

UNIVERSITE de LIMOGES

Faculté de Médecine

SCD UNIV. LIMOGES



D 035 033796 0

ANNEE 1999

THESE N° 185/1

**LES HYPERFERRITINEMIES :
ETUDE RETROSPECTIVE
A PROPOS DE 269 CAS**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 1999

par

Laurence VÉNAT

née le 24 octobre 1970 à Sainte-Colombe

Directeur de thèse : Madame le Docteur LOUSTAUD-RATTI Véronique

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	PRESIDENT
Monsieur le Professeur PRALORAN Vincent	JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis	JUGE
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole	JUGE
Madame le Docteur LOUSTAUD-RATTI Véronique	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur VENOT Jacques	MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Piva Claude

ASSESEURS :Monsieur le Professeur Vandroux Jean Claude
Monsieur le Professeur Denis François**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :**

* C. S. = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul (C. S.)*	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C. S.)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C. S.)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C. S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C. S.)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C. S.)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C. S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C. S.)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C. S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEX Jean (C. S.)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C. S.)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C. S.)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C. S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C. S.)	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C. S.)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C. S.)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C. S.)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C. S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C. S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION MEDICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C. S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C. S.)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C. S.)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C. S.)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C. S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C. S.)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C. S.)	PSYCHIATRIE ADULTE
LEROUX-ROBERT Claude (C. S.)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C. S.)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C. S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENISOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION MEDICALE

PECOUT Claude (C. S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C. S.)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C. S.)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C. S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C. S.)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C. S.)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C. S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C. S.)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C. S.)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C. S.)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C. S.)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE PUBLIQUE
VIDAL Elisabeth (C. S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C. S.)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C. S.)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel 3^{ème} CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Madame le professeur Vidal Elisabeth

Professeur des universités de médecine interne
Chef de service

Chère Babeth, tu me fais l'honneur de présider cette thèse. Tout au long de mon internat, j'ai pu apprécier tes compétences professionnelles et ta disponibilité, me confortant dans le choix de ma spécialité.

A Monsieur le Professeur Praloran Vincent

Professeur des universités d'hématologie et transfusion
Médecin des hôpitaux
Chef de service
Laboratoire d'hématologie

J'ai pu apprécier vos qualités professionnelles et surtout relationnelles au cours de mon DEA.

La considération et la gentillesse dont vous avez fait preuve m'ont été d'un grand réconfort.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur Sautereau Denis

Professeur des universités d'hépatogastroentérologie
Praticien hospitalier

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Madame le Professeur Tubiana-Mathieu Nicole

Professeur des universités d'oncologie médicale
Praticien hospitalier
Chef de service

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

La considération et la confiance dont vous avez fait preuve lors de mes stages m'ont été d'un grand soutien.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Madame le Docteur Loustaud-Ratti Véronique

Tu m'a apporté ton aide pour ce travail avec ta rigueur et tes compétences habituelles.

Je souhaite pouvoir encore travailler à tes côtés dans l'avenir et profiter de tes qualités humaines et professionnelles.

Que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Venot Jacques

J'ai pu apprécier vos qualités professionnelles et surtout relationnelles au cours de mon passage à Saint Junien.

Je vous remercie de votre présence dans ce jury.

A Monsieur le Docteur Genet Dominique

Je te remercie pour l'aide que tu m'a apporté pour ce travail.

A Jacky

*Tu as partagé mes angoisses et mes soucis tout au long de ces années.
Ton amour et ta présence m'ont été d'un soutien inestimable.
Avec tout mon amour et ma tendresse.*

A ma petite fille Léane

*Tu es le plus beau cadeau que la vie ne m'ait jamais donné.
Tes gazouillis me comblent chaque jour de bonheur.
Avec tout mon amour et ma tendresse.*

A ma mère et à mon frère

Avec tout mon amour.

A tous mes amis**A mes collègues internes et internistes**

PLAN

Chapitre 1 : INTRODUCTION

- 1. HISTORIQUE**

- 2. INTERET DU SUJET**

- 3. RAPPELS SUR LE METABOLISME DU FER**

- 4. LA FERRITINE**

- 5. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Chapitre 2 : PRESENTATION DE L'ETUDE

- 1. CRITERES DE SELECTION**

- 2. LA POPULATION**

- 3. ETUDE STATISTIQUE**

Chapitre 3 : RESULTATS GLOBAUX

1. REPARTITION DES ETIOLOGIES

1. 1. INDEPENDAMMENT DU TAUX DE FERRITINE

1. 2. EN FONCTION DU TAUX DE FERRITINE

2. REPARTITION DES TAUX DE FERRITINE POUR CHAQUE ETIOLOGIE

3. ANALYSE STATISTIQUE

Chapitre 4 : RESULTATS EN FONCTION DES ETIOLOGIES

1. LES HEPATOPATHIES

1. 1. LES HEPATOSIDEROSES DYSMETABOLIQUES

1. 2. LES HEPATITES C CHRONIQUES

1. 3. L'ALCOOLISME CHRONIQUE

1. 4. LES HEPATITES AIGUËS

1. 5. LES HEMOCHROMATOSES

1. 6. LES AUTRES CAUSES

1. 7. ANALYSE STATISTIQUE

2. LES PATHOLOGIES MALIGNES

3. LES INFECTIONS

4. LES MALADIES DE SYSTEME

5. LES PATHOLOGIES DIVERSES

6. LES LYES CELLULAIRES (hépatites aiguës exclues)

7. LES HEMOPHAGOCYTOSES

Chapitre 5 : DISCUSSION

Chapitre 6 : CONCLUSION

Chapitre 7 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES ET ANNEXE

CHAPITRE 1: INTRODUCTION

1. HISTORIQUE

Les Romains donnèrent le nom de "martial" aux préparations à base de fer par allusion au dieu Mars, dieu de la force et de la guerre. C'est au cours du xx^{ème} siècle que les causes et les conséquences des carences et des surcharges martiales sur l'organisme ont pu être décrites.

Dès son isolement initial de la rate de cheval en 1937 (62), la ferritine a été l'objet de nombreux travaux visant à définir son rôle dans le métabolisme du fer (44).

Son intérêt en pathologie humaine a été signalé pour la première fois en 1956 par Ressler et Dietrich qui par une méthode relativement peu sensible d'immunoprécipitation, ont indiqué qu'elle apparaissait dans le sérum des patients présentant une nécrose hépato-cellulaire (93).

La mise au point d'une méthode radio-immunologique très sensible de dosage de la ferritine sérique en 1972 (1), a permis une nouvelle approche de l'évaluation du statut martial de l'organisme dans différentes situations physiologiques ou pathologiques.

Actuellement, ce paramètre connaît un essor considérable en clinique, que facilite grandement la banalisation de sa mesure par immuno-enzymologie.

2. INTERET DU SUJET

La ferritinémie étant devenue un dosage biologique de pratique courante, en particulier en médecine de ville, les internistes sont de plus en plus confrontés au problème du diagnostic d'une ferritine élevée. Si l'hypoferritinémie est un indicateur fiable de carence martiale, l'hyperferritinémie (**HF**) n'est absolument pas synonyme de surcharge en fer et encore moins d'hémochromatose (29).

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'une seule étude concernant les HF : il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 1 an, restreinte aux HF élevées supérieures à 1000 ng/ml à propos de 122 cas (63).

A une époque où la notion de maîtrise des coûts de santé est au premier plan, il apparaît nécessaire :

- d'une part, de déterminer la signification pathologique d'un résultat biologique anormal afin de conduire au mieux l'enquête étiologique,
- d'autre part, de définir l'intérêt d'un dosage en tant qu'outil de dépistage.

Par ailleurs, l'identification récente du gène de l'hémochromatose primitive et la description d'un nouveau syndrome de surcharge en fer associé à un coefficient de saturation de la transferrine (**CS**) normal nous amènent à redéfinir les critères diagnostiques d'une surcharge en fer.

3. RAPPELS SUR LE METABOLISME DU FER (Figure 1)

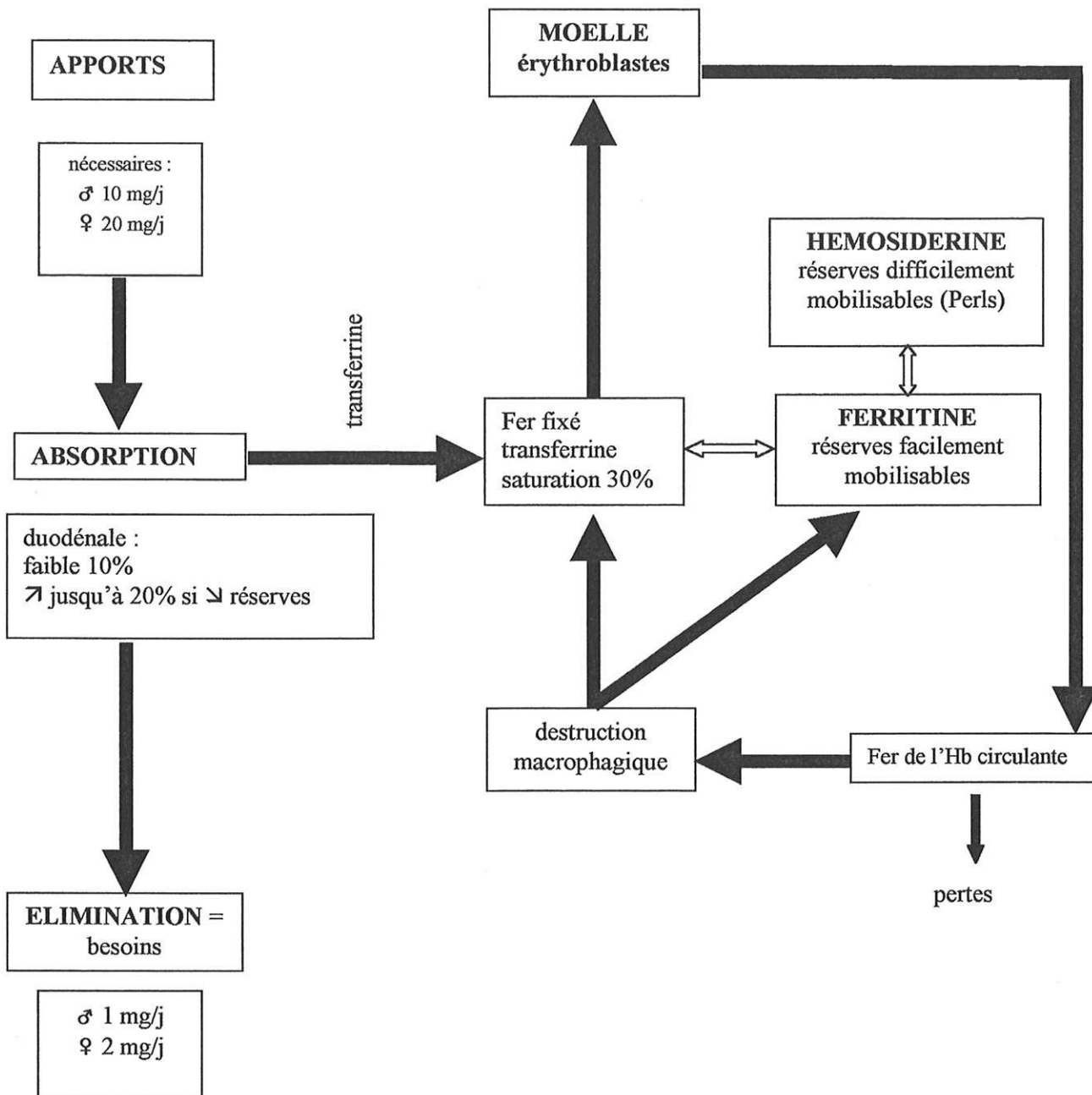


Figure 1 : SCHEMA GENERAL DU METABOLISME DU FER

☞ **Apports de fer** : en dehors du cas particulier de la supplémentation systématique par des sels de fer, ce métal est apporté à l'homme sous deux formes : **héminique** (*hémoglobine et myoglobine*) et **non héminique** (*végétaux et œufs*). Les enquêtes internationales ont montré qu'à travers le monde le taux brut d'apport de fer pour 1000 calories ingérées est assez stable : 4 à 12 mg par jour.

☞ **Absorption du fer** : le taux d'absorption du fer est réglé pour faire face aux besoins. Cette régulation est dépendante de nombreux facteurs qui augmentent (*alcool, acide chlorhydrique, bières indigènes d'Afrique du Sud*) ou diminuent (*chélateurs, diarrhée, thé, géophagie*) l'absorption du fer.

Le site de fixation du fer est essentiellement le duodénum. La fixation est un processus de liaison à des récepteurs (transferrine-like) de la bordure en brosse des cellules muqueuses. Elle n'est pas énergie-dépendante mais dépend des besoins en fer ; ceci suggère que le taux des récepteurs disponibles régularise cette fixation.

☞ **Transport du fer** : il est exclusivement assuré par la **transferrine** (*ou sidérophiline*) essentiellement synthétisée par le foie. Il n'y a pas de fer libre dans le plasma et la petite quantité de ferritine présente ne porte pas de fer.

☞ **Mécanisme de réutilisation du fer** : le cycle du fer ne peut fonctionner que parce que le métal libéré par la lyse érythrocytaire (0,9 % par jour) n'est ni éliminé ni stocké à long terme. Les globules rouges âgés ou lésés sont détruits dans le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle. La molécule

d'hémoglobine est détruite puis, l'hème ouvert est libéré sous forme de bilirubine mais le fer est conservé. Normalement, plus de la moitié du fer ainsi libérée est recyclée via la transferrine plasmatique en quelques heures ; le reste gagne la ferritine.

☞ **Mise en réserve du fer** : le fer de stockage provient pour une petite partie du plasma et pour la plus grande partie de la libération du fer à partir des hématies détruites. Il est stocké sous forme de **ferritine** et lorsque cette molécule complexe est saturée de fer, il y a dégradation lysosomiale en **hémosidérine**. Le fer de la ferritine est mobilisable alors que celui de l'hémosidérine est quasiment définitivement fixé. Normalement, environ la moitié du fer de réserve est sous une forme, la moitié sous l'autre (*chez l'adulte masculin normal : 500 mg + 500 mg*). En cas de surcharge, le rapport passe de 1 à $\frac{1}{2}$, \emptyset voir moins.

☞ **Pertes de fer** : chez l'homme, le métabolisme du fer est un cercle presque totalement fermé. Les pertes physiologiques se font par la desquamation (peau, phanères, muqueuse intestinale) ; l'excrétion urinaire est négligeable de même que la sueur. Chez la femme adulte, les besoins sont majorés par les pertes hémorragiques (règles : *la perte moyenne sur le cycle est de 1 mg par jour*) et par la grossesse (coût en fer : *500 mg à 1000 mg*) et l'allaitement (perte moyenne : *1 mg par jour*).

4. LA FERRITINE

☞ **ROLE**

La ferritine est une protéine ubiquitaire dévolue au **stockage du fer**. Cette fonction est particulièrement importante au niveau de la moelle osseuse, du foie et de la rate.

☞ **STRUCTURE**

Elle est constituée 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. Elle comporte 24 sous-unités appartenant à 2 types de sous-unités immunologiquement différentes, H pour *Heart* et L pour *Liver*.

Ces 2 sous unités sont chimiquement très voisines, mais synthétisées par des gènes distincts situés sur des chromosomes différents (*11 et 19*).

Les **isoferritines basiques** riches en **sous-unités L** prédominent dans les tissus de stockage du fer (89) que sont le foie et la rate, alors que les **isoferritines acides** riches en **sous-unités H** se rencontrent essentiellement dans les cellules n'assurant pas de fonction de stockage (cellules malignes et érythroblastes), mais où existe un recyclage rapide du fer.

Un autre facteur d'hétérogénéité réside dans l'existence de **sous-unités glycosylées**. Contrairement aux liquides intra-cellulaires, celles des liquides extra-

cellulaires en particulier la ferritine sérique, sont en majeure partie **glycosylées** (106).

Dans une étude, Takakuwa montre que dans les hémopathies malignes, c'est la forme non-glycosylée (non sécrétée) qui prédomine contrairement aux pathologies associées à une surcharge en fer ou chez le sujet sain, où c'est la forme glycosylée (sécrétée) qui prédomine (100).

☞ SYNTHÈSE

Elle est pour la plus grande partie **hépatique** et le facteur stimulant est le taux de fer intra-cellulaire. Une molécule de ferritine peut porter 4000 atomes de fer. Au-delà, il y a dégradation de la coque protéique et transformation du noyau de fer en une forme insoluble, non mobilisable : **l'hémosidérine**.

La ferritine plasmatique est sécrétée par **l'hépatocyte**. C'est une apoferritine non chargée qui ne joue aucun rôle dans le transport du fer. Sa durée de séjour vasculaire est très brève (inférieure à 30 minutes).

☞ MÉTHODE DE DOSAGE

Dans cette étude la ferritinémie a été dosée par **une technique d'immunofluorescence (technique trace)**.

Les techniques de dosage actuelles, standardisées et proposées sous forme de trousse commerciales présentent des insuffisances liées pour une large part, à

l'utilisation d'anticorps essentiellement orientés vers les **isoferritines basiques**.

Ainsi, la validité du dosage de la ferritine peut être remise en question dans les pathologies où prédominent les **isoferritines acides** (pathologies malignes).

Le dosage (90) :

- est effectué sur un échantillon de sang prélevé sur tube sec
- ne nécessite pas que le patient soit à jeun
- n'est pas influencé par le cycle nycthéral
- doit être effectué au moins 8 jours après une transfusion et après arrêt d'un traitement substitutif martial.

☞ **VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET VALEURS SEUIL**

La zone de normalité de la ferritinémie varie non seulement d'un kit à l'autre mais aussi pour un même kit en raison des conditions méthodologiques très variables de détermination des résultats dits normaux (105).

Idéalement la ferritine doit être interprétée en fonction de **l'âge** et du **sexe** (22) :

- Chez **l'adulte**, les valeurs sont plus hautes chez **l'homme et la femme ménopausée** (20 à 300 ng/ml) que chez **la femme non ménopausée** (15 à 200 ng/ml).

- Chez le **nouveau-né**, la ferritine est assez élevée à la naissance, environ 100 à 150 ng/ml ; cette valeur augmente jusqu'au 30^{ème} jour avec pour valeur maximale 300 à 600 ng/ml. Ce taux diminue ensuite pour atteindre 30 à 40 ng/ml vers l'âge de 6 mois. La ferritinémie conservera cette valeur jusqu'à l'adolescence (90).

- Chez les **vieillards**, il est difficile d'établir des valeurs normales. Dans cette population, on constate le plus souvent une HF en dehors de toute situation pathologique, résultant le plus souvent d'un syndrome inflammatoire discret sans expression clinique (102). Cette HF résulterait d'une augmentation de la concentration de la forme non-glycosylée (109).

☞ **COÛT**

La ferritine est inscrite à la nomenclature **B70** (B = 1,76 F).

Le coût d'un dosage est de 123,2 F.

5. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les buts de ce travail sont :

1. de déterminer les différentes étiologies d'une ferritine élevée à travers l'expérience d'un service de médecine interne.
2. d'étudier la signification biologique d'une ferritine élevée.
3. d'étudier la contribution du dosage de la ferritine dans la recherche diagnostique d'une surcharge en fer.
4. de déterminer une conduite à tenir pratique à partir des données de l'examen clinique et d'examens de laboratoire simples devant une HF.

CHAPITRE 2:

PRESENTATION DE L'ETUDE

1. CRITERES DE SELECTION

Nous avons retenu comme définition d'une hyperferritinémie toute valeur supérieure aux valeurs seuil du laboratoire de médecine nucléaire du CHU de Limoges soit :

- **chez la femme** : une ferritine supérieure à **240 ng/ml**
- **chez l'homme** : une ferritine supérieure à **300 ng/ml**

Il s'agit d'une **étude rétrospective** sur une période de 3 ans (*du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 1997*) des patients hospitalisés soit en secteur conventionnel soit en hôpital de jour et présentant une HF.

Les dossiers ont été sélectionnés à partir des données du laboratoire archivées sur papier.

Seuls les patients répondant au seul critère d'inclusion ont été sélectionnés.

Grâce à la méthodologie utilisée, tous les dossiers répondants au critère de sélection durant la période étudiée ont pu être retenus.

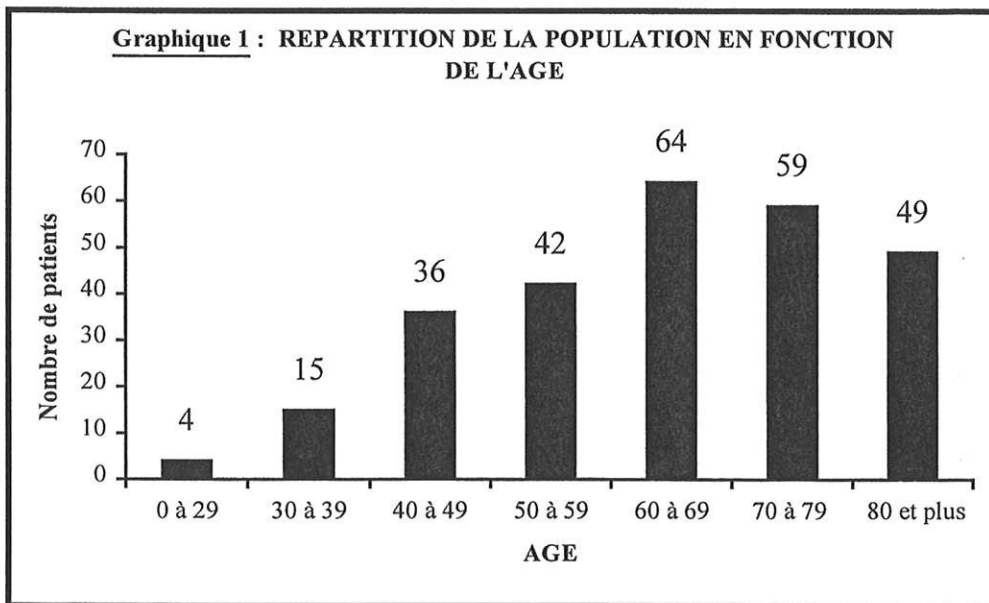
2. LA POPULATION

Au cours de la période étudiée, **269 patients** ont été retenus.

La **moyenne d'âge** est de 64 ans avec des extrêmes de 20 et 95 ans.

Le **sex ratio H/F** est de 1,6 soit 167 hommes pour 102 femmes.

La répartition de notre population selon les tranches d'âge est représentée sur le **graphique 1**.



Les **motifs d'hospitalisation** sont résumés dans le **tableau 1**. Ils sont très variés.

Les pathologies du foie sont les causes d'hospitalisation les plus fréquentes après les signes généraux (altération de l'état général et fièvre) ; puis viennent les pathologies infectieuses et les bilans métaboliques.

L'**hyperferritinémie** était le motif d'hospitalisation dans 9 cas seulement.

Tableau 1 : REPARTITION DES MOTIFS D'HOSPITALISATION

MOTIFS D'HOSPITALISATION	NOMBRE DE CAS
Signes généraux	84
Bilan hépatopathie	26
Problème infectieux	20
Bilan métabolique	15
Problème hématologique	13
Perturbation de la NFS	13
Autres	12
Syndrome inflammatoire	10
HYPERFERRITINEMIE	9
Transfert de réanimation	9
Bilan maladie systémique	8
Maladie thrombo-embolique	7
Bilan éthylisme	6
Problème endocrinologique	6
Adénopathie(s)	5
Bilan hémochromatose	5
Problème neuro-psychiatrique	5
Syndrome abdominal	5
Malaise	3
Problème cardiaque	3
Problème respiratoire	3
Décompensation oedémato-ascitique	2

63 % des patients (n = 170) avaient une **anémie** définie par un chiffre de l'hémoglobine (**Hb**) inférieur à 12,5 g/l chez l'homme et inférieur à 11,5 g/l chez la femme.

Parmi eux, 49 % (n = 84) avaient une Hb inférieure ou égale à 10 g/l.

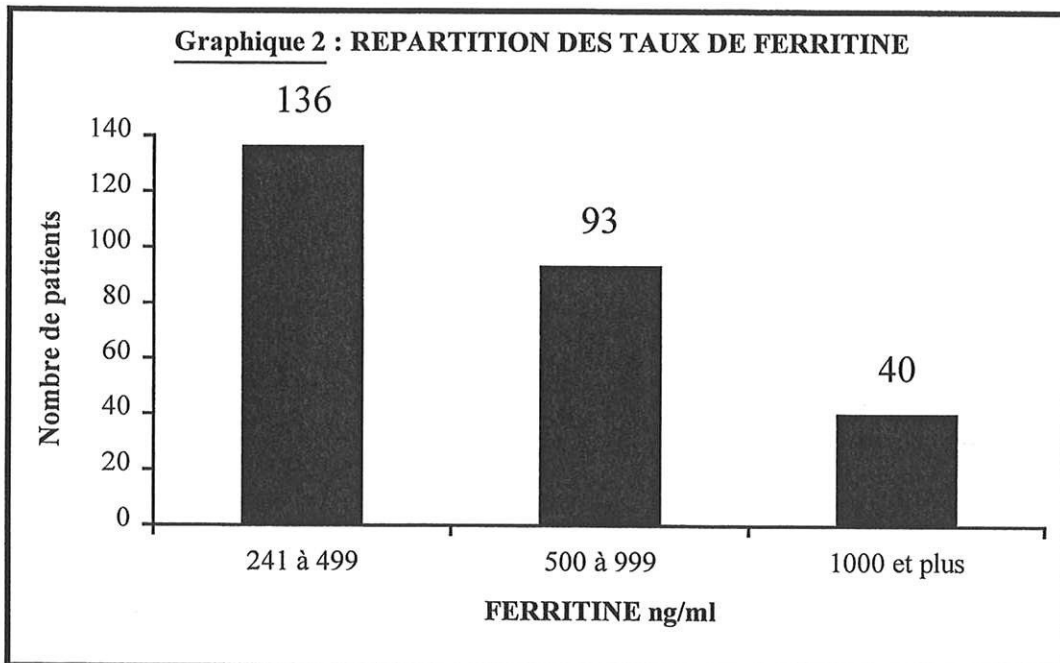
Un **syndrome inflammatoire** défini selon les critères :

- CRP > 10 mg/l (155 cas) et/ou
- fibrinogène > 4 g/l (101 cas)

était présent dans 61 % des cas.

Les dosages respectifs de la CRP et du fibrinogène n'ont pas été réalisés dans 49 et 92 cas respectivement.

La **répartition des taux de ferritine** est représentée sur le **graphique 2**.



3. ETUDE STATISTIQUE

Les valeurs expriment la moyenne plus ou moins l'écart-type.

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées par un **test de *t* de Student** ou par analyse de variance (ANOVA) en fonction de la taille des échantillons.

Les corrélations ont été effectuées par le **test *r* de Pearson** ou le **rho de Spearman** en fonction de la taille des échantillons.

Le degré de signification a été retenu pour un risque $\alpha = 0,05$ (sont considérées comme significatives les valeurs de p inférieures à 0,05).

CHAPITRE 3 = RESULTATS GLOBAUX

1. REPARTITION DES ETIOLOGIES

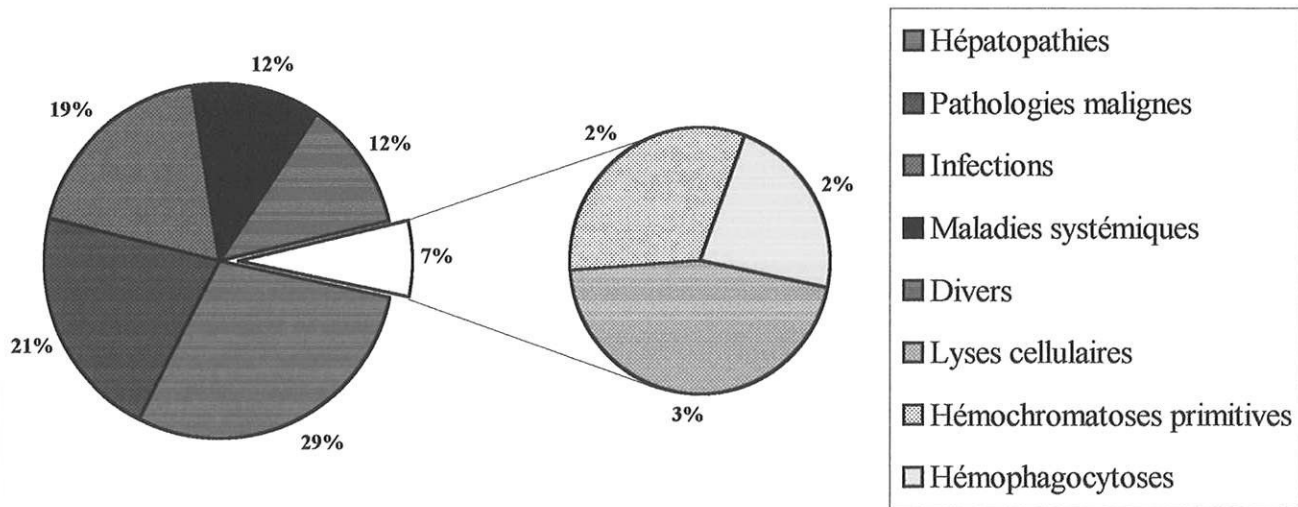
1. 1. INDEPENDAMMENT DU TAUX DE FERRITINE

La répartition des étiologies est représentée sur le graphique 3.

18 % des patients avaient 2 (n = 48) ou plus (n = 2) pathologies évolutives concomitantes.

Les pathologies les plus fréquentes sont les **hépatopathies** et les **pathologies malignes** incluant les hémopathies.

Graphique 3 : HYPERFERRITINEMIES: REPARTITION DES ETIOLOGIES

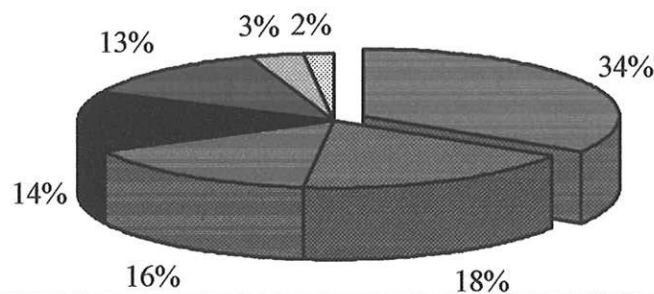


1. 2. EN FONCTION DU TAUX DE FERRITINE

Nous avons distribué arbitrairement les taux de ferritine de la façon suivante :

- ☞ faiblement élevés : < 500 ng/ml (graphique 4)
- ☞ modérément élevés : entre 500 et 999 ng/ml (graphique 5)
- ☞ très élevés : ≥ 1000 ng/ml (graphique 6)

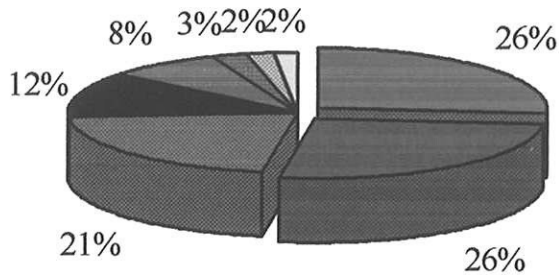
**Graphique 4* : REPARTITION DES ETIOLOGIES
DES HYPERFERRITINEMIES < 500 ng/ml**



- Hépatopathies
- Infections
- Divers
- Maladies de système
- Pathologies malignes
- Lyses cellulaires
- Hémochromatoses primitives

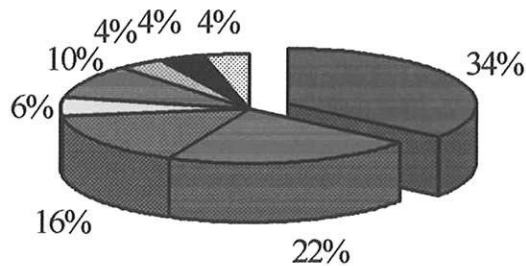
* 11 % des patients (n = 17) ont plusieurs pathologies évolutives.

Graphique 5 : REPARTITION DES ETIOLOGIES
DES HYPERFERRITINEMIES ENTRE 500 ET 999 ng/ml**



- | | |
|------------------------------|------------------------|
| ■ Hépatopathies | ■ Pathologies malignes |
| ■ Infections | ■ Maladies de système |
| ■ Divers | ■ Lyses cellulaires |
| ■ Hémochromatoses primitives | ■ Hémophagocytoses |

Graphique 6* : REPARTITION DES ETIOLOGIES
DES HYPERFERRITINEMIES > 1000 ng/ml**



- | | |
|------------------------|------------------------------|
| ■ Pathologies malignes | ■ Hépatopathies |
| ■ Infections | ■ Hémophagocytoses |
| ■ Divers | ■ Lyses cellulaires |
| ■ Maladies de systèmes | ■ Hémochromatoses primitives |

** 18 % des patients ont plusieurs pathologies évolutives.

*** 19,6 % des patients ont plusieurs pathologies évolutives.

2. REPARTITION DES TAUX DE FERRITINE POUR CHAQUE ETIOLOGIE

Elle est représentée sur le **graphique 7**.

☞ Les **hépatopathies**, hémochromatoses primitives exclues sont le plus souvent responsables d'HF faiblement (56 %) ou modérément élevées (32 %).

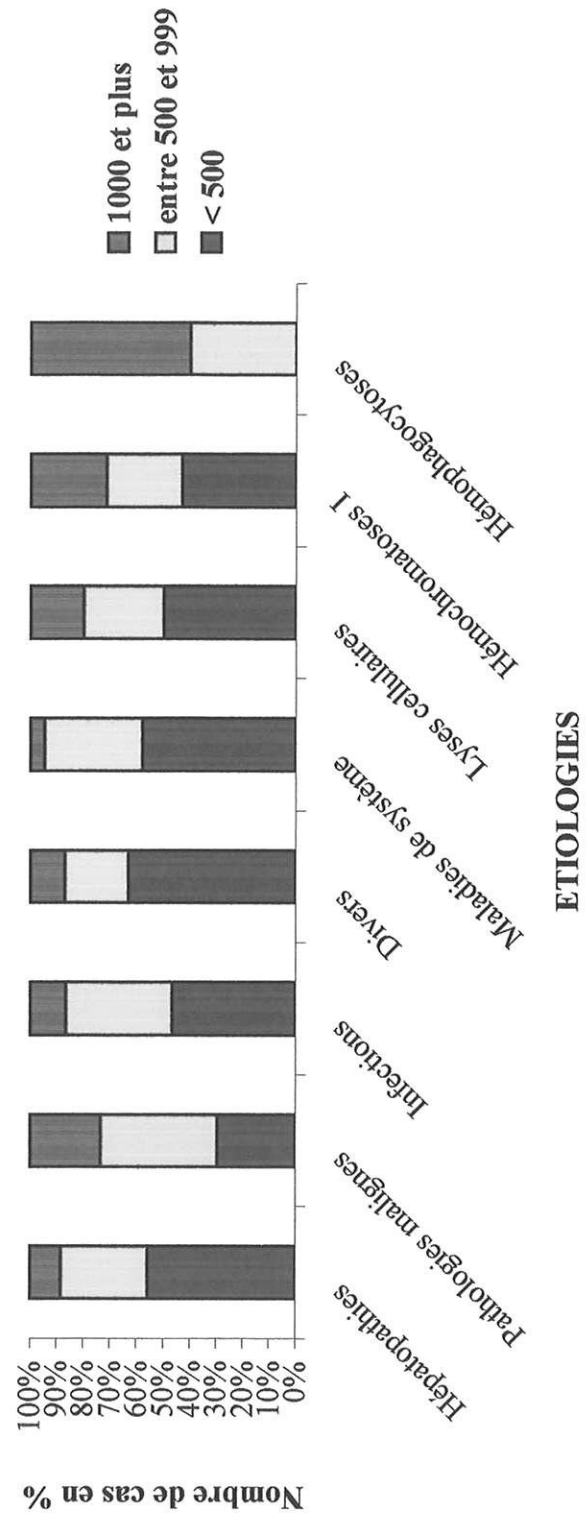
☞ Les **pathologies malignes**, lesquelles représentent la cause la plus fréquente des HF supérieures à 1000 ng/ml (**graphique 6**), sont responsables d'HF modérément et très élevées dans respectivement 44 % et 26 % des cas.

☞ Les **maladies de système**, les **infections** et les **pathologies diverses** largement représentées par les maladies thrombo-emboliques entraînent le plus souvent des HF inférieures à 500 ng/ml dans respectivement 58 %, 40 %, et 63 % des cas.

☞ Le faible nombre de cas d'hémophagocytoses, d'hémochromatoses et de lyses cellulaires ne permet pas de conclure.

Toutefois, parmi les HF inférieures à 500 ng/ml nous n'avons retrouvé aucun cas d'**hémophagocytose** classiquement responsable d'HF très élevée.

Graphique 7 : REPARTITION DES TAUX DE FERRITINE (ng/ml) POUR CHAQUE ETIOLOGIE



3. ANALYSE STATISTIQUE

☞ Comparaison des moyennes des taux de ferritine pour chaque étiologie étudiée

Parmi les différentes étiologies étudiées, seules les pathologies cancéreuses sont associées à un taux de ferritine plus élevé de façon significative ($p < 0,0002$).

☞ Etude des corrélations entre les taux de ferritine et :

- le fer sérique
- le coefficient de saturation de la transferrine (CS)
- la CRP

fer sérique : $r = 0,241$ et $p < 0,01$

CS : $r = 0,352$ et $p < 0,01$

CRP : $r = 0,132$ et $p = 0.05$

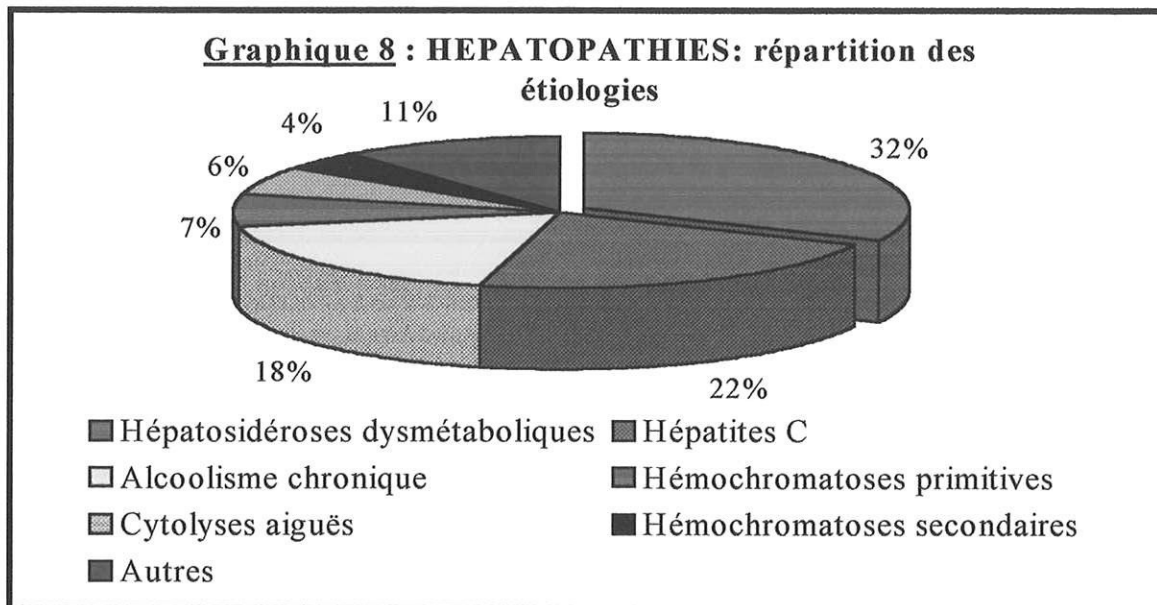
Si on se réfère au seuil de significativité établi de façon arbitraire ($r \geq 0,4$), nous ne pouvons affirmer qu'il existe une corrélation positive entre les taux de ferritine et les 3 paramètres étudiés, bien que les valeurs de p soient significatives.

CHAPITRE 4 :
RESULTATS EN FONCTION
DES ETIOLOGIES

1. LES HEPATOPATHIES

Ce sont les causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie avec **100 cas** rapportés, hémochromatoses primitives incluses.

La répartition des différentes étiologies est représentée sur le **graphique 8**.

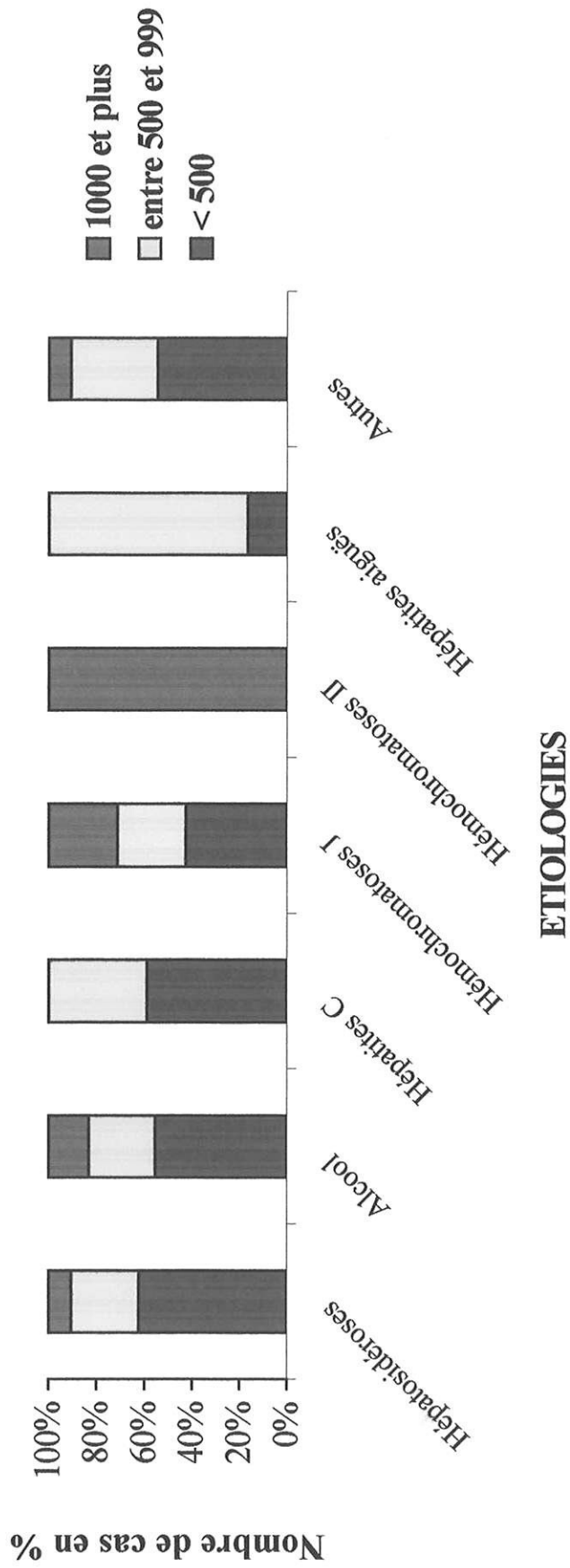


La répartition des taux de ferritine pour chaque étiologie est représentée sur le **graphique 9**.

Une **atteinte cirrhotique** du foie est notée dans 5 cas.

Un **syndrome inflammatoire** est noté dans 30 % des cas.

Graphique 9 : HEPATOPATHIES : Répartition des taux de ferritine en ng/ml pour chaque étiologie



ETIOLOGIES

Les paramètres biologiques pour chaque sous classe sont résumés dans le **tableau 2**.

Liste des abréviations :

NP = données non précisées

Alb = albumine

BT = bilirubine totale

CS = coefficient de saturation de la transferrine

TP = taux de prothrombine

ALAT = alanine aminotransférase

ASAT = aspartate aminotransférase

GGT = gammaglutamyl transférase.

Les valeurs expriment la moyenne plus ou moins l'écart type pour le premier tableau et le nombre de patients pour les deuxième et troisième tableaux.

HEPATOPATHIES	n	BT mmol/l	Fibrinogène g/l	Alb g/l	TP %	Fer mmol/l	CS	Ferritine ng/ml
Hépatosidéroses	32	12,53 +/- 5,81	3,58 +/- 1,11	42,7 +/- 6,88	86,67 +/- 11,67	22,26 +/- 17,52	0,38 +/- 0,18	562,64 +/- 359,93
Alcoolisme chronique	18	28,81 +/- 69,17	4,2 +/- 1,62	31,92 +/- 8,3	85 +/- 17,25	16,92 +/- 10,64	0,45 +/- 0,3	614,36 +/- 382,97
Hépatites C	22	13,55 +/- 6,34	2,70 +/- 0,58	45,47 +/- 4,5	87,9 +/- 25,97	32,16 +/- 15,14	0,57 +/- 0,23	482,55 +/- 158,35
Hémochromatoses I	7	17,82 +/- 9,99	3,07 +/- 0,44	44,6 +/- 5,61	86,71 +/- 18,56	36 +/- 11,69	0,87 +/- 0,24	1122,07 +/- 1354,59
Hémochromatoses II	4	21,3 +/- 30,51	NP	NP	73,33 +/- 14,84	52 +/- 12,72	0,99	4829,5 +/- 3036,05
Hépatites aiguës	6	20,2 +/- 9,97	3,96 +/- 0,34	37,25 +/- 11,84	73,25 +/- 21,48	19,2 +/- 9,67	0,51 +/- 0,37	592,83 +/- 200,38

HEPATOPATHIES	n	ALAT < 3N	3N ≤ ALAT < 10N	ALAT ≥ 10N	ASAT < 3N	3N ≤ ASAT < 10N	ASAT ≥ 10N
Hépatosidéroses	32	32	0	0	32	0	0
Alcoolisme chronique	18	18	0	0	16	2	0
Hépatites C	22	18	3	0	19	2	0
Hémochromatoses I	7	7	0	0	7	0	0
Hémochromatoses II	4	2	1	0	3	0	0
Hépatites aiguës	6	5	0	1	5	0	1

HEPATOPATHIES	n	GGT < 5N	5N ≤ GGT < 10N	GGT ≥ 10N
Hépatosidéroses	32	26	1	3
Alcoolisme chronique	18	11	4	3
Hépatites C	22	14	2	2
Hémochromatoses I	7	5	1	0
Hémochromatoses II	4	1	2	0
Hépatites aiguës	6	2	0	3

Tableau 2 : PARAMETRES BIOLOGIQUES DES HEPATOPATHIES

1. 1. LES HEPATOSIDEROSSES DYSMETABOLIQUES

Ce sont les causes les plus fréquentes (**32 %**), responsables le plus souvent d'HF modérée inférieure à 1000 ng/ml.

Le **tableau 3** résume les caractères cliniques et paracliniques des patients classés dans ce cadre nosologique (n = 32).

Il s'agit le plus souvent de patients :

- de sexe masculin
- d'âge moyen
- pléthoriques
- ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire
- n'ayant pas d'expression clinique de la maladie
- et n'ayant pas de pathologie évolutive concomitante

Prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire dans cette population :

- surcharge pondérale : 62,5 %
- tabagisme : 44 %
- hypertension artérielle : 34 %
- dyslipidémie : 68 %
- perturbation du métabolisme glucidique : 41 %

Le dosage de la ferritine est le plus souvent réalisé à titre systématique et l'HF est le plus souvent de découverte fortuite.

Moyenne d'âge		55,8 ans +/- 12,6
Sex-ratio H/F		7
Motifs d'hospitalisation :	hyperferritinémie	4 cas
	bilan métabolique	15 cas
	perturbation du bilan hépatique	2 cas
	autres	11 cas
HTA		11 cas
BMI > 25 kg/m²		20 cas
Alcool < 50 g/j		11 cas
Tabagisme		14 cas
Diabète ou intolérance aux glucides		13 cas
Hépatomégalie		17 cas
Autres pathologies évolutives :	maladies thrombo-emboliques	2 cas
	cancers	1 cas
	infections	2 cas
FERRITINEMIE en ng/ml :	< 500	20 cas
	entre 500 et 999	9 cas
	1000 et plus	3 cas
Triglycérides > 1,5 mmol/l		17 cas (7 NP)
Cholestérol > 6,4 mmol/l		6 cas (6 NP)
Coefficient de saturation < 0,45		16 cas (11 NP)
ALAT > 1N		9 cas
ASAT > 1N		6 cas
GGT > 1N		18 cas (2 NP)
Analyse moléculaire du gène <i>HFE</i>		0 cas
Echographie :	normale	5 cas
	hépatomégalie	15 cas
	signes de stéatose	17 cas
	autres*	3 cas
Ponction-biopsie hépatique (PBH)		0 cas

Tableau 3 : CARACTERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES HEPATOSIDEROSES (n = 32)

* 1 hémangiome, 1 lésion non spécifique du dôme et 1 examen de mauvaise qualité

1. 2. LES HEPATITES C CHRONIQUES

C'est la 2^{ème} cause d'HF parmi les hépatopathies avec **22 cas** rapportés. Il s'agit le plus souvent d'HF inférieures à 500 ng/ml.

Le **tableau 4** résume les caractéristiques de cette population.

Un patient a un déficit en α_1 anti-trypsine associé.

Il s'agit le plus souvent de patients :

- d'âge moyen
- de sexe masculin
- ayant une hépatite chronique active avec un score de Knodell* moyen de 8,9 +/- 3,3.

Le dosage de la ferritine est réalisé dans le cadre du bilan de l'hépatopathie à la recherche d'un facteur de risque de résistance au traitement.

** le score de METAVIR n'était pas réalisé de façon systématique en 1995 ; nous n'avons donc retenu que le score de Knodell, établi pour tous les malades ayant une hépatite C et ayant bénéficié d'une PBH.*

Tableau 4 : CARACTERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES HEPATITES C (n = 22)

Moyenne d'âge	53,7 ans +/- 14,5
Sex-ratio H/F	2,1
<u>Motifs d'hospitalisation</u> :	
bilan de l'hépatite C	19 cas
AEG	2 cas
adénopathie suspecte	1 cas
<u>Autres pathologies évolutives</u> :	
pathologies malignes	4 cas
maladies de système	1 cas
hémochromatose I	1 cas
Coefficient de saturation $\geq 0,45$	11 cas (7 cas NP)
ALAT > 1N	17 cas (1 cas NP)
ASAT > 1N	13 cas (1 cas NP)
GGT > 1N	13 cas (1 cas NP)
Virémie positive	16 cas (6 cas NP)
<u>Ponction-biopsie hépatique</u> :	20 cas
signes de fibrose	10 cas
signes de stéatose	10 cas
surcharge en fer*	6 cas
<u>FERRITINE ng/ml</u> :	
< 500	13 cas
entre 500 et 999	9 cas
1000 et plus	0 cas

* évaluée par coloration de Perls sur biopsie : importante dans 2 cas, discrète dans 2 cas et modérée dans 2 cas ; la localisation est hépatocytaire dans 2 cas et non précisée dans 4 cas

1. 3. L'ALCOOLISME CHRONIQUE

18 cas sont rapportés.

Les caractéristiques de cette population sont résumées dans le **tableau 5**.

La consommation journalière en alcool pure n'a pas pu être chiffrée.

Dans ce groupe, 39 % (n = 7) des patients ont une complication liée à l'alcoolisme ayant motivé l'hospitalisation et 67 % (n = 12) ont une CRP supérieure à 10 mg/l.

Tableau 5 : CARACTERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES D'ORIGINE ALCOOLIQUE (n = 18)

Moyenne d'âge	55 ans +/- 15
Sex-ratio H/F	3.5
Motifs d'hospitalisation :	
bilan d'éthylisme	5 cas
AEG	2 cas
fièvre	4 cas
DOA	1 cas
autres	6 cas
Autres pathologies évolutives :	
cancers	2 cas
infections	5 cas
maladies de système	2 cas
divers	2 cas
Hépatocarcinomes sur cirrhose	2 cas
Echographie hépatique :	
normale	4 cas
hépatomégalie	14 cas
stéatose	12 cas
Coefficient de saturation $\geq 0,45$	5 cas (5cas NP)
GGT > 1N	15 cas
ALAT > 1N	6 cas
ASAT > 1N	9 cas
TP < 70 %	3 cas
FERRITINEMIE en ng/ml :	
< 500	10 cas
entre 500 et 999	5 cas
1000 et plus	3 cas

1. 4. LES CYTOLYSES AIGUËS

L'origine est : - **alcoolique** dans 1 cas

- **médicamenteuse** dans 5 cas

L'HF est modérée dans tous les cas avec une ferritinémie moyenne de 593 ng/ml.

1. 5. LES HEMOCHROMATOSES

1. 5. 1. HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES

7 **cas** sont rapportés.

1 patient a une hépatite C associée.

4 patients étaient hospitalisés dans le cadre du suivi de leur maladie ; ces patients étaient donc tous traités par saignées, expliquant les taux de ferritine faiblement élevés.

1 patiente était au stade initial de la maladie avec un taux de ferritine quasi normal.

Les **enzymes hépatiques** sont élevées dans 4 cas.

Le pourcentage de saturation de la transferrine est supérieur à 50 dans tous les cas.

1. 5. 2. HEMOCHROMATOSES SECONDAIRES

4 cas sont rapportés.

- Il s'agit :
- d'une anémie constitutive* dans 1 cas
 - d'une érythroblasropénie (thymome benin) dans 1 cas
 - d'une myélodysplasie dans 2 cas.

Un support transfusionnel est associé dans 3 cas.

Elles constituent la cause la plus fréquente des HF supérieures à 1000 ng/ml parmi les hépatopathies.

1. 6. AUTRES CAUSES

Elles sont représentées par :

- 1 cavernome portal
- 1 cirrhose biliaire primitive
- 1 hépatite B chronique
- 1 hépatite non A, non B non C
- 2 hépatites auto-immunes
- 1 hyperplasie nodulaire régénérative
- 4 étiologies indéterminées

* une hémoglobinose mixte (thalassémie et hémoglobinopathie E)

1. 7. ANALYSE STATISTIQUE

1. 7. 1. COMPARAISON DES MOYENNES DES TAUX DE FERRITINE, DU POURCENTAGE DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE ET DES TAUX DE FER SERIQUE

Les moyennes respectives du CS et du fer sérique dans le cadre des hépatopathies comparées aux autres étiologies sont $0,5 \pm 0,24$ vs $0,34 \pm 0,22$ et $25,77 \pm 15,8$ vs $13,76 \pm 8,66$.

En analyse de variance, ces deux paramètres sont significativement plus élevés dans les hépatopathies par rapport aux autres étiologies ($p < 0,001$), alors que la différence entre les taux de ferritine n'est pas significative.

Parmi les différentes hépatopathies étudiées :

Les hépatites C, les hémochromatoses primitives et les hémochromatoses secondaires ont un CS significativement plus élevé ($0,57 \pm 0,23$ vs $0,37 \pm 0,24$; $0,87 \pm 0,24$ vs $0,37 \pm 0,23$ et $0,99$ vs $0,38 \pm 0,24$; $p < 0,05$) par rapport aux autres atteintes spécifiques du foie, alors que la différence n'est pas significative pour **les hépatites chroniques alcooliques** ($0,45 \pm 0,3$ vs $0,38 \pm 0,25$; $p = 0,4$) et **les hépatosidéroses dysmétaboliques** ($0,38 \pm 0,18$ vs $0,39 \pm 0,2$; $p = 0,7$).

La différence entre les moyennes des taux de ferritine pour chaque sous-classe étudiée n'est pas significative.

Toutefois, l'échantillon des sous-classes, hémochromatoses primitives, hémochromatoses secondaires et hépatites aiguës est trop faible pour accorder une valeur statistique aux résultats obtenus.

1. 7. 2. ETUDE DES CORRELATIONS

☞ Etude des corrélations entre les taux de ferritine et : - le CS

- le fer sérique

CS : $r = 0,415$ et $p < 0,01$

Fer sérique : $r = 0,344$ et $p < 0,01$

Si on se réfère au seuil de significativité ($r \geq 0,4$), cette étude permet d'affirmer l'existence d'une faible corrélation entre les taux de ferritine et le CS mais pas entre les taux de ferritine et le fer sérique.

☞ En raison de la méthodologie utilisée pour le recueil des données concernant les taux de transaminases et de GGT, nous n'avons pu étudier les corrélations entre les taux de ferritine et les enzymes hépatiques.

☞ Dans le sous groupe des hépatosidéroses dysmétaboliques, les taux de ferritine sont corrélés aux taux des triglycérides ($r = 0,476$ et $p < 0,05$) mais pas aux taux de cholestérol ($r = 0,181$ et $p = 0,376$).

2. LES PATHOLOGIES MALIGNES

Nous avons colligé **68 pathologies malignes** réparties en :

- **26 tumeurs solides**
- **44 hémopathies**

2 patients ont une tumeur solide (*1 cancer de la prostate et 1 cancer gastrique*) associée à une myélodysplasie.

1 patient a 1 myélome associé à une myélodysplasie.

Les tumeurs solides primitives les plus fréquentes sont les hépatocarcinomes et les cancers du poumon.

La maladie cancéreuse est métastatique dans 9 cas.

L'atteinte hépatique est :

- **primitive** dans 4 cas
- **secondaire*** dans 9 cas

Les **tableaux 6 et 7** résument les différents types de cancers et d'hémopathies.

** métastases 5 cas et localisations lymphomateuses 4 cas*

Tableau 6 : REPARTITION DES TUMEURS SOLIDES

TUMEURS SOLIDES	NOMBRE DE CAS
poumon/bronche	5
foie	4
prostate	4
sein	3
rein	3
colon	2
cerveau	1
utérus	1
pancréas	1
estomac	1
sarcome	1

Tableau 7 : REPARTITION DES HEMOPATHIES

HEMOPATHIES	NOMBRE DE CAS
myélodysplasies	14
syndromes lymphoprolifératifs	12
syndromes myéloprolifératifs	8
myélomes	6
maladies de Hodgkin	4
leucémie à tricholeucocytes	1

34 % (n = 23) des patients ont plusieurs pathologies évolutives :

- infections	6 cas
- hépatopathies	11 cas
- maladies de système	3 cas
- lyse cellulaire	1 cas
- divers	3 cas

Un **syndrome inflammatoire** est noté dans 72 % des cas.

● CRP - > 10 mg/l	46 cas
- non dosée	9 cas
● fibrinogène - > 4 g/l	24 cas
- non dosé	23 cas

Les taux de ferritine sont significativement plus élevés par rapport aux autres étiologies (1246 ng/ml +/- 1903 vs 638 ng/ml +/- 737 ; $p < 0,0002$).

3. LES INFECTIONS

60 cas sont rapportés.

Il s'agit d'une infection **bactérienne** dans 97 % des cas.

2 patients ont une infection **virale** : - un cas d'infection par le CMV¹

- un cas d'infection par le HIV²

La répartition des différents foyers infectieux est résumée dans le **tableau 8**.

Les broncho-pneumopathies sont les infections les plus fréquentes ; puis viennent les infections des voies urinaires et les syndromes fébriles d'origine infectieuse non documentés.

Un **syndrome inflammatoire** est noté dans 97 % des cas.

● CRP	- > 10 mg/l	56 cas
	- non dosée	3 cas
● fibrinogène	- > 4 g/l	38 cas
	- non dosé	18 cas

1 Cytomégalovirus

2 Virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 8 : REPARTITION DES FOYERS INFECTIEUX

FOYERS INFECTIEUX	NOMBRES DE CAS
Bronchopneumopathies	12
Reins et voies urinaires	8
Non documentées	7
Digestives	6
Ostéoarthrites	6
Endocardites	5
Septicémies*	4
SNC**	4
Peau et parties molles	3
Iatrogènes (KT***)	2
ORL	1

* porte d'entrée non documentée

** système nerveux central

*** cathéter central

Le **fer sérique** est normal ou diminué dans 77 % des cas.

Le **coefficient de saturation de la transferrine** est normal ou diminué dans 57 % des cas.

Sur le plan statistique, le CS est significativement plus bas dans les pathologies infectieuses par rapport aux autres étiologies ($0,3 \pm 0,18$ vs $0,42 \pm 0,26$; $p < 0,001$)

La **valeur moyenne** des taux de ferritine est de 793 ng/ml +/- 1259 et la différence n'est pas significative par rapport aux autre étiologies.

4. MALADIES SYSTEMIQUES

Le **tableau 9** résume les différents types, parmi les **38** maladies de système colligées.

11 patients ont 2 ou plus pathologies évolutives concomitantes.

Parmi les **dermatopolymyosites** 2 sont d'origine **paranéoplasique** d'évolution subaiguë révélant la pathologie cancéreuse ou la rechute.

Contrairement à ce quoi on pouvait s'attendre, les 2 cas de **maladie de Still** ne sont pas associés à des taux très élevés de ferritine, en sachant que les 2 prélèvements n'ont pas été faits lors de la phase la plus active de la maladie.

Un **syndrome inflammatoire** est noté dans 58 % des cas.

● CRP	- > 10 mg/l	19 cas
	- non dosée	4 cas
● fibrinogène	- > 4g/l	20 cas
	- non dosé	9 cas

La **valeur moyenne** des taux de ferritine est de 524 ng/ml +/- 266 et la différence n'est pas significative par rapport aux autres étiologies.

Tableau 9 : REPARTITION DES MALADIES DE SYSTEME

MALADIES SYSTEMIQUES	NOMBRE DE CAS
Maladie de Horton	7
Polyarthrite rhumatoïde	6
Syndrome de Goujerot Sjögren	5
Périartérite noueuse	4
Dermatopolymyosite	3
Vascularite X	3
Lupus	2
Maladie de Still de l'adulte	2
Sarcoidose	1
Maladie de Crohn	1
Maladie de Whipple	1
Granulomatose systémique	1
Amylose	1
Syndrome de Sharp	1

5. LES PATHOLOGIES DIVERSES

Le **tableau 10** résume les différentes causes.

Les maladies thrombo-emboliques constituent la 2^{ème} cause après les syndromes inflammatoires non documentés ou n'entrant pas dans les autres cadres nosologiques ; mais elles sont isolées seulement dans 4 cas.

Un **syndrome inflammatoire** est noté dans 71 % des cas.

- **CRP** - > 10 mg/l 25 cas
- non dosée 3 cas

- **fibrinogène** - > 4 g/l 24 cas
- non dosé 9 cas

Tableau 10 : REPARTITION DES CAUSES DIVERSES

CAUSES DIVERSES	NOMBRE DE CAS
Maladies thrombo-emboliques	10
Syndromes inflammatoires non documentés	7
Hyperferritinémies isolées	4
Arthrites microcristallines	3
Dysglobulinémies monoclonales	2
Insuffisance rénale chronique	2
Péricardite	1
Méningoencéphalite	1
Cholécystite chronique	1
BOOP*	1
Hyperthyroïdie	1
Hyperparathyroïdie	1
Ataxie cérébelleuse dégénérative	1
PTAI**	1
Dénutrition sévère	1
Acido-cétose	1

* bronchiolite oblitérante proliférative avec pneumopathie organisée

** purpura thrombopénique auto-immun

5. LES LYSES CELLULAIRES

10 cas sont rapportés :

- hémolyses	8 cas
- infarctus du myocarde	1 cas
- pancréatite aiguë	1 cas

Les **hémolyses** sont réparties en :

- auto-immunes	4 cas
- anémies constitutives	2 cas
- médicamenteuses	1 cas
- origine indéterminée	1 cas

Un **syndrome inflammatoire** est noté dans 55,5 % des cas.

4 patients ont une autre pathologie évolutive*.

La **valeur moyenne** des taux de ferritine est de 623 ng/ml +/- 359 et la différence n'est pas significative par rapport aux autres étiologies.

* 1 infection, 1 cancer, 1 hémochromatose secondaire et 1 maladie de système

7. LES HEMOPHAGOCYTOSES

5 cas sont rapportés.

La cause est infectieuse dans 1 cas et indéterminée dans 4 cas.

L'HF est supérieure à 1000 ng/ml dans 3 cas (taux moyen : 1899 ng/ml +/- 2075).

Les 2 cas associés à un taux de ferritine inférieur à 1000 ng/ml s'expliquent probablement par le fait que les dosages n'ont pas été réalisés durant la phase la plus active de la maladie.

CHAPITRE 5: DISCUSSION

1. INTRODUCTION

La ferritine sérique dont la provenance et la nature sont mal connues est considérée comme le paramètre biologique de référence pour évaluer le stock en fer de l'organisme.

Peu d'études se sont intéressées à la signification clinique et biologique d'une ferritine élevée ; or plus de la moitié des HF ne témoignent pas d'une surcharge viscérale en fer si on se réfère à l'étude de Lee (63) et à la notre.

Nous allons essayer de :

- comparer notre expérience des HF aux données disponibles de la littérature
- évaluer la valeur diagnostique du dosage de la ferritine en dehors de la recherche d'une carence martiale
- proposer une conduite à tenir devant une ferritine élevée à partir de notre expérience

2. NOTRE ETUDE PEUT-ELLE ETRE COMPAREE AUX AUTRES

SERIES DE LA LITTERATURE ?

A notre connaissance, aucune étude identique à la notre n'a été publiée.

Toutefois, une étude s'est intéressée à la signification clinique d'une ferritine élevée. Il s'agit de l'étude de Lee *et coll* portant sur 122 cas d'HF supérieure à 1000 ng/ml (63).

Comparaison de l'étude de Lee et de la notre :

1. Méthodologie :

Nous n'avons pas de renseignement concernant les critères démographiques de la population étudiée. Par ailleurs, la méthodologie utilisée est différente.

Dans les 2 cas, il s'agit d'une étude rétrospective mais les critères d'inclusion diffèrent dans la mesure ou les auteurs ont restreint leur étude aux HF très élevées supérieures à 1000 ng/ml (n = 122 cas).

Dans notre étude, les HF supérieures à 1000 ng/ml représentent 15 % des HF soit 40 cas.

2. Les étiologies :

Dans les 2 séries :

☞ Le pourcentage de patients ayant plusieurs pathologies évolutives de façon concomitante est superposable : 17 % dans la série de Lee et 18 % dans la notre (19,6 % dans le sous groupe des HF \geq 1000 ng/ml).

☞ Les pathologies malignes et les hépatopathies sont les 2 principales étiologies associées à une ferritine très élevée.

☞ Les hémochromatoses secondaires sont associées aux valeurs de la ferritine les plus élevées.

Parmi les causes infectieuses, nous n'avons aucun cas d'infection par le virus HIV dans ce sous groupe, alors que cette étiologie vient en 3^{ème} position dans l'étude de Lee. Il s'agit probablement d'un biais de recrutement.

De façon surprenante, aucun cas d'hémophagocytose n'a été rapporté par Lee ; alors que cette étiologie classiquement responsable d'HF très élevées représente 6 % dans notre série.

3. Etude statistique :

De façon concordante avec cette étude nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les taux de ferritine, le CS et la CRP.

3. LES HYPERFERRITINEMIES NON ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER

3.1. PATHOLOGIES MALIGNES

A la suite des travaux de Buffe et *coll* en 1968 (14), et de Alpert et *coll* en 1973 (2), divers auteurs ont noté la fréquence relativement élevée de l'augmentation de la ferritinémie dans des affections autres que les surcharges en fer et en particulier au cours de certains cancers.

Dans notre étude, les pathologies malignes représentent la 2^{ème} cause des HF après les hépatopathies et la principale cause des HF supérieures à 1000 ng/ml.

Par ailleurs, les taux de ferritine sont significativement plus élevés comparés aux autres étiologies étudiées ($p < 0,0002$).

L'origine de l'HF des malades cancéreux n'est pas connue avec précision.

Différentes causes peuvent concourir simultanément à l'installation de cette HF :

- la sécrétion par les cellules néoplasiques **d'isoferritines acides** (48), pauvres en fer (111) présentant un pourcentage de glycosylation plus faible que celui des ferritines circulantes du sujet normal (75). Cette sécrétion d'isoferritines acides, libérant aisément leur fer, pourrait être liée à la déplétion en fer inhérente à la rapidité de croissance des cellules tumorales (51).

- l'augmentation de la teneur en fer tissulaire liée à la diminution de l'érythropoïèse souvent observée chez ces malades.
- les lésions cellulaires (40) imputables à l'agressivité de la thérapeutique antitumorale ou les lésions tissulaires secondaires au développement de la tumeur. Ces lésions entraînent la libération de ferritine **non glycosylée**.
- la réponse inflammatoire du syndrome malin qui induit une anémie par détournement du fer vers les cellules réticulo-histiocytaires qui sécrètent une ferritine de type **basique**.

Les tumeurs solides le plus souvent associées à une ferritine élevée sont les hépatocarcinomes (98), les cancers du sein (64) et du poumon (74), comme c'est le cas dans notre série.

Par contre, la ferritinémie reste normale ou modérément élevée dans les cancers du tractus gastro-intestinal et les cancers uro-génitaux (76).

En effet, dans une série de 41 patients ayant un cancer colorectal avancé ou non Kishida *et coll* (57) constatent que la ferritinémie est significativement diminuée par rapport au groupe contrôle. De plus, dans cette série, les patients métastatiques n'ont pas d'HF.

Une corrélation entre le taux de ferritine et le stade et l'activité de la maladie a été rapportée par certains auteurs dans les cancers du sein (55) et du rein (34).

Dans une autre étude portant sur une série de 98 cas de cancer du sein, Claustres *et coll* (20) ont constaté que :

- chez les patientes n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire au moment de l'exérèse de la tumeur (n = 40), la ferritinémie était normale dans 65 % des cas et nettement augmentée seulement dans 10 % des cas, alors que
- chez les patientes ayant une diffusion métastatique (n = 58), la ferritinémie au moment de la découverte des métastases était toujours supérieure à la normale avec une moyenne de 920 µg/l. D'autre part, chez ces mêmes malades au moment du diagnostic, les taux plasmatiques de l'antigène carcino-embryonnaire ne sont supérieurs à la normale que dans 75 % des cas contre 100 % pour ceux de la ferritine.

Dans notre série, parmi les tumeurs solides seulement 23 % (n = 6)* des patients ont une diffusion métastatique.

Parmi eux, 50 % ont une ferritine supérieure à 1000 ng/ml.

Dans les **hémopathies malignes**, les HF les plus élevées sont rencontrées au cours du dernier stade de la maladie, et notamment lorsqu'il existe une atteinte hépatique (7, 82).

* 1 cancer du sein, 1 cancer du rein, 1 cancer du colon et 3 cancers de la prostate

Dans notre série, parmi les 11 cas d'hémopathies ayant un taux de ferritine supérieur ou égal à 1000 ng/ml, 6 cas sont à un stade avancé et/ou ont une atteinte hépatique.

Notre étude ne permet pas de conclure quant à la contribution réelle du dosage de la ferritine dans le diagnostic des cancers primitifs.

En effet, d'une part, plus d'un tiers de nos patients ont plusieurs pathologies évolutives pouvant élever la ferritinémie, d'autre part l'HF n'est jamais révélatrice de la maladie cancéreuse.

Toutefois, l'intérêt du dosage dans la surveillance de la maladie cancéreuse pour le diagnostic de l'apparition des métastases dans certains cancers comme le suggèrent Claustres *et coll* (20) nécessite d'être validé.

3. 2. LES INFECTIONS

La ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Une HF est donc fréquente au cours des syndromes inflammatoires. Elle dépasse rarement 1000 ng/ml comme c'est le cas dans notre série. De plus, elle est quasiment toujours associée à une chute du fer sérique sans élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CS).

Dans notre étude, 27 % des patients ont un CS $\leq 0,2$ et le CS est significativement plus bas par rapport aux autres étiologies ($p < 0,01$).

Le fer sérique est normal ou diminué dans 77 % des cas.

Ceci suggère que l'élévation de la ferritine peut résulter de l'activation des cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire telle que l'IL1.

L'IL1 est le premier médiateur de la phase aiguë de la réponse inflammatoire (31).

Or, il a été démontré que la transcription de la ferritine était up-régulée par l'IL1 (95). 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.

Le pourcentage de glycosylation de la ferritine circulante dans l'inflammation est proche de celui rencontré chez le sujet normal (18).

3. 3. LES MALADIES DE SYSTEME

Dans notre série, la maladie de Horton et la polyarthrite rhumatoïde sont les 2 principales étiologies associées à une ferritine élevée. Ceci est concordant avec l'importance du syndrome inflammatoire souvent au premier plan pendant la phase active de ces 2 pathologies.

Cas particulier de la maladie de Still de l'adulte (MSA) :

Plusieurs auteurs ont rapporté ces dernières années des HF majeures au cours de la MSA (21, 104).

Nos 2 cas de MSA ne sont pas associés à une HF majeure en sachant que les dosages n'ont pas été réalisés durant la phase la plus active de la maladie ; dans les 2 cas, la ferritinémie a été dosée au cours de la période de surveillance, au décours d'une poussée.

Le mécanisme de l'HF reste obscur. L'activité pléiotropique directe ou indirecte de l'IL1, son rôle dans l'arthrite chronique juvénile suggèrent un rôle majeur des cytokines dans la MSA.

Par ailleurs, l'association de la MSA et du syndrome d'activation histiocytaire ferait jouer un rôle important au système monocyte macrophage dans la pathogénie de la MSA et dans l'élévation de la ferritine (35).

Dans une étude, Coffernils *et coll* (21) ont étudié la moelle osseuse de patients atteints d'une MSA : les patients ayant une ferritine très élevée (supérieure à 3500 ng/ml) avaient soit une hyperplasie histiocytaire soit des signes d'activation macrophagique alors que les patients ayant une ferritine normale ou moyennement élevée avaient un examen de la moelle normal.

Ces résultats suggèrent que l'HF associée à la MSA serait liée à la présence d'une hyperactivité histiocytaire pouvant conduire parfois à un véritable syndrome d'activation macrophagique (21).

3. 4. CYTOLYSES HEPATIQUES ET AUTRES LYES CELLULAIRES

Toute lyse cellulaire conséquente ou nécrose tissulaire induit une HF (108) indépendamment de toute inflammation ferrugineuse.

Renfermant près de $\frac{1}{2}$ des réserves de fer de l'organisme, les hépatocytes sont parmi les cellules les plus riches en fer. Les cytolyses aiguës (50) quelle qu'en soit la cause s'accompagnent d'une libération massive de ferritine tissulaire non glycosylée. L'importance est liée à l'intensité de la cytolyse et au taux très variable d'un individu à l'autre de la ferritine intra-hépatocytaire.

Des HF modérées sont le plus souvent observées dans les hépatites aiguës médicamenteuses (45) : dans notre série (n = 5), la moyenne des taux de ferritine est de 648 ng/ml +/-166.

4. LES HYPERFERRITINEMIES ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER

4.1. LES SURCHARGES EN FER PRIMITIVES

L'**hémochromatose primitive** est une maladie héréditaire transmise selon un mode autosomique récessif. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente avec 1 sujet atteint sur 200 à 400 dans les pays celtiques (et donc, plus d'un hétérozygote sur 10 personnes), 1 sur 1000, dans les autres ethnies caucasoïdes.

Elle est caractérisée par une hyperabsorption intestinale du fer entraînant une surcharge multiviscérale progressive.

Le gène a été localisé il y a plus de 20 ans sur le bras court du chromosome 6 à proximité des gènes HLA de classe I (97).

La mise en évidence de cette association n'a pas modifié, pour un sujet donné, les critères diagnostiques de la maladie qui sont demeurés phénotypiques, mais elle a permis la démonstration du mode de transmission autosomal récessif de l'affection et la réalisation d'enquêtes familiales propres à en faciliter le diagnostic précoce.

En 1996, Feder *et coll* (37) ont cloné un gène qu'ils ont dénommé HLA-H et dont une des mutations est très fortement associée à l'hémochromatose avec une fréquence allélique supérieure à 90 % chez les malades d'Europe du Nord.

De ce fait, HLA-H a été rapidement considéré comme le gène de l'hémochromatose et rebaptisé "HFE" (H = hémochromatose- Fe = fer).

L'identification d'une mutation majoritaire de ce gène, **C282Y** fait envisager un dépistage sur une base génotypique.

L'homozygotie **C282Y** est observée dans la plupart des séries, entre 82 et 100 % des cas antérieurement diagnostiqués sur la base des critères phénotypiques classiques (37, 65).

La 2^{ème} mutation décrite, **H63D** est sur-représentée chez les malades non porteurs de la mutation **C282Y** ; mais son rôle reste discuté.

La place et l'interprétation de l'analyse moléculaire du gène *HFE* dans le diagnostic de l'HG sont détaillées dans le chapitre 6 "Diagnostic d'une hyperferritinémie".

En dehors de toute autre cause d'HF et en dehors de toute cytololyse hépatique (6), la ferritine sérique est habituellement élevée voire très élevée.

Dans la période initiale de la maladie, une ferritine sérique normale ou faiblement élevée est le plus souvent rencontrée, comme c'est le cas pour 1 de nos patient.

La saturation de la transferrine n'est quasiment jamais normale dans l'hémochromatose. Son taux est supérieur à 45 %, le plus souvent au-delà de 60 % chez l'homme et de 50 % chez la femme (33).

L'augmentation du pourcentage de saturation de la transferrine précède souvent l'élévation de la ferritine (108).

Toutefois, dans une étude comparant les caractères cliniques de l'HG entre les femmes et les hommes, Moirand *et coll* (73) ont montré que les taux de ferritine et le CS étaient normaux chez 6,2 % des femmes et 0 % des hommes.

Dans notre étude, le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à 0,5 dans tous les cas.

Malgré ces insuffisances, la ferritinémie associée au CS doit être considérée comme un élément indispensable pour le diagnostic des formes homozygotes de l'hémochromatose. Elle doit être interprétée à la lumière des données cliniques et biologiques permettant de pressentir une interférence majorante (cancers, inflammation, cytolyse, alcoolisme).

4. 2. LES SURCHARGES EN FER SECONDAIRES

Ce groupe inclut principalement les hépatopathies, les transfusions de culots érythrocytaires et les hémopathies associées à une érythropoïèse inefficace ou à une hémolyse chronique.

4. 2. 1. TRANSFUSIONS ET HEMOPATHIES

Ce groupe représente 17 % des HF dans la série de Lee (63) et 6 % dans notre série.

Les **anémies constitutives** et les **myélodysplasies**, en particulier les anémies sidéroblastiques sont les 2 principales causes.

Cette surcharge en fer est la conséquence des transfusions répétées et de l'érythropoïèse inefficace. Les anomalies de l'hémoglobine entraînent une augmentation des précurseurs érythrocytaires (88) ; et dans les 2 cas une augmentation de l'absorption digestive du fer est associée (8).

Il est intéressant de rappeler ici qu'un culot érythrocytaire apporte 500 mg de fer.

Dans ces surcharges d'origine transfusionnelle, 2 types de **ferritine basiques** sont mises en circulation (107) :

- une **glycosylée**, sécrétée par les cellules réticulo-histiocytaires,
- une **non glycosylée** libérée par les cellules parenchymateuses lésées.

Ce type de surcharge mime biologiquement et histologiquement l'hémochromatose primitive, si bien que le diagnostic n'en est parfois fait que devant l'apparition d'une anémie après quelques soustractions sanguines (26).

La présence des mutations *HFE* pourrait favoriser la constitution de la surcharge comme le suggèrent les observations de deux frères atteints d'anémie sidérolastique sensible à la piridoxine et dont l'un hétérozygote composite a accumulé plus de fer que l'autre qui présentait un génotype normal (110).

4. 2. 2. LES HEPATOPATHIES

Les principales **causes** de surcharge en fer dans les **hépatopathies chroniques** sont résumées dans le tableau 11 (86). Les dépôts de fer sont habituellement retrouvés à la fois dans les cellules de Küpffer et dans les hépatocytes.

Tableau 11 : Causes des surcharges en fer dans les hépatopathies chroniques

Alcool	Cytolyse	Insuffisance hépatique chronique
↗ l'absorption digestive du fer	↗ la libération du fer et de la ferritine dans les milieux extra-cellulaires	↘ de la synthèse de la transferrine
↗ le transport du fer vers le foie via la transferrine	↗ de la captation du fer par les hépatocytes via les cytokines	Shunts porto-systémiques construits chirurgicalement ou spontanés
Hémolyse chronique		Hémolyse chronique
Erythropoïèse inefficace		Erythropoïèse inefficace

Dans ces circonstances, même une faible quantité de fer peut être à l'origine d'une potentialisation des effets toxiques de l'alcool ou des virus et accélérer la réponse fibreuse du foie.

4. 2. 2. 1. LES HEPATITES C

L'association hépatite C et surcharge en fer n'est pas une entité nouvelle et a déjà fait l'objet de plusieurs publications.

Il existe dans le tiers des cas d'hépatite chronique virale C une augmentation des paramètres sériques de charge en fer qui, fréquemment, s'associe à une hépatosidérose (30).

Il a été démontré que les taux de fer intra-hépatique (54), la ferritinémie et l'absorption digestive du fer (4) des patients ayant une hépatite C chronique (HCC) étaient plus élevés que ceux des patients ayant une hépatite B chronique (HCB) ou une autre pathologie.

La **cytotoxicité du fer** dans l'HCC fait l'objet de nombreux débats.

Une étude japonaise a constaté une forte corrélation entre la ferritine sérique et les ALAT dans une population de donneurs de sang, séropositive pour le virus de l'hépatite C (100), suggérant une interaction directe entre la surcharge en fer et les lésions hépatocytaires. Cependant, Hudes *et coll* (53) ont rapporté qu'il n'y avait pas de relation linéaire entre les transaminases et la quantité de fer intra-hépatique.

Toutefois, cette surcharge en fer apparaît liée à l'activité de la maladie dont elle pourrait d'ailleurs aggraver le retentissement lésionnel (96), et serait un facteur de moindre réponse au traitement par l'interféron (77). Elle diminue après traitement par interféron (9).

Plusieurs **mécanismes physiopathologiques** sont évoqués :

- la lyse cellulaire induite par l'infection virale est à l'origine de l'élévation de la ferritine sérique
- l'excès de fer est le facteur déclenchant de la nécrose cellulaire
- ou l'intrication des 2 mécanismes ci-dessus

Ce nouveau concept de cytotoxicité du fer dans ce cadre nosologique est renforcé par le fait que, plusieurs publications rapportent l'efficacité des saignées dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une HCC sur la réduction des taux de ferritine et des transaminases (49, 84). Toutefois, la déplétion martiale, bien que réduisant la cytolyse, n'a aucun effet significatif sur la virémie (85).

La prévalence de la mutation C282Y serait identique à celle de la population générale (81).

Le rôle des mutations *HFE* dans l'apparition et l'importance de la surcharge en fer des infections chroniques virales est encore mal évalué. Hézode *et coll* (52) ont dénombré 89 cas de surcharge hépatique en fer parmi 211 malades suivis pour hépatite chronique virale C sans que la proportion de sujets hétérozygotes C282Y diffère selon l'existence (12,4 %) ou non (9 %) d'une hépatosidérose.

Quant à l'impact aggravant de l'hétérozygotie C282Y sur le développement de la fibrose, il a été suggéré par deux études (87, 99) mais non confirmé par 2 autres (24, 39).

4. 2. 2. 2. L'ALCOOLISME CHRONIQUE

L'élévation de la ferritine est constatée chez 40 % à 70 % des patients alcooliques (103).

Trois mécanismes concourent à l'élévation de la ferritinémie chez l'alcoolique :

- un effet direct de l'alcool sur la synthèse de la ferritine (91)
- le retentissement hépatique de l'alcoolisme (10) et
- une inconstante et toujours discrète surcharge en fer du foie alcoolique (19).

Dans notre série, la moyenne des taux de ferritine est de 614,4 ng/ml +/- 383 avec des extrêmes de 310 et de 1555 ng/ml. Cette hétérogénéité des taux a été également constatée par Moirand *et coll* (70) dans une série de 58 patients avec une ferritinémie moyenne de 859 ng/ml +/- 84. Elle est due à 2 facteurs :

- d'une part **les lésions hépatiques** qui modulent les taux de ferritine chez ces malades et qui diffèrent d'un patient à l'autre et
- d'autre part **le statut martial** qui module l'élévation de la ferritine secondaire à la consommation d'alcool.

Dans les surcharges en fer hépatiques d'origine alcoolique, la concentration hépatique en fer excède rarement 2 fois la normale (70). Par conséquent, les taux élevés de ferritine ne signifient pas pour autant qu'il existe une surcharge en fer.

A cette HF s'associe dans la moitié des cas une élévation du fer sérique et de la saturation de la transferrine (26).

Dans notre série (n = 18), seulement 23 % et 46 % des patients ont respectivement une élévation de ces paramètres. De plus, le CS n'est pas significativement plus élevé dans les hépatopathies alcooliques par rapport aux autres étiologies. Par ailleurs, 67 % des patients ont des signes inflammatoires biologiques.

Ceci suggère probablement que l'élévation de la ferritine chez ces patients est en grande partie la conséquence des pathologies associées et non pas de la consommation d'alcool.

D'après l'étude de Moirand *et coll* (70), l'HF chez les patients alcooliques est en partie due à une élévation de la ferritine glycosylée renforçant l'hypothèse d'une augmentation de la sécrétion dans l'alcoolisme.

Devant un tel tableau biologique mimant une hémochromatose, il faut, avant toute exploration complémentaire, obtenir un sevrage et contrôler à son terme les marqueurs sériques de charge en fer.

A l'arrêt de l'intoxication, le fer sérique et la saturation de la transferrine se normalisent en moins d'une semaine alors que la ferritine décroît plus lentement pour se stabiliser après 3 mois d'abstinence.

La surcharge en fer est donc souvent surestimée chez les patients alcooliques lorsqu'on l'évalue avec des paramètres indirects (10).

Toutefois, la persistance de l'HF après un sevrage bien conduit doit faire évoquer une surcharge en fer sous-jacente, non hémochromatosique si le fer sérique et la saturation de la transferrine se sont normalisés et hémochromatosique dans le cas contraire.

4. 2. 2. 3. LES HEPATOSIDEROSES DYSMETABOLIQUES

Ce cadre nosologique représente 32 % des hépatopathies dans notre série.

Il s'agit d'une entité d'individualisation récente. Ce syndrome est défini par l'association d'une surcharge hépatique en fer et d'un **contexte dysmétabolique** particulier associant surpoids (*avec répartition androïde des graisses*) et/ou dyslipidémie (*hypertriglycémie essentiellement*) et/ou intolérance aux hydrates de carbone voire diabète non insulino-dépendant, en l'absence d'une cause connue de surcharge (66, 71).

Les caractéristiques de notre population sont concordantes avec celles de l'étude de Moirand *et Coll* (71) : il s'agit le plus souvent, de sujets non alcooliques, d'âge mûr, essentiellement de sexe masculin, ayant dans plus de 95 % des cas un facteur de risque cardio-vasculaire associé et une ferritine moyennement ou faiblement élevée avec une moyenne de 566 ng/ml dans la série de Moirand et de 563 ng/ml dans notre étude.

Parmi les désordres métaboliques, la surcharge pondérale, définie par un BMI ≥ 25 kg/m² est fréquente avec 62,5 % dans notre série et 72 % des patients dans la série de Moirand. La réduction pondérale ne modifie pas les taux de ferritine (71).

Les test biologiques hépatiques sont normaux ou peu perturbés (*élévation de l'activité sérique de la GGT isolée ou associée à une discrète élévation de l'activité sérique de l'ALAT*).

Comme c'est le cas dans notre série, une stéatose est associée dans plus de la moitié des cas. D'après l'étude de Mendler *et coll* (67), une fibrose en pont ou une cirrhose est présente dans plus de 10 % des cas.

Avant la découverte du gène *HFE*, ce syndrome était souvent pris à tort pour une hémochromatose alors que la mutation C282Y n'y est jamais en cause à l'état homozygote, même lorsque le rapport concentration hépatique en fer/âge est supérieur à 2. Toutefois, deux tiers des malades atteints d'hépatosidérose dysmétabolique sont porteurs de la mutation du gène *HFE*, ce qui suggère que la présence de ces mutations conduit à l'expression ou à la surexpression de ce syndrome (28,43, 60, 67).

La nature et la signification de l'association entre surcharge en fer et désordres métaboliques ne sont pas encore déterminées.

Ce nouveau concept est renforcé par les études déjà publiées sur l'élévation de la ferritine dans le diabète. En effet, Kaye *et coll* (56) ont montré que la ferritine était augmentée chez environ un tiers des patients diabétiques n'ayant pas d'hémochromatose. Dans cette étude, les auteurs n'ont retrouvé qu'une faible corrélation entre la ferritine sérique et l'hémoglobine glycosylée. Par ailleurs, l'administration de desféroxamine ne permet pas de contrôler la glycémie chez ces patients (92).

Dans notre série, nous n'avons pu vérifier si il existait une corrélation entre les taux de ferritine des patients diabétiques (n = 11) et l'hémoglobine glycosylée car seulement 4 patients avaient bénéficié d'un dosage.

La description de ce nouveau syndrome suggère que les critères diagnostiques des surcharges en fer doivent être modifiés.

En effet, toutes les surcharges en fer dites idiopathiques ne doivent pas être considérées comme des hémochromatoses primitives ; un grand nombre de surcharges en fer inexplicées sont associées à un syndrome polymétabolique indépendamment de l'existence ou non de lésions de stéatose ou de stéatohépatite (67).

L'intérêt d'un traitement déplétif chez ces malades peut se discuter dans la mesure où la surcharge ne fait pas courir les risques viscéraux d'une hémochromatose.

Toutefois, l'hépatosidérose dysmétabolique s'accompagne d'un risque de fibrose. En outre, il existe un lien épidémiologique entre l'augmentation du stock en fer de l'organisme et les deux principales causes de morbidité et de mortalité, que sont le cancer (94) et l'athérosclérose. Par conséquent, certains auteurs pensent qu'il est raisonnable de proposer l'évacuation de la surcharge (26).

5. LES CAUSES RARES

L'HF est fréquente mais non révélatrice au cours de **l'hyperthyroïdie** (59).

L'élévation de la ferritine chez les patients hyperthyroïdiens est due :

- soit à l'action directe des hormones sur la synthèse de la ferritine
- soit à un défaut d'utilisation du fer par les cellules érythropoïétiques dans les cas associés à une anémie (59).

Notre patient de sexe masculin avait une hémoglobine à 11,9 g/dl ; il peut donc être considéré comme anémique si on se réfère aux critères de définition de l'anémie chez l'homme.

Ainsi, ce paramètre apparaît comme un marqueur de l'action des hormones thyroïdiennes sur les tissus périphériques (101).

Nous n'avons retrouvé aucune publication concernant l'association HF et **hyperparathyroïdie** retrouvée dans 1 cas dans notre série.

Concernant l'association HF et **diabète**, outre l'association déjà décrite entre diabète non insulino-dépendant et hépatosidérose secondaire, une HF transitoire a été décrite chez les patients diabétiques au moment du diagnostic (32). Dans cette étude, les auteurs constatent que la ferritine est élevée chez 40 % des malades au moment du diagnostic alors qu'elle est normale chez tous les patients ayant un diabète connu mais non contrôlé. Ceci suggère, que le dépistage de

l'hémochromatose par le dosage de la ferritine chez les patients diabétiques ne doit pas être fait au moment du diagnostic.

L'HF est constante et habituellement très élevée au cours **des syndromes d'activation macrophagique (SAM)** comme c'est le cas dans notre série (58).

Le SAM est une entité anatomoclinique appartenant au groupe des proliférations histiocytaires.

L'HF est probablement un témoin direct de l'activation macrophagique puisque des études in vitro ont montré l'accumulation intracellulaire de ferritine lors de la maturation des monocytes en macrophages et que des monocytes incubés in vitro accumulaient beaucoup de ferritine lors du processus de phagocytose d'hématies (21).

6. DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE (figure 2)

6. 1. Première étape : le CS

Dés lors, après un examen clinique complet, l'examen biologique clé est le dosage de la saturation de la transferrine.

Le fer sérique apporte peu d'intérêt dans le diagnostic des surcharges en fer. Toutefois, c'est un paramètre biologique indispensable puisque nécessaire à la mesure de la saturation de la transferrine qui représente le rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation.

☞ La ferritine sérique est élevée dans un grand nombre de situations pathologiques non associées à une surcharge en fer telles que : les infections, les inflammations aiguës ou chroniques, les lyses cellulaires, les pathologies malignes. On peut y inclure l'alcoolisme où l'HF est en grande partie la conséquence d'une augmentation de la synthèse de la ferritine et de la nécrose hépatocytaire.

Le syndrome héréditaire hyperferritinémie-cataracte est une entité clinique rare due à une mutation de l'IRE* du gène L-ferritine. Il en résulte une synthèse constitutive de la L-ferritine qui n'est plus soumise à la régulation par le fer (41, 69).

* IRE = élément de réponse au fer

L'interrogatoire, l'examen clinique et quelques examens biologiques simples incluant le CS permettent en règle générale d'identifier aisément ces situations.

Dans ces pathologies, **le CS est le plus souvent normal ou diminué.**

Cependant, il peut-être augmenté lorsqu'il existe une dysfonction hépatique. Cette augmentation est due soit à une augmentation du fer sérique (nécrose hépatocytaire) soit à une diminution de la synthèse de la transferrine.

☞ **Dans les pathologies associées à une surcharge en fer, l'HF est le plus souvent associée à une élévation du CS qui précède l'élévation de la ferritine.**

Toutefois, il peut-être normal dans les hépatosidéroses dysmétaboliques et la maladie de Gaucher ou diminué dans les carences en vitamines C et les acéruplasminémies.

Cas particulier du déficit héréditaire en céruloplasmine :

Il s'agit d'une maladie rare se transmettant suivant le mode autosomal récessif, initialement rapportée dans des familles japonaises, liée à une mutation du gène de la céruloplasmine. Les atteintes observées sont la conséquence de l'accumulation progressive du fer dans les tissus en particulier au niveau du foie, du pancréas (*diabète*) et du système nerveux central (*rétinite pigmentaire, syndrome extra-pyramidal et troubles des fonctions supérieures allant jusqu'à la démence*) (79). La pathogénicité de cette maladie est liée au rôle physiologique du cuivre et de la céruloplasmine dans l'érythropoïèse.

Le cuivre intervient en permettant la libération et le passage dans le plasma du fer contenu dans la muqueuse duodénale, le système réticulo-endothélial et le foie.

Malgré de nombreuses hypothèses émises, le mécanisme exact en reste mystérieux.

L'hypothèse émise par Osaki (80), la plus classique consiste à attribuer à la céruloplasmine un rôle ferroxidasique à la surface des cellules dans le milieu extracellulaire permettant l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique et sa prise en charge par la transferrine.

L'évolution ressemble à celle de l'hémochromatose et dépend directement de l'intensité de l'accumulation tissulaire du fer.

Sur le plan biologique, cette maladie réalise un tableau d'HF à fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine bas associée à un effondrement de la céruloplasminémie et de la cuprémie.

La **figure 3** résume les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'élévation du CS et des taux de ferritine (86).

6. 2. Deuxième étape : éliminer une surcharge en fer secondaire

La numération formule sanguine (NFS) plus ou moins complétée par un bilan d'hémolyse permet en règle générale d'évoquer le diagnostic.

En cas d'anomalies suggérant le diagnostic de myélodysplasie, un examen de la moelle sera réalisé en deuxième intention.

La coloration de Perls permet de mettre en évidence les sidéroblastes en couronne ou ring sidéroblastes caractéristiques des anémies réfractaires sidéroblastiques.

Ces sidéroblastes se caractérisent par l'accumulation de fer dans les mitochondries et se présentent sous forme de volumineux grains disposés en couronne autour du noyau. Ils peuvent également s'observer dans d'autres désordres de la lignée rouge, telles que les pathologies constitutionnelles comme les thalassémies ou acquises comme l'intoxication alcoolique ou le saturnisme.

Le contexte clinique et hématologique permet en règle générale de reconnaître ces affections.

6. 3. Troisième étape : dépistage génétique de l'hémochromatose

En présence d'une élévation du CS, et une fois que le diagnostic de surcharge en fer secondaire est exclu, l'analyse moléculaire du gène *HFE* constitue l'étape diagnostique suivante (**Tableau 12**).

Depuis la mi 1996, le clinicien dispose d'un test génétique direct permettant à partir d'un simple prélèvement sanguin le diagnostic **d'hémochromatose génétique** (HG). Il s'agit de la recherche de la mutation **C282Y** portée par le **gène *HFE*** situé sur le bras court du chromosome 6 à une distance physique relativement éloignée (4,5 Mb) du gène HLA-A (37). Cette mutation correspond au remplacement en position 282 d'une cystéine par une tyrosine.

Une autre mutation, dite **H63D** (histidine remplacée en position 63 par un acide aspartique), a été décrite mais son intérêt diagnostique paraît très limité, en sorte que sa recherche n'est pas à réaliser en pratique courante. En effet, du fait de sa fréquence élevée dans la population générale (15 à 20 %), elle pourrait ne correspondre qu'à un simple polymorphisme marquant sur certains chromosomes une mutation *HFE* non encore identifiée (26).

La mise à disposition de ce test de dépistage modifie en le simplifiant le diagnostic étiologique des surcharges en fer.

On peut à présent, opposer l'hémochromatose, assimilable à l'homozygotie C282Y, aux surcharges en fer non hémochromatosiques.

L'exacte frontière entre ces deux types de surcharge demeure toutefois imprécise puisque quelques cas d'hémochromatoses non marquées par C282Y ont été rapportés (83) alors que les mutations *HFE* pourraient être impliquées dans l'expression de certaines surcharges en fer non hémochromatosiques dont l'hépatosidérose dysmétabolique (5, 71).

⇒ Si C282Y est retrouvé à l'état homozygote, le diagnostic d'HG est affirmé (12).

La question est alors d'évaluer le degré de surcharge en fer : à côté des informations de nature clinique, cette évaluation se base surtout sur le niveau de l'HF.

Ce paramètre biologique est en effet bien corrélé au degré d'excès en fer.

Par conséquent, la biopsie hépatique (PBH) n'est plus proposée que dans une optique pronostique (11), en cas de cytolyse et/ou d'hépatomégalie et/ou de ferritinémie très élevée (46, 47). En effet, Guyader *et coll* ont établi sur une grande série de malades (n = 197) un risque statistique de fibrose hépatique sur ces 3 critères.

Sur la foi de ces données, la PBH peut être évitée chez la moitié des homozygotes. Elle permet dans ces cas, la recherche d'une fibrose, d'une cirrhose et/ou de nodules hépatocytaires dépourvus de fer (25) dont l'existence modifie la prise en charge ultérieure du patient en raison du risque de carcinome hépatocellulaire qui leur est associé (36).

Cependant, le niveau d'HF à partir duquel il faut suspecter une fibrose hépatique n'est pas encore clairement établi : une valeur seuil de 1000 ng/ml correspond sans doute à une zone frontière, du moins chez un patient ne présentant pas de cofacteurs d'hépatotoxicité et notamment d'alcoolisme.

Un autre moyen d'évaluer l'importance de la surcharge en fer est l'examen du foie par **imagerie par résonance magnétique**. Ce dernier permet, lorsque l'appareillage est correctement étalonné, de calculer la concentration hépatique en fer (CHF). En effet, le fer induit de façon spécifique, une chute du signal en T2 qui est proportionnelle à la surcharge. La CHF calculée selon l'imagerie par résonance magnétique est très bien corrélée à la CHF déterminée par analyse biochimique de la PBH (38). Toutefois, la principale limite de cette technique est une faible sensibilité pour détecter les faibles surcharges en fer.

⇒ Si C282Y est retrouvé à l'état hétérozygote, le diagnostic d'HG hétérozygote est retenu.

L'hétérozygotie C282Y n'entraîne jamais de surcharge en fer conséquente, c'est à dire susceptible à elle seule, d'induire une hépatopathie, notamment une cytolysse ou des manifestations extra-hépatiques de type hémochromatosique.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il faut considérer que toute surcharge en fer ou expression phénotypique de surcharge chez un hétérozygote doit faire rechercher une cause associée ou un facteur de surexpression tel que, possiblement, la présence concomitante de la mutation H63D (72).

⇒ En l'absence de C282Y, le diagnostic d'HG peut-être en France et en l'état actuel de nos connaissances raisonnablement écarté.

Toutefois, on ne peut à ce jour formellement écarter l'intervention d'autres mutations du gène *HFE* (H63D) ou d'autres gènes. En effet, plusieurs études suggèrent l'existence d'HG non associées au gène *HFE* (15, 16, 42).

Avant d'évoquer une exceptionnelle hémochromatose non C282Y, il importe de rechercher une cause non hémochromatosique de surcharge en fer (26).

C'est à dire qu'il convient de rester clinicien et, en pratique, devant toute suspicion clinicobiologique marquée de surcharge en fer de continuer à recourir à un contrôle histologique hépatique à visée diagnostique lorsque le test génétique ne montre pas d'homozygotie C282Y.

6. 4. Cas particuliers :

☞ Outre son intérêt dans le diagnostic et l'évaluation pronostique de l'HG, la PBH est indiquée dans 2 autres situations pathologiques :

① Dans les **hémochromatoses secondaires**, un taux de ferritine très élevé est également associé à un risque élevé de développer des complications secondaires à la cytotoxicité du fer, et impose la réalisation d'une PBH pour faire le bilan lésionnel (86).

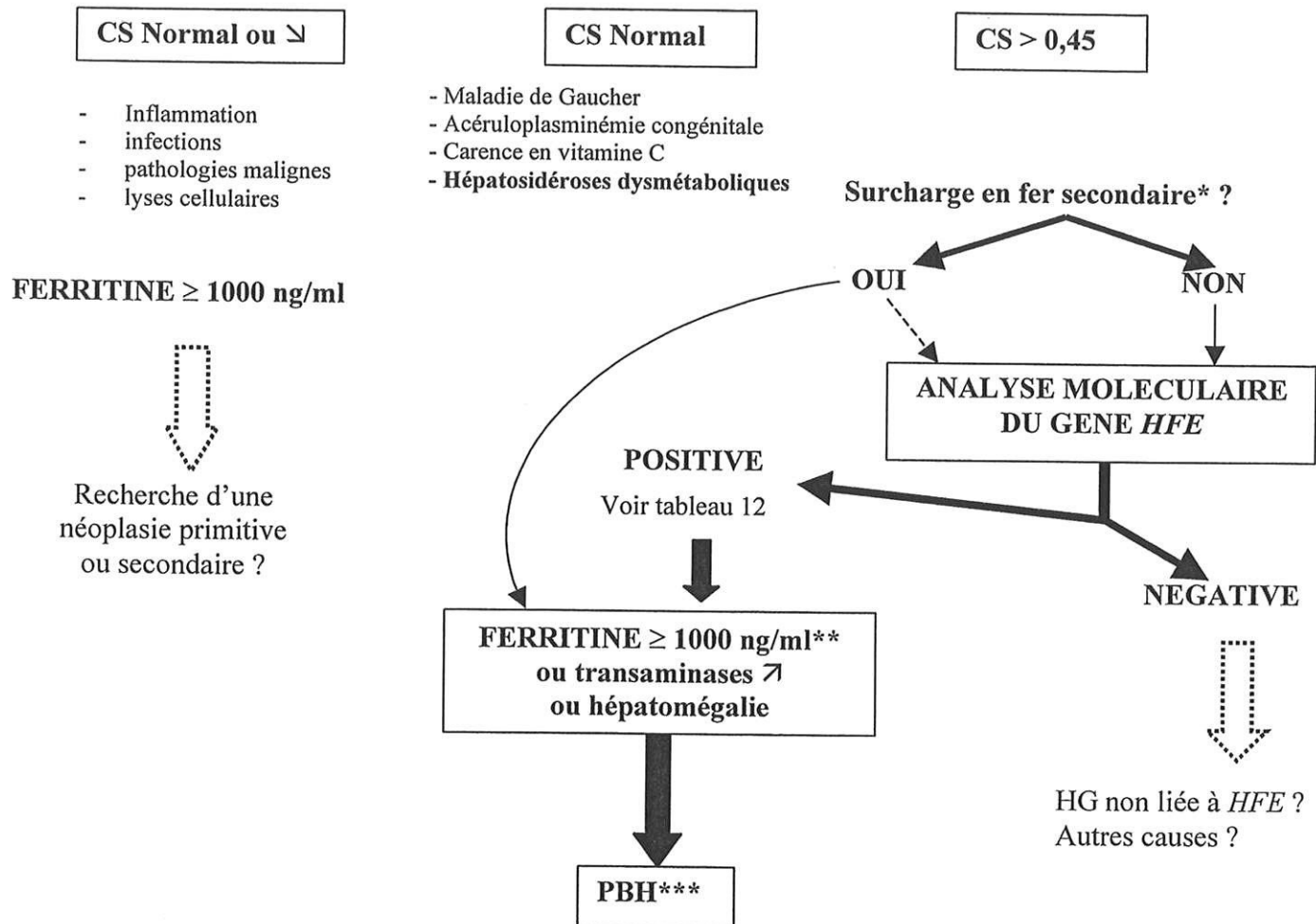
② Dans le cadre du diagnostic des **hépatosidéroses dysmétaboliques**, la PBH est largement supplantée par l'IRM hépatique, moins invasive.

Toutefois, Mendler *et coll* (68) ont rapporté dans une étude de 154 cas que l'âge et l'indice de masse corporel (BMI) étaient des paramètres associés de façon indépendante au risque de fibrose hépatique, alors que l'élévation des enzymes hépatiques et des paramètres de charge en fer n'étaient pas des critères prédictifs de fibrose.

Par conséquent, les auteurs proposent la réalisation d'une PBH pour tous les patients âgés de 45 ans et plus et ayant un BMI supérieur à 25 kg/m².

☞ Par ailleurs, étant donné la puissance statistique de l'association entre ferritine élevée et cancer, il nous semble raisonnable de rechercher **une néoplasie primitive** devant toute HF isolée et supérieure à 1000 ng/ml.

HYPERFERRITINEMIE



(*) transfusions répétées, hémolyses chroniques, érythropoïèse inefficace

(**) ce taux indique un haut risque de fibrose; mais un taux normal ne l'exclue pas

(***) histologie, concentration moyenne hépatique en fer, index hépatique en fer

----► si doute sur une interaction possible avec une hémochromatose primitive

Figure 2 : DIAGRAMME ILLUSTRANT UNE APPROCHE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE DES HYPERFERRITINEMIES

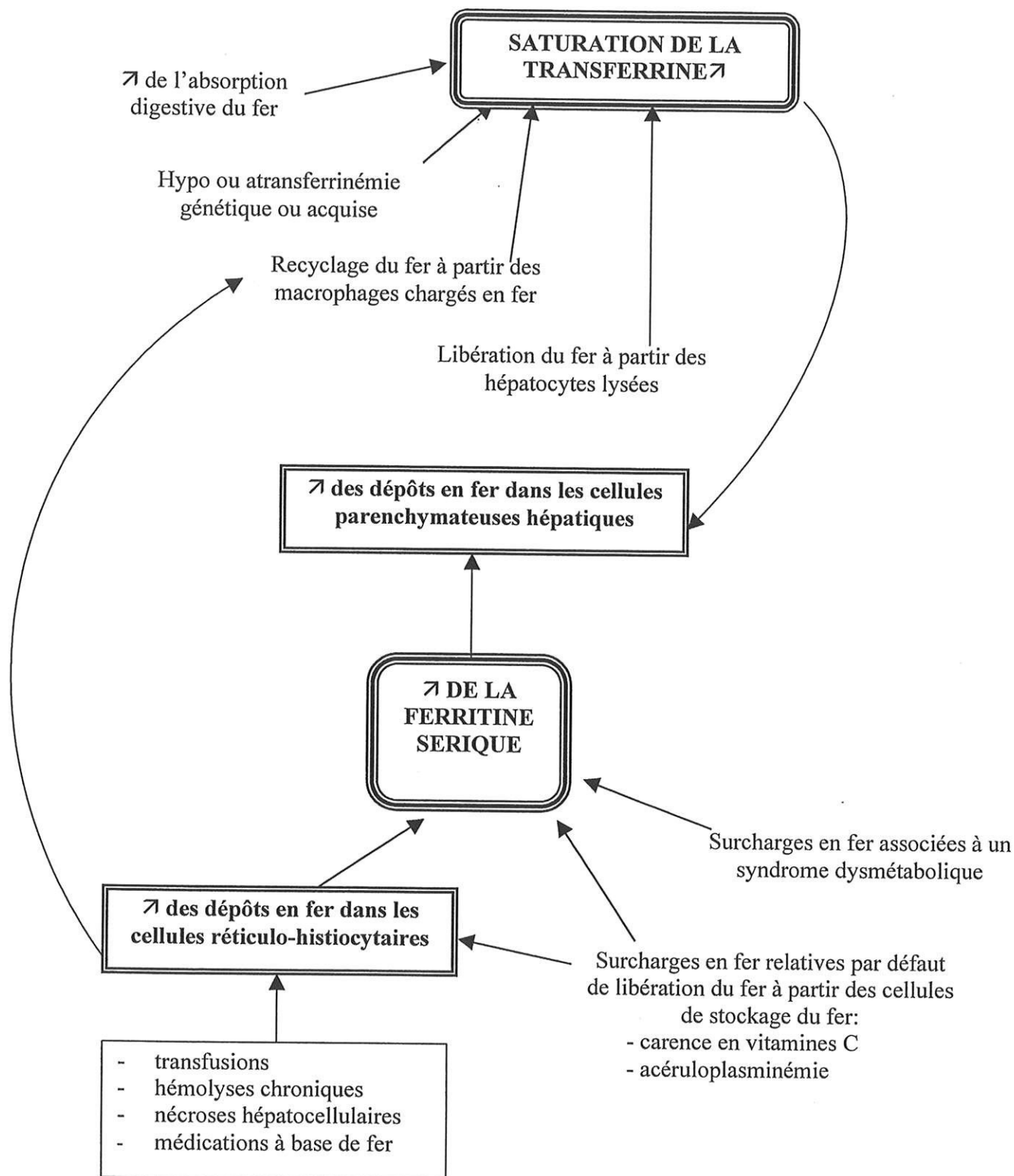


Figure 3 : Représentation schématique des différentes causes entraînant une élévation du coefficient de saturation de la transferrine et/ou des taux de ferritine dans les surcharges en fer.

Tableau 12 : Analyse moléculaire du gène *HFE* : relation entre le génotype et le phénotype (*Proceedings of the International Symposium on Iron in Biology and Medicine, Saint Malo, France, 16-20 Juin, 1997*) (13, 27, 37, 72, 78, 86, 91).

GENOTYPE	PHENOTYPE
C282Y homozygotes	Hémochromatose ¹
C282Y hétérozygotes	Normal généralement ²
C282Y/H63D hétérozygotes composites	Hémochromatose ³
H63D homo/hétérozygotes	Normal généralement ⁴
Type sauvage	Normal généralement ⁵

⁽¹⁾ 30 % des femmes et 5 % des hommes n'ont pas d'expression de la maladie en raison de pertes sanguines physiologiques ou pathologiques.

⁽²⁾ Certains patients peuvent cependant exprimer la maladie. Chez ces patients, différents cofacteurs (environnementaux, métaboliques et/ou génétiques) peuvent interagir et influencer le degré de sévérité de la surcharge en fer.

⁽³⁾ L'expression de la maladie est faible avec une faible pénétration.

⁽⁴⁾ Fréquent chez les patients (en Italie) ayant une porphyrie cutanée tardive ou une hépatite C avec une surcharge en fer faible ou modérée. Le phénotype est généralement identique à celui des sujets indemnes (cf⁽²⁾).

⁽⁵⁾ Quelques cas d'expression de la maladie ont été décrits suggérant l'existence d'hémochromatoses non associées au gène *HFE*.

7. LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES

La principale limitation de cette étude est son caractère **rétrospectif**.

En effet, 18 % de nos patients ont plusieurs pathologies évolutives ce qui rend l'interprétation de l'HF parfois délicate.

Il nous semble raisonnable de penser que cette difficulté s'estompera lorsque l'on sera en mesure de déterminer aisément la nature des isoferritines impliquées dans ces élévations.

L'étude des HF peut-être complétée aujourd'hui par :

- le fractionnement des **isoferritines acides** par électrofocalisation (61) ou par leur dosage au moyen d'anticorps monoclonaux antiferritine H, dans les pathologies malignes.

- la séparation in vitro des **sous-unités glycosylées** par la concanavaleine A (106), qui est une lectine capable de lier certains oses. La ferritine **glycosylée** liée représente la forme sérique ; la ferritine libre **non glycosylée** représente la ferritine intra-cellulaire libérée lors de la lyse cellulaire.

- le dosage de la **ferritine intra-érythrocytaire**, dans les cas où l'HF masque une carence martiale, qui représente les réserves en

fer directement mobilisable au niveau de l'érythroblaste (17) et dont la concentration semble indépendante de l'existence d'un syndrome inflammatoire (23).

Actuellement, ces techniques restent l'apanage des laboratoires spécialisés ou des laboratoires de recherche, mais sont appelées à se développer.

Seule **une étude prospective** incluant un plus grand nombre de malades permettrait d'associer une réelle signification clinique et pronostique à une ferritine élevée.

Cependant, une telle étude présente aussi des inconvénients.

En effet, la réalisation dans un seul centre paraît illusoire étant donné le nombre élevé de patients à inclure.

CHAPITRE 6: CONCLUSION

En conclusion, plusieurs points sont soulignés dans ce travail :

1. La détermination de la ferritine sérique apporte une aide incontestable dans le diagnostic et la décision médicale en hématologie, cancérologie et hépatologie. Il faut cependant reconnaître que si les hypoferritinémies signalent sans équivoque une déplétion ferrique, l'interprétation des HF peut être parfois délicate.
2. La ferritine sérique est un paramètre biologique non spécifique dont l'élévation n'a qu'une faible valeur discriminative.
3. Les taux de ferritine sont largement influencés par des interférences majorantes telles que inflammation, pathologies malignes ou lyses cellulaires ou par des facteurs génétiques ou alimentaires (consommation d'alcool).
4. L'association d'une ferritine et d'un CS élevés suggère le plus souvent l'existence d'une surcharge en fer, en dehors des situations déjà mentionnées.
5. Les anomalies des paramètres sériques de charge en fer sont fréquentes au cours des hépatopathies chroniques. Elles témoignent inconstamment d'une réelle surcharge en fer. La découverte du gène et des mutations *HFE* devrait permettre de mieux comprendre le mécanisme de ce type de surcharge.

Pour l'heure, les données recueillies demeurent encore fragmentaires, voire contradictoires.

Par conséquent, le dosage de la ferritine ne doit pas être un examen biologique systématique mais doit être orienté et interprété à la lumière des données cliniques et biologiques.

Par ailleurs, d'autres études s'avèrent nécessaires afin de déterminer si le diagnostic et le traitement des surcharges en fer ont un réel bénéfice sur l'histoire naturelle des pathologies associées.

**CHAPITRE 7 :
REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.

2. Alpert E, Toselbacher KH, Drysdale J.

β -foeto-protéine identification as liver ferritin.

Lancet. 1973, 1, 154.

3. Alpert E.

Critical review of the clinical use of ferritin as tumor associated marker.

In: *contribution to oncology, Basel, Karger Publish, 1981*, vol. 7, 61.

4. Arber N, Konikoff F, Moshkovich M, *et al.*

Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased serum iron, iron saturation and iron absorption, but not increased liver iron accumulation (*abstract*).

Gastroenterology. 1993, 104 : A899.

5. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK.

HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver disease.

Ann Intern Med. **1999**, 130 (12) : 953-62.

6. Beaumont C, Simon M, Smith P, Worwood M.

Hepatic and serum ferritin concentration in patients with idiopathic hemochromatosis.

Gastroenterology. **1980**, 79 : 877-883.

7. Bezwoda W, Ferman D, Bothwell T, Baynes R, Hesdorffer C.

Serum ferritin and Hodgkin's disease.

Scand J Haematol. **1985**, 35 : 505-510.

8. Bottomley S.

Secondary iron overload disorders.

Sem Hematol. **1998** ; 35 : 77-86.

9. Boucher E, Bourienne A, Adams P, Turlin B, Brissot P, Deugnier Y.

Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C before and after interferon therapy.

Gut. **1997**, 41 : 115-20.

10. Brissot P, Bourel M, Henry D, et al.

Assessment of liver iron content in 271 patients : a reevaluation of direct and indirect methods.

Gastroenterology. 1981, 80 : 557-565.

11. Brissot P, Moirand R, Jouanolle AM, Deugnier Y, David V.

L'hémochromatose en plein bouleversement.

Rev Prat. 1997, 11 : 30-3.

12. Brissot P.

Dépistage génétique de l'hémochromatose.

Rev Med Interne. 1998, 19 : 165-7.

13. Brissot P, Moirand R, Jouanolle AM, et al.

A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as genetic hemochromatosis on classical phenotypic criteria.

J Hepatol. 1999, 30 (4) : 588-9.

14. Buffe D, Rimbaud C, Burtin P.

Présence d'une ferroprotéine d'origine tissulaire, l' α_2 -H-globuline, dans le sérum de sujets atteints d'affections malignes.

Int J Cancer. 1968, 3, 850.

15. Camaschella C, Roetto A, Ciciliano M et al.

Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders.

Eur J Hum Genet. 1997, 5 : 371-5.

16. Camaschella C, Piperno A.

Hereditary hemochromatosis : recent advances in molecular genetics and clinical management.

Haematologica. 1997, 82 : 77-84.

17. Cazzola M, Ascari E.

Red cell ferritin as a diagnostic tool.

Br J Haematol. 1986, 62 : 209-213.

18. Chapman R, Gorman A, Laulich M, Hussain M, Sherlock S, Hoffbrand A.

Binding of serum ferritin to concanavalin-A in patients with iron overload and with chronic liver disease.

J Clin Pathol. 1982, 35 : 481-485.

19. Chapman R, Morgan R, Laulich M, Hoffbrand A, Sherlock S.

Hepatic iron store and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis .

Dig Dis Sci. 1982, 27 : 909-16.

20. Claustres M, Belaroussi N, Guilleux F, Magnan de Bornier B.

Ferritine et cancer du sein.

Path Biol. **1984**, 32, N° 4 : 265-268.

21. Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Neve P, Decaux C.

Hyperferritinemia in adult onset Still' disease and the hemophagocytic syndrome.

J Rheumatol. **1992**, 19 : 1425-7.

22. Custer E, Finch C, Sobel R, Zettner A.

Population norms for serum ferritin.

J Lab Clin Med. **1995**, 126 : 88-94.

23. Das KC, Sattar MA.

Serum and red cell ferritin content in the evaluation of iron status in rheumatoid arthritis.

Scand J Rheumatol. **1989**, 18 : 399-405.

24. De Maria Nicola, Colantoni Alessandra, Van thiel D.

HFE gene mutations and chronic hepatitis C.

Hepatology. **1999**, 821 : 366A.

25. Deugnier Y, Charalambous P, Le Quilleuc D *et al.*

Preneoplastic signifiacnce of hepatic iron-free-foci in genetic hemochromatosis: a study of 185 patients.

Hepatology. **1993**, 18 : 1363-9.

26. Deugnier Y, Moirand R, Guyader D, Jouanolle AM, Brissot P.

Surcharge en fer et gène HFE.

Gastroenterol Clin Biol. **1999**, 23 (1) : 122-31.

27. Deugnier YM, Turlin B, Powell LW, Summers KM, *et al.*

Differentiation between heterozygotes and homozygotes in genetic hemochromatosis by means of a histological hepatic iron index : a study of 192 cases.

Hepatology. **1993**, 17 (1) : 30-4.

28. Deugnier Y, Moirand R, Jouanolle A *et al.*

HLA-H mutations in patients with iron overload and normal transferrin saturation.

Hepatology. **1997**, 26 : 199A.

29. Dézier JF , Vernet M.

Détermination de la ferritine sérique. Intérêts et limites.

La presse médicales. **1992**, 21 : 1283-1286.

30. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, et al.

Measurements of status in patients with chronic hepatitis.

Gastroenterology. 1992, 102 : 2108-2113.

31. Dinarello CA.

Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response.

NEJM. 1984, 87 : 628-633.

32. Dinneen SF, O-Mahony MS, O'Brien T, et al.

Serum ferritin in newly diagnosed and poorly controlled diabetes mellitus
(abstract).

Ir J Med Sci. 1992, Vol. 161 (11) : 636-8.

33. Edwards CQ, Kushner JP.

Screening for hemochromatosis.

N Engl J Med. 1993, 328 : 1616-20.

34. Esen A, Ozen H, Ayhan A et al.

Serum ferritin: a tumor marker for renal cell carcinoma.

J Urol. 1991, 145 : 1134-1137.

35. Esumi N, Ikushima S, Hibi S *et al.*

High serum ferritin as a marker of malignant histiocytosis and virus associated hemophagocytic syndrome.

Cancer. 1988, 61 : 2071-6.

36. Fargion S, Fracanzani A, Piperno A, *et al.*

Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis.

Hepatology. 1994, 20 : 1426-31.

37. Feder J, Gnirke A, Thomas W, *et al.*

A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis.

Nature Genet. 1996, 13 : 399-408.

38. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, *et al.*

Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging.

Radiology. 1994, 193 : 533-8.

39. Gehrke S, Riedel H, Fitscher *et al.*

Prevalence of mutations in the hemochromatosis gene HLA-H in patients with chronic hepatitis C : influence on histological activity, iron metabolism, and responseton to interferon therapy.

Hepatology. 1997, 26 : 410A.

40. Gilers S, Moroz C.

The signifiante of ferritin in malignant diseases.

Biomedicine. 1978, 28 : 203-206.

41. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, *et al.*

A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract.

Br J Haematol. 1995, 90 : 931-4.

42. Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt S, *et al.*

Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content.

N England J Med. 1992, 326 : 95-100.

43. Guillygomarc'h A, Mendler M, Moirand R, *et al.*

HFE mutations in insulin resistance associated liver siderosis.

Hepatology. 1999, 889 : 383A.

44. Granick S.

Ferritin : its properties and signifiante for iron metabolism.

Chem Rev. **1946**, 38 : 379-403.

45. Gray T, Brailsford S.

Concanavalin-A binding of ferritin following paracetamol overdose.

Ann Clin Biochem. **1987**, 24 (suppl) : 88-90.

46. Guyader D, Moirand R, Jacquelinet C et al.

Prédiction de la cirrhose hépatique chez les patients ayant une hémochromatose homozygote C282Y. Implications concernant les indications de la biopsie hépatique.

Gastroenterol Clin Biol. **1998**, 22 : A26.

47. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R et al.

Non invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis.

Gastroenterology. **1998**, 115 (4) : 929-36.

48. Halliday J, McKeering L, Powell L.

Isoferritin composition of tissues and serum in human cancers.

Cancer Res. **1976**, 36 : 4486-4490.

49. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al.

Intense phlebotomy as a potential means to normalise AST and ALT in chronic active hepatitis C (*abstract*).

Hepatology. 1992, 16 : 204A.

50. Hengeveld P, Zuyderhout F, Jobsis A, Van Gool J.

Some aspects of iron metabolism during acute viral hepatitis.

Hepato-gastroenterology. 1982, 29 : 138-141.

51. Hershko C, Konijn A.

Serum ferritin in hematologic disorders. *In* : Ferritins and isoferritins as biochemical markers.

Elsevier, New York, 1984 : 143-158.

52. Hezode C, Cazeneuve C, Coué O, et al.

Hemochromatosis C282Y mutation and liver iron overload in patients with chronic active hepatitis C.

