

Ferritine Glycosylée – PLAN

Boutten 13/07/2016

- Au labo
 - Prescription
 - Analyse
 - Validation
 - Rendu de résultats
 - Interprétation/conseil téléphonique
- Pour en savoir plus
 - La ferritine...glycosylée
 - Marqueur deStill, SAM, SALH SAJN
 - Marqueur de maladie de GAUCHER
- Perspective accréditation
 - Documents
 - EEQ Bichat - Lyon (Dr ?) – CAEN (Dr S. Fradin)

PRE-ANALYTIQUE

Feuille de demande de
Ferritine glycosylée

DEMANDE DE FERRITINE GLYCOSYLEE

A transférer au Service de biochimie Hôpital Bichat Claude Bernard

Etiquette identité du patient

Etiquette du service clinique
prescripteur

Nom du prescripteur : _____

Tel : _____

Date et heure de prélèvement : / / H

Nom du préleveur : _____

Renseignement Clinique :

- Suspicion de maladie de Still
- Suivi de maladie de Still
- Suspicion de syndrome d'activation macrophagique
- Suivi de syndrome d'activation macrophagique
- Autres :

Pour toute prescription de Ferritine glycosylée, **il faut obligatoirement** :

- > 1 **tube** sec avec ou sans gel de 5 ml (bouchon rouge ou jaune)
 - > 1 tube sec pédiatrique 500µL . (pour les jeunes enfants)
- Si envoi différé, centrifuger, décanter et conserver le sérum à +4°C

> La **valeur de la ferritine totale** = _____ µg/L

(dosage préalable de ferritine avant envoi)

NB : le dosage de ferritine ne peut être réalisé si la ferritinémie est inférieure à 30 µg/L

- Demandes de :
 - Services BCH exceptionnel
 - APHP BJN (Gaucher)
 - hors APHP Caen, Bordeaux, Brest...
- Réalisé sur sang tube sec (vert!)
- demande en Urgence rare = SAM

ANALYTIQUE

- Ferritine totale au VISTA : trousse Ac anti-L
- Chromatographie sur colonne de Sepharose - ConA et Sepharose
 - séparation puis dosage au VISTA de ferritine dans l'éluat
 - = ferritine non retenue par la lectine concanavaleine A / non affine
 - = ferritine avec Mannose des chaînes glycanes non accessibles
- Ferritine totale - ferritine de l'éluat Sepharose - ConA = Ferritine retenue par la ConA dite « glycosylée »,
 - calcul du % de ferritine « glycosylée » (tableau de calcul dans KALILAB)
 - tout est techniqué en double → dosage de deux séparations si % < 25%

ATTENTION

- Pas possible si ferritine < 30µg/L
- Dilution de sérum tq < [ferritine] < (calculé dans le tableau)
- Addition de volume de SEPH-ConA suffisant pour lier sinon faux % bas

ANALYSE - VALIDATION

	A	B	D	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
2															
3	Date :				N° lot reactifs ConA: Expire le Préparé le par										
4	Operateur Technique :				CQ interne pool N° : Expire le Préparé le par Cible % [..... -]										
5															
6	NUMERO PATIENT	SAM (O/N)	FERRITINE TOTALE	PRE DILUTION	DILUTION	VOLUME TAMPON	VOLUME GEL	VOLUME PLASMA	ferritine SEPH-4B	ferritine ConA	ferritine SEPH*dil	ferritine ConA *dil	SEPH 4B - ConA	SEPH - ConA / SEPH %	Résultat rendu
7					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
8					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
9					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
10					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
11					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
12					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
13					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
14					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
15					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
16					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
17					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
18					non dosé	non dosé	non dosé	non dosé			#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	#VALEUR!	
19															
20					Validation biologique par					le:					

VALIDATION

Critères validation biologique:

- Vérification des CQI (bas, fort) de la série au MPL (FERGLY)

Pièges Vérifier sur le tableau

- Discordance! ferritine tot / ferritine SEPH x dilution → si +++ et ferritine élevée effet crochet?
- dilution adaptée à la valeur de ferritine totale
- grossièrement le calcul % ferritine ConA/ferritine SEPH

Vérification de l'adéquation des résultats avec

- contexte clinique sur la feuille de renseignement, MEDIWEB, prescripteur
- antécédents Glims si suivi : ferritine diminue et % fergly augmente
- attention aux prescriptions de CDG mal formulée →!!! transferrine glycosylée

TRANSMISSION DES RESULTATS

Délai de rendu = maximum 2 semaines après réception

Modalités spécifiques = CR papier pour tous les services hors GH (AP et hors AP) → dans la pochette → bureau de Nathalie MOYAL pour envoi/facturation

Par téléphone pour un résultat nécessitant une confrontation clinique ou demandé en Urgence (SAM)

Redondance des prescriptions de ferritine glycosylée

toute prescription réitérée à moins de 72 heures d'intervalle est supprimé

→ prescripteur averti par téléphone et par un message sur le compte rendu

Objet : Ce mode opératoire décrit les modalités de validation biologique du secteur ferritines glycosylées Examens réalisés sur sang via l'analyseur VISTA et séparation chromatographique
→
Domaine d'application et personnes concernées : Ce mode opératoire s'adresse aux biologistes qui participent à la validation du secteur.

Matériels : VISTA, MPL, GLIMS

DESCRIPTION DU PROCESSUS

1. PLANNING DE VALIDATION

Le secteur est sous la responsabilité biologique du biologiste référent.

La validation est assurée par les biologistes médicaux impliqués dans le secteur de la culture cellulaire (n=2) et/ou de leur absence ceux du secteur de l'étude des anomalies de la glycosylation des protéines pour assurer un rendu des analyses dans un délai maximum de 2 semaines après réception de l'examen.

Il y a en général 2-3 séries par semaine à valider. Le technicien en poste prévient le biologiste quand les résultats d'une série sont confirmés.

2. DEFINITIONS ET ABBREVIATIONS (LE CAS ECHEANT)

→ AOSD pour Adult Onset Still's Disease ou maladie de Still

→ SAM pour syndromes d'activation macrophagique

→ Con A pour concanavaline A

3. VALIDATION BIOLOGIQUE

Les informations du patient disponibles sur le dossier pour aider à l'interprétation sont sexe, âge, pathologie (SAM, Still) et service demandeur.

Il est donc nécessaire de s'informer auprès des cliniciens du contexte clinique de la demande si l'interprétation des résultats le nécessite.

Il est possible de consulter les antécédents d'un patient :

→ via Glims (historique)

→ ou de consulter MEDIWEB via des codes d'accès personnel pour les demandes internes à Bichat

3.1.1. L'interprétation clinico-biologique

→ La ferritine chez le sujet sain circule essentiellement sous une forme dite glycosylée, vu sa capacité à être retenue par la lectine concanavaline A (ConA). Chez le sujet sain, 50 à 80% de la ferritine circulante est retenue par la ConA. Ce pourcentage de glycosylation diminue généralement au cours des syndromes inflammatoires (20-40%) alors que la concentration totale de ferritine augmente, il diminue au cours de la maladie de Gaucher, caractérisée par une activation des macrophages.

Marqueur diagnostique

Des pourcentages <20% s'observent

→ au cours de la maladie de Still (AOSD) et ce résultat constitue un des critères diagnostique de la maladie (Se^{78%}, Sp^{64%}) (Fautrel 2002, Fautrel 2001)

→ au cours des syndromes d'activation macrophagique (SAM), où des pourcentages <5% peuvent être observés. Le dosage de la ferritine glycosylée est proposé comme un marqueur diagnostique du SAM (Se^{86%}, Sp^{76%}) supérieur à la ferritine totale (Fardet 2008).

→ autres situations induisant une diminution de la glycosylation (pathologies associées à une activation des monocytes/macrophages par ex inflammation, sepsis, Gaucher, hypersensibilité médicamenteuse)

La spécificité clinique du marqueur est faible (<80%), le résultat ne peut être interprété sans un minimum de données cliniques évoquant l'une de ces pathologies.

Marqueur de suivi de traitement

Il est proposé de suivre l'efficacité des traitements par l'augmentation du pourcentage de glycosylation associé à la diminution de ferritine totale en particulier au cours de la maladie de Gaucher (Stirnemann 2011).

3.1.2. Validation biologique

Critères de validation

-Après validation du COI dans chaque série (CV <10%), vérification de l'adéquation entre la mesure de la ferritine totale et celle des sous fractions de ferritine retenue et non retenue à la ConA. En cas de dissociation importante et de valeurs de ferritine élevée, penser à évoquer un effet crochet lors du dosage de la ferritine totale par immunoanalyse.

-Vérification de l'adéquation des résultats avec le contexte clinique évoqué sur la feuille de renseignement accompagnant la prescription.

-Vérifier en particulier l'âge des patients et le contexte clinique pour éviter toute prescription de diagnostic de CDG (ou Congénital Disorders of Glycosylation) mal formulée (inversion entre ferritine et transferrine glycosylée fréquente).

-redondance des prescriptions de ferritine glycosylée : toute prescription réitérée à moins de 72 heures d'intervalle est supprimée. Le service demandeur prescripteur est averti par appel téléphonique et par un message qui remplace l'analyse dans le compte rendu.

Commentaire sur le CR

Sur le compte rendu sont rappelés

→ la technique d'analyse de la ferritine glycosylée par immuno dosage en phase hétérogène après chromatographie d'affinité sur gel de Sépharose ConA

→ les valeurs usuelles : 50-80% de la ferritine totale

→ les valeurs obtenues dans la maladie de Still : <20%

→ les valeurs obtenues dans d'autres pathologies systémiques 20-40%
→ que des valeurs <20% associées à une hyperferritinémie sont également observées au cours des SAM

→ que le dosage de la ferritine glycosylée ne peut être effectué pour une valeur de ferritine totale égale ou inférieure à 30 µg/L

4. TRANSMISSION DES RESULTATS AUX CLINIENS

Transmission des résultats via des CR sous format papier pour tous les services extérieurs au GH (AP-HP et hors AP-HP) ou pdf (CF mode opératoire correspondant)

La transmission d'un résultat critique ou nécessitant une confrontation clinique se fait par téléphone (se référer aux Fiches-Analyse pour les valeurs à téléphoner).

