

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
ት.ሃ.ቤ.ት | ት.ዕ.ፀ.ዕ.ት | ት.ሃ.ሮ.ዕ.
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
ት.ዕ.ሊ.ት | ዕ.ፀ.ፀ. ር.ፀ.ር.ሊ | ዕ. ሐ.ሊ.ሐ.ዕ | ጼ.ዕ.
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIQUE DE L'HYPERFERRITINÉMIE AU CHU HASSAN II FÈS.

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ISSAKA AMIDOU RABI

Née le 06/01/1989 à Niamey/Niger

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ANALYSES BIOLOGIQUES MEDICALES

Sous la direction de :

Professeur BENBELLA IMANE

Session : SEPTEMBRE 2024

Dr. Mustapha AIAOUCHE
Professeur de Médecine
CHU Hassan II - Fes
Signature

Dr. Benbella Imane
Prof. Assistante Biochimie
CHU Hassan II - Fes
Signature

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
ትዕረፍት ስድስት ስምዕን ስድስት ስምዕን
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
ትዕረፍት ስድስት ስምዕን ስድስት ስምዕን
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIQUE DE L'HYPERFERRITINÉMIE AU CHU HASSAN II FÈS.

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ISSAKA AMIDOU RABI

Née le 06/01/1989 à Niamey/Niger

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ANALYSES BIOLOGIQUES MEDICALES

Sous la direction de :

Professeur BENBELLA IMANE

Session : SEPTEMBRE 2024

PLAN

LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
I. INTRODUCTION	9
II. RAPPELS.....	11
1. Le Fer.....	12
1.1. La répartition du fer dans l'organisme:	12
1.2. Besoins, apports en fer :.....	13
1.3. Absorption digestive du fer :	15
1.4. Les échanges plasmatiques :	17
1.5. La régulation du métabolisme du fer	19
1.6. Recyclage du fer, érythrophagocytose :	23
2. La Ferritine.....	24
2.1. Structure de la ferritine:.....	24
2.2. Rôle de la ferritine :.....	25
2.3. La synthèse de la ferritine :	25
2.4. La régulation de la ferritine :	27
2.5. Méthodes de dosage :	27
2.6. Variations physiopathologiques :	28
III. PRESENTATION DE L'ETUDE.....	30
IV. MATERIELS ET METHODES	32
1. Type d'étude.....	33
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	33
3. Recueil des données.....	33

PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIQUE DE L'HYPERFERRITINÉMIE AU CHU HASSAN II FÈS.

4. Etude statistique.....	34
5. Dosage de la ferritine au Service de biochimie.....	34
V. RESULTATS	38
1. Epidémiologie :.....	39
1.1- Age :.....	39
1.2- Sexe :.....	39
2. Données cliniques :	40
2.1 – Taux de ferritine.....	40
2.2 – Service demandeur	41
2.3 – Étiologies	42
VI. DISCUSSION.....	45
A. Mécanismes physiopathologiques et étiologies des hyperferritinémies	46
1. Hyperferritinémie avec surcharge viscérale en fer	48
2. Hyperferritinémie sans surcharge viscérale en fer	49
B. Discussion de nos résultats	50
VII. CONCLUSION	54
VIII. RESUME ET ANNEXE	56
RESUME.....	57
ANNEXE 1 :	59
IX. BIBLIOGRAPHIE.....	60

LISTE DES FIGURES

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

Figure 2 : Absorption digestive du fer

Figure 3 : Schéma des échanges plasmatiques en fer.

Figure 4 : Schéma et commentaire de la régulation entéro-hépatocytaire du métabolisme du fer par l'hépcidine HFE et le système IRE/IRP

Figure 5 : Structure de la ferritine

Figure 6 : prélèvements sanguins dans des tubes secs.

Figure 7 : Centrifugeuse « Universal 320 » disponible au service.

Figure 8 : Automate de dosage de la ferritine sérique « ARCHITECT plus i8000 » disponible au service.

Figure 9: Répartition des patients selon le Sexe

Figure 10: Répartition des patients selon le taux de ferritine

Figure 11: Répartition des patients selon le Service demandeur

Figure 12. Répartition des patients ayant une ferritine > 1500ug/L (groupe 3) selon l'étiologie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Valeurs nutritives de quelques aliments usuels.

Tableau II : Apports conseillés en fer en mg

Tableau III. Intervalles de référence de la ferritine selon les Annales de Biologie Clinique

Tableau IV. Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tableau V. Répartition des patients (avec une seule étiologie) selon l'étiologie

Tableau VI. Répartition des patients selon les différentes étiologies multifactorielles

Tableau VII : tableau comparatifs des seuils adoptés pour l'hyperferritinémie par quelques études

Tableau VIII : tableau comparatif des résultats de ferritine de quelques études

Tableau IX. Tableau comparatif des étiologies de certaines études traitant les hyperferritinémies

LISTE DES ABREVIATIONS

H/F : homme/femme

Fe³⁺ : fer ferrique

Fe²⁺ : fer ferreux

DCytB: Duodenal Cytochrome B

HCP1: Heme Carrier Protein 1

HO-1: Hème Oxygénase 1 (HO-1)

IRE/IRP: Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein

FNLT ou NTBI : Fer Non Lié à la Transferrine

FPR : Fer Plasmatique Réactif

TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ;

TFR2 : Récepteur à la Transferrine de type 2 ;

b2MgHFE : complexe bêta-2-microglobuline fixant la protéine HFE ;

DCytB: Duodenal Cytochrome B;

DMT1: Divalent Metal Transporter 1. ;

HCP1: Heme Carrier Protein 1.

STEAP Six Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate

Système Réticulo-Endothélial (SRE),

EPO: Erythropoïétine

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

5'-UTR : 5' Untranslated Transcribed Region

ARN: acide ribonucléique

IRP: Iron binding protéin

IRE : iron responsive element

ARE : antioxidant response element

CHU : Centre hospitalier universitaire

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

CLIA: Technologie de détection par chimiluminescence

RIA : radio-immunologie

IRC : insuffisance rénale chronique

I.INTRODUCTION

L'hyperferritinémie désigne une condition caractérisée par des niveaux anormalement élevés de ferritine dans le sang. La ferritine est une protéine de stockage du fer et toute variation de sa concentration plasmatique reflète généralement l'état des réserves en fer dans l'organisme [1.2].

En effet, si la diminution de la ferritine sérique est un marqueur spécifique de la carence en fer, son augmentation peut être observée dans plusieurs pathologies avec ou sans surcharge en fer notamment rénales, hépatiques et tumorales mais également dans les infections, les maladies rhumatologiques et inflammatoires [3-7].

On parle d'hyperferritinémie lorsque la concentration de ferritine dépasse 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme. Toutefois, les plages de normalité fournies par les laboratoires d'analyses médicales étant larges, le risque étant de méconnaître certaines surcharges réelles en fer [5].

Selon les auteurs, l'hyperferritinémie est régulièrement observée chez les patients avec une prévalence variable de 16 à 46 %. Mais cette dernière peut être influencée par des facteurs génétiques, des maladies chroniques et le mode de vie. Elle varie en fonction des populations et des conditions sous-jacentes, ce qui souligne l'importance d'une évaluation clinique complète pour un diagnostic précis [8].

Cependant, les conditions qui provoquent une élévation du taux de ferritine sérique et l'ampleur de l'élévation dans chaque condition restent floues.

C'est dans cette optique que nous avons entrepris cette étude dont l'intérêt est d'approfondir la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents et de mettre en avant les étiologies impliquées, afin d'assurer des stratégies de prise en charge plus personnalisées.

II. RAPPELS

1. Le Fer

Le fer est un oligoélément vital pour le bon fonctionnement de l'organisme humain. Il est essentiellement présent dans l'hémoglobine des globules rouges, où il joue un rôle crucial dans le transport de l'oxygène. En moyenne, le corps humain contient environ 4 à 5 grammes de fer, dont la majorité (70%) se trouve dans les globules rouges. [9-10]

La quantité de fer apportée par l'alimentation varie de 10 à 20 milligrammes par jour, mais seulement 1 à 2 milligrammes sont absorbés par l'organisme. Malgré cette faible absorption, cette dernière suffit à compenser les pertes quotidiennes, principalement par les pertes digestives, menstruelles chez les femmes, cutanées et urinaires [10].

1.1. La répartition du fer dans l'organisme:

La répartition du fer dans l'organisme se fait en trois secteurs :

- **Le fer circulant**, lié à la transferrine, une protéine de transport.
- **Le fer fonctionnel**, impliqué dans la formation de l'hémoglobine dans la moelle osseuse.
- **Le fer de stockage**, lié à la ferritine principalement dans le foie, ainsi que dans la myoglobine des muscles. [11]

La moelle osseuse concentre environ 20 milligrammes de fer, crucial pour la production efficace de globules rouges. Les macrophages, par la phagocytose des globules rouges âgés, recyclent jusqu'à 30 milligrammes de fer, fournissant ainsi une source interne pour la synthèse de l'hémoglobine. La ferritine agit comme principale réserve de fer, stockant environ 1 gramme, tandis que la myoglobine musculaire en contient environ 300 milligrammes. [11]

