

Attitude face à une hyperferritinémie

Dr Jean Delwaide
Service de Gastroentérologie
CHU Sart Tilman

Cas clinique n°1

Homme 38 ans; belge; ferritine: 890 ng/ml;
coefficient saturation de la transferrine: 85%;
TGP 2X norme

Attitude?

1. D'emblée, test génétique à la recherche de hémochromatose?
2. Scanner pour évaluer surcharge en fer hépatique?
3. IRM pour évaluer surcharge en fer hépatique?
4. Biopsie hépatique?

Réponse: d'emblée le test génétique

Hémochromatose

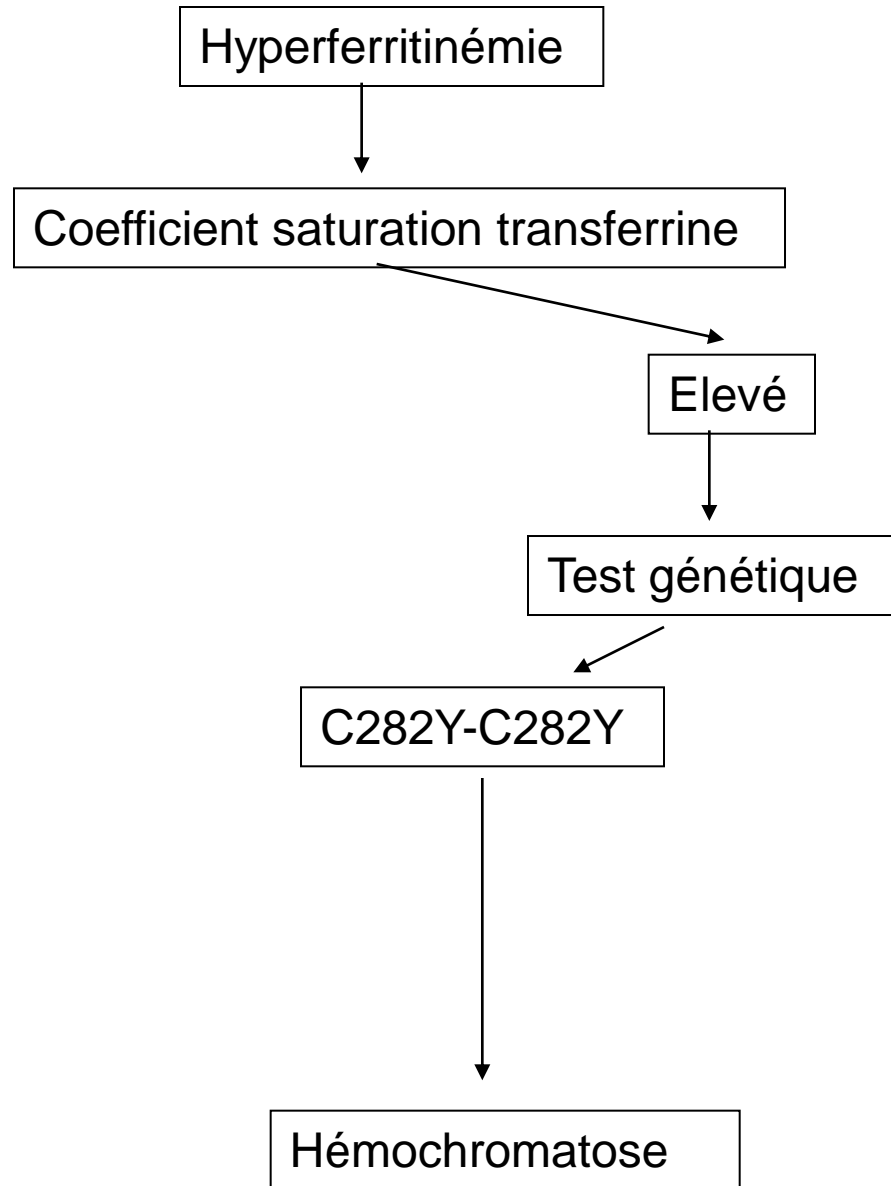
La plus fréquente des maladies génétiques

- Prévalence : 1 / 300
- 10 X prévalence de mucoviscidose

Gène de l'hémochromatose découvert en 1996 (gène HFE)

