

FERRITINE

DEFINITION

La ferritine est une macromolécule sphérique constituée de l'assemblage de 24 sous-unités de 2 types (H = *heart* et L = *liver*) en proportion variable, délimitant une cupule centrale au sein de laquelle est stocké du fer sous forme de micelles d'oxydes de fer hydraté et phosphaté. Dans l'organisme, la ferritine est présente dans les monocytes-macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse ; elle est également retrouvée dans le cytoplasme des hépatocytes, des hématies et leucocytes et des cellules de divers organes : rein, cœur, poumon, testicule, placenta.

BIOPATHOLOGIE

La ferritine est la protéine de mise en réserve du fer dans l'organisme. Son aptitude à stocker le fer lui confère une double fonction de réserve et de détoxification du fer. La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme, directement mobilisables.

La ferritine est également une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, sa production augmentant en cas d'activation macrophagique. Elle augmente également dans d'autres circonstances, notamment en cas de cytolysse hépatique ou de tumeur. Dans ces situations, la ferritine sérique ne reflète plus directement les stocks en fer ; la ferritine intra-érythrocytaire prend alors tout son intérêt car elle n'est pas influencée par ces phénomènes. Elle a, d'une manière générale, les mêmes indications que la ferritine sérique, mais son dosage est plus délicat.

INDICATIONS DU DOSAGE

Indication principale : diagnostic des états de carence ou de surcharge en fer et suivi des traitements substitutifs par sels de fer, ou déplétifs (par phlébotomies) en cas de surcharge.

L'HAS a précisé en 2011 les points suivants :

- pour rechercher une carence en fer, le marqueur à doser est la ferritine sérique (en dehors de la grossesse et l'enfant de moins de 6 mois). En situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte), le fer sérique associé à la transferrine (permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine) peut aider au diagnostic ;

- il n'y a pas d'indication à doser le fer seul et la combinaison fer sérique + ferritine sans la transferrine pour le dosage d'une carence martiale.

Indication mineure : élément diagnostique de situations cliniques avec surcharge en fer : acéruéoplasminémie héréditaire ou certaines formes d'hémochromatose ; ou sans surcharge en fer : maladie de Gaucher, maladie de Still, syndrome hyperferritinémie-cataracte.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ? Les traitements par sels de fer (Ferrograd®, Tardyféron®...) augmentent la ferritinémie.

METHODES DE DOSAGE

Techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide (néphélométrie ou turbidimétrie), technique immunométrique sandwich.

VALEURS DE REFERENCE

Ferritine sérique :

A titre indicatif : chez l'homme adulte : 20 à 200 µg/l ; chez la femme adulte avant la ménopause : 10 à 125 µg/l ; après la ménopause : 20 à 200 µg/l.

Chez l'enfant :

Nouveau-né	50 à 400 µg/l
Nourrisson < 1 mois	90 à 600 µg/l
Nourrisson 1 à 2 mois	140 à 400 µg/l
Nourrisson 2 à 6 mois	40 à 220 µg/l
Nourrisson > 6 mois et enfants jusqu'à 15 ans	15 à 80 µg/l

Ferritine érythrocytaire : homme adulte : 5 à 38 ag/cellule (attogramme ; atto = 10⁻¹⁸) ; femme adulte : 3 à 24 ag/cellule.

Il existe deux étalons internationaux, utilisés pour titrer les calibrateurs des trousse de dosage de la ferritine sérique : le 2^e standard international obtenu à partir de rate humaine (NIBSC code 80/578) et le 3^e standard international recombinant (NIBSC code 94/572).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Variations selon l'âge et le sexe: cf. valeurs de référence ci-dessus. Diminution physiologique au cours de la

grossesse (à partir du deuxième trimestre : épuisement progressif des réserves en fer).

Diminution modérée chez les sujets ayant une activité physique intense et régulière.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Hypoferritinémies

Diagnostic précoce des carences martiales : la diminution de la ferritinémie est très sensible et spécifique d'une déplétion en fer (aucune autre pathologie n'entraîne d'hypoferritinémie). C'est le premier signe d'une carence en fer chez l'adulte, avant l'apparition des signes hématologiques. Dans ce cadre, la ferritinémie permet le diagnostic et le suivi des anémies ferriprives, ainsi que la surveillance du statut martial des femmes enceintes, des donneurs de sang, des hémodialysés chroniques, en cas d'hémorragies digestives et gynécologiques...