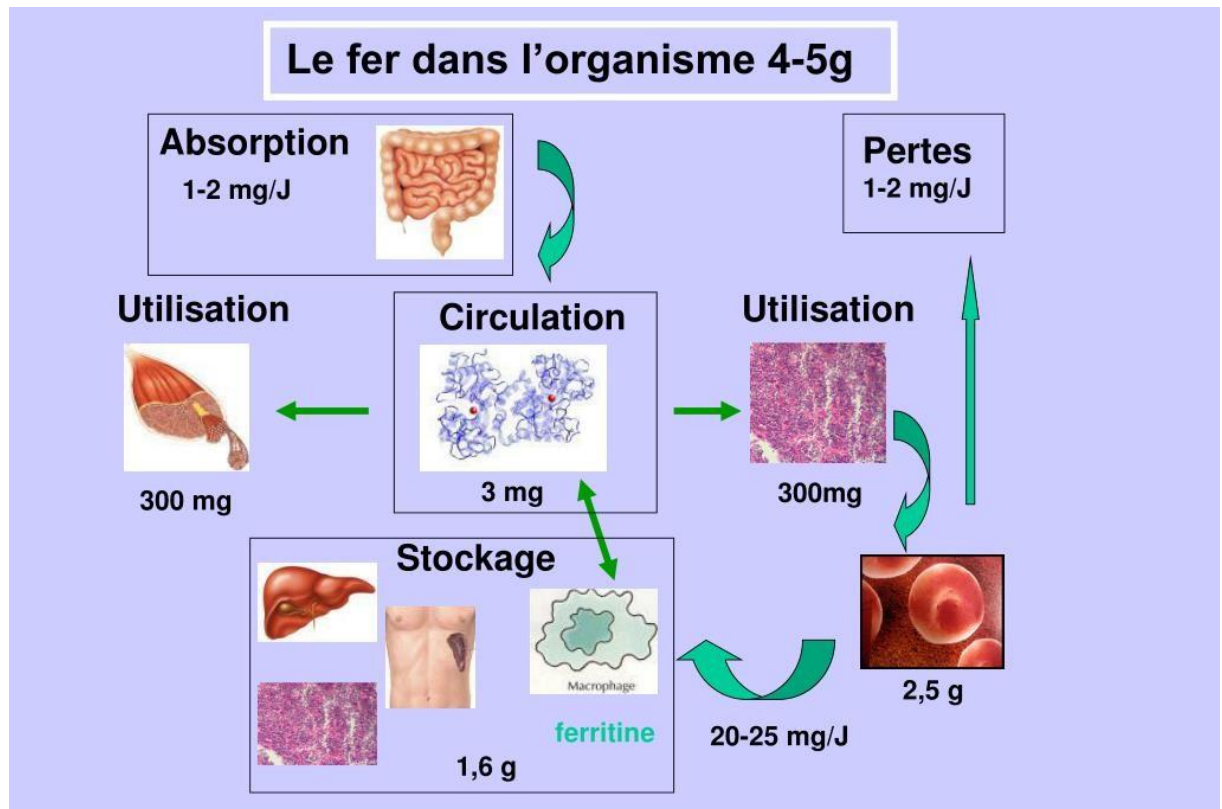


Figure 1 : Le cycle du fer dans l'organisme.

1.2. Besoins, apports en fer [12] :

Hors supplémentation en sels de fer, ce métal est apporté à l'organisme humain principalement sous deux formes : héminique et non héminique. Le fer héminique, présent dans l'hémoglobine et la myoglobine, se trouve dans les viandes rouges, la volaille, le poisson et les fruits de mer, qui contiennent également du fer non héminique. En revanche, le fer non héminique est exclusivement présent dans les fruits séchés, la mélasse, les grains entiers, les légumineuses, les légumes verts, les fruits à coque, les graines, les œufs et les produits laitiers. Notons que les produits laitiers contiennent peu de fer et que le calcium qu'ils renferment peut réduire l'absorption du fer. Le taux d'absorption du fer héminique est généralement de 25 %, pouvant varier entre 15 et 35 %, tandis que l'absorption du fer non héminique est plus faible, environ 5 %, avec des variations de 2 à 20 %.

Tableau I : Valeurs nutritives de quelques aliments usuels.

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

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

Tableau II : Apports conseillés en fer en mg

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

1.3. Absorption digestive du fer :

Le fer, qu'il soit sous forme héminique ou non héminique, est absorbé au niveau du duodénum du tube digestif où il subit des réactions d'oxydo-réduction pour traverser l'épithélium (**Figure 2**).

Le fer non héminique, généralement sous forme insoluble de fer ferrique (Fe^{3+}), a une biodisponibilité moindre que le fer héminique et son absorption dépend en partie de l'acidité gastrique. Dans le milieu digestif, le fer ferrique doit être réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) par le Duodenal Cytochrome B (DCytB), un

processus favorisé par l'acidité. En effet, La présence d'acide ascorbique stabilise le fer ferreux, facilitant ainsi son passage à travers l'épithélium intestinal via le transporteur DMT1, qui étant divalent, permet son passage en compétition avec d'autres nutriments pouvant diminuer son absorption.

Le fer héminique, quant à lui, est capté par l'Heme Carrier Protein 1 (HCP1) à la surface apicale des cellules épithéliales intestinales. Il est ensuite libéré de l'hème par l'Hème Oxygénase 1 (HO-1) pour entrer sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) dans le cytoplasme des cellules intestinales. [13]

Dans le cytoplasme intestinal, le fer ferreux peut être stocké dans la ferritine, rejoindre d'autres sites d'utilisation pour la formation de l'hémoglobine ou augmenter les réserves de fer, ou rester dans le pool intracellulaire de fer. Ce pool, à concentration physiologique, régule la signalisation cellulaire via l'hepcidine et la transcription des gènes impliqués dans le transport et le stockage du fer (système IRE/IRP).

Une concentration élevée de fer libre, appelée Fer Non Lié à la Transferrine (FNLT ou NTBI) peut être toxique, au-delà d'un certain seuil de saturation de la transferrine [11]. Physiologiquement, une fraction inférieure à 5 % de ce FNLT est tolérée. Au-delà d'un certain seuil, le FNLT évolue en Fer Plasmatique Réactif (FPR), entraînant la production de radicaux libres et la sidération des sites de stockage du fer [13,14]. En outre, le FNLT peut favoriser la prolifération microbienne et accroître la sensibilité aux infections. [6]

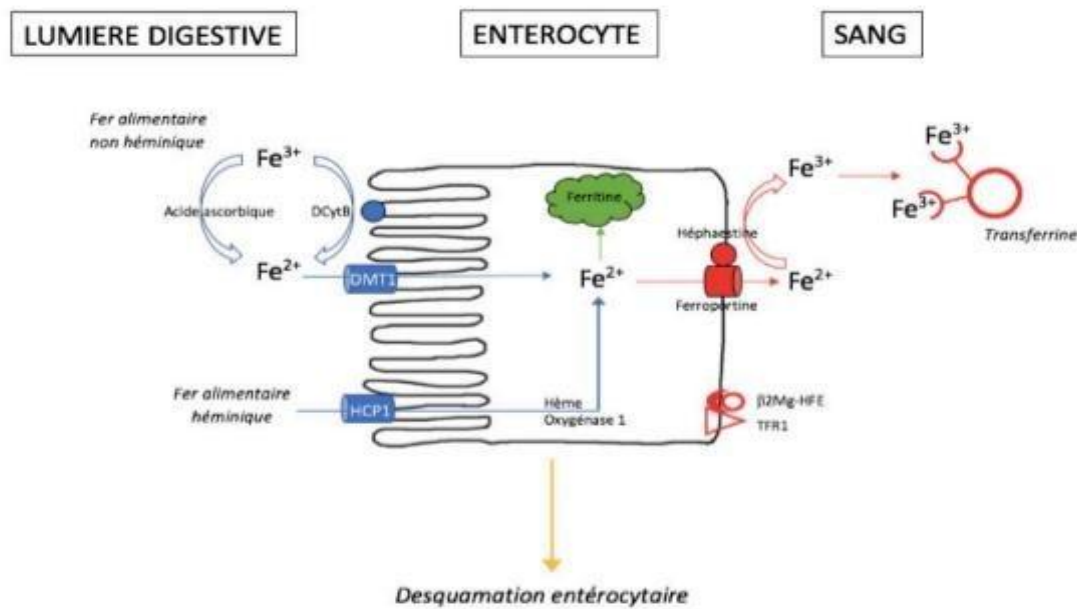


Figure 2 : Absorption digestive du fer

TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ; TFR2 : Récepteur à la Transferrine de type 2 ; b2MgHFE : complexe bêta-2-microglobuline fixant la protéine HFE ; DCyB : Duodenal Cytochrome B ; DMT1 : Divalent Metal Transporter 1. ; HCP1 : Heme Carrier Protein 1.

1.4. Les échanges plasmatiques [10,15] : (Figure 3)

Pour rejoindre la circulation sanguine, le fer ferreux (Fe^{2+}) traverse le pôle basal de l'entérocyte grâce à la ferroportine, une protéine transmembranaire également présente dans les macrophages et les hépatocytes. Une fois dans la circulation, l'héphaestine oxyde le fer ferreux en fer ferrique, permettant à ce dernier de se lier à la transferrine, une protéine de transport plasmatique. La transferrine peut transporter jusqu'à deux ions ferriques, et les échanges entre les cellules de stockage et les cellules utilisatrices sont constants, avec 15 à 25 transports par jour, ce qui explique les variations nyctémérales du fer sérique, atteignant un minimum à minuit et un maximum à midi. [15]

Une fois arrivés à la cellule utilisatrice, les ions ferriques liés à la transferrine se fixent au récepteur à la Transferrine de type 1 (TFR1) et subissent une réaction d'oxydation par une métallo réductase de la famille

STEAP. Les ions ferriques libérés de la transferrine sont réduits en ions ferreux pour entrer dans la cellule. Dans la cellule, le fer ferreux rejoint le pool intracellulaire de fer pour être stocké dans la ferritine ou rejoindre le secteur circulant plasmatique lié à une autre molécule de transferrine, afin de rejoindre d'autres sites d'utilisation. [10,15]

Au niveau hépatocytaire et macrophagique, l'oxydation des ions ferreux à leur sortie vers le plasma est réalisée par la céruloplasmine, et non par l'héphaestine. [10,15]

Outre le fer absorbé par l'alimentation, le fer provenant d'autres sites de stockage, notamment de la ferritine hépatocytaire et macrophagique, peut rejoindre la circulation sanguine par le biais du Récepteur à la Transferrine de type 1 (TFR1), modulé par la protéine HFE. [10,15]

Concernant la réserve de fer, celui-ci est stocké sous forme de ferritine dans le cytosol, principalement des hépatocytes et des cellules du Système Réticulo-Endothélial (SRE), comme les macrophages spléniques et les cellules de Küpffer du foie. À un degré moindre, le fer peut également être stocké sous forme d'hémosidérine dans les cellules de Küpffer du foie, mais cette forme de fer est moins facilement mobilisable [10,15].