(Feder et al Nat Genet)

Mutation homozygote C282Y
(présente chez 90 % des patients)



Villosite intestinale

Sang

Foie

FER

FER
sérique

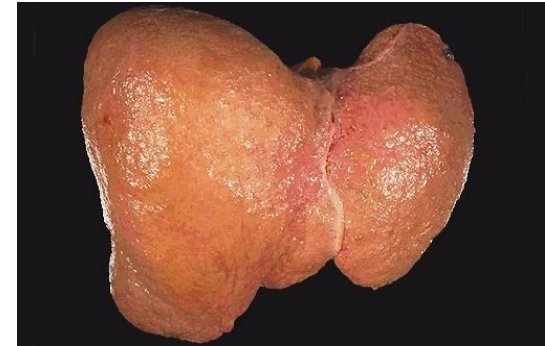
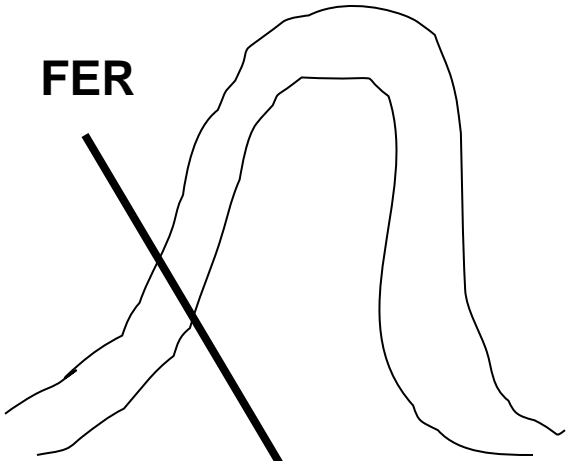
Transferrine

(transporte 2 molécules de fer)

Ferritine

(stocke 1000
molécules de fer)

Pas de surcharge en fer sans augmentation du coefficient de saturation de la transferrine



Hyperferritinémie



Coefficient saturation transferrine



Normal

Elevé



Test génétique



C282Y-C282Y



Pas hémochromatose

Hémochromatose



Surcharge en fer:

Absence
de
symptômes

Asthénie

Cirrhose

Diabète

Cardiopathie

Endocrinopathies

Pigmentation
cutanée

Surcharge en fer:

