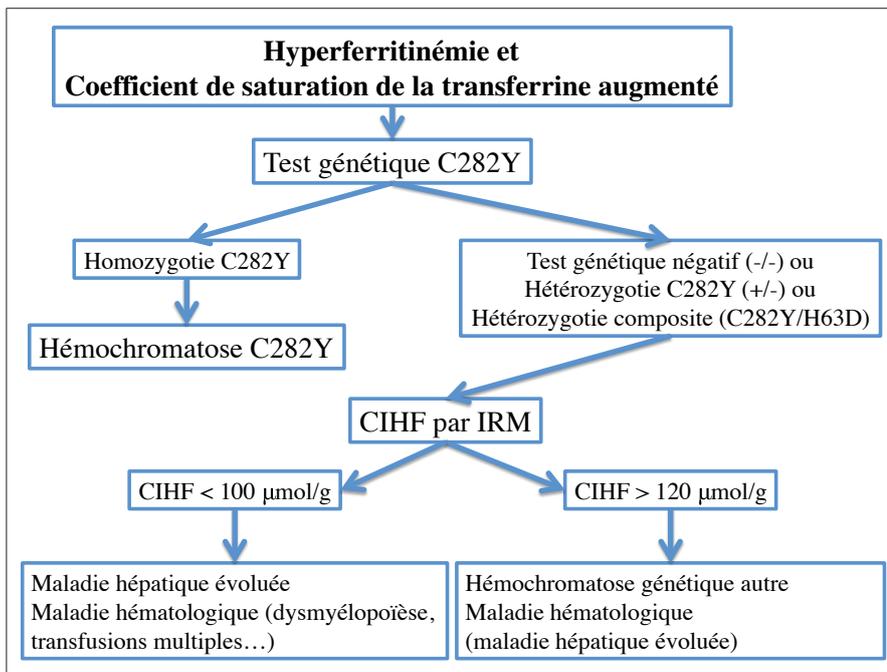


Figure 1. Proposition d'algorithme de diagnostic d'une hyperferritinémie associée à un coefficient de saturation de la transferrine augmenté (d'après 5)

CIHF : concentration intra-hépatique en fer

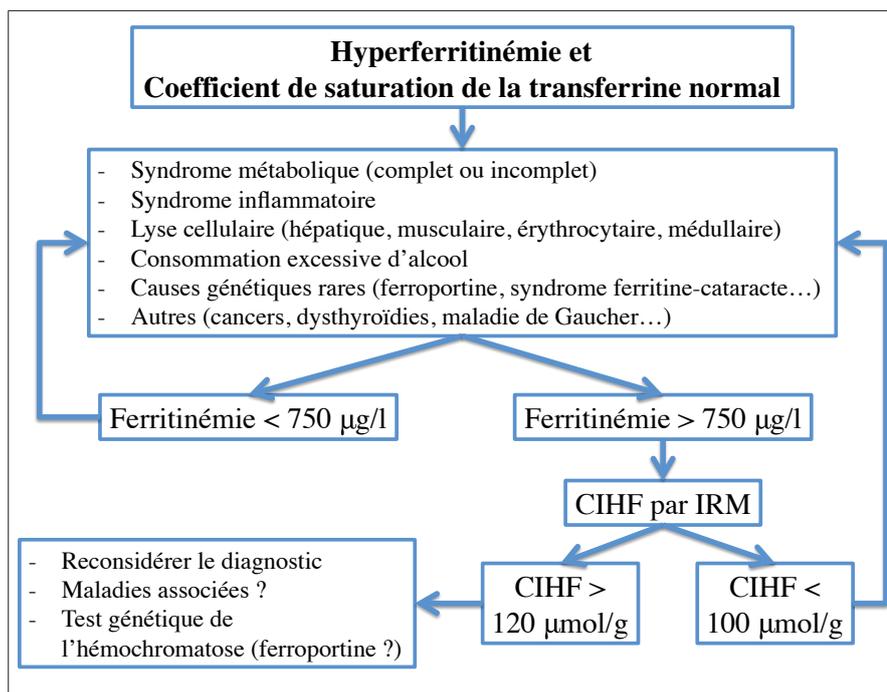


Figure 2. Proposition d'algorithme de diagnostic d'une hyperferritinémie associée à un coefficient de saturation de la transferrine normal (d'après 5)

CIHF : concentration intra-hépatique en fer

l'IRM du foie. Bien que la biopsie du foie soit la méthode de référence, il existe une variabilité importante de la mesure, notamment en cas de cirrhose et en cas de surcharge importante [8].