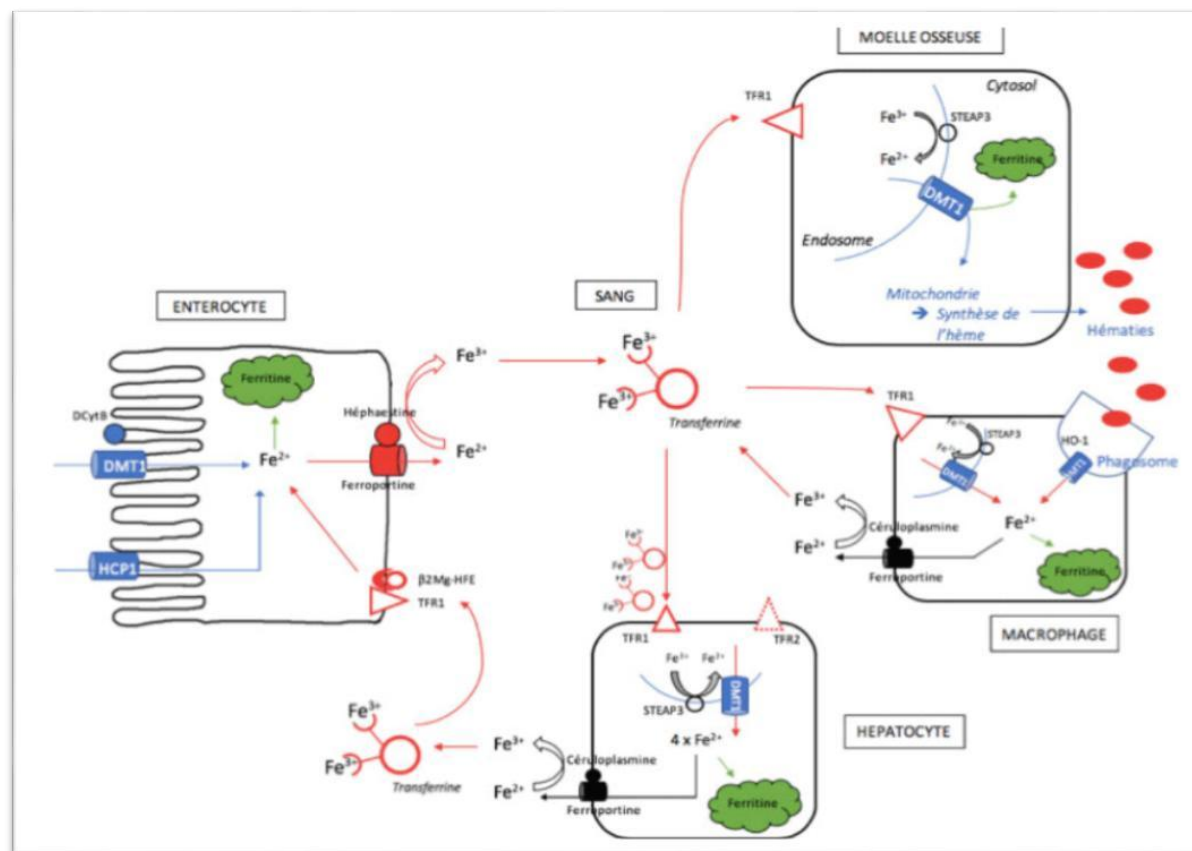


Figure 3 : Schéma des échanges plasmatiques en fer.

TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ; TFR2 : Récepteur à la Transferrine de type 2 ; b2Mg-HFE : complexe bêta-2-microglobuline fixant la protéine HFE ; DMT1 : Divalent Metal Transporter 1 ; STEAP3 : Six Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate ; HO-1 : Hème-Oxygénase 1.

1.5. La régulation du métabolisme du fer

La régulation du métabolisme du fer est un domaine en constante évolution, avec la découverte continue de nouvelles protéines impliquées dans sa régulation. Depuis les années 2000, l'hepcidine est reconnue comme une molécule clé dans ce processus. D'autres molécules ont également été identifiées, telles que l'érythroferrone en 2014, qui régule la synthèse de l'hepcidine. Actuellement, on identifie trois principaux mécanismes de régulation du métabolisme du fer : [10]

- L'hepcidine, considérée comme une hormone régulatrice, agit en régulant l'activité de la ferroportine, présente dans les entérocytes, les hépatocytes et les macrophages.
- Le couple HFE-TFR2 au niveau hépatocytaire, dont l'interaction favorise l'augmentation de la synthèse d'hepcidine.
- Le système transcriptionnel IRE/IRP, qui régule la transcription des différents acteurs impliqués dans le métabolisme du fer.

a. L'hepcidine :

L'hepcidine, synthétisée par le foie, est régulée par la concentration en fer intracellulaire, le facteur érythroïde (EPO) et l'inflammation [16]. En cas d'excès de fer à l'intérieur des hépatocytes, l'hepcidine est produite, exerçant alors un rétrocontrôle négatif sur l'activité de la ferroportine. L'hepcidine se lie à la ferroportine, ce qui induit son internalisation et sa dégradation. Il est important de noter que la ferroportine est également présente au niveau des macrophages et qu'elle est également sensible à l'hepcidine [16]. Ainsi, une augmentation de l'hepcidine entraîne une diminution du taux de fer sérique en réduisant son excrétion plasmatique, ce qui entraîne à son tour une augmentation de la ferritine par la séquestration du fer dans le cytoplasme des cellules [17].

b. Le couple HFE-TFR2

Le couple HFE-TFR2 participe également à la régulation du métabolisme du fer via une interaction entre la protéine HFE et TFR1 au niveau entéro-hépatocytaire et macrophagique, et avec TFR2 uniquement au niveau hépatocytaire. Cette régulation est modulée par la présence d'holotransferrine, qui guide la fixation de la protéine HFE sur TFR1 ou TFR2 en fonction de la concentration intracellulaire en fer [11] :

- Lorsque la concentration en fer est basse, la protéine HFE se lie à TFR1, augmentant ainsi l'absorption intestinale du fer en réprimant la synthèse d'hepcidine.

- Lorsque la concentration en fer augmente, l'holotransferrine se lie à TFR1, libérant ainsi la protéine HFE qui se fixe alors sur TFR2 au niveau hépatocytaire, stimulant ainsi la synthèse hépatique d'hepcidine. Cependant, le mécanisme exact par lequel le couple HFE/TFR2 intervient dans la synthèse de l'hepcidine n'est pas encore entièrement compris. Il est donc clair qu'une mutation de la protéine HFE, comme dans l'hémochromatose génétique de type 1, entraînera une perte de régulation de l'absorption intestinale du fer, conduisant à une accumulation excessive de fer due à un passage transmembranaire excessif.

c. Le système Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein (IRE/IRP) [11] :

Le système (IRE/IRP) joue un rôle crucial dans le contrôle du métabolisme du fer en régulant la transcription des ARNm de différentes molécules impliquées dans le transport et le stockage du fer, telles que DMT1, le Récepteur à la Transferrine, la ferroportine, la ferritine et l'ALA synthase (responsable de la biosynthèse de l'hème des globules rouges). Ce processus de régulation est sensible à la concentration intracellulaire en fer et conduit finalement à une diminution de l'absorption du fer au niveau du système digestif.

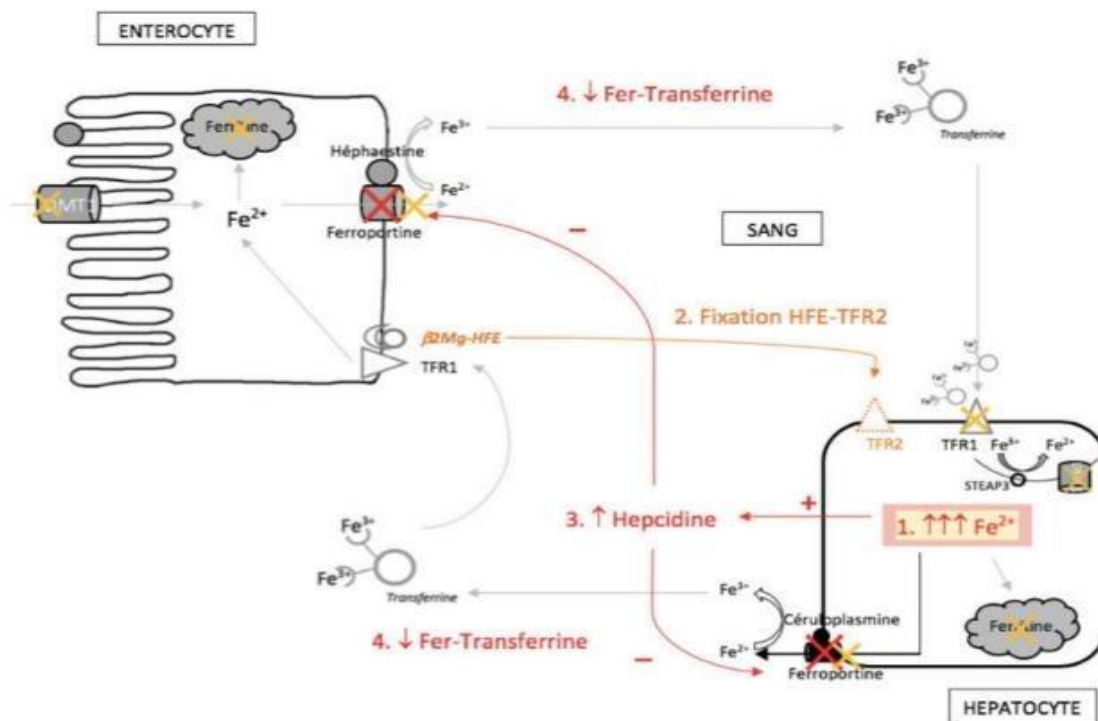


Figure 4 : Régulation entéro-hépatocytaire du métabolisme du fer par l'hépcidine HFE et le système IRE/IRP

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

1.6. Recyclage du fer, érythrophagocytose :

Pour être réutilisé, le fer présent à l'intérieur des globules rouges, qui constitue la majeure partie du fer de l'organisme, subit un processus de recyclage. Les macrophages phagocytent les globules rouges en fin de vie, principalement dans la pulpe rouge de la rate, et libèrent ensuite le fer récupéré. Les globules rouges vieillissants présentent des caractéristiques telles que l'externalisation de la phosphatidylsérine à leur surface, une peroxydation des lipoprotéines membranaires due au stress oxydatif, une perte des résidus sialiques et la formation de nouveaux antigènes de sénescence. Une fois phagocytées par les macrophages, ces globules rouges sont dégradés dans les compartiments lysosomaux.