2 à 5 gr

10 gr

40 gr

40 ans

50 ans

temps

Importance du diagnostic précoce

Symptômes cliniques au moment du diagnostic

Entre 1950 et 1985

- Cirrhose : 85 %
- Diabète : 55 %

En 1999

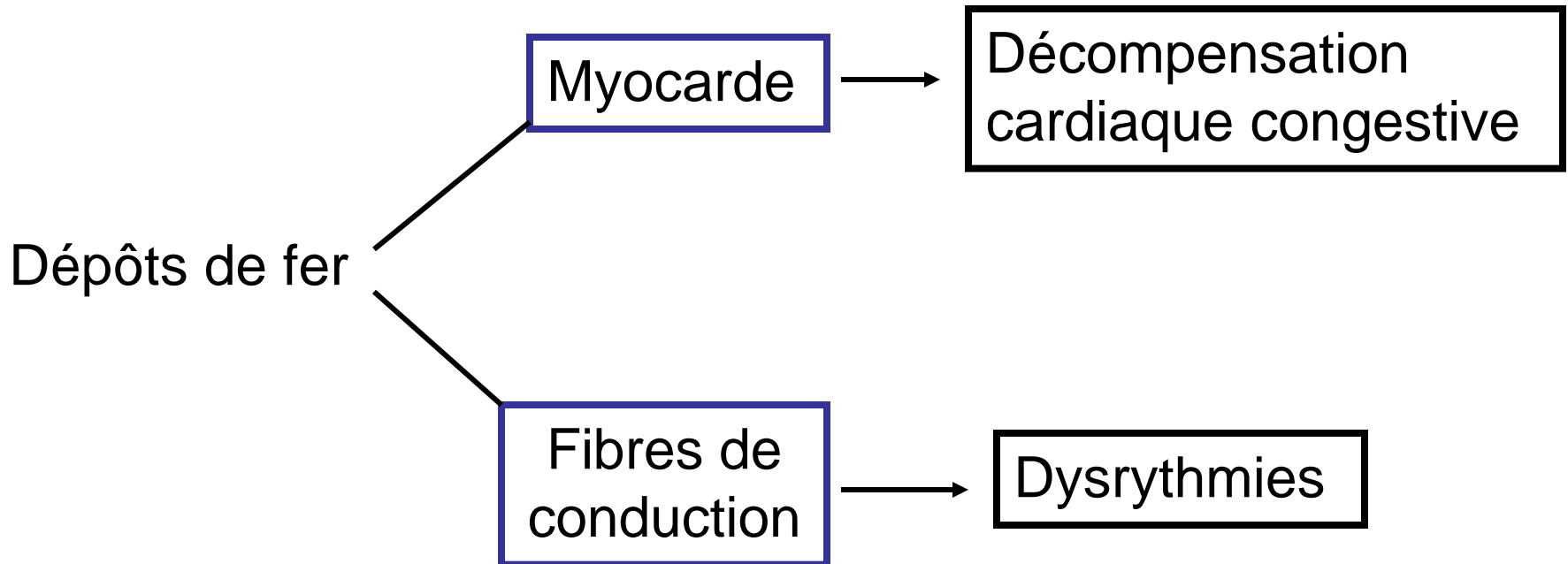
- Cirrhose : 7 %
- Diabète : 9 %



Foie

- Hépatomégalie dans la plupart des cas
- Altération modérée des transaminases (2 fois la normale)
- Cirrhose: responsable de 90% des décès
- Si cirrhose: 3% d'hépatocarcinome par an

Cardiopathie



Symptôme principal: palpitations

Affection cardiaque = cause principale de mort subite
chez patient hémochromatosique



Endocrinopathies

- Diabète:
 - diminution production insuline
 - diminution sensibilité à insuline



