



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024401+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 033/20

SPECTRE ÉTIOLOGIQUE DES HYPERFERRITIENÉMIES à l'Hopital militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 90 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/01/2020

PAR

Mr. NACIRI NAJI

Né le 24 Mai 1994 à Rich

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Ferritine – Infection– Syndrome inflammatoire – Cytolyse – Néphropathie

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM	PRÉSIDENT
Professeur de pharmacie	
M. EL BOUKHRISSI FATIMA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Biochimie	
M. ER-RAMI MOHAMMED.....	} JUGES
Professeur de Parasitologie–Mycologie	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM	
Professeur de médecine interne	
M. HASSANI MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de néphrologie	

PLAN

INTRODUCTION	7
GENERALITES	9
I. Aperçu historique	10
II. Rappels physiologiques	11
A. Métabolisme du fer	11
1. Généralités	11
2. Sources alimentaires en fer.....	13
3. Les besoins en fer	15
4. La répartition du fer dans l'organisme	16
5. L'Absorption digestive du fer	18
6. Les échanges plasmatiques	21
7. La régulation du métabolisme du fer	24
8. Recyclage du fer, érythrophagocytose	28
9. L'élimination du fer	29
10. Rôles du fer	29
B. La ferritine	30
1. Rôle et structure	30
2. La synthèse de la ferritine	31
3. La régulation de la ferritine	31
4. La méthode de dosage :.....	31
5. Les valeurs et les variations physiologiques	32
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	35
MATÉRIELS ET MÉTHODES	37
I. Population d'étude	38
1. Type, lieu et période d'étude	38
2. Critères d'inclusion	38

3. Critères de non inclusion	38
II. Méthodologie d'étude	38
1. Recueil des données	38
2. Paramètres biochimiques	39
III. Analyse statique	40
RESULTATS	41
I. Description de la population étudiée	42
A. Paramètres sociodémographiques	42
1. Répartition selon l'âge	42
2. Répartition selon le sexe	43
B. Taux de ferritine	44
C. Le service demandeur	45
D. Les étiologies des hyperferritinémies	46
II. Résultats des 3 groupes de patients hyperferritinémiques	47
1. Selon l'effectif	47
2. Selon l'âge	48
3. Selon le sexe	49
4. Selon le taux de ferritine	50
5. Service demandeur	51
6. Selon le diagnostic étiologique	52
III. Spectre étiologique des hyperferritinémies	53
1. L'infection	53
2. Les néphropathies	56
3. Les maladies de système	58
4. Les hépatopathies	60
5. Les pathologies malignes	61

6. Autres étiologies	63
DISCUSSION	64
I. Les étiologies des hyperferritinémies	65
1. Avec surcharge en fer	66
2. Sans surcharge en fer	75
II. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie	83
1. Les recommandations	83
2. Les principales étiologies et détermination du CS	83
III. Discussion de nos résultats	86
1. L'hyperferritinémie et les infections	86
2. L'hyperferritinémie et la néphropathie	89
3. L'hyperferritinémie et les maladies de système	90
4. L'hyperferritinémie et maladies malignes	92
5. Les autres étiologies	93
CONCLUSION	97
RÉSUMÉS.....	99
ANNEXES	105
REFERENCE	108

LISTE DES ABREVIATIONS

A-D	: autosomique dominant.
ADN	: acide désoxyribonucléique
ALAT	: alanine aminotransférase
ARN	: acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
ASAT	: aspartate aminotransférase
ATP	: adénosine triphosphate
BMP6	: bone morphogenetic protein-6
CAPS	: syndrome catastrophique des anti-phospholipides
CK	: créatine kinase
CRP	: C-reactive protein
CS	: coefficient de saturation en fer
CyDctb	: Le cytochrome b duodéal
EDTA	: acide éthylène-diamine-tétra acétique
EPO	: érythropoïétine
ERK 1-2	: Extracellular signal-regulated kinase
FNLT	: fer non lié à la transferrine
FPN	: ferroportine
FPR	: fer plasmatique réactif
G6PD	: glucose 6 phosphate deshydrogénase
GR	: globule rouge
HAMP1	: Hecpidin AntiMicrobial Peptide
HAS	: haute autorité de santé
Hb	: hémoglobine

H/F	: homme/femme
HIF	: Hypoxia Inducible Factors
HJV	: Haemojuvelin
HH	: hémochromatose
IHC	: insuffisance hépatocellulaire chronique
IL6	: Interleukine 6
IRE	: iron responsive element
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IRP	: Iron binding protéin
MT2	: Matriptase 2
PANK2	: pantothénate kinase 2
PK	: pyruvate kinase Protéine
ERK 1–2	: Extracellular signal–regulated kinases Protéine
JAK2	: Janus kinase Protéine
STAT3	: Signal Transducers and Activators of Transcription 3
PTH	: parathormone
Tf	: Transferrine
ROS	: reactive oxygen species
RTf1	: récepteur à la Transferrine de type 1
RsTf	: Récepteur soluble de la Transferrine
RsTf–Tf	: Récepteur soluble de la transferrine et la transferrine
SALH	: syndrome d'activation lympho–histiocytaire
β–TM	: β–thalassémie
TSH	: thyroïdostimuline hormone
VHB	: hépatite virale B
VHC	: hépatite virale C

INTRODUCTION

La ferritine est la principale protéine de stockage du fer : elle constitue une réserve cellulaire rapidement mobilisable du fer, à partir de l'hémolyse physiologique dans les macrophages spléniques, hépatiques et de la moelle osseuse.

Par ailleurs, la ferritine régule l'absorption intestinale du fer (inversement proportionnelle à sa concentration sérique) et son transport cytosolique dans les cellules à forte potentialité de renouvellement (érythroblastes, cellules malignes). Les valeurs de référence de la ferritinémie sont chez l'homme : 30 à 300 µg/L et chez la femme de 20 à 200 µg/L.

Une diminution de la ferritine traduit presque toujours une diminution des réserves en fer ; à l'inverse, une augmentation de la ferritine n'est pas synonyme de surcharge en fer.

La découverte d'une hyperferritinémie est une situation fréquente et le plus souvent fortuite, pouvant correspondre à de nombreux diagnostics mais dont la cause est habituellement assez simple à déterminer étant donné les examens actuellement mis à notre disposition.

La démarche diagnostique a pour but de rechercher l'étiologie responsable et de vérifier s'il existe ou non une surcharge hépatique en fer. Une démarche systématique permet dans la grande majorité des cas d'aboutir facilement à un diagnostic et à une prise en charge adaptée.

A travers cette étude rétrospective de 90 patients, colligée au sein de l'hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, nous voulons analyser les caractéristiques épidémiocliniques des hyperferritinémies observées au sein de l'HMMI et d'établir le spectre étiologique de ces hyperferritinémies.

GENERALITES

I. Aperçu historique :

Les Romains donnèrent le nom « martial » aux préparations à base de fer par allusion au dieu Mars, dieu de la force et de la guerre. La ferritine a été isolée initialement de la rate de cheval en 1937 [1], depuis elle a fait l'objet de nombreux travaux visant à définir son rôle dans le métabolisme du fer [2].

En 1956, Ressler et Dietrich ont pu montrer son intérêt en pathologie humaine par le développement d'une méthode relativement peu sensible d'immunoprécipitation. Cette méthode a montré la présence de ferritine dans le sérum des patients ayant une nécrose hépato-cellulaire [3].

En 1972 et avec la mise au point d'une méthode radio-immunologique très sensible de dosage de la ferritine sérique [4], l'étude du statut martial est devenue possible dans les différentes situations physiologiques ou pathologiques.

Actuellement, le dosage de la ferritine par immuno-enzymologie a permis d'améliorer la démarche clinique ainsi que la prise en charge et le suivi de plusieurs pathologies.

II. Rappels physiologiques

A. Métabolisme du fer :

1. Généralités :

La quantité de fer de l'organisme est d'environ 4 g chez l'adulte. 60 à 70 % de ce fer est localisé dans les hématies, 10 à 20 % du fer se localise dans les différentes cellules et organes (cytochrome et enzymes). Le reste est stocké sous forme de ferritine dans les hépatocytes et les macrophages [6].

On estime les pertes quotidiennes du fer à 1 mg, provenant de la desquamation cellulaire, des saignements occultes, et de la perte urinaire. L'apport alimentaire est d'environ 10 à 20 mg/jour, mais 1 mg seulement est absorbé [7] (Figure 1).

En situation normale, l'apport alimentaire compense les pertes quotidiennes. Cependant, les besoins en fer des différentes cellules, et en particulier des globules rouges, sont de 15 à 25 mg/jour. Ces besoins sont couverts par les macrophages qui, chaque jour détruisent les globules rouges vieillissants. Le fer macrophagique provenant de cette hémophagocytose peut soit passer dans le sang (par l'intermédiaire de la ferroportine) soit être stocké sous forme de ferritine [8].

L'apport en fer plasmatique en provenance des macrophages est relativement stable. La seule adaptation possible si les besoins en fer augmentent se situe au niveau des entérocytes. Le fer absorbé au niveau de l'entérocyte peut soit être stocké sous forme de ferritine, soit gagner la circulation sanguine grâce à la ferroportine. Le fer plasmatique est pris en charge par la transferrine. Une molécule de transferrine peut transporter deux atomes de fer. La saturation normale de la transferrine est de 30 à 40 % [9]. Ainsi, un recyclage du fer, essentiellement effectuée par les macrophages, est essentiel pour fournir la quantité nécessaire au

processus d'érythropoïèse (20–30 mg/j) [10,11].

Par ailleurs, l'organisme ne possédant aucun moyen efficace d'excrétion du fer, la régulation fine de l'absorption duodénale du fer alimentaire est critique pour le maintien de l'homéostasie martiale [11]. Compte tenu de l'importance du rôle joué par le fer dans le métabolisme cellulaire et la respiration aérobie, un excès en fer peut rapidement exercer une toxicité, voir conduire à la mort cellulaire, via la formation de radicaux libres cause de peroxydation des lipides et des protéines [12]. Ainsi l'homéostasie martiale requiert un contrôle étroit.

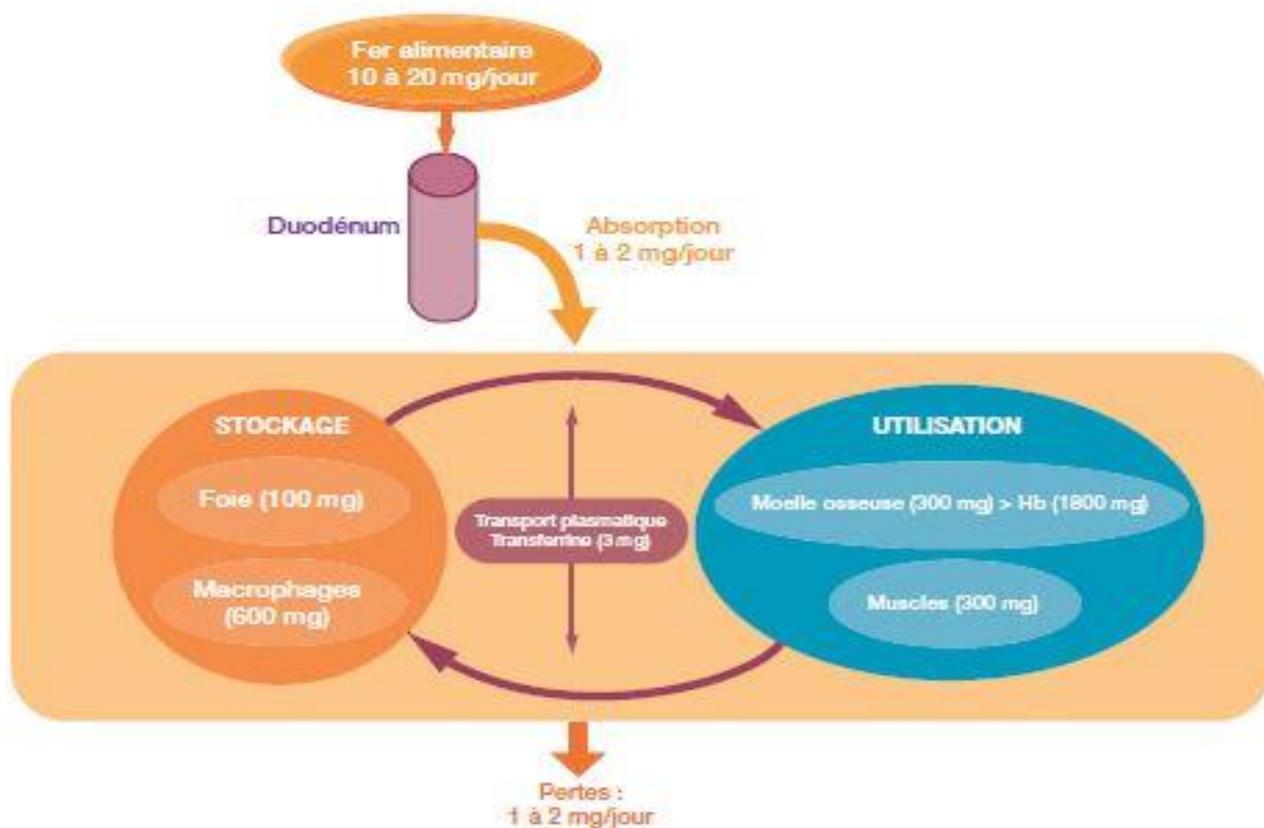


Figure 1 : Le cycle du fer dans l'organisme.

2. Sources alimentaires en fer [13] :

Dans les aliments, le fer existe sous deux formes principales : héminique et non héminique. La viande rouge, la volaille, le poisson et les fruits de mer renferment du fer à la fois héminique et non héminique. Les fruits séchés, la mélasse, les grains entiers, les légumineuses, les légumes verts, les fruits à écales, les graines, les œufs et les produits laitiers renferment uniquement du fer non héminique (Tableau 1) [13].

Les produits laitiers contiennent très peu de fer et que le calcium qu'ils contiennent concurrence le fer et pourrait nuire à son absorption.

Le taux d'absorption moyen du fer héminique est d'environ 25 % (de 15 à 35 %), tandis que celui du fer non héminique est d'environ 5 % (de 2 à 20 %). La différence d'absorption est attribuable à la présence de certains composés dans les végétaux (acide phytique et tannins) [13].

La vitamine C, les protéines et le fer héminique améliorent l'absorption du fer non héminique.

Aux États-Unis et au Canada, certains produits raffinés, comme la farine de blé, les céréales à déjeuner, le riz précuit et les pâtes alimentaires, sont enrichis en fer non héminique.

Tableau 1 : Valeur nutritive de quelques aliments usuels.

Aliment	Portion	Quantité de fer
Fer héminique		
Foie de poulet cuit	74 g	6,3 mg
Foie de boeuf cuit	85 g	5,3 mg
Rôti de boeuf (palette)	88 g	3,1 mg
Palourdes en conserve	85 g	2,36 mg
Palourdes bouillies	60 g (5 grosses)	1,68 mg
Dinde hachée cuite	82 g	1,6 mg
Sardines en conserve (Atlantique)	48 g (4)	1,4 mg
Fer non héminique		
Tofu	115 g	6,2 mg
Graines de citrouille écalées	30 g	4,5 mg
Haricots de soya cuits	125 ml	4,5 mg
Haricots blancs en conserve*	125 ml	4,1 mg
Mélasses noire	1 c. à soupe	3,6 mg
Lentilles bouillies	125 ml	3,5 mg
Épinards bouillis	125 ml	3,4 mg
Pomme de terre au four avec sa pelure	202 g (1 grosse)	2,7 mg
Pâte de tomate	75 ml	2,5 mg

3. Les besoins en fer [13] :

On peut résumer les besoins en fer en fonction de l'âge dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Apports conseillés en fer en mg

Enfants de 1 à 3 ans	7
Enfants de 4 à 6 ans	7
Enfants de 7 à 9 ans	8
Enfants de 10 à 12 ans	10
Adolescents de 13 à 16 ans	13
Adolescentes de 13 à 16 ans	16
Adolescents de 17 à 19 ans	13
Adolescentes de 17 à 19 ans	16
Hommes adultes	9
Femmes adultes	16
Femmes enceintes (3e trimestre)	30
Femmes allaitantes	10
Hommes de plus de 65 ans	9
Femmes de plus de 55 ans	9
Personnes agés de plus de 75 ans	10

4. La répartition du fer dans l'organisme [13]:

1 à 4 mg de fer (1 à 2 mg chez l'homme et 2 à 4 mg chez la femme) doivent être quotidiennement absorbés par l'intestin. La muqueuse intestinale ne pouvant absorber qu'une fraction du fer ingéré, les apports en fer par l'alimentation doivent donc être 5 à 10 fois supérieurs.

Le fer est transporté par la transferrine au niveau sanguin jusqu'aux divers organes en priorité vers la moelle osseuse pour l'hématopoïèse [13].

La majeure partie du fer, environ 1800 mg, est présente dans les globules rouges. Le foie, principal organe de stockage, en contient environ 1000 mg, tandis que les muscles et d'autres organes en contiennent des quantités sensiblement plus faibles (Figure 2). Du fer est également perdu quotidiennement avec les cellules de la peau et des muqueuses ainsi que lors des règles chez la femme. Cette perte de fer, dont l'importance varie selon les individus, correspond à la quantité de fer que nous devons absorber par l'alimentation [13].

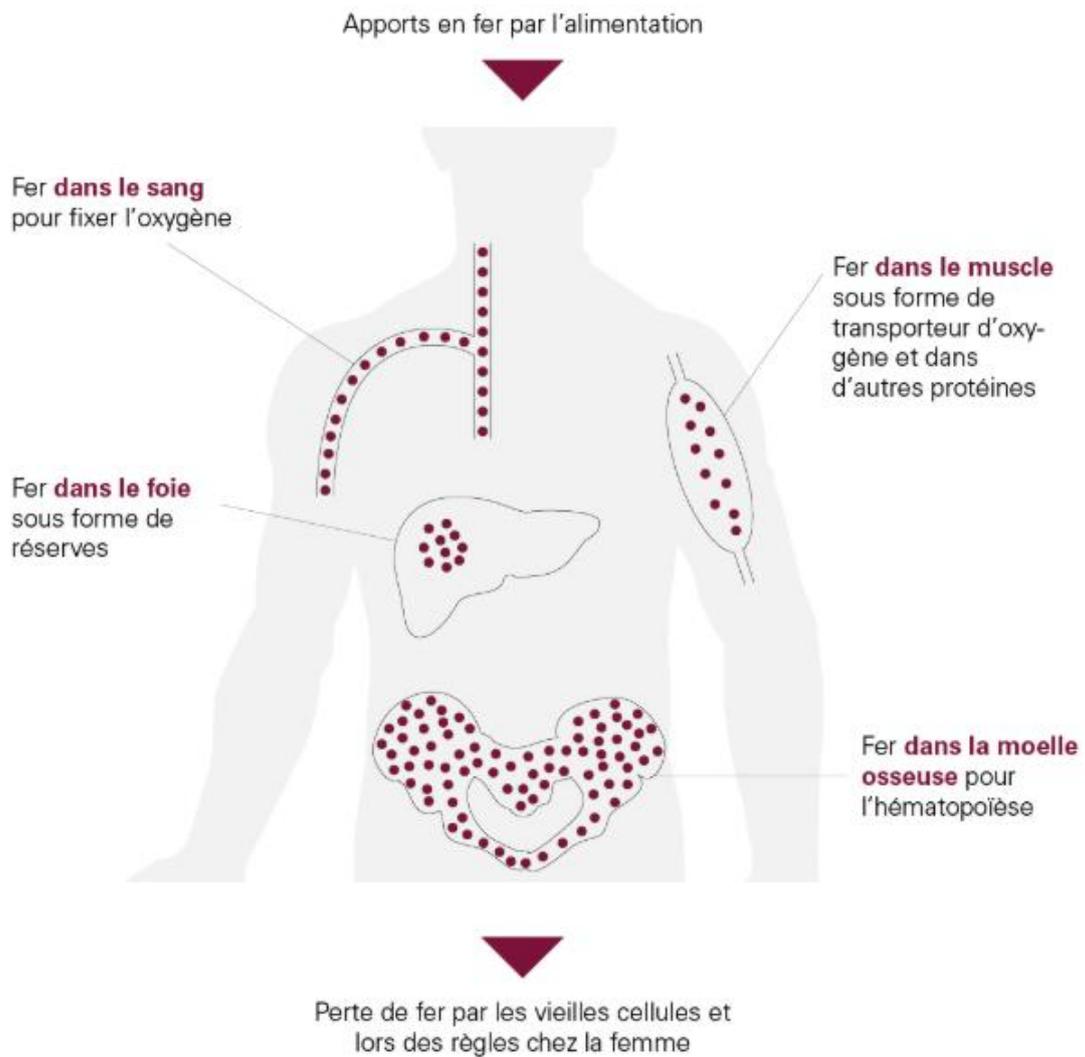


Figure 2 : La répartition du fer dans l'organisme.

5. L'Absorption digestive du fer :

Le taux d'absorption du fer est réglé pour faire face aux besoins. Le fer (soit dans sa forme héminique 10% ou non héminique 90%) est en quasi-totalité absorbé au niveau du duodénum où il subira une série de réactions d'oxydo-réduction pour pouvoir traverser l'épithélium.

L'essentiel du fer non héminique consiste en du fer ferrique (Fe^{3+}). Le cytochrome b duodéal (Dcytb) située au niveau de la bordure en brosse duodénale, permet la réduction du fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}) permettant ainsi son absorption (Figure 3).

Cette enzyme fonctionne en partie en milieu acide, ce qui explique pourquoi la prise au long cours d'antiacides comme les inhibiteurs de la pompe à protons peut être associée à une carence martiale d'absorption [14].

D'autres agents tels que les tétracyclines, une alimentation trop riche en fibres, le calcium et les composés phénoliques (café et thé) peuvent diminuer l'absorption du fer non héminique.

Par ailleurs, une infection chronique à *Helicobacter pylori* peut conduire à une atrophie gastrique pouvant être à elle seule responsable, en l'absence de toute hémorragie significative, d'une carence martiale. Dans ce cas, l'anémie ne répond que faiblement à la supplémentation en fer mais peut être corrigée par un traitement éradicateurs d'*H. pylori*.

Le fer, une fois réduit, est pris en charge par le divalent métal transporter-1 (DMT1), dont l'expression varie en fonction des besoins en fer de l'organisme. Le mécanisme par lequel le fer héminique est absorbé reste incertain. Il entre dans les entérocytes par l'intermédiaire d'une protéine porteuse, puis l'hème oxygénase permet le relargage du Fe^{2+} qui rejoint ainsi la voie du fer non héminique [15].

Une fois présent dans le cytoplasme entérocytaire, le fer ferreux rejoint le pool

intracellulaire de fer et plusieurs voies sont possibles :

- ✓ Stockage dans la ferritine entérocytaire,
- ✓ Rejoindre d'autres sites d'utilisation pour participer à la formation de l'hémoglobine ou accroître les réserves en fer.
- ✓ Rester dans le pool intra cellulaire de fer du cytoplasme entérocytaire.

Le pool intra cellulaire, en concentration physiologique, joue un rôle via l'hepcidine lors de la signalisation cellulaire et la régulation transcriptionnelle des gènes codant pour le transport et le stockage du fer dans l'organisme (système IRE/IRP).

Le fer peut se révéler particulièrement toxique en cas de concentration trop importante de sa fraction libre, appelée fer non lié à la transferrine (FNLT) présente au-delà d'un coefficient de saturation de la transferrine (CST) supérieur à 45%. Physiologiquement, seulement moins de 5% de cette fraction seront tolérés [16].

Au-delà d'un CST supérieur à 75%, le FNLT évolue en fer plasmatique réactif (FPR) ce qui entraîne la production de radicaux libres (réaction de Fenton) délétère pour les cellules ainsi que la sidération de ses sites de stockage (17,18). En plus de cet effet pro-oxydant, le FNLT serait susceptible d'accentuer la prolifération des micro-organismes ainsi que la sensibilité de l'organisme aux infections [19].