L'hème est décomposé en fer, en bilirubine et en monoxyde de carbone par un complexe enzymatique composé de la NADPH cytochrome C réductase, de l'hème oxygénase-1 et de la biliverdine réductase [18]. Le mécanisme exact par lequel le fer est libéré dans le cytosol des macrophages n'est pas entièrement compris, mais il pourrait impliquer un mécanisme passif ou un transfert actif via un transporteur tel que DMT1.

Une fois dans le cytosol, le fer est exporté dans le sang par la ferroportine puis se lie à la transferrine après avoir été oxydé par la céruléoplasmine [19]. Environ 90 % des globules rouges vieillissants sont éliminés par les macrophages tissulaires, tandis que les 10 % restants subissent une hémolyse intravasculaire. L'hémoglobine libérée se lie à l'haptoglobine, formant un complexe reconnu par les macrophages et les hépatocytes [20].

La majeure partie du fer lié à l'hémoglobine peut être recyclé, et lors de la mort des globules rouges, le fer contenu dans leur hémoglobine est relâché et stocké sous forme de ferritine dans les macrophages [17]. Ces derniers redistribuent ensuite le fer en fonction des besoins, principalement aux érythroblastes en maturation [6].

2. La Ferritine

2.1. Structure de la ferritine:

La ferritine est la principale protéine responsable du stockage du fer dans l'organisme. Présente dans les tissus et le plasma, elle permet une libération rapide du fer lorsque cela est nécessaire. Cette métalloprotéine est un hétéropolymère constitué de deux sous-unités, H et L. La sous-unité H facilite l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, tandis que la sous-unité L contribue à la formation du noyau ferrique. Les gènes correspondant à ces sous-unités se trouvent sur les chromosomes 11 et 19. [12]. La ferritine est composée d'une enveloppe protéique appelée apoferritine, qui entoure une cavité centrale destinée à stocker le fer sous forme d'oxyde ferrique hydraté associé à des ions phosphate. Une molécule de ferritine peut contenir jusqu'à 4000 atomes de fer. Au-delà de cette quantité, la coque protéique commence à se dégrader et le noyau de fer se transforme en hémossidérine, une forme insoluble et non mobilisable du fer [21].

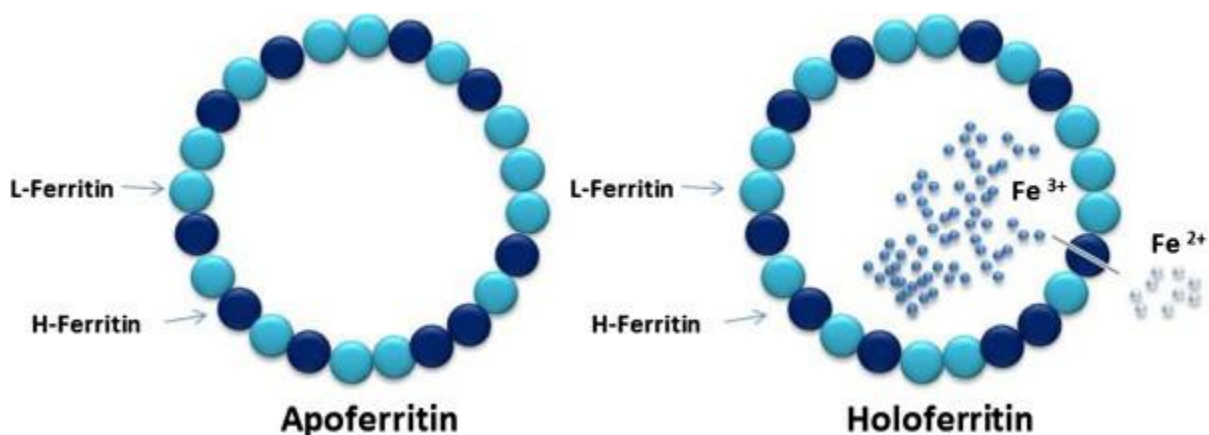


Figure 5 : Structure de la ferritine

2.2. Rôle de la ferritine :

Les rôles de la ferritine sont multiples :

- Le stockage du Fer: la ferritine stocke le fer sous une forme non toxique et bio disponible, empêchant ainsi le fer libre d'interagir avec d'autres molécules et de causer des dommages oxydatifs. Elle agit comme une réserve de fer, accessible lorsque le corps en a besoin pour la production de globules rouges, la synthèse de l'ADN et d'autres processus métaboliques. [22].
- La régulation de l'absorption du fer : la concentration de ferritine influence l'absorption intestinale du fer. Des niveaux élevés de ferritine signalent une suffisance en fer, réduisant ainsi l'absorption intestinale du fer. Elle contribue à maintenir l'équilibre du fer dans l'organisme, en stockant l'excès de fer absorbé et en le libérant lorsque les niveaux sont bas. [22].
- Protection contre le stress oxydatif : en stockant le fer de manière sécurisée, la ferritine empêche le fer libre de catalyser la formation de radicaux libres, protégeant ainsi les cellules des dommages oxydatifs. [23].
- Rôle dans l'immunité et l'inflammation: les niveaux de ferritine augmentent en réponse à l'inflammation, ce qui aide à moduler la réponse immunitaire et à protéger contre les infections. La ferritine est également utilisée comme marqueur clinique pour évaluer l'inflammation et les maladies chroniques, comme l'arthrite rhumatoïde et les infections aiguës. [24].
- Indicateur clinique et diagnostique : Les niveaux de ferritine dans le sang sont utilisés pour diagnostiquer des conditions telles que la carence en fer, la surcharge en fer, et les maladies inflammatoires. Ils permettent également de suivre l'efficacité des traitements pour des conditions comme l'hémochromatose et les anémies. [25].

2.3. La synthèse de la ferritine :

La ferritine est principalement produite par le foie et également par les macrophages. Elle se trouve dans le cytosol des globules rouges, des leucocytes, des hépatocytes et d'autres cellules des organes vitaux, ainsi que dans les cellules du système réticulo-endothélial. La ferritine plasmatique, qui est sécrétée par les hépatocytes sous forme d'apoferritine non chargée, ne participe pas au transport du fer et reste dans le système vasculaire pour une période très courte, généralement moins de 30 minutes [21]. Les principales étapes de la synthèse de la ferritine sont : [1, 2, 16, 22]

- **Transcription du gène de la ferritine**

La synthèse de la ferritine commence par la transcription de son gène, situé dans l'ADN du noyau de la cellule. Ce processus est régulé par les niveaux de fer disponibles dans la cellule.

- **Formation de l'ARNm**

L'ARN messenger (ARNm) est transcrit à partir de l'ADN et subit diverses modifications post-transcriptionnelle, telles que l'ajout de la coiffe en 5' et la polyadénylation en 3'.

- **Transport de l'ARNm**

L'ARNm mature est transporté hors du noyau vers le cytoplasme, où il est traduit en protéine par les ribosomes.

- **Traduction de l'ARNm**

La traduction de l'ARNm en ferritine se fait par les ribosomes dans le cytoplasme. La régulation de cette étape est particulièrement importante et est influencée par les niveaux de fer via des protéines régulatrices du fer (IRPs) qui se lient à des séquences spécifiques de l'ARNm appelées éléments de réponse au fer (IREs).

- **Assemblage de la ferritine**

Une fois traduite, la ferritine se forme en complexe multimérique. La ferritine est constituée de 24 sous-unités de deux types : les chaînes H (heavy)

et les chaînes L (light). L'assemblage de ces sous-unités forme une structure sphérique capable de stocker jusqu'à 4500 ions de fer sous forme de Fe^{3+} .

- **Stockage du fer**

La ferritine stocke le fer sous une forme non toxique et bio-disponible pour la cellule. Le fer est transporté sous forme d'ions Fe^{2+} et oxydé en Fe^{3+} à l'intérieur de la ferritine. Cette capacité de stockage permet de réguler les niveaux de fer et de prévenir les dommages oxydatifs causés par des excès de fer libre.

2.4. La régulation de la ferritine :

L'expression des gènes qui codent pour la ferritine est régulée par un mécanisme de régulation post-transcriptionnelle qui implique une structure en forme d'épingle à cheveux appelée IRE [26]. Cette structure est localisée dans la région 5'-UTR de l'ARN messager de la ferritine. En cas de déficit en fer, les protéines de régulation du fer, appelées IRP, se lient à l'IRE, bloquant ainsi la traduction de l'ARN messager en protéine. Par ailleurs, la synthèse de la ferritine est également régulée au niveau transcriptionnel par un élément appelé réponse antioxydante (ARE), présent dans la partie 5'-UTR des gènes des sous-unités L et H de la ferritine [27].

2.5. Méthodes de dosage :

Les méthodes utilisées pour mesurer le niveau de ferritine dans le sang comprennent l'immuno-enzymologie, qui repose sur la réaction anticorps-antigène, et la radio-immunologie, qui utilise l'iode 125. La ferritine est répertoriée sous le code B25 [13]. La ferritine plasmatique, couramment mesurée en clinique, est principalement composée de sous-unités L et ne reflète qu'indirectement les réserves de fer dans les tissus, car elle contient peu de fer en réalité. En plus du dosage standard de la ferritine sérique, il existe deux autres tests plus spécifiques : la ferritine glycosylée et la ferritine érythrocytaire [5,6]. La ferritine glycosylée offre une mesure plus précise de

la ferritine sérique, reflétant le fer stocké par les macrophages du système réticulo-endothélial, qui représente 60 à 80% de la ferritine sérique. La ferritine non glycosylée, quant à elle, provient de la lyse cellulaire, constituant 20 à 40% de la ferritine sérique.

La ferritine érythrocytaire, qui mesure le fer stocké dans les globules rouges et dépend de la synthèse de l'hémoglobine, est avantageuse car elle n'est pas affectée par les processus inflammatoires.

Cependant, ces deux tests ne sont généralement pas recommandés en première ligne.