Endocrinopathies

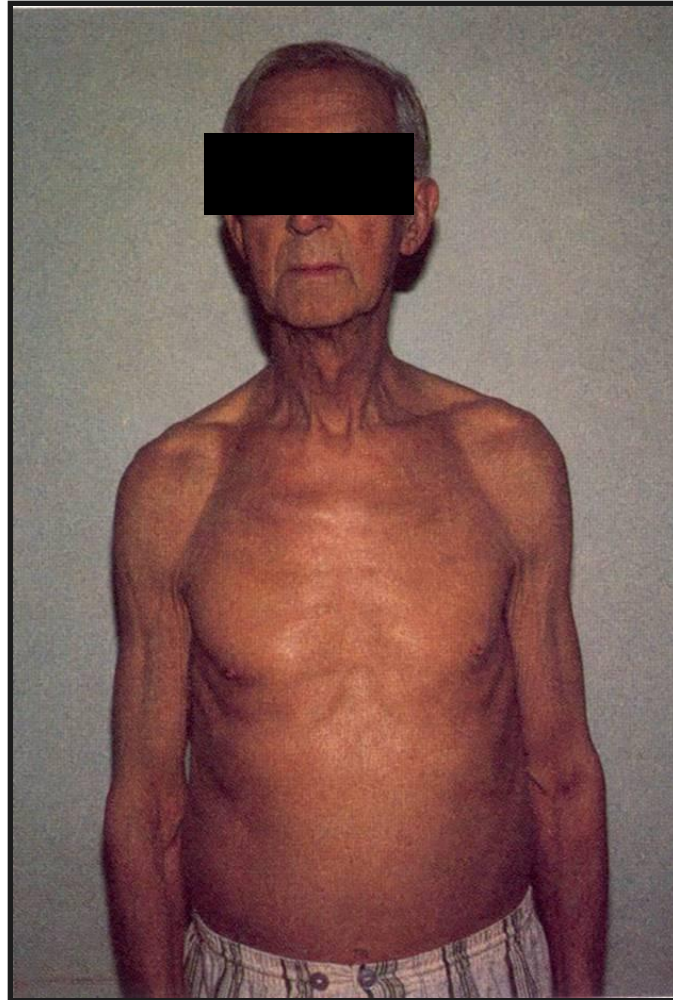
- Hypogonadisme

Impuissance, perte de libido, atrophie testiculaire

Aménorrhée

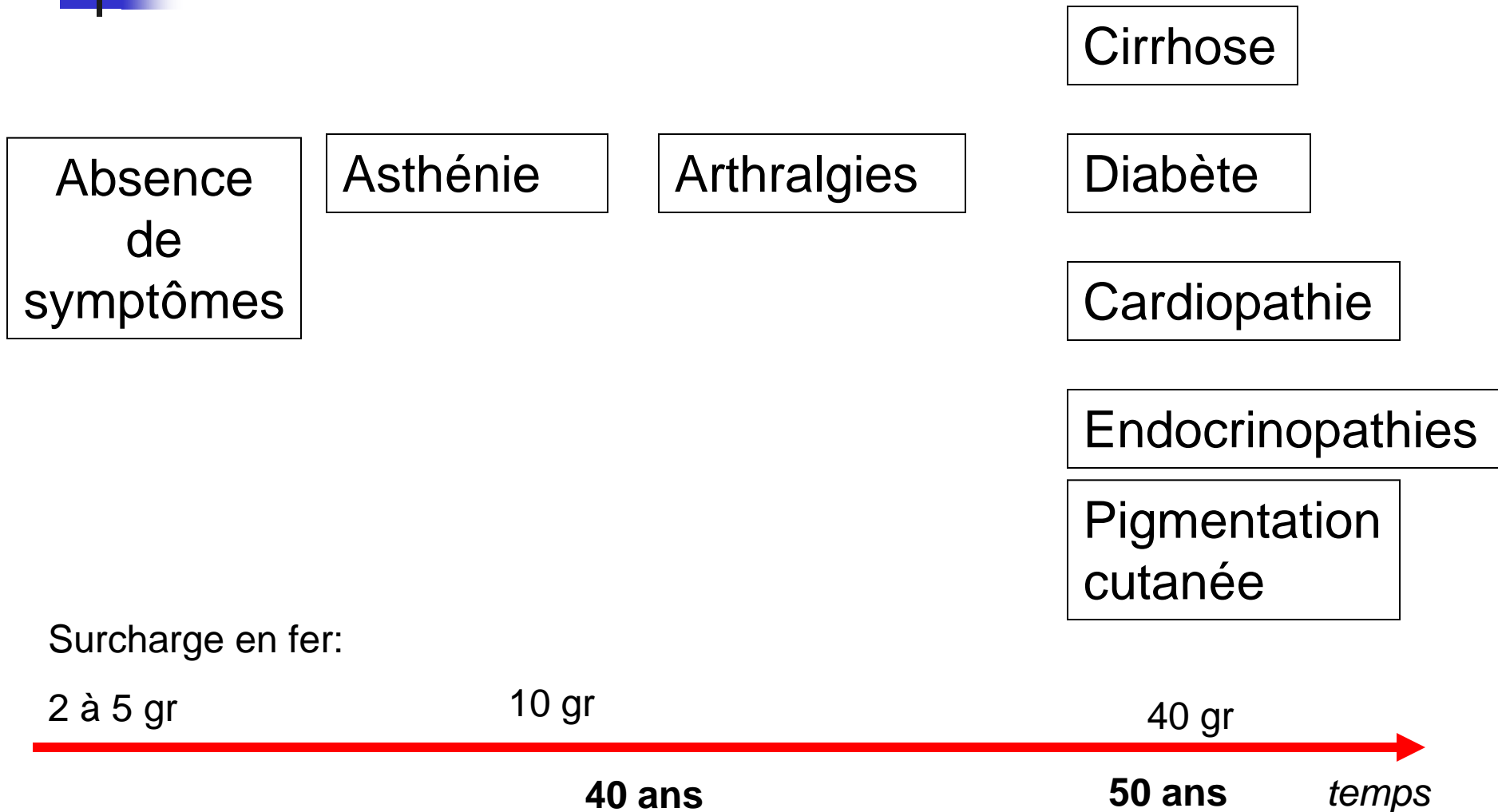
- Hypothyroïdie, plus rare

Pigmentation cutanée





Surcharge en fer:



