

# Hyperferritinémie : Que faire ?

Jacques POUCHOT

Service de médecine interne

Hôpital européen Georges Pompidou

[jacques.pouchot@aphp.fr](mailto:jacques.pouchot@aphp.fr)

Fédération des Amicales des Médecins de Paris  
3 février 2018

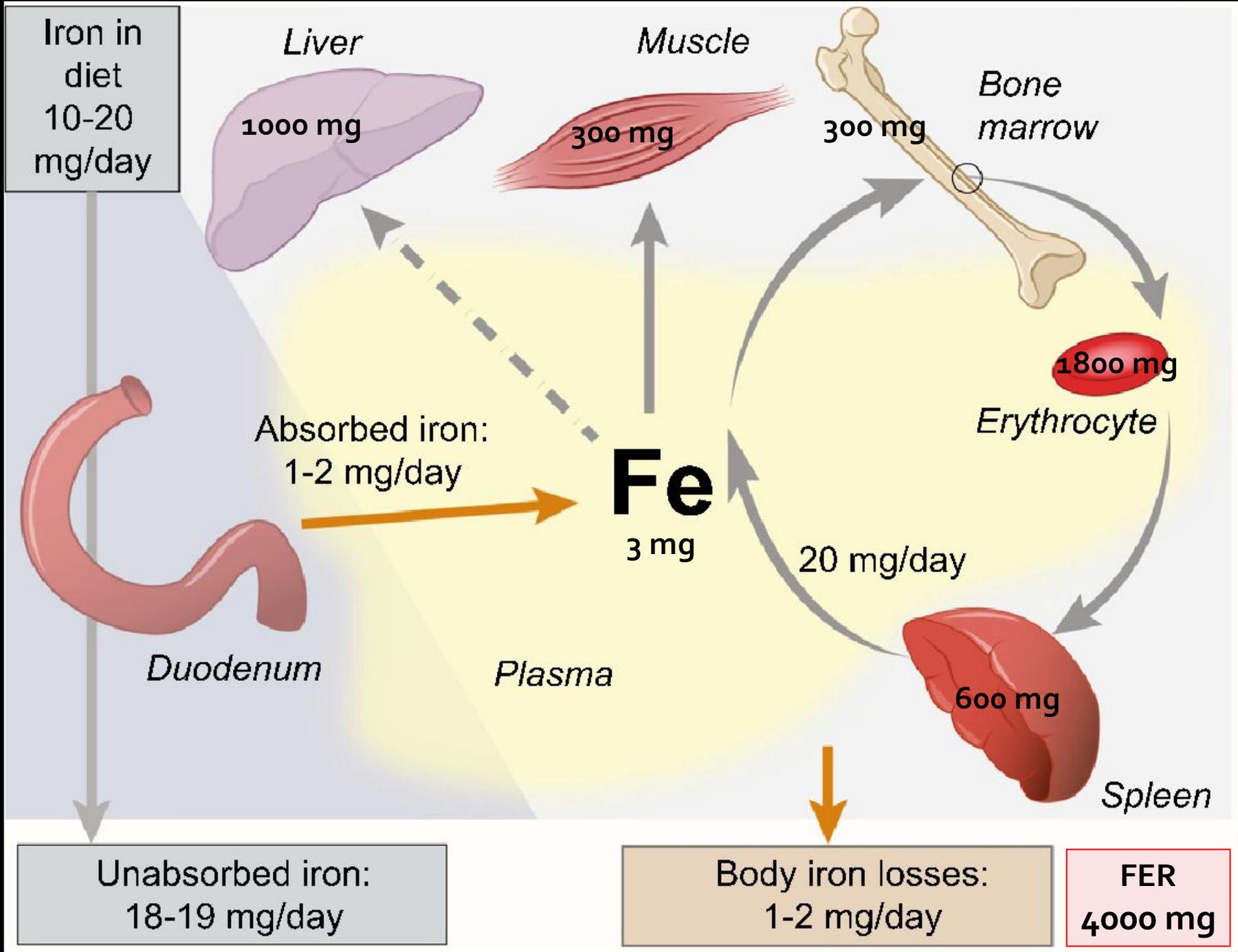


# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstances de découverte et questions posées
- 5 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- 1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1
- Les diagnostics rares sont nombreux
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants

# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstances de découverte et questions posées
- 4 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- 1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1
- Les diagnostics rares sont nombreux
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants



Iron in diet  
10-20  
mg/day

Liver

1000 mg

Muscle

300 mg

Bone marrow

300 mg

1800 mg

Erythrocyte

Absorbed iron:  
1-2 mg/day

**Fe**

3 mg

20 mg/day

600 mg

Spleen

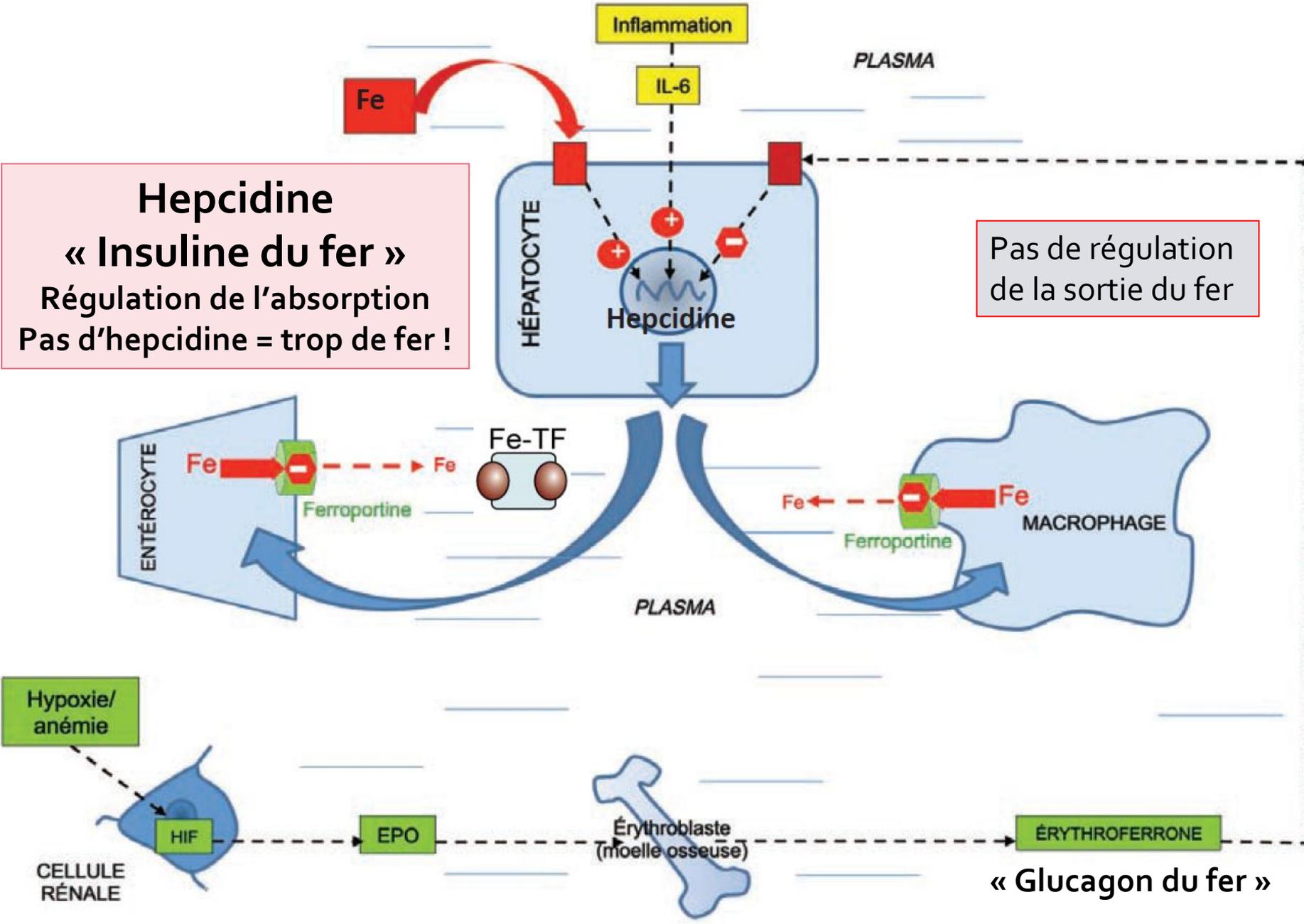
Plasma

Duodenum

Unabsorbed iron:  
18-19 mg/day

Body iron losses:  
1-2 mg/day

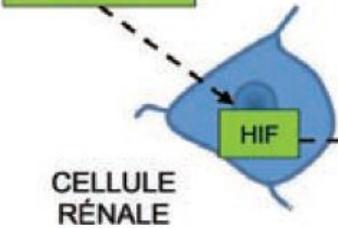
FER  
4000 mg



**Hepcidine**  
**« Insuline du fer »**  
 Régulation de l'absorption  
 Pas d'hepcidine = trop de fer !

Pas de régulation  
 de la sortie du fer

Hypoxie/  
 anémie



EPO

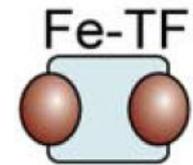


ÉRYTHROFERRONE

« Glucagon du fer »

# La ferritine : éponge et réservoir de fer

- Fer libre est toxique
- Fer circulant lié à la **transferrine** : **2 atomes** de fer
- **Ferritine** : protéine de stockage, peut contenir jusqu'à **4500 atomes** de fer
- stockage, avant tout dans les hépatocytes
- Ferritinémie :
  - 100 µg/L (femme réglée)
  - 200 µg/L (femme ménopausée)
  - 300 µg/L (homme)
- ↗ ferritinémie souvent (mais pas toujours) le reflet d'une surcharge en fer



# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstances de découverte et questions posées
- 5 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- 1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1
- Les diagnostics rares sont nombreux
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants

# Circonstances de découverte et Questions posées

- Souvent fortuite : « bilan biologique »
- Exploration d'un symptôme : fatigue (inattendue)
- Anomalie fréquente : **13% en soins primaires**
- Les 2 questions principales :
  - Quelle est la cause de l'hyperferritinémie (**causes multiples : ~40%**)
  - Existe-t-il une surcharge en fer (hépatique) ?

# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstances de découverte et questions posées
- 5 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- 1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1
- Les diagnostics rares sont nombreux
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants

# C'est le plus souvent facile !

- 5 diagnostics fréquents :
  - 1. **Éthylisme**
  - 2. **Syndromes inflammatoires**
  - 3. **Syndrome métabolique**
  - 4. **Hépatites**
  - 5. **Transfusions et maladies hématologiques chroniques**
- Représentent >90% des causes

# 1. Éthylisme chronique

- Hyperferritinémie : 40 à 70% des consommateurs chroniques
- Élévation non proportionnelle à la quantité consommée
- Mécanismes :
  - ↗ synthèse ferritine, ↘ synthèse d'hepcidine, lésions hépatocytaires
  - ferritinémie < 1000 µg/L et CST <45%
- ***Variations rapides de la ferritinémie* +++**
  - Arrêt alcool : baisse de 50% en 15 jours

## 2. Syndromes inflammatoires

- Inflammations aiguës ou chroniques
- Très rapide (1 à 2 jours)
- Élévation modérée (500 à 700  $\mu\text{g/L}$ ), **CST <45%**
- Mécanisme :
  - **IL-6** :  $\nearrow$  synthèse ferritine et hepcidine
- Causes multiples :
  - infections (bactériennes ou virales)
  - maladies systémiques
  - cancers (souvent métastatiques)
- À part le SAM : élévation majeure (>10 000  $\mu\text{g/L}$ )

# 3. Syndrome métabolique

- Épidémique : prévalence en France (10 à 23%)
- Définition consensuelle :
  - obésité androïde
  - hypertriglycéridémie
  - baisse du HDL cholestérol
  - hypertension artérielle
  - élévation de la glycémie à jeun
- Ferritinémie : élévation modérée (500 à 700  $\mu\text{g/L}$ ), **CST <45%**
- Surcharge en fer hépatique (hépatosidérose) (~15%)
  - modérée (IRM-fer)
  - association fréquente : stéatose ou NASH

# 4. Hépatites

- Hépatite alcoolique
- Toxique (paracétamol, champignon, etc.)
- Virales (VHA, -B, -C, -E, CMV, etc.)
- Auto-immunes
- Vasculaires (foie cardiaque, Budd-Chiari)
- Métaboliques (Wilson)
  
- Hyperferritinémie + **CST <45%**
- ↗ transaminases

# 5. Transfusions et Maladies hématologiques chroniques

- Maladies hématologiques chroniques (myélodysplasies, thalassémies)
  - dysérythropoïèse (anémie, hypoxie, érythroferrone) : ↘ hepcidine
  - ferritinémie parfois très élevée, **CST >45%**
- Transfusions
  - 1 concentré érythrocytaire : 200 mg de fer (perte 1 à 2 mg par jour !)
  - surcharge significative rapide (15-20 culots)
- Saignées souvent impossibles : chélateurs du fer
- Attention au fer injectable (banalisé)

# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstances de découverte et questions posées
- 5 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- **1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1**
- Les diagnostics rares sont nombreux
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants

# Hémochromatose génétique (HFE1) : d'une maladie silencieuse ...

- Transmission autosomique récessive :
  - mutation homozygote C282Y du gène *HFE* (p.Cys282Tyr)
- Maladie héréditaire la plus fréquente en Europe du Nord :
  - **3/1000 (0,3%) en France (~1/300)**
  - uniquement chez les Blancs
- Phase préclinique (×10 d'années, mg/mg) :
  - anomalies biologiques : hyperferritinémie et **CST >45%** (contrôlé)
- Expression initiale fruste et peu spécifique :
  - souvent après 40 ans (homme) et 50 ans (femme ; ménopause)
  - **fatigue**

***Errance diagnostique +++***

# ... à une maladie potentiellement mortelle !

**Foie +++**

CHC (1-2%)

cirrhose (6%)

fibrose hépatique (25%)

---

surcharge en fer hépatique (38%)

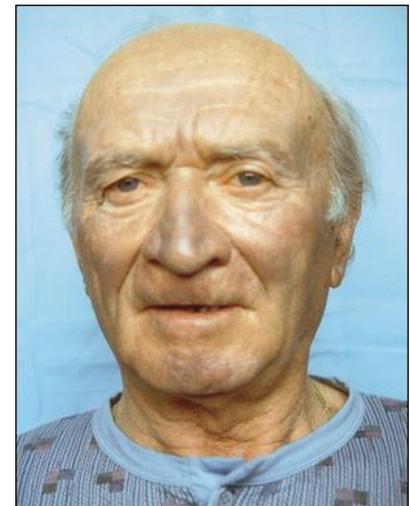
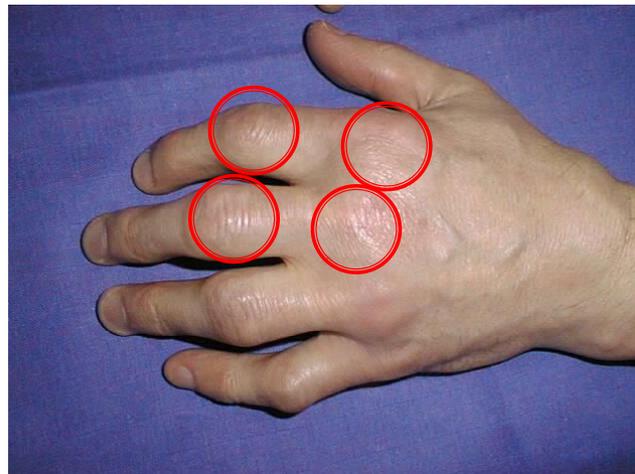
marqueurs biochimiques (60-75%)

génétique : C282Y homozygote (100%)

*Surveillance  
hépatique « à vie »*

# Les autres manifestations

- Atteinte pancréatique : diabète « bronzé »
- Mélanodermie
- Atteinte articulaire :
  - Mains (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> MCP et IPP), chondrocalcinose
- Atteinte cardiaque
- Atteinte endocrinienne



# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstance de découverte et questions posées
- 5 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- 1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1
- **Les diagnostics rares sont nombreux**
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants

# Les diagnostics plus rares

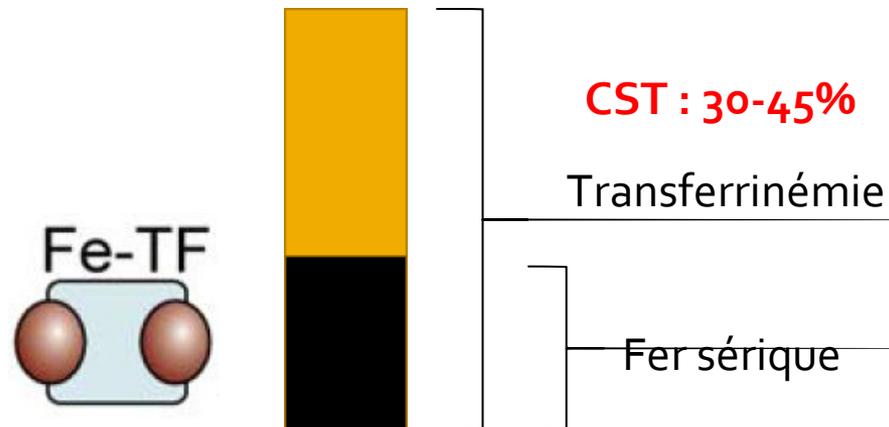
Avec surcharge en fer	Sans surcharge en fer
Hémochromatose génétique HFE-1	Syndrome inflammatoire/SAM
Transfusions répétées et dysérythropoïèses	Alcoolisme chronique
	Syndrome métabolique
	Hépatites
<b>Les autres hémochromatoses génétiques</b>	<b>Hyperthyroïdie</b>
▪ HFE-2A (hémoujuvéline <i>HJV</i> )	<b>Maladie de Gaucher</b>
▪ HFE-2B (hepcidine <i>HAMP</i> )	<b>Mutations L-ferritine (± cataracte)</b>
▪ HFE-3 (récepteur de la transferrine type 2)	<b>Cytolyse musculaire</b>
▪ HFE-4 (ferroportine)	
<b>Porphyrie cutanée tardive</b>	
<b>Acéruloplasmine</b>	

# Plan

- Rappel sur le métabolisme du fer
- Circonstance de découverte et questions posées
- 5 diagnostics fréquents et le plus souvent évidents
- 1 diagnostic à ne pas manquer : HFE-1
- Les diagnostics rares sont nombreux
- Proposition de démarche diagnostique
- Messages importants

# Démarche diagnostique

- Examen clinique avant tout
- Bilan biologique minimum :
  - Coefficient de saturation de la transferrine **x2** (clé du diagnostic)
  - CRP
  - Transaminases ( $\gamma$ GT)
  - glycémie (HbA<sub>1c</sub>), cholestérol total et HDL, triglycérides
  - Hémogramme
  - CK, TSH
- Examens ciblés (2<sup>e</sup> intention) :
  - Tests génétiques
  - IRM foie-fer



# Hyperferritinémie

>100 ou 200 µg/L (femme) ou >300 µg/L (homme)

Examen clinique et bilan biologique : **coefficient de saturation sidérophilline x2**

**CST >45%** (souvent >60%)

**HFE-1**  
C282Y/C282Y

**Transfusions,  
dysérythropoïèses**  
Contexte +++, NFS

*Causes fréquentes*  
>90%

**CST ≤45%**

**Hépatites**  
AST/ALT

**Alcool**  
γGT

**S. inflammatoire**  
CRP

**S. métabolique**  
Glucose/HbA1c,  
cholestérol/TG

# Hyperferritinémie

>100 ou 200 µg/L (femme) ou >300 µg/L (homme)

Examen clinique et bilan biologique : **coefficient de saturation sidérophilline  $\times 2$**

**CST >45%** (souvent >60%)

**HFE-1**  
C282Y/C282Y

Transfusions,  
dysérythropoïèses  
Contexte +++, NFS

*Causes fréquentes*  
>90%

Hépatites  
AST/ALT

Alcool  
 $\gamma$ GT

S. inflammatoire  
CRP

S. métabolique  
Glucose/HbA1c,  
cholestérol/TG

**CST  $\leq 45\%$**

**CST >45%**

HFE-2A et -2B, HFE-3  
HAMP, HJV, Tf-R2

*Causes rares*

HFE-4 (ferroportine)  
*Ferroportine*

Acéru Plasmine  
*Céru Plasmine*

Gaucher  
 $\beta$ -glucocérébrosidase

**CST  $\leq 45\%$**

Mutation L-ferritine  
*L-ferritine*

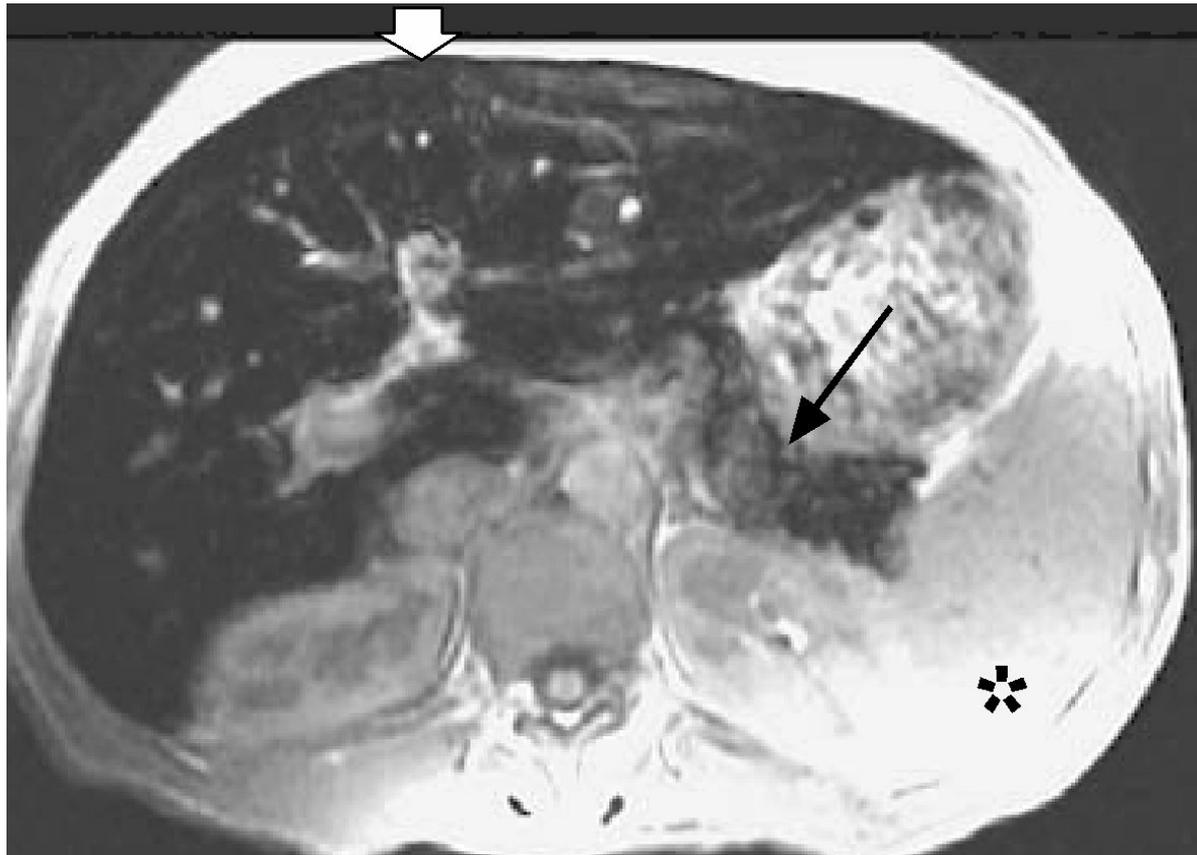
Hyperthyroïdie  
TSH

Cytolyse muscle  
CK

Porphyrie cutanée tardive  
Bulles, VHC

# Evaluer la surcharge en fer : IRM foie-fer

- Authentifie et quantifie de façon non invasive et précise, l'excès hépatique en fer ( $\mu\text{mol/g}$ )



# Messages importants

- 5 causes >90% et le diagnostic est le plus souvent évident
  - Alcool
  - Syndromes inflammatoires
  - Syndrome métabolique
  - Transfusions (fer injectable) et dysérythropoïèses
  - Hépatites
- Penser à l'hémochromatose génétique de type 1 (souvent asymptomatique)
- Intérêt du CST (contrôlé) dans la démarche diagnostique
- Causes multiples chez un même patient (40%) !
- Intérêt IRM foie-fer (différent de l'échographie)

Trop de fer c'est l'enfer

MERCI