5. SUIVRE LES EN-COURS ANALYTIQUES AVEC LES PROGRAMMES

VALIDATION SPECIALISEE : en-cours de la biochimie spécialisée

VALIDATION TOTALE : en-cours de la biochimie générale et de la biochimie spécialisée

6. LISTE DES ANNEXES ET DES DOCUMENTS ASSOCIES

→ Documents joints - Kallibab : en-format pdf - la bibliographie - de ce marqueur biologique.

INTERPRETATION

VALEURS NORMALES = 50 - 80% de la ferritine circulante est « glycosylée »

MARQUEUR DIAGNOSTIC

maladie de Still (ou Adult Onset Still's Disease AOSD)

<20% constitue un des critères diagnostic de la maladie (Se :78%, Sp :64% - Fautrel 2002, 2001)

syndromes d'activation macrophagique (SAM),

<20% parfois <5% est proposé marqueur diagnostique du SAM (Se :86% ; Sp :76 %)

Performances supérieures à la ferritine totale qui est très augmentée (Fardet 2008)

ATTENTION sensibilité et spécificité faible → A interpréter avec les données cliniques...(critères publiés)

FAUX POSITIFS % ferritine « glycosylée » diminue

- au cours de pathologies avec diminution de glycosylation et augmentation de ferritine totale (++) des monocytes/macrophages)
- **syndromes inflammatoires, sepsis, hypersensibilité médicamenteuse** (20-40%);
- maladie de **Gaucher**, caractérisée par une activation des macrophages

MARQUEUR DE SUIVI D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE % ferritine « glycosylée » augmente avec diminution parallèle de F totale

- maladie de **Gaucher sous glucocerebrosidase** (Stirnemann 2011) :
- SAM et maladie de Still sous corticoïdes

Bibliographie

* travaux impliquant la participation du laboratoire de biochimie de l'hôpital Bichat

- **Maladie de Gaucher:**
- -*Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease.
- Stirnemann J, Boutten A, Vincent C, Mekinian A, Heraoui D, Fantin B, Fain O, Mentré F, Belmatoug N.
- Blood Cells Mol Dis. 2011 Jan 15;46(1):34-8-
-
- **Maladie de Still**
- -**Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte.**
- Pouchot V et Vinceneux P, Presse medicale, 2004, 33, 1019-1025.
- -**Apport du laboratoire dans le diagnostic de la maladie de Still.**
- Garcia-Hejl C et al, Ann Biol Clin, 2007, 65, 303-307.
- - **Adult-onset Still disease.**
- Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Oct;22(5):773-92. Review
- -***Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.**
- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P.
- Medicine (Baltimore). 2002;81(3):194-200.
- -***Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease.**
- Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, Koeger AC, Meyer O, Guillevin L, Piette JC, Bourgeois P. J Rheumatol. 2001;28(2):322-9.
- - ***Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease.**
- Vignes S, Le Moël G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Ann Rheum Dis. 2000;59(5):347-50
- -**Use of glycosylated ferritin assay to aid the diagnosis of adult-onset Still's disease: a local laboratory experience in Hong Kong.**
- Kwok JS, Wong PC, Luk MC, Chan MH. Rheumatol Int. 2011
-
- **Syndromes d'activation macrophagique :**
- - **Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead.**
- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Swiss Med Wkly. 2005; 28;135(21-22):299-314.
- - ***High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation.** Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N, Le Moel G, Amoura Z, Piette JC. J Rheumatol. 2003;30(5):1027-8.
- -***Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome.** Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O.
- Arthritis Rheum. 2008;58(5):1521-7.
- -**Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.**
- Wang Z, Wang Y, Wang J, Feng C, Tian L, Wu L. Int J Hematol. 2009;90(4):501-5.
-
- **Autres pathologies:**
- -***Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients.**
- Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, Guesmi M, Rollot F, Dehoux M, Guillevin L, Moachon L.
- Medicine (Baltimore). 2009;88(3):131-40.
- - **Binding of serum ferritin to concanavalin A in patients with iron overload and with chronic liver disease.**
- Chapman RW, Gorman A, Laulich M, Hussain MA, Sherlock S, Hoffbrand AV.
- J Clin Pathol. 1982;35(5):481-6

arthalgies.... suspicion de still?

Production Beaujon Bichat V8.11.14

Démarrer Enregistrement Modifier Afficher Fenêtre Résultat Aide

Résultats du dossier 111607021792 (VAL_BCH_BIOCH_FERGLY/CLASSIFICATION GLOBALE 8JN BCH(new))

OBREZ MARIJA (Né(e) le : 02/06/1966) Age au Pvt : 50 ans - Sexe: F -
 Prescripteur : 021324 HDJ MEDECINE INTERNE 2EME CAT MED INT - HDJ CAT 2 - GODEAU tel : 11446
 Dossier : 111607021792 / 0119 Saisie le : 07/07/2016 13H26 Détail de la demande Echantillon(s) prélevé(s) le : 07/07/2016 13H27
 Hospitalisé ou Consultant le : 07/07/2016 13H27

Echantillon de travail (ID int)	Analyse	Valeur	Flags	Valab	Passage préc	Alr/Eta	N	Borne	Précédent [-1]	Heure	Précédent [-2]	Heure
?	ASP P	{<NH}, {<LIMP}, {<NICT}		?	?	0Val						
160702179201	ISH P	*2		?	?	0Val						
160702179201	ISI P	*1		?	?	0Val						
160702179201	ISL P	*1		?	?	0Val						
160702179201	FERRI	67 µg/L		?	?	0Val		8-252				
160702179201	FERRI Gly%	32.0 %	N	?	?	1Val		50.0-80.0				
?	FERRI Gly NORM	{<FERRI_GLY_BCH_NOR@		?	?	0Val						
160702179202	Demande	Image		?	?	0Val						

Etendu: non hémolysé, Limpide, non icterique

Parcourir 5/6 Principal 0 sélectionné(s)

S_BCH_BIOCHIMIE G02-GLICTX-P001 511085

*** Mode pour redimensionner: Maximalisé ***

FR 14:35 11/07/2016

Maladie de Horton

Production Beaujon Bichat V8.11.14

Démarrer Enregistrement Modifier Afficher Fenêtre Résultat Aide

Résultats du dossier 111607021637 (VAL_BCH_BIOCH_FERGLY/CLASSIFICATION GLOBALE BJN BCH(new))

TROLY MARCEL (Né(e) le : 15/06/1936) Age au Pvt : 80 ans - Sexe : M -
 Prescripteur : 095505 HC MEDECINE INTERNE H 5 IMPAIR HC MEDECINE INTERNE H 5 IMPAIR tel : standard 01 48 95 55 55
 Dossier : 111607021637 / 0103 Saisie le : 07/07/2016 13H03 Détail de la demande Echantillon(s) prélevé(s) le : 06/07/2016 10H15

Hospitalisé ou Consultant le : 12/01/2015 06H00

Echantillon de travail (ID int)	Analyse	Valeur	Flags	Valab	Passage préc	Alt/Eta	N	Borne	Précédent (-1)	Heure	Précédent (-2)	Heure
?	ASP P	{<NH}, {<LIMP}, {<NICT}		?	?	0 Val						
160702163701	ISH P	*1		?	?	0 Val						
160702163701	ISI P	*1		?	?	0 Val						
160702163701	ISL P	*1		?	?	0 Val						
160702163701	FERRI	404 µg/L	N	?	?	1 Val		26-388				
160702163701	FERRI Gly%	48.0 %	N	?	?	1 Val		50.0-80.0				
?	FERRI Gly NORM	{<FERRI_GLY_BCH_NOR@		?	?	0 Val						
160702163702	Demande	Image		?	?	0 Val			Image	09/05/16	Image	09/05/16

Etendu: non hémolysé, Limpide, non icterique

Valider Sauter Options... Fermer

Parcourir 4/6 Principal 0 sélectionné(es)

S_BCH_BIOCHIMIE G02-GLICTX-P001 511095

FR 14:38 11/07/2016

suspicion de Maladie de Still

Production Beaujon Bichat V8.11.14

Démarrer Enregistrement Modifier Afficher Fenêtre Résultat Aide

Résultats du dossier 111607014017 (VAL_BCH_BIOCH_FERGLY/CLASSIFICATION GLOBALE BJN BCH(new))

LE-MOING CHLOE (Né(e) le : 07/07/1990) Age au Pvt : 25 ans - Sexe: F -
 Prescripteur : HOP33076C CEEB CHU de BORDEAUX tel : 05.56.79.56.79 POSTE 14773
 Dossier : 111607014017 / 0139 Saisie le : 05/07/2016 15H01 Détail de la demande Echantillon(s) prélevé(s) le : 28/06/2016 08H00
 Hospitalisé ou Consultant le : 28/06/2016 08H00

Echantillon de travail ID int	Analyse	Valeur	Flags	Valab	Passage préc	Alt/Eta	N	Borne	Précédent (-1)	Heure	Précédent (-2)	Heure
?	ASP P	{<NH>, <LIMP>, <NICT>		?	?	0Val						
160701401701	ISH P	*1		?	?	0Val						
160701401701	ISI P	*1		?	?	0Val						
160701401701	ISL P	*1		?	?	0Val						
160701401701	FERRI	13262 µg/L	N	C>B>	?	1Val		0-252				
R 160701401701	FERRI Gly%	*12.0 %	M	?	?	1Val		50.0-80.0				
?	FERRI Gly NORM	{<FERRI_GLY_BCH_NOR@		?	?	0Val						
160701401702	Demande	Image		?	?	0Val						

Etendu: non hémolysé, Limpide, non icterique

Parcourir 1/6 Principal 0 sélectionné(s)

S_BCH_BIOCHIMIE G02-GLICTX-P001 511085

FR 14:39 11/07/2016

pour plus d'infos sur KALILAB

Site BCH-BIOCHIMIE

Tous les types (2)

ferritine Rechercher

Enr. 1 à 2 sur 2

REF.	TITRE	VER.	DIFFUSION PAPIER	APPROBATION
PN_PRA_E_036_01	Feuille de demande de ferritine glycosylée	1	Non	BOUCHET-SERAPHIN Céline
PN_RSH_F_144_01	Validation biologique ferritine glycosylée	1	Oui	BOUCHET-SERAPHIN Céline

Enr. 1 à 2 sur 2

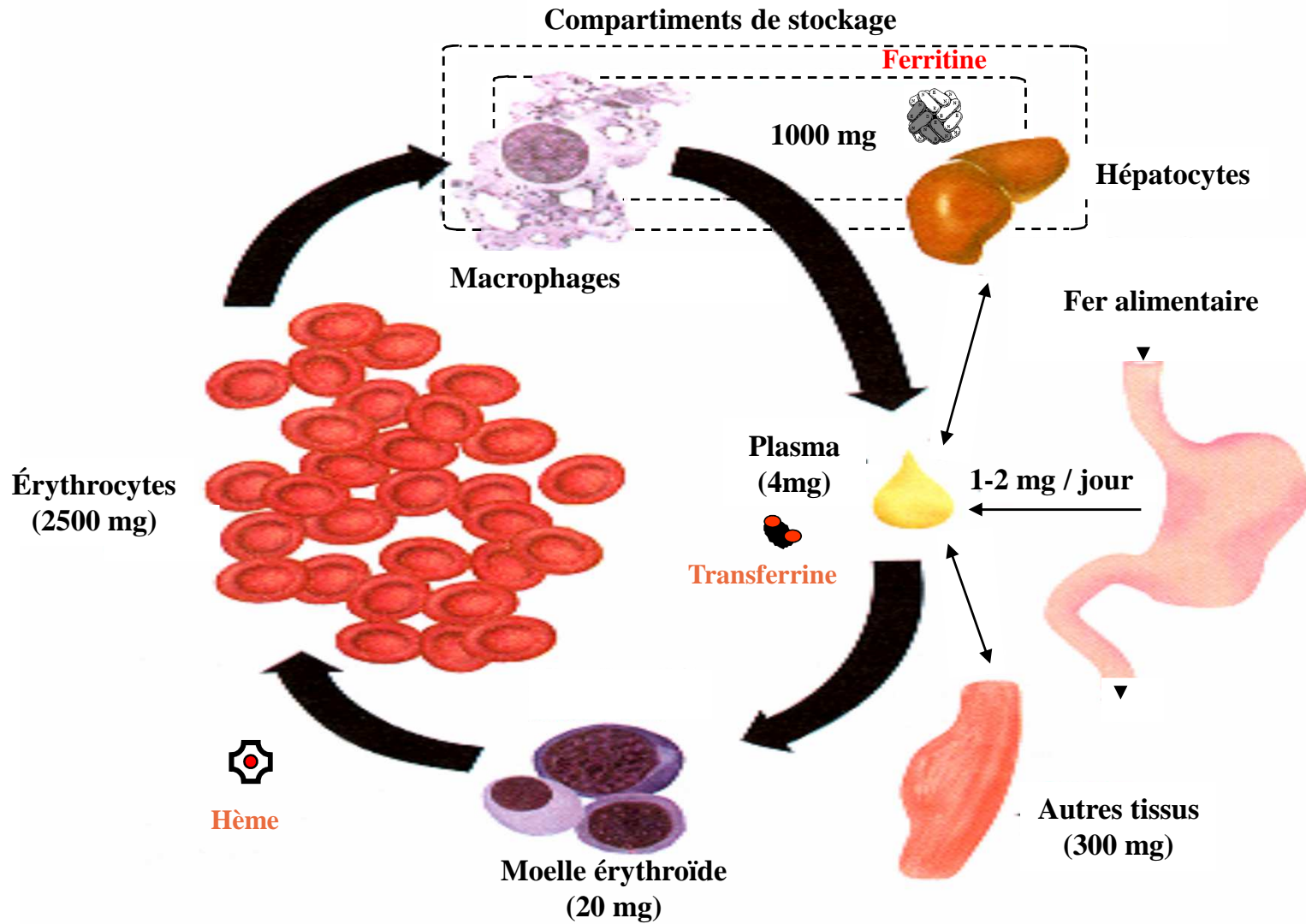
Retour | Visualisation des documents

FR 16:44 11/07/2016

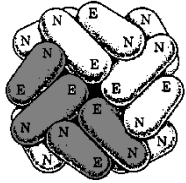
- fiche technique a mettre dans KALILAB!!
- habilitations
- ...

..... pour en savoir plus

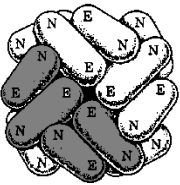
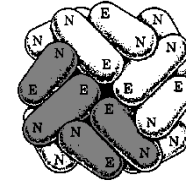
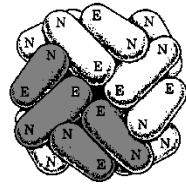
Répartition du fer dans l'organisme humain



Stockage du fer : ferritine



coquille protéique : hétéropolymère de 24 su (H et L)



H (11q23)

L (19q13)

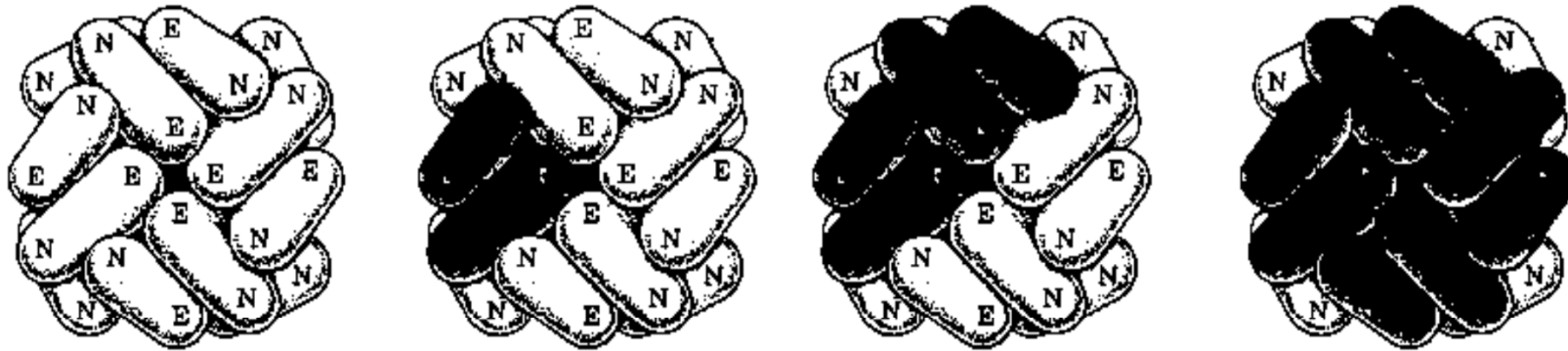
ferritine mitochondriale (5q23.1)

noyau ferrique : jusqu'à 4500 atomes de fer (Fe^{3+}) par molécule

- hépatocytes : fer absorbé au niveau duodéal
- macrophages de la rate, du foie, de la moelle osseuse :
fer recyclé héminique

Structure des isoferritines

○ sous-unité L (light)
● sous-unité H (heavy)



ferritines L (liver).....Distribution tissu-spécifique..... ferritines H (heart)

proportion de chaque sous-unité varie selon organes et pathologies

Foie

Rate

Coeur

Erythroblastes

Cellules cancéreuses

Structure et fonction de la ferritine

Pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités

- sous-unité H ferritine

Activité ferroxidase - Catalyse : $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ maintien le Fe ferrique

Contrôle le pool de fer libre

→ rôle dans la défense au stress oxydant et anti-inflammatoire

→ prive les bactéries de fer...

- sous-unité L ferritine

Stockage fer

→ Synthèse puis glycosylation (60%), variable/pathologies

→ Témoin des réserves de fer : foie, rate, moelle osseuse...

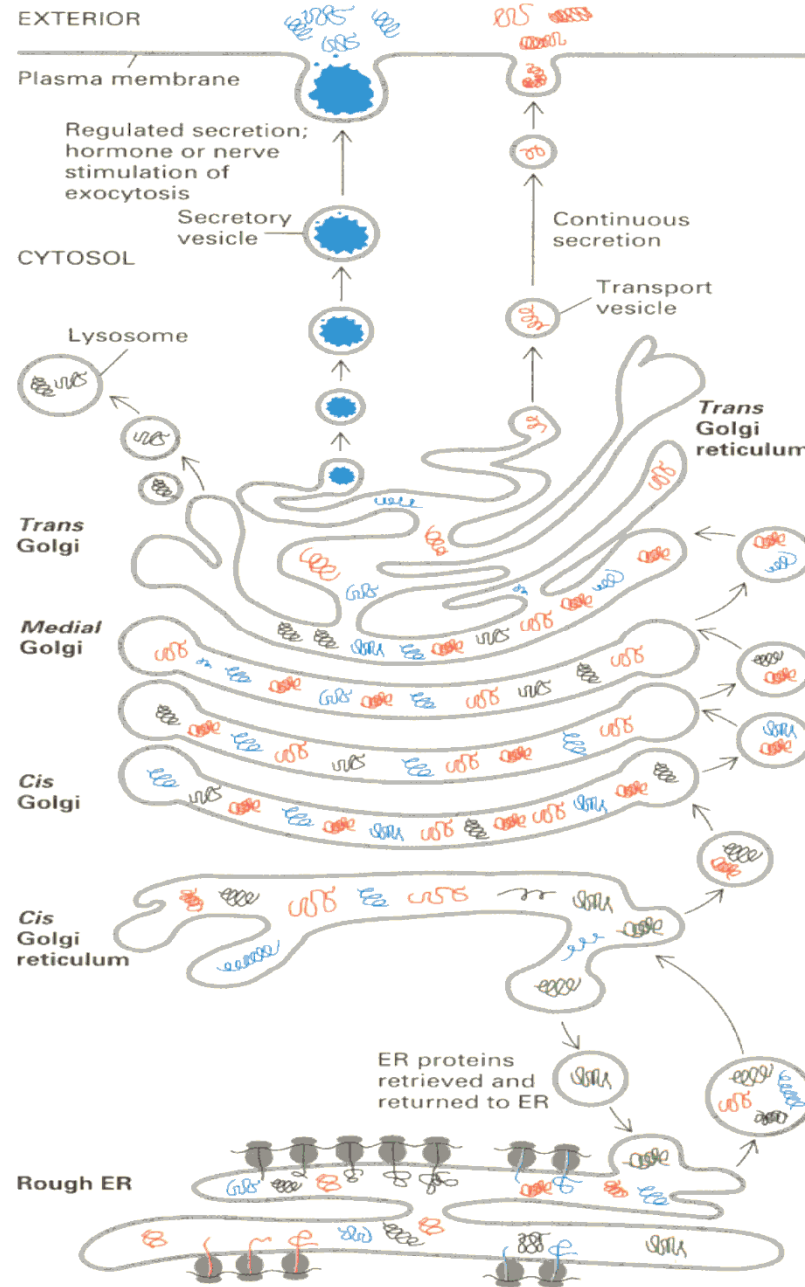
→ Protéine de la phase aiguë de l'inflammation → augmente

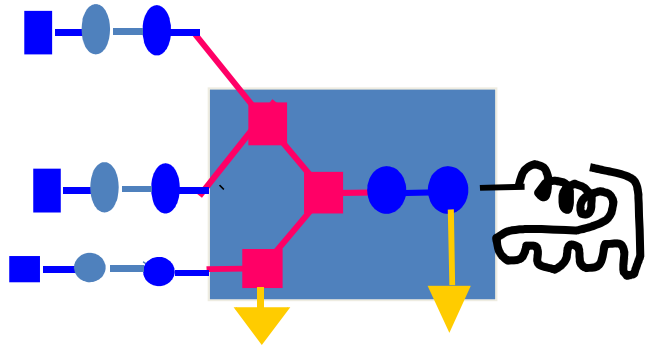
Ferritine sérique

principalement intracellulaire

- **Valeurs normales:** 20 à 250 µg/l
- **Propriétés:** Contient peu de fer
Partiellement glycosylée
Composée principalement de sous-unité L
- **Causes d'élévation multiples:**
Surcharge en fer génétique ou secondaire
Etats inflammatoires, infectieux, cancer.....
Syndrome cataracte-hyperferritinémie

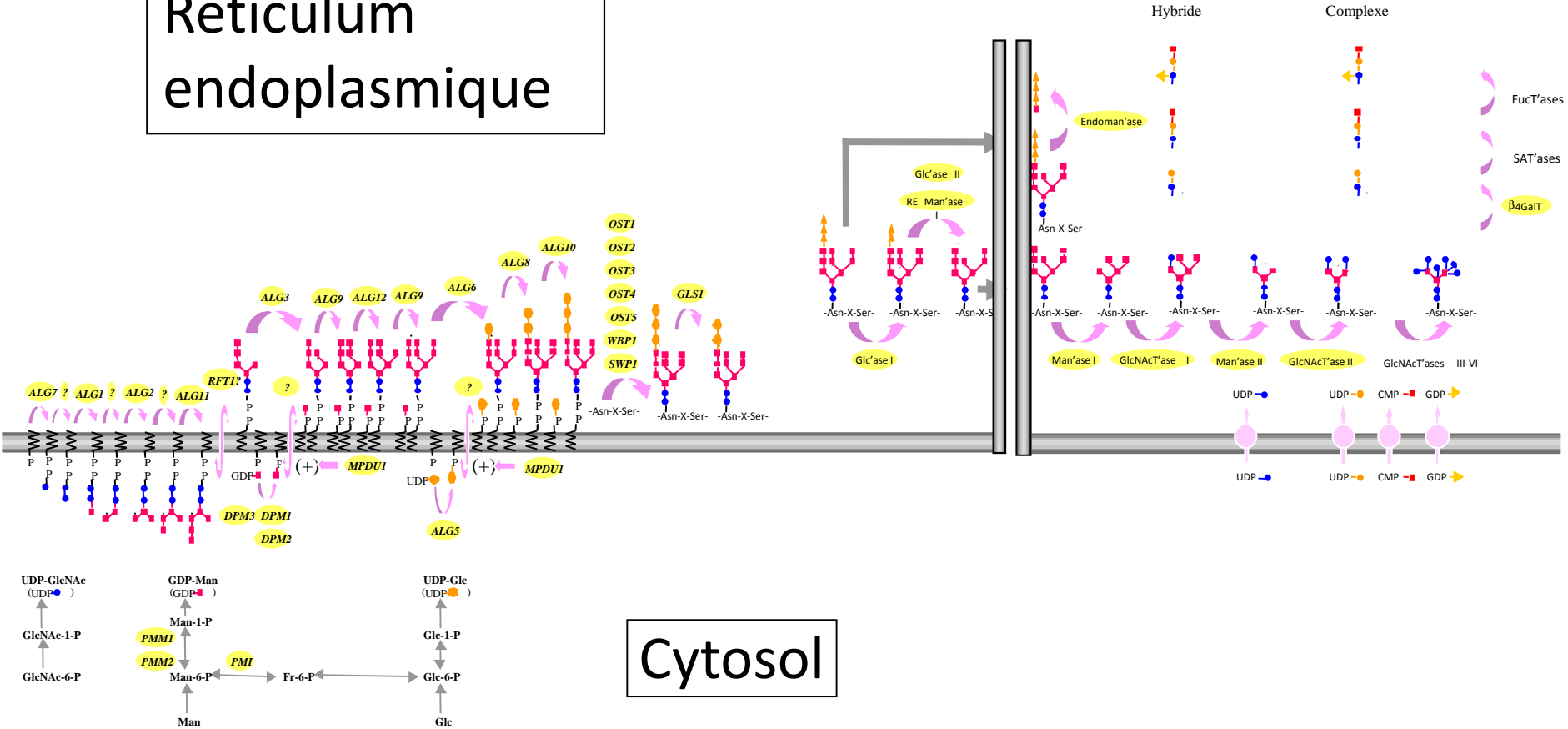
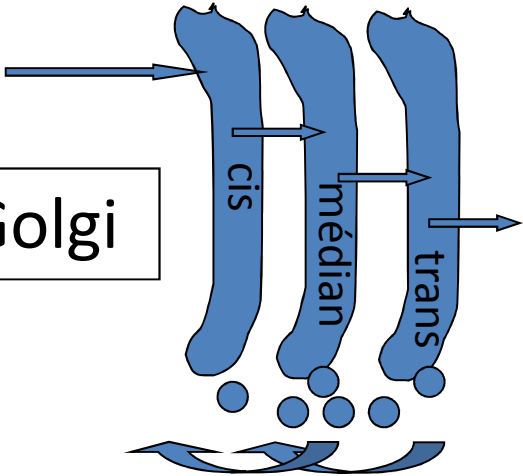
Glycosylation de la Ferritine





Réticulum endoplasmique

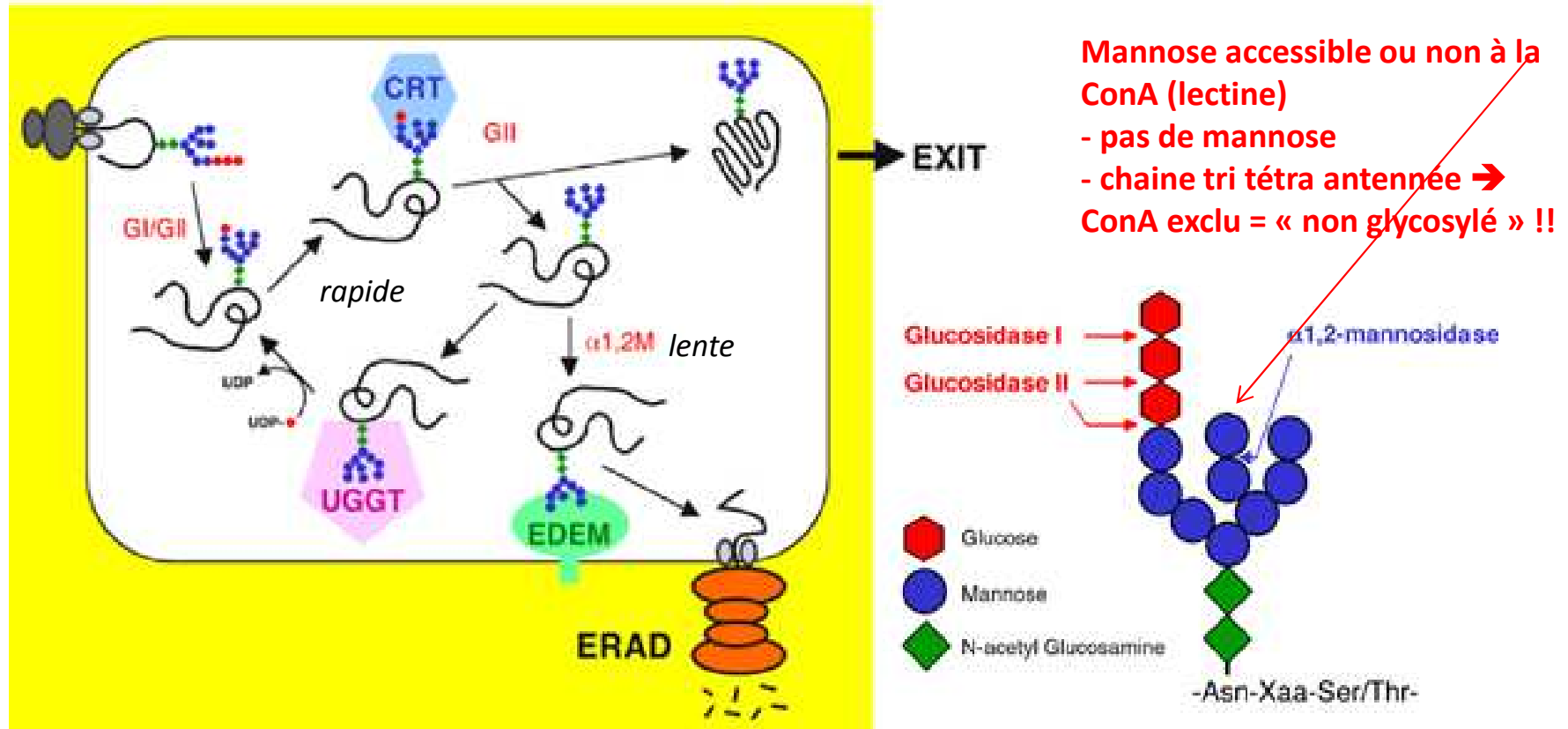
Golgi



Cytosol

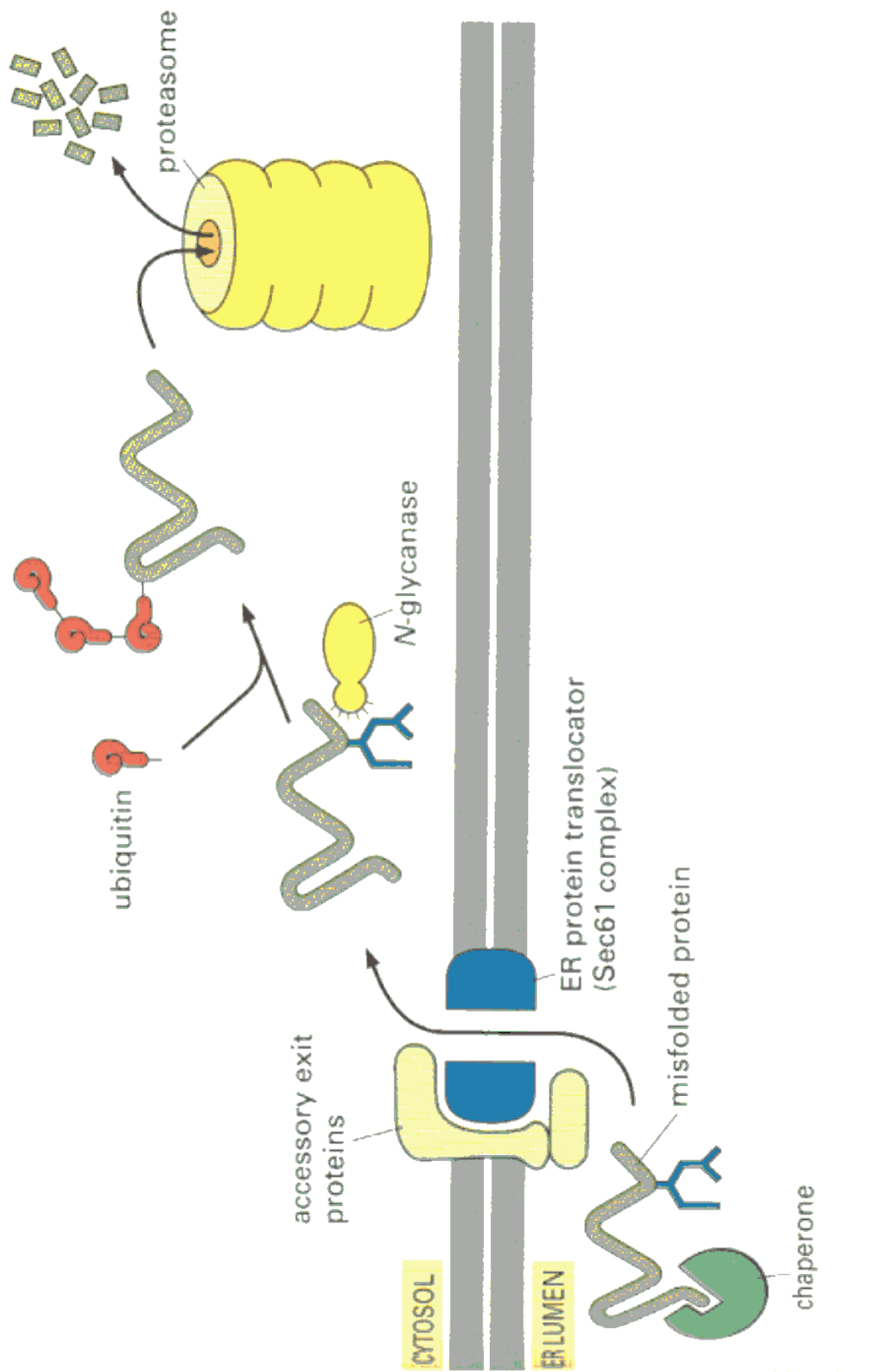
Contrôle de qualité de la Glycosylation

Lectines chaperonnes



CRT = calréticuline (lectine) - calnexine

UGGT = UDP– glucose : glycoprotein glucosyltransférerase



PARTICIPATION AUX ETUDES

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007-2008

N°

THESE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

et

MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES D'HEMATOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2008

par

Mlle Amélie SEGUIN

Née le 22 octobre 1976 à NANTES

**SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHOHISTIOCYTAIRE
DE L'ADULTE EN REANIMATION**

Etude prospective à propos de 21 patients

Intérêt diagnostique de nouveaux marqueurs biologiques

Still – SAM – SALH – SJIA... Gaucher

- Tous apparentés
arthrites idiopathiques juvéniles systémiques (SJIA)
 - Tableau clinique, biologique semblable au SALH
 - Etude FERGLY Bichat/Necker
 - Still ou SJIA entraîne aussi → SALH
- SALH / SJIA / maladie de Stillmême maladie à des stades différents d'évolution ???
- même la maladie de Gaucher...cellule de Gaucher!!

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) = syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Signes cliniques et biologiques, peu spécifiques :

- fièvre, AEG, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, éruptions cutanées, signes neurologiques (++enfants) et pulmonaires....
- Cytopénies +++, cytolyse hépatique, hyperferritinémie..... hyperTG-CHOL, hypofibrinogénémie, CIVD
- parfois IR, hypoalbuminémie, augmentation β 2-microglobuline

Survient a tous âges, Hommes > femmes (1,25/1) → évolue vers la défaillance multiviscérale et le décès

- Primaire chez l'enfant (génétique)
- Secondaire chez l'adulte au décours d'une infection, néoplasie ou maladie systémique

Physiopathologie complexe mécanismes ??

semble faire intervenir un état d'immunodépression préalable, résulte d'une réponse immunitaire inadaptée

- sécrétion excessive de cytokines inflammatoires type TH1
- activation non contrôlée des lymphocytes T CD8
- activation non contrôlée des macrophages, siège d'une hémophagocytose expliquant les cytopénies observées, infiltration macrophagique des tissus → HM SM adenoP, atteintes rénales neuro... avec nécrose

Etude 21 patients adulte en réanimation à CAEN avec thrombopénie fébrile confirme (Bichat FERGLY)

- incidence élevée des SALH en réanimation (43%)
- difficultés d'interprétation du myélogramme et des images d'hémophagocytose.
- **l'intérêt diagnostique de trois scores proposés dans la littérature (HS, Imashuku, Tsuda)**
- **Ne confirme PAS l'intérêt diagnostique de ferritine, ferritine glycosylée, IL-18, IL-2R soluble (=CD25 soluble), CD163 soluble (récepteur du complexe Hb-haptoglobine !! Mais n=9**

SAM - clinique

Tableau 2. Présentation clinique et biologique des SALH de l'adulte. Données issues de 9 séries rétrospectives [20, 21, 24, 74, 113, 115, 117, 145, 160].

	Risdall 1979	Reiner 1988	Wong 1992	Tsuda 1997	Sailler 1997	Kaito 1997	De Kerguenec 2001	Emmenegger 2002	Dhote 2003	TOTAL
Nb patients	19	23	40	23	99	34	30	57	26	351
Nb enfants	6	0	3	0	9	0	0	0	0	18
Age (ans)	0 à 61	44	46,5	44,4	50	44,4	16 à 85	45	47,4	-
H / F	11H / 8F	14H / 9F	24H / 16F	5H / 18F	62H / 37F	22H / 12F	19H / 11F	31H / 26F	7H / 19F	195H / 156F
Particularité(s) de l'étude	13 greffes + splénectomies						100% atteintes hépatiques	23 maladies de Still	100% maladies de système	
Fièvre	19 (100)*	23 (100)	40 (100)	23 (100)	60 (61)	34 (100)	30 (100)	50 (89)	20 (77)	199 (85)
Seuil en °C	?	?	?	> 37	> 37,8	?	?	?	> 38	-
Adénopathies	4 (21)	11 (48)	10 (25)	16 (70)	30 (30)	14 (41)	nc	36 (64)	11 (42)	132 (38)
Hépatomégalie	10 (53)	9 (39)	13 (33)	8 (35)	39 (39)	23 (68)	22 (73)	25 (44)	6 (23)	155 (44)
Splénomégalie	5 (26)	8 (35)	13 (33)	8 (35)	37 (37)	21 (62)	19 (63)	35 (61)	7 (27)	153 (44)
Rash cutané	4 (21)	6 (26)	5 (13)	6 (26)	3 (3)	nc	nc	26 (45)	4 (15)	54/287 (19)
Signes pulm	8 (42)	β (13)	nc	nc	nc	nc	nc	25 (44)	nc	-
Signes neuro	nc	3 (13)	nc	0 (0)	7 (7)	nc	3 (10)	nc	nc	13/175 (7)
Coagulopathie	11 (58)	12 (52)	11 (28)	7 (30)	19 (19)	nc	nc	35 (62)	3 (12)	98/287 (34)
dont baisse fg	5 (26)	nc	nc	nc	19 (19)	nc	nc	nc	nc	-
IRA	nc	11 (48)	nc	nc	nc	nc	nc	35 (62)	nc	-
Atteinte hépatique	14/16 (88)	20 (87)	16 (66)	11 (48)	59 (59)	nc	30 (100)	50 (89)	17 (65)	217/317 (68)
Cytolyse	nc	20 (87)	nc	nc	nc	nc	30 (100)	nc	17 (65)	-
P. Alc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	25 (83)	nc	nc	-
LDH > N	nc	nc	nc	nc	21 (21)	nc	nc	46 (82)	20 (76)	-
Ferritine > 1000 µg/L	nc	nc	nc	7 (30)	nc	nc	nc	97% > 10000	11 (69)	-
Triglycérides > N	nc	nc	nc	4/14 (20)	59 (59)	nc	nc	nc	12/20 (60)	-

*: nombre de patients (pourcentage). fg : fibrinogène. H/F : Homme/Femme. IRA : Insuffisance Rénale Aiguë. LDH : Lactate DésHydrogénase. N : normale. nc : non connu. P.Alc : phosphatase alcaline.

Une moyenne n'est reportée dans la colonne « Total » que pour les paramètres notés précisément dans plus de 3 séries.

SAM – facteurs prédisposant

Terrains sous-jacents et facteurs déclenchants des SALH. Données issues de 9 séries rétrospectives [20, 21, 24, 74, 113, 115, 117, 145, 160].

	Risdall 1979	Reiner 1988	Wong 1992	Tsuda 1997	Sailler 1997	Kaito 1997	De Kergue- nec 2001	Emmeneg- ger 2002	Dhote 2003	TOTAL
Nombre de patients	19	23	40	23	99	34	30	57	26	351
Terrains sous-jacents										
Néoplasies	0 (0)	6 (26)	16 (40)	4 (17)	27 (27)	5(15)	12 (40)	16 (28)	0 (0)	86 (25)
LNH et LH	-	3	16	2	21	2	11	12	-	46 (13)
B / T	-	1B / 2T	3B / 6T / 7?	nc	nc	nc	nc	nc	-	-
Autres hémopathies	-	2	0	1	6	3	1	1	-	14 (4)
Cancers solides	-	1	0	1	0	0	0	3	-	5 (1)
Immunodépression	14 (74)	15 (65)	8 (20)	2 (9)	57 (57)	7 (21)	4 (13)	3 (5)	8 (32)	118 (34)
Greffe	13	-	-	-	5	-	2	2	-	22 (6)
Chimiothérapie	-	8	3	-	21	5	-	-	-	37 (11)
CT / IS	14	-	3	-	16	1	-	-	8	42 (12)
VIH	-	2	1	-	16	-	2	1	-	22 (6)
OH / cirrhose	-	3	-	2	1	1	-	-	-	7 (2)
Splénectomie	13	1	1	-	-	-	-	-	-	15 (4)
Autres	-	1	-	-	3	-	-	-	-	4 (1)
Maladies de système	1 (5)	6 (26)	2 (5)	3 (12)	7 (7)	2 (6)	0 (0)	24 (42)	26 (100)	71 (20)
LEAD	1	3	2	1	3	1	-	14	-	26 (7)
SJIA / Still	-	-	-	-	-	1	-	23	4	28 (8)
PR	-	1	-	-	-	-	-	-	2	3 (<1)
Crohn	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (<1)
Autres	-	1	-	2	4	-	-	-	6	13 (4)
EBV chronique	-	-	-	2	-	1	1	-	-	4 (1)
Facteurs déclenchant										
Infections	15 (79)	23 (100)	14 (35)	21 (91)	37 (37)	6 (18)	2 (7)	8 (14)	15 (58)	141 (40)
Virales	15 (79)	12 (52)	14 (35)	21 (91)	12 (12)	4(12)	1 (3)	0 (0)	3 (12)	72 (21)
HSV / VZV	1	4	-	-	2	-	1	-	1	9 (2)
EBV	2	1	1	7	4	2	-	-	1	18 (5)
CMV	10	7	-	3	5	-	-	-	-	25 (7)
Parvovirus B19	-	-	-	7	-	-	-	-	1	8 (2)
Autres	2	-	3	4	1	2	-	-	-	12 (3)
Bactériennes	0 (0)	7 (30)	10 (25)	0 (0)	19 (19)	2 (6)	1 (3)	8 (14)	11 (42)	58 (17)
BGN	-	5	3	-	9	-	-	nc	nc	17 (5)
CGP	-	2	5	-	6	-	-	nc	nc	13 (4)
BK	-	-	-	-	2	-	1	nc	1	4 (1)
Intracellulaires	-	-	2	-	2	-	-	nc	nc	4 (1)
Autres	-	-	-	-	-	2	-	nc	nc	2 (<1)
Parasitaires	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)
Leishmanie	-	-	-	-	3 (3)	-	-	-	-	3
Fongiques	0 (0)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	8 (2)
Candida	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Aspergillus	-	-	-	-	3	-	-	-	1	4
Autres	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
LNH	-	-	10 (25)	-	18 (18)	-	-	-	-	28/165 (17)
LEAD ou Still	-	-	2 (5)	-	3 (3)	-	-	-	15 (58)	20/165 (12)
Sans circonstance favorisante retrouvée	4 (21)	2 (8)	2 (5)	3 (13)	16 (16)	20 (59)	15 (50)	10 (18)	2 (8)	74 (20)

BGN : Bacille Gram Négatif. BK : Bacille de Koch. CGP : Cocci Gram Positif. CMV : cytomégalovirus. CT/IS : corticoïdes / immunosuppresseurs. EBV : « Epstein-Barr Virus ». HSV/VZV : « Herpes Simplex Virus / Varicelle-Zona Virus ». LEAD : Lupus Erythémateux Aigu Disséminé. LNH et LH : Lymphome Non Hodgkinien et Hodgkinien. OH : éthyliisme. PR : Polyarthrite Rhumatoïde. SJIA : arthrite idiopathique juvénile systémique. VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

SAM - Frottis médullaire

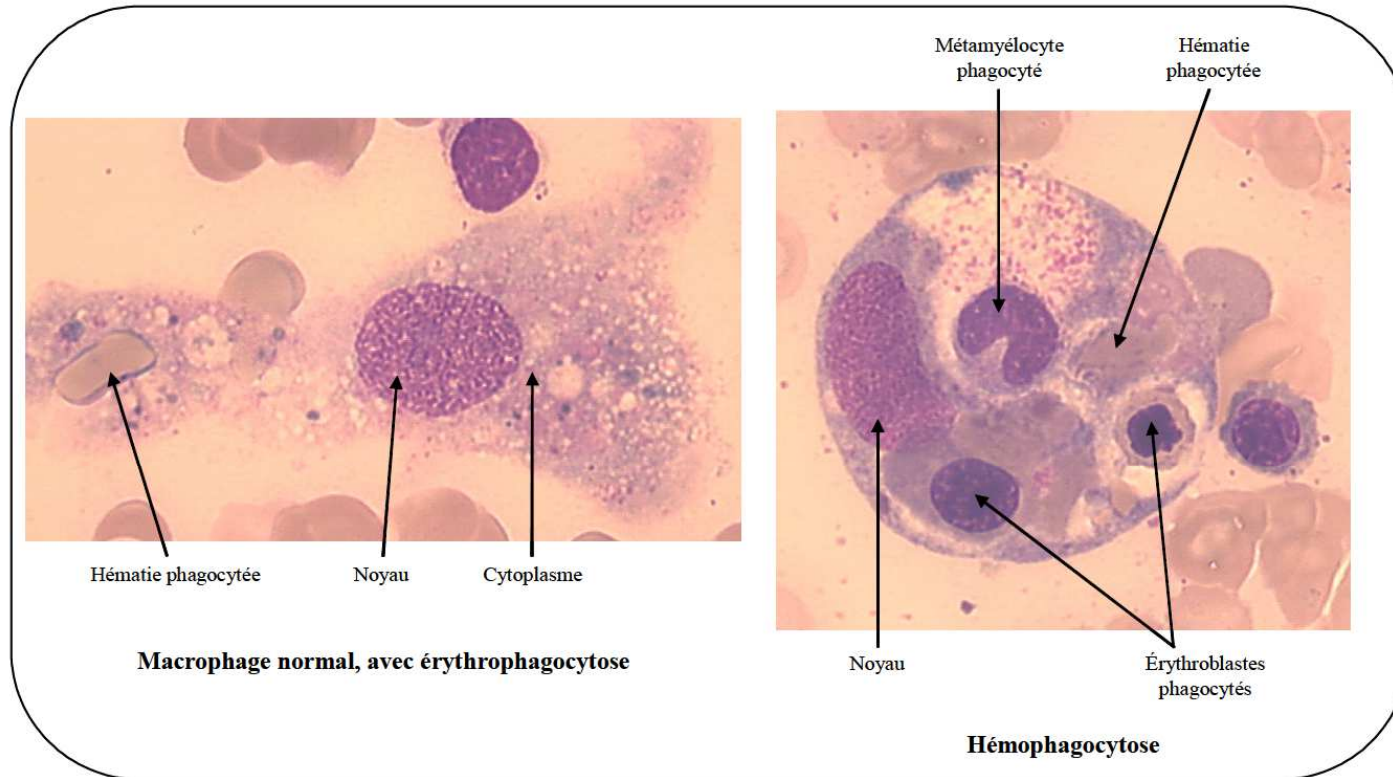


Figure 2. Frottis médullaires. A gauche : érythrophagocytose. A droite : hémophagocytose dans le cadre d'un SALH.

SAM - critères de diagnostic

Tableau 4. Critères diagnostiques des SALH de l'enfant, établis par les membres de l'« Histiocyte Society ». Au moins 5 critères sur 8 sont exigés [54].

1. Fièvre > 7 jours et avec pics > 38,5°C
2. Splénomégalie
3. Cytopénies affectant au moins deux lignées hémoglobine < 9 g/dL plaquettes < 100 G/L neutropénie < 1 G/L
4. Hypertriglycéridémie > 3 mmol/L et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/L
5. Ferritine > 500 µg/L
6. CD25s > 2400 U/mL
7. Diminution ou absence d'activité cytotoxique des cellules NK
8. Hémophagocytose dans la moelle osseuse ou d'autres tissus

Tableau 6. Critères diagnostiques des SALH de l'adulte proposés par Imashuku en 1997 [63].

1. Fièvre > 7 jours avec pics > 38,5°C
2. Cytopénies affectant au moins deux lignées hémoglobine < 9 g/dL plaquettes < 100 G/L neutrophiles < 1 G/L inexpliquées par une moelle pauvre ou dysplasique
3. Hyperferritinémie > 3N ou > 1000 ng/mL
4. Augmentation des LDH > 3N ou > 1000U/L
5. Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions

Tableau 7. Critères diagnostiques des SALH de l'adulte proposés par Tsuda en 1997. Tous les critères sont nécessaires au diagnostic [147].

1. Fièvre persistante plus d'une semaine
2. Cytopénies inexpliquées affectant au moins deux lignées
3. Plus de 3% d'histiocytes matures dans la moelle osseuse avec hémophagocytose ou hémophagocytose dans le foie, la rate ou les ganglions

Tableau 15. Résultats cliniques et paracliniques spécifiques et scores de SALH selon la présence ou non de SALH

	Absence de SALH (n=12)	Présence de SALH (n=9)
Splénomégalie, n (%)	2 (16)	1 (11)
Bicytopénie, n (%)	6 (50)	7 (78)
LDH, U/L *	381 [201-4360]	371 [109-16100]
Triglycérides, mmol/L *	1,2 [0,5-2,1]	1,0 [0,7-3,5]
Fibrinogène, g/L *	5,8 [2,4-9]	5,7 [0,5-9]
Ferritine, µg/L *	2300 [150-14500]	1250 [76-70400]
Ferritine glycosylée, % *	23,5 [7-43]	24 [5-65]
Score de l'HS *	2 [1-4]	4 [3-5]**
Score de Tsuda *	1,5 [1-2]	3 [2-3]**
Score d'Imashuku *	2,5 [1-3]	4 [3-5]**

* : médiane [extrêmes]. ** : valeur de p < 0,01. HS : « Histiocyte Society ». LDH : Lactate DésHydrogénase.

SAM - critères de diagnostic

Limites du dosage de ferritine sérique

VPP ferritine > 10 000 µg/L considéré comme pathognomonique

VPN Mais parfois proches de la normales → ne permet pas d'exclure le diagnostic

Et nombreux faux positifs !!

Augmentation non spécifique

- accumulation de fer, syndrome inflammatoire ou lyse cellulaire
- dans maladies hépatiques, rénales, systémiques, cancers, infections (HIV) , transfusions chroniques
- souvent > 1000 µg/L

Maladie de Still

TABLE 5. Proposed new set of AOSD criteria

Major Criteria	Minor Criteria
Spiking fever ≥ 39 °C	Maculopapular rash
Arthralgia	Leukocytes $\geq 10,000/\text{mm}^3$
Transient erythema	
Pharyngitis	
PMN $\geq 80\%$	
Glycosylated ferritin $\leq 20\%$	

4 or more major criteria
 or
 3 major criteria + 2 minor criteria

= maladie inflammatoire systémique, certaines caractéristiques rappellent le SALH

Clinique : fièvre, arthralgies ou arthrites, éruptions cutanées, douleurs pharyngées et organomégalie (adénopathies+++), épanchements pleuraux ou péricardiques, atteintes pulmonaires parenchymateuses, rénales, neurologiques ou oculaires sont également possibles,

Biologie : hyperleucocytose à PNN, augmentation ++ des marqueurs d'inflammation, ferritine, troubles de coagulation

Pas d'auto-immunité

voie TH1 activée préférentiellement, l'IL-18 très augmentée
 rôle déclenchant des infections virales ou bactériennes suspecté

TABLE 2. Main clinical and laboratory characteristics of patients with AOSD

	Patients with AOSD (n = 72)
Mean age \pm SD (yr)	35.2 \pm 13.5
Follow-up after diagnosis (yr)	2.9 \pm 2.2
	No. (%)
Spiking fever ≥ 39 °C	61 (84.7)
Arthralgia	64 (88.8)
Maculopapular rash	51 (70.8)
Transient erythema	24 (33.3)
Pharyngitis	38 (52.7)
Lymphadenopathy or splenomegaly	32 (44.4)
Pericarditis	15 (20.8)
Leukocytes $\geq 10,000/\text{mm}^3$	64 (88.8)
PMN $\geq 80\%$	50 (69.4)
Elevated liver enzymes	53 (73.6)
Negative ANA	66 (91.7)
Negative RF	71 (98.6)
Glycosylated ferritin $\leq 20\%$	52 (72.2)
Serum ferritin $>N^a$	50 (69.4)
Serum ferritin $>5N^a$	28 (38.9)

Abbreviations: AOSD = adult-onset Still disease; SD = standard deviation; PMN = polymorphonuclear neutrophil; ANA = anti-nuclear antibodies; RF = rheumatoid factor.

^aNormal serum ferritin values were 200 $\mu\text{Mol/L}$ for women, 300 $\mu\text{Mol/L}$ for men. " $>N$ " means serum ferritin higher than the upper normal value, " $5N$ " means serum ferritin level higher than 5-fold the upper normal value, ie, 1,000 $\mu\text{Mol/L}$ for women and 1,500 $\mu\text{Mol/L}$ for men.

Maladie de Gaucher ...

= **déficit génétique enzyme** → accumulation glucosylcéramide dans les lysosomes des cellules SRE = macrophages

→ « cellules de Gaucher » particulière infiltrant les tissus (rate, foie, moelle osseuse, poumons)

→ activation des macrophages → libère enzymes, chitotriosidase, cathepsines, interleukines....

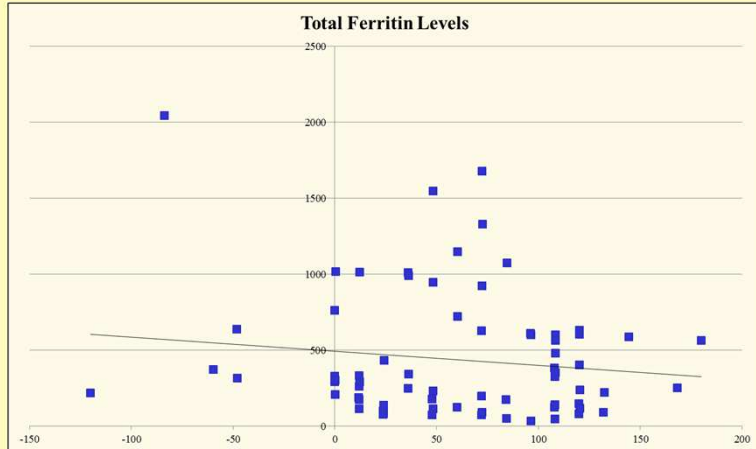
Traitement efficace A VIE : rupture de production 2010 → epreuve test!!

Marqueurs de suivi de traitement : chitotriosidase, ECA, TRAP...5b, ferritine, ferritine glycosylée Cathepsines

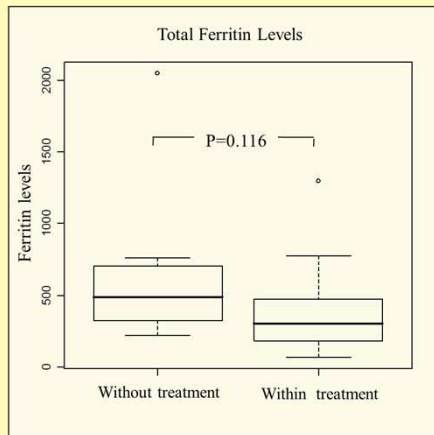
Autres marqueurs d'activation macrophagique augmentent : M-CSF, IL-8 (2-20 x) CD14, CD163...

Maladie de Gaucher

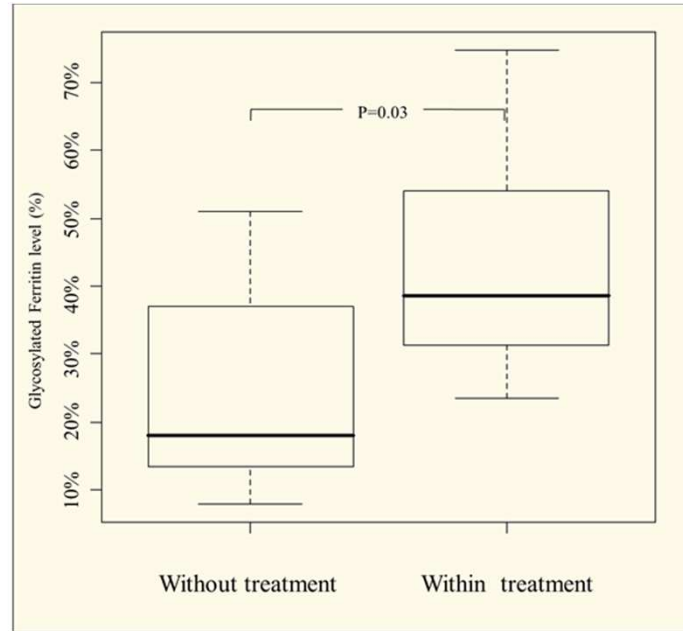
(Stirneman Milan 2009)



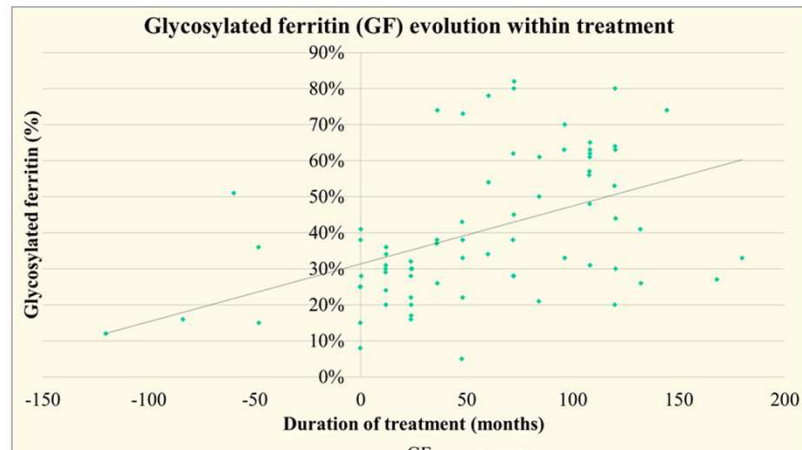
Evolution of Total Ferritin without and within treatment: Ferritin levels, in the same 17 patients, decrease within treatment (Linear curve).