Chondrocalcinose



Radio fournie par Pr Malaise



Bilan multisystémique chez un patient nouvellement diagnostiqué

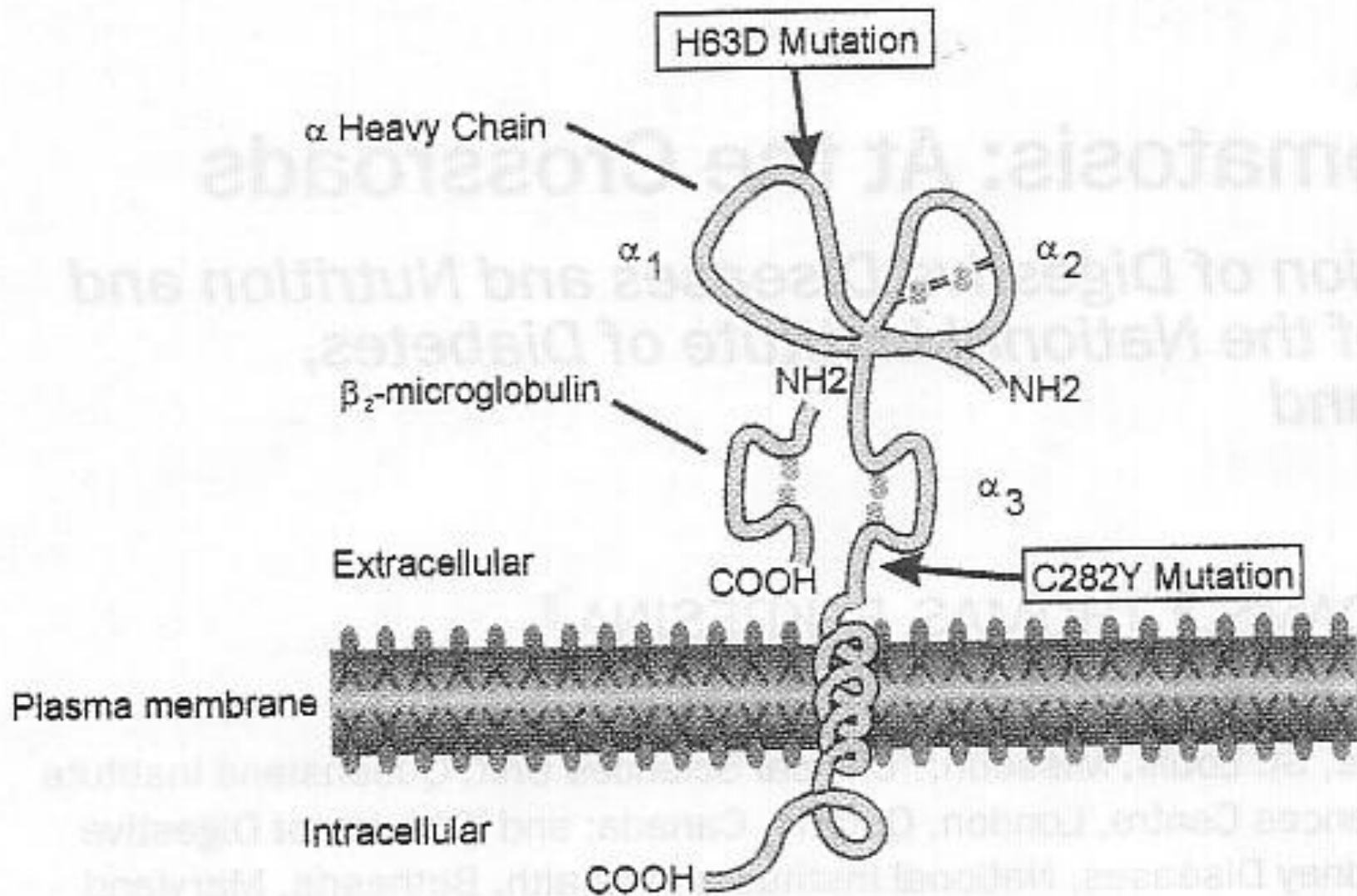
- Transaminases
- Echo abdominale
- Auscultation cardiaque
- ECG
- Echo cardiaque si nécessaire
- Glycémie à jeûn
- Anamnèse impuissance ou aménorrhée
- Testostérone, LH/FSH si nécessaire
- H thyroïdiennes
- Anamnèse arthralgies et radio articulation douloureuse si nécessaire

Mutation H63D sur le gène HFE

- Entraîne une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine
- Mais n'entraîne pas de surcharge en fer significative