Le dosage de la ferritine :

- ✓ Se réalise à partir d'un échantillon de sang prélevé dans un tube sec.
- ✓ Ne nécessite pas que le patient soit à jeun avant le prélèvement.
- ✓ N'est pas affecté par les variations journalières du cycle nyctéméral.
- ✓ Doit être effectué au moins 8 jours après une transfusion sanguine et après l'arrêt de tout traitement de supplémentation en fer.

2.6. Variations physiopathologiques :

La mesure de la ferritine dans le sang n'est pas affectée par les variations nyctémérales, contrairement au fer sérique, mais les résultats peuvent varier d'un laboratoire à un autre. Cette variabilité est due aux différents kits d'anticorps utilisés dans les méthodes immunoenzymatiques, qui dépendent des marques choisies par chaque laboratoire [6]. Pour un suivi cohérent, il est donc recommandé de réaliser les analyses sanguines dans le même laboratoire autant que possible.

En plus des méthodes de dosage, les niveaux de ferritine peuvent varier physiologiquement selon le sexe, l'âge, la grossesse et l'activité sportive. Chez les femmes, les menstruations peuvent entraîner une baisse de ferritine due à la perte de sang. Pendant la grossesse, les niveaux de ferritine peuvent diminuer dès le deuxième trimestre en raison de l'augmentation du volume sanguin et de l'épuisement des réserves de fer. Après la ménopause, les niveaux de ferritine tendent à augmenter progressivement en raison de

l'absence de menstruations [28]. Chez les sportifs, la ferritine peut également baisser, en particulier si le fer stocké est utilisé pour augmenter la production de globules rouges en réponse à un besoin accru d'oxygénation, comme lors de l'exercice en altitude [29].

Les valeurs physiologiques de référence sont spécifiées dans le **tableau III**.

Tableau III. Intervalles de référence de la ferritine selon les Annales de Biologie Clinique [30].

FEMMES	20-200ug/L
HOMMES	30-300ug/L
NOUVEAUX NES	50-400ug/L
1 ^{er} MOIS	90-600ug/L
3 ^{ème} MOIS	40-250ug/L
6 ^{ème} MOIS	15-100ug/L

Les valeurs de ferritine inférieures à la normale sont généralement associées à une carence en fer.

III. PRESENTATION DE L'ETUDE

L'hyperferritinémie est un marqueur biologique fréquemment observé en clinique, souvent indicatif d'un large éventail de conditions pathologiques.

Nous avons mené une étude rétrospective chez 2518 patients du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, présentant une hyperferritinémie ($>300\mu\text{g/l}$).

L'objectif de cette étude est :

- Rappeler et préciser la physiopathologie et les différents mécanismes de survenue de l'hyperferritinémie
- Etablir le profil épidémiologique et étiologique de l'hyperferritinémie chez les patients consultant au Centre Hospitalo-Universitaire Hassan II de Fès.

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, réalisée au sein de l'unité de biochimie du CHU Hassan II de Fès et étalée sur une période de 04 ans allant de Janvier 2019 à Décembre 2022.

Durant cette période, toutes les demandes de dosage de ferritine plasmatique acheminées au laboratoire ont été recueillies.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

❖ Critères d'inclusion :

Durant cette période nous avons recruté tous les patients ayant bénéficié d'un dosage de ferritine sérique au sein du laboratoire de biochimie par techniques immunochimiques.

Seuls les patients ayant des valeurs de ferritine sérique $> 300\mu\text{g/l}$ ont été retenus.

❖ Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients ayant une ferritinémie $< 300\mu\text{g/l}$
- Les Doublons
- Les patients sans renseignements cliniques

3. Recueil des données

Les données des patients ont été recueillies à partir de leurs fiches patientes ainsi que du système hospitalier (hosix) du CHU Hassan II de Fès en utilisant la fiche d'exploitation (**Annexe1**).

Nos patients ont été divisés en 3 groupes en fonction du taux de ferritine sérique :

- Groupe 1 : comprend les patients ayant une ferritinémie modérément élevée $<1000 \mu\text{g/l}$;
- Groupe 2 : comprend ceux ayant une ferritinémie très élevée comprise entre 1000 et 1500 $\mu\text{g/l}$ et
- Groupe 3 : comprend ceux ayant une hyperferritinémie majeure $>1500 \mu\text{g/l}$.

4. Etude statistique

Pour l'étude statistique, nous avons reporté toutes les données sur tableau Excel et nous avons utilisé le logiciel SPSS 17.0. Les variables qualitatives de notre étude ont été exprimées en pourcentage et en effectif, alors que les variables quantitatives en moyennes $\pm$ écart type et médianes.

5. Dosage de la ferritine

➤ Phase pré-analytique :

Un échantillon de sang veineux est prélevé avec un garrot au pli du coude et recueilli dans un tube sec, puis centrifugé afin de séparer les différents constituants sanguins.

Avant utilisation, vérifier l'absence de bulles, de fibrine, de globules rouges ou d'autres particules en suspension.

Si le dosage est effectué plus de 24 heures après le prélèvement, séparer le sérum du culot et le conserver entre 2°C et 8°C pendant un maximum de 7 jours, ou le congeler à une température inférieure ou égale à -10°C pendant 12 mois.

Si les échantillons sont expédiés, ils doivent être congelés sur de la carboglace après séparation du sérum du caillot.



Figure 6 : prélèvements sanguins dans des tubes secs.



Figure 7 : Centrifugeuse « Universal 320 » disponible au service.

➤ **Méthode de dosage :**

Le dosage de la ferritine a été réalisé sur l'ARCHITECT *c8000*. C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination quantitative de la ferritine sérique dans le sérum humain, utilisant la technique immunologique micro-particulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosages flexibles, appelés Chemiflex.

Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-ferritine sont mis en présence. La ferritine présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-ferritine. Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-ferritine marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Les solutions de réactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel ; la réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unité relative de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de ferritine présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT *c8000*.

Les valeurs normales de la ferritine sont comprises entre 30 et 300ug/L chez l'homme ; et entre 20 et 200ug/L chez la femme [31].



Figure 8 : Automate de dosage de la ferritine sérique « ARCHITECT plus c8000 » disponible au service.

V. RESULTATS

Sur 26372 ferritines dosées durant notre période, 2518 avaient des valeurs supérieures ou égales à 300 µg/l, ce qui correspond à un pourcentage de 09.55 %.

1. Epidémiologie :

1. 1- Age :

L'âge moyen des patients était de 51 ans (écart type =20 ans).

179 patients (7.11%) avaient < 18 ans; 223 patients (8.86%) avaient entre 18 et 30 ans; 1107 patients (43.96%) entre 30 ans et 60 ans et 1009 patients (40.07%) avaient plus de 60 ans (**Tableau IV**).

Tableau IV. Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranches d'âge Effectifs	< 18 ans	[18ans-30ans[	[30ans-60ans]	>60ans
Nombre	179	223	1107	1009
Pourcentage (%)	7.11	8.86	43.96	40.07

1.2- Sexe :

L'étude de la répartition des cas selon le sexe a montré que 1273 étaient de sexe féminin soit

50.56%, alors que 1245 étaient des hommes soit 49.44%. Le sex-ratio H/F était 0.97 (**Figure 9**).

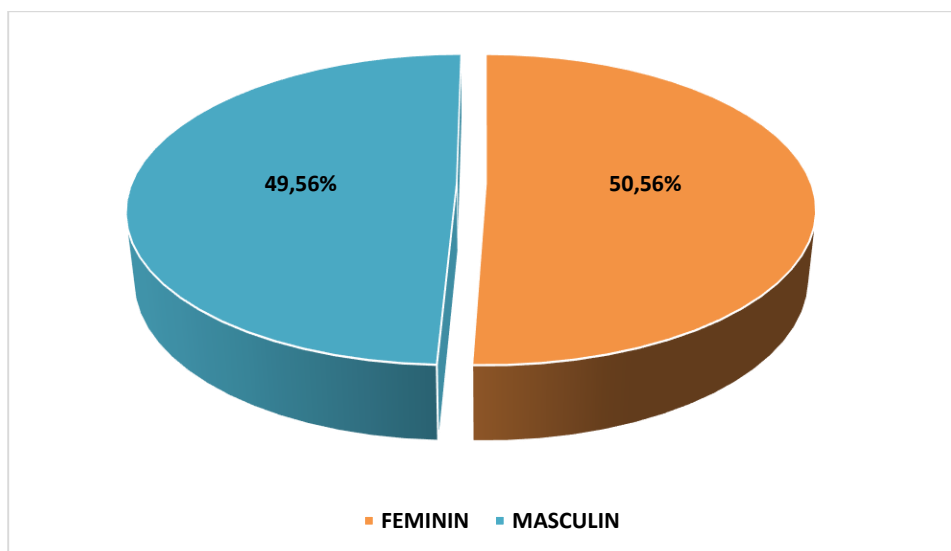


Figure 9: Répartition des patients selon le Sexe

2. Données cliniques :

2.1 – Taux de ferritine

La valeur moyenne de ferritine était de 1147 $\mu\text{g/l}$ avec un écart type de 1067.55. Parmi les patients 63.31% (n=1594) avaient une ferritine modérément élevée $<1000 \mu\text{g/l}$ (Groupe1) ; 16.44% (n=414) avaient une ferritine très élevée comprise entre 1000 et 1500 $\mu\text{g/l}$ (Groupe2) ; et 20.25% (n=510) avaient une ferritine majeure $>1500 \mu\text{g/l}$ (Groupe3). (**Figure 10**).