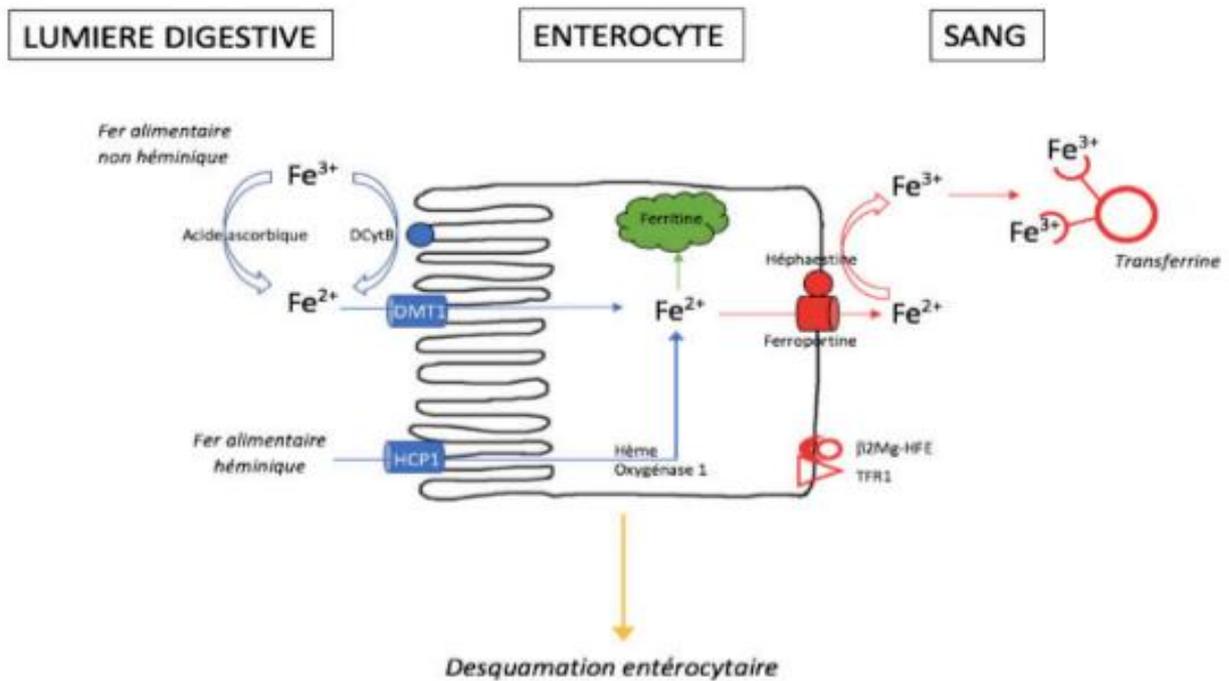


Figure 3 : Schéma de l'absorption digestive du fer.

- TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ;
- TFR2 : Récepteur à la Transferrine de type 2 ;
- β2Mg-HFE: complexe
- β2-microglobuline fixant la protéine HFE ;
- DCyB : Duodenal Cytochrome B ;
- DMT1 : Divalent Metal
- Transporter 1. ; HCP1 : Heme Carrier Protein 1.

6. Les échanges plasmatiques [20,21] :

Pour gagner le plasma, le fer ferreux (Fe^{2+}) traverse le pôle basal de l'entérocyte à l'aide d'une protéine transmembranaire, la ferroportine, qui est présente également au niveau de la surface des macrophages et des hépatocytes.

La figure 4 schématise les différents échanges plasmatiques en fer.

Dès le passage de la membrane basale, l'héphaestine démarre au niveau entérocytaire l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, ce qui favorise sa liaison à la protéine de transport plasmatique : la transferrine.

Une molécule de transferrine est capable de fixer jusqu'à 2 ions ferriques et les échanges entre cellules de stockage et cellules utilisatrices sont incessants (15 à 25 transports/24h), ce qui explique les variations nycthémérales du fer sérique avec un minima à minuit et un maxima à midi [20].

Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) considéré comme normal se situe entre 20 et 40% chez l'homme, 15 et 35% chez la femme [22]. Ce paramètre étant calculé en fonction de la sidérémie et de la transferrinémie, il est également soumis aux variations nycthémérales (le fer suivant ce rythme).

Une fois présent à la cellule utilisatrice, la transferrine liant le fer se fixe au récepteur à la transferrine de type 1 (TFR1) puis subit une réaction d'oxydation par une métallo-réductase de la famille STEAP, libérant les 2 ions ferriques de la transferrine qui sera à nouveau disponible pour un transport plasmatique. Les ions ferriques sont ensuite réduits en ions ferreux pour pouvoir entrer dans la cellule.

À nouveau, le fer ferreux rejoint le pool intra cellulaire de fer pour ensuite intégrer une molécule de ferritine ou rejoindre le secteur circulant plasmatique lié à une transferrine et atteindre d'autres sites d'utilisation.

Au niveau hépatocytaire et macrophagique, l'oxydation de l'ion ferreux à sa sortie vers le plasma ne se fait pas par l'héphaestine mais par la céruléoplasmine. Si

le fer absorbé par l'alimentation participe aux échanges plasmatiques, cette voie exogène n'est pas la seule. Par l'intermédiaire du récepteur à la transferrine de type 1 (TFR1) lui-même modulé par la protéine HFE (liée à la membrane basale de l'entérocyte par la b2-microglobuline), le fer provenant d'autres lieux de stockage (notamment de la ferritine hépatocytaire et macrophagique) peut rejoindre la circulation sanguine et alimenter les sites d'utilisation (comme la moelle érythroïde pour la synthèse des hématies) [20].

Concernant la voie de réserve, le fer est stocké sous forme de ferritine dans le cytosol et plus particulièrement celui des hépatocytes. Si la ferritine est une molécule ubiquitaire, sa localisation est néanmoins prédominante dans les cellules du système réticulo-endothélial (SRE), représenté par les macrophages spléniques, les cellules de Küpffer du foie et la moelle osseuse (20) (Figure 4).

À un moindre niveau, le fer peut également être stocké sous forme d'hémosidérine dans les cellules de Küpffer du foie, correspondant à un produit de dégradation de la ferritine. Cependant, cette forme de fer est plus difficilement mobilisable.

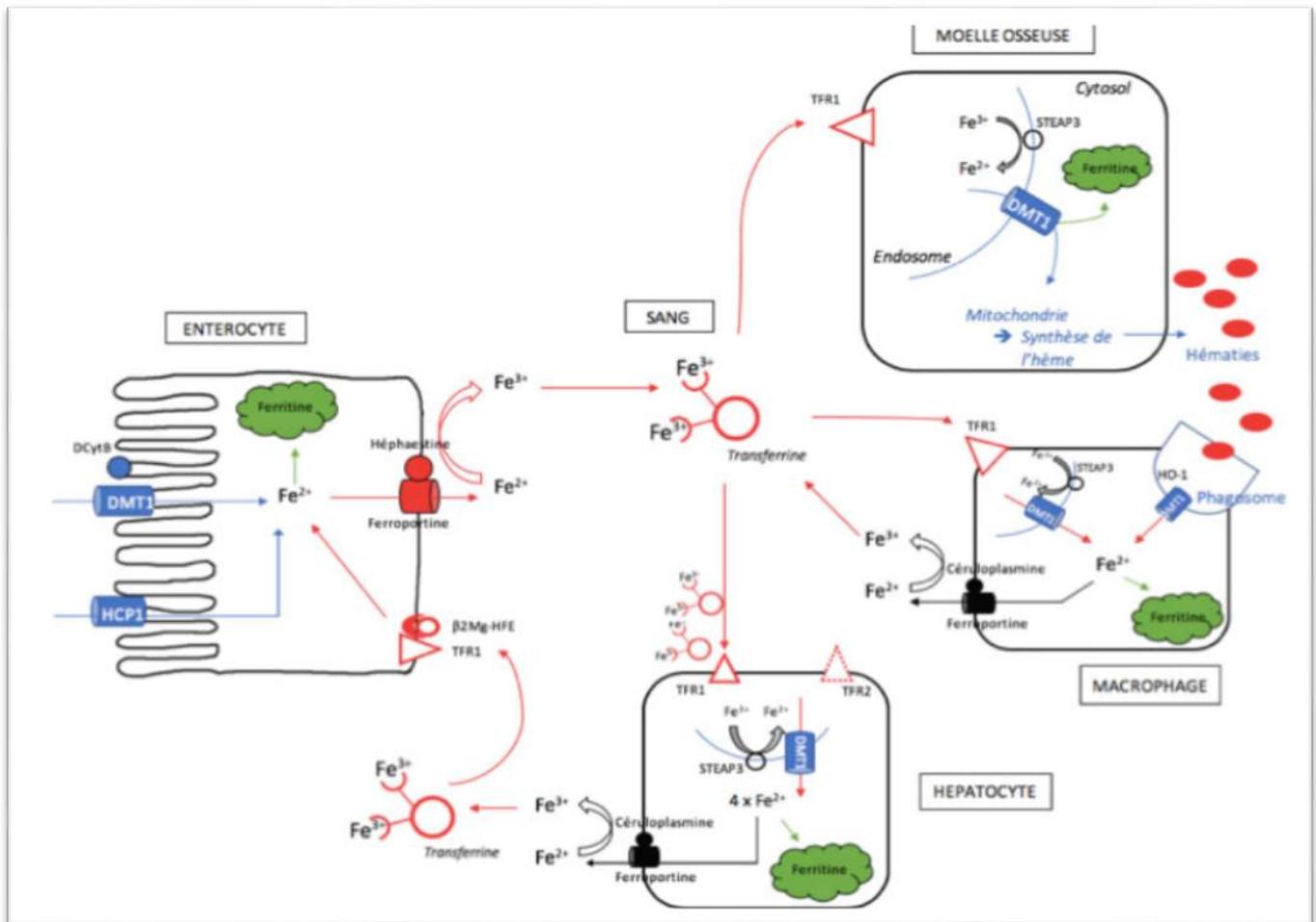


Figure 4. Schéma des échanges plasmatiques en fer.

- TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ;
- TFR2 : Récepteur à la Transferrine de type 2 ;
- β 2Mg-HFE : complexe béta-2-microglobuline fixant la protéine HFE ;
- DMT1 : Divalent Metal Transporter 1 ;
- STEAP3 : Six Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate ;
- HO-1 : Hème-Oxygénase 1.

7. La régulation du métabolisme du fer :

La compréhension du métabolisme du fer ne cesse d'évoluer par la mise en évidence de nouvelles protéines impliquées dans sa régulation.

Depuis les années 2000, l'hepcidine est reconnue comme jouant un rôle clef dans ce métabolisme. D'autres molécules ne cessent d'être identifiées, comme l'érythroferrone en 2014 qui régulerait la synthèse de l'hepcidine [23,24].

On identifie à ce jour 3 mécanismes de régulation du métabolisme du fer, présentés dans la figure 3 [20] :

- ✓ L'hepcidine, considérée comme hormone régulatrice en agissant sur la ferroportine dont la localisation est entérocytaire, hépatocytaire et macrophagique,
- ✓ Le couple HFE-TFR2 au niveau hépatocytaire, dont l'association serait à l'origine de l'augmentation de la synthèse d'hepcidine,
- ✓ Le système transcriptionnel IRE/IRP régulant la transcription des différents intervenants de ce métabolisme.

a. L'hepcidine :

Le foie permet la synthèse de l'hepcidine et la régulation de sa synthèse s'opère par la concentration en fer intra cellulaire, le facteur érythroïde (EPO) et l'inflammation [25]. Synthétisée en situation d'excès de fer intra hépatocytaire, l'hepcidine exercera un rétrocontrôle négatif sur l'activité de la ferroportine par sa fixation sur le transporteur, provoquant ainsi son internalisation et sa dégradation (Figure 5).

Rappelons que la ferroportine est également présente au niveau macrophagique, avec la même sensibilité à l'hepcidine.

L'augmentation de l'hepcidine diminuera donc le taux de fer sérique en réprimant son excrétion plasmatique et entrainera une augmentation de la ferritine

par la séquestration du fer dans le cytoplasme des cellules [26].

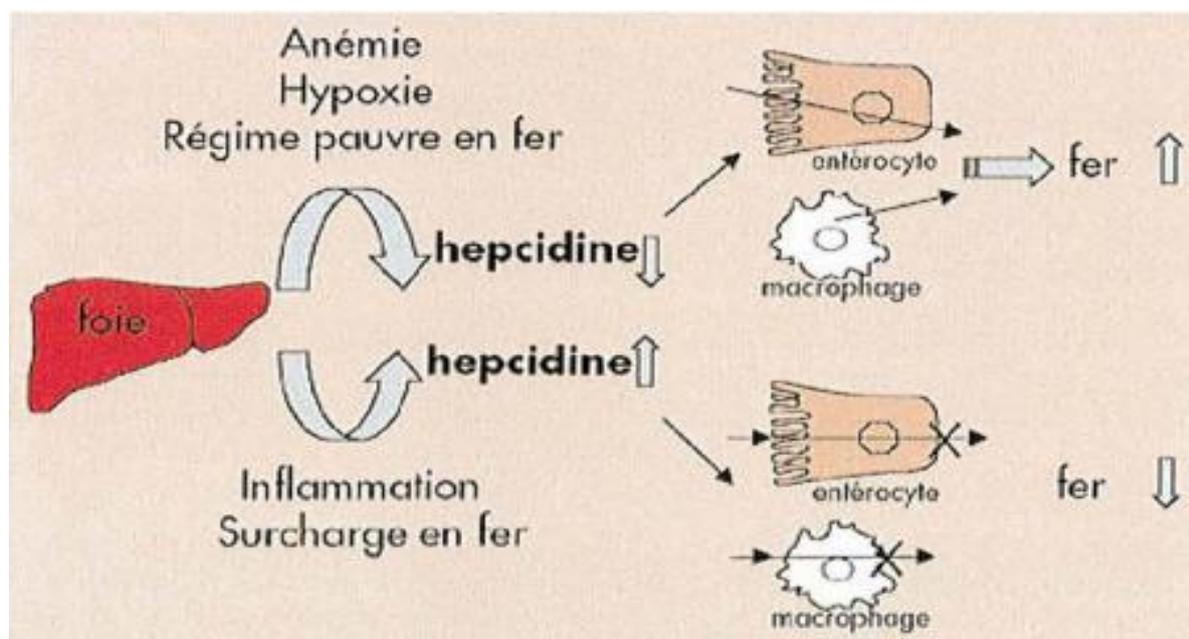


Figure 5: Régulation inverse de la quantité de fer dans l'organisme par l'hepcidine .

b. Le couple HFE-TFR2 :

La régulation se ferait également par l'intermédiaire de la protéine HFE et de TFR1 au niveau entéro-hépatocytaire et macrophagique, TFR2 uniquement au niveau hépatocytaire.

Cette régulation serait dirigée par une holotransferrine, guidant la fixation de la protéine HFE sur TFR1 ou TFR2 selon la concentration intra cellulaire en fer [15] :

- ✓ Lorsque la concentration est basse, la protéine HFE est fixée sur TFR1 (de localisation ubiquitaire) entraînant une augmentation de l'absorption digestive du fer liée à la répression de la synthèse d'hepcidine,
- ✓ Lorsque la concentration augmente, l'holotransferrine se fixe sur TFR1. La protéine HFE, délogée de TFR1, va se fixer sur TFR2 (localisation hépatocytaire) et ordonner la synthèse hépatique d'hepcidine.

Toutefois, le mécanisme d'intervention du couple HFE/TFR2 dans le processus de synthèse de l'hepcidine ne semble pas encore pleinement identifié.

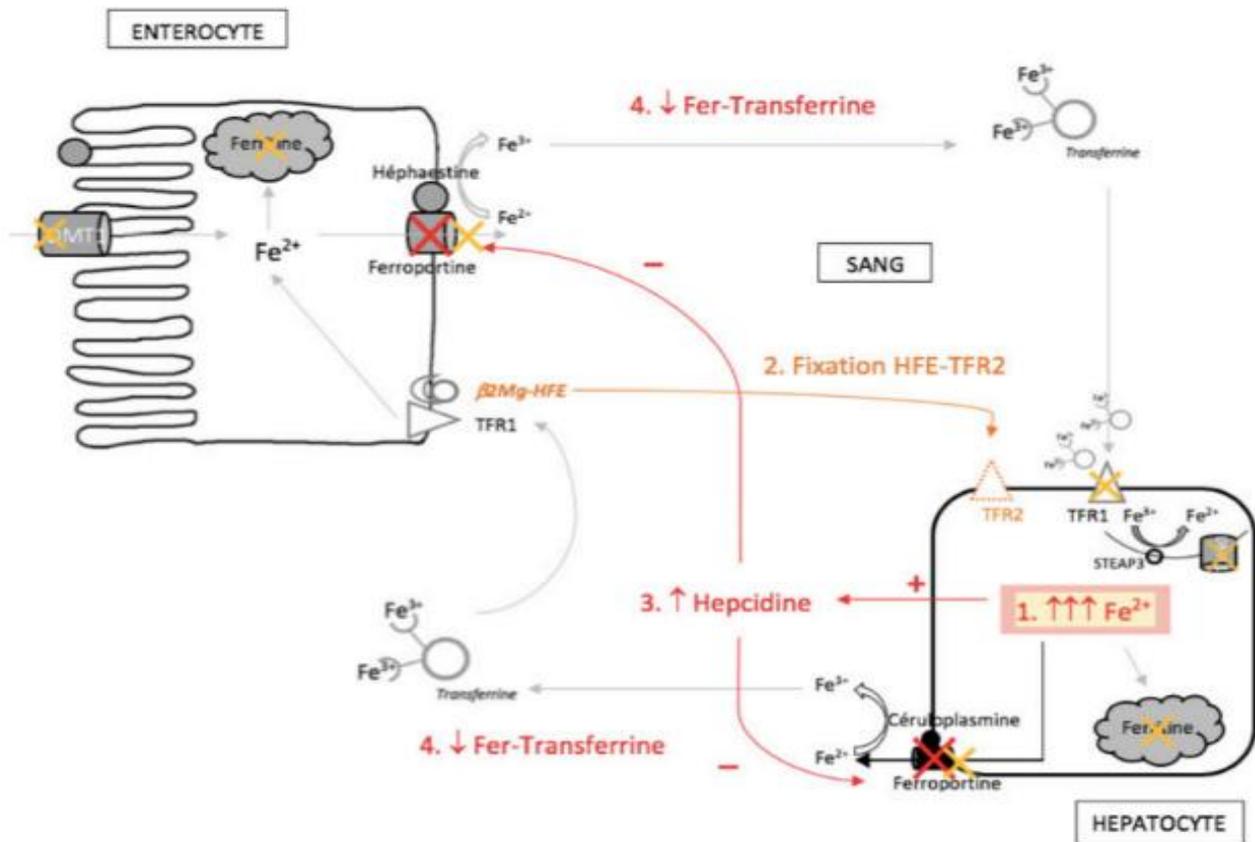
On comprend donc qu'une mutation de la protéine HFE, telle que dans

l'hémochromatose génétique de type 1, entrainera une perte de régulation de l'absorption digestive du fer avec un passage transmembranaire excessif conduisant à une accumulation du fer.

c. **Le système Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein (IRE/IRP) :**

Par ses fonctions enzymatiques et régulatrices, il participe au contrôle du métabolisme du fer en modulant la transcription des ARNm de molécules impliquées dans le transport et le stockage du fer telles que DMT1, le récepteur à la transferrine, la ferroportine, la ferritine et l'ALA synthase (responsable de la biosynthèse de l'hème des globules rouges).

Cette régulation s'opère en fonction de la concentration intra cellulaire en fer et diminuera, l'absorption du fer au niveau digestif [16].



Lorsque la concentration intracellulaire en fer augmente (1), la protéine HFE est délogée de TFR1 par une holotransferrine pour aller se fixer sur TFR2 (2). Cette fixation à TFR2 entraîne l'activation de la synthèse hépatocytaire d'hépcidine (3). Lorsque l'hépcidine augmente, un rétrocontrôle négatif sur la sortie plasmatique du fer intracellulaire (notamment entérocytaire, hépatocytaire et macrophagique) s'exerce par l'internalisation de la ferroportine. Le fer est donc séquestré dans la cellule et la concentration plasmatique du couple fer-transferrine diminue (4). En fonction des concentrations intracellulaires en fer, le système IRE/IRP exercera de façon concomitante un rétrocontrôle négatif sur l'expression transcriptionnelle de la ferroportine, ferritine, DMT1 et TFR1/2 (croix jaunes). Ceci diminuera les entrées et sorties cellulaires du fer.

Figure 6 : Schéma et commentaire de la régulation entéro-hépatocytaire du métabolisme du fer par l'hépcidine HFE et le système IRE/IRP

8. Recyclage du fer, érythrophagocytose :

Afin qu'il soit réutilisé, le fer intra érythrocytaire qui représente la majorité du contenu de l'organisme subit un processus de recyclage. Les macrophages phagocytent les hématies sénescents, au niveau de la pulpe rouge splénique, et exportent ensuite le fer.

Les hématies vieillissantes sont caractérisées par une externalisation de la phosphatidylsérine à leur surface, une peroxydation des lipoprotéines membranaires conséquence du stress oxydatif, une perte des résidus sialiques et une formation de néo-antigènes de sénescence. Reconnues par les macrophages, ces hématies sont phagocytées pour se retrouver dans le compartiment lysosomal. L'hème est dégradé en fer, en bilirubine et en monoxyde de carbone par un complexe formé du NADPH cytochrome C réductase, de l'hème oxygénase-1 et de la biliverdine réductase [31].

Le mécanisme par lequel le fer se retrouve dans le cytosol n'est pas complètement élucidé. Il pourrait s'agir soit d'un mécanisme passif, soit d'un transfert actif via un transporteur (DMT1). Le fer cytosolique est exporté dans le sang par la FPN puis se fixe à la Tf après oxydation par la céruléoplasmine [28].

Environ 90 % des érythrocytes sénescents sont éliminés par les macrophages tissulaires. Les 10 % restants subissent une hémolyse intra vasculaire caractérisée par la libération de l'hémoglobine dans le sang. Celle-ci se lie à l'haptoglobine, formant ainsi un complexe reconnu par les macrophages à l'aide d'un récepteur spécifique, le CD163 [29], et par les hépatocytes, via un mécanisme inconnu. Ainsi, l'immense majorité du fer lié à l'hémoglobine peut être recyclée [26], et lors de leur apoptose, les globules rouges sont dégradés dans les macrophages, en particulier ceux de la rate.

Le fer contenu dans leur hémoglobine est relargué, et stocké sous forme de

ferritine dans les macrophages. Les macrophages redistribuent ensuite le fer en fonction des besoins, en majorité aux érythroblastes [30].

9. L'élimination du fer [30] :

1 à 2 mg de fer sont éliminés par jour, par la desquamation (de cellules intestinales, de peau ou des phanères), par perte sanguine ou par la sueur. Des variations ont lieu durant les menstruations, la grossesse, l'accouchement et l'allaitement chez la femme. Chez l'adulte normal, les pertes quotidiennes en fer sont compensées par un apport alimentaire équilibré (apport en viande, œufs, légumes verts ...). Le métabolisme du fer s'effectue donc en circuit fermé, l'équilibre entre les apports et l'élimination est primordiale. Un excès ou un manque de fer ont d'importantes conséquences physiologiques.

10. Rôles du fer [31, 32] :

Le fer est nécessaire au bon fonctionnement de tous les types de cellules. Il intervient dans la respiration cellulaire et la synthèse d'ADN, d'ARN ou de protéines [31].

Concernant le globule rouge, le fer est un facteur limitant de l'érythropoïèse puisqu'il est indispensable à la synthèse de l'Hb dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. Intégré dans l'hème, il établit des liaisons permettant le transport tissulaire d'oxygène mais aussi de dioxyde de carbone et de protons [31].

Le fer libre est aussi un catalyseur de la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) sous leur forme radicalaire et possède ainsi un fort pouvoir oxydant. Ces ROS peuvent provoquer une peroxydation lipidique, inactiver des enzymes mais aussi casser des brins d'ADN. Le fer libre peut alors être responsable d'importantes lésions au niveau tissulaire [32].

B. La ferritine :

1. Rôle et structure :

La ferritine est une protéine ubiquitaire responsable du stockage du fer, cette fonction est importante essentiellement au niveau de la moelle osseuse, le foie et la rate.

Elle est formée d'une coque protéique (l'apoferritine) délimitant une cavité centrale dans laquelle le fer est emmagasiné sous forme d'oxyde ferrique hydraté lié à des ions phosphates.

Il existe 24 sous unités, appartenant à 2 types de sous unités immunologiquement différentes H pour heart, et L pour liver respectivement responsables de l'oxydation du fer ferreux et de la formation du noyau ferrique. Ses gènes codants sont respectivement situés sur les chromosomes 11 et 19 [34].

Les isoferritines basiques riche en sous unités L prédominent au niveau des tissus du stockage de fer que sont le foie et la rate, alors que les isoferritines acides qui sont riches en sous unités H se rencontrent principalement dans les cellules malignes et érythroblastos qui n'assurent pas de rôle dans le stockage du fer mais où il existe un recyclage rapide du fer [34].

Un autre facteur d'hétérogénéité réside dans l'existence de sous unités glycosylées. Contrairement aux liquides intracellulaires, celles des liquides extracellulaires en particulier la ferritine sérique sont en grande partie glycosylées [35].

Dans une étude, takakuwa montre que dans les hémopathies maligne la forme non glycolysée qui prédomine, alors que la forme glycosylée prédomine dans les pathologies associées à une surcharge en fer ou chez le sujet sain [36].

2. La synthèse de la ferritine :

La ferritine est principalement synthétisée par le foie mais aussi par les macrophages. On la retrouve au niveau cytosolique dans les hématies, leucocytes, hépatocytes et autres cellules constituant les organes nobles, ainsi que dans les cellules du système réticulo-endothélial [35].

Une seule molécule de ferritine peut porter 4000 atomes de fer, au-delà il y'a une dégradation de la coque protéique et transformation de noyau du fer en une forme insoluble et non mobilisable : hémosidérine [35].

La ferritine plasmatique sécrétée par l'hépatocyte, c'est une apoferritine non chargée qui ne joue aucun rôle dans le transport de fer, sa durée de séjour vasculaire est très brève (est inférieure à 30 min).

3. La régulation de la ferritine :

La régulation de l'expression des gènes codant la ferritine est contrôlée par un mécanisme de régulation post-transcriptionnelle faisant intervenir une structure en épingle à cheveux spécifique qui est nommé IRE [37]. Cette structure est située dans la région 5'-UTR de son ARN messenger.

En situation de carence en fer, les protéines régulatrices du fer IRP viennent se fixer sur cet IRE et inhibent la traduction de l'ARN messenger en protéine.

La synthèse de la ferritine est aussi régulée au niveau transcriptionnel par la présence d'un élément de réponse antioxydant (ARE) situé dans la partie 5'-UTR des gènes des sous-unités L et H de la ferritine [38].

4. La méthode de dosage :

Les techniques utilisées pour le dosage sanguin de la ferritine sont les méthodes immuno-enzymologiques, d'immunonéphélométrie ou encore d'immunoturbidimétrie (utilisant la liaison anticorps-antigène) ou encore les anciennes méthodes de radio-immunologique (utilisant l'iode 125) [39].

La ferritine plasmatique dosée en pratique courante est principalement constituée de sous unités L et ne constitue que le reflet indirect des réserves tissulaires de l'organisme en fer puisqu'en réalité, elle n'en contient que très peu.

Outre le dosage de la ferritine sérique réalisé en première intention, il existe 2 autres dosages plus spécifiques : la ferritine glycosylée et la ferritine érythrocytaire [15,38]. La ferritine glycosylée est un dosage plus affiné et plus précis de la ferritine sérique.

Elle représente le stock de fer provenant des macrophages du SRE (60 à 80% de la ferritine sérique), tandis que la ferritine non glycosylée provient de la lyse cellulaire (20 à 40% de la ferritine sérique) [40].

La ferritine érythrocytaire présente, l'avantage d'être indépendante des phénomènes inflammatoires puisqu'elle concerne le fer stocké dans le globule rouge, dépendant donc de l'hémoglobinosynthèse.

Cependant, ces 2 dosages ne sont pas recommandés en première intention.

Le dosage :[41]

- Est effectué sur un échantillon du sang prélevé sur tube sec.
- Ne nécessite pas que le patient soit à jeun.
- N'est pas influencé par le cycle nyctéméral.
- Doit être effectué au moins 8 jours après une transfusion, et après arrêt du traitement substitutif martial.

5. Les valeurs et les variations physiologiques :

Si le résultat du dosage de la ferritinémie n'est pas soumis aux variations nyctémérales contrairement à celui du fer sérique, celui-ci peut différer d'un laboratoire à un autre.

Cette variation tient aux différentes troupes d'anticorps utilisées dans la technique immuno-enzymatique, variables en fonction des marques utilisées par les

laboratoires [42]. Ainsi, en cas de suivi il est préférable de réaliser les analyses sanguines dans le même laboratoire.

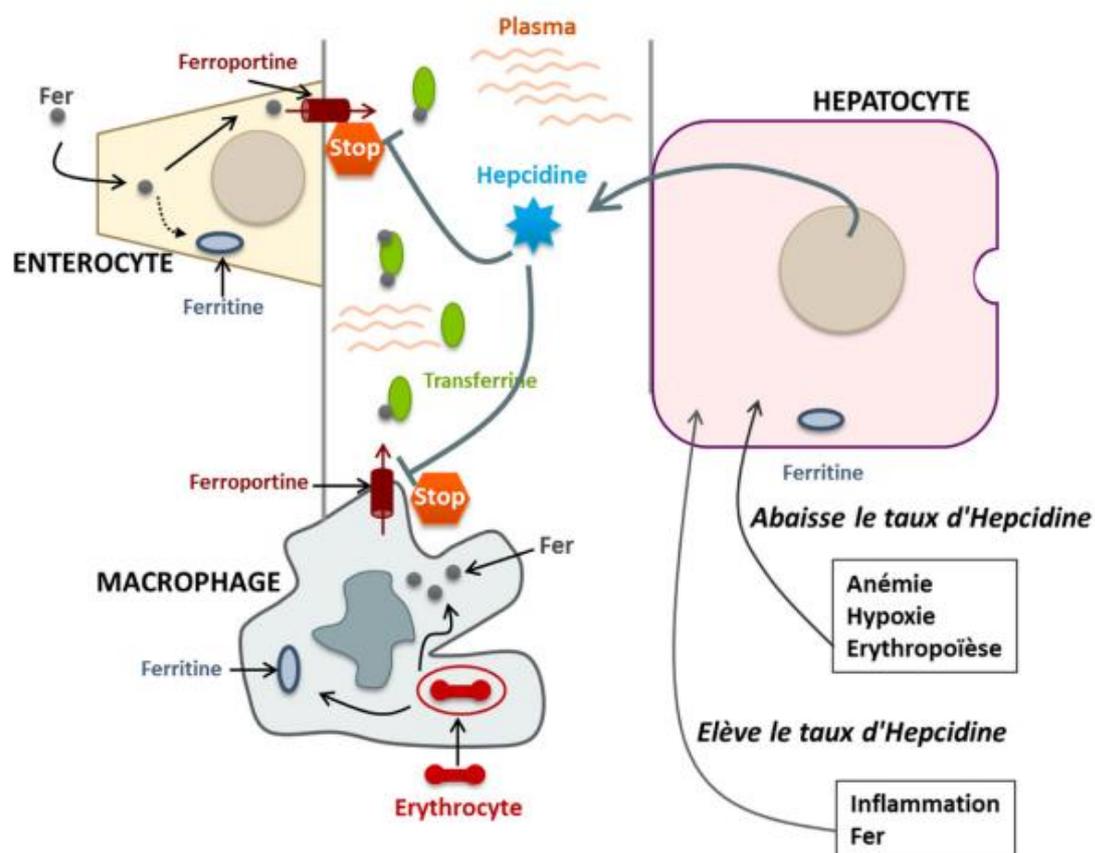
En dehors des techniques de dosage, la ferritine varie physiologiquement en fonction du sexe, de l'âge, de la grossesse et de l'activité sportive. La ferritinémie augmente de l'enfance à l'âge adulte, atteint un plateau d'environ 120 g/L après l'âge de 32 ans chez l'homme. Chez la femme, les valeurs restent basses aux environs de 30 g/L jusqu'à la ménopause et augmentent ensuite aux environs de 80. On considère que la ferritinémie est normale de 30 à 300 g/L chez l'homme et de 15 à 200 g/L chez la femme [41].

Chez la femme, les menstruations peuvent engendrer une hypoferritinémie par le phénomène hémorragique. Lors d'une grossesse, la ferritine pourra diminuer à compter du 2^{ème} trimestre du fait de l'expansion volémique et de l'épuisement des réserves en fer. Après la ménopause, elle remontera progressivement du fait de l'aménorrhée [43].

Chez le sportif, la ferritine peut avoir tendance à diminuer. Le fer stocké peut être mobilisé suite à l'augmentation de l'érythropoïèse, visant à compenser une difficulté d'oxygénation en cas de sport en altitude. L'activité physique intense et prolongée peut également être responsable de traumatisme rénal par l'augmentation de la pression de filtration rénale, impliquant une accélération de la desquamation urothéliale et l'apparition d'hématuries [44].

Tableau 3 : Les normes de la ferritine chez l'homme la femme et le nouveau-né.

Femmes	20-200 µg/l
Hommes	30-300 µg/l
Nouveau-nés	50-400 µg/l
1 ^{er} mois	90-600 µg/l
3 ^e mois	40-250 µg/l
6 ^e mois	15-100 µg/l

**Figure 7 : Fer , ferritine et hepcidine**

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif de notre étude rétrospective est de rechercher les étiologies des hyperferritinémies chez les patients consultants à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Ensuite, d'analyser les caractéristiques épidémiocliniques des patients hyperferritinémies et d'établir le spectre étiologique de ces hyperferritinémies.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population d'étude :

1. Type, lieu et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein du laboratoire de biochimie-toxicologie et en collaboration avec les différents services de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès, sur une période de 6 mois allant de janvier à juin 2019.

Durant cette période, toutes les demandes de dosage de ferritine plasmatique ont été recueillies quel que soit l'âge, le sexe et le service demandeur.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients présentant une ferritine supérieure à 600 µg/l. Pour les patients présentant plusieurs valeurs de ferritine > 600 µg/l, on a retenu la valeur la plus élevée.

3. Critères de non inclusion :

Seuls les patients ayant une ferritine < 600 µg/l ont été exclus.

II. Méthodologie d'étude :

1. Recueil des données :

L'étude des dossiers médicaux des patients a été facilitée par une fiche d'exploitation préétablie (Annexe1) qui a permis le recueil des données démographiques (âge, sexe), les services demandeurs, le taux de ferritine et l'étiologie responsable de l'hyperferritinémie.

A partir des dossiers des patients, nous avons recherché de manière systématique si les patients présentaient une ou plusieurs pathologies connues pour entraîner une hyperferritinémie.

Ainsi, les patients hyperferritinémiques ont été classés en trois groupes en fonction de leur taux de ferritine :

- Un premier groupe (G1) de patients présentant une ferritine modérément élevée (600–1000 µg/l).
- Deuxième groupe (G2) de patients présentant une ferritine importante (1000–1500 µg/l).
- Troisième groupe (G3) de patients présentant une ferritine majeure (> 1500 µg/l).

La répartition des différentes étiologies au sein des différents groupes a été étudiée.

2. Paramètres biochimiques :

Les prélèvements ont été effectués à jeun par ponction veineuse, le matin entre 8h et 10h, dans des tubes héparinés. Les échantillons sanguins ainsi prélevés, ont été rapidement acheminés au laboratoire pour analyse après centrifugation (3000 tours / min) pendant 5 minutes.

a. Le dosage plasmatique de la ferritine :

➤ Principe du dosage :

Le dosage de la ferritine a été réalisé par électro–chimiluminescence (ECLIA) sur Cobas® 6000 de la société Roche Diagnostic.

La ferritine est prise en sandwich entre deux anticorps (Ig) monoclonaux l'un marqué à la biotine et l'autre au ruthénium. L'ajout des microparticules sensibilisées par la streptavidine permet de capter le complexe de ferritine liée aux Ig. Le complexe est capté sur une électrode et la forme libre non liée est éliminée par Procell M.

L'application du voltage sur l'électrode permet l'émission d'une chimiluminescence qui sera mesurée par un photomultiplicateur.

➤ **Les valeurs usuelles :**

Les valeurs normales de la ferritine sont de 30 à 300 µg/l chez l'homme et de 20 à 200 µg/l chez la femme.

b. Le dosage plasmatique de la CRP :

Le dosage plasmatique de la CRP est réalisé sur plasma hépariné par méthode immunoturbidimétrique sur Cobas ® 6000 de la société Roche Diagnostic.

Les prélèvements sur tube hépariné ont été centrifugés (3000 tours / min) pendant 5 minutes.

➤ **Principe du dosage :**

Le principe de dosage repose sur l'agglutination de la CRP humaine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP.

Dans les conditions opératoires, la mesure du développement de cette agglutination enregistre une variation de densité optique proportionnelle à la quantité de CRP dans l'échantillon sanguin.

➤ **Interférences :**

La lipémie et l'hémolyse interfèrent sur le dosage de la CRP. Il est toujours possible de diluer les sérums déjà centrifugés et légèrement lipémiques selon les conditions des méthodes standardisées.

➤ **Valeurs usuelles :**

Les valeurs usuelles selon cette technique sont inférieures à 5 mg/l.

III. Analyse statique :

L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 11.5. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ± écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

RESULTATS

I. Description de la population étudiée :

A. Paramètres sociodémographiques :

1. Répartition selon l'âge :

Durant la période d'étude, nous avons inclus 90 patients dont l'âge moyen était de $50 \pm 14,06$ ans avec des extrêmes de 18 ans et 89 ans.

13 patients (14,5%) avaient entre 18 ans et 30 ans, 60 patients (66,5%) entre 31 ans et 60 ans et 17 patients (18%) plus de 60 ans (Figure 8).

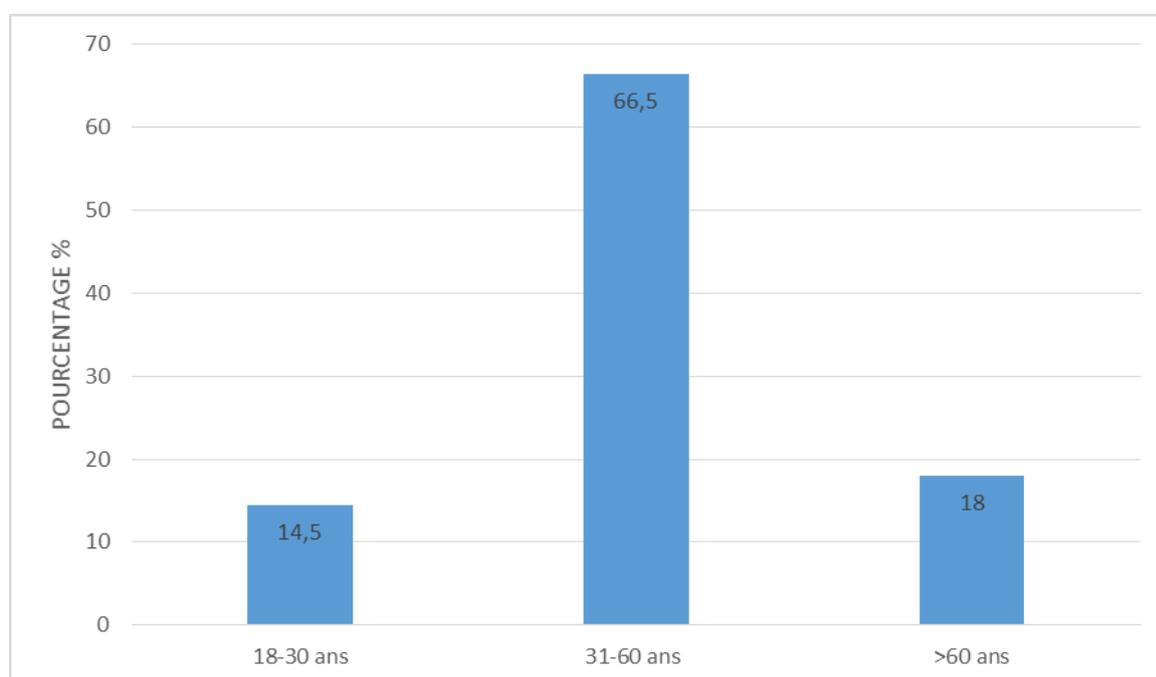


Figure 8 : Répartition de la population étudiée selon l'âge.

2. Répartition selon le sexe :

Dans notre série 53,3% des patients étaient de sexe masculin, alors que les femmes représentaient 46,7% des cas (Figure 9).

Le sexe Ratio H/F était de 1,2 avec 48 hommes pour 42 femmes.

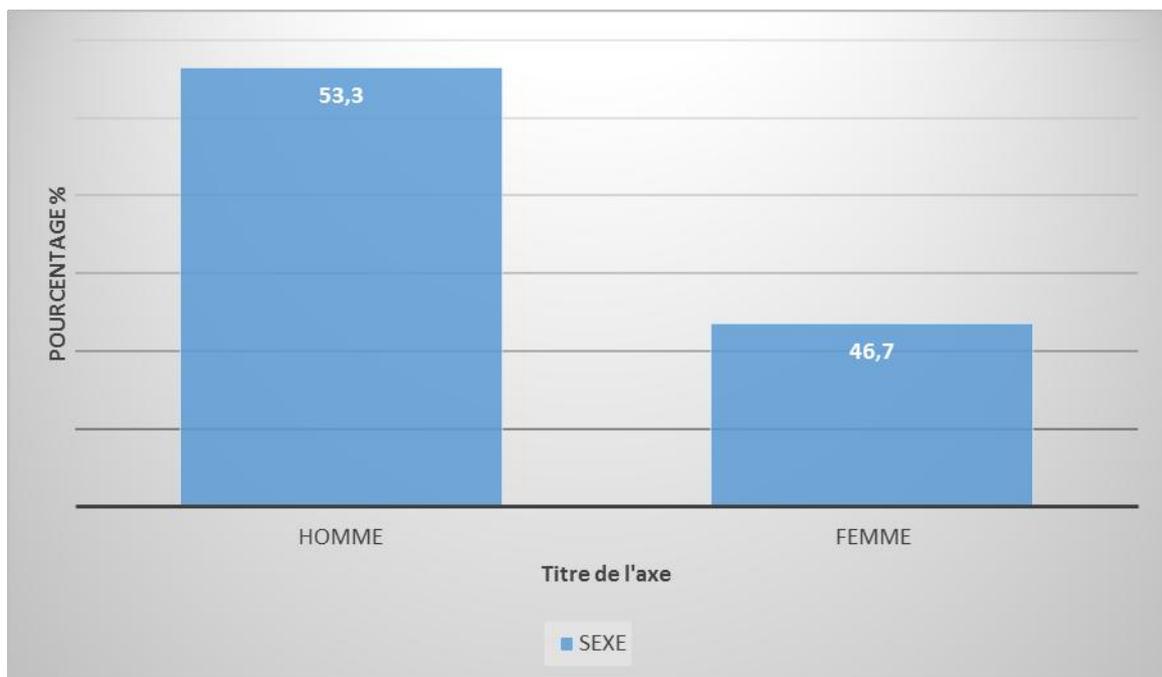


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe.

B. Taux de ferritine :

La valeur moyenne de la ferritine plasmatique était de $910 \pm 270 \mu\text{g/l}$. Avec une moyenne de $940 \pm 289 \mu\text{g/l}$ chez les femmes et $844 \pm 310 \mu\text{g/l}$ chez les hommes.

Tableau 4 : La moyenne de la ferritine selon le sexe des patients.

	HOMMES	FEMMES
Nombre de patients	48	42
Ferritine ($\mu\text{g/l}$) Moyenne \pm ET	844 ± 310	940 ± 289

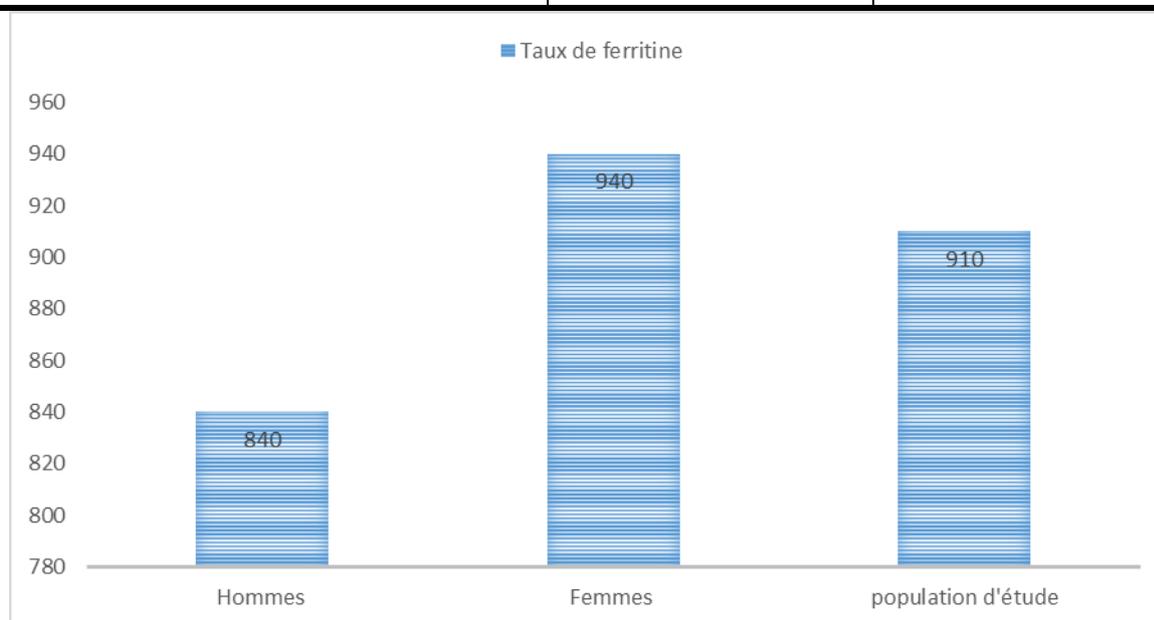


Figure 10 : Représentation graphique de la moyenne (en $\mu\text{g/l}$) de ferritine selon le sexe.

C. Le service demandeur :

La répartition selon le service demandeur était comme suit (Figure 11) :

- Externe : 62,4%,
- Médecine interne : 21,1%,
- Hématologie : 5,5%,
- Endocrinologie : 4,4%
- La gastrologie, rhumatologie et dermatologie représentaient chacune 2,2%.

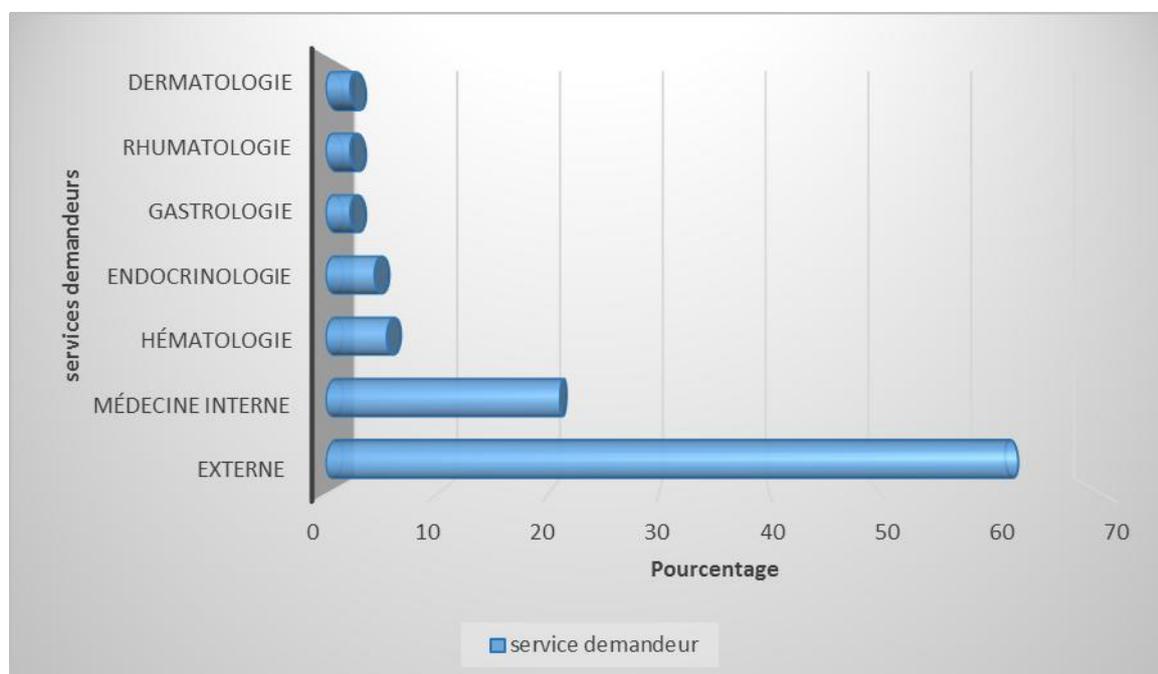


Figure 11 : Répartition des patients selon le service demandeur.

D. Les étiologies des hyperferritinémies :

Le spectre étiologique des hyperferritinémies est dominé par les infections qui représentent 36,7% (n= 33) des étiologies, les néphropathies associées à l'hyperferritinémie occupent la deuxième place avec 27,8% (n= 25) puis les maladies de système qui représentent 14,5% (n= 13) des étiologies, ensuite par ordre de fréquence les pathologies malignes qui représentent 7,7%, les hépatopathies 6,7%.

Le syndrome métabolique et les hémochromatoses représentent chacune 2,2% des étiologies, le diabète et la transfusion répétée viennent en dernier et représentent chacune 1,1% des étiologies (Figure 12).

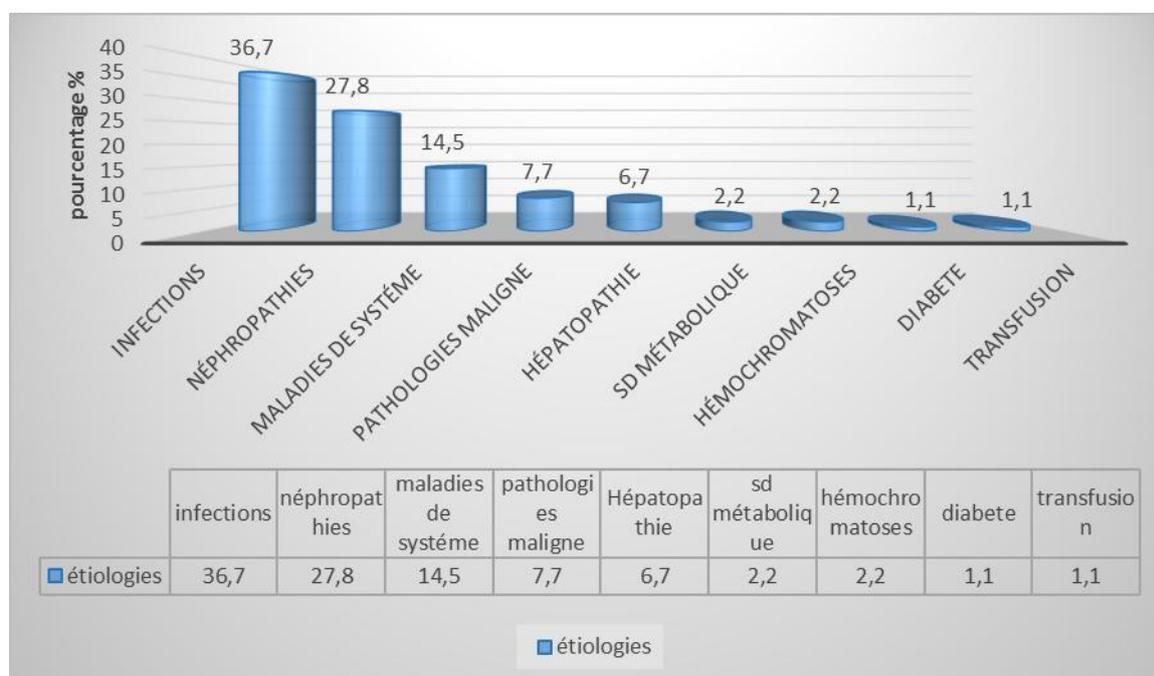


Figure 12 : Répartition des étiologies des hyperferritinémies dans la population générale.

II. Résultats des 3 groupes de patients hyperferritinémiques :

Les patients hyperferritinémiques ont été classés en trois groupes en fonction du taux de la ferritine :

- Un premier groupe (G1) de patients présentant une ferritine modérément élevée (600–1000 µg/l).
- Deuxième groupe (G2) de patients présentant une ferritine importante (1000–1500 µg/l).
- Troisième groupe (G3) de patients présentant une ferritine majeure (> 1500 µg/l).

1. Selon l'effectif :

Les trois groupes (G1, G2, G3) de patients hyperferritinémiques comportent respectivement : 59 patients (65,5%), 18 patients (20%) et 13 patients (14,5%) (Figure 13).

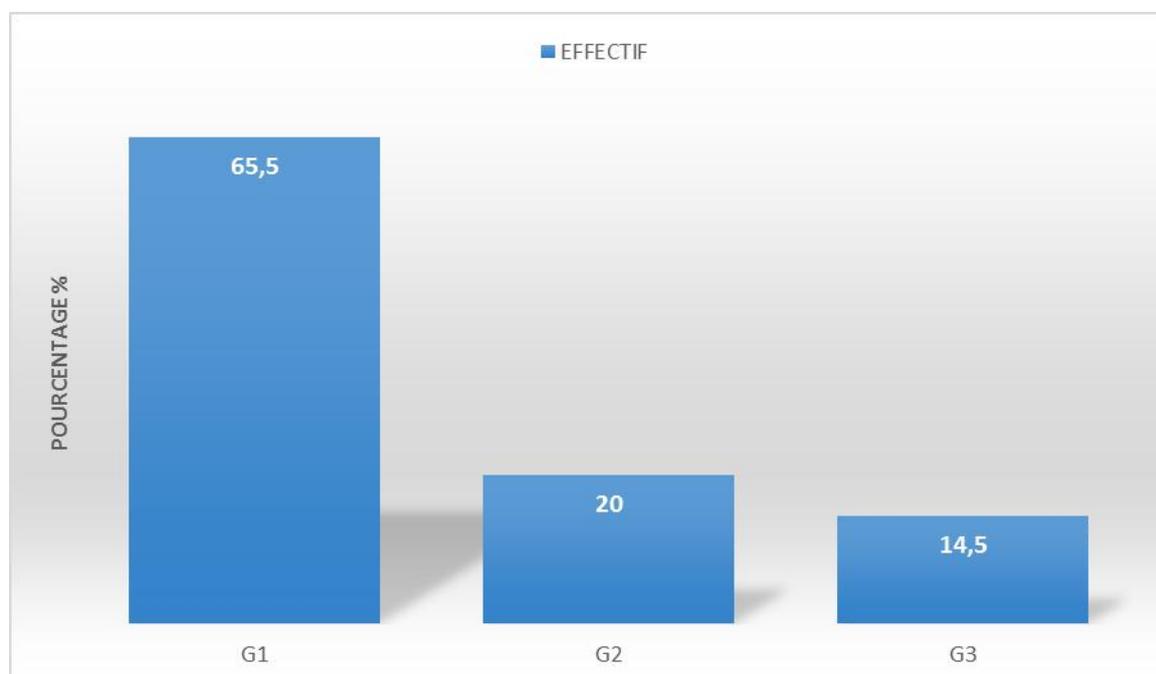


Figure 13 : Répartition du nombre des patients des trois groupes hyperferritinémiques (en pourcentage).

2. Selon l'âge :

En fonction du taux de la ferritine plasmatique, l'âge moyen des patients des trois groupes peut être reparti comme suivant :

Tableau 5 : L'âge moyen des patients des trois groupes de patients hyperferritinémiques

	G1	G2	G3
Age moyen (Ans)	45 ans [18 - 89]	39,7 ans [24 - 67]	52,2 ans [18-65]

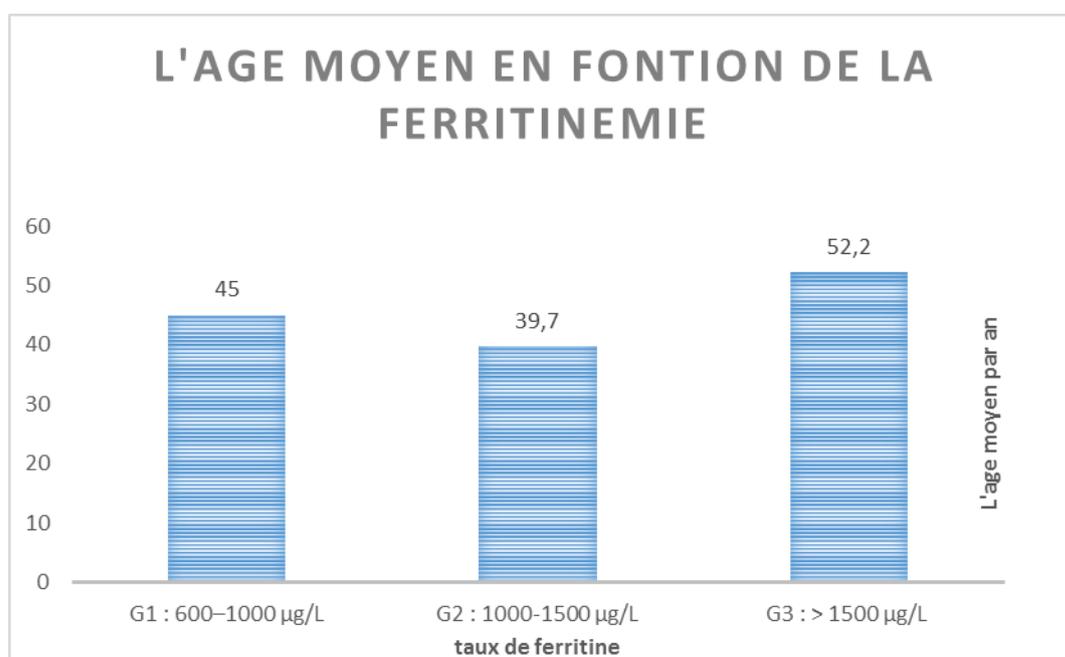


Figure 14 : L'âge moyen des patients des trois groupes selon le taux de la ferritinémie

3. Selon le sexe :

➤ **Le premier groupe (600–1000 µg/l) :**

Il comporte 59 patients, avec un taux de ferritine entre 600 µg/l et 1000 µg/l, les hommes constituent 56% de ce groupe (n= 33), les femmes représentent 46% (n=26), avec un sexe ratio de 1,2 pour les hommes.

➤ **Le deuxième groupe (1000–1500 µg/l) :**

Il se constitue de 18 patients, les hommes représentent 39% (n= 7) des patients alors que les femmes représentent 61% (n = 11). Le sexe Ratio H/F est égal à 0,58.

➤ **Le troisième groupe (>1500 µg/l) :**

Il regroupe 13 patients, dont 8 sont des hommes (61,5%) et 5 sont de sexe féminin (48,5%). Le sexe Ratio H/F = 1,6.

Tableau 6 : Répartition selon le sexe des patients hyperferritinémiques des trois groupes

Taux de Ferritine (µg/l)	G1 : Ferritine 600–1000 µg/l	G2 : Ferritine 1000–1500 µg/l	G3 : Ferritine >1500 µg/l
HOMME (N=48)	33	7	8
FEMME (N=42)	26	11	5
TOTAL	59	18	13
SEXE-RATIO (M/F)	1,2	0,58	1,6
<i>P</i>	0,22	0,47	0,6

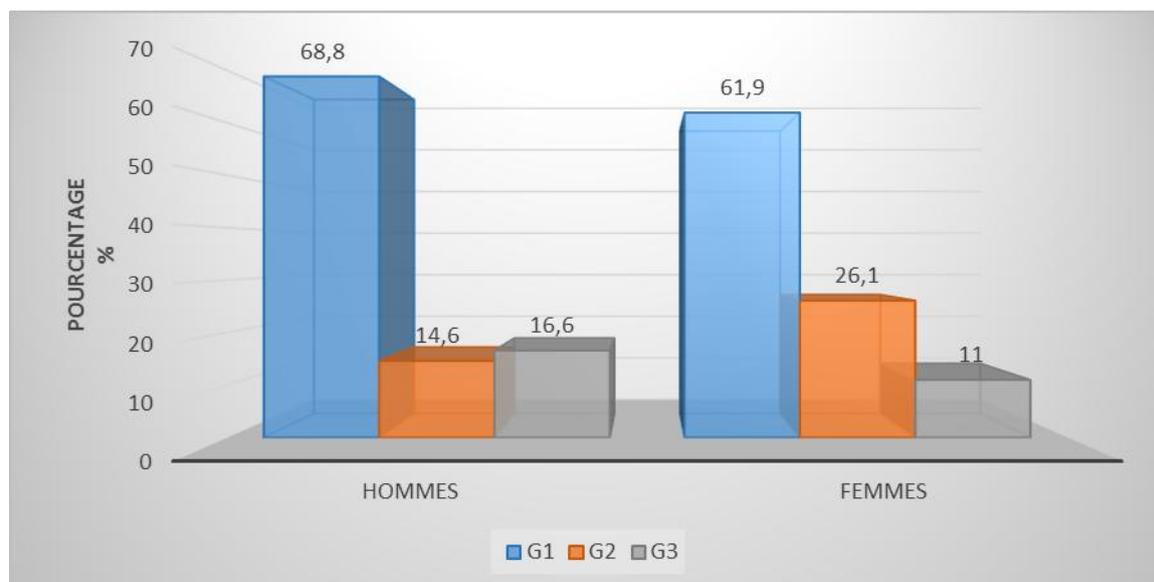


Figure 15 : Répartition selon le sexe des patients hyperferritinémiques des trois groupes.

4. Selon le taux de ferritine :

La répartition du taux de la ferritine au sein des trois groupes est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Répartition des patients en trois groupes selon le taux de ferritine.

Taux de ferritine (µg/l)	1 ^{er} groupe (600–1000 µg/l)	2 ^{ème} groupe (1000–1500 µg/l)	3 ^{ème} groupe (>1500 µg/l)
Médiane	N=59	N= 18	N=13
(µg/l)	761	1250	1990

5. Service demandeur :

La répartition des différents services demandeurs au sein des trois groupes est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Répartition selon les services demandeurs dans les trois groupes de patients.

Variable	Pourcentage (%)	G1 : Ferritine 600–1000 µg/l	G2 : Ferritine 1000–1500 µg/l	G3 : Ferritine >1500 µg/l
Services demandeurs				
Externe	62,4%	43	12	1
Médecine interne	21,1%	8	1	10
Hématologie	5,5%	1	2	2
Endocrinologie	4,4%	4		
Gastrologie	2,2%	1	1	
Rhumatologie	2,2%	1	1	
Dermatologie	2,2%	1	1	
<i>TOTAL</i>		59	18	13

6. Selon le diagnostic étiologique :

La répartition des différentes étiologies au sein des trois groupes est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Répartition des étiologies et du nombre de pathologies responsables de l'hyperferritinémie dans les trois groupes de patients.

Variable	Pourcentage	G1 : Ferritine 600 - 1000 µg/l	G2 : Ferritine 1000-1500 µg/l	G3 : Ferritine >1500 µg/l
Diagnostic étiologique				
<i>Les infections</i>	36,7%	26	5	2
<i>Les néphropathies</i>	27,8%	19	5	1
<i>Les maladies de systèmes</i>	14,5%	6	2	5
<i>Les pathologies malignes</i>	7,7%	1	2	4
<i>Les hépathopathies</i>	6,7%	3	2	1
<i>Sd métabolique</i>	2,2%	2	-	-
Diabète	1,1%	1	-	-
Hémochromatose	2,2%	1	1	-
Transfusion	1,1%	-	1	-
Nombre de pathologies				
1	Total 54	37	9	8
> 1	Total 36	21	10	5

Nous avons constaté que 36 patients ont une étiologie multifactorielle (> 1 pathologie). Alors que 54 patients ont une seule étiologie évolutive.

III. Spectre étiologique des hyperferritinémies :

Le spectre étiologique des hyperferritinémies est dominé par les infections suivi de néphropathies, de maladies de système, de pathologies malignes, d'hépatopathies, du syndrome métabolique, d'hémochromatoses, du diabète et de transfusions répétées.

1. L'infection :

C'est l'étiologie la plus fréquente des hyperferritinémies retrouvées dans notre série avec 33 cas (36,7%). La ferritine était comprise entre 600 et 1000 $\mu\text{g/l}$ chez 26 patients (78,8%), alors que 5 patients (15,2%) ont une ferritine entre 1000 et 1500 $\mu\text{g/l}$. 2 autres patients ont un taux $> 1500 \mu\text{g/l}$ (6,1%) (Figure 16).

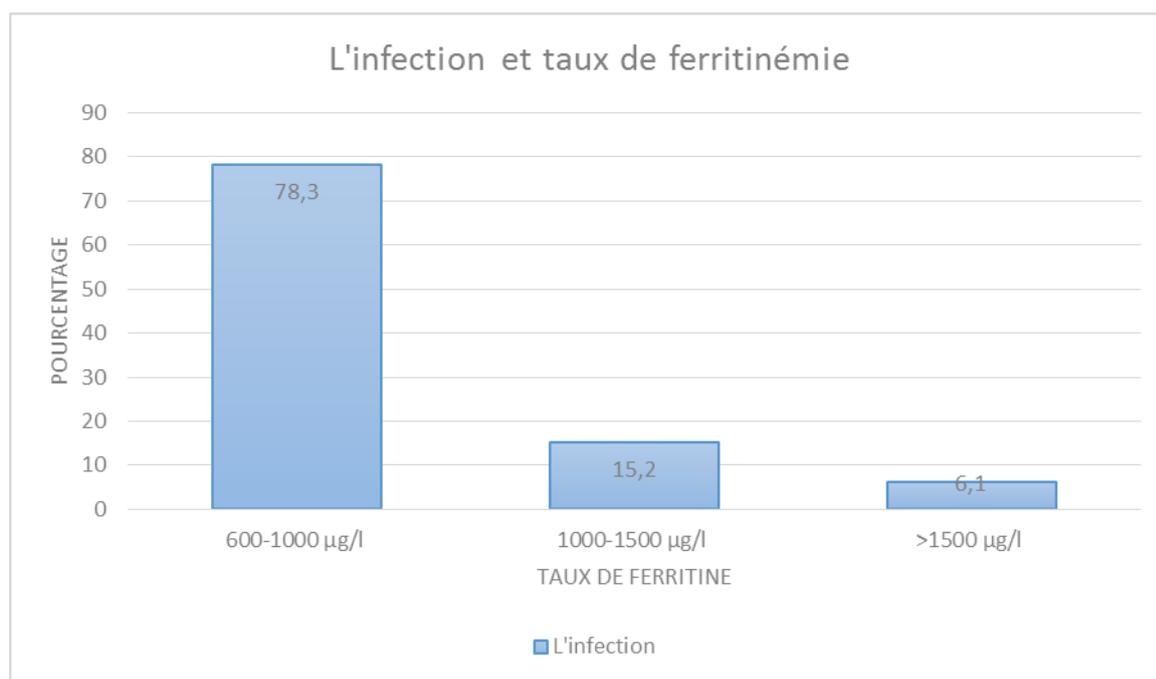


Figure 16 : Répartition des patients qui présentent l'étiologie infectieuse selon le taux de ferritine.

On note que l'infection est responsable dans 78,7% des cas d'une hyperferritinémie modérée (entre 600 et 1000 $\mu\text{g/l}$). La ferritine n'a dépassé 1500 $\mu\text{g/l}$ que seulement chez 2 patients de notre série (6,1%).

L'origine bactérienne a été documentée dans 80% des cas et l'origine parasitaire dans 3% des cas. Les syndromes fébriles d'origine infectieuse non documentées représentent 17% pourtant aucun cas d'infection virale n'a été trouvé dans notre étude (Figure 17).

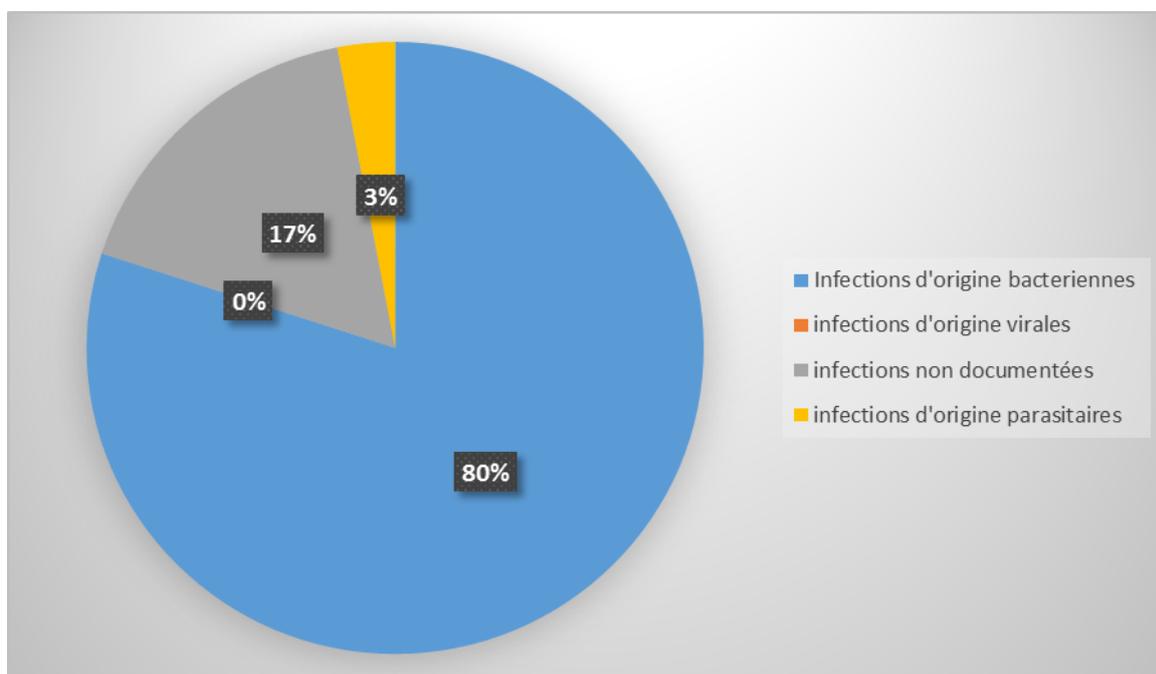


Figure 17 : Répartition de l'étiologie infectieuse selon l'origine.

Les infections broncho-pulmonaires sont les infections les plus fréquentes dans notre série est représentent 62,4% (n=12), suivi des infections intraabdominales (21,1%) puis les infections des voies urinaires (5,5%), les septicémies (4,4%), le paludisme (2,2%) et la tuberculose (2,2%) (Figure 18).

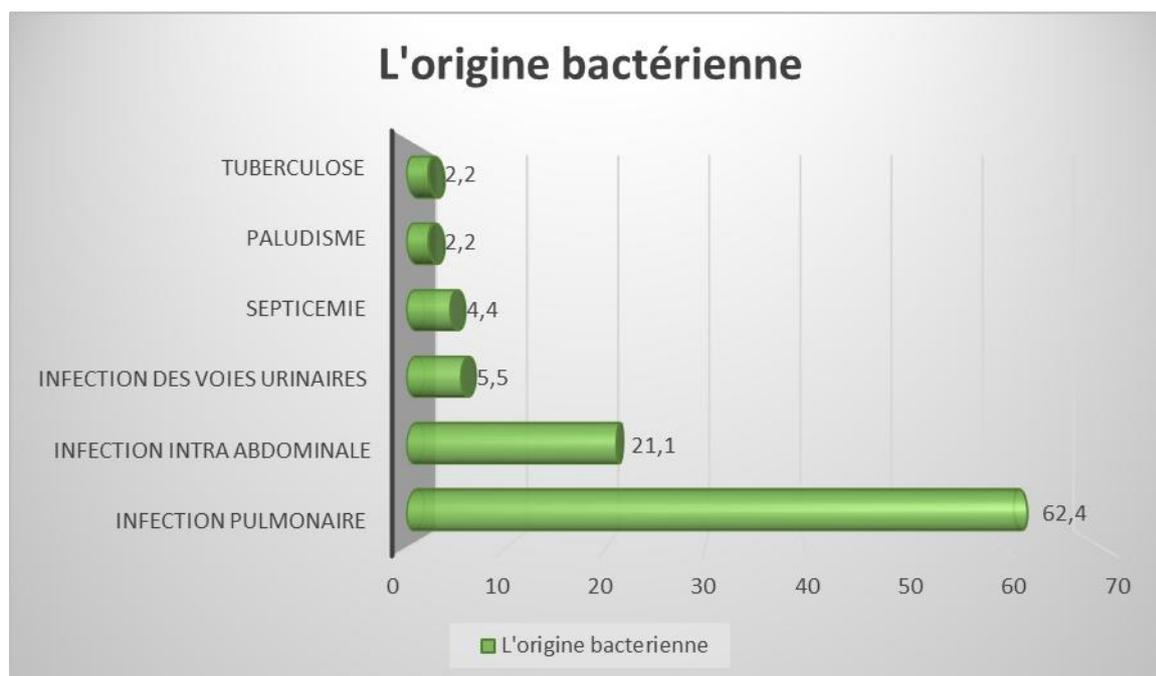


Figure 18 : Répartition des foyers infectieux

2. Les néphropathies :

Les néphropathies représentent la deuxième étiologie par ordre de fréquence dans notre série avec 27,8% des étiologies (n= 25).

19 cas (76%) ont une ferritine entre 600 et 1000 $\mu\text{g/l}$, 5 cas entre 1000 et 1500 $\mu\text{g/l}$ (20%) et un seul cas plus de 1500 $\mu\text{g/l}$ (4%).

L'association des néphropathies et infection a été notée chez 18 patients. De même, la néphropathie diabétique était la principale étiologie des maladies rénales (60%) suivie de l'insuffisance rénale chronique (28%) et de myélome multiple (12%) (figure 19).

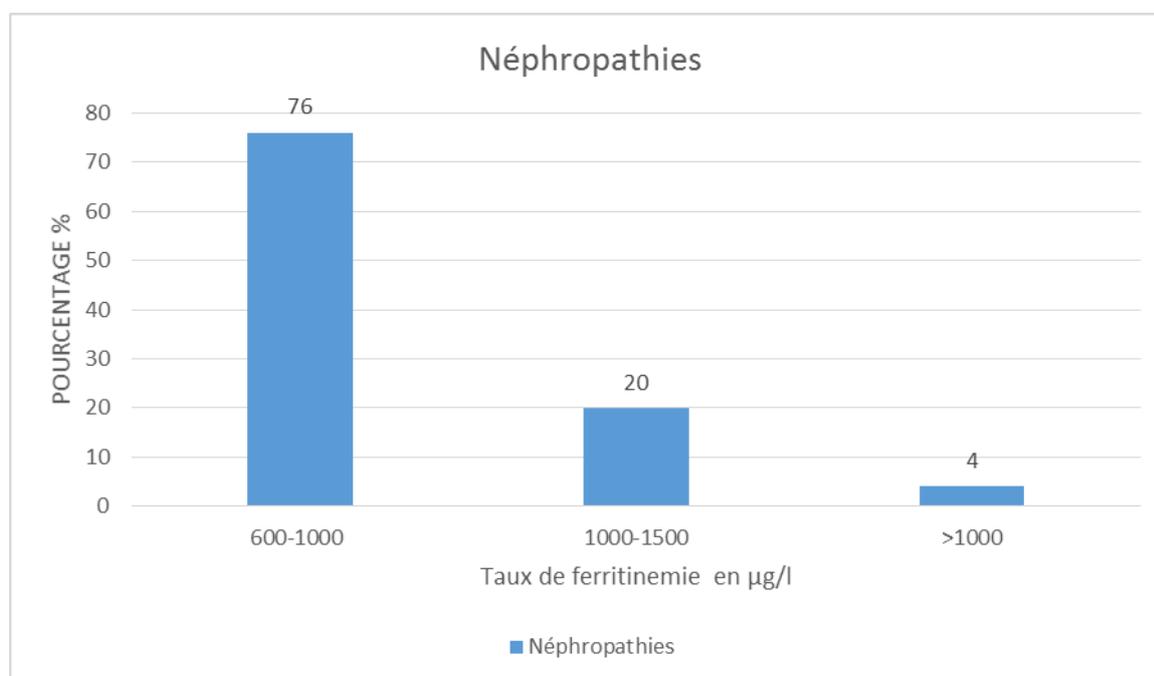


Figure 19 : Répartition des néphropathies selon le taux de ferritine.

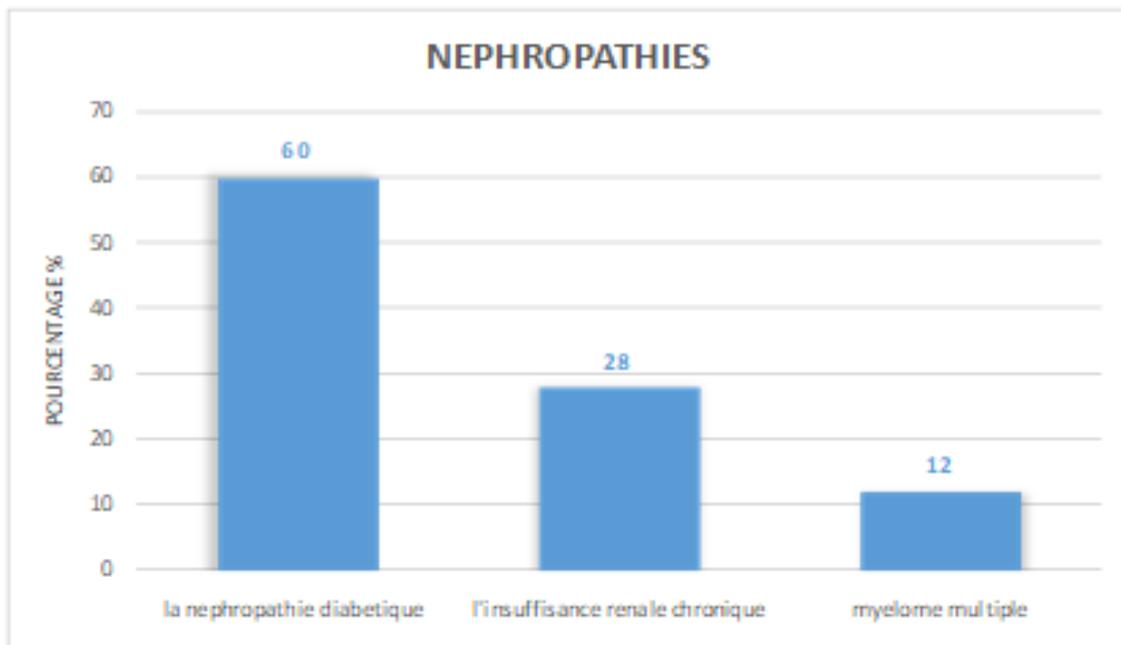


Figure 20 : La répartition des différentes néphropathies trouvées dans notre étude.

3. Les maladies de système :

C'est la troisième cause des hyperferritinémies dans notre étude avec 14,5% de cas (n=13).

La ferritine était entre 600 et 1000 $\mu\text{g/l}$ chez 6 cas (46,2%). 15,4% des patients avec maladies de système avaient une ferritine entre 1000 et 1500 $\mu\text{g/l}$. Une ferritinémie $> 1500 \mu\text{g/l}$ est retrouvée chez 38,6% des cas (Figure 21).

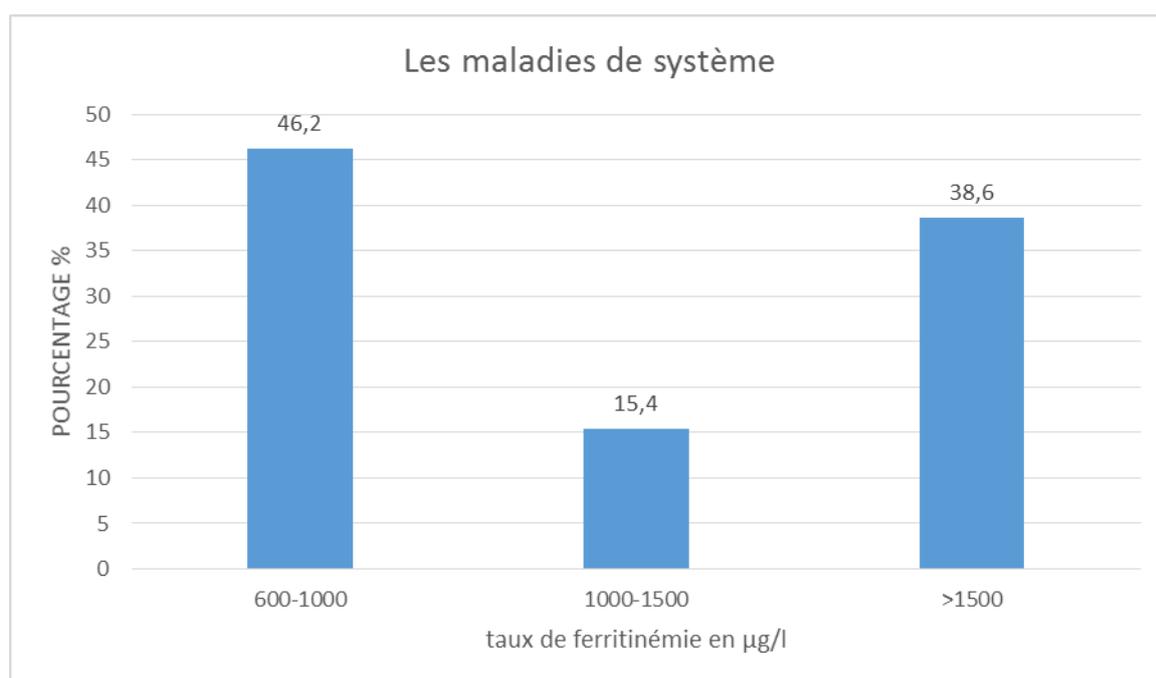


Figure 21 : Répartition des patients avec maladie de système en fonction du taux de la ferritinémie.

La maladie de Still de l'adulte est de loin l'étiologie la plus fréquente dans notre série et représente 62% des maladies de système. La polyarthrite rhumatoïde a été trouvée chez 2 patients. Pour le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Goujerot Sjorgen et la maladie de Horton 1 cas a été trouvé pour chaque pathologie (Figure 22).

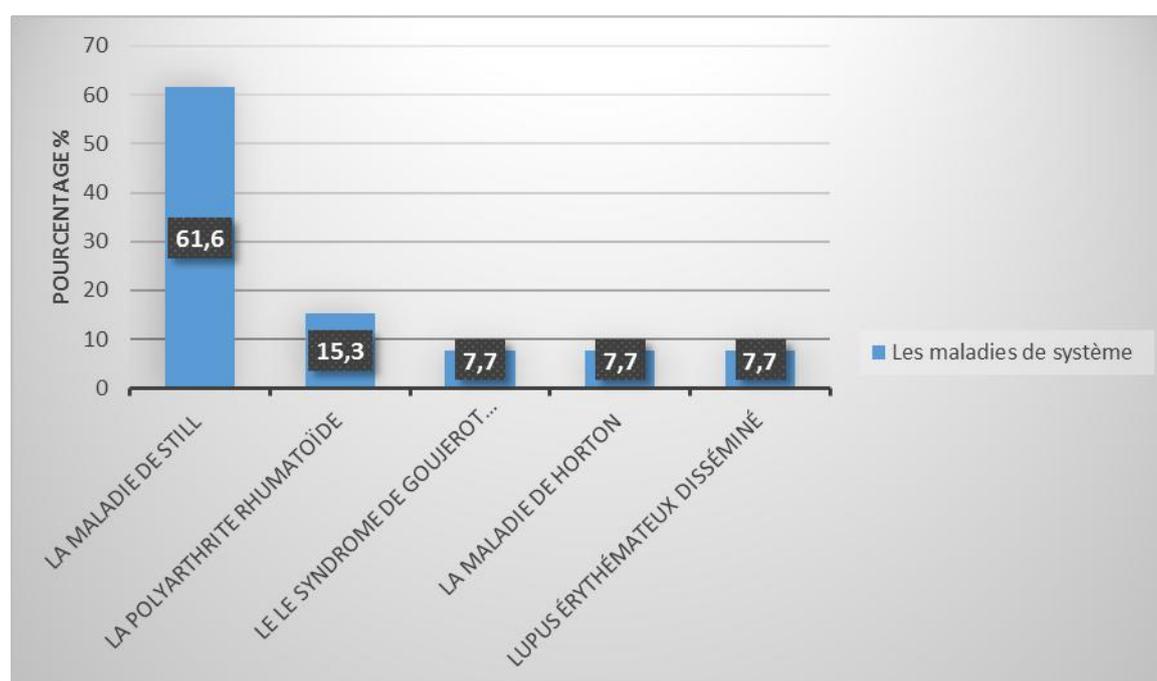


Figure 22 : Répartition des maladies de système responsables des hyperferritinémies.

4. Les hépatopathies :

Les hépatopathies hyperferritinémiques représentent 6,7 % dans notre série et les plus fréquemment retrouvées étaient : l'hépatite virale C avec 2 cas ce qui représente 33,5%, la cirrhose et la stéatose hépatique 16,5% des cas chacune. Deux cas de cytolyse hépatique aigue (33,5%), une d'origine médicamenteuse et l'autre d'origine auto-immune (Figure 23).

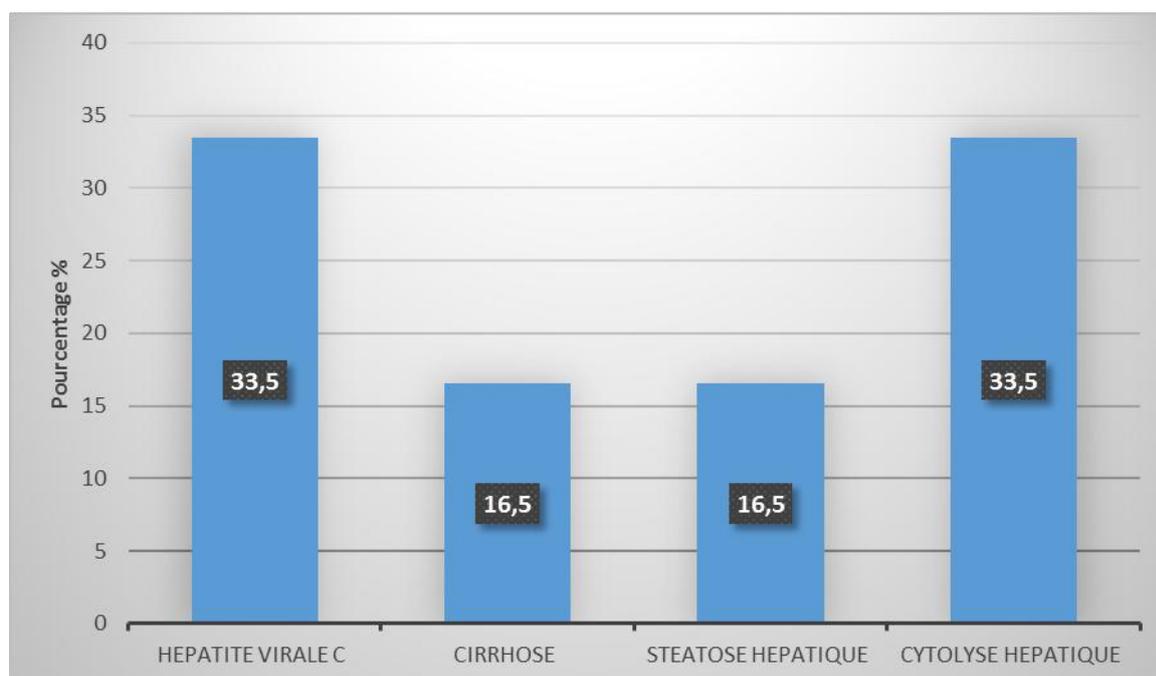


Figure 23 : La répartition des différentes hépatopathies trouvées dans notre étude.

Les valeurs de la ferritine étaient entre 600 et 1000 $\mu\text{g/l}$ chez 50% des cas, 33,5% des cas avec une ferritine entre 1000 et 1500 $\mu\text{g/l}$, et 16,5% des cas avec une ferritine supérieure à 1500 $\mu\text{g/l}$ (Figure 24).

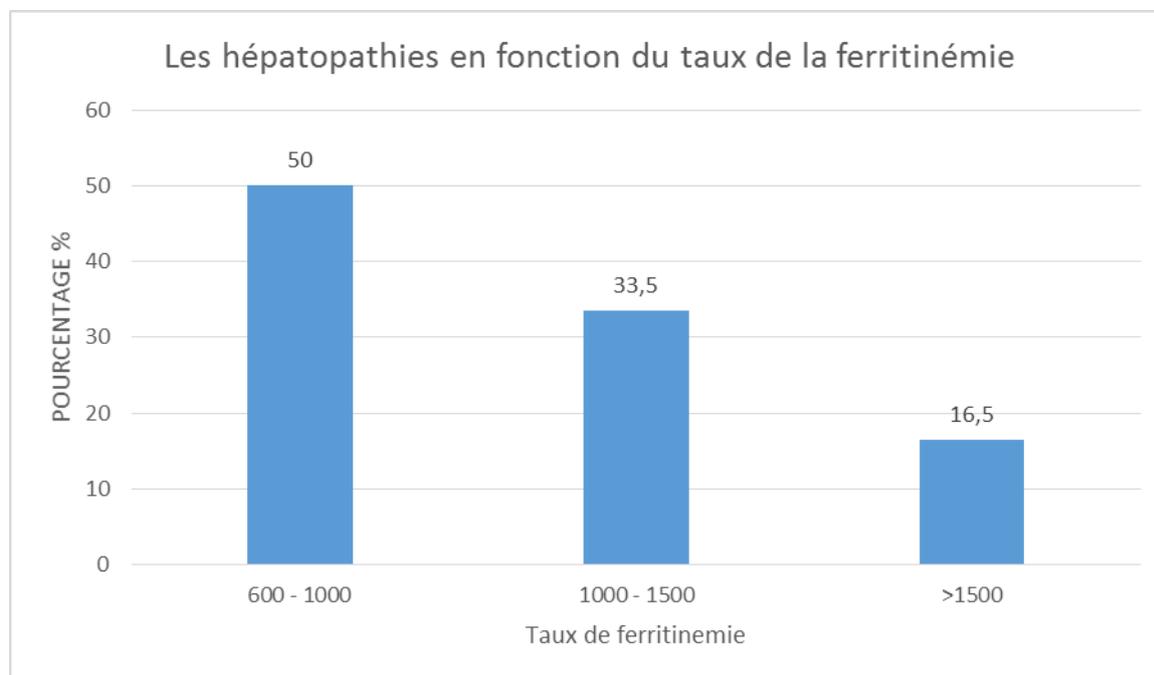


Figure 24 : Répartition des hépatopathies en fonction du taux de la ferritinémie.

5. Les pathologies malignes :

Nous avons colligé 7 cas (Figure 25) ce qui représente 7,7% des étiologies dans notre série, réparties en :

- Tumeurs solides : 2 cas ce qui représente 29% des maladies malignes.
- Hémopathies : 5 cas (71% des maladies malignes)

Deux patients ont une tumeur solide : 1 cas d'adénocarcinome de l'estomac et 1 cas d'hépatocarcinome. L'atteinte hépatique est une métastase secondaire à la tumeur pulmonaire.

Les 5 patients avec hémopathie dont les causes étaient : 1 cas de leucémie aigüe, 2 cas de syndrome myéloprolifératif, 1 cas de lymphome cutané et 1 cas d'aplasie médullaire.

Dans notre série 4 parmi 7 patients présentaient une hyperferritinémie majeure ($>1500 \mu\text{g/L}$) ce qui représente 57% des patients qui présente une pathologie maligne (Figure 26).

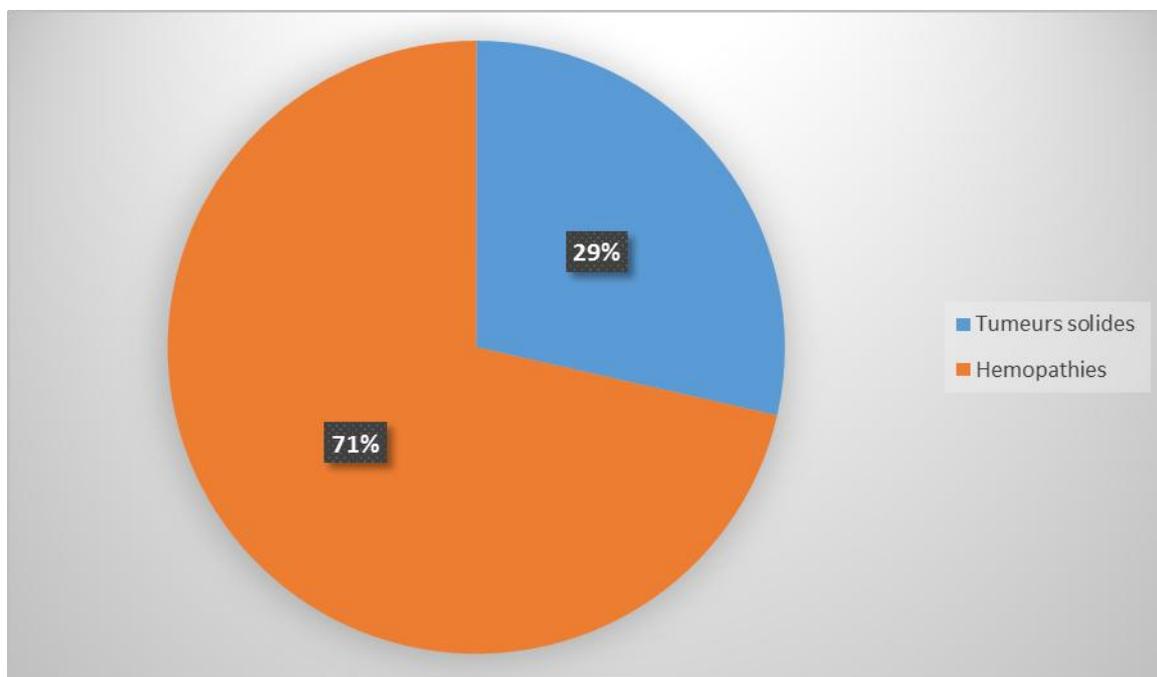


Figure 25 : La répartition des pathologies malignes responsables des hyperferritinémies.

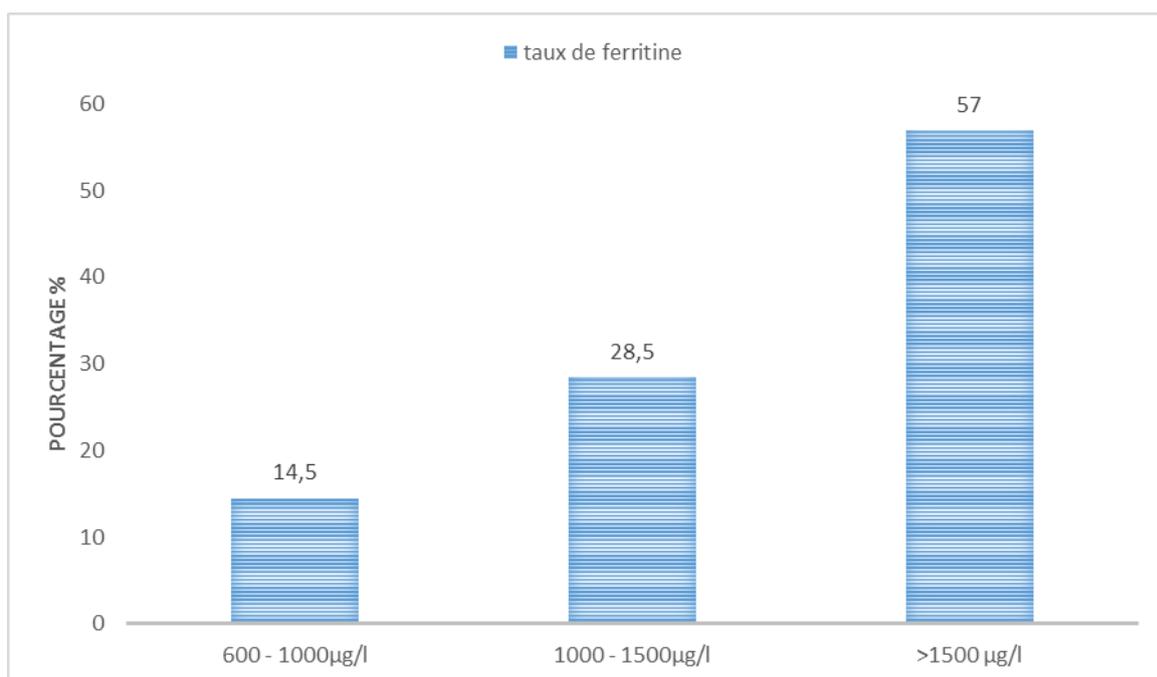


Figure 26 : Répartition des maladies malignes en fonction du taux de la ferritinémie.

6. Autres étiologies :

Nous avons colligé 2 patients qui présentent l'hémochromatose héréditaire avec hyperferritinémie (2,2%) avec un taux de ferritine $<1000 \mu\text{g/L}$ chez un patient, et $>1000 \mu\text{g/L}$ chez l'autre patient.

L'hyperferritinémie avec un syndrome métabolique a été retrouvée chez deux patients avec un taux de ferritine qui ne dépasse pas $1000 \mu\text{g/L}$ (2,2%).

Un seul patient avec notion de transfusion massive a été rapporté, la ferritine était $> 1000 \mu\text{g/l}$ (1,1%).

L'hyperferritinémie et le diabète a été retrouvée chez un seul patient (1,1%) avec une ferritine plasmatique $<1000\mu\text{g/L}$.

DISCUSSION

I. Les étiologies des hyperferritinémies :

Il convient de classer les étiologies des hyperferritinémies en 2 catégories : avec et sans surcharge en fer (Tableau 10), mais il ne faut pas confondre hyperferritinémie et surcharge en fer : si elle est le reflet indirect du stock en fer de l'organisme, la ferritine ne témoigne pas pour autant systématiquement d'un état de surcharge viscérale en fer lorsqu'elle est augmentée.

Tableau 10 : Les étiologies des hyperferritinémies

Hyperferritinémie + surcharge en Fer	Hyperferritinémie sans surcharge en Fer
Surcharges secondaires - Cirrhoses éthyliques - Anémies chroniques, - Porphyries cutanées tardives, - Alcoolisme, - Transfusions multiples - Syndrome d'hépatosidérose dysmétabolique - Syndrome d'acéculéoplasminémie - Insuffisance rénale chronique - SIDA	Les syndromes inflammatoires : - Maladies inflammatoires chroniques - Maladies systémiques et (la maladie de Still) - Syndromes infectieux (bactériens, viraux, parasitaires, Sida)
	Les cytolyses - Hépatopathies aiguës ou chroniques cytolytiques : virales, néoplasiques, médicamenteuses, toxiques, de surcharge, tumorales bénignes - Néoplasies solides - Hémopathies malignes
Surcharges primitives - Hémochromatose génétique	Les syndromes hémophagocytaires
	Autres causes - Syndrome d'hyperferritinémie - cataracte héréditaire - Diabète - Dysthyroïdie - Maladie de Gaucher - Stéatose hépatique non alcoolique

1. Avec surcharge en fer :

A. Les surcharges en fer héréditaires :

a. L'Hémochromatose de type I :

L'hémochromatose de type I (HFE-1) se définit comme une maladie génétique, de transmission autosomique récessive. Son diagnostic repose sur la détection d'une mutation homozygote C282Y au niveau du gène HFE. Cette mutation est fréquente en Europe occidentale, atteint 2 à 5‰ personnes en France, jusqu'à 1 % en Irlande [45]. Dans une population donnée, la mutation homozygote C282Y était retrouvée chez 3 % des personnes ayant une hyperferritinémie [46].

S'il existe une hyperferritinémie avec à un coefficient de saturation supérieur à 50 %, il faut évoquer une hémochromatose en priorité.

🚦 Hémochromatose héréditaire (HH) et ferritinémie :

Le dosage de la ferritine est demandé devant des signes cliniques évocateurs d'HH : mélanodermie, diabète, cardiomyopathie, atteinte rhumatismale (signe de la poignée de main douloureuse par atteinte des 2^{ème} et 3^{ème} articulations métacarpo-phalangiennes, chondrocalcinose) [47].

Dans une population de patients porteurs de la mutation C282Y homozygote, les taux de ferritinémie sont répartis harmonieusement entre 300 µg/l et supérieurs à 1000 µg/l [48].

Le coefficient de saturation de la transferrine est toujours supérieur à 50 % [51]. Cependant, beaucoup de patients porteurs de la mutation C282Y homozygote sont asymptomatiques.

La pénétrance est très variable, estimée selon les études entre 20 et 50 % [49,50]. De même, un certain nombre de patients C282Y homozygotes n'ont pas d'augmentation de la ferritinémie [49]. Aussi, en tenant compte de cette variabilité de la pénétrance comme du taux de ferritinémie, il faut admettre que si la présence

de la mutation C282Y est nécessaire au diagnostic, elle n'est pas suffisante pour que la maladie s'exprime.

Des facteurs environnementaux (alcool, virus C) ou génétiques (Hamp, HJV...) sont souvent retrouvés en association chez ces patients lorsque la surcharge en fer est présente [74].

La présence de signes cliniques et les taux de ferritinémie sont corrélés à la surcharge en fer [51].

✚ Hémochromatose héréditaire et la surcharge en fer :

Dans l'HH, le taux de ferritinémie reste un très bon reflet de la surcharge en fer [51]. L'IRM hépatique avec étude de la charge en fer ne permet pas de déterminer s'il existe une fibrose hépatique importante ou non.

Si le taux de ferritinémie est inférieur à 1000 µg/l, qu'il n'y a pas d'hépatomégalie ni d'élévation des transaminases, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de risque de fibrose sévère [52]. Par contre si la ferritinémie est supérieure ou égale à 1000 µg/l, que les transaminases sont supérieures aux normes et que le taux de plaquettes est inférieur ou égal à 200 000/mm³, le risque de cirrhose hépatique est supérieur à 80 % [53]. C'est dans ces circonstances que la biopsie hépatique est utile pour préciser le degré d'atteinte hépatique et, s'il existe une cirrhose, surveiller plus étroitement les patients du fait du risque d'hépatocarcinome.

Le traitement des HH repose sur les saignées répétées avec comme objectif l'obtention d'une ferritinémie inférieure à 50 µg/l [51].

Il est important de noter que lorsque des arthropathies sont présentes, elles ne seront pas ou très rarement améliorées par des saignées [47].

Les patients C282Y homozygotes qui n'ont pas de signe clinique ont une espérance de vie identique à la population générale [55]. Ceux, porteurs d'un diabète ou d'une cirrhose secondaire à la surcharge en fer, ont une espérance de vie

réduite, améliorée cependant par les saignées régulières [55].

Les principales causes de décès sont le diabète, la cardiomyopathie, l'insuffisance hépatique secondaire à la cirrhose et l'hépatocarcinome [51,55].

b. Hémochromatoses génétiques dites non HFE :

- ✚ **Type 2** : 2A liée la mutation récessive de l'hémojuvéline (dite « forme juvénile » par son apparition précoce avant l'âge de 30 ans) ; 2B liée la mutation récessive du gène codant pour l'hepcidine (HAMP),
- ✚ **Type 3** : par mutation récessive du récepteur à la transferrine de type 2 (TFR2),
- ✚ **Type 4** : par mutation dominante de la ferroportine avec pour le type 4A une surcharge macrophagique avec CST normal ou peu élevé, pour le type 4B une surcharge hépatocytaire avec CST augmenté par hepcidino-résistance.
- ✚ **Hémochromatose néo-natale et hémochromatose africaine.**

c. Acéruéléoplasminémie héréditaire :

De transmission autosomique récessive, cette pathologie interdit l'oxydation du fer à l'issue de son passage transmembranaire. La cellule est alors incapable de se débarrasser du métal qui finit par s'accumuler. Le premier symptôme de cette pathologie est l'apparition d'un diabète à l'âge adulte. En effet, la surcharge parenchymateuse concerne en premier lieu le foie et le pancréas. Toutefois, le système nerveux central est lui aussi touché et des troubles spécifiques sont liés à cette atteinte [56].

d. Atransferrinémie héréditaire.

Lors de cette affection autosomale récessive exceptionnelle, l'absorption de fer augmente dramatiquement en raison de l'incapacité des entérocytes de la crypte à intégrer les signaux provenant des réserves en métal. De plus, il s'installe une

anémie microcytaire hypochrome puisque l'organisme ne possède plus son transporteur sérique d'atomes de fer. Des transfusions sanguines sont alors obligatoires renforçant la surcharge [56].

Tableau 11 : Les principales entités génétiques de la surcharge en fer.

	Gène	Transmission	Coefficient de saturation	Âge d'expression 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)
Acéruplasmine	<i>Céruplasmine</i>	A-R	Normal	>30 ans

B. Les surcharges en fer acquises :

a. Formes hépatiques :

➤ Syndrome d'hépatosidérose dysmétabolique :

Ce syndrome associe habituellement une surcharge en fer et un dysfonctionnement métabolique avec un surpoids de répartition androïde.

Le patient, généralement de sexe masculin et d'âge mûr, et présente souvent un diabète de type 2 et une dyslipidémie.

Si l'origine de l'excès en fer est inconnue, il est possible d'exclure les mutations du gène HFE qui ne sont jamais présentes à l'état homozygote. Toutefois, elles auraient peut-être un effet aggravant à l'état hétérozygote. Dans le cadre de ce syndrome, la surcharge en fer est hépatique et histologiquement mixte.

Elle touche donc non seulement le parenchyme mais aussi le mésenchyme hépatique. Dans la moitié des cas, une stéatose s'ajoute au bilan voire même une hépatite stéatosique ou une cirrhose [56].

En France, le syndrome hépatosidérose dysmétabolique est la seconde cause de surcharge en fer après l'hémochromatose de type 1.

L'IRM hépatique avec étude de la charge en fer ($N < 36$ mol/g) est une méthode non invasive capable de quantifier la surcharge en fer lorsque celle-ci est comprise entre 60 et 370 mol/g.

Les précisions méthodologiques de cette technique mise au point par l'équipe de Rennes sont disponibles à l'adresse Web : <http://www.radio.univ-rennes1.fr> [57].

Au cours du syndrome métabolique, la surcharge hépatique en fer est le plus souvent modérée, inférieure à 150 mol/g [58]. Cette surcharge hépatique doit être évoquée si la ferritinémie est supérieure à 450 $\mu\text{g/l}$ [58].

Une élévation de la ferritinémie supérieure à 450 $\mu\text{g/l}$ est significativement associée à l'élévation des transaminases prédominant sur les ALAT et à une atteinte hépatique histologique plus sévère (fibrose hépatique) [59].

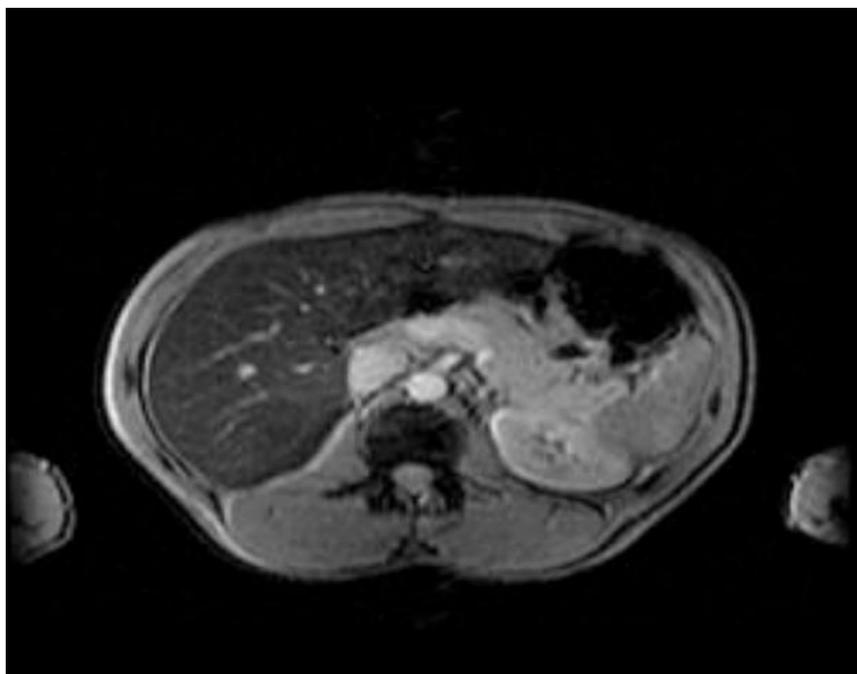


Image d'IRM hépatique qui démontre l'existence d'une surcharge hépatique en fer.

➤ **La maladie alcoolique du foie :**

Une surcharge modérée en fer apparaît également chez un tiers des patients alcooliques mais le mécanisme en est hypothétique (hyperabsorption de fer, richesse en fer des boissons). Les aspects cliniques se rapprochent fortement de ceux d'une hémochromatose en particulier lors d'une atteinte cirrhotique [56].

L'apparition de la cirrhose est plus fréquente car le foie est « attaqué » par deux substances toxiques, le fer et l'alcool. C'est la raison pour laquelle les médecins recommandent la suppression définitive de l'alcool. L'arrêt de toute boisson alcoolisée entraîne une baisse significative de la ferritinémie d'environ 50 % en 15 jours [61]. Le retour à la norme des taux de ferritine peut demander plus de 6 semaines [60,62].

➤ **Cirrhose et carcinome hépatocellulaire :**

Les patients souffrant de cirrhose hépatique quel que soit son origine connaissent plus de risques de développer un cancer si leur ferritinémie est élevée par l'activité nécrotico-inflammatoire. Or, les charges en fer sont augmentées lors d'un carcinome, même dans les parties saines du foie. Le rôle carcinogène du métal apparaît donc clairement [56,63].

➤ **Hépatite C :**

Chez un tiers des patients ayant déclaré une hépatite C, le bilan sanguin martial se trouve modifié. Le mésenchyme hépatique se charge en fer, ce qui augmente probablement les lésions dues au virus et réduit l'efficacité du traitement par interféron [56].

b. Formes hématologiques :**➤ Hémopathies et hémoglobinopathies :**

Les maladies hématologiques chroniques, acquises ou congénitales peuvent induire une surcharge en fer. Cette surcharge est variable selon l'intensité de la dysérythropoïèse, de l'anémie, de l'hypoxie, et de la fréquence des transfusions sanguines nécessaires (un concentré globulaire apporte 200 mg de fer).

Une surcharge en fer apparaît au-delà de 20 concentrés transfusés [64]. Le coefficient de saturation de la transferrine est souvent très élevé, en particulier chez les patients polytransfusés [64].

La dysérythropoïèse va être responsable d'une diminution de synthèse de l'hepcidine ce qui entraîne une augmentation de l'absorption intestinale de fer puis la surcharge en fer. Celle-ci est très marquée dans l'anémie de Blackfan-Diamond et les dysérythropoïèses congénitales. Elle est plus variable au cours des drépanocytoses, des syndromes myélodysplasiques, des anémies hémolytiques corpusculaires [64].

Dans une série de 33 patients porteurs d'un déficit en pyruvate kinase (PK), une hyperferritinémie était retrouvée chez 60 % des patients non transfusés (extrêmes : 58-3160 µg/l). Chez les patients ayant eu une biopsie hépatique, une fibrose était retrouvée dans 8 cas sur 9 et 2 patients étaient décédés avant 45 ans d'une cirrhose induite par une surcharge en fer [65]. Au cours de ces pathologies hématologiques chroniques, la principale cause de mortalité est l'atteinte cardiaque induite par la surcharge en fer [66].

➤ **Porphyrie cutanée tardive :**

C'est la plus fréquente des porphyries. Sa prévalence varie de 1/5000 à 1/70 000 selon les pays. Les signes cutanés avec l'apparition de bulles sur le dos des mains, favorisée par des traumatismes minimes ou l'exposition solaire font évoquer le diagnostic.

La porphyrie cutanée tardive est acquise dans 80 % des cas, héréditaires dans 20 % des cas [67]. Qu'elle soit acquise ou héréditaire, différents facteurs doivent être présents (prise d'alcool, hépatite C, etc.) pour induire une surcharge hépatique en fer qui reste le plus souvent modérée.

Le traitement principal est la saignée jusqu'à ce que le taux de ferritine soit inférieur à 25 µg/l [67].

c. **Formes néphrologiques :**

➤ **L'insuffisance rénale chronique :**

Les patients en hémodialyse, et de manière plus générale les patients qui présentent une insuffisance rénale, ont fréquemment un déficit martial réel dû aux pertes sanguines dans les circuits d'hémodialyse, aux nombreuses prises de sang et aux fréquentes procédures chirurgicales auxquelles ils sont soumis (par exemple mise en place d'abords vasculaires).

L'absorption intestinale de fer se retrouve également perturbée par plusieurs traitements souvent administrés en cas d'insuffisance rénale (inhibiteurs de la pompe à protons, chélateurs du phosphate...)(68). Ajoutée à ces différents facteurs, l'hepcidine, élevée en cas d'insuffisance rénale, est actuellement identifiée comme un facteur important contribuant à la diminution de l'absorption de fer intestinal.

Essentiellement produite par le foie, l'hepcidine est le principal peptide régulateur du métabolisme du fer. En induisant la dégradation de la ferroportine, elle empêche la sortie du fer des entérocytes duodénaux ainsi que sa libération par

le système réticuloendothélial (cellules de Kupffer et macrophages spléniques, entre autres), diminuant ainsi sa disponibilité plasmatique.

Les stocks de fer restent ainsi piégés au niveau du système réticuloendothélial et ne peuvent pas être utilisés pour l'érythropoïèse (69). Les principaux régulateurs de la production d'hepcidine sont l'état inflammatoire, le fer et l'insuffisance rénale qui en augmentent le taux. Tandis que l'anémie, l'hypoxie et l'EPO ont tendance à en réduire la production (70).

Chez les patients insuffisants rénaux ou en dialyse, on retrouve des taux élevés d'hepcidine en raison de cette balance où les facteurs stimulateurs sont prédominants (70,71). Dès lors, on peut dire que l'IRC entraîne un état de résistance au fer.

➤ **Apport excessif de fer et transfusions sanguines :**

La surcharge acquise est principalement la conséquence de transfusions sanguines à répétition. Ce sont donc des patients atteints de thalassémie ou d'anémie chronique acquise qui en seront les victimes. En effet, chaque transfusion d'un concentré de globules rouges (CGR) apporte 200mg de fer au stock physiologique de 4 g totalisé par l'organisme.

Il est clair que cet apport soudain en fer déséquilibre son métabolisme malgré la diminution de l'absorption duodénale. Nous avons vu au chapitre des rappels physiologiques la faible capacité quantitative d'adaptation des réserves du fait de l'absence de voie d'excrétion rapide du métal. Les complications dues à une surcharge post-transfusionnelle en fer apparaissent à partir de 400 à 500 mg d'apport de métal par kg de poids. [70]

2. Sans surcharge en fer :

Quatre principales étiologies en cause :

- **Syndrome inflammatoire aigu ou chronique** (notamment la maladie de Still), par séquestration macrophagique du fer sous forme de ferritine,
- **Cytolyse** : principalement hépatique (transaminases) et musculaire (CPK), par l'augmentation du relargage de la ferritine intra cellulaire dans le plasma.
- **Syndrome métabolique**, représentant la grande majorité des hyperferritinémies et le premier diagnostic différentiel de l'hémochromatose avec un CST généralement normal.
- **Alcoolisme chronique** sans hépatopathie associée, par des mécanismes directs d'induction de la synthèse de ferritine et indirects de cytolyse et diminution de la production d'hepcidine (à noter que 15% évolueront à terme vers une surcharge en fer),

a. Le syndrome inflammatoire :

Toute inflammation aiguë ou chronique, quelle que soit sa cause, peut élever la ferritinémie. La saturation de la transferrine est le plus souvent abaissée [72], d'où l'importance devant toute hyperferritinémie de demander la CRP.

Au cours des syndromes inflammatoires, les cytokines, en particulier l'IL-6, stimulent la synthèse de ferritine et également d'hepcidine [73]. L'élévation de la concentration sanguine d'hepcidine entraîne la séquestration du fer au niveau des entérocytes et des macrophages et de ce fait une augmentation de la synthèse de ferritine.

La ferritinémie s'élève au cours des deux premiers jours après le début de la réaction inflammatoire et arrive au maximum en 8 jours [74]. L'élévation de la ferritinémie est souvent modérée, de 500 à 700 µg/l [72], franchement plus élevée

au cours des infections que des pathologies auto-immunes [76].

Au cours du lupus, l'élévation de la ferritinémie est corrélée au score SLEDAI et inversement corrélée aux fractions C3 et C4 du complément [75]. Cependant, des ferritinémies supérieures à 2000 µg/l, voire supérieures à 10 000 µg/l peuvent se rencontrer dans les chocs septiques (cytolyse associée) et les pathologies infectieuses s'accompagnant d'une activation macrophagique, mais aussi dans certaines pathologies inflammatoires comme la maladie de Still [77].

Les pathologies, qui entraînent une élévation majeure de la ferritinémie supérieure à 5000 voire 50 000 ou 100 000 µg/l sont le syndrome d'activation lympho-histiocytaire, la maladie de Still, et les hémopathies malignes.

➤ **Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire :**

Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) est la nouvelle nomenclature du syndrome d'activation macrophagique [64]. La ferritinémie est souvent très élevée, supérieure à 10 000 voire 100 000 µg/l [78].

Le pronostic vital s'engage dans 40 à 50 % des cas par défaillance multi-viscérale [78,79].

Des SALH avec ferritinémie > 50 000 µg/l et thrombopénie < 50 000/mm³ semblent associés à un plus mauvais pronostic [79]. Les étiologies infectieuses (50 % des cas), les cancers et hémopathies (30 %), les maladies auto-immunes (surtout lupus et maladie de Still de l'adulte) (10 %) représentent les étiologies les plus fréquentes.

Dans les maladies auto-immunes, le SALH s'observe soit au début de l'affection qu'il peut révéler, soit à n'importe quel moment en raison d'une pathologie infectieuse surajoutée [79]. L'étoposide est le traitement de choix en cas de formes sévères [78].

➤ **La maladie de Still :**

C'est une pathologie inflammatoire touchant surtout la jeune femme associant fièvre avec pic essentiellement diurne, arthrite(s) et rash.

L'hyperferritinémie est présente dans 90 % des cas [77,78]. L'absence d'hyperferritinémie ne doit donc pas faire écarter le diagnostic de maladie de Still, qui est toujours un diagnostic d'exclusion [80].

Dans une série de 14 patients porteurs de maladie de Still, la ferritinémie moyenne était de 6350 µg/l, et la ferritine glycosylée effondrée, inférieure à 20 %, dans 12 des 14 cas.

Sous traitement, la ferritinémie se normalise, mais la ferritine glycosylée reste très basse (≤ 20 % après 37 mois en moyenne de suivi chez 10 des 14 patients) [81]. Une ferritinémie initiale supérieure à 5 fois la normale est corrélée à une évolution chronique de l'affection [78].

➤ **Syndrome hyperferritinémique :**

Actuellement, il a été proposé de rassembler sous le nom de « syndrome hyperferritinémique » quatre pathologies : le SALH, la maladie de Still, le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) et le choc septique [82].

Dans le CAPS, l'hyperferritinémie est plus élevée que chez les patients porteurs d'anticorps anti-phospholipides sans complications (816 ± 847 contre 120 ± 230 µg/l) [83].

Dans le choc septique chez l'enfant, une hyperferritinémie supérieure à 500 µg/l était associée à un risque relatif de décès multiplié par 3,2 (1,3-7,9) [84].

Pour les auteurs, ces quatre pathologies ont des signes cliniques et biologiques communs et certaines thérapeutiques identiques (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques).

L'hypothèse soulevée est que l'élévation de la ferritinémie ne serait pas

seulement le reflet de l'inflammation et d'une cytolyse, mais pourrait avoir un rôle pathogénique direct dans le développement de l'orage cytokinique [83]. Malgré l'importance de l'élévation des taux de ferritinémie aucune de ces affections ne s'accompagne d'une surcharge hépatique en fer.

b. Les cytolyses :

La cytolyse peut être d'origine hépatique ou musculaire. Les hépatites aiguës ou chroniques peuvent entraîner une hyperferritinémie parfois supérieure à 10 000 µg/l [53]. L'élévation de la saturation de la transferrine (surtout s'il existe une insuffisance hépatocellulaire associée) est souvent retrouvée [74], d'où l'importance de coupler au dosage de la ferritine le contrôle des transaminases (ALAT et ASAT).

Au cours des hépatites chroniques dues au virus C (HCC), la ferritinémie est élevée chez 30 à 40 % des patients, mais la surcharge hépatique en fer est rare [85,86]. Des facteurs associés (mutation hétérozygote C282Y, H63D, prise d'alcool) augmentent le risque de surcharge hépatique en fer.

Au cours des traitements antiviraux des HCC, la ferritinémie s'élève dans un premier temps avant de se normaliser quelques mois après la fin du traitement. Une élévation importante (plus de 2,5 fois le taux de base après 12 semaines de traitement) serait corrélée à une meilleure réponse thérapeutique [87].

Au cours des cytolyses musculaires, les CK et les transaminases (surtout ASAT) sont volontiers augmentées. Toute lyse musculaire peut entraîner une augmentation la ferritinémie.

Cependant, il existe peu de données dans la littérature. Récemment, l'intérêt du dosage de la ferritinémie dans des myosites associées à une atteinte pulmonaire interstitielle a été évoqué. Ces myosites sont de mauvais pronostic. La découverte d'anticorps anti-MDA-5 ou d'une hyperferritinémie aggraverait encore le pronostic (50 % de survie à 1 an) et doivent inciter à proposer une thérapeutique agressive

(corticoïdes plus immunosuppresseurs) [88].

L'intensité de l'hypoxie secondaire à l'atteinte pulmonaire et l'activation macrophagique fréquemment retrouvée expliqueraient l'hyperferritinémie s'élevant rapidement [89].

c. Le syndrome métabolique :

L'importance actuelle de ce syndrome mérite quelques précisions, il constitue aujourd'hui le plus fréquent diagnostic différentiel de l'hémochromatose.

Ce syndrome associe 4 éléments : hypertension artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose, obésité androïde.

Cependant, la première difficulté est de le définir. Durant les 15 dernières années, de nombreux experts ont proposé des définitions différentes du syndrome métabolique (SM). En fonction de la définition choisie, la prévalence du SM varie de 10 à 23 % en France [90].

Une définition « de consensus » a été proposée en 2006, pour tenter d'unifier ces différentes définitions (Tableau 7).

Tableau 12 : 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)

La ferritinémie est élevée de façon modérée dans le syndrome métabolique (SM), aux environs de 500 $\mu\text{g/l}$ mais peut parfois dépasser 1000 $\mu\text{g/l}$ [91,92]. Le fer sérique et le coefficient de saturation de la transferrine sont le plus souvent

normaux [91]. Cependant, la saturation de la transferrine peut être élevée dans 35 % des cas [93]. Le taux plasmatique d'hepcidine est augmenté dans le SM [94].

Le SM est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire du fait du risque inhérent à chacun des composants du SM [96], mais aussi à une augmentation du risque de cancer.

Cette augmentation est modérée, varie selon les ethnies et le sexe. Chez l'homme, le SM est associé à une augmentation du risque de cancer hépatique et colorectal (RR respectif de 1,43 et 1,25). Chez la femme, les cancers de l'endomètre, du pancréas, du sein, du rectum et du côlon semblent augmentés (RR respectivement de 1,61 à 1,34) [97].

Différents facteurs favorisants dont l'excès de fer seraient en cause [62,71]. Cependant, la prise en charge de chacun des composants du SM et la diminution du poids n'entraînent pas (ou peu) de diminution de la surcharge en fer [91,92,99].

Pour cette raison, certains auteurs ont proposé des saignées dans le traitement du SM même si pour l'instant le bénéfice de ce traitement n'a pas été évalué [92,36].

Au cours du SM, une hyperferritinémie n'est pas synonyme d'une surcharge hépatique en fer.

d. L'alcoolisme chronique :

La ferritinémie s'élève chez 40 à 70 % des alcooliques chroniques en l'absence de toute cytolyse et de surcharge en fer (du fait d'une stimulation de synthèse de la ferritine par l'alcool), associée dans la moitié des cas à une hypersidérémie, cette augmentation n'est pas proportionnelle à la quantité d'alcool consommée [100].

L'hyperferritinémie peut être expliquée par l'action directe de l'alcool qui permet l'augmentation la synthèse de ferritine et la diminution de celle d'hepcidine et par les lésions hépatiques induites, plus ou moins importantes.

Malgré la diminution de la synthèse d'hepcidine, la surcharge hépatique en fer est cependant modérée. Les taux de ferritine sont habituellement inférieurs à 1000 µg/l et la saturation de la transferrine normale. Cependant, chez 15 % environ des alcooliques chroniques, on observe des taux de ferritinémie supérieurs à 1000 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 60 % [60].

e. Formes endocriniennes :

➤ **L'hyperthyroïdie :**

Dans une population donnée, les concentrations moyennes de ferritinémie ne sont pas significativement différentes entre sujets euthyroïdiens, hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens, du fait du large éventail des taux de ferritine selon les sujets [101].

L'hyperferritinémie secondaire à une hyperthyroïdie est donc très modérée. Le traitement de l'hyperthyroïdie entraîne une baisse progressive de la ferritinémie (diminution du taux de 50 % en un mois) puis une normalisation [102].

f. Formes génétiques :

➤ **La maladie de Gaucher :**

La maladie de Gaucher est une maladie génétique de transmission autosomique récessive responsable d'une surcharge lysosomale du fait d'un déficit en glucocérébrosidase.

Les signes cliniques évocateurs de la maladie sont l'hépatosplénomégalie, les douleurs osseuses, thrombopénie et anémie.

Dans une série d'étude de 54 patients, la ferritinémie était supérieure à 300 µg/l chez 87 % des sujets avec un taux moyen de 739 µg/l (46-2371 µg/l). Le coefficient de saturation de la transferrine était normal [103]. Les taux de ferritine sont beaucoup plus élevés chez les patients antérieurement splénectomisés comparés aux patients non splénectomisés [104].

La maladie de Gaucher n'entraîne habituellement pas ou peu de surcharge hépatique en fer [104]. Cependant, celle-ci doit être recherchée chez les patients splénectomisés quand la ferritinémie est supérieure à 1000 µg/l.

Chez ces patients, une surveillance hépatique régulière est conseillée dans la crainte d'un hépatocarcinome [105].

L'enzymothérapie substitutive améliore lentement les taux de ferritinémie. Après un temps moyen de traitement de 90 mois, le nombre de sujets ayant une ferritinémie supérieure à 300 µg/l était de 33 % (contre 87 % avant tout traitement) [103]. La ferritine glycosylée abaissée chez les patients non traités s'élève après traitement [106].

➤ **Syndrome d'hyperferritinémie-cataracte :**

L'hereditary hyperferritinemia cataract syndrome (HHCS) est une affection rare de transmission autosomique dominante [107,108].

Ce syndrome est secondaire à diverses mutations (31 mutations décrites depuis 1995), au niveau du gène de la L-ferritine. La cataracte, de survenue précoce, souvent dès l'enfance, bilatérale, entraîne une diminution progressive de la vision secondaire aux dépôts de cristaux de L-ferritine [109].

La ferritinémie est élevée, allant de 600 à plus de 3000 µg/l [109,110]. Le taux de fer sérique est normal de même que le coefficient de saturation de la transferrine. L'élévation importante de la ferritinémie et le caractère familial peuvent à tort faire évoquer une hémochromatose et faire pratiquer des saignées.

Celles-ci sont mal tolérées car source d'anémie de survenue rapide et inutiles du fait de l'absence de surcharge hépatique en fer [109].

g. Formes néoplasiques :

Les cancers localisés élèvent peu la ferritinémie (< 500 µg/l) à l'inverse des cancers métastatiques responsables d'une ferritinémie souvent supérieure à 1000 µg/l, probablement du fait de facteurs associés (inflammation, cytolyse, etc.) [76].

II. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie :

1. Les recommandations :

En juillet 2011, la HAS a refait le point sur l'utilisation du dosage de la ferritine dans l'indication de la carence martiale, rappelant qu'elle doit être dosée seule en première intention.

En cas d'hyperferritinémie, le dosage couplant fer sérique et transferrinémie peut être demandé afin de déterminer le coefficient de saturation de la transferrine mais seulement en seconde intention, après avoir éliminé les principales étiologies en cause. Les quatre principales situations cliniques d'hyperferritinémie y sont rappelées : l'alcoolisme, la cytolyse, le syndrome inflammatoire et le syndrome métabolique [111].

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) confirmait en 2014, par un conseil pratique, la conduite à tenir devant une hyperferritinémie : élimination des quatre étiologies principalement impliquées par l'interrogatoire, l'examen clinique et le complément biologique incluant le CST, puis la détermination d'une surcharge viscérale en fer [112].

2. Les principales étiologies et détermination du CS :

La ferritine est une protéine qui a essentiellement un rôle de stockage du fer (surtout au niveau hépatocytaire et macrophagique). Il s'agit aussi d'une protéine de l'inflammation [113,114].

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.

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 6) [115].

Tableau 13 : Principaux outils diagnostiques d'une hyperferritinémie

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 ($\mu\text{mol/g}$)	<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

III. Discussion de nos résultats

Bien que la quantité de ferritine sérique soit principalement régulée par la quantité de fer intracellulaire, elle est également régulée par divers stimuli tels que les cytokines, les facteurs de croissance, les hormones, le stress oxydatif et l'hypoxie. Plusieurs études ont également démontré que le taux de ferritine peut varier lors d'inflammation, de trouble de l'immunité et de cancer [116]. Un grand nombre de pathologies sont responsables d'une augmentation du taux de ferritine. L'hyperferritinémie est considérée dans la littérature comme étant pathologique [117]. Pour autant son augmentation ne signifie pas forcément qu'il existe une surcharge en fer.

Le taux de ferritine moyen dans notre série était de $910 \pm 270 \mu\text{g/l}$. Il s'agit d'une élévation relativement modérée du taux de ferritine sanguine chez les patients des deux sexes avec respectivement $844 \pm 310 \mu\text{g/l}$ chez les hommes et $940 \pm 289 \mu\text{g/l}$ chez les femmes sans différence significative $p < 0,01$. Environ 70 % des patients hyperferritinémiques était âgés de 30 à 60 ans, principale tranche d'âge de patient consultant fréquemment l'hôpital.

Dans notre étude, le spectre étiologique des hyperferritinémies est varié et dominé par les infections, les néphropathies et les maladies de système.

1. L'hyperferritinémie et les infections :

Dans notre étude, l'infection est l'étiologie la plus fréquente des hyperferritinémies. La ferritine était augmentée quel que soit le type de l'infection en cause, l'origine bactérienne était de loin l'origine la plus fréquente avec 80% des cas. Le foyer broncho-pulmonaire représente le foyer le plus fréquent dans notre étude.

Notre résultat est comparable à celui de L. Le Page et al/ qui a relevé 26,5%

des infections et à celui réalisé dans le CHU d'Amiens où l'infection occupe le premier ordre des étiologies en termes de fréquence. La ferritine était augmentée quel que soit le type d'infection avec comme foyers 42 % de pneumopathies, 21 % d'infections intra-abdominales, 12 % de septicémies, 3 % de paludisme, 3 % de tuberculose [118].

En revanche, dans l'étude de Ramirez C et *al.* les infections ne représentent que 5,9%, alors que l'étiologie la plus fréquente dans cette étude était l'hémopathie [119].

De même pour l'étude de Hearnshaw et *al.* (United European Gastroenterology 2003), l'infection reste une cause rare des hyperferritinémies, alors que les hépatopathies et les néphropathies sont les causes les plus fréquentes [120]. Cette différence peut être due au mode de recrutement des patients dans notre série. En effet, plus de 62,5 % des participants étaient des consultants à titre externe avec une moyenne d'âge de 45 ans. Il s'agit donc de patients présentant plutôt des affections aiguës et relativement bénignes. Il est également utile de rappeler que le Maroc est toujours en transition épidémiologique et où l'infection reste l'une des principales causes de consultation.

Tableau 14 : Comparaison du taux des infections par rapport aux autres études.

Les études	Taux d'infection (%)
Notre étude	36,7%
CHU d'Amiens en 2004	26,6%
Ramirez C et al	5,9%
Hearnshaw et al (United European Gastroenterology 2003)	0,7%

Tableau 15 : Comparaison des foyers infectieux dans notre étude avec celle du L. Le Page.

Notre étude		l'étude de L. Le Page	
Foyer infectieux	Le taux (%)	Foyer infectieux	Le taux (%)
Broncho-pulmonaire	62,4%	Broncho-pulmonaire	42 %
Intra abdominal	21,1%	Intra abdominal	21 %
Voie urinaire	5,5%	Septicémie	12 %
Septicémie	4,4%	Paludisme	3 %
Paludisme	2,2%	Tuberculose	3 %
Tuberculose	2,2%		

La ferritine est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation. Une hyperferritinémie est donc fréquente au cours des syndromes inflammatoires. Elle est quasiment toujours associée à une chute en fer sérique sans élévation de la transferrine. L'IL1 est le premier médiateur de la phase aigüe de la réponse inflammatoire. Or, il a été démontré que la transcription de la ferritine était régulée par l'IL1, Il est donc possible que l'IL1 facilite le détournement du fer circulant lié à la transferrine donc facilement accessible pour l'érythropoïèse vers les cellules réticulo-histiocytaires où il s'accumule sous forme de ferritine moins mobilisable [122].

2. L'hyperferritinémie et la néphropathie :

Les néphropathies associées à l'hyperferritinémie occupent la deuxième place (27,8 %) dans notre série. Ce résultat est similaire à celui rapporté par Hearnshaw et *al.* (28,2 %) alors qu'il est discordant à celui rapporté par Le page et *al.* (4,2%) [118,120].

Ces variations peuvent également être en relation avec le mode recrutement des populations dans les différentes études. En effet, le faible taux des néphropathies rapporté par *Le page et al.* serait en lien avec l'utilisation de l'érythropoïétine et la réduction des transfusions chez les patients souffrant d'insuffisance rénale inclus dans leur étude.

Dans l'insuffisance rénale chronique, il existe une carence martiale qui entraîne une baisse significative de la ferritine [123]. Par ailleurs la dialyse par elle-même entraîne une carence martiale et donc secondairement une anémie et une diminution de la ferritine [124]. Il est probable que la fréquence élevée des hyperferritinémies, en rapport avec une insuffisance rénale chronique dialysée, rapportée dans la littérature [121,119] soit la conséquence des transfusions répétées nécessaires chez ces patients présentant une anémie chronique.

Tableau 16 : Comparaison du taux de néphropathies par rapport aux autres études.

Etude	Néphropathie (%)
Notre étude	27,8%
Hearnshaw et al. United European Gastroenterology 2003	28,2%
Le page et al	4,2%

3. L'hyperferritinémie et les maladies de système :

Dans la littérature, les maladies de système ne représentent pas une cause fréquente des hyperferritinémies, l'étude de CHU d'Amiens en 2004 montre que les maladies de système ne représentent que 4,1% des étiologies, de même l'étude de Ramirez trouve que seulement 7,4% des hyperferritinémies sont dues aux maladies de système. En revanche elles occupent la troisième cause des hyperferritinémies dans notre étude avec 14,5% des étiologies. La maladie de still seule constitue 62% des maladies de système, et 9% des étiologies des hyperferritinémies.

En effet, la maladie de still de l'adulte (MSA) comprend plusieurs aspects pouvant évoquer une infection, comme un état fébrile, des maux de gorge, des adénopathies et une éruption cutanée. Cependant, il n'existe aucune évidence à ce jour parlant pour un pathogène persistant, même si quelques cas associés à des agents infectieux divers, comme par exemple : le virus Epstein-Barr (EBV), ont été rapportés. Une recherche de susceptibilité génétique, en particulier l'association à certains antigènes HLA, est restée peu contributive à ce jour.

L'analyse des cytokines dans le sang périphérique et les tissus est consistante avec une prédominance d'un profil lymphocytaire Th1 [125]. Plusieurs cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la MSA, le TNF-alpha, l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 1 β (IL-1), peuvent être ciblées par des agents biologiques. Certains patients répondent particulièrement bien au blocage du récepteur de l'IL-1. Celui-ci joue un rôle important dans d'autres maladies, plus particulièrement certains syndromes auto-inflammatoires, avec lesquels la maladie de Still partage par ailleurs les caractéristiques d'inflammation récurrente.

Ces syndromes auto-inflammatoires sont liés à des mutations d'éléments intracellulaires du système immunitaire inné appelés inflammasomes. Ceux-ci sont impliqués dans la reconnaissance de menaces diverses et leur dysfonctionnement

peut entraîner la production démesurée d'IL-1. Ces circonstances ont poussé certains auteurs à classer la MSA dans le groupe des maladies auto-inflammatoires et orienté une partie de la recherche vers l'exploration d'un dysfonctionnement des inflammasomes [126].

Tableau 17 : Comparaison du taux des maladies de système par rapport aux autres études.

Etude	Maladies de système (%)
Notre étude	14,5%
Hearnshaw et al. United European Gastroenterology 2003	14,8%
Ramirez C et al	7,4%
CHU d'Amiens 2004	4,1%
Lee MH et al. Am. J. Med. 1995	-

4. L'hyperferritinémie et maladies malignes :

Devant une hyperferritinémie, il faut suspecter une pathologie maligne (néoplasie ou hémopathie) surtout chez le sujet âgé. Ces pathologies restent peu fréquentes dans notre série (7,7% des étiologies).

En revanche les maladies malignes (hémopathies et néoplasies) sont plus fréquentes dans l'étude de Ramirez C et *al.*, du CHU d'Amiens en 2004 et de Hearnshaw et *al.* avec respectivement 56,3%, 40,1%, et 36,8 % des étiologies d'hyperferritinémies [118, 119,120].

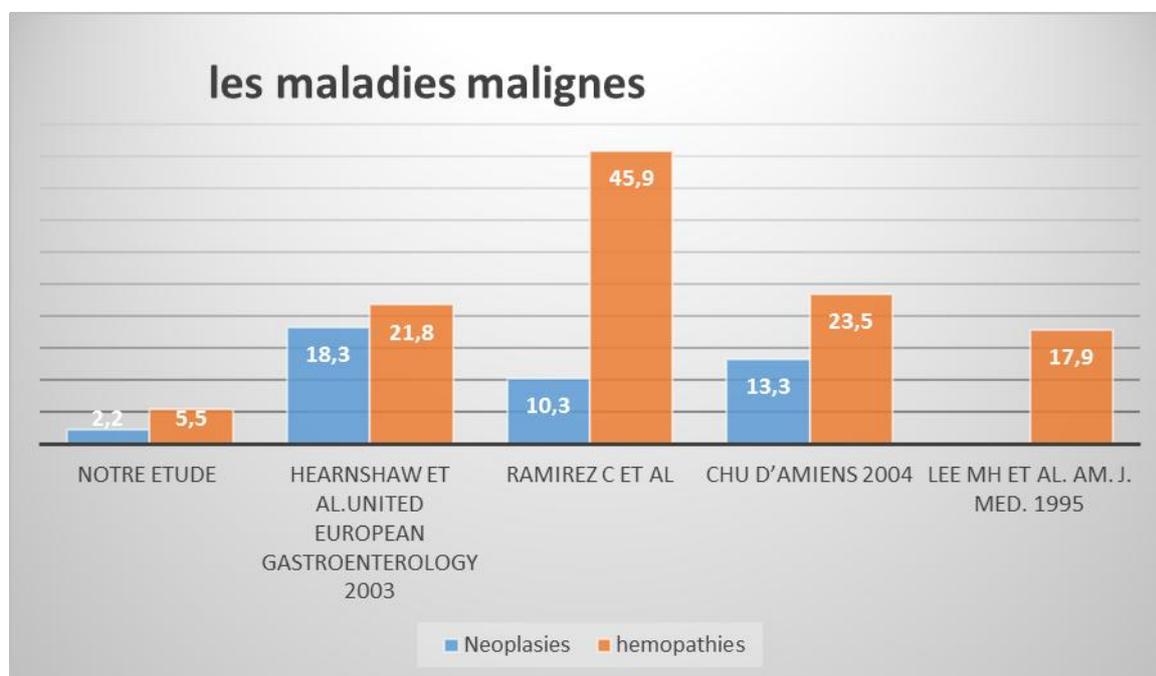


Figure 27 : Comparaison du taux de maladies malignes avec ceux des autres études.

Dans les néoplasies, l'hyperferritinémie est mixte et elle dépend :

- De la nature de la pathologie maligne : sécrétion d'une ferritine acide pauvre en fer, non glycosylée ; véritable marqueur tumoral,
- De la présence de métastases hépatiques et ou médullaires,
- De l'existence d'un syndrome inflammatoire témoignant souvent d'une forme disséminée ;
- De transfusions itératives en cas d'anémie profonde.

5. Les autres étiologies :

➤ Les hépatopathies :

Les hépatopathies étaient responsables de 7,7% des hyperferritinémies dans notre étude ainsi que dans la série de L. Le Page et al [118] avec une nette prédominance de l'hépatite C.

En revanche, les études de Lee MH et *al.* et Hearnshaw et *al.* trouvent que les hépatopathies sont les étiologies les plus fréquentes [120,121].

Ce résultat est probablement en rapport avec l'origine des participants de notre série où seulement 2,2% des patients ont été adressé par le service de gastrologie.

Toute lyse des hépatocytes peut augmenter la ferritine. 30 à 40 % des patients porteurs d'hépatite chronique C ont une ferritinémie élevée et qui peut même dépasser 10 000 ug/L [119,120].

Une élévation importante est observée au cours du traitement par les antiviraux [87]. L'hyperferritinémie est retrouvée dans 40 à 70 % des cas d'alcoolisme par hyper absorption digestive du fer alimentaire et à cause des lésions hépatiques induites. Il convient d'y penser devant toute ferritine fluctuante (entre 600 et 1 200 µg/l), ses variations étant fonction de la consommation d'alcool [119, 120,122].

L'origine de cette hyperferritinémie peut être dû, au moins partiellement, à l'activation des macrophages conduisant à une perturbation des protéines de stockage du fer.

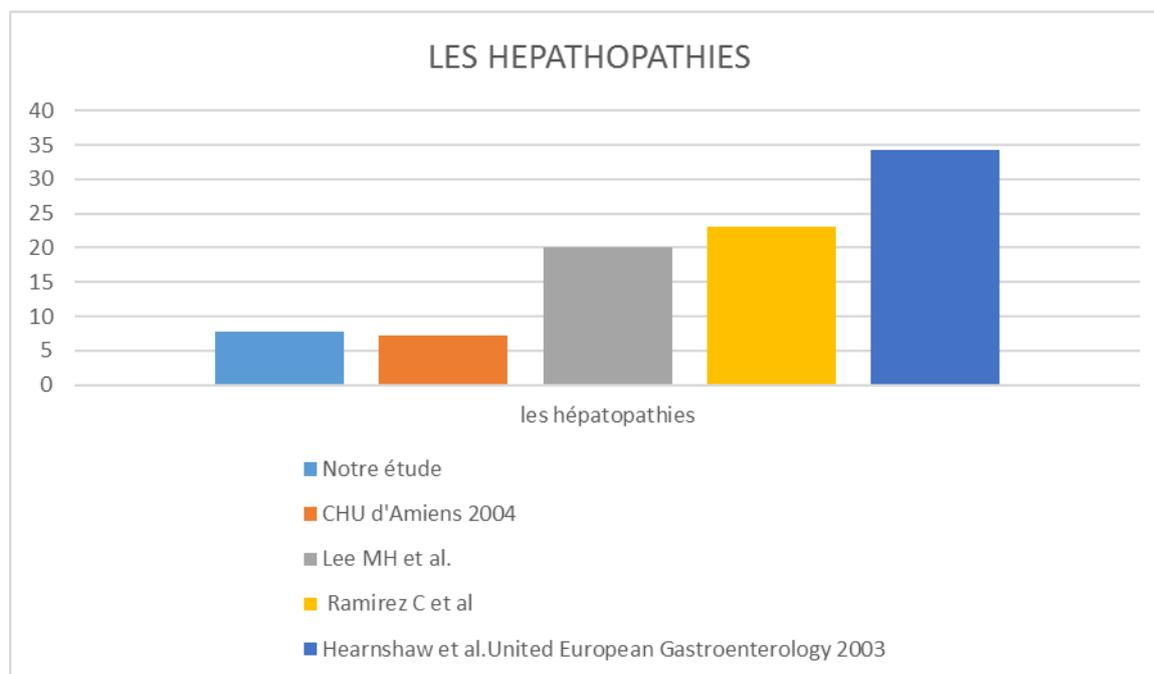


Figure 28 : Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

➤ **Syndrome métabolique et hyperferritinémie :**

L'hyperferritinémie modérée peut également se voir dans le cadre du syndrome d'insulinorésistance sans pour autant que la chronologie de la séquence hyperferritinémie insulinorésistance soit connue à ce jour [127-128].

De même, la prévalence de ce syndrome parmi l'ensemble des causes d'hyperferritinémie n'est pas connue. Dans notre étude il occupe l'avant dernière position avec l'hémochromatose héréditaire de même dans l'étude de L. Le page [118].

➤ **Hémochromatose héréditaire :**

Après élimination des causes sus-citées, si le diagnostic reste hésitant, la seule question qui se pose alors est de savoir s'il existe une surcharge hépatique en fer non encore décelée.

Les différentes études concordent pour dire que l'hémochromatose n'est pas une cause fréquente d'hyperferritinémie : pour Hearnshaw [120], la surcharge primitive en fer arrive en 10^{ème} position, en 4^{ème} position pour de L. Le Page [118]

et elle occupe la dernière place dans notre étude.

➤ **La transfusion :**

Les transfusions répétées viennent à la dernière position dans notre hôpital comme étiologie des hyperferritinémies, ainsi que dans l'étude de CHU D'Amiens en 2004 (118). Pourtant la fréquence des transfusions comme étiologie est élevée dans les études de Lee MH et al. Et Hearnshaw et al.[120,121].

Tableau 18 : Spectre étiologique des hyperferritinémies dans notre série et en comparaison avec d'autres études.

Etude	Lee MH et al. Am. J. Med. 1995	Hearnshaw et al. United European Gastroenterology 2003	Ramirez C et al. Med. Clin. 2004	CHU d'Amiens 2004	Notre étude
Taux de ferritine en ng/ml	1000	1500	2000	600	600
Nombre de patients	122	199	135	98	90
Pathologies relevées en %					
Hémopathies	17,9	21,8	45,9	23,5	5,5
Néoplasies	-	18,3	10,4	13,3	2,2
Infections	15,8	-	5,9	-	36,7
Infections+VIH	16,8	0,7	-	26,5	-
Néphropathies	17,9	28,2	17,98	5,1	27,8
Maladies de système	-	14,8	7,4	4,1	14,5
Hépatopathies	20	34,2	23	7,2	6,7
Transfusions	14,8	14,8	7,4	1	1,1

CONCLUSION

La découverte d'une hyperferritinémie est une situation fréquente et le plus souvent fortuite, pouvant correspondre à de nombreux diagnostics mais dont la cause est habituellement assez simple à déterminer étant donné les examens actuellement mis à notre disposition.

La démarche diagnostique a pour but de rechercher l'étiologie responsable et de vérifier s'il existe ou non une surcharge hépatique en fer. Une démarche systématique permet dans la grande majorité des cas d'aboutir facilement à un diagnostic et à une prise en charge adaptée.

Le spectre étiologique des hyperferritinémies reste très varié. Actuellement, les infections, les néphropathies et les maladies de système en sont les causes les plus fréquentes dans notre série. La découverte d'une étiologie ne veut pas dire que c'est la seule cause de l'hyperferritinémie. Très souvent, plusieurs causes sont associées. Une bonne démarche diagnostique permet de déceler le plus rapidement possible l'étiologie.

RÉSUMÉS

Résumé

Introduction :

La découverte d'une hyperferritinémie est une situation fréquente ne reflétant pas toujours une surcharge en fer. Deux étiologies doivent être évoqués : les maladies avec ou sans surcharge en fer. Les causes les plus fréquemment rapportées sont les hépatopathies, les néphropathies et les néoplasies.

Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de rechercher les étiologies des hyperferritinémies chez les patients consultants à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMIM). Ensuite, d'analyser les caractéristiques épidémio-cliniques des patients hyperferritinémies et d'établir le spectre étiologique de ces hyperferritinémies.

Patients et méthodes :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant des taux de ferritine sanguine supérieur à 600 µg/l mesurée sur Cobas® au service de biochimie-toxicologie de l'HMMIM, et ce durant une période de 6 mois allant du 1^{er} janvier 2019 jusqu'au 30 juin 2019. L'étude des dossiers cliniques des patients inclus a permis de relever les paramètres démographiques étudiés ainsi le diagnostic étiologique des hyperferritinémies.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients était de $50 \pm 14,06$ ans [18-89]. Le sexe ratio H/F était de 1,2. Le taux moyen de la ferritine plasmatique était de 940 ± 270 µg/l.

Les patients hyperferritinémiques provenaient des services suivants : service externe (62,4%), médecine interne (21,1%), hématologie (5,5%), endocrinologie (4,4%), gastrologie, rhumatologie et dermatologie 2,2% chacune.

Le spectre étiologique des hyperferritinémies est représenté par : les infections (36,7%), néphropathies (27,8%), maladies de système (14,5%), les maladies malignes (7,7%), les hépatopathies (6,7 %), le syndrome métabolique et les hémochromatoses représentent chacun 2,2 %, le diabète et la transfusion 1,1% des étiologies.

L'hyperferritinémie était multifactorielle dans 60% des cas avec association de deux à trois pathologies (infection–néphropathie, infection–maladie de système, infection–néphropathie–diabète).

Conclusion :

A l'HMMI de Meknès, le spectre étiologique des hyperferritinémies reste varié, et différent de celui rapporté en littérature internationale. Les infections, les néphropathies et les maladies de système représentent les causes les plus fréquentes. Néanmoins, l'élévation de la ferritine est multifactorielle incluant plusieurs pathologies ce qui en fait un marqueur très peu spécifique surtout si l'augmentation est modérée.

Abstract

The finding of hyperferritinemia is a common situation that does not always reflect iron overload. Two major chapters of etiologies must be mentioned: diseases with or without iron overload. The most commonly reported causes are liver disease, nephropathy and neoplasia. The purpose of this study is to establish the etiological spectrum of hyperferritinemias in the HMMIM and to compare this spectrum with data from the literature.

Patients and methods: This is a retrospective study of 90 patient files collected in the various departments of the Moulay Ismail military hospital in Meknes and who have hyperferritinemia ($> 600 \mu\text{g} / \text{l}$) over a period of 6 months from the 1st January 2019 until June 30, 2019.

Results:

Over a period of 6 months, 90 patients were included with 48 men and 42 women. The sex ratio M / F was 1.2. The average level of plasma ferritin was $940 \mu\text{g} / \text{l}$. The median age was 50 years [18–89]. The services concerned are: External (62,4%), internal medicine (21,4%), hematology (5,5%), endocrinology (2,8%).), gastrology (2,2%), rheumatology (2,2%) and dermatology (2,2%). The pathologies found are: infections (36.5%), nephropathies (27,7%), systemic diseases (14.5%), liver diseases (6,7%), neoplasms (5.5%), metabolic syndrome and hemochromatosis each represent 2.2%, diabetes and transfusion 1.1% of the etiologies. Hyperferritinemia was multifactorial in 60% of cases with combination of two to three pathologies (infection–nephropathy, infection–system disease, infection, kidney disease, diabetes).

Conclusion :

At HMMIM , while the etiological spectrum of hyperferritinemias remains varied, it has modified: Infections and nephropathies are the most common causes in our hospital. Nevertheless, the elevation of ferritin is multifactorial, including several pathologies.

ملخص

تقديم

إن اكتشاف فرط الفيريتين في الدم هو موقف شائع لا يعكس دائماً الحمل الزائد للحديد. يجب ذكر اثنين من اسباب المرض : مع أو بدون الحديد الزائد. الأسباب الأكثر شيوعاً هي أمراض الكبد ، اعتلال الكلية والأورام.

هدف الدراسة :

الهدف من هذه الدراسة هو إنشاء الطيف المسبب لفرط الفيريتين في الدم الملاحظ في مستشفى مولاي إسماعيل مكناس العسكري و تحليل الخصائص الوبائية والسرييرية للمرضى ودراسة العلاقة بين مستوى الفيريتين ومسبباته المختلفة.

المرضى والطرق:

دراسة بأثر رجعي تضم 90 ملقاً للمرضى تم جمعها في مختلف أقسام مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس والذين يعانون من فرط الفيريتين في الدم (< 600 ميكروغرام / لتر) على مدى فترة 6 أشهر من أول يناير 2019 حتى 30 يونيو 2019

النتائج

كان متوسط عمر مرضانا 50 سنة + / - [18-89]. كانت نسبة الجنس 1.2 ، وكان متوسط مستوى الفيريتين في الدم 940 ميكروغرام / لتر.

جاء مرضنا من المصالح التالية: الخدمة الخارجية (62.4 %) ، الطب الباطني (21.1 %) ، أمراض الدم (5.5 %) ، الغدد (4.4 %) ، أمراض الجهاز الهضمي ، الروماتيزم والأمراض الجلدية 2.2 % لكل منهما. الطيف المسبب لفرط الفيريتين في الدم هو كما يلي: الالتهابات (36.5 %) ، أمراض الكلى (27.7 %) ، وأمراض النظام (14.5 %) ، والأمراض الخبيثة (7.7 %) ، واعتلال الكبد (6.7 %) ، ومتلازمة التمثيل الغذائي ونقص الصبغ الدموي كل يمثل 2.2 % ، ومرض السكري ونقل 1.1 % من المسببات.

كان فرط الفيريتين في الدم متعدد العوامل في 60 % من الحالات مع مزيج من اثنين إلى ثلاثة أمراض (اعتلال الكلية العدوى ، مرض نظام العدوى ، العدوى، وأمراض الكلى، ومرض السكري).

الخلاصة

في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس ، الامراض المسببة لفرط الفيريتين في الدم متنوعاً ، و تختلف عن تلك الواردة في المراجع.

الالتهابات، أمراض الكلى وأمراض النظام هي الأسباب الأكثر شيوعاً. ومع ذلك ، فإن ارتفاع فيرينتين متعدد العوامل بما في ذلك العديد من الأمراض

ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation

➤ DONNEES CONCERNANT LE PATIENT :

Nom :	Prénom :
Sexe M / F	Age :

➤ Taux de ferritine

- < 600 µg/L
- 600–1000 µg/L
- 1000–1500 µg/L
- >1500 µg/L

➤ Service demandeur

- Externe.
- Médecine interne.
- Hématologie.
- Endocrinologie.
- Gastrologie.
- Rhumatologie.
- Dermatologie.

➤ **L'ETIOLOGIE**

- Infections
- Néphropathies
- Hépatopathies
- Maladies de système.
- Hémopathies.
- Néoplasies.
- Sd métabolique.
- Diabète.
- Hémochromatose.

➤ **ASSOCIATION DE PLUSIEURS ETIOLOGIES**

- OUI
- NON

REFERENCE

- [1]. Laufberger M. Sur la cristallisation de la ferritine. Bull Soc Chim Bio!. 1937, 19 : 1575–1582
- [2]. Granick S. Ferritin :its properties and signifiante for iron metabolism. Chem Rev. 1946, 38 :379–403.
- [3]. Reissman K, Dietrich M.On the presence of ferritin in the peripheral blood of patients with hepato cellular disease.J Clin Invest. 1956, 35 : 588–595.
- [4]. Addison G, Beamish M, Hales C, Hodgkins M, Jacobs A, Llewllin P. An immuno radiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload.J Clin Pathol. 1972, 25 :326–329.
- [5]. Chen C, Paw BH. Cellular and mitochondrial iron homeostasis in Vertebrates.Biochim Biophys Acta 2012.
- [6]. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease.Mol Aspects Med 2001; 22:1–87.
- [7]. Loréal O, Bardou–Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, Brissot P, et al.Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. Rev Med Interne2012;33:S3–9.
- [8]. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. Rev Med Interne 2013;34:17–25.
- [9]. Lorcerie B . Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. Rev Med interne 2015 :1–8.
- [10]. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1986–95.
- [11]. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, et al. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. Clin Biochem Rev 2006; 27: 5–16

- [12]. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741–4.
- [13]. Bruno baudin. Homeostasie du fer et aspect nutritionnel. *revue francophone de laboratoire* –Mai 2012 ; 442: 55–60 .
- [14]. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 448–57.
- [15]. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122: 789–801.
- [16]. Grandchamp Desraux B. Métabolisme du fer physiologie et pathologie. Paris: Bioforma; 2011:48.
- [17]. Lan CL, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527–31.
- [18]. Brissot P, Brissot É. How we interpret transferrin saturation. *Hématologie*. 2017; 6:406–12.
- [19]. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *Rev Med Interne* 2013;34:17–25.
- [20]. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique d'une carence en fer: en première intention, doser la ferritine seule. 2011. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
- [21]. Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, Brissot P et al. Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Med Interne* 2012;33:3–9

- [22]. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P et al. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59:149–55.
- [23]. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678–84
- [24]. Vallet N. Rôle de l'érythroferrone dans le métabolisme du fer : des résultats expérimentaux aux modèles physiopathologiques. *Rev Med Interne* 2018;39:178–84.
- [25]. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta* 2012 Sep;1823:1434–43.
- [26]. Lasocki S. Fer et inflammation, mariage impossible ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2012;47:125–33.
- [27]. L. Viatte et S. Vaulont, «L'hepcidine, une histoire de fer au coeur du foie,» *Hématologie*, vol. 13, n°13, p. 165–176, 2007.
- [28]. Knutson MD, Vafa MR, Haile DJ, et al. Iron loading and erythrophagocytosis increase ferroportin 1 (FPN1) expression in J774 macrophages. *Blood* 2003; 102: 4191–7.
- [29]. Fagoonee S, Gburek J, Hirsch E, et al. Plasma protein haptoglobin modulates renal iron loading. *Am J Pathol* 2005 ; 166 : 973–83.
- [30]. C. Beaumont et Z. Karim, «Actualité du métabolisme du fer,» *La Revue de médecine interne*, vol. 34, p. 17–25, 2013.
- [31]. CHU Angers, «Métabolisme du fer chez l'homme,» Janv 2012. [En ligne]. <http://hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologiecellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chezlhomme>.

- [32]. J-C. Deybach, «Homéostasie du fer, Biosynthèse de l'hème et Porphyrines,» Inserm, Paris, 2012.
- [33]. C. Désidéri-Vaillant, H. Galinat et J. Sapin-Lory, «Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine,» Transfusion Clinique et Biologique, vol. 18, n°12011, p. 36-39, 2011
- [34]. Bruno baudin.Homeostasie du fer et aspect nutritionnel.revue francophone de laboratoire -Mai 2012 ; 442: 55-60
- [35]. Powell L , Albert E , Esselbacher K , Drysdale J . Humans isoferritins : organ specific iron and apoferritin distribution Br J Haematol 1975 , 30 47-55
- [36]. Worwood M , Cragg S , Wagstaff M , Jacobs A Binding of human serum ferritin to concanavalin-A. Clin sci 1979,56
- [37]. J.C. Dreyfus, « Régulation par le fer de la biosynthèse de la ferritine et du récepteur de la transferrine », Médecine/sciences, vol. 8, 1988, p. 527-528
- [38]. Dezier JF, Vernet M. Détermination de la ferritine sérique. Intérêt et limites. Presse Med 1992;21:1283-6
- [39]. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés Biologie Médicale - Nomenclature des Actes. 2018 [En ligne] http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
- [40]. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. La Revue de Médecine Interne. 1 août 2015;36(8):522-9.
- [41]. Dezier JF, Vernet M. Détermination de la ferritine sérique. Intérêt et limites. Presse Med 1992;21:1283-6
- [42]. Précis de biopathologie et analyses médicales spécialisées : ferritine. Biomnis 2012.

- [43]. « What is the evidence for gender differences in ferritin and haemoglobin? »
- [44]. Koperdanova M, Cullis JO, *Interpreting raised serum ferritin levels* BMJ, 2015;351:h3692
- [45]. Rosmorduc O. Hémochromatose liée au gène HFE : de la génétique à l'expression clinique. *Lett Hepatogastroenterol* 2005;VIII:58-61.
- [46]. Adams PC, McLaren CE, Speechley M, McLaren GD, Barton JC, Eckfeldt JH. HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level < 1000 microg/L. *Can J Gastroenterol* 2013; 27:390-2.
- [47]. Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau EA, Buffet C, Brissot P. [Hereditary hemochromatosis: presenting manifestations and diagnostic delay]. *Rev Med Interne* 2014; 35:160-5.
- [48]. Wong K, Adams PC. The diversity of liver diseases among outpatient referrals for an elevated serum ferritin. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:467-70.
- [49]. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-24.
- [50]. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009;23:95-104
- [51]. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genet Med* 2009;11:307-13.
- [52]. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.

- [53]. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673-8
- [54]. Adams PC, McLaren CE, Speechley M, McLaren GD, Barton JC, Eckfeldt JH. HFE mutations inCaucasianparticipants oftheHemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level < 1000 microg/L. *Can J Gastroenterol* 2013;27:390-2.
- [55]. Milman N, Pedersen P, á Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80:737-44.
- [56]. DEUGNIER Y., MOIRAND R., LAINE F. et BRISSOT P. « Diagnostic des surcharges en fer» *Hématologie*: Vol. 6, n06, novembre-décembre 2000 : 442-8
- [57]. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-62
- [58]. Deugnier Y, Bonnot P, Lainé F. Hépatosidérose dysmétabolique. *Hepatogastroenterology* 2008;15:19-24
- [59]. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77-85.
- [60]. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med* 1994;236:315-22

- [61]. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a nonelevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011;55:453–8.
- [62]. Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Guillygomarc'h A, Lorho R, Jouanolle AM, et al. Que faire devant une hyperferritinémie ? Paris: POST'U; 2006. www.fmcgastro.or
- [63]. DEUGNIER Y. and TURLIN B. « Pathology of hepatic iron overload» *World J Gastroenterol*. Vol. 13, n035, 21 septembre 2007: 4755–4760
- [64]. Rose C. Surcharge en fer d'origine hématologique. *Rev Med Int* 2012;33(Suppl 1):S15–8.
- [65]. Zanella A, Berzuini A, Colombo MB, Guffanti A, Lecchi L, Poli F, et al. Iron status in red cell pyruvate kinase deficiency: study of Italian cases. *Br J Haematol* 1993;83:485–90
- [66]. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:373–8.
- [67]. Ryan Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* 2012;32:880–93.
- [68]. *Pruchnicki MC, Coyle JD, Hoshaw-Woodard S, Bay WH. Effect of phosphate binders on supplemental iron absorption in healthy subjects. J Clin Pharmacol* 2002; 42:1171–6.
- [69]. *Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol* 2012;23:1631–4.
- [70]. *Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. Kidney Int* 2009;75: 976–81

- [71]. *Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, Bansal SS. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1681–9.*
- [72]. Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Guillygomarc'h A, Lorho R, Jouanolle AM, et al. Que faire devant une hyperferritinémie ? Paris: POST'U; 2006. www.fmcgastro.org
- [73]. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366:348–59
- [74]. Pre J. La ferritine. *Ann Med Interne* 1989;140:288–98
- [75]. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:457–63.
- [76]. Lorcerie B, Bonnotte B, Chauffert B, Khardouche H, Aho S, Meynadier M, et al. Ferritine sérique et glycosylée dans les syndromes inflammatoires et les cancers. *Rev Med Interne* 1997;18:490s.
- [77]. Le Page L, Leflon P, Mahevas M, Duhaut P, Smail A, Salle V, et al. Spectre étiologique des hyperferritinémies. *Rev Med Interne* 2005;26:368–73.
- [78]. Michot JM, Hie M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, et al. Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte. *Rev Med Interne* 2013;34:85–93.
- [79]. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633–9.
- [80]. Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. *Presse Med* 2004;33:1019–26.

- [81]. Vignes S, Le Moël G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:347-50.
- [82]. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185.
- [83]. Agmon-Levin N, Rosario C, Katz BS, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus* 2013;22:1327-35.
- [84]. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr* 2007;96:1829-31.
- [85]. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;102:2108-13.
- [86]. Arber N, Konikoff FM, Moshkowitz M, Baratz M, Hallak A, Santo M, et al. Increased serum iron and iron saturation without liver iron accumulation distinguish chronic hepatitis C from other chronic liver diseases. *Dig Dis Sci* 1994;39:2656-9.
- [87]. Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, et al. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009;104:605-16
- [88]. Gono T, Katsumata Y, Kawaguchi Y. Idiopathic inflammatory myopathies from the viewpoint of rheumatologists. *Brain Nerve* 2013;65:1275-82.

- [89]. Gono T, Miyake K, Kawaguchi Y, Kaneko H, Shinozaki M, Yamanaka H. Hyperferritinaemia and macrophage activation in a patient with interstitial lung disease with clinically amyopathic DM. *Rheumatology* 2012;51:1336-8.
- [90]. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- [91]. Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- [92]. Deugnier Y, Bonnot P, Lainé F. Hépatosidérose dysmétabolique. *Hepatogastroenterology* 2008;15:19-24.
- [93]. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
- [94]. Ruivard M, Laine F, Ganz T, Olbina G, Westerman M, Nemeth E, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol* 2009;50:1219-25.
- [95]. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2061-3.
- [96]. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11.

- [97]. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:2402-11.
- [98]. Hursting SD, Hursting MJ. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(8):1766-70
- [99]. Roblin X, Phelip JM, Hilleret MN, Heluwaert F, Bonaz B, Zarski JP. Impact de la correction des facteurs de risque du syndrome métabolique sur l'hépatosidérose dysmétabolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1079-83.
- [100]. Moirand R, Lescoat G, Delamaire D, Lauvin L, Champion JP, Deugnier Y, et al. Increase in glycosylated and nonglycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:963-9
- [101]. Takamatsu J, Majima M, Miki K, Kuma K, Mozai T. Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4):672-6.
- [102]. Said R. L'hyperthyroïdie : une cause d'élévation de la ferritine sérique. *Rev Med Interne* 2000;21:1129-31.
- [103]. Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, Heraoui D, Fantin B, Fain O, et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol Dis* 2012;49:53-7.
- [104]. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85:472-6.

- [105]. Bohte AE, van Dussen L, Akkerman EM, Nederveen AJ, Sinkus R, Jansen PL, et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PloS One* 2013;8: e57507.
- [106]. Stirnemann J, Boutten A, Vincent C, Mekinian A, Heraoui D, Fantin B, et al. Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:34-8.
- [107]. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M. A linkage between hereditary hyperferritinaemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995;90: 931-4
- [108]. Bonneau D, Winter-Fuseau I, Loiseau MN, Amati P, Berthier M, Oriot D, et al. Bilateral cataract and high serum ferritin: a new dominant genetic disorder? *J Med Genet* 1995;32:778-9.
- [109]. Arnold JD, Mumford AD, Lindsay JO, Hegde U, Hagan M, Hawkins JR. Hyperferritinaemia in the absence of iron overload. *Gut* 1997;41:408-10.
- [110]. Ferrante M, Geubel AP, Fevery J, Marogy G, Horsmans Y, Nevens F. Hereditary hyperferritinaemia-ataract syndrome: a challenging diagnosis for the hepatogastroenterologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17: 1247-53.
- [111]. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique d'une carence en fer : en première intention, doser la ferritine seule. 2011.
- [112]. Bardou-Jacquet E, Brissot P, Fontanges T, Ganne Carrié N, Nousbaum JB. Conduite à tenir devant une hyperferritinémie
- [113]. EASL Clinical Practice Guidelines: HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.

- [114]. 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.
- [115]. Sogni P, Buffet C. Démarche clinique devant une hyperferritinémie. *Presse Med* 2013;42:405–10.
- [116]. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 1972;25:326–9. Lee MH, Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995;98:566–71
- [117]. Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. Les hyperferritinémies. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151:169–77
- [118]. L. Le Page , P. Leflon , M. Mahévas , P. Duhaut ,A. Smail ,V. Salle , R. Cevallos , J.P. Ducroix . Spectre étiologique des hyperferritinémies. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 368–373
- [119]. Ramirez C, Rubio C, Fernandez de la Puebla RA, Aguilera C, Espejo, Fuentes F. Clinical significance of increased serum ferritin levels. *Med Clin (Barc)* 2004;122:532 –4
- [120]. Hearnshaw SA, Thippanna CA, McGill A, Thompson NP. The epidemiology of hyperferritinaemia. *Gut* 2003;52(Suppl VI) A100. 11th United European GastroenterologyWeek.
- [121]. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital : associated diseases and clinical significance.*AmJ Med* 1995;98:566 –71

- [122]. B. Lorcerie, S. Audia , M. Samson , A. Millière , N. Falvo , V. Leguy–Seguin , S. Berthier , B. Bonnotte. /Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie La Revue de médecine interne 36 (2015) 522–529
- [123]. Mafra D, Cuppari I, Cozzolino SM. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. J Ren Nutr 2002;12:38–41.
- [124]. Deira J, Martin M, Sanchez S, Garrido J, Nunez J, Tabernero JM. Evaluation of intestinal iron absorption by indirect methods in patients on hemodialysis receiving oral iron and recombinant human erythropoietin. Am J Kidney Dis 2002;39:594–9.
- [125]. *Chen DY, Lan JL, Lin FJ, et al. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2004;63:1300–6. [Medline]*
- [126]. *Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer : Inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. Nat Clin Pract Rheumatol 2008;4:34–42. [Medline]*
- [127]. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol
- [128]. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance–associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155–63.