=> la mutation H63D n'est pas cliniquement significative

The HFE Protein



Mutation C282Y-H63D (hétérozygote composite)

- Hémochromatose dans 10% des cas

Hyperferritinémie



Coefficient saturation transferrine

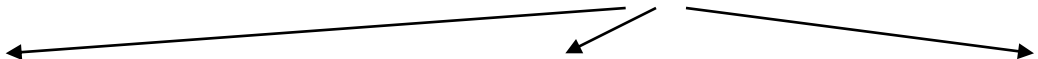


Normal

Elevé



Test génétique



Normal

C282Y hétérozygote
H63D hétéro ou
homozygote

C282Y-C282Y

C282Y-H63D



Pas hémochromatose

Hémochromatose

Possible
hémochromatose
Discuter biopsie
hépatique

Hyperferritinémie



Coefficient saturation transferrine

Normal

Elevé



Test génétique

Normal
C282Y hétérozygote
H63D hétéro ou homozygote

C282Y-C282Y

C282Y-H63D

IRM

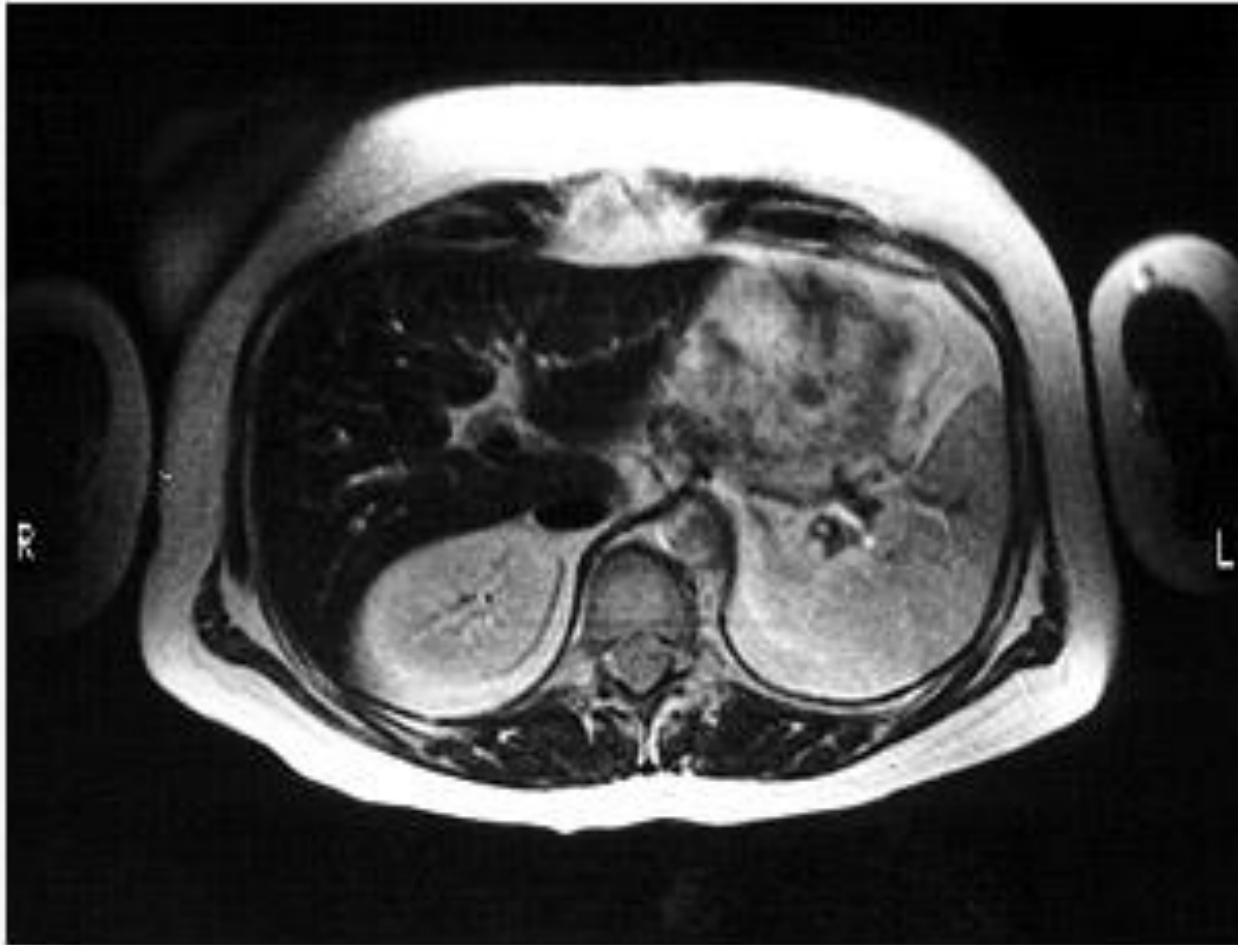
Pas hémochromatose



Hémochromatose

Possible hémochromatose
Discuter biopsie hépatique

