

L'HYPERFERRITINEMIE

en

15 minutes



Dr ZANDITENAS David
hépatologue

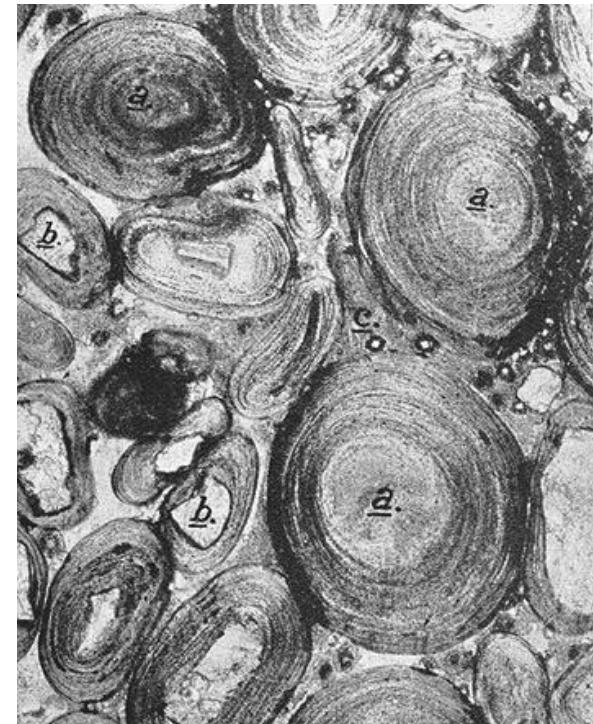
Hôpital
Saint
Camille

Objectifs pédagogiques

- Connaître les mécanismes de l'Hyperferritinémie
- Savoir reconnaître une Hémochromatose génétique
- Savoir la rapporter une à un syndrome métabolique
- Conduire le diagnostic d'Hyperferritinémie
 - Rechercher la cause
 - Evaluer les conséquences

Le fer dans l'organisme

- Alimentation : 10-20 mg/j dont **10% absorbés selon besoins**
- **Perte fixes : 1-2 mg/j**
(saignements, desquamation)
- Répartition **dans l'organisme : 4 g**
 - Érythrocytes circulants : 3 g (hémoglobine)
 - Foie, Rate, MO : 1 g (ferritine)
 - Plasma : 4 mg (transferrine)
- **1 Litre de sang = 0,5 Gr de fer 1 CG = 200 mg de fer**

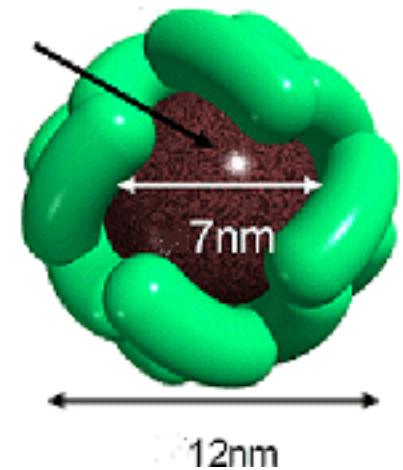


La Ferritine

La Ferritine n'est pas le fer, c'est une Protéine !

« Coquille d'œuf » → 4500 atomes de fer ferrique (Fe^{3+})

- **Rôle de stockage du fer**
 - Hépatocytes et Macrophages
 - Synthèse régulée directement par le fer (+IRE)
- **Rôle majeur dans l'inflammation**
 - Antibactérien, immunomodulateur, anti oxydante..)
 - Induction par interleukines



Mécanismes de l'hyperferritinémie

- **Libération = Lyse cellulaire**

- Hépatite aigue : chronique → ALAT
- Rhabdomyolyse → CPK, Aldolase, ASAT
- Hémolyses → haptoglobine et réticulocytes

- **Hyper synthèse appropriée par le fer**

- Trop de fer →→ plus de ferritine (Hémochromatose génétique)
(Transcription ARNm stimulée par séquence IRE + Fe²⁺)

- **Hyper synthèse non appropriée**

- Inflammation : TNFα et iL1
- Stress oxydatif : syndrome métabolique
- Mutation IRE :syndrome hyperferritinémie – cataracte

Valeurs réellement normales ?

- Valeurs des labo sont trop larges :

- Homme : 50 à 100
- Femme : 30 à 80

→ → Hyperferritinémie vraie mais modérée ?

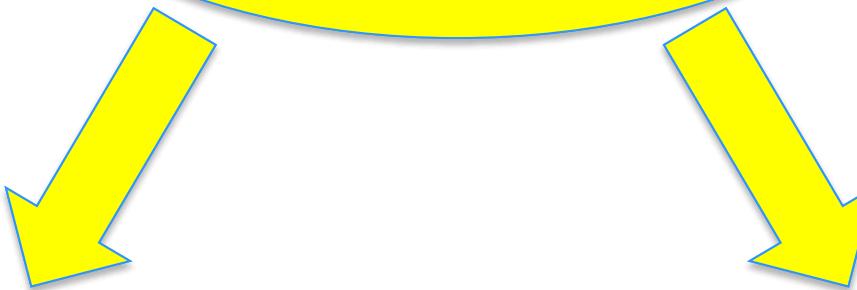
→ → Suspecter tout le monde d'hémochromatose ?

La clef : le Coefficient de saturation de la transferrine

1^{ère} clef :

le Coefficient de saturation de la
transferrine

Saturation de la **TRANSFERRINE**



Normale
 $< 45\%$

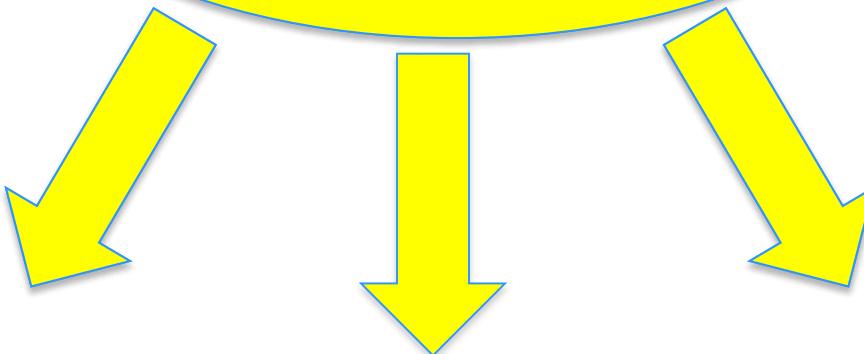
Elevée
 $> 45\%$

Saturation de la **TRANSFERRINE**

**Normale
ou basse**
 $< 45\%$

**Un peu
élevée**
 $> 45\%$

**Très
élevée**
 $> 80\%$



1^{ÈRE} SITUATION

SATURATION TRÈS ÉLEVÉE
(>80%)

→ → SURCHARGE EN FER

Saturation très élevée > 80 %

Hémochromatose génétique liée au gène HFE

- Mutation C282Y +/+
- » Mutation H63D peu utile (*S65C à oublier*).....
- Surcharge hépatique en fer élevée
- Ferritine très bon reflet du stock en fer
- Risque de cirrhose si Ferritine > 1000 et/ou alcool
- Indication aux saignées (objectif : 50) au long cours

Tableau 2. Caractéristiques des deux principales mutations de l'hémochromatose

wild = sauvage = normal = sans mutation ; HH = hémochromatose héréditaire ; ** = controversée

| | Dénomination | % Population | % HH | Surcharge en fer |
|-------------|-------------------------------|--------------|----------|------------------|
| C282Y/wild | Hétérozygotie 282Y | 10 - 20 | - | - |
| H63D/wild | Hétérozygotie H63D | 15 - 30 | - | - |
| H63D/H63D | Homozygotie H63D | 2,5 | 1 - 2 ** | Possible ** |
| C282Y/H63D | Double hétérozygotie compound | 2 | 3 - 5 | Modérée |
| C282Y/C282Y | Homozygotie 282Y | 0,25 - 0,5 | 85 - 90 | Importante |

Hémochromatose génétique liée au gène HFE

- Mutation C282Y +/+
 - » Mutation H63D peu utile (*S65C à oublier*)
- Surcharge hépatique en fer élevée
- Ferritine très bon reflet du stock en fer
- Risque de cirrhose si Ferritine > 1000 et/ou alcool
- Indication aux saignées (objectif : 50) au long cours

Hémochromatose génétique non liée à HFE

Hémochromatose génétique non liée à HFE

Tableau 1. Principales entités génétiques individualisées

ST = Saturation de la transferrine ; AR = autosomal récessif; AD = autosomal dominant.

| | Défaut génétique | Gène/protéine | Transmission | Population |
|----------------|---|--|--------------|--|
| Type 1 (HFE) | Chromosome 6 | • HFE | AR | • Celtique (C282Y) • Partout (H63D) |
| Type 2 (a + b) | Chromosome 1 + 19 | • Hémojuvéligne • Hepcidine | AR | • Forme juvénile ; < 30 ans • Insuffisance gonadotrope et cardiaque |
| Type 3 | Chromosome 7 | • Récepteur de la transferrine de type 2 | AR | • Europe du sud ; > 30 ans ; • Quelques familles méditerranéennes |
| Type 4 | Chromosome 2 | • Ferroportin disease | AD | • Europe du sud |
| | Type A : surcharge des macrophages avec ST normale-basse et saignées souvent mal tolérées (anémie) Type B : surcharge des hépatocytes : ressemble à type 1 mais AD | | | |

2^{ÈRE} SITUATION

**SATURATION NORMALE / BASSE
(<45%)**

→ PAS DE SURCHARGE EN FER

→ Pas de surcharge en fer

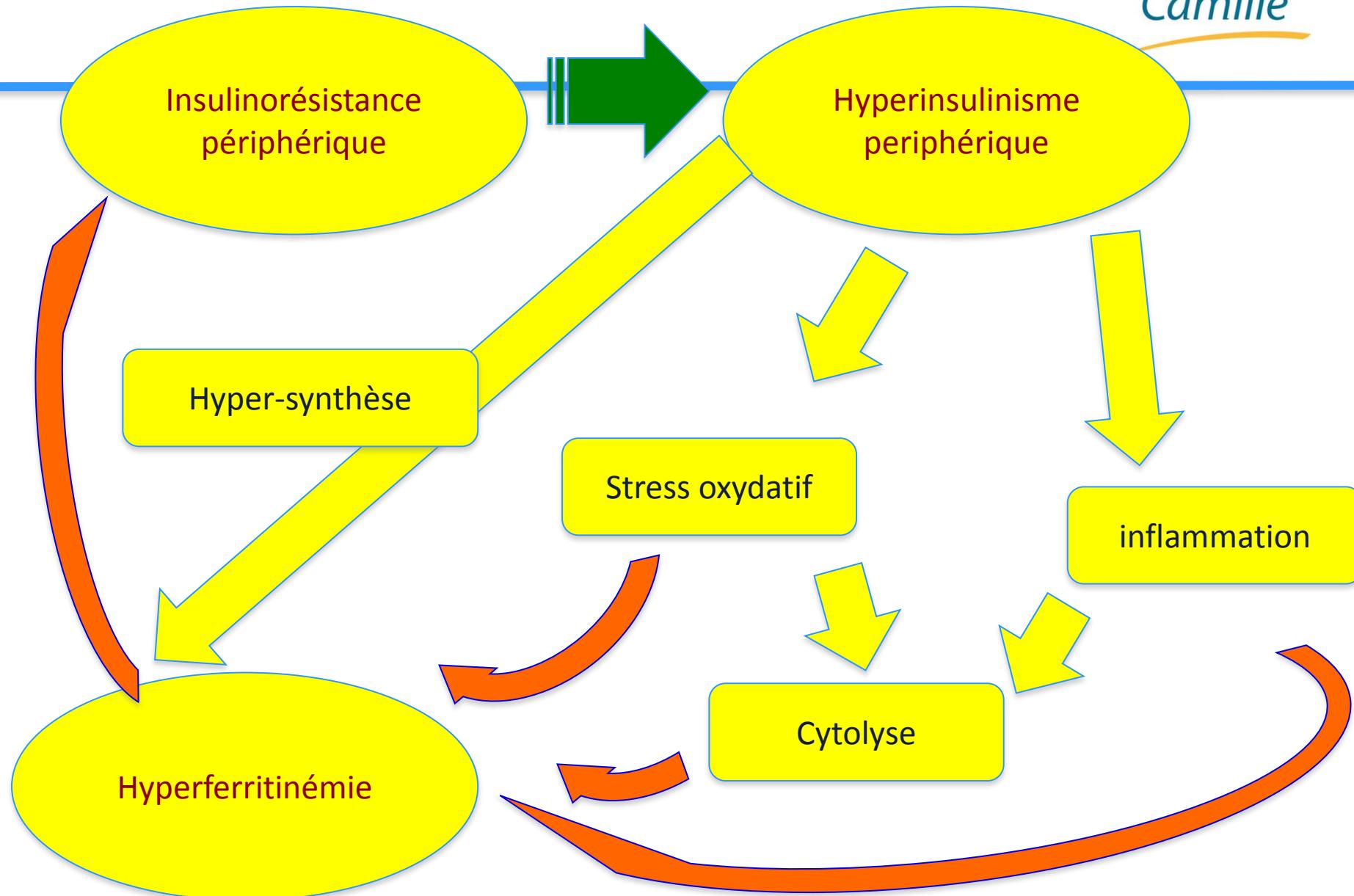
- **Cytolyses**, rhabdomyolyses, hémolyse (péph/centrale)
- **Alcoolisme**
- **Syndrome inflammatoire**
 - Paranéoplasique
 - Activation macrophagique, maladie de Still...
- Syndrome hyperferritinémie – cataracte (mutation d'IRE)
- **Syndrome métabolique (DNID, hépatosidérose)**

Syndrome métabolique

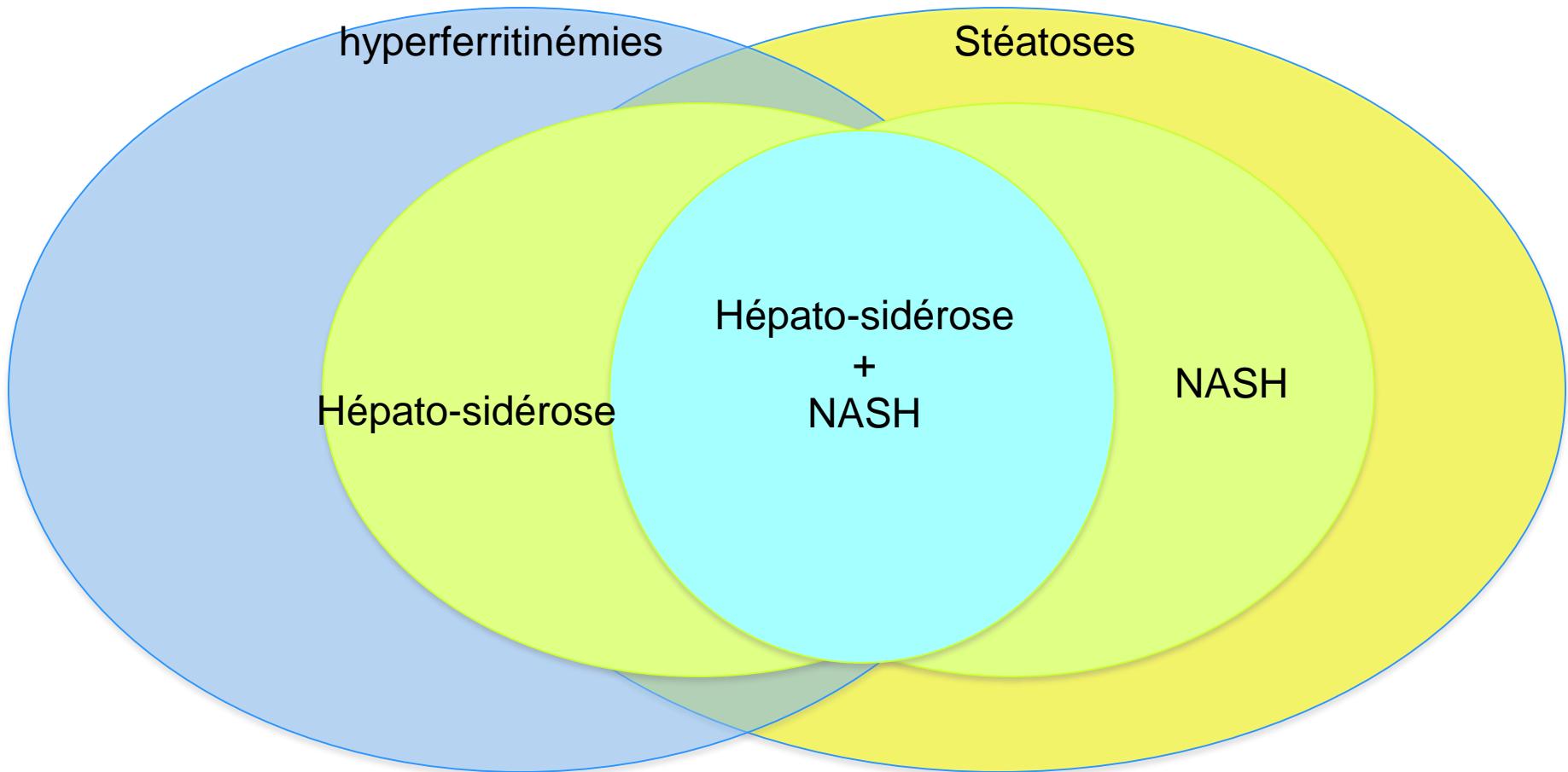
- Terrain métabolique
 - Diabète
 - HTA
 - Tour de taille
- Stéatose échographique
- HOMA > 2N
- Hyperinsulinisme
 - stéatose
 - stéato hépatite
 - hépato-sidérose

Gly (mmol) x Insuline(μ UI)

22,5



NASH et hépatosidérose



Danger de l'hépato-sidérose

- Associée à la NASH → → Cirrhose

- *Non Alcoolique Stéato-Hépatitis*
- *Stéato-Hépatite Dysmétabolique*
- **Cytolyse > 2N (ASAT > ALAT)**
- **Alcoolisme**
- **DNID**
- **Homme > 60 ans**

→ Evaluation fibrose

- **NALFD test**
- **Elastométrie / Elastographie**
- **PBH**

3^{ÈRE} SITUATION

**SATURATION UN PEU ÉLEVÉE
(45 - 80%)**

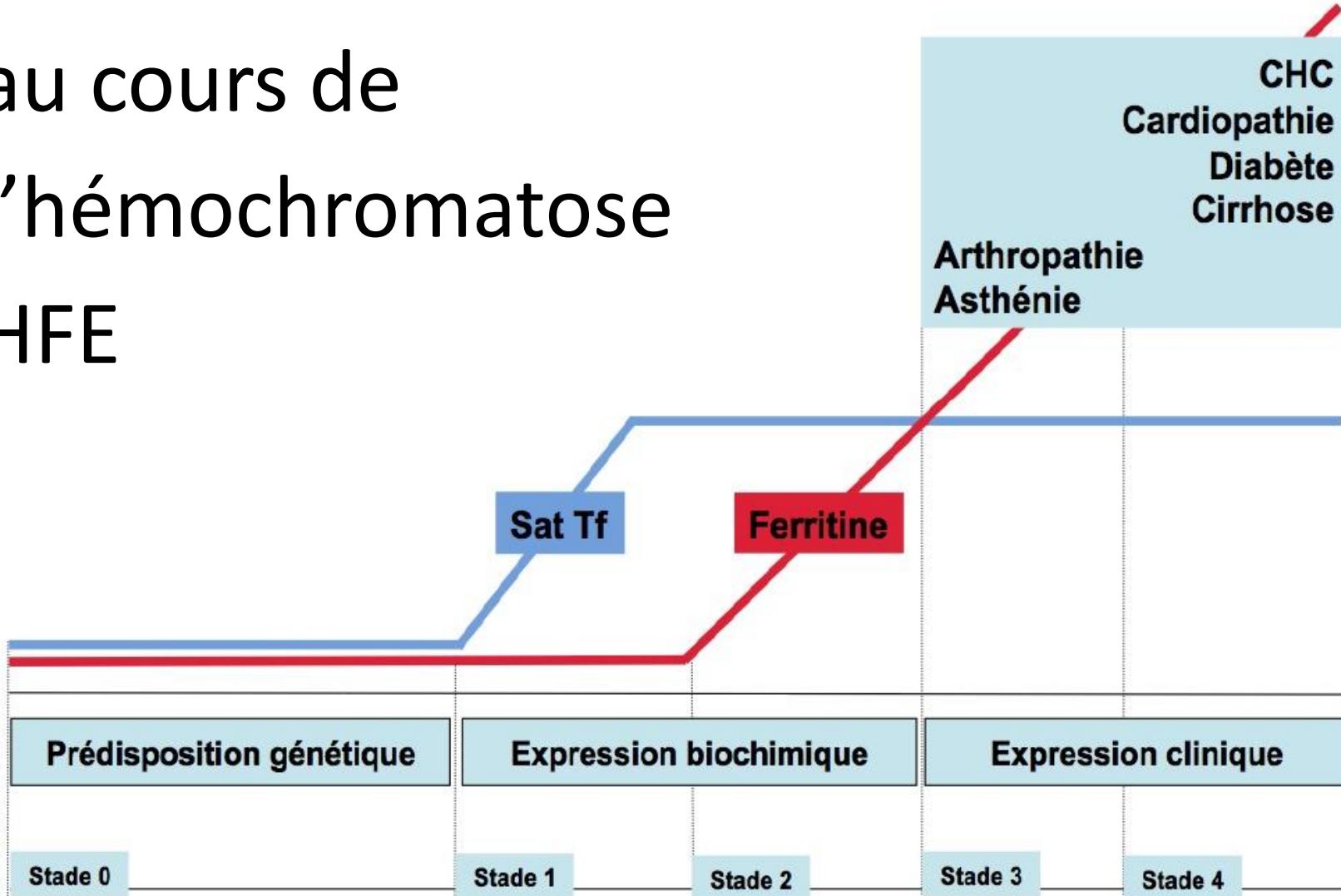
→ POSSIBLE SURCHARGE EN FER

Saturation un peu élevée

- Ne pas méconnaître
 - une hémochromatose débutante

Evolution de la saturation

au cours de
l'hémochromatose
HFE



Saturation un peu élevée

- Ne pas méconnaître
 - Une hémochromatose secondaire sévère....

Hyperferritinémie sans fer → surcharge en fer

- Ferritine intra hépatique riche en fer
- Hypo sidérémie périphérique relative (fer caché)
- Anémie chronique ↗ hepcidine
- ...

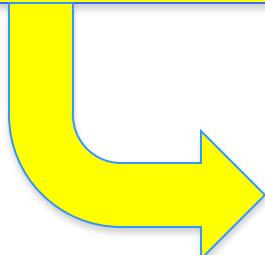
→→ hémochromatose secondaire

Saturation un peu élevée (45+ 80%)

- Ne pas méconnaître
 - une hémochromatose débutante
 - Un hémochromatose secondaire sévère

Hyperferritinémie modérée et saturation >> 45%

Hyperferritinémie > 1000 et saturation << 80%



IRM

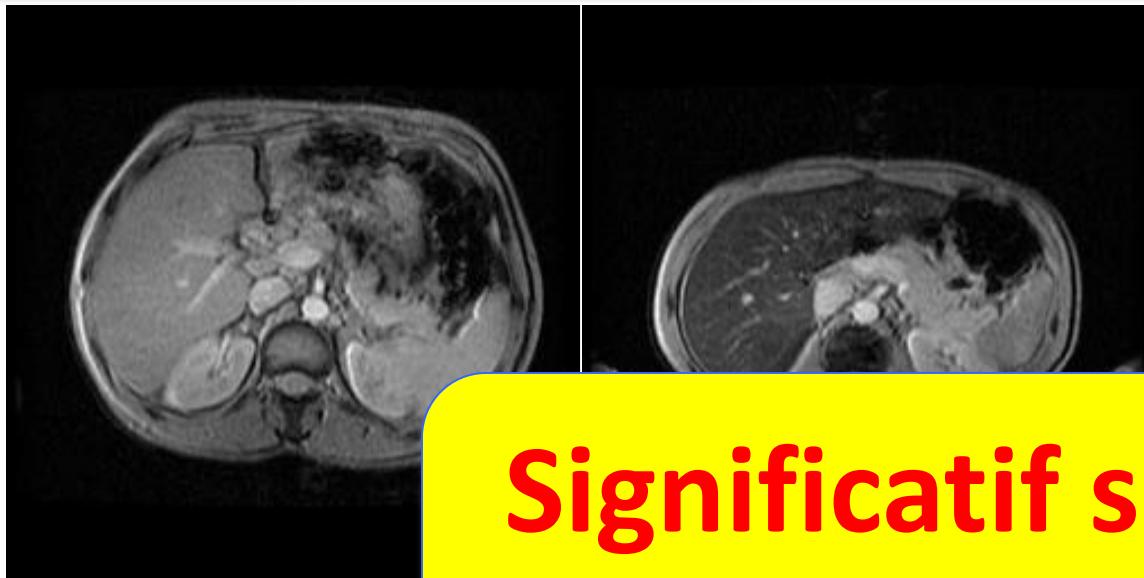
2^{ère} clef :

Dosage du fer hépatique

par IRM

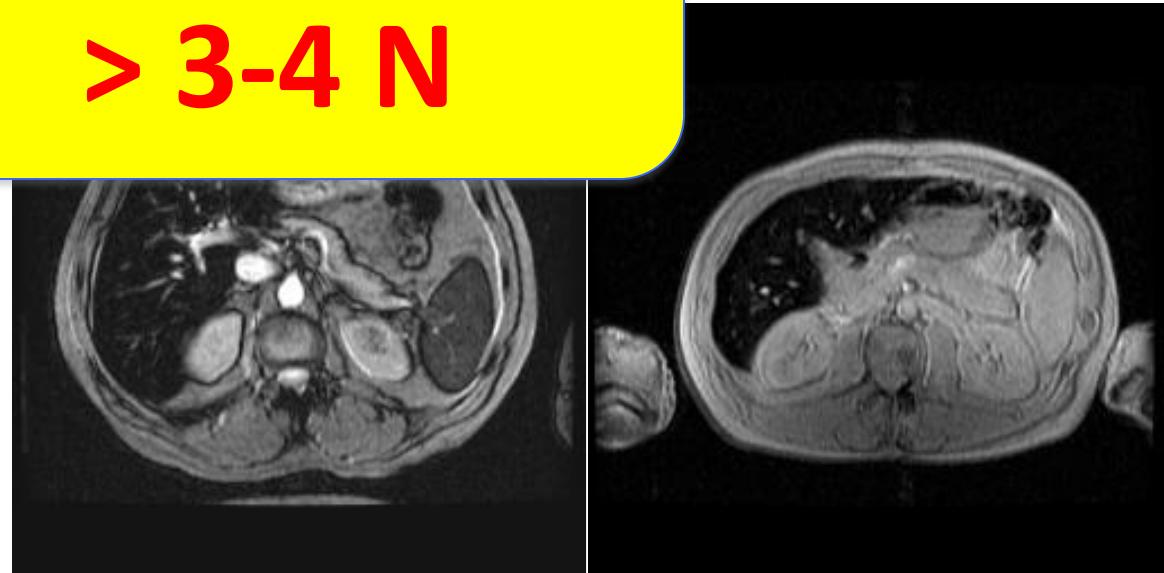
protocole de Rennes

Fer intra-hépatique



**Significatif si
 $> 3-4 N$**

Surcharge marquée
120 µmol/g



Place des saignées

- **Hémochromatose génétique :**
 - Ferritine = bon reflet de la surcharge en fer
 - Risque de cirrhose
 - Autres atteintes viscérales
- **Hépatosidérose**
 - Ferritine = très mauvais reflet de la surcharge en fer
 - Intérêt clinique ??

OUI

OUI

???

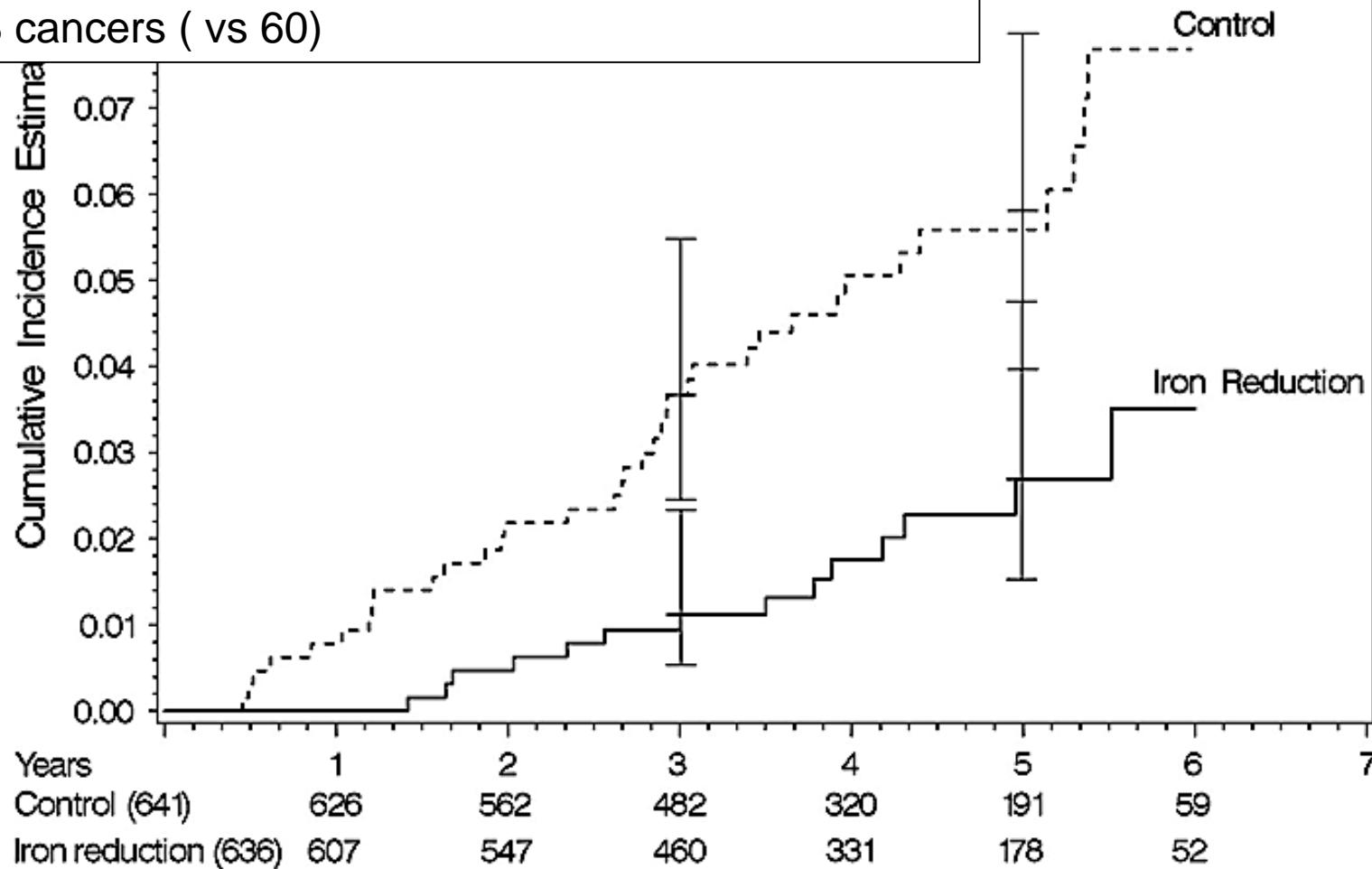
NASH et saignées ?

- Pas de preuves réelles mais de forts arguments
- Les saignées :
 - ↘ risque de CHC dans la cirrhose C (pas OH)
 - *Nahon P. Gastroenterology 2008*
 - ↘ Insulinorésistance dans DNID
 - *Facchini, Gastroenterology 2002*
 - ↘ HbA1c dans le DNID (même sans NASH)
 - *Fernandez-réal, Diabets 2002*
 - ↘ La cancérogénèse
 - *Zacharski J natl cancer Inst 2008*

0.10

1277 malades artères périphériques random (4,5 ans)

- Saignées (ferritine < 25 ng/ml) :
- 38 cancers (vs 60)



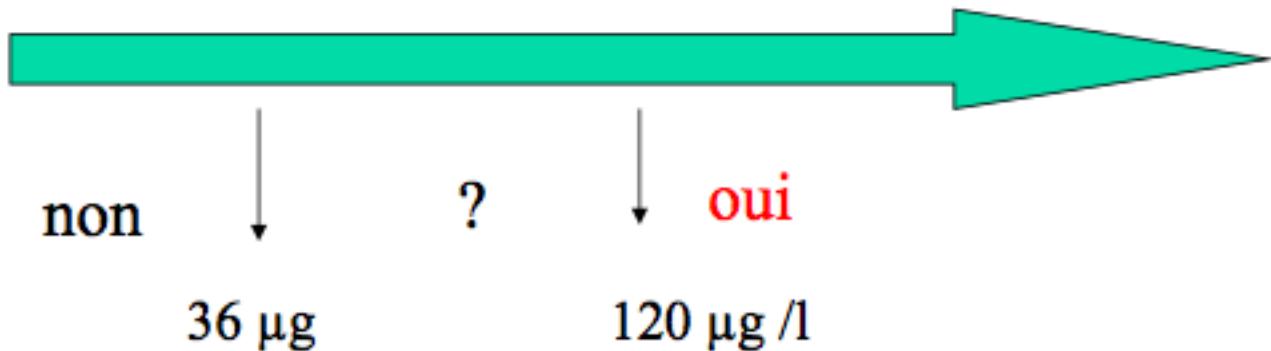
Time to Event in Years and Number of Patients at Risk for each Group

Source: J Natl Cancer Inst © 2008 Oxford University Press

NASH et saignées ?

Faut-il saigner les IR-HIO ?

- Quelle est la cible ?
 - Le foie



- Améliorer l'insulinorésistance : oui
- Diminuer le risque de cancer: ?

En Bref

La ferritine n'est pas le fer !!!

2 clés :

- Saturation de la transferrine (< 45%, > 80%)
- Fer hépatique en IRM (> 3-4 N)

2 grandes causes:

- Hémochromatose HFE (C282Y +/+)
- Hépatosidérose (syndrome métabolique)

2 grandes conséquences:

- Cirrhose ++
- Cancer ?

Saturation de la **TRANSFERRINE**

< 45%

> 45%

> 80%

RIEN

IRM
+/- Test G

Test G
+/- IRM

Cirrhose ?

Cirrhose ?

Hépato-sidérose

Hémochromatose génétique

Recette du Dr Z

- **1^{er} bilan :**

- Coefficient de saturation de la transferrine (xN)
- Transaminases, CRP, haptoglobine, CDT..
- Glycémie, insulinémie (HOMA), EAL, GGT

- **2^{em} bilan :**

- IRM hépatique
- Test Génétique C282Y
- Mesure de fibrose

- **Cytolyse > 2**
- **(ASAT > ALAT)**
- **Alcoolisme**
- **DNID**
- **Homme > 60 ans**

Merci de votre attention

Conflits d'intérêts : aucun