■ Hyperferritinémies

D'une manière générale, l'interprétation d'une hyperferritinémie ne peut se faire isolément. Elle nécessite de disposer d'autres paramètres, notamment des paramètres du bilan martial.

Hémochromatose génétique (HFE-1 dans la grande majorité des cas, exceptionnellement HFE-2 et HFE-3) : en l'absence de contexte clinique nettement évocateur, c'est l'association d'une hyperferritinémie (souvent > 1000 µg/l) et d'une élévation conjointe du coefficient de saturation de la transferrine (> 45 %, souvent > 80 %) qui constitue l'élément d'orientation diagnostique déterminant. Dans cette situation, le niveau d'élévation de la ferritine constitue un excellent reflet du niveau d'excès en fer (en l'absence de facteurs associés susceptibles d'intervenir dans cette augmentation, cf. ci-dessous).

Syndrome dysmétabolique (ferritine généralement comprise entre 600 et 1000 µg/l) : dans ce cas, la saturation en fer de la transferrine est normale et le patient présente d'autres facteurs de risque cardiovasculaires associés (HTA, diabète, dyslipidémie...).

Autres causes fréquentes

- Cytolyses hépatiques : hépatites aiguës (surtout), ou chroniques. L'hyperferritinémie s'accompagne d'une légère élévation du fer sérique et de la saturation de la transferrine.

- Cytolyses musculaires : myolyse cardiaque ou périphérique (rhabdomyolyse).

- Syndromes inflammatoires : hyperferritinémie habituellement < 500 µg/l (avec diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine).

- Alcoolisme chronique : hyperferritinémie parfois > 1000 µg/l due à une stimulation de la synthèse de ferritine par l'alcool. Elle est une fois sur deux associée à une hypersidérémie. Lors du sevrage, le fer sérique se

normalise en moins d'une semaine tandis que la ferritinémie décroît lentement et se stabilise après environ 3 mois d'abstinence.

- Surcharges post-transfusionnelles.

Causes rares ou exceptionnelles :

Avec surcharge viscérale en fer :

- Acéculéoplasminémie héréditaire : hyperferritinémie franche avec tendance anémique, diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine et concentration sérique de céculéoplasmine effondrée.

- Mutation du gène de la ferroportine (HFE-4) : surcharge en fer importante, caractérisée par une hyperferritinémie > 1000 µg/l, une saturation de la transferrine normale ou légèrement augmentée et une tendance à l'anémie.

Sans surcharge en fer :

- Maladie de Gaucher : ferritinémie habituellement comprise entre 1000 et 2000 µg/l (sans hypersidérémie ni augmentation de la saturation de la transferrine).

- Syndrome hyperferritinémie-cataracte : il s'agit d'un syndrome familial, faisant parfois évoquer une hémochromatose. Les signes ophtalmologiques permettent de poser le diagnostic.

- Syndrome d'activation macrophagique virale : au cours des infections à EBV ou à HSV.

- Maladie de Still : hyperferritinémie majeure (> 10000 µg/l) associée à une diminution importante de la fraction glycosylée de la ferritine.

- Tumeurs solides, hémopathies, hyperthyroïdies : hyperferritinémie modérée.

biomnis - biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Vernet M., *Ferritine*, Cahier de formation Biochimie, tome I, Bioforma, Paris, 1992 : 153-156.

■ Deugnier Y., Gandon Y., Juhel C., Oliivié D., Jouanolle A-M., Turlin B., *Diagnostic d'une surcharge en fer*. La revue du Praticien, 2006; 56:2118-2122.

■ Gaillard O. Ferritine. Fiche immunoanalytique. www.corata.org/bibliotheque.htm

■ Brissot P., *Conduite à tenir devant une hyperferritinémie isolée*, Gastroentérologie pratique, 2002; 138:1-3.

■ HAS : rapport d'évaluation « Examens du métabolisme du fer dans les carences », février 2011. www.has.fr