Imagerie en résonance magnétique nucléaire



Aspect typique d'hyposignal hépatique (aspect noir du foie) lié à une surcharge en fer massive

Hyperferritinémie

Coefficient saturation transferrine

Normal

Elevé

Test génétique

Normal
C282Y hétérozygote
H63D hétéro ou homozygote

C282Y-C282Y

C282Y-H63D

IRM

Pas hémochromatose
Envisager diagnostics différentiels

Hémochromatose

Trois actions

Possible hémochromatose
Discuter biopsie hépatique

Trois actions dans hémochromatose

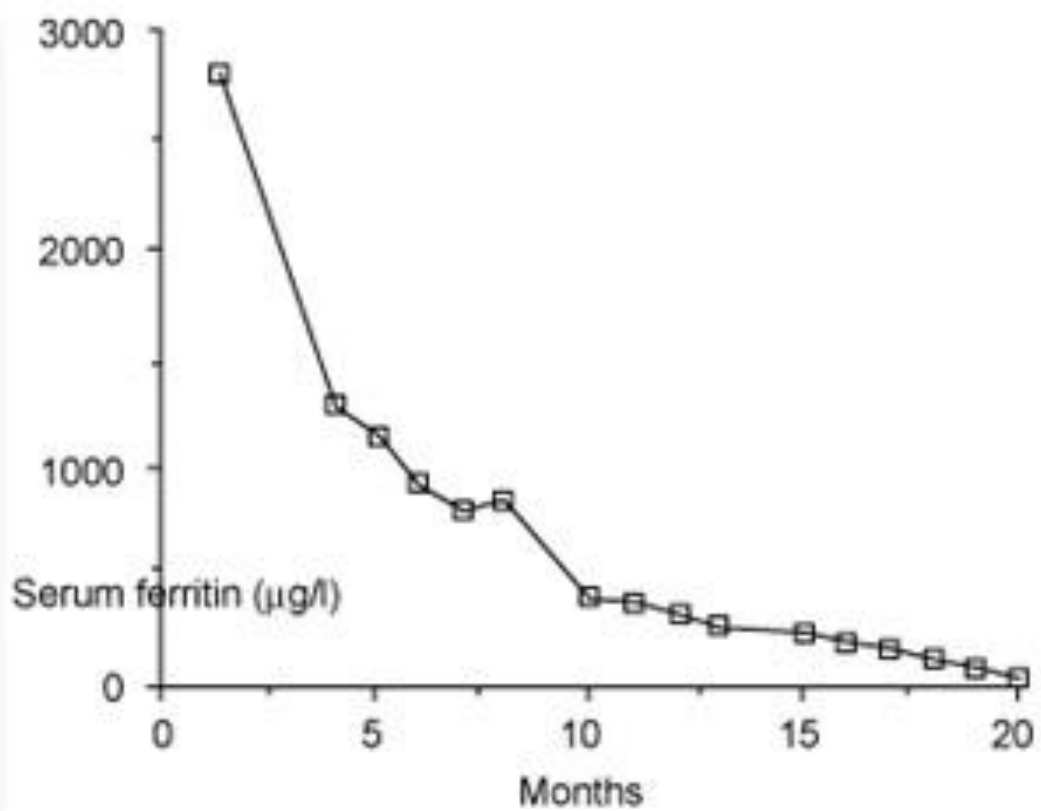
- Saignées
- Evaluer importance de maladie
- Dépistage familial

Phlebotomies

- No evidence-based guidelines
- No studies to determine when to start, how frequently it should be performed, or therapeutic end points

Phