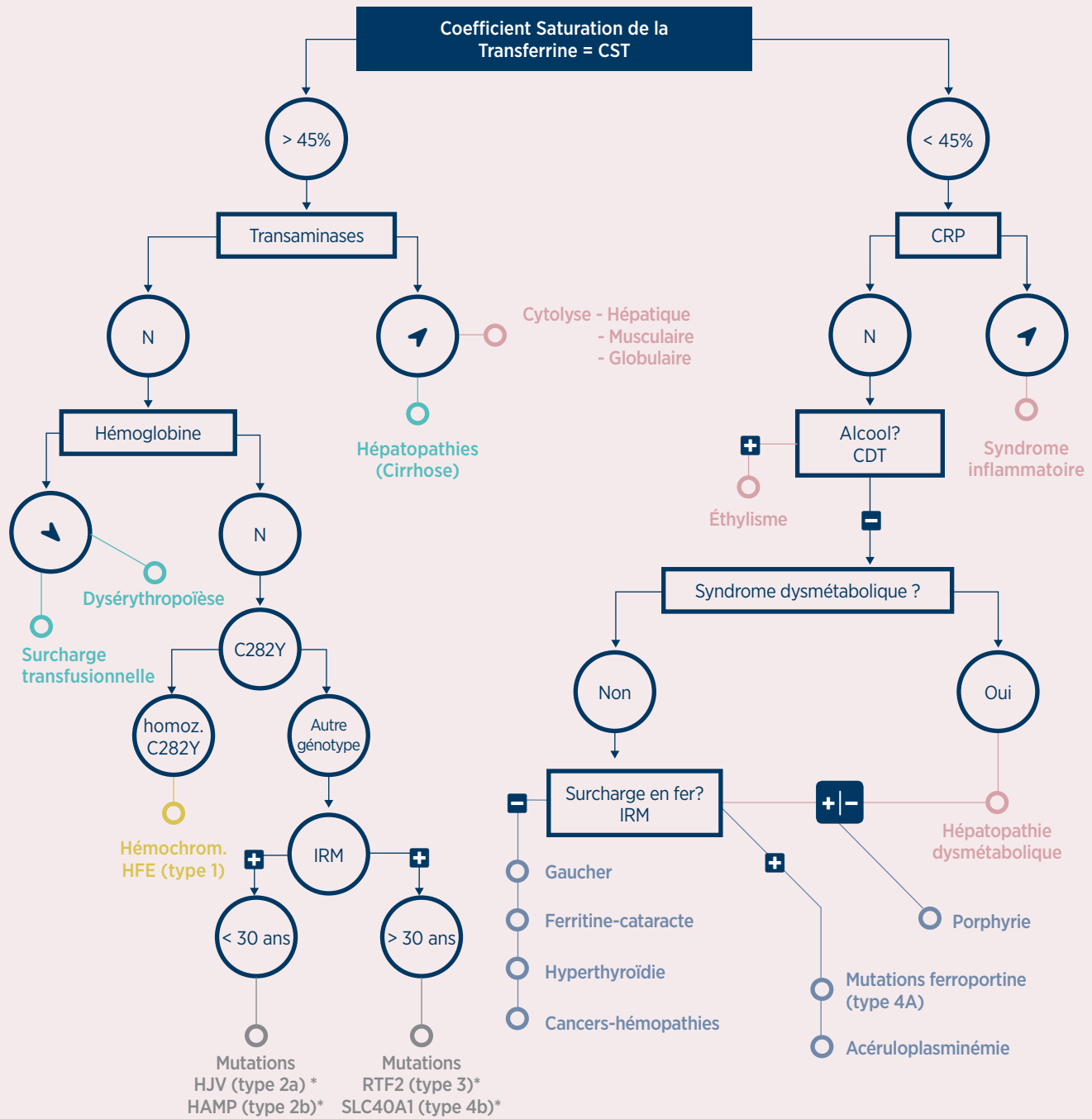


HYPERFERRITINÉMIES

NEWSLETTER N°37

> 200 ng/ml POUR LA FEMME > 300 ng/ml POUR L'HOMME



(1) (2) (3) (4) (5)

* gène HJV = Hémojuvéline / gène HAMP = Hepcidine Anti-Microbial Peptide / gène TFR2 = Récepteur de la transferrine de type 2 / gène SLC40A1 = ferroportine

KETTERTHILL

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

8, avenue du Swing
L-4367 Belvaux

T (+352) 488 288-1
F (+352) 488 288-306

E info@ketterthill.lu
www.ketterthill.lu

A. HYPERFERRITINÉMIES À CST PEU OU PAS ÉLEVÉ

1. 4 ÉTIOLOGIES FRÉQUENTES : BILANS COMPLÉMENTAIRES : (1) ●

SYNDROME	BILAN NÉCESSAIRE	FERRITINE (ng/ml)	FRÉQUENCE
Syndrome inflammatoire aiguë ou chronique	CRP	Généralement > 500 parfois jusqu'à 1000	+++
Syndrome dysmétabolique (dans 15% surcharge hépatique en fer)	BMI/tour de taille - Transaminases Glycémie - Bilan lipidique	Entre 600 - 1000	
Lyse cellulaire : cytolysé hépatique, rhabdomyolyse, hémolyse	ASAT, ALAT, CPK NFS (+ retic.), Haptoglobine	Variable : jusqu'à 10000 si hépatite aiguë	
Ethylisme chronique	VGM, GGT, CDT	600 - 1200 (en fonction de consommation d'alcool)	

2. ÉTIOLOGIES PLUS RARES : (2) ●

HÉRÉDITAIRES	SIGNES CLINICO - BIOLOGIQUES	FERRITINE (ng/ml)
Syndrome hyperferritinémie - cataracte	Cataracte précoce Mutation : gène L-ferritine	600 - 3000
Maladie de Gaucher (transmission AR)	Hépatosplénomégalie, Douleurs osseuses Anémie, Thrombopénie	1000 - 2000 surtout chez les splénectomisés
Maladie de ferroportine	Sujets noirs > 30 ans Mutation : SLC40A1 (type 4A)	> 1000
Acéruoplasminémie héréditaire	Signes neurologiques, Anémie microcytaire, Céruoplasmine effondrée Mutation : gène céruoplasmine	Augmentation paradoxale de ferritine (300 - 3200) avec fer sérique bas et CST abaissé (8 - 13%)
ACQUISES	SIGNES CLINICO - BIOLOGIQUES	FERRITINE (ng/ml)
Porphyrie cutanée tardive (acquise dans 80%)	Bulles sur les dos des mains Augmentation porphyrines urinaires	Élévation modérée
Cancers	Carcinome hépatocellulaire, pulmonaire, mammaire	< 500 si localisé > 1000 si métastasé
Hyperthyroïdie	Amaigrissement, palpitations, chaleur cutanée, TSH basse	< 500

B. HYPERFERRITINÉMIES À CST ÉLEVÉ

1. 2 ÉTIOLOGIES FRÉQUENTES À RECHERCHER : (3) ●

ÉTILOGIE	BILAN	FERRITINE (ng/ml)
Cirrhose	TP ± facteur V, bilirubine, albumine, gamma-globulines, numération plaquettaire, enzymes hépatiques	Jusqu'à 1000
Dysérythroïèse, dysplasie et aplasies congénitale ou acquise, anémies hémolytiques corpusculaires, surcharges transfusionnelles	Interrogatoire (hémotransfusions répétées), NFS avec frottis sanguin, myélogramme, électrophorèse de l'Hb, enzymes érythrocytaires	Peut atteindre > 3000 en cours d'évolution

2. RECHERCHE GÉNÉTIQUE D'HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE (MUTATION C282Y DU GÈNE HFE) : (4) ●

3. SI MUTATION C282Y HOMOZYGOTE NÉGATIVE, RECHERCHER MALADIES GÉNÉTIQUES BEAUCOUP PLUS RARES : (5) ●

C. HYPERFERRITINÉMIES MAJEURES > 5000 ng/ml : 3 ÉTIOLOGIES

- _ Syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) - ancien syndrome d'activation macrophagique.
- _ Maladie de Still.
- _ Hémopathies malignes : leucémies myélomonocytaires et lymphomes.

HÉMOCHROMATOSES HÉRÉDITAIRES



A. QUAND Y PENSER?

- _ Hommes vers 30 - 40 ans; femmes plus tardivement (pertes menstruelles)
- _ Asthénie clinique inexpliquée, arthralgies, mélanodermie
- _ Hyperferritinémie
- _ Coefficient de saturation de la transferrine augmenté (CST > 45%), habituellement > 60% chez l'homme et > 50% chez la femme.



C. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- _ 1ère intention : dosage du coefficient de saturation de la transferrine
- _ Eliminer les causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie à CST élevé.

D. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

- _ Homozygotie C282Y : 90-92% des hémochromatoses HFE-1
- _ Hétérozygotie composite C282Y/H63D : 2-5%
- _ Homozygotie H63D et hétérozygotie composite C282Y/S65C : exceptionnelles
- _ La recherche des maladies génétiques beaucoup plus rares que l'hémochromatose HFE-1 (HFE-2, HFE-3 ET HFE-4) reste le domaine des laboratoires spécialisés
- _ **Une fois le diagnostic posé, il est inutile de refaire les analyses.**

B. CLASSIFICATION GÉNÉTIQUE

Plusieurs hémochromatoses, dont la principale est l'hémochromatose HFE-1

LES DIFFÉRENTS TYPES	FRÉQUENCE	GÈNE MUTÉ	TRANSMISSION	CST	AGE
Hémochromatose HFE-1	> 95% des cas 0,3% de la population à l'état homozygote	3 mutations : C282Y (>90 % en Europe du Nord), H63D, S65C	AR**	↑	> 30 ans
Hémochromatose juvénile HFE-2	Très rare : < 100 cas décrits	Hémojuveline (HJV) type 2A Hepcidine (HAMP) type 2B	AR** AR**	↑	< 30 ans < 30 ans
Hémochromatose HFE-3	Très rare : < 50 cas décrits	Récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2) type 3	AR**	↑	> 30 ans
Hémochromatose HFE-4	Rare : < 200 cas décrits	Ferroportine (SLC40A1) - type 4A SLC40A1 - type 4B (mutations différentes pour 2 sous-types)	AD** AD**	N ↑	> 30 ans (sujets noirs)

** AD : Autosomique dominant / AR : Autosomique récessif

E. LES DIFFÉRENTS STADES CLINICO-BILOGIQUES

STADE	0	1	2	3	4
Clinique	Asymptomatique		Asthénie/diabète/arthralgies mélanodermie/hépatomégalie/ impuissance		Cirrhose/carcinome hépato-cellulaire/ diabète insulino-requérant/insuffisance cardiaque
Biologie	CST N	CST >45%			
	Ferritine N	Ferritine élevée			
Bilan	/	Recherche atteinte pancréatique, hépatique, cardiaque, gonadique, osseuse			

F. PÉNÉTRANCE ET EXPRESSIVITÉ INCOMPLÈTE

- _ **10%** des hommes et **20%** des femmes avec une mutation C282Y homozygote n'ont **pas de signes cliniques ni biologiques**
- _ Expression augmentée par : alcool, infections (virus hépatotropes)
- _ Expression diminuée par : don de sang répétés, alimentation pauvre en fer
- _ Les hétérozygotes C282Y, H63D et S65C et les homozygotes S65C n'ont pas de traduction pathologique.

G. ÉVALUATION PRONOSTIQUE

- _ Seuil critique de toxicité viscérale : **ferritine >1000 ng/ml**
- _ L'IRM hépatique avec étude de la charge en fer est une méthode non invasive de quantification d'une surcharge en fer.

H. DÉPISTAGE FAMILIAL

- _ A proposer de manière systématique chez les apparentés du premier degré.

90% des cas : 4 causes majeures :

- _ syndrome inflammatoire
- _ syndrome dysmétabolique
- _ lyse cellulaire
- _ éthylisme chronique

FERRITINE = protéine de stockage du fer rapidement mobilisable.

HYPERFERRITINÉMIE si ferritine \geq 200 ng/ml ou 300 ng/ml chez l'homme.

LES HYPERFERRITINÉMIES sont fréquentes: 13 % de la population.

BILAN ÉTIOLOGIQUE: en 1er : un coefficient de saturation de la transferrine (CST), à jeun, si possible 2 fois (rythme nyctéméral du fer).

Pas d'indication de doser le fer.

BILAN DE BASE: CRP - transaminases - glycémie - bilan lipidique - NFS -TSH.

2 PRINCIPAUX MÉCANISMES :

- _ Surcharge en fer
- _ Réaction inflammatoire

BILAN 2^{IÈME} INTENTION :

- _ **IRM:** recherche de vraie surcharge en fer
- _ **tests génétiques** à la recherche d'hémochromatose: un CST normal exclut à priori le diagnostic d'hémochromatose

HÉMOCHROMATOSES HÉRÉDITAIRES

- _ **HFE-1 : > 95% des Hémochromatoses Héréditaires**
- _ **Signes biologiques (CST > 45% et ferritine élevée) apparaissent avant les signes cliniques !**
- _ **CST normale exclut à priori le diagnostic d'hémochromatose HFE-1.**

BIBLIOGRAPHIE

_ Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. B. Lorcerie et al. La revue de médecine interne, V.36, Issue 8, Août 2015

_ Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. C.Emile. OptionBio-décembre 2015 N°536

_ Comment interpréter une hyperferritinémie ? R.-M. Leblanc. OptioBio-mars 2010 N°433

_ Item 242 : Hémochromatose. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (CEEDMM)

_ Que faire devant une hyperferritinémie ? P. Brissot et al. FMC Gastro

_ Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Synthèse des recommandations. HAS 2005

_ Surcharge en fer : mieux comprise mieux prise en charge. P.Brissot. La revue du praticien V65 Décembre 2015

_ Hémochromatose héréditaire. Laboratoires Cerba

_ Hyperferritinémie non hémochromatosiques . V.Deugnier et al. Gastroent.CI. et Biol.2009 (33)