Comparison of first total ferritin level for patients without and within treatment: Median Ferritin in patients without treatment was higher (506 ng/l) that median Ferritin in patients within treatment (385 ng/l), but the difference did not reach significance [p=0.116].



Comparison of first glycosylated ferritin level for 9 treated patients (mean duration of treatment: 48 months) and 9 non. Median GF in patients without treatment was lower (18%) that median GF in patients within treatment (38%) [p=0.03]. 4 patients had GF <20%. None patient were treated.



Maladie de Gaucher

Blood Cells, Molecules, and Diseases 46 (2011) 14–36

Contents lists available at ScienceDirect

Blood Cells, Molecules, and Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ybcmd

Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease

Jérôme Stirnemann^{a,b,*}, Anne Boutten^c, Corine Vincent^b, Arlene Mekinian^d, Djazia Heraoui^d, Bruno Fantin^e, Olivier Fain^a, France Mentré^b, Nadia Belmatoug^d

^a Médecine Interne, Hôpital Jean-Vincent, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris XII, Referral Center for Lysosomal Diseases (RCLD), Avenue de 14 Juillet, 75141 Paris, France

^b Laboratoire de Biostatistiques, INSERM UMR 718, Université Paris-Diderot, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 46 rue Henri Huchard, 75008 Paris, France

^c Laboratoire de Biochimie A, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 46 rue Henri Huchard, 75013 Paris, France

^d Médecine Interne, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris VII, Referral Center for Lysosomal Diseases (RCLD), 189 Boulevard de Grenelle Laënnec, 92139 Clamart, France

^e Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris VII, Referral Center for Lysosomal Diseases (RCLD), 189 Boulevard de Grenelle Laënnec, 92139 Clamart, France

ARTICLE INFO

Article history:
 Submitted 26 August 2010
 Available online 30 November 2010
 (Communicated by A. Zeman, MD, 17 October 2010)

Keywords:
 Gaucher disease
 Ferritin
 Glycosylated ferritin
 Biomarker

ABSTRACT

Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder, caused by deficient activity of the enzyme glucocerebrosidase, which can be treated by enzyme-replacement therapy (ERT). No prognostic marker can predict long-term complications of GD but several markers are used in therapeutic monitoring: chitotriosidase, total serum ferritin (TSF), angiotensin-converting enzyme (ACE) and lactoferrin-associated phosphatase (LAP). They all increase with disease progression and generally decrease under ERT. This study was undertaken to investigate ferritin glycoforms, i.e., glycosylated ferritin (GF) and non-glycosylated ferritin (NGF) concentrations, as potential markers for the follow-up of GD therapy. GF and NGF determinations for GD patients followed in a single center between 1996 and 2007 were analyzed using two approaches: (1) the serum levels of 12 untreated patients were compared with those of 10 patients after 48 months on ERT; (2) the evolution of serum levels under ERT in 15 patients were analyzed using linear-regression mixed models. TSF and NGF levels did not differ significantly between untreated patients and those on ERT (TSF: 534.5 (range 221.0–2045.0) µg/L vs. 410.5 (range 115.0–1587.0) µg/L, respectively, $p=0.72$; NGF: 348.0 (range 182.8–1717.8) µg/L vs. 199.9 (range 77.1–649.8) µg/L, $p=0.06$). The percent GF was significantly lower in untreated patients than in those on ERT (27.0% (range 8.0–51.4) vs. 43.5% (range 22.9–60.0)) respectively; $p=0.02$). The percent GF increased significantly during ERT (slope = 0.1568 (95% confidence interval (CI), 0.03, 0.29) per month, $p=0.01$) regardless of whether NGF and TSF significantly decreased during ERT (slope = -1.83 per month (95%CI, -1.38, -1.08), $p=0.0001$; slope = -1.13 (95%CI, -1.65, -0.61) per month, $p=0.0001$, respectively). Thus, GF is low in untreated GD patients. GF and NGF changed significantly under ERT and might be of clinical value for GD management under treatment.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Gaucher's disease (GD), inherited as an autosomal recessive trait, is the most prevalent sphingolipid storage disorder. The metabolic defect of insufficient glucocerebrosidase activity is due to mutations in the gene encoding that lysosomal enzyme, leading to the accumulation of glucocerebroside within cells of the monocyte-macrophage lineage. The resulting chronically activated, long-lived "Gaucher cells"

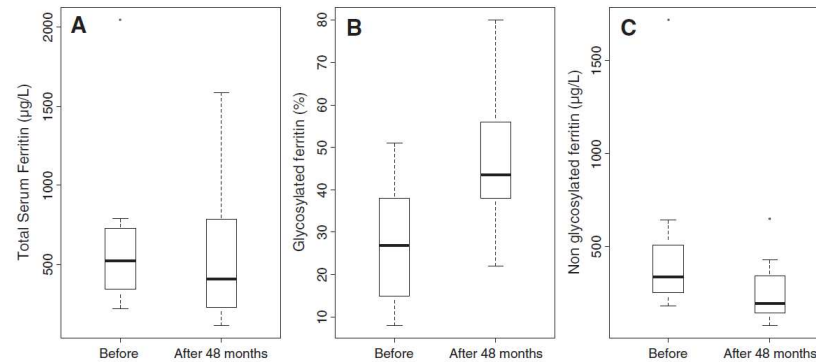
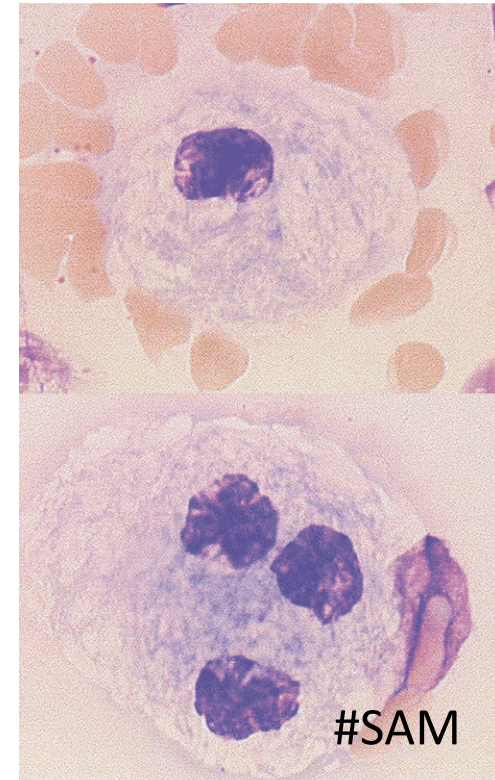
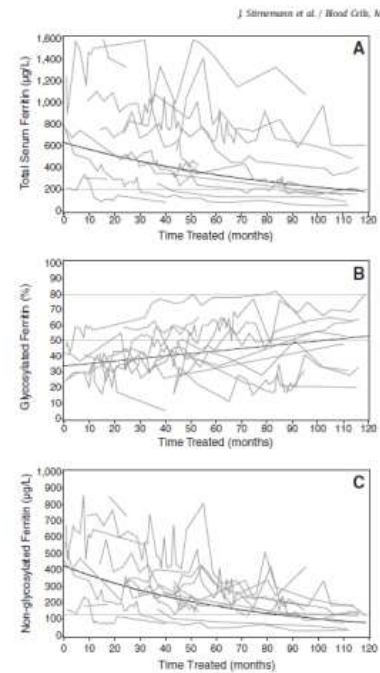


Fig. 1. Box plots of (A) total serum ferritin (TSF), (B) glycosylated ferritin (GF) and (C) non-glycosylated ferritin (NGF) concentrations before ($n=12$) and after 48 months of enzyme-replacement therapy (ERT) ($N=10$). Differences were not significant for TSF ($p=0.7$) and NGF ($p=0.09$), but significant for GF ($p=0.02$). The bold line inside the box is the median; the lower and upper limits of the box are the 25th and 75th percentiles; and the T-bars represent the range.

Leucemias....

- Faux positifs

Ferritine... fin

La ferritine existe également sous une **forme circulante** un peu particulière.

Dépourvue de fer, et composée de sous-unités L et de sous-unités appelées **G** pour glycosylées.

Il n'y a presque pas de sous-unités H.

Les formes glycosylées représentent plus de 50% de la ferritine sérique d'un sujet sain. L

a fonction de cette molécule sérique est totalement inconnue et son origine discutée. D'après l'analyse de ferritine sérique de patients et une étude *in vitro* sur une lignée cellulaire de carcinome hépatocellulaire, il semble que cette forme circulante provient de la sécrétion des formes L intracellulaires, capables d'être glycosylées lors de leur maturation dans l'appareil de Golgi. Les sous-unités H, même synthétisées en quantités importantes, ne peuvent être glycosylées et ne sortent quasiment pas de la cellule [43, 119].

L'origine et la signification de ce phénomène sont inconnues, que ce soit dans les états inflammatoires ou infectieux habituels (au cours desquels la ferritine glycosylée se situe entre 20 et 50%), dans les SALH ou la maladie de Still.:

- lyse cellulaire massive (surtout hépatique) y participe probablement en libérant des formes non glycosylées.

Cependant, dans les SALH, les taux de ferritine sérique sont beaucoup plus élevés (proportionnellement) et ne sont pas corrélés au taux des transaminases [22].

- La synthèse et la sécrétion des molécules de ferritine est peut-être trop rapide pour permettre les phénomènes de glycosylation intracellulaire.

TNF- α , IL-1 et IL-6 stimulent également la synthèse des sous-unités H, l'IFN- γ l'inhiberait.

cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 quant à elles collaboreraient avec TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 en inhibant l'effet de l'IFN- γ → synthèse de sous-unités H