Hôtel Marriott
Rive Gauche Paris 14ème

forums
Journée
de réflexion
& formations
du CREGG

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

Hépatologie

Hyperferritinémie: savoir fer…

Solange Bresson-Hadni et Jacques Liautard

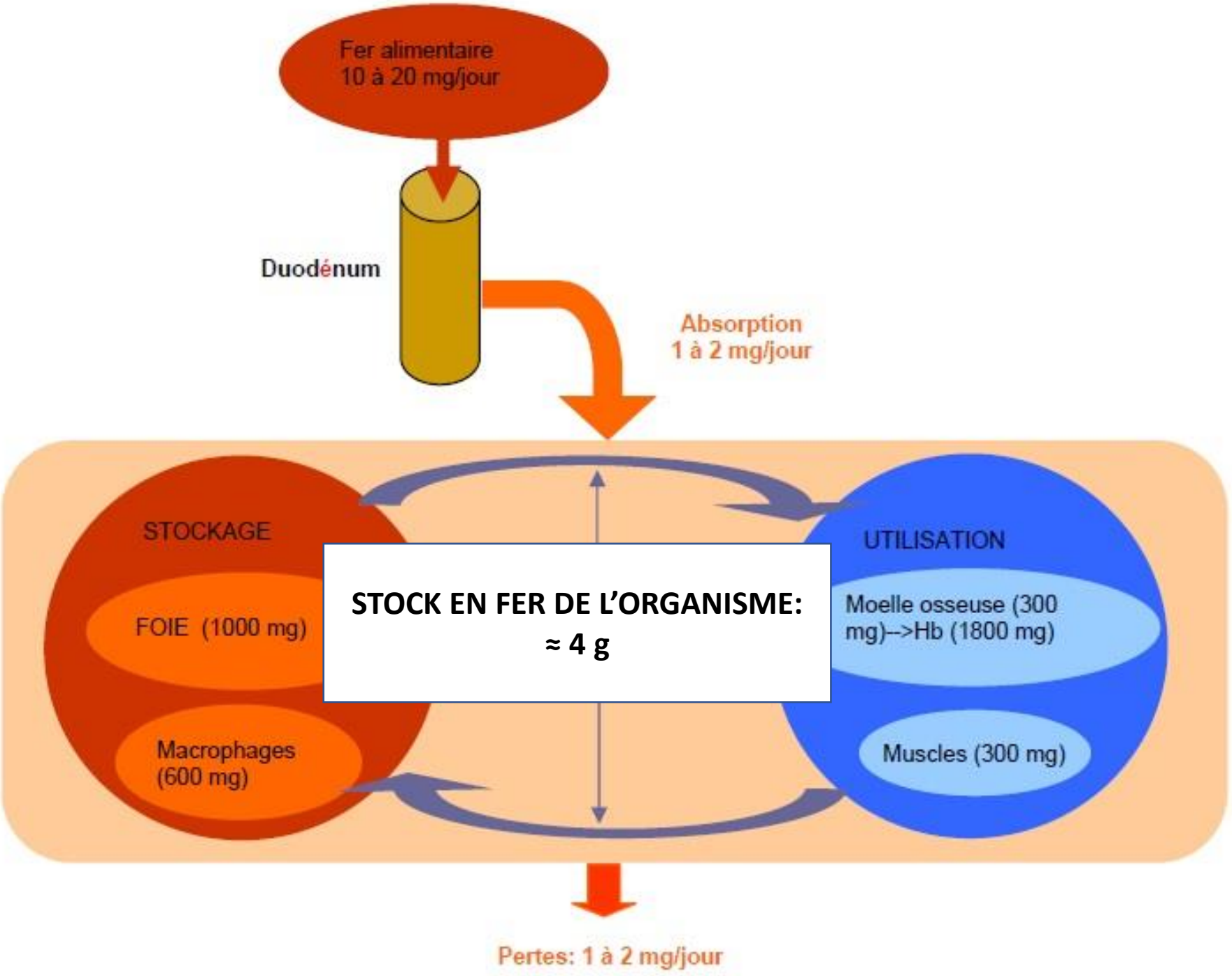
Besançon- Montpellier St Jean de Védas

METABOLISME DU FER

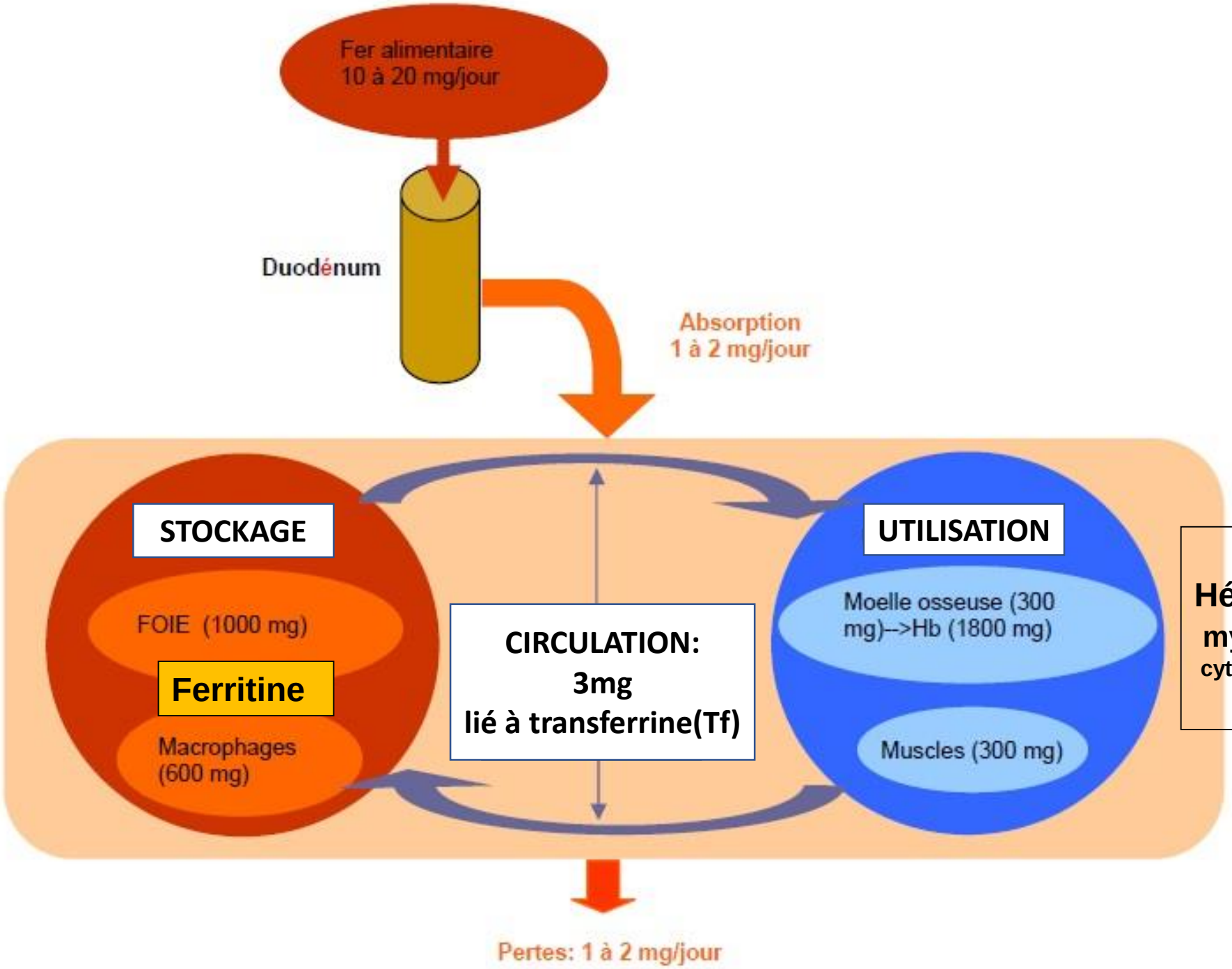
- Caractérisé par :
  - une très grande stabilité
  - avec une régulation:
    - au niveau de l'absorption digestive du fer
    - au niveau de la distribution du fer entre différents compartiments de l'organisme
  - l'implication de nombreuses protéines:
    - . Ferritine: stockage
    - . Transferrine: transport vasculaire
    - . Ferroportine: export cellulaire du fer
    - …

Orchestration par l'hepcidine:

rôle majeur dans l'homéostasie du fer

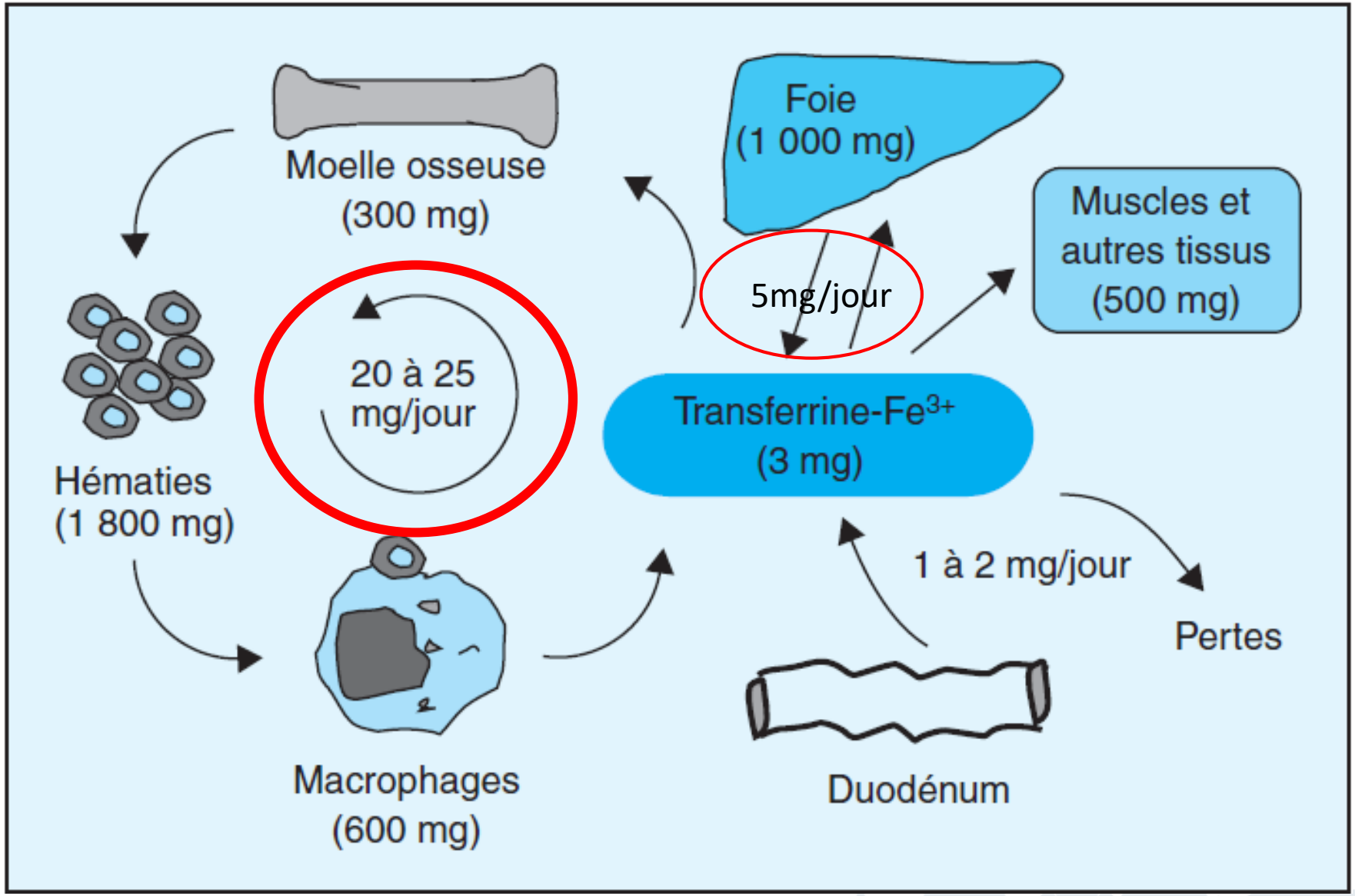


STOCK EN FER DE L'ORGANISME:
≈ 4 g



Hémoglobine
myoglobine
cytochromes

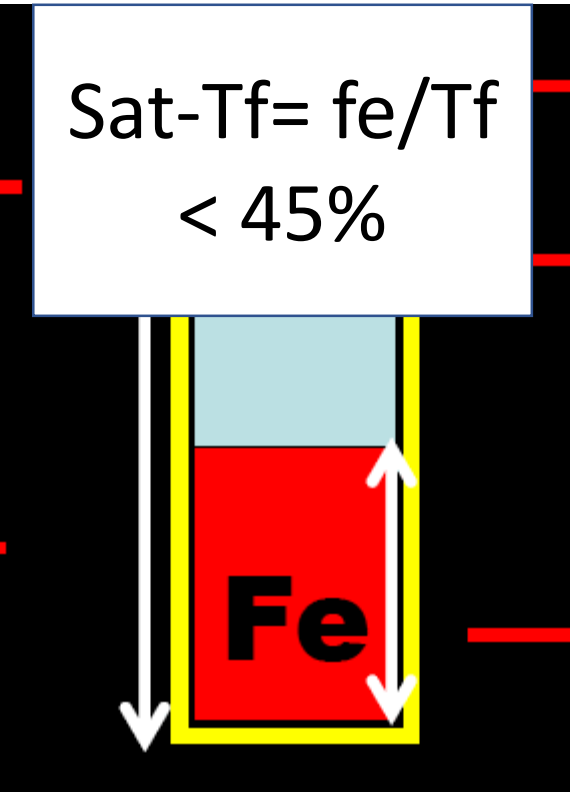
LE FER: UN PIONNIER DU RECYCLAGE!

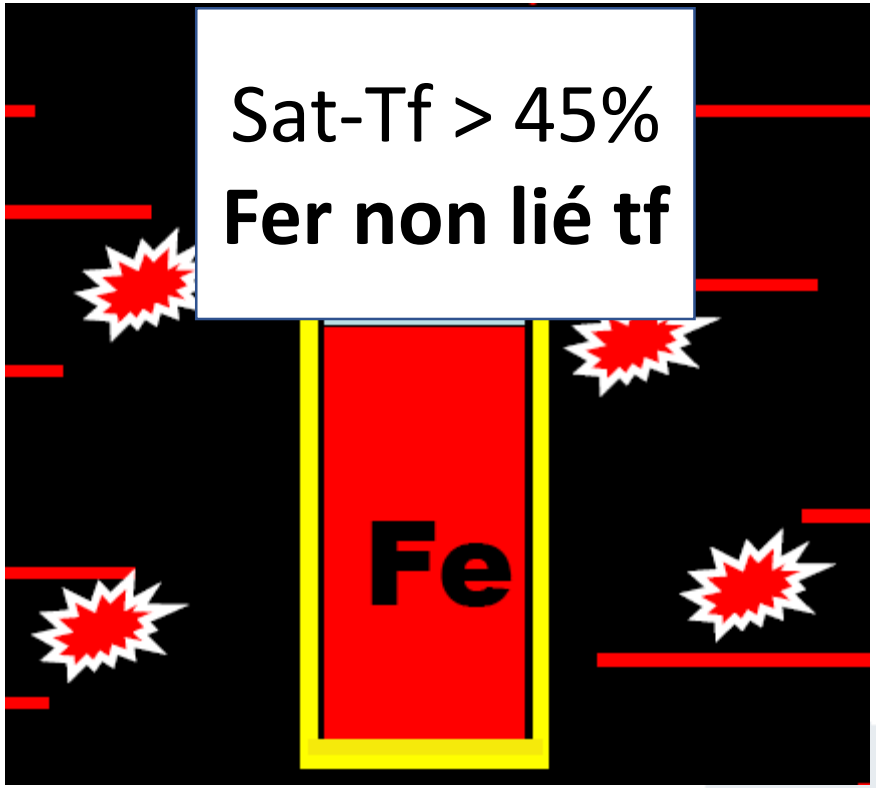


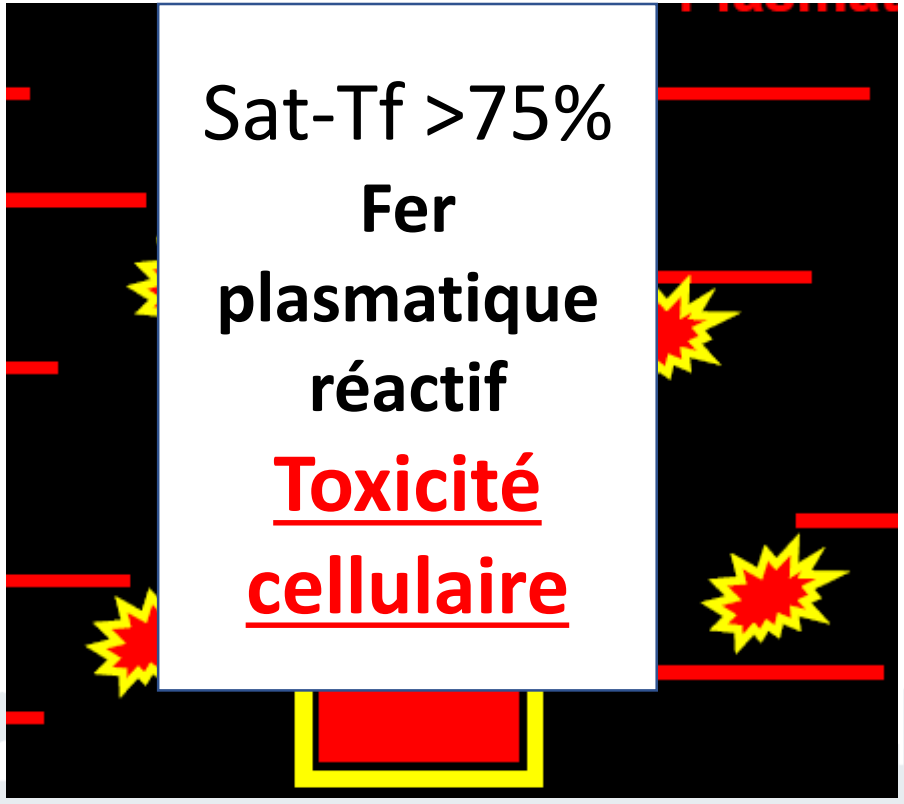
D'après Omar S et al. Ann Biol Clin 2006; 64(6): 523-533.

LE FER LIBRE EST TOXIQUE

- La Tf peut lier 2 ions ferriques Fe^{3+}
- Elle délivre du fer aux cellules par fixation au récepteur rTf1







ETAT REDOX DU FER SELON LES COMPARTIMENTS

Fer ferrique
(Fe^{3+})

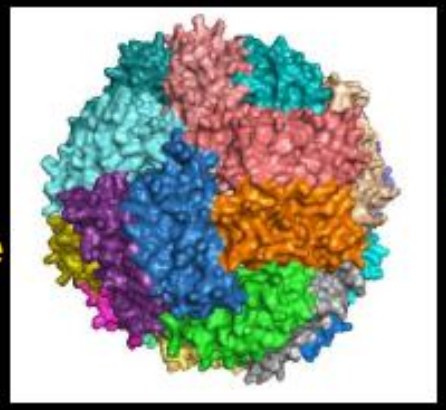
Fer ferreux
(Fe^{2+})

Transport plasmatique

Transferrine

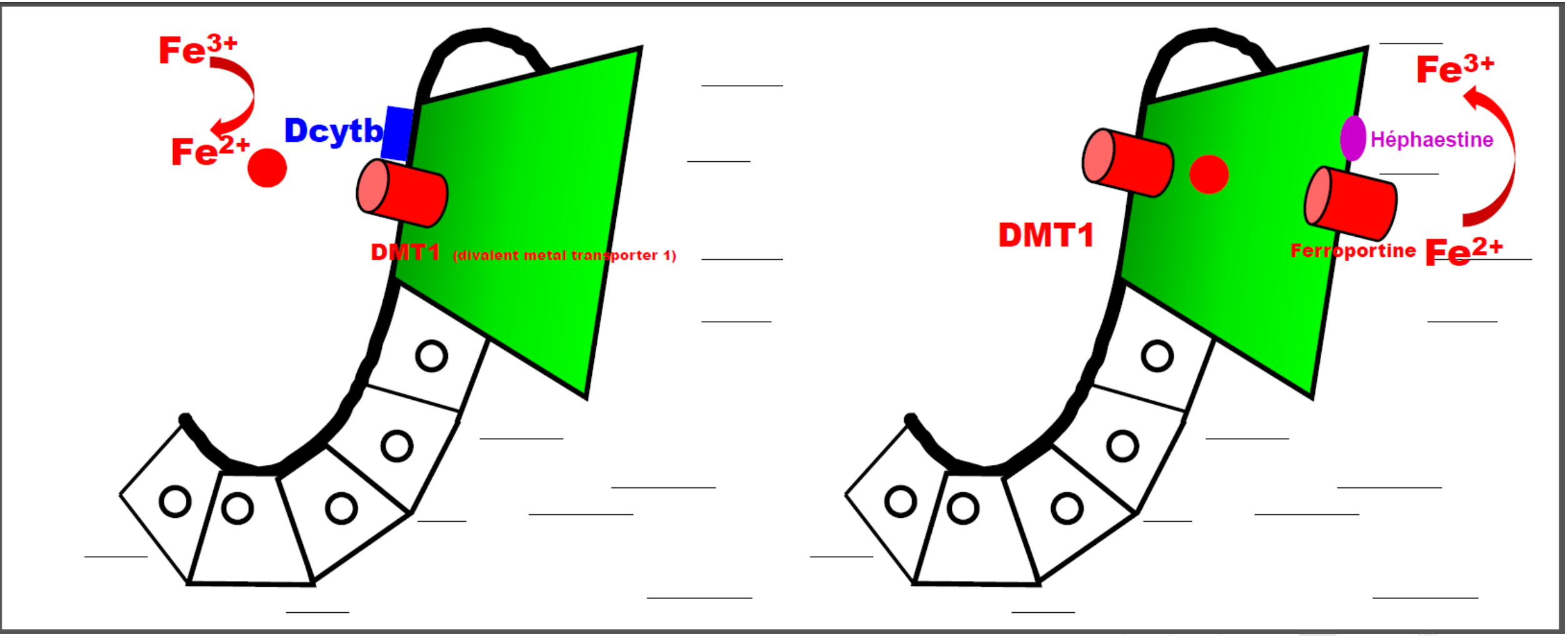
Transport transmembranaire

Stockage intracellulaire



Ferritine

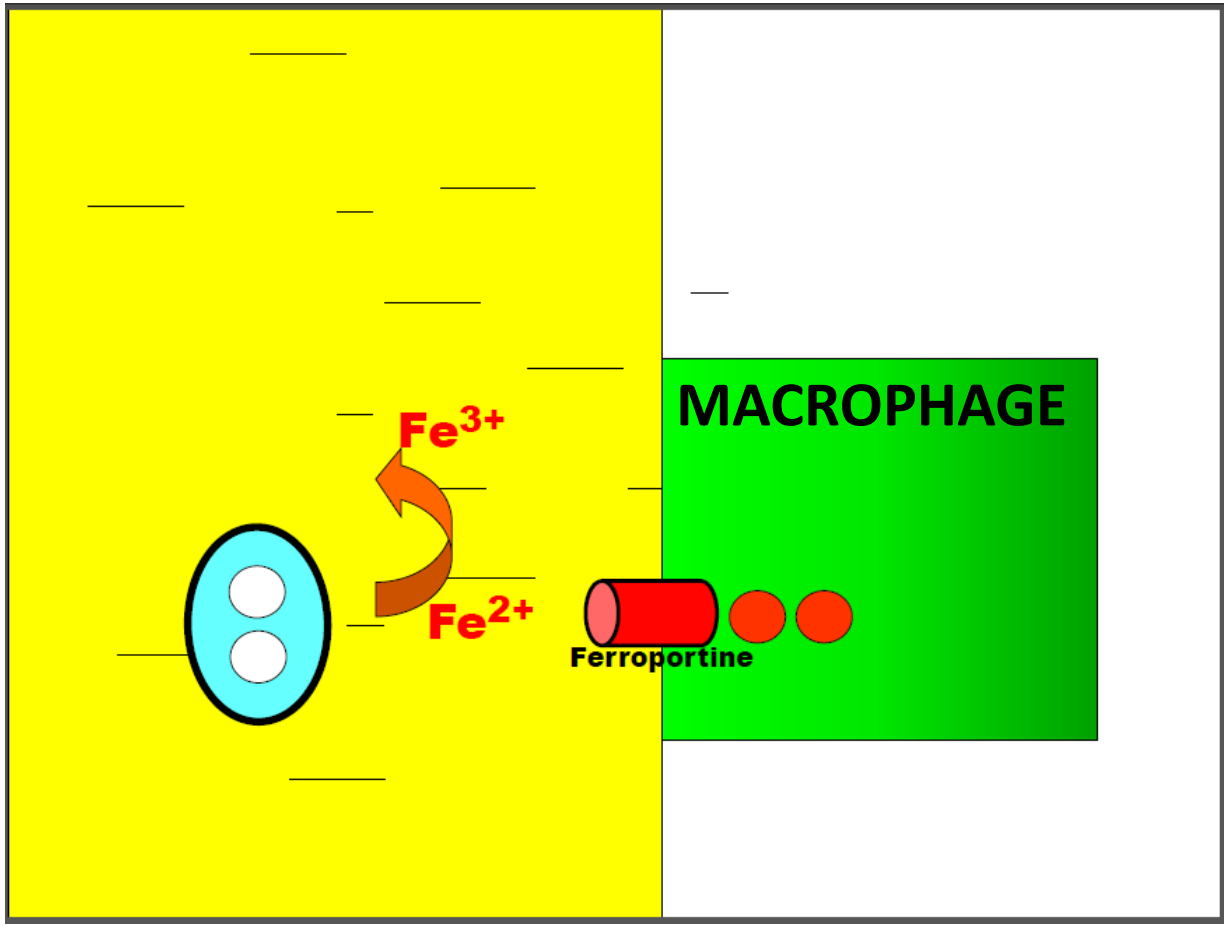
Absorption du fer au niveau de l'entérocyte duodénal



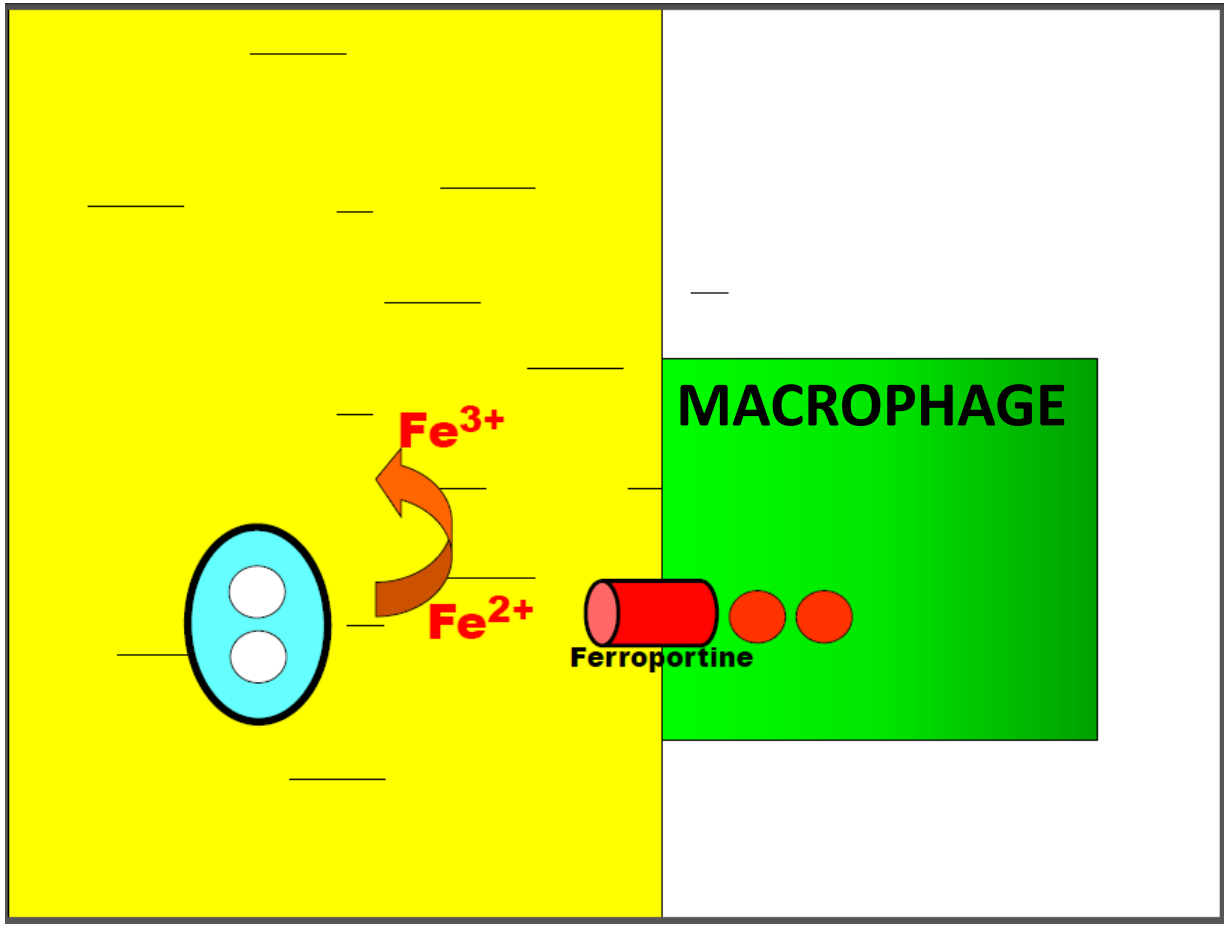
Dcytb: duodenal cytochrome B

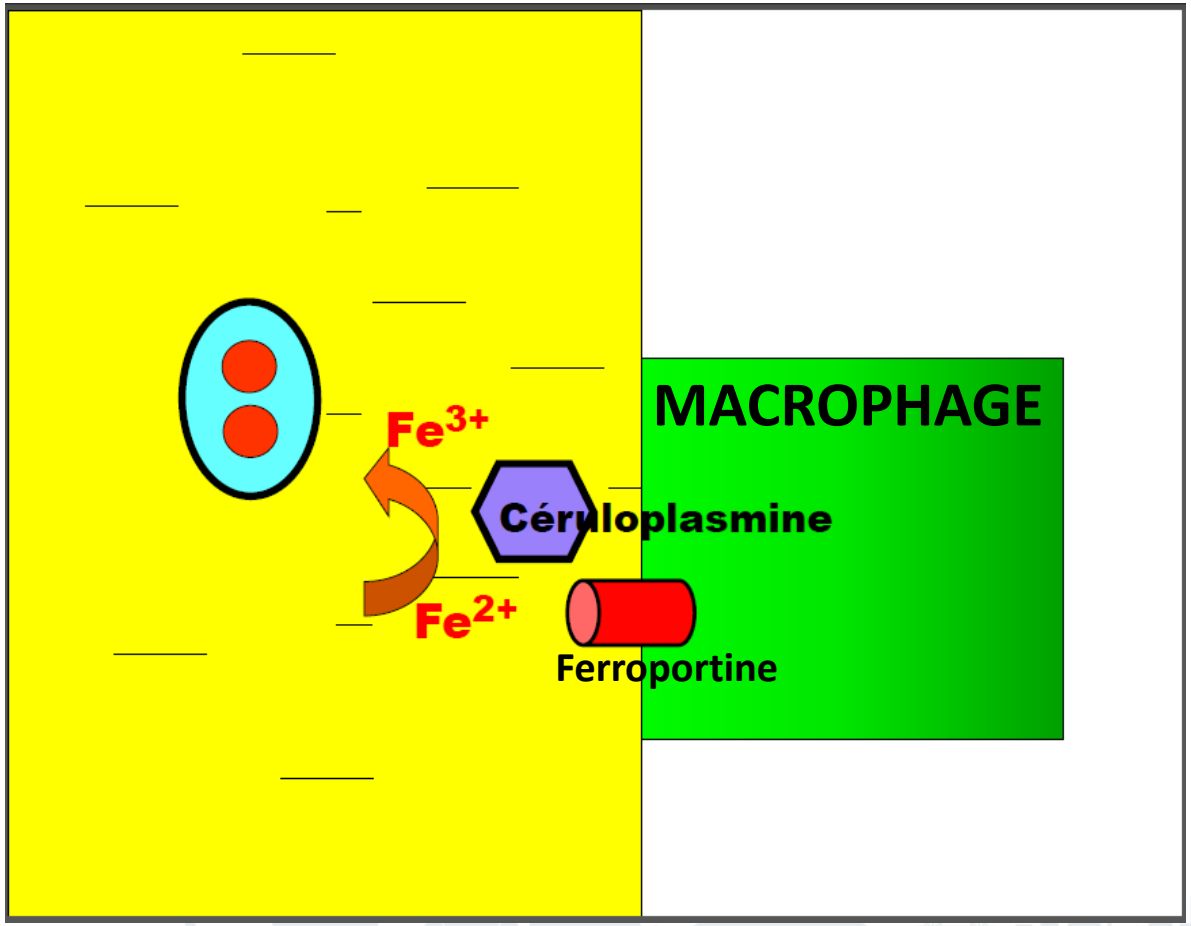
DMT1: divalent metal transporter 1

Exportation du fer du macrophage dans la circulation pour le recyclage



Exportation du fer du macrophage dans la circulation
Pour le recyclage

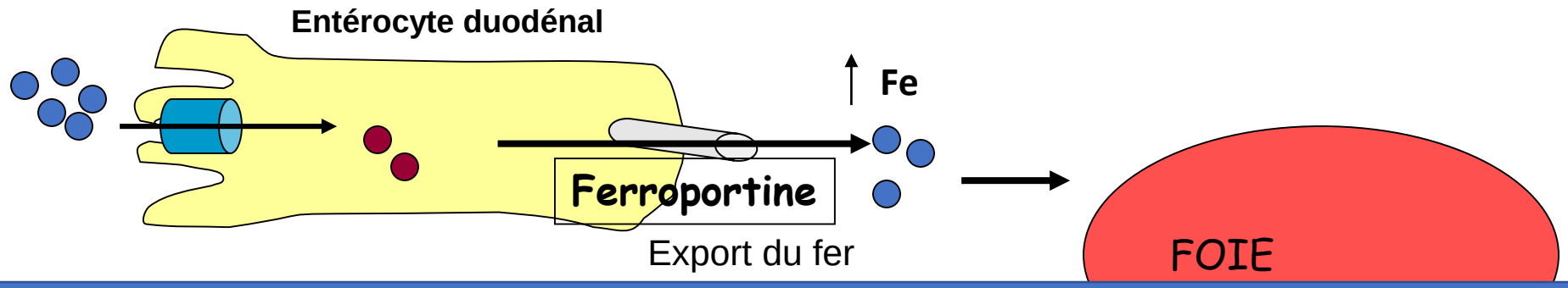




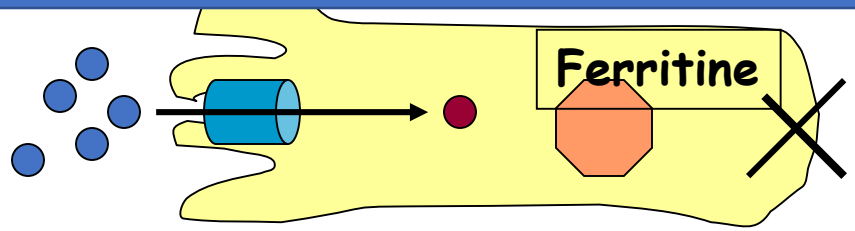
ET L'HEPCIDINE DANS TOUT CELA ??

- **Hormone peptidique** de 25 AA
- Principalement **produite par le foie (gène HAMP)**
- Activité anti-bactérienne *in vitro*
- **« Ferrostat »** de l'organisme
- Hormone **hyposidérémiante:**
  - action au niveau du duodénum
  - action au niveau des macrophages
- Interaction avec son **ligand: la ferroportine**

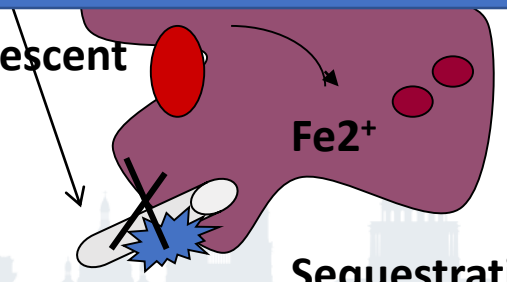
HOMEOSTASIE DU FER DANS L'ORGANISME



L'hepcidine est au fer ce que l'insuline est au glucose

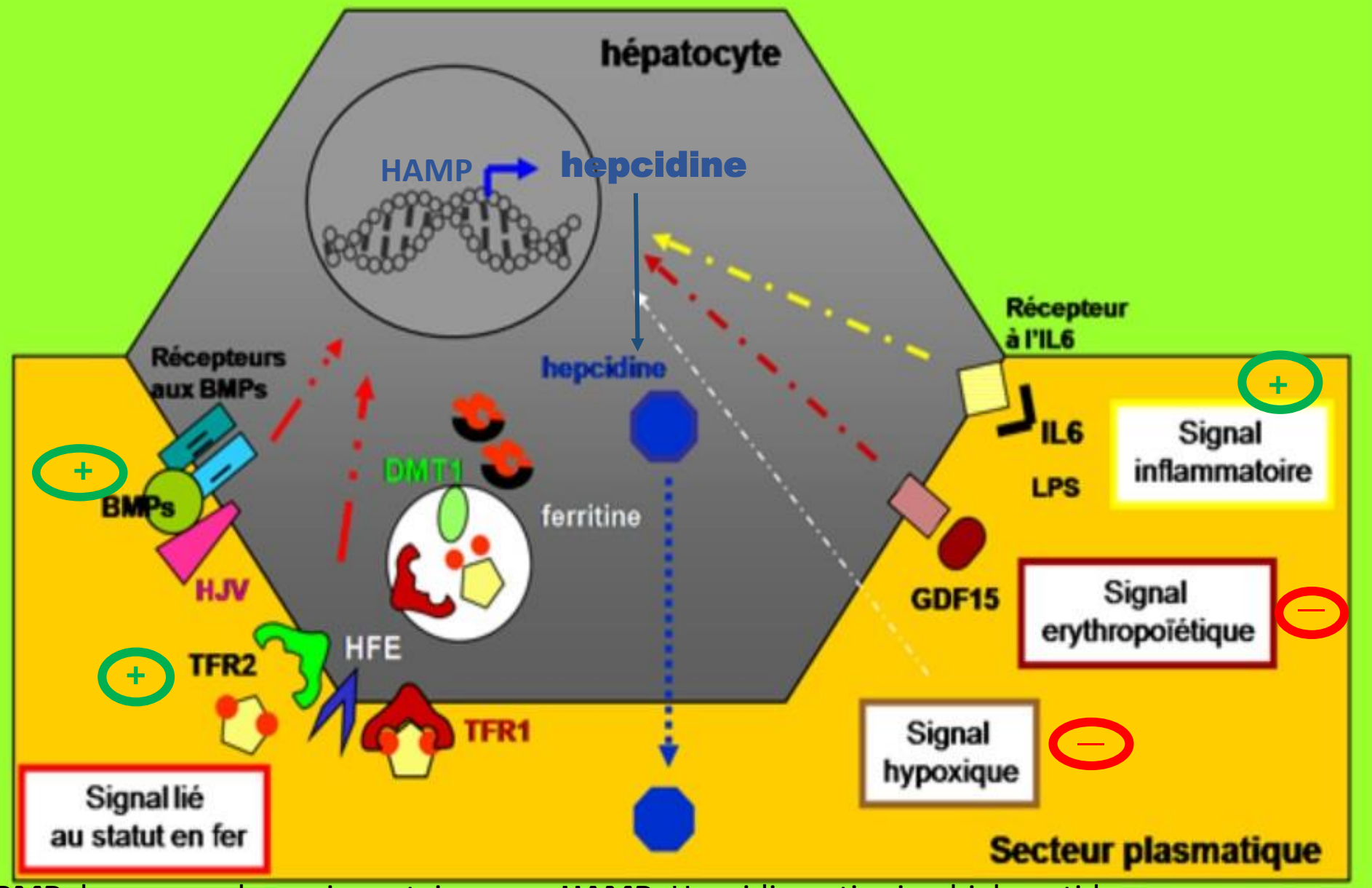


Inhibition de l'export du fer



Sequestration du fer

Régulation de la synthèse d'hepcidine dans l'hépatocyte



BMP: bone morphogenic protein **HAMP**: Hepcidin anti-microbial peptide

Madame J…

- 51 ans, secrétaire
- mariée, une fille
- Surpoids en majoration depuis la ménopause, il y a 2 ans
- HTA depuis 5 ans (Cotareg 80)
- ATCD familiaux: surpoids mère et grand-père maternel (DNID)
  HTA traitée frère et sœur.

Madame J…

- Son médecin traitant l'adresse pour avis spécialisé devant des anomalies chroniques de l'enzymologie hépatique et hyperferritinémie.
- Une échographie a déjà été réalisée: hépatomégalie modérée homogène hyperéchogène, en faveur « d'un foie de surcharge ». Pas d'autre anomalie.
- Le confrère évoque une hyperferritinémie métabolique et sollicite notre avis pour confirmation diagnostique et avis sur l'intérêt d'instaurer des saignées.

1ère consultation..

- Asthénie chronique depuis environ 2 ans
- 68 kgs,153 cm. IMC=29kgs/m^2
- Tour de taille: 97 cm
- HPM modérée consistance normale, bord inf. arrondi
- Le reste de l'examen physique est sans particularité

Données biologiques initiales…

- NF-plaquettes: 4000 leucos, 13,5g Hb, 250 000pl
- TP:100%
- ALAT:3N; ASAT:1,5N, GGT:1,5N, PAL:N
- Glycémie: 0,83g/l
- Cholestérolémie T: 1,97g/l (HDL-C: 0,31 g/l; LDL-C: 1,50g/l)
- Triglycéridémie: 2 g/l
- Uricémie: 318µmol/L
- Ferritinémie: 850 µg/L

Chez cette patiente considérez vous cette hyperferritinémie comme:

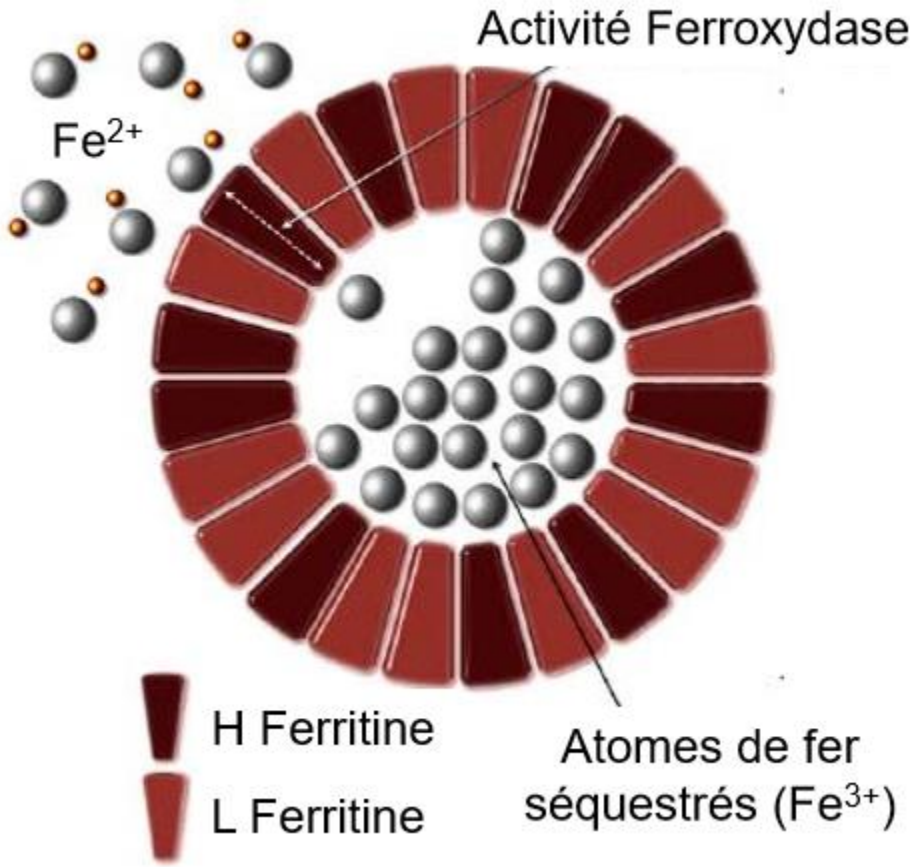
- Modérée
- Nette
- Majeure

Chez cette patiente considérez vous cette hyperferritinémie comme:

- Modérée : jusqu'à 500µg/L
- Nette : entre 500 et 1000 µg/L
- Majeure : >1000 µg/L

La ferritine

- Ferritine ≠ fer
- Proteine intra-cellulaire
- Sphère creuse
- Stockage du fer
  (1 molécule de ferritine : 4500 atomes de fer)
- Fraction circulante: reflète le stock en fer de l'organisme
- Pas de distinction possible entre ferritine vide/chargée



Hyper-ferritinémie

- Le résultat de la ferritinémie doit être interprété en fonction du sexe et de l'âge
- > 300 µg/L H et > 200 µg/L F
- Variabilité de la fourchette de normalité avec un niveau supérieur parfois haut: risque de méconnaitre authentique hyper-ferritinémie.
- Subtilité pour femme :
  - avant la ménopause, un taux normal de ferritinémie se situe autour de 30 µg/L
  - après ménopause : autour de 80 µg/L

Ainsi un taux à 200 µg/L peut, chez une femme correspondre à une hyperferritinémie significative.

A l'issue de cette 1ère consultation:

1. Le diagnostic d'hyperferritinémie métabolique parait évident. Vous demandez à la patiente de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques avec une surveillance biologique.

1. L'interrogatoire mérite d'être étoffé

3. Un bilan biologique complémentaire est à prévoir

A l'issue de cette 1ère consultation

1. Le diagnostic d'hyperferritinémie métabolique parait évident. Vous demandez à la patiente de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques avec une surveillance biologique.

2. L'interrogatoire mérite d'être étoffé

3. Un bilan biologique complémentaire est à prévoir

Consommation d'alcool ???

- La consommation d'alcool est indispensable à documenter devant une hyperferritinémie : une de causes les plus fréquentes
- La ferritinémie s'élève chez 40 à 70 % des personnes présentant une consommation chronique excessive d'alcool. Caractère fluctuant++
- Mécanismes : ↑ synthèse de ferritine /↘ synthèse hepcidine/cytolyse
- Après sevrage: diminution significative de la ferritinémie d'environ 50% en 15j. Retour à la normale en 6 sem. à 3 mois.

Madame J…

- Pas de consommation excessive d'alcool (1 à 2 verres de vin le WE)

Quelles sont les 3 autres causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie?

Quelles sont les 3 autres causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie?

- Syndrome métabolique
- Inflammation
- Cytolyse (hépatique+++, musculaire, érythrocytaire)

- Avec la consommation excessive d'alcool, ces 4 étiologies représentent plus de 90% des causes d'hyperferritinémie.

- Contexte clinique, interrogatoire soigneux et quelques examens biologiques doivent permettre de détecter ces 4 causes principales qui peuvent être intriquées.

Définition du syndrome métabolique

Obésité androïde	Tour de taille variable selon l'ethnie En Europe, homme ≥ 94 cm, femme ≥ 80 cm
Triglycérides	≥ 1,7 mmol/L (1,50 g/L)
HDL cholestérol	< 1,03 mmol/L (0,40 g/L) chez l'homme < 1,29 mmol/L (0,40 g/L) chez la femme (ou traitement anti-lipidique)
HTA	Pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg Pression artérielle diastolique ≥ 85 mmHg (ou traitement anti-hypertenseur)
Glycémie à jeun	≥ 5,6 mmol/L (1,0 g/L) (ou diagnostic préalable de diabète de type II)

ATCD persos/familiaux
OH?
Histoire clinique
Examen physique: TA ,IMC , TT, HPM?/SPM?
Biol: NFpl/VGM
CRP
GGT
ALAT/ASAT (CPK/hapto)
Glycémie (HOMA)
Bilan lipidique

Hyperferritinémie

S.Métabolique
Alcool
Inflammation
Cytolyse

Cancers solides
Hémopathies malignes
Hyperthyroidie
Maladie de Still
S. Activation macroph.

Madame J…: bilan biologique complémentaire

- Coefficient de sat. de la transferrine+++
- C-réactive protéine
- TSH

Madame J…: bilan biologique complémentaire

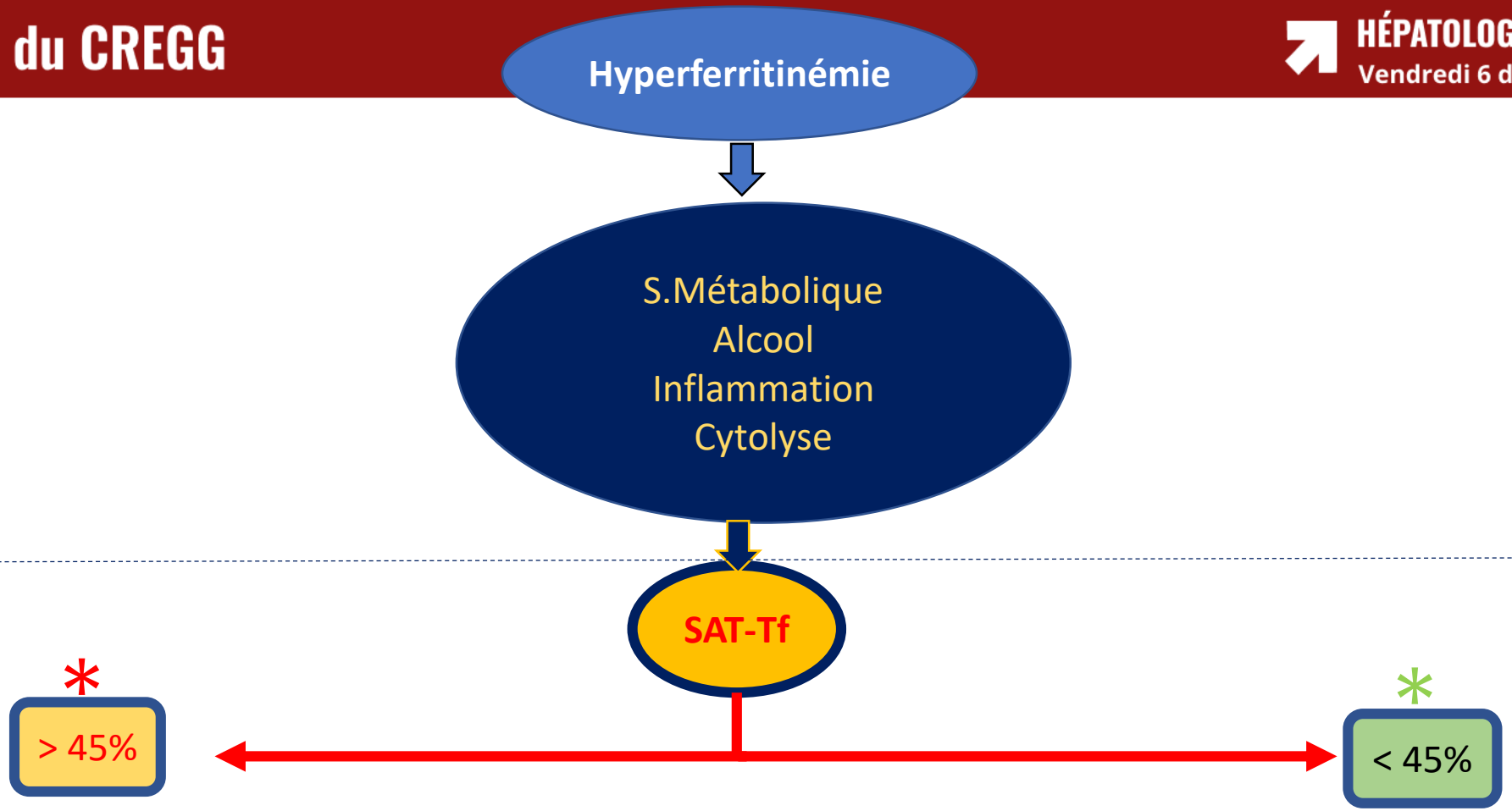
- Coefficient de sat. de la transferrine +++ : 71%
- C-réactive protéine: 5mg/l
- TSH: 2 ui

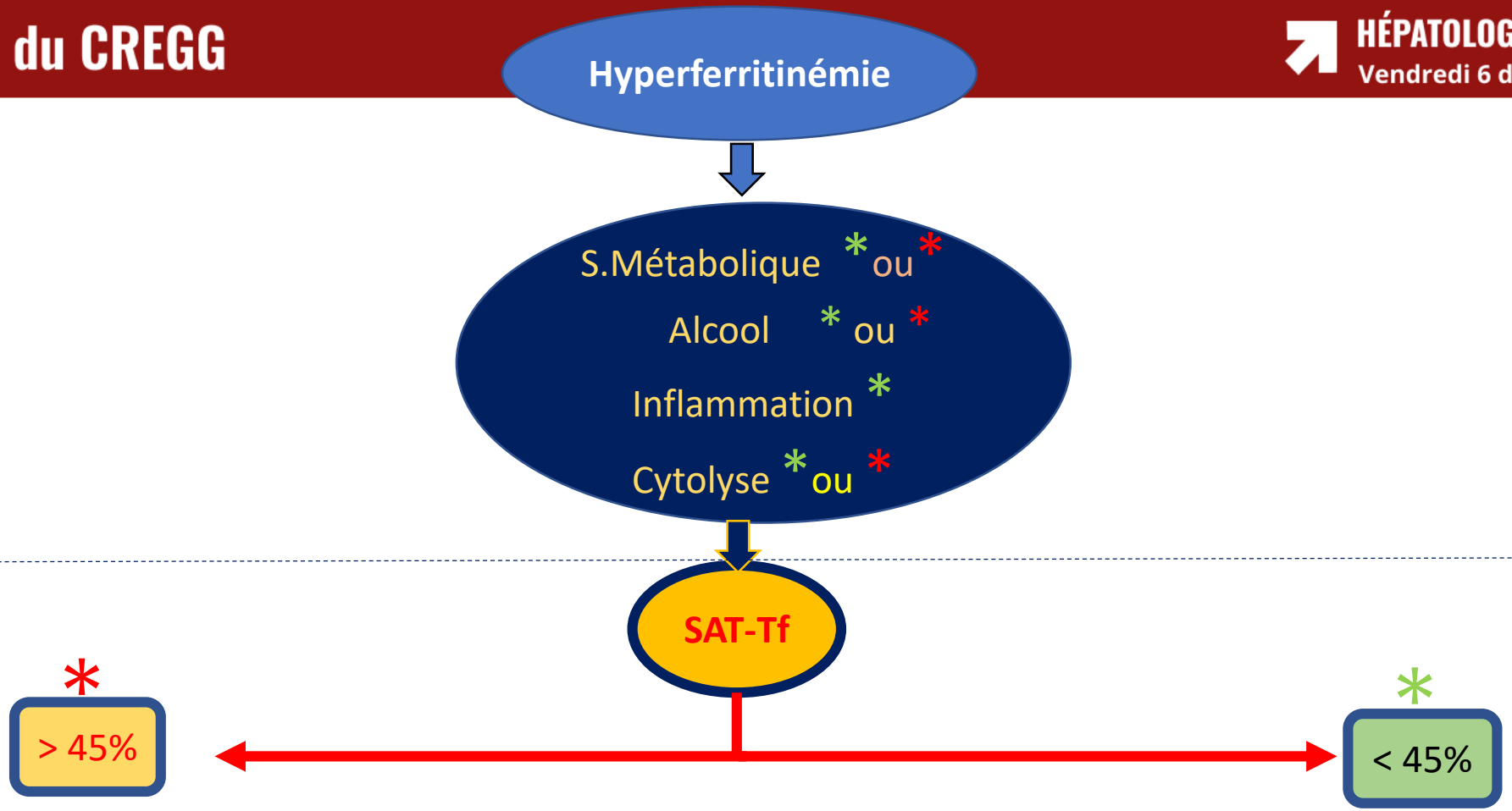
Qu’en pensez-vous?

Le coefficient de saturation de la transferrine

- Examen clé dans l'enquête diagnostique
- Permet schématiquement de distinguer les hyperferritinémies avec et sans surcharges en fer.
- Correspond au rapport du fer sur la transferrine (Tf)
- Ses variations dépendent surtout de celles du fer
- Précautions : Prélèvement sur le lieu de la réalisation du dosage.

  Jeûne? Ne semble finalement pas nécessaire
- Variabilité biologique: nécessité d'un 2ème dosage pour confirmer l'élévation.
- Augmenté si >45%


Hyperferritinémie
S.Métabolique
Alcool
Inflammation
Cytolyse
SAT-Tf
*
> 45%
*
< 45%


Hyperferritinémie
S.Métabolique * ou *
Alcool * ou *
Inflammation *
Cytolyse * ou *
SAT-Tf
*
> 45%
*
< 45%

Hyperferritinémie

S.Métabolique
Alcool
Inflammation
Cytolyse

SAT-Tf

> 45%

< 45%

Surcharges secondaires:

- ATCD récents ou anciens mal.hémato ou TS
- Supplémentation iatrogène
- Dysmyélopoïèse
- Hépatopathie évoluée
- Porphyrie cutanée tardive

Surcharge génétique par « hepcidino-déficience »

HG HFE C282Y/C282Y

Madame J…

- Pas de consommation excessive d'alcool (1 à 2 verres de vin le WE)
- Contexte dysmétabolique
- Ferritinémie et coeff.de sat recontrôlé: 900 ng/mL , 75%

→ Recherche mutation C282Y gène HFE: C282Y/C282Y

↓

Diagnostic d'hémochromatose HFE associée à une stéatopathie dysmétabolique

Hémochromatose HFE C282Y/C282Y (1)

- Première cause de surcharge primitive, génétique, en fer (prévalence: 1/1000)
- Autosomique récessive
- Mutation majeure du gène HFE (bras court Ch.6) : C282Y/C282Y
- Caucasiens uniquement
- Age adulte
- Pénétrance très variable (entre 20 et 50 % selon les études)
- Homozygotie C282Y: condition nécessaire mais non suffisante pour que se constitue une surcharge martiale

Hémochromatose HFE C282Y/C282Y (2)

- Une femme homozygote /100 et un peu plus d'1/4 des hommes homozygotes développent un excès de fer pathologique dans leur vie

- Co-facteurs +++ :

  . Environnementaux : alcool, virus c…

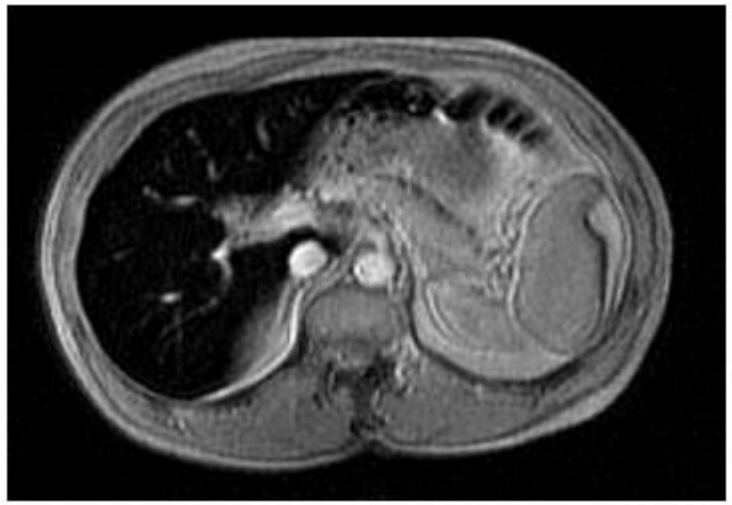
  . Génétiques : mutations associées au niveau d'autres gènes impliqués dans la régulation de l'hepcidine (HJV, TfR2, BMP6…)

Madame J…

Chez cette patiente qui cumule HG et stéatopathie dysmétabolique, une IRM et un fibroscan sont réalisés:

IRM:

- Foie légèrement augmenté de taille
- Non dysmorphique
- Discrète surcharge stéatosique
- CHF augmentée: 180µmol/g
- Pas de surcharge en fer splénique



FIBROSCAN (sonde M):

5,8kPa (IQR:1,8 TDR:56%)

Madame J…

Vous revoyez la patiente avec ces résultats. Que lui proposez-vous:

1/Initiation des saignées sans autres examens préalables

2/Mise en place de mesures hygiéno-diététiques

3/PBH

Madame J…

Vous revoyez la patiente avec ces résultats. Que lui proposez-vous:

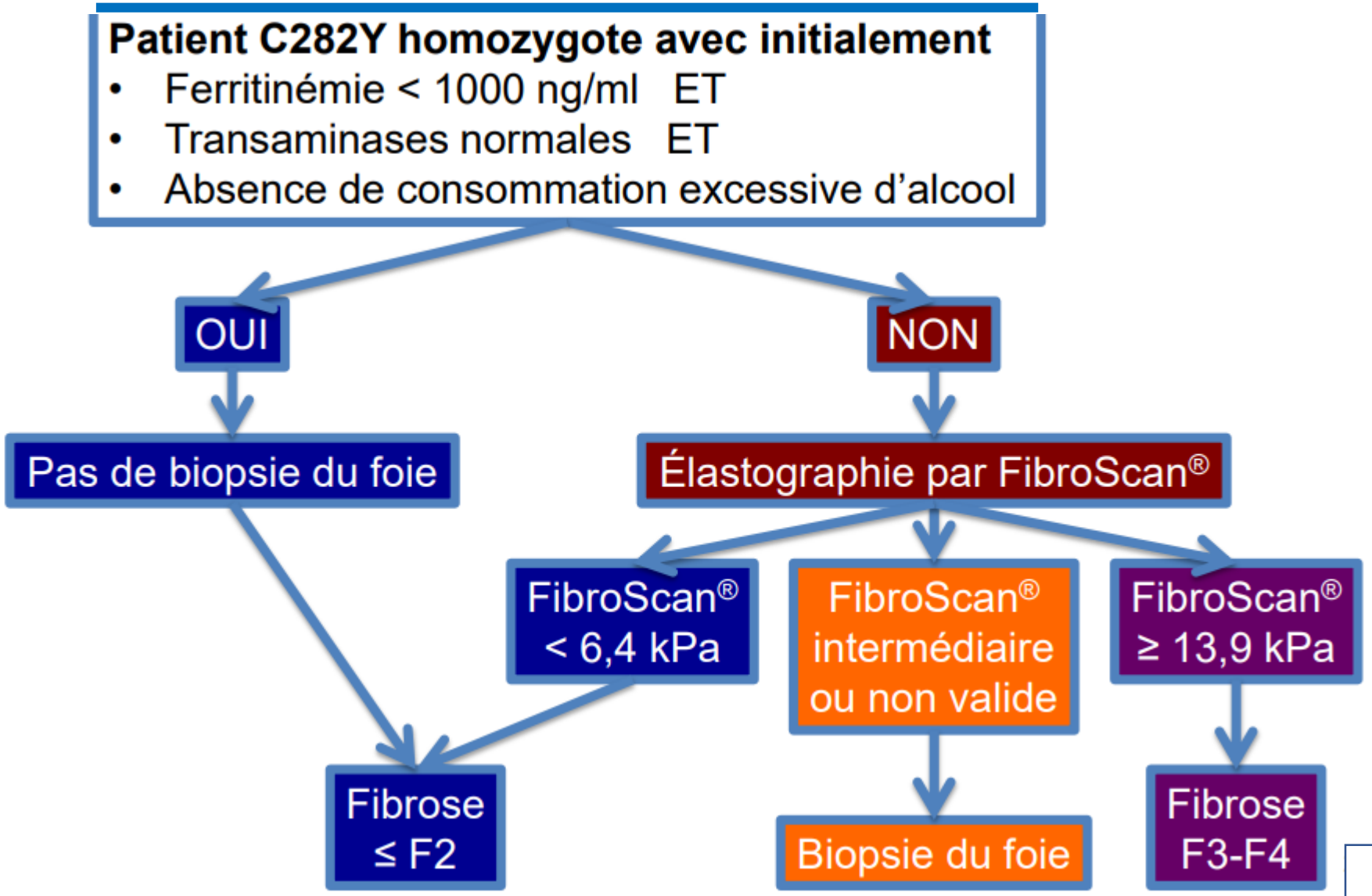
1/Initiation des saignées sans autres examens préalables

2/Mise en place de mesures hygiéno-diététiques

3/PBH:

- pas de fibrose
- lésions de NASH
- Perls: nette surcharge ferrique hépatocytaire

PROPOSITION D'ALGORITHME D'EVALUATION INITIALE DE LA FIBROSE CHEZ UN PATIENT HOMOZYGOTE C282Y



Ph.SOGNI
JFHOD 2017

Legros L et al. Liver Int 2015;351:1731-8

Quelle aurait été votre attitude si le test génétique HFE de Madame J. avait indiqué une hétérozygotie C282Y?

1. Prescription de la recherche de la mutation H63D du gène HFE?

2. Prescription du test génétique pour la mutation du gène de la L-Ferritine?

3. Prise de contact avec le CNR des surcharges génétiques en fer (CHU Rennes)?

4. Prescription de tests génétiques pour les mutations TfR2, HAMP en demandant au patient de se rendre au laboratoire de ville qui a géré le test C282Y

Quelle aurait été votre attitude si le test génétique HFE de Madame J. avait indiqué une hétérozygotie C282Y?

1. Prescription de la recherche de la mutation H63D du gène HFE?

2. Prescription du test génétique pour la mutation du gène de la L-Ferritine?

3. Prise de contact avec le CNR des surcharges génétiques en fer (CHU Rennes)?*

4. Prescription de tests génétiques pour les mutations TfR2, HAMP en demandant au patient de se rendre au laboratoire de ville qui a géré le test C282Y

*: https://centre-reference-fer-rennes.org/

- La mutation H63D ne se recherche plus

- L'hétérozygotie C282Y/H63D :
  . n'est pas un génotype associé à une hémochromatose
  . n'induit pas de surcharge en fer significative
  . Surcharge (en règle modérée) uniquement chez des patients avec co-facteurs

Walsh Clin Gastroenterol Hepatol 2006

Surcharges secondaires:

- ~~ATCD récents ou anciens mal.hémato ou TS~~
- ~~Supplémentation iatrogène~~
- ~~Dysmyélopoïèse~~
- Hépatopathie évoluée
- Porphyrie cutanée tardive

Hyperferritinémie

S.Métabolique
Alcool
Inflammation
Cytolyse

SAT-Tf

> 45%

< 45%

Surcharge génétique par « hepcidino-déficience »

1 ~~HG HFE C282Y/C282Y~~

2 HG non- HFE
HJV/HAMP/ TFR2/BMP-6/
SCL40A1 (Ferrop.4B)

Même phénotype (surcharge parenchymateuse- sat-Tf ↑
Mêmes complications (cirrhose/cardiopathie/diabète)
Même Tt (saignées)
Séquençage Ht débit (plusieurs gènes /résultat rapide)

CAS CLINIQUE 2

- Homme de 48 ans, sportif , vélo (300 km/semaine), « bon vivant », quelques excès OH et de table

Biologie systématique:

Ferritinémie	**1502 ng/ml**	(<300)
Triglycéridémie	**3,91 g/l**	(<1,5)
HDL chol	**0,5 g/ l**	(>0,4)

CRP, TSH, transaminases, ggt, Phosphatases alcalines, **CPK:** NORMALES

Echo : foie de surcharge

Examen clinique: 94 kg, 189 cm, IMC 27,47 PA 94 cm, bonne masse musculaire

A CE STADE, QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC?

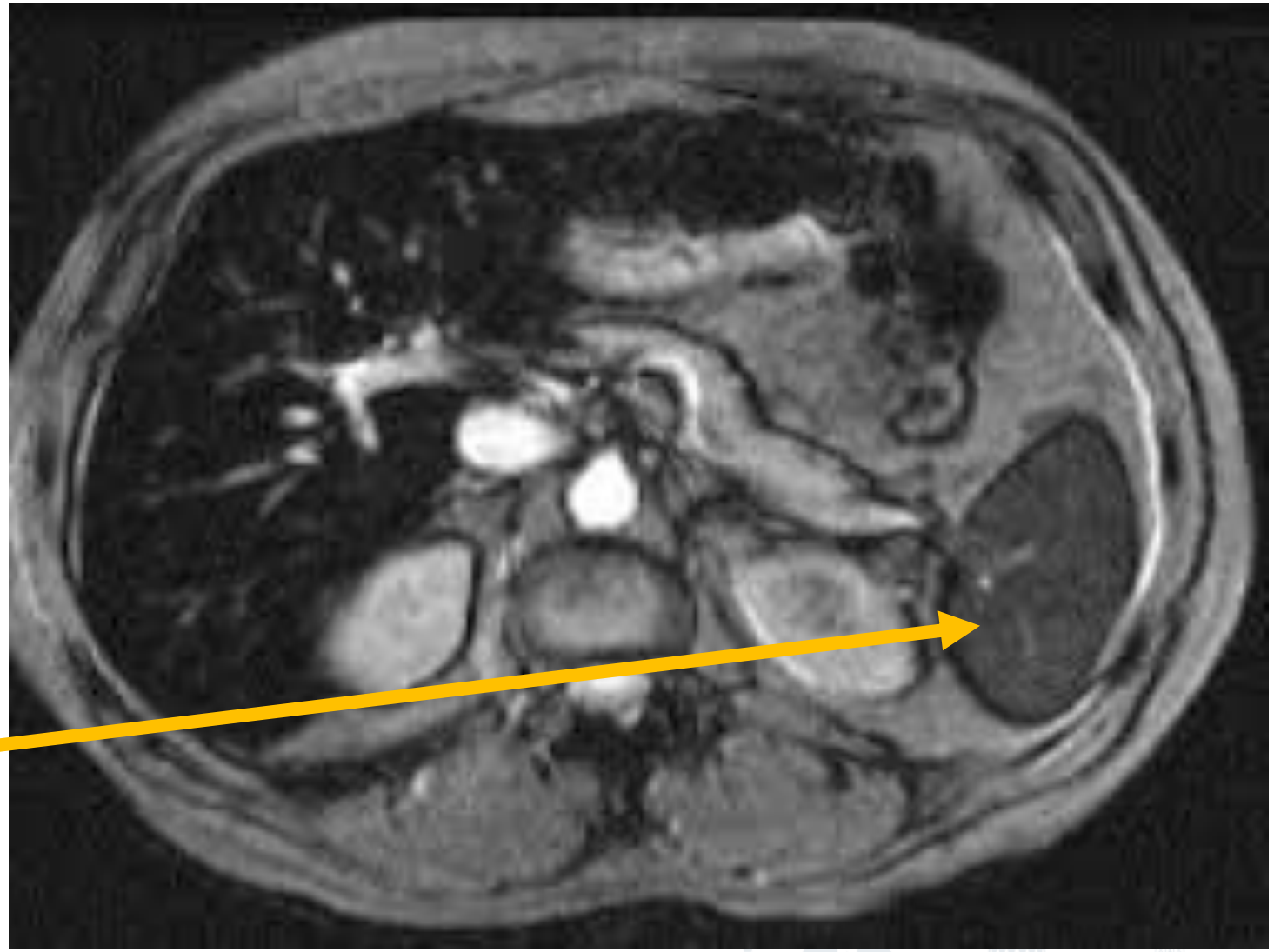
- Coefficient de saturation de la transferrine : 27,6%

QUE FAITES-VOUS?

Concentration hépatique en Fer : 100 µmol/g
(N <36 µmol/g)

Surcharge modérée

QUE VOYEZ-VOUS D'AUTRE?

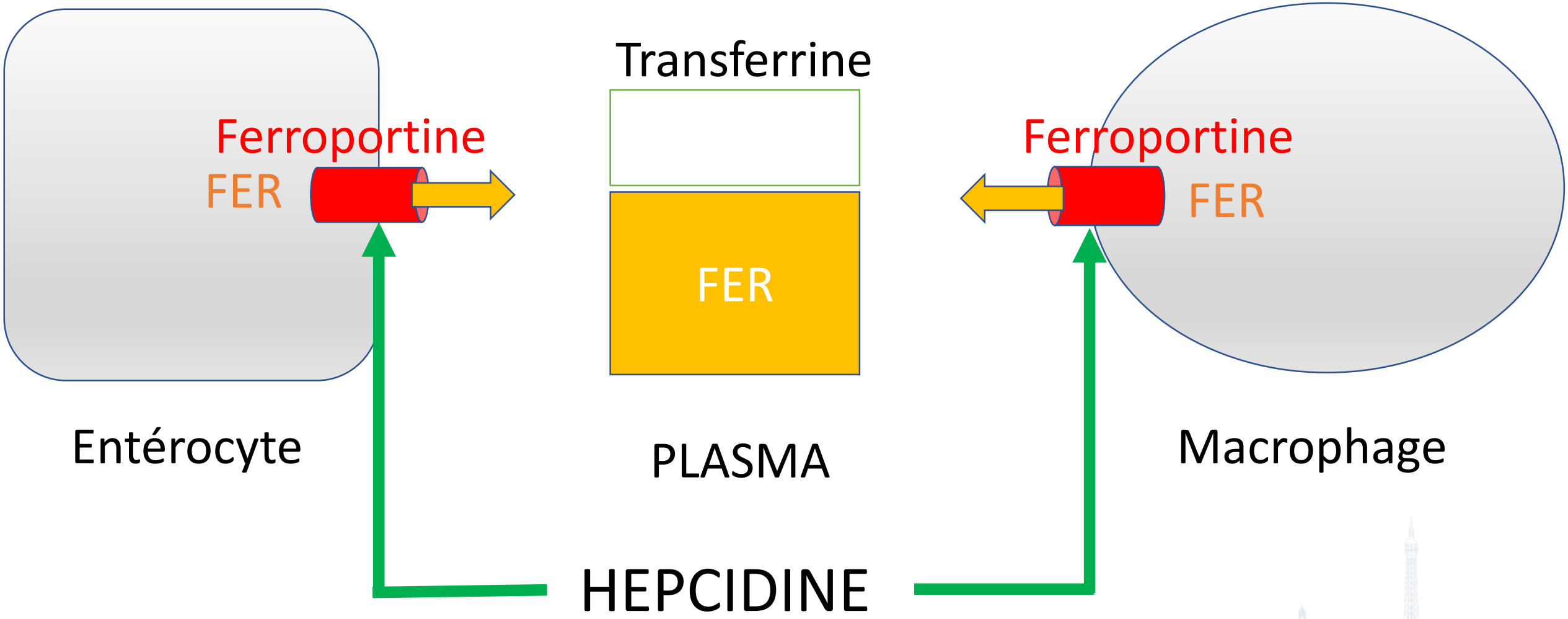


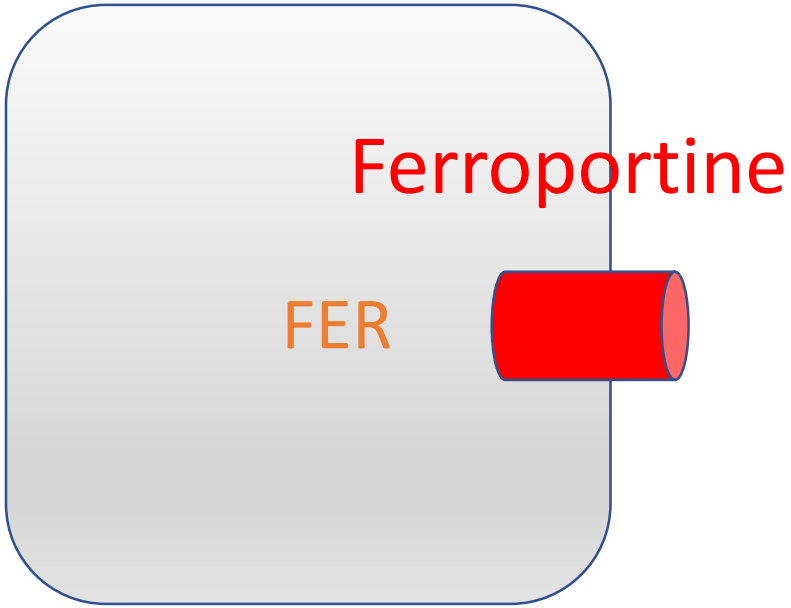
RATE NOIRE
SURCHARGE DE LA RATE EN FER

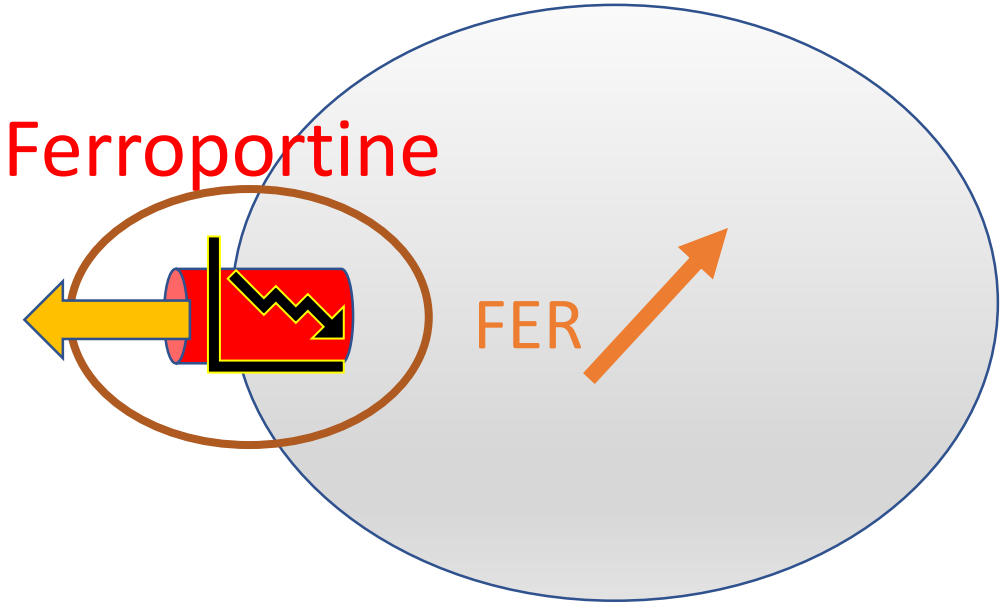
TRES PROBABLE FORME A DE LA MALADIE DE LA FERROPORTINE

DIAGNOSTIC A CONFIRMER PAR LA RECHERCHE DE MUTATIONS DU GENE SLC40A1:

A FAIRE EN CENTRE EXPERT SINON A LA CHARGE DU PRESCRIPTEUR!


Transferrine
Ferroportine
FER
Ferroportine
FER
FER
Entérocyte
PLASMA
Macrophage
HEPCIDINE





Entérocyte

PLASMA

Macrophage

Défaut de sortie cellulaire du Fer
donc pas d'augmentation du Coeff sat Transferrine

L' activité de la Ferroportine étant exprimée dans le système réticulo endothelial :
surcharge à prédominance macrophagique - rate (IRM), cellules de Kupffer(PBF) - .

2 situations :
Forme A de la Maladie de la Ferroportine
Aceruloplasminémie

Forme A de la Maladie de la Ferroportine

- Mutations en cause (gène SLC40A1 codant la ferroportine) responsables d'une altération de la fonction d'exportation de la ferroportine

- Autosomique dominante

- Hyperferritinémie avec normalité voire baisse du Coeff sat Transferrine :

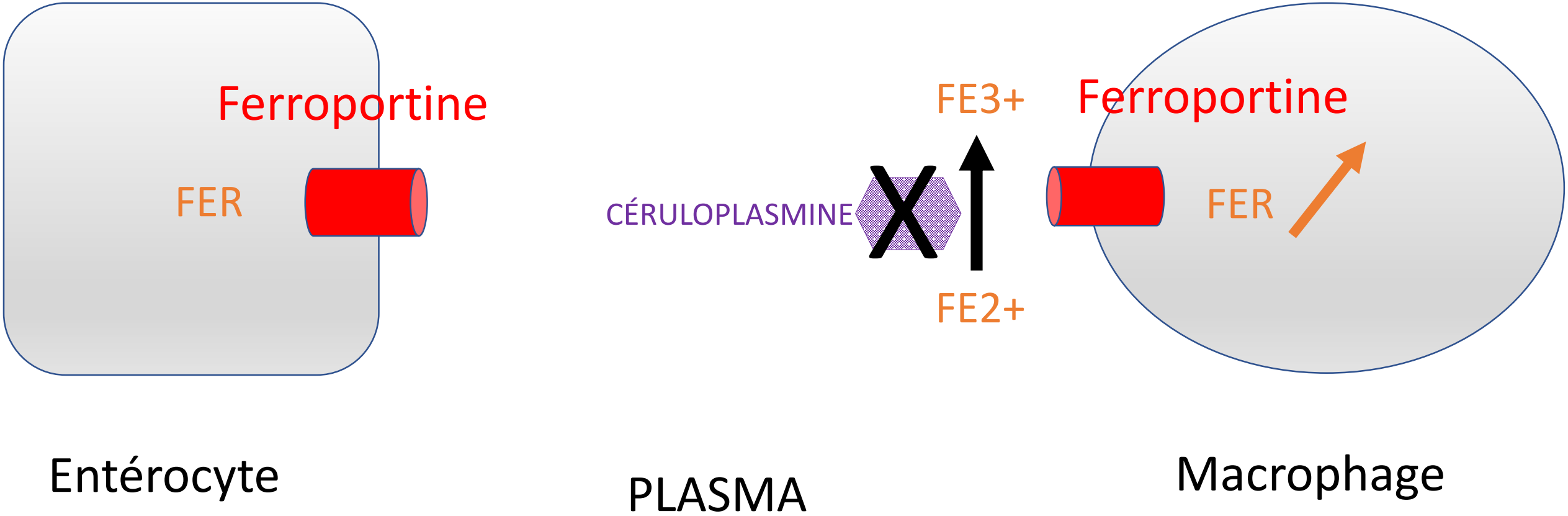
- Surcharge en Fer à dominante macrophagique (rate, totalement noire en IRM)
- Expression clinique mineure, n'est pas une maladie.
- Saignées espacées.

Score diagnostique de Maladie de la Ferroportine

Paramètre	Valeur	Points
Sexe	Homme Femme	-1 0
Age	< 40 40-70 > 70	1,5 -0,5 -1
HTA et/ou diabète	Oui Non	-1 0
Ferritine (µg/l)	< 700 700-1000 1000-1500 > 1500	0 1,5 2 7
Charge hépatique en fer (IRM) (µmol/g)	< 96 96-160 160-200 > 200	0 3 4 5
TOTAL	**-3 à 13,5 points**	

Cut off : ≥4

Abs. 804; Landemaine A et al. AASLD 2017


Ferroportine
FER
CÉRULOPLASMINE
FE3+
FE2+
Ferroportine
FER
Entérocyte
PLASMA
Macrophage

Acéruloplasminémie

- Mutations du gène de la céruloplasmine

- Diminution de l'activité ferroxydasique de la céruloplasmine qui est indispensable à la sortie cellulaire du Fer.

- - Hyperferritinémie, baisse du coeff sat transferrine, effondrement de la céruloplasminémie (indétectable), anémie microcytaire, signes neurologiques

- Surcharge en fer hépatique et cérébrale (mécanisme exact de la répartition inconnu).

CONCLUSION

Hyperferritinémies sans surcharge en Fer

Hyperferritinémies avec surcharge en Fer

CONCLUSION

- **Hyperferritinémies sans surcharge en Fer**

  Métabolique

  Inflammation

  Cytolyse hépatique ou musculaire

  Par mutation du gène de la L ferritine

  Hyperthyroïdie

CONCLUSION

- **Hyperferritinémies avec surcharge en Fer**

Surcharges secondaires

Surcharges primitives

Surcharges secondaires

Hépatiques

Une cirrhose peut être responsable d'une surcharge en fer par :

- baisse de synthèse hépatique de l'hepcidine
- hyperhémolyse splénique
- shunt porto-cave.

En outre, le coefficient de saturation de la transferrine peut être faussé par la baisse de synthèse hépatique de la transferrine.

Surcharges secondaires

Hépatiques

Iatrogènes

Hématologiques

Métaboliques

Surcharges primitives

Déficit en hepcidine

Saturation haute

HFE C282 Y

HJV BMP6
HAMP TFr2
SLC40A1

SAIGNÉES

Anomalies de transport

Saturation normale

SAIGNÉES
CHÉLATEURS

SLC40A1
TF CP
DMT1 FTH

Hyperferritinémie

S.Métabolique
Alcool
Inflammation
Cytolyse

SAT-Tf

Surcharges secondaires:

- ATCD récents ou anciens mal.hémato ou TS
- Supplémentation iatrogène
- Dysmyélopoïèse
- Hépatopathie évoluée
- Porphyrie cutanée tardive

Cancers solides
Hémopathies malignes
Dysthyroidie
Maladie de Still
S. Activation macroph.

> 45%

Surcharge génétique par « hepcidino-déficience »

1 HG HFE C282Y/C282Y

2 HG non- HFE HJV/HAMP/ TFR2/Ferrop.4B

< 45%

IRM fer foie+rate

CHF ↗

H.Sidérose Dysmétab. <120µmol/g

Surcharge génétique par anomalie transport: ferrop.4A/ cerulop.

CHF N

Acquise: Gaucher

Génétique: L-ferritine (cataracte?)

BONUS…

Take Home messages (1)

- Une hyperferritinémie est due à un authentique excès de fer seulement dans une minorité de cas
- Le syndrome métabolique est actuellement la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie dans les pays industrialisés
- Les 3 autres causes fréquentes d'hyperferritinémie sont le syndrome inflammatoire, la consommation excessive d'alcool, la lyse cellulaire
- Ces 4 causes rendent compte de la quasi-totalité des hyperferritinémies
- Dans plus de la moitié des cas, plusieurs pathologies sont intriquées

Take home messages (2)

- Un bon interrogatoire, un examen clinique prenant en compte les paramètres biométriques,
- La prescription graduelle, raisonnée, non systématique d'examens complémentaires permet d'orienter le diagnostic.
- La détermination du coefficient de saturation de la Tf (à 2 ou 3 reprises) est la clé de voûte de cette démarche
- L'IRM-fer (foie/rate) est l'examen non invasif de référence pour quantifier la charge viscérale en fer et contribuer à établir le diagnostic

Take home messages (3)

- Les surcharges génétiques en fer relèvent de 2 mécanismes: déficit en hepcidine et anomalies de transport
- En France, la plus fréquente des surcharges génétiques en fer est l'hémochromatose HFE (C282Y/C282Y) avec déficit en hepcidine
- Les autres surcharges génétiques avec déficit en hepcidine sont rares (TfR2, HJV, HAMP)
- Les surcharges génétiques en fer par anomalie de transport sont également rares (ferroportine, céruloplasmine, DMT1,Tf)
- L'hepcidino-déficience, d'origine génétique (hémochromatose HFE) ou acquise (dysérythropoïèse) et l'apport excessif iatrogénique de fer , constituent les causes principales de l'hyperferritinémie par surcharge en fer.

Hémochromatose HFE: Facteurs prédictifs de fibrose

Ferritinémie <1000 µg/L
et
Absence d'HPM
et
ASAT normales

⬇

Risque nul de fibrose sévère

Guyader et al. Gastroenterology 1998; 115:929-36

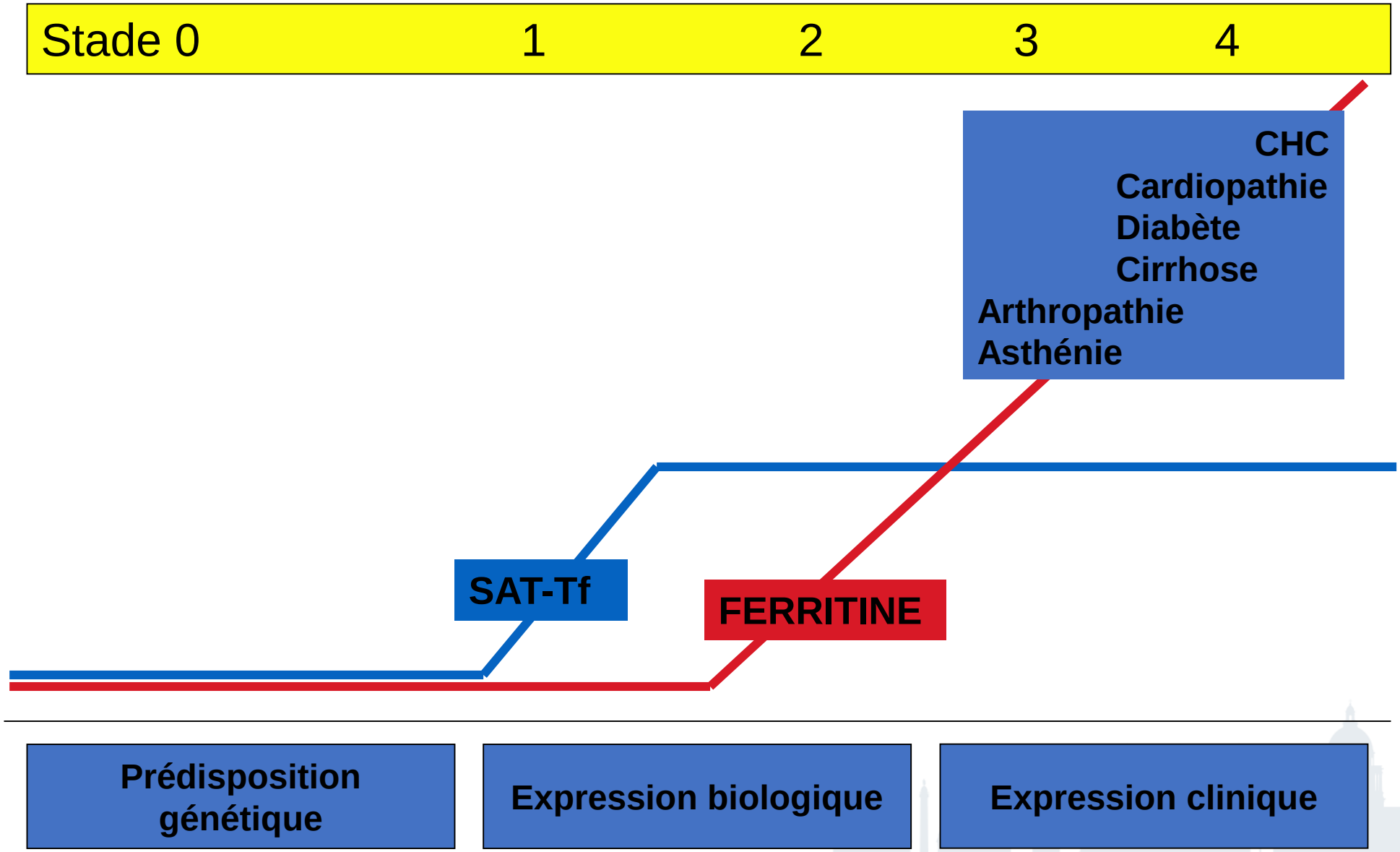
Ferritinémie >1000µg/L
et
Plaquettes <200 000
et
ASAT >N

⬇

Risque de cirrhose> 80%

Beaton et al. Hepatology 2002; 36:673-78

HISTOIRE NATURELLE DE L'HEMOCHROMATOSE (C282Y/C282Y)



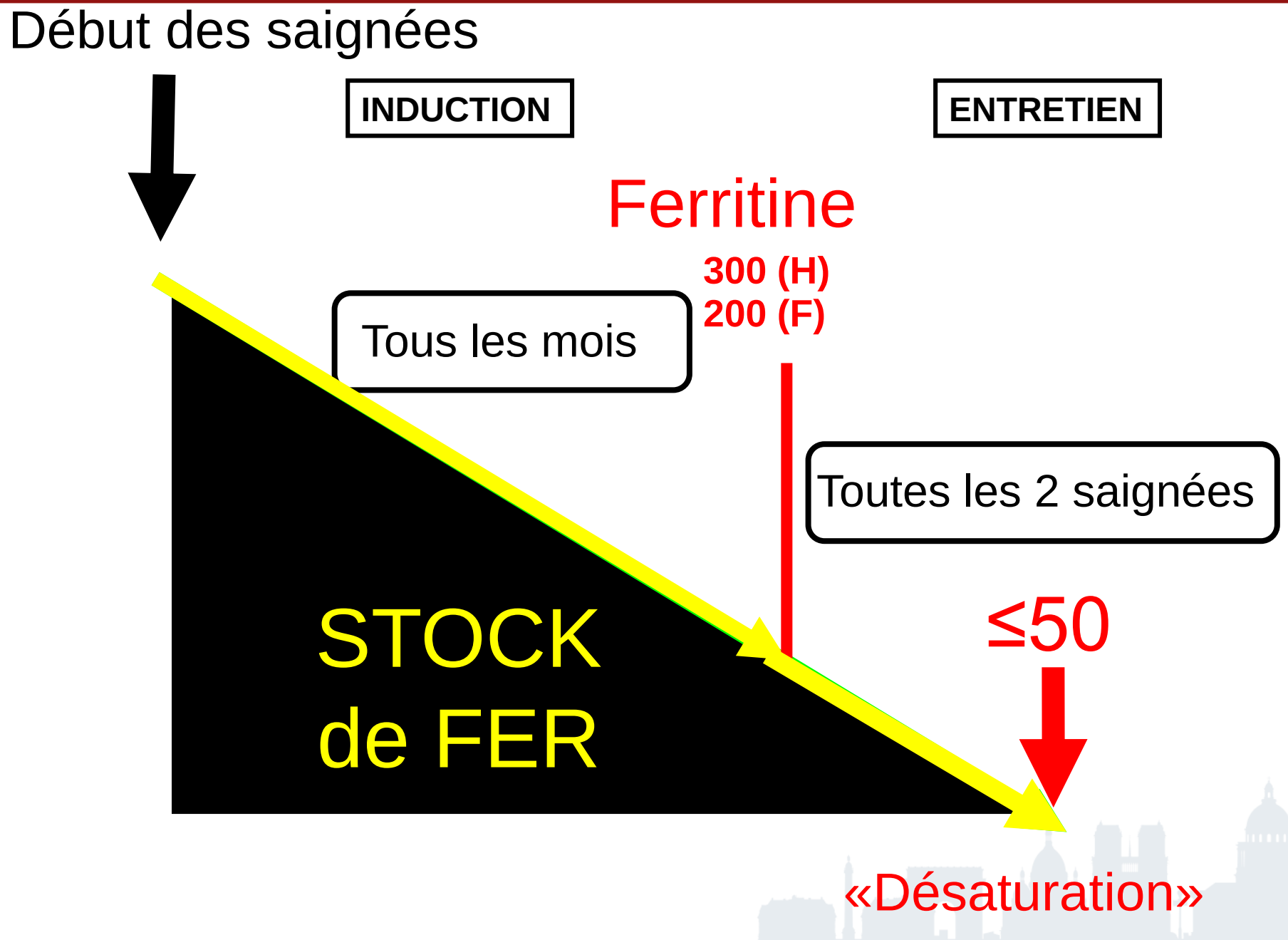
HAS 2005
EASL 2010

	stade 0	stade 1	stade 2	stade 3	stade 4
saturation transferrine > 45%	Bilan 3 ans	Bilan 1 ans	Saignées	Saignées	Saignées
ferritine > 200-300 µg/l					
Signes mineurs					
Complications					
	phase pré clinique			phase clinique	

	stade 0	stade 1	stade 2	stade 3	stade 4
saturation transferrine > 45%					
ferritine > 200-300 µg/l					
Signes mineurs					
Complications					
	phase pré clinique			phase clinique	

PAS DE TRAITEMENT

TRAITEMENT NECESSAIRE


Début des saignées
INDUCTION
ENTRETIEN
Ferritine
300 (H)
200 (F)
Tous les mois
Toutes les 2 saignées
STOCK
de FER
≤50
«Désaturation»

PRISE EN CHARGE – HAS 2005
Hémochromatose HFE

- **Traitement d'entretien**
  - Saignée tous les 2 à 4 mois
  - Objectif **maintenir ferritinémie < 50 µg/L**
  - Contrôle de la ferritine toutes les 2 saignées
  - Contrôle de l'hémoglobine 8 jours avant chaque saignée