La surcharge en fer peut être évaluée de façon rétrospective en calculant le volume de sang soustrait nécessaire pour obtenir une valeur de ferritinémie de 50 µg/l en sachant qu'un litre de sang contient environ 500 mg de fer. Le calcul de la surcharge en fer est estimé pour un chiffre d'hémoglobine stable et un rythme hebdomadaire de saignées.

L'IRM s'est imposée en pratique du fait de son caractère non-invasif et de la généralisation d'algorithmes facilement accessibles [9, 10]. Un algorithme de calcul a été développé pour les différentes intensités de champs magnétique à partir des corrélations obtenues entre le rapport foie/muscle para-vertébraux et la concentration hépatique en fer mesurée par biopsie hépatique. Des zones d'au moins 1 cm² sont utilisées (3 au niveau du foie droit et 2 au niveau du muscle). Il est habituellement recommandé d'utiliser la séquence « DP » (densité de protons) pour quantifier les surcharges entre 100 et 250 µmol/g [9]. Au-delà, les mesures sont moins précises. Pour des surcharges plus faibles, il est plutôt recommandé d'utiliser des séquences plus sensibles (« T2 », « T2+ » ou « T2++ »). Même si les modalités sont très bien expliquées pour tout radiologue sur le site de Rennes [9], il est important pour le clinicien de vérifier l'utilisation des bonnes séquences et d'évaluer visuellement en « T2 » la surcharge éventuelle en fer de la rate et de la moelle osseuse au niveau du corps vertébral. Ceci a un intérêt par exemple dans l'hémochromatose de type 4A (maladie de la ferroportine) ou dans les surcharges secondaires avec une surcharge importante au niveau macrophagique.

Evaluation de la fibrose hépatique en cas d'hémochromatose C282Y homozygote

La biopsie du foie reste la méthode de référence pour évaluer la fibrose hépatique dans cette indication. Bien évidemment, les tests non-invasifs de fibrose ont été évalués dans cette indi-

tinémie reste habituellement modérée et n'est pas associée à une surcharge en fer significative. En cas de ferritinémie élevée, la mesure de la CIHF par IRM peut être utile pour apprécier la réalité et le niveau de la surcharge en fer, et réorienter éventuellement le diagnostic vers des causes plus rares.

Évaluation d'une surcharge hépatique en fer

Trois méthodes peuvent être utilisées pour évaluer la surcharge en fer : la biopsie du foie, le calcul de la quantité de fer soustraite par les saignées et

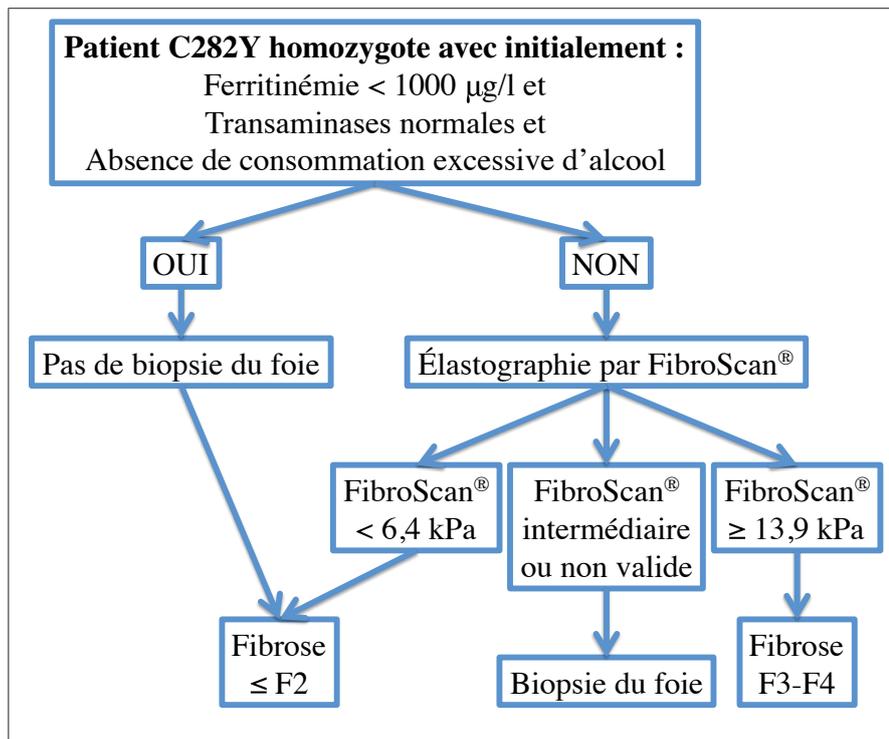


Figure 3. Proposition d'algorithme d'évaluation initiale de la fibrose chez le patient homozygote C282Y (d'après 14)