J Hepatol. 1998, 28 : 306.

53. Hudes BK, Fabry TL, Klion FM.

Hepatic iron metabolism in chronic hepatitis C (*abstract*).

Hepatology. 1992, 16 : 206A.

54. Isomura T, Yano M, Hayashi H et al.

Excess iron in the liver of patients with chronic hepatitis C.

J Clin Electron Microsc. **1992**, 25 : 231-237.

55. Jacobs A, Jones B, Ricketts C, et al.

Serum ferritin concentration in early breast cancer.

Br J Cancer. **1986**, 20 : 11-13.

56. Kaye TB, Guay AT, Simonson DC.

Non insulin dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level.

J Diabetes Complications. **1993**, 7 : 246-249.

57. Kishida T, Sato J, Fujimori S and al.

Clinical signifiante of serum ferritin and iron in patients with colorectal cancer .

J Gastroenterology. **1994**, 29 : 19-23.

58. Koduri PR, Carandang G, DeMarais P, Patel AR.

Hyperferritinemia in reactive hemophagocytic syndrome report of four adult cases.

Am J Hematol. **1995**, 49 (3) : 247-9.

59. Kubota K, Tamura J, Kurabayashi H, Kobayashi I.

Evaluation of increased serum ferritin in patients with hyperthyroidism.

Clin Investig. **1993**, 72 : 26-9.

60. Kwan T, Leber B, Ahuja S, Carter R, Gerstein HC.

Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene.

Clin Invest Med. **1998**, 21 (6) : 251-7.

61. Lasne Y, Benzerara O, Damour O, Lasne F.

Radioimmunofixation of human ferritin following serum isoelectric focusing.

Biochim. Biophys. Acta. **1988**, 964 : 69-72.

62. Laufberger M.

Sur la cristallisation de la ferritine.

Bull Soc Chim Biol. **1937**, 19 : 1575-1582.

63. Lee Mark H., MD, Robert T. Means, Jr., MD.

Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital : associated diseases and clinical significance.

The american journal of medicine. **1995**, vol 98.

64. Marcus D, Zinberg N.

Serum ferritin levels in patients with breast cancer.

Cancer Res. **1975**, 23 : 447-450.

65. Merryweather-Clarke A, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJH.

Global prevalence of putative haemochromatosis mutations.

J Med Genet. **1997**, 34 : 275-8.

66. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, and al.

Insulin resistance-associated hepatic iron overload.

Gastroenterology. **1999**, 117 (5): 1155-1163.

67. Mendler M, Turlin B, Moirand R, et al.

The dysmetabolic iron overload syndrome: a concept which unites hepatic iron overload associated with polymetabolic disorders, steatosis and NASH (*abstract*).

Hepatology. **1998**, 28 : 134A.

68. Mendler M, Guyader D, Turlin B, Moirand R, et al.

Prediction of fibrosis and indication for liver biopsy in insulin resistance associated liver siderosis.

Hepatology. **1999**, 886 : 382A.

69. Milon B, Beaumont C.

Génétique moléculaire du syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie.

Ann Biol Clin. **1998**, Vol. 56, N° spécial.

70. Moirand R, Lescoat G, Delamaire D, Lauvin L, *et al.*

Increase in glycosylated and non glycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal.

Alcoholism: Clinical and Experimental Research. **1991**, Vol. 15, No. 6 : 963-969.

71. Moirand R, Mortaji A, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y.

A new syndrome of iron overload with normal transferrin saturation.

Lancet. **1997**, 349 : 95-8.

72. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, *et al.*

Phenotypic expression of HFE mutations : a french study of 1110 unrelated iron-overload patients and relatives.

Gastroenterology. **1999**, 116 (2) : 372-7.

73. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y.

Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men.

Ann Intern Med . **1997**, 127 (2) : 105-10.

74. Muller T, Marshall R, Cooper E, Watson D.

The rôle of serum tumor markers to aid the selection of lung cancer patients for surgery and the assesement of prognosis.

Eur J Cancer Clin Onco. **1985**, 21 : 1461-1466.

75. Muylle L, Blockx P, Becquart D.

Binding of serum ferritin to concanavalin-A in patients with malignancy.

Biomed Pharmacother. **1986**, 40 : 225-227.

76. Niitsu Y.

Serum ferritin and malignancy.

Jpn J Clin Hematol. **1980**, 21 : 1135-1143.

77. Olynyk J, Reddy K, Di Bisceglie A, Jeffers L, et al.

Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C.

Gastroenterology. **1995**, 108 : 1104-9.

78. 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 Med. **1999**, 341 (10) : 718-24.

79. Okamoto N, Wada S, Oga T et al.

Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis.

Hum Genet. **1996**, 97 : 755-758.

80. Osaki S, Johnson DA, Frieden F.

The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum.

J Biol Chim. **1966**, 241 : 2746-2751.

81. Park P, Cucchiara A, Leonard D, et al.

Prevalence of hereditary hemochromatosis gene in patients with chronic hepatitis C virus infection.

Hepatology. **1999**, 890 : 383A.

82. Patel Ashok R, Shah Prabodh C, Mala Vohra R, Hart Willie L et al.

Serum ferritin levels in hematologic malignant neoplasms.

Arch Pathol Lab Med. **1980**, Vol. 104 : 509-512.

83. Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, Garuti C, et al.

Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene.

N Engl Med. **1999**, 341 (10) : 725-32.

84. Piperno A, Roffi L, Pozzi M, et al.

Can iron depletion therapy ameliorate hepatocellular injury in anti HCV positive chronic hepatitis ? (*abstract*).

Gastroenterology. **1992**, 102 : 868A.

85. Piperno A, Sampietro M, D'Alba R, Roffi L, et al.

Iron stores, response to alpha-interferon, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C.

Liver. 1996, 16 : 248-54.

86. Piperno A.

Classification and diagnosis of iron overload.

Haematologica. 1998, 83 : 447-455.

87. Piperno A, Vergani A, Malosio I, et al.

Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis : rôle of HFE gene mutations.

Hepatology. 1998, 28 (4) : 1105-9.

88. Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P, et al.

The effect of erythroid hyperplasia on iron balance.

Blood. 1988. 71 : 1124-9.

89. Powell L, Albert E, Esselbacher K, Drysdale J.

Humans isoferitins : organ specific iron and apoferritin distribution.

Br J Haematol. 1975, 30 : 47-55.

90. Pré J.

La ferritine.

Ann Med Interne. **1989**, 140, n°4 : 288-298.

91. Press RD, Flora K, Gross C, Rabkin JM, Corless CL.

Hepatic iron overload: direct HFE (HLA-H) mutation analysis vs quantitative iron assays for the diagnosis of hereditary hemochromatosis.

Am J Clin Pathol. **1998**, 109 (5) : 577-84.

92. Redmond JB, Pysdrowski KL, Robertson RP.

No effect of deferoxamine therapy on glucose homeostasis and insulin secretion in individuals with NIDDM and elevated serum ferritin .

Diabetes. **1993**, 42 : 544-549.

93. 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.

94. Richard L Nelson et al.

Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis.

Cancer. **1995**, Vol. 76, No. 5 : 875-879.

95. Rogers J, Durmowicz G, Kasschau K, et al.

A motif within the 5' non-coding regions of acute phase mRNA mediates control of ferritin translation by IL-1 β and may contribute to the anemia of chronic disease.

Blood. **1991**, 78 (suppl 1) : 361a. *Abstract*.

96. Sartori M, Andorno S, La Terra G, et al.

Evaluation of iron status in patients with chronic hepatitis C (*abstract*).

Ital J Gastroenterol Hepatol. **1998**, 30 (4) : 396-401.

97. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B.

Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis.

Gut. **1976**, 17 : 332-4.

98. Simonetti R, Craxi A, Dardanoni G, Lanzarone F.

The clinical value of serum ferritin in hepatocellular carcinoma.

Hepatogastroenterology. **1985**, 32 : 276-278.

99. Smith BC, Gorve J, Guzail MA et al.

Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C.

Hepatology. **1998**, 27 (6) : 1695-9.

100. Takakuwa Y, Miyazawa K, Yoshikawa O, Toyama K.

The clinical significance of glycosylated ferritin in iron overloads and hematopoietic malignancies (*abstract*).

Rinsho Ketsueki. 1994, 35 : 744-50.

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 : 672-676.

102. Touitou Y, Proust J, Carayon A, Klinger E.

Plasma ferritin in old age. Influence of biological and pathological factors in a large elderly population.

Clin Chim Acta. 1985, 149 : 37-45.

103. Valimaki M, Harkonen M, Ylimahri R.

Serum ferritin and iron levels in chronic male alcoholics before and after ethanol withdrawal.

Alcohol Alcohol. 1983, 18 : 255-260.

104. Van Reeth C, Le Moel G, Lasnes Y et al.

Serum ferritin and isoferritin as a tool for diagnosis in active Still's disease.

Arthritis Rheum. 1991, 34 : 5145 (*abstract*).

105. Vernet M, Revenant M, Charlier de Bressing C, et al.

Valeurs de référence de la ferritine sérique chez l'adulte.

Ann Biol Clin. **1994**, 52 : 493-498.

106. Worwood M, Cragg S, Wagstaff M, Jacobs A.

Binding of human serum ferritin to concanavalin-A.

Clin Sci. **1979**, 56 : 83-87.

107. Worwood M, Cragg S, Jacobs A et al.

Binding of human serum ferritin to concanavalin-A: patients with homozygous thalassemia and transfusional iron overload.

Br J Haematol. **1980**, 46 : 409-416.

108. Worwood M.

Ferritin in human tissues and serum.

Clin Haematol. **1982**, 11 : 275-307.

109. Yamashita N, Oba K, Nakano H, Metori S.

Age-related changes in concentrations of ferritin, glycosylated ferritin, and non-glycosylated ferritin (*abstract*).

Nippon Ronen Igakkai Zasshi. **1996**, 33 : 754-60.

110. Yaouanq J, Grosbois B, Jouanolle A, Goasguen J, Leblay R.

Haemochromatosis C282Y mutation in piridoxine responsive sideroblastic anemia.

Lancet. **1997**, 349 : 1475-6.

111. Yasuhiro Y, Tsukasa A.

Acute monocytic leukemia cell isoferritin.

Cancer. **1980**, 46 : 289-292.

TABLE DES MATIERES

	pages
<u>Chapitre 1 : INTRODUCTION</u>	9
1. HISTORIQUE	10
2. INTERET DU SUJET	11
3. RAPPELS SUR LE METABOLISME DU FER	12
4. LA FERRITINE	15
☞ Structure, Rôle et Synthèse	
☞ Variations physiologiques et valeurs seuil	
☞ Méthode de dosage	
☞ Côt	
5. OBJECTIFS DE L'ETUDE	19
 <u>Chapitre 2 : PRESENTATION DE L'ETUDE</u>	 20
1. CRITERES DE SELECTION	21
2. LA POPULATION	22
3. ETUDE STATISTIQUE	25
 <u>Chapitre 3 : RESULTATS GLOBAUX</u>	 26
1. REPARTITION DES ETIOLOGIES	27

1. 1. INDEPENDAMMENT DU TAUX DE FERRITINE	
1. 2. EN FONCTION DU TAUX DE FERRITINE	
2. REPARTITION DES TAUX DE FERRITINE POUR CHAQUE ETIOLOGIE	30
3. ANALYSE STATISTIQUE	32
<u>Chapitre 4</u> : RESULTATS EN FONCTION DES ETIOLOGIES.....	33
1. LES HEPATOPATHIES	34
1. 1. LES HEPATOSIDEROSSES DYSMETABOLIQUES	38
1. 2. LES HEPATITES C CHRONIQUES	40
1. 3. L'ALCOOLISME CHRONIQUE	42
1. 5. LES HEPATITES AIGUËS	44
1. 4. LES HEMOCHROMATOSES	44
1. 6. LES AUTRES CAUSES	45
1. 7. ANALYSE STATISTIQUE	46
2. LES PATHOLOGIES MALIGNES	49
3. LES INFECTIONS	52
4. LES MALADIES DE SYSTEME	54
5. LES PATHOLOGIES DIVERSES	56
6. LES LYES CELLULAIRES (hépatites aiguës exclues)	58
7. LES HEMOPHAGOCYTOSES	59

Chapitre 5 : DISCUSSION	60
1. INTRODUCTION	61
2. NOTRE ETUDE PEUT-ELLE ETRE COMPAREE AUX AUTRES SERIES DE LA LITTERATURE ?	62
3. LES PATHOLOGIES NON ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER	
3. 1. LES PATHOLOGIES MALIGNES	64
3. 2. LES INFECTIONS	67
3. 3. LES MALADIES DE SYSTEME	68
3. 4. LES LYES CELLULAIRES	70
4. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER	
4. 1. LES SURCHARGES EN FER PRIMITIVES	71
4. 2. LES SURCHARGES EN FER SECONDAIRES	74
4. 2. 1. TRANSFUSIONS ET HEMOPATHIES	74
4. 2. 2. HEPATOPATHIES	76
4. 2. 2. 1. LES HEPATITES C	77
4. 2. 2. 2. L'ALCOOLISME CHRONIQUE	79
4. 2. 2. 3. LES HEPATOSIDEROSES DYSMETABOLIQUES	82
5. LES CAUSES RARES	85
6. DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINEMIE	87
7. LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES	98

Chapitre 6 : CONCLUSION.....	100
-------------------------------------	------------

Chapitre 7 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103
--	------------

ANNEXE

LES TABLEAUX :

Tableau 1 : Répartition des motifs d'hospitalisation.....	23
Tableau 2 : Caractères biologiques des hépatopathies	37
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des hépatosidéroses dysmétaboliques.....	39
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des hépatites C	41
Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des hépatopathies chroniques alcooliques.....	43
Tableau 6 : Répartition des tumeurs solides.....	50
Tableau 7 : Répartition des hémopathies.....	50
Tableau 8 : Répartition des foyers infectieux.....	53
Tableau 9 : Répartition des maladies systémiques	55
Tableau 10 : Causes diverses : répartition des étiologies.....	57
Tableau 11 : Causes des surcharges en fer	77
Tableau 12 : Analyse moléculaire du gène <i>HFE</i> : relation entre le génotype et le phénotype	97

LES GRAPHIQUES :

Graphiques 1 : Répartition de la population par tranches d'âge.....	22
Graphiques 2 : Répartition des taux de ferritine	24
Graphiques 3 : Hyperferritinémie : répartition des étiologies	27
Graphiques 4 : Répartition des étiologies des hyperferritinémie inférieures à 500 ng/ml	28
Graphiques 5 : Répartition des étiologies des hyperferritinémie comprises entre 500 et 999 ng/ml.....	29
Graphiques 6 : Répartition des étiologies des hyperferritinémie supérieures à 1000 ng/ml	29
Graphiques 7 : Répartition des taux de ferritine pour chaque étiologie	31
Graphiques 8 : Hépatopathies : répartition des étiologies	34
Graphique 9 : Hépatopathies : répartition des taux de ferritine en mg/ml pour chaque étiologie	35

LES FIGURES :

Figure 1 : Schéma général du métabolisme du fer.....	12
Figure 2 : Diagramme illustrant une approche diagnostique pratique des hyperferritinémies	95
Figure 3 : Représentation schématique des différentes causes entraînant une élévation du coefficient de saturation de la transferrine et/ou des taux de ferritine dans les surcharges en fer.....	96

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 185.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

VÉNAT (Laurence). — Les hyperferritinémies : étude rétrospective à propos de 269 cas. — (Directeur de thèse : Docteur Loustaud-Ratti Véronique; 132 f. ; 111 réf. ; 12 tabl. ; 8 graph., 3 fig.).

RESUME :

La ferritinémie étant devenue un dosage biologique, de pratique courante, les internistes sont de plus en plus confrontés au problème du diagnostic d'une hyperferritinémie (HF) (ferritine supérieure à 240 ng/ml chez la femme, et 300 ng/ml chez l'homme).

Nous avons étudié rétrospectivement, sur une période de trois ans, 269 dossiers de médecine interne répondant à ce critère.

Résultats : La moyenne d'âge est de 64 ans. Le sex-ratio est de 1,6. Un syndrome inflammatoire est présent dans 61 % des cas. 18 % des patients ont plusieurs pathologies associées. Les pathologies les plus fréquentes sont les hépatopathies chroniques (HC) (29 %), les pathologies malignes (21 %) et les infections (19 %). Parmi les différentes étiologies étudiées, seules les pathologies cancéreuses sont associées à un taux de ferritine plus élevé ($p < 0,0002$). Parmi les HC, outre la fréquence de l'alcoolisme (18 %) et des hépatites C (22 %), nous soulignons la fréquence des hépatosidéroses dysmétaboliques (HD) (32 %), souvent responsable d'HF modérées, isolées et associées dans plus de 95 % des cas à un syndrome polymétabolique (surcharge pondérale : 62,5 %, dyslipidémie : 68 %, perturbation du métabolisme glucidique : 41 %, hypertension artérielle : 34 %). Le fer sérique et le coefficient de saturation de la transferrine (CS) sont plus élevés dans les HC par rapport aux autres étiologies ($p < 0,001$), alors que la différence n'est pas significative entre les taux de ferritine. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les taux de ferritine, la CRP et le CS.

Conclusion : L'élévation de la ferritine n'a qu'une faible valeur discriminative et témoigne inconstamment d'une réelle surcharge en fer, en particulier dans les HC. Toutefois, l'association d'une ferritine et d'un CS élevés suggère le plus souvent l'existence d'une surcharge en fer.

MOTS CLES :

- Hyperferritinémie.
- Surcharge en fer.
- Ferritine sérique.

JURY : Président : Madame le Professeur VIDAL Elisabeth.
Juges : Monsieur le Professeur PRALORAN Vincent.
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis.
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole.
Membres invités : Madame le Docteur LOUSTAUD-RATTI Véronique.
Monsieur le Docteur VENOT Jacques.