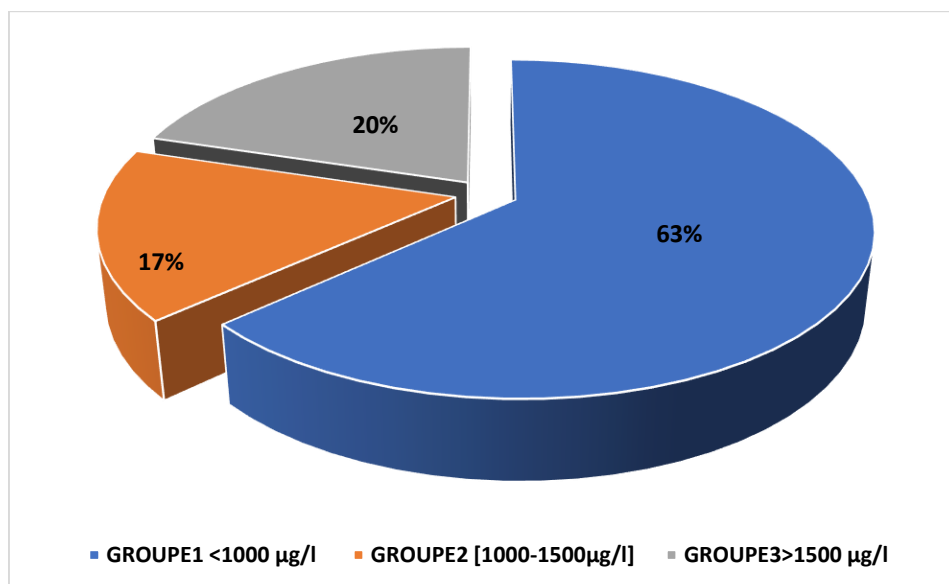


Figure 10: Répartition des patients selon le taux de ferritine

La médiane des patients ayant une ferritine majeure >1500 µg/l (**Groupe3**) était de 2330,5 µg/l avec des extrêmes allant de 1504 à 9574 µg/l.

2.2 – Service demandeur

Plus de la moitié des patients provenait du service de néphrologie avec un taux de 65.44% (n =1648), 10.72% de médecine interne et d'oncohématologie (n =270), 10.72% de réanimation (n =270), 2.86% de pédiatrie (n =72), 2.26% de gastrologie (n =57). Les services de cardiologie et d'endocrinologie avaient respectivement 1.67% (n =42) et 1.63% (n =41) et le reste (3.39%) provenait de divers autres services.

A noter que les services de chirurgie étaient représentés à 1.31% (n =33). (**Figure 11**)

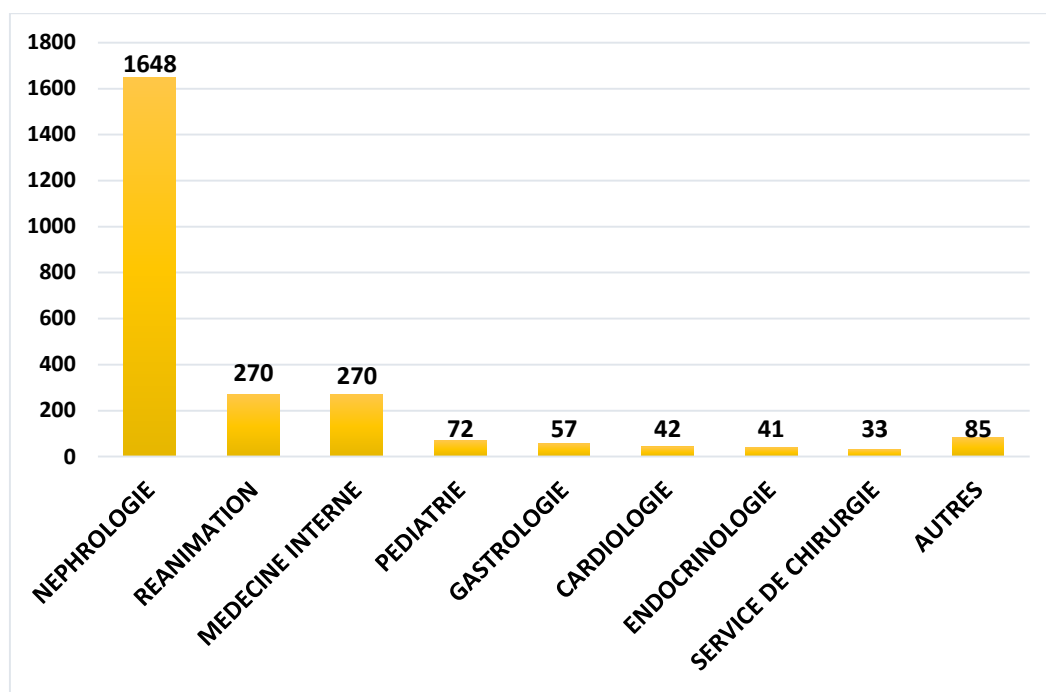


Figure 11: Répartition des patients selon le Service demandeur

2.3 – Étiologies

Nous avons constaté que sur les 2518 patients, 2341 avaient une seule étiologie alors que 177 avaient une étiologie multifactorielle (>1 pathologie).

Ainsi chez les patients avec une seule pathologie (2341), la majeure partie des hyperferritinémies était associée à des néphropathies qui représentaient 66.46 % (n=1556) des étiologies ; 15.25% (n=357) ont été retrouvées dans un contexte infectieux et 12,13% (n=284) étaient liées à des pathologies malignes (hémopathies et tumeurs solides). Ensuite par ordre de fréquence les maladies de système avec 2.35% ; les pathologies métaboliques avec 1.15% ; les cardiopathies avec 1.03% et les hépatopathies avec 0.73%. (Tableau V)

Tableau V. Répartition des patients (avec une seule étiologie) selon l'étiologie

Effectifs	Nombre	Pourcentage
Pathologies		
Néphropathies	1556	66.46
Infections	357	15.25
Malignes	284	12.13
Maladies de système	55	2.35
Métaboliques	27	1.15
Cardiopathies	24	1.03
Hépatopathies	17	0.73
Autres	21	0.90

Parmi les 177 patients ayant plus d'une étiologie, les pathologies associées sont représentées dans le **tableau VI**.

Tableau VI. Répartition des patients selon les différentes étiologies multifactorielles

Effectifs	Nombre
Pathologies Multifactorielles	
Néphropathie/Métabolique	50
Néphropathie/Cardiopathie	45
Néphropathie/Maladies de système	27
Néphropathie/Infection	17
Néphropathie/Maligne	15
Néphropathie/ Métaboliques	9
Néphropathie/Cardiopathie/Métabolique	6
Autres	6

Chez les 510 patients qui avaient une ferritine majeure $>1500 \mu\text{g/l}$ (**Groupe3**), les étiologies étaient successivement représentées par les néphropathies, les pathologies malignes, les infections, les maladies du système, les cardiopathies avec respectivement 60.39% ; 17.65% ; 17.25% ; 4.90% ; 1.56%. (**Figure 12**)

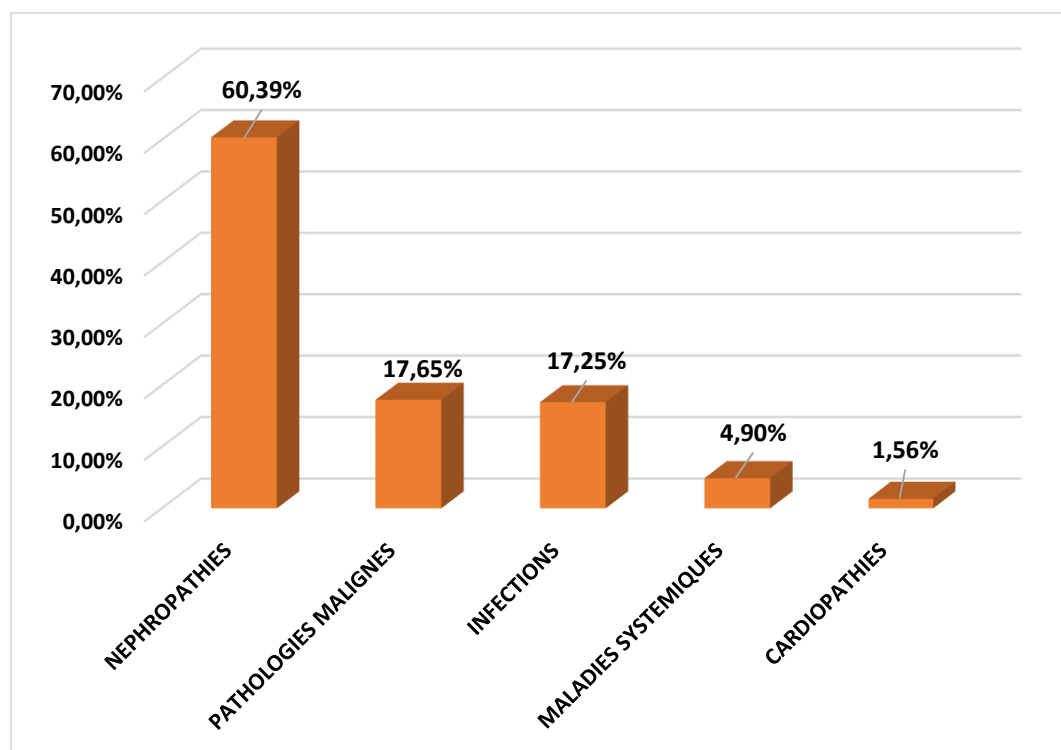


Figure 12. Répartition des patients ayant une ferritine $> 1500\mu\text{g/L}$ (groupe 3) selon l'étiologie.

VI. DISCUSSION

A. Mécanismes physiopathologiques et étiologies des hyperferritinémies

Alors que la quantité de ferritine est principalement régulée par le pool de fer intracellulaire, elle est également régulée par divers stimuli, tels que les cytokines, les facteurs de croissance, les hormones, le stress oxydatif et l'hypoxie. Plusieurs études ont également démontré qu'un grand nombre de pathologies (inflammation, troubles de l'immunité, cancers...) peuvent être à l'origine de la variation de la ferritine [32]. L'hyperferritinémie est considérée dans la littérature comme étant pathologique [7]. Pour autant son augmentation ne signifie pas forcément qu'il existe une surcharge en fer.

Pour rappel, l'hyperferritinémie peut survenir pour trois raisons principales :

- Lyse cellulaire importante: Principalement hépatique et musculaire, cette lyse libère la ferritine intracellulaire dans le plasma.
- Diminution de la synthèse d'hépcidine: Cette diminution entraîne une augmentation de l'absorption digestive du fer et l'accumulation de réserves de ferritine, principalement dans les tissus.
- Augmentation de la synthèse de la ferritine : Induite par des facteurs tels que l'alcool, l'inflammation, la surcharge en fer ou des anomalies génétiques.

Ainsi, les étiologies de l'hyperferritinémie peuvent être classées en deux catégories : avec ou sans surcharge viscérale [14,33].

Attention toutefois à ne pas confondre hyperferritinémie et surcharge en fer : bien que la ferritine soit un reflet indirect des réserves de fer de l'organisme, une augmentation de sa concentration ne témoigne pas systématiquement d'une surcharge viscérale en fer [14]. Voici quelques exemples illustrant cette distinction :

- En cas de cytolysse, la ferritinémie est augmentée en raison de la libération de ferritine tissulaire dans le plasma, sans surcharge

parenchymateuse en fer. Les mécanismes de régulation empêchent généralement la saturation de la transferrine.

- Dans les rares cas d'atransferrinémie, la capacité de saturation de la transferrine (CST) sera effondrée car le transporteur de fer (transferrine) est inexistant. Le fer provenant de l'absorption digestive ou du turn-over des globules rouges s'accumule dans les ferritines tissulaires, provoquant une surcharge parenchymateuse en fer par dépassement des capacités de stockage.
- Dans le cas d'une hémochromatose de type 1 avec mutation de la protéine HFE, la régulation de l'absorption digestive du fer est défectueuse, entraînant une augmentation de l'absorption digestive du fer et son passage plasmatique via la ferroportine en raison d'une hepcidino-déficience. La concentration en fer plasmatique augmente, dépassant les capacités de fixation de la transferrine et formant un pool labile de fer très réactif avec une forte affinité pour les parenchymes, créant ainsi une surcharge viscérale en fer.

De même, le coefficient de saturation de la transferrine (CST) devra être apprécié en fonction du fer sérique et de la transferrinémie. Un CST peut être augmenté par une hypersidérémie (ex. surcharges transfusionnelles), ou par une hypotransferrinémie (ex. syndromes néphrotiques, malabsorptions intestinales, insuffisances hépatocellulaires). [14,33]

Donc ce n'est ni la valeur de l'hyperferritinémie ni la valeur du CST qui déterminent une surcharge viscérale en fer, mais le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Ce dernier permettra de déterminer la surcharge viscérale, par la proportion de Fer Non Lié à la transferrine résultante, qui a une forte affinité pour les cellules parenchymateuses.

À noter que le dosage du Fer Non Lié à la Transferrine est une technique d'analyse très spécialisée et actuellement réservée à la recherche clinique.

1. Hyperferritinémie avec surcharge viscérale en fer [33]

1.1. Formes génétiques :

- **Hémochromatose génétique dite HFE (type 1)** : la mutation récessive C282Y entraînera à l'état homozygote une anomalie de la protéine HFE, ayant pour conséquence une hyper absorption digestive du fer. Le CST doit être impérativement >45% et que la ferritinémie peut rester normale au début de la maladie.

- **Hémochromatoses génétiques dites non HFE :**

- o **Type 2** : 2A liée la mutation récessive de l'hémojuvéline (dite « forme juvénile » par son apparition précoce avant l'âge de 30 ans) ; 2B liée la mutation récessive du gène codant pour l'hepcidine (HAMP),

- o **Type 3** : par mutation récessive du récepteur à la transferrine de type 2 (TFR2),

- o **Type 4** : par mutation dominante de la ferroportine avec pour le type 4A une surcharge macrophagique avec CST normal ou peu élevé, pour le type 4B une surcharge hépatocytaire avec CST augmenté par hepcidino-résistance.

- o **Hémochromatose néo-natale et hémochromatose africaine.**

- **Acéruléoplasminémie héréditaire** dont le CST est normal,

- **Atransferrinémie héréditaire.**

1.2. Formes hépatiques :

- **Hépatopathies chroniques et évoluées** (telle que la cirrhose quelle que soit son origine) par l'activité nécrotique-inflammatoire,

- **Hépatosidérose dysmétabolique** : elle associe une surcharge hépatique en fer à un syndrome métabolique, représentant 15% des complications de ce syndrome. Elle est à différencier de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) dont la surcharge est grasseuse.

1.3. Formes hématologiques :

- **Hémopathies et hémoglobinopathies** par dysérythropoïèse (thalassémie, déficit en pyruvate kinase, aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique etc...),
- **Surcharge post-transfusionnelle**,
- **Porphyrie cutanée tardive** par diminution de la biosynthèse de l'hème.

1.4. Formes néphrologiques :

- **Insuffisance rénale chronique dialysée** par l'anémie impliquée ayant pour conséquence un support transfusionnel,
- **Syndrome néphrotique** par hypotransferrinémie.

1.5. Forme iatrogénique :

- **Supplémentation martiale**, notamment per os.

2. Hyperferritinémie sans surcharge viscérale en fer [34]

Quatre principales étiologies en cause :

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

B. Discussion de nos résultats

Bien que les études précédentes sur l'hyperferritinémie aient adopté différents niveaux de seuil de ferritine sérique, nous avons adopté le niveau de seuil de 300ug/L pour l'hyperferritinémie. Voici un tableau comparatif des seuils de quelques études.

Tableau VII : tableau comparatifs des seuils adoptés pour l'hyperferritinémie par quelques études

ETUDES	Notre étude	Mahha et al. [35]	Senjo et al. [8]
SEUILS	>300ug/L	>600ug/L	>500ug/L

L'âge moyen de nos patients était de 51 ans avec une prédominance féminine, résultat similaire à celui rapporté par Mahha et al. en 2020 mais avec une prédominance masculine (53.3%) [35].

Environ 43.96% des patients présentant une hyperferritinémie étaient âgés de 30 à 60 ans, principale tranche d'âge de patient consultant fréquemment l'hôpital. Ceci est similaire aux résultats rapportés dans la littérature. [8,35].

Le taux de ferritine moyen dans notre série était de 1147µg/l et plus de la moitié (63.31%) des patients avait un taux de ferritine sérique $\leq 1000\mu\text{g/l}$, montrant que l'hyperferritinémie de degré modéré est le profil le plus fréquemment rencontrée. Ceci rejoint les études faites par Mahha et al. et Senjo et al. [8,34]. (Tableau VIII)

Tableau VIII : tableau comparatif des résultats de ferritine de quelques études

ETUDES	Notre étude	Mahha et al. [35]	Senjo et al. [8]
Taux moyen de ferritine	1147ug/L	910 ± 270 g/L	1024ug/L
ferritine sérique ≤ 1000µg/l	63.31%	65.5%	49.2%

Dans notre étude, les néphropathies dominaient le spectre étiologique des hyperferritinémies avec 66.46% des cas. Ce résultat concorde à celui de Mahha et al. et à celui de Senjo et al. avec respectivement 27.8% et 20.2% [35,8]. Par contre il est avec discordant à ceux rapportés par Hearnshaw et al. (28,2 %) et Le page et al. (4,2%) [36,37]. Ces variations peuvent être en relation non seulement avec le mode recrutement des populations dans les différentes études mais également avec l'utilisation de l'érythropoïétine et la réduction des transfusions chez les patients souffrant d'insuffisance rénale inclus dans leur étude.

En effet, les patients en hémodialyse, et de manière plus générale les patients qui présentent une insuffisance rénale, ont fréquemment un déficit martial réel dû aux pertes sanguines dans les circuits d'hémodialyse, aux nombreuses prises de sang et aux fréquentes procédures chirurgicales auxquelles ils sont soumis (par exemple mise en place d'abords vasculaires). L'absorption intestinale de fer se retrouve également perturbée par plusieurs traitements souvent administrés en cas d'insuffisance rénale (inhibiteurs de la pompe à protons, chélateurs du phosphate...) [38]. Par ailleurs, l'élévation des taux d'hepcidine en cas d'insuffisance rénale, est actuellement identifiée comme un facteur important contribuant à la diminution de l'absorption de fer intestinal. Essentiellement produite par le foie, l'hepcidine est le principal

peptide régulateur du métabolisme du fer. En induisant la dégradation de la ferroportine, elle empêche la sortie du fer des entérocytes duodénaux ainsi que sa libération par le système réticuloendothélial (cellules de Küpffer et macrophages spléniques, entre autres), diminuant ainsi sa disponibilité plasmatique. Les stocks de fer restent ainsi piégés au niveau du système réticuloendothélial et ne peuvent pas être utilisés pour l'érythropoïèse [39]. Les principaux régulateurs de la production d'hepcidine sont l'état inflammatoire, le fer et l'insuffisance rénale qui en augmentent le taux. Tandis que l'anémie, l'hypoxie et l'EPO ont tendance à en réduire la production [40]. Chez les patients insuffisants rénaux ou en dialyse, on retrouve des taux élevés d'hepcidine en raison de cette balance où les facteurs stimulateurs sont prédominants [40,41]. Dès lors, on peut dire que l'IRC entraîne un état de résistance au fer.

Les hyperferritinémies rencontrées dans un contexte infectieux occupaient la deuxième place dans notre série avec 15.25% des cas. La ferritine était augmentée quel que soit le type de l'infection en cause. Notre résultat est proche de celui de L. Le Page et al qui a relevé 26,5% des infections [36]. En revanche, dans les études de Senjio et al et de Mahha et al. et al. Les infections dominaient le spectre étiologique avec respectivement 44.8% et 36.7% [8,35].

Les pathologies malignes (néoplasie ou hémopathie) occupaient la 3ème place des étiologies dans notre étude avec une prévalence de 12.13%. En effet devant une hyperferritinémie, il faut suspecter une pathologie maligne (néoplasie ou hémopathie) surtout chez le sujet âgé, bien qu'elles restent peu fréquentes dans notre série. Ce résultat est concordant avec les résultats de M. Mahha et al. qui a trouvé 7.7% de pathologies malignes dans sa série en 2020 [35]. En revanche les maladies malignes (hémopathies et néoplasies) étaient plus fréquentes dans les études de Senjio et al. en 2018, de Ramirez C et al. , de Le Page et al et de Hearnshaw et al. avec respectivement 38.3%, 56.3%, 36.8%, et 40.1 % des étiologies d'hyperferritinémies [8,36, 37,42].

Les autres étiologies étaient les maladies du système, les pathologies métaboliques, les cardiopathies et enfin les hépatopathies avec respectivement 2.35%, 1.15%, 1.03% et 0.73%.

En effet, les hépatopathies étaient rares dans notre série contrairement aux études de Lee MH et al. et de Hearnshaw et al. qui ont trouvé que les hépatopathies étaient les étiologies les plus fréquentes [37,43]. Ce résultat est probablement en rapport avec l'origine des participants de notre série où seulement 2.26% des patients ont été adressés par le service de gastrologie. Nous rapportons ci-dessous un tableau comparatif des résultats de différentes séries de la littérature.

Tableau IX. Tableau comparatif des étiologies de certaines études traitant les hyperferritinémies

AUTEURS ETIOLOGIES	Notre étude	Mahha et al. [35]	Senjio et al. [8]	Hearnshaw et al. [37]	Le page et al. [36]	Ramirez et al. [42]
Néphropathies	66.46%	27.8%	20.8%	28.2%	4.2%	
Infections	15.25%	36.7%	44.8%	0.7%	26.5%	5.9%
Pathologies malignes	12.13%	7.7%	38.3%	40.1%	36.8%	56.3%
Maladies systémiques	2.35%	14.5%	6.3%	14.8%	4.1%	7.4%

VII. CONCLUSION

La découverte d'une hyperferritinémie est une situation fréquente et le plus souvent fortuite, pouvant correspondre à de nombreux diagnostics mais dont la cause est habituellement assez simple à déterminer étant donné les examens actuellement mis à notre disposition. Une démarche systématique permet dans la grande majorité des cas d'aboutir facilement à un diagnostic et à une prise en charge adaptée. Toutefois notons que l'hyperferritinémie peut être rencontrée lors de la survenue de diverses affections qui peuvent coexister ; d'où l'intérêt d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et des différents mécanismes de survenue de l'hyperferritinémie.

VIII. RESUME ET ANNEXE

RESUME

Introduction :

La ferritine est une protéine majeure de stockage du fer impliquée dans un large éventail de processus physiologiques et pathologiques. Ainsi, l'hyperferritinémie peut être liée à plusieurs pathologies notamment rénales, hépatiques et tumorales. L'objectif de notre travail est de : - Rappeler et préciser la physiopathologie et les différents mécanismes de survenue de l'hyperferritinémie

- Etablir le profil épidémiologique et étiologique de l'hyperferritinémie chez les patients consultant au Centre Hospitalo-Universitaire Hassan II de Fès,

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 04 ans allant de Janvier 2019 à Décembre 2022. Durant cette période nous avons recruté tous les patients ayant bénéficiés d'un dosage de ferritine sérique au sein du laboratoire de biochimie par techniques immunochimiques. Seuls les patients ayant des valeurs de ferritine > 300µg/l ont été retenus.

Les données cliniques des patients ont été recueillies à partir de leurs fiches patientes.

Résultats

Sur 26372 ferritine dosées, 2518 avaient des valeurs supérieures ou égales à 300 µg/l, ce qui correspond à un pourcentage de 09.55%. L'âge moyen des patients était de 51ans (02-108ans). La sex-ratio H/F était de 0,97. La valeur moyenne de ferritine était de 1147 µg/l. Parmi les patients 63.31% avaient une ferritine modérément élevée <1000 µg/l, 16.44% avaient une ferritine très élevée comprise entre 1000 et 1500 µg/l, et 20.25% avaient une hyperferritinémie majeure >1500 µg/l. Plus de la moitié des patients provenait du service de néphrologie (65.44%), 10.72% du service médecine interne et oncohématologie, 10.72% du service de réanimation et le reste (13.12%)

provenait de divers autres services. La majeure partie des hyperferritinémies était associée à des néphropathies (66.46%) ; 15.25% ont été retrouvées dans un contexte infectieux et 12.13% liées à un contexte d'hémopathies.

Discussion et conclusion

L'hyperferritinémie peut être rencontrée lors de diverses autres affections qui peuvent coexister. Dans notre étude, le spectre étiologique des hyperferritinémies était dominé par les néphropathies, les hémopathies et les infections. Ainsi, l'intérêt d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et des différents mécanismes de survenue de l'hyperferritinémie trouve tout son intérêt pour améliorer la prise en charge des patients.

ANNEXE 1 :

FICHE D'EXPLOITATION :

1. Identité du patient :
2. Identifiant du patient :
3. Age :
4. Sexe :
5. Antécédents médicaux : Oui Non

Si oui lesquels ?

6. Service d'origine : o Néphrologie o Cardiologie o Pneumologie o
Médecine interne o Oncohématologie o Réanimations o Gynécologie o
Dermatologie
o Autres à citer
7. Taux de ferritine sérique :
8. Autres examens et résultats :

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Harrison PM, Arosio P. Les ferritines : propriétés moléculaires, fonction de stockage du fer et régulation cellulaire. *Biochim Biophys Acta*. 1996;127(3):161-203.
2. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Ferritine sérique : passé, présent et futur. *Biochem Biophys Acta*. 2010;1800(8):760-769.
3. Crook MA. Hyperferritinémie; répercussions sur le laboratoire. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Partie 3):211-213.
4. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinémie et inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401409.
5. Brissot P. Comment je traite une hyperferritinémie. *Une hyperferritinémie Hématologie* 2015 ; 21 : 139-145 doi : 101684/hma20151016
6. Beaumont C, Karim Z. Le métabolisme du fer : state of the art. *Rev Med Interne*. 2013;34(1):17-25.
7. Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. L'hyperferritinémie. *Ann Med Interne*. 2000;151(3):169-177.
8. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*. 2018;23(10):817-822. doi: 10.1080/10245332.2018.148856.
9. Wautier JL, David B. Conséquences à moyen et long terme des transfusions. *Hématologie*. 2003;9(5):419-423.
10. Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, Brissot P, et al. Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Med Interne*. 2012;33:3-9.

11. Grandchamp Desraux B. Métabolisme du fer physiologie et pathologie. Paris: Bioforma; 2011:48.
12. Baudin B. Homeostasie du fer et aspect nutritionnel. Rev Francophone Lab. 2012;442:5560.
13. Lan CL, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. Blood. 2005;105:4527-4531.
14. Brissot P, Brissot E. How we interpret transferrin saturation. Hématologie. 2017;6:406412.
15. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique d'une carence en fer : en première intention, doser la ferritine seule. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.
16. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron hemochromatosis. Biochim Biophys Acta. 2012;1823:1434-1443.
17. Lasocki S. Fer et inflammation, mariage impossible ? Cahiers Nutr Diét. 2012;47:125133.
18. CHU Angers. Métabolisme du fer chez l'homme. Janv 2012. [En ligne]. Disponible sur:
<http://hematocell.fr/index.php/enseignement-delhematologiecellulaire/globules-rouges-etleur-pathologie/43metabolisme-du-fer-chezlhomme>.
19. Knutson MD, Vafa MR, Haile DJ, Wessling-Resnick M. Iron loading and erythrophagocytosis increase ferroportin 1 (FPN1) expression in J774 macrophages. Blood. 2003;102:4191-4197.

20. Fagoonee S, Gburek J, Hirsch E, Marro S, Moestrup SK, Laurberg JM, et al. Plasma protein haptoglobin modulates renal iron loading. *Am J Pathol.* 2005;166:973-983.
21. Powell LW, Albert E, Esselbacher K, Drysdale JW. Human isoferritins: organ specific iron and apoferitin distribution. *Br J Haematol.* 1975;30:47-55.
22. Arosio, P., Ingrassia, R., & Cavadini, P. (2009). "Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more." **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, 1790(7), 589-599. doi:10.1016/j.bbagen.2008.09.004
23. Theil, E. C. (2003). "Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism." **Journal of Nutrition**, 133(5), 1549S-1553S. doi:10.1093/jn/133.5.1549S
24. Kernan, K. F., & Carcillo, J. A. (2017). "Hyperferritinemia and inflammation." **International Immunology**, 29(9), 401-409. doi:10.1093/intimm/dxx031
25. Kell, D. B., & Pretorius, E. (2014). "Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells." **Metallomics**, 6(4), 748-773. doi:10.1039/C3MT00347G
26. Dreyfus JC. Régulation par le fer de la biosynthèse de la ferritine et du récepteur de la transferrine. *Med Sci.* 1988;8:527-528.
27. Dezier JF, Vernet M. Détermination de la ferritine sérique. Intérêt et limites. *Presse Med.* 1992;21:1283-1286.
28. Précis de biopathologie et analyses médicales spécialisées : ferritine. Biomnis. 2012.
29. Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. *BMJ.* 2015;351:h3692.

30. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, et al. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin*. 2001;59:149-155.
31. Abbott Laboratories. ARCHITECT SYSTEM. Abbott Laboratories; 2012 Jul. Distributed by: Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA and Abbott, 65205 Wiesbaden, Germany. © 2006, 2012 Abbott Laboratories.
32. Addison G, Beamish M, Hales C, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 1972;25(4):326-329.
33. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millièrre A, Falvo N, Leguy-Seguin V et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *La Revue de Médecine Interne*. 1 août 2015;36(8):522-9.
34. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366:348-59
35. Mahha M, Hendi R, Laraqui A, et al. Epidemiological profile of hyperferritinemia in the Military Hospital Moulay Ismail of Meknes, Morocco. *Sci Int J Biol*. 2020;3(12):255-262.
36. Le Page L, Leflon P, Mahévas M, Duhaut P, Smail A, Salle V, et al. Spectre étiologique des hyperferritinémies. *Rev Med Interne*. 2005;26:368-373.
37. Hearnshaw SA, Thippanna CA, McGill A, Thompson NP. The epidemiology of hyperferritinaemia. *Gut*. 2003;52(Suppl VI):A100.
38. Pruchnicki MC, Coyle JD, Hoshaw-Woodard S, Bay WH. Effect of phosphate binders on supplemental iron absorption in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:1171-1176.
39. Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631-1634.

40. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int.* 2009;75:976-981.
41. Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, Bansal SS. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1681-1689.
42. Ramirez C, Rubio C, Fernandez de la Puebla RA, Aguilera C, Espejo F, Fuentes F. Clinical significance of increased serum ferritin levels. *Med Clin (Barc).* 2004;122:532-534.
43. Lee MH, Means RT. Taux de ferritine sérique extrêmement élevés dans un hôpital universitaire : maladies associées et signification clinique. *Am J Med.* 1995;98(6):566-571.