cation [11]. Il existe une corrélation entre le taux de ferritinémie et le risque de fibrose. Un seuil a pu être déterminé avec un risque de cirrhose ou de fibrose extensive faible, voire nul en cas de ferritinémie < 1000 µg/l, en l'absence de transaminases élevées et de consommation excessive d'alcool [12, 13]. La biopsie du foie apparaît donc inutile dans ce cas. La combinaison de ce seuil de ferritinémie et du résultat de l'élastométrie hépatique permet d'éviter la biopsie du foie dans une

majorité des cas [14] (Fig. 3). Il est à noter cependant que cet algorithme n'est proposé qu'initialement, avant la mise en place du programme de saignées.

Le traitement de la surcharge en fer

Les saignées sont le traitement de référence des surcharges en fer en l'ab-

sence de maladie hématologique. L'hémochromatose homozygote C282Y en est l'exemple le plus démonstratif. L'indication des saignées est posée sur le taux de ferritine élevé en sachant que le but est d'obtenir une ferritinémie normale basse (environ 50 µg/l) avec une tolérance clinique correcte et sans anémie, puis de maintenir un niveau de ferritinémie entre 50 et 100 µg/l [3]. Les saignées permettent de prévenir la survenue de symptômes ou de complications chez les personnes asymptomatiques, d'améliorer les symptômes et de prévenir le risque de complications chez les personnes symptomatiques, et de diminuer le risque de complications chez les personnes ayant déjà une atteinte organique significative. Il est donc important de dépister ces personnes homozygotes C282Y le plus précocement possible, soit asymptomatiques devant des anomalies du bilan martial, soit devant des symptômes peu spécifiques comme la fatigue ou l'atteinte articulaire, mais qui sont responsables d'une altération de la qualité de vie, soit enfin dans le cadre d'un dépistage familial réalisé par le test génétique.

Au cours du syndrome métabolique, l'hyperferritinémie ne s'accompagne pas habituellement d'une surcharge en fer significative. Cependant, il a été suggéré dans des études observationnelles que chez les patients ayant un syndrome métabolique avec un diabète de type 2 et une hyperferritinémie sans hémochromatose, les saignées pouvaient améliorer l'insulino-résistance au moins temporairement. De

Tableau III. Études randomisées testant l'efficacité des saignées chez les patients avec hyperferritinémie associée au syndrome métabolique

	Valenti <i>et al.</i> [19] (Italie)	Adams <i>et al.</i> [20] (Australie)	Lainé <i>et al.</i> [21] (France)
Nombre de patients	38	74	274
Durée de l'étude	2 ans	6 mois	12 mois
Randomisation	Saignées + MHD versus MHD	Saignées + MHD versus MHD	Saignées + MHD versus MHD
Critères d'inclusion	NAFLD et hyperferritinémie	NAFLD	Syndrome métabolique et CIHF > 50 µmol/g (pas de diabète)
Critère de jugement principal	Histologique	⬇ ALAT ⬇ stéatose IRM	Glycémie à jeun
Résultat en ITT	Négatif	Négatif	Négatif
Autres résultats non modifiés	–	HOMA-test, cytokératine-18, peroxydation lipidique	FIB-4, biologie hépatique, Fatty Liver Index
Autres résultats modifiés	⬇ ferritinémie, ⬇ histologie (PP), ⬇ biologie hépatique	⬇ ferritinémie	⬇ ferritinémie, ⬆ HOMA-test, ⬆ fatigue

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; NAFLD : stéatose hépatique non-alcoolique ; CIHF : concentration intra-hépatique en fer à l'IRM ; ITT : analyse en intention de traiter ; PP : analyse en per-protocole ; HOMA : homeostasis model of assessment of insulin.

même, certaines études ont montré un lien entre taux de ferritine et gravité du syndrome métabolique ou de l'atteinte hépatique. En revanche, malgré des études préliminaires positives, les 3 études randomisées publiées [19, 20, 21] testant les saignées chez les patients avec syndrome métabolique sont globalement négatives (Tableau III). En dehors d'exceptions, il n'y a donc pas lieu de prescrire des saignées chez les patients donc l'hyperferritinémie est due à un syndrome métabolique.

Conclusion

L'utilisation raisonnée des outils non invasifs à notre disposition permet le plus souvent d'aboutir simplement au diagnostic étiologique d'un patient avec hyperferritinémie qui n'est pas obligatoirement synonyme de surcharge en fer. Certaines situations atypiques nécessitent cependant la poursuite des investigations pour chercher des causes rares ou des diagnostics associés.

Références

- Harris EL, McLaren CE, Reboussin DM *et al.* Serum ferritin and transferrin saturation in Asians and Pacific islanders. *Arch Intern Med* 2007;167:722-6.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:760-9.
- EASL Clinical Practice Guidelines: HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV *et al.* Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
- Sogni P, Buffet C. Démarche clinique devant une hyperferritinémie. *Presse Med* 2013;42:405-10.
- Adams PC, Reboussin DM, Press RD *et al.* Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007;20:999.e1-7.
- Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men. *Diabetes Care* 2012;5:2521-6.
- Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Côté J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996;25:172-7.
- <http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/FR/Hemo.html>
- Gandon Y, Olivé D, Guyader D *et al.* Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-62.
- Adhoute X, Foucher J, Laharie D *et al.* Diagnostic de la fibrose hépatique par FibroScan et marqueurs sériques au cours de l'hémochromatose : étude prospective. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:180-7.
- Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R *et al.* Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD *et al.* Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138:627-33.
- Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE Hemochromatosis. *Liver Int* 2015;35:1731-8.
- Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-9.
- Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A *et al.* Bloodletting in high-ferritin type 2 diabetes, effects on insulin sensitivity and betacell function. *Diabetes* 2002;51:1000-4.
- Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P *et al.* Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a casecontrol study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1251-8.
- Kowdley KV, Belt P, Wilson LA *et al.* Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77-8.
- Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P *et al.* A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014;20:3002-10.
- Adams LA, Crawford DH, Stuart K *et al.* The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015;61:1555-64.
- Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V *et al.* Metabolic and Hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology* 2016 (in press).

LES CINQ POINTS FORTS

Le syndrome métabolique complet ou incomplet est la principale cause d'hyperferritinémie en France.

En cas d'hyperferritinémie, le raisonnement diagnostique est basé sur le coefficient de saturation de la transferrine.

La prescription d'IRM et d'un test génétique de l'hémochromatose ne doivent pas être systématiques.

L'IRM est l'examen de référence pour affirmer la surcharge hépatique en fer.

Les saignées sont efficaces et bien tolérées en cas d'hémochromatose mais leur bénéfice n'est pas démontré en cas de syndrome métabolique.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les causes génétiques suivantes d'hyperferritinémie, quelle est celle qui n'est pas associée habituellement à une surcharge en fer ?

- A. Hémochromatose C282Y homozygote
- B. Hémochromatose par mutation du gène codant l'hepcidine (2B)
- C. Hémochromatose par mutation du gène codant la ferroportine (4A ou 4B)
- D. Porphyrie cutanée tardive
- E. Syndrome ferritine-cataracte

Question 2

Concernant l'IRM avec la mesure de la concentration intra-hépatique en fer, quelle est la réponse exacte ?

- A. Elle doit être réalisée sur une machine 1.0 Tesla
- B. L'intensité du foie est comparée à celle de la rate
- C. L'IRM ne permet pas d'apprécier une surcharge en fer macrophagique
- D. Des séquences IRM « T1 » sont utilisées pour la mesure.
- E. Une concentration élevée nécessite d'être validée par une biopsie du foie

Question 3

Parmi les propositions suivantes concernant les saignées, laquelle est exacte ?

- A. Elles sont indiquées chez les patients avec hyperferritinémie et syndrome métabolique
- B. Elles sont indiquées préventivement chez les personnes C282Y homozygotes asymptomatiques avec ferritinémie normale
- C. Elles sont indiquées chez les personnes C282Y homozygotes asymptomatiques avec ferritinémie élevée
- D. Elles ne permettent pas d'améliorer les symptômes déjà développés chez les patients C282Y homozygotes
- E. Le but est d'obtenir une ferritinémie comprise entre 150 et 200 µg/l en traitement d'entretien chez les patients C282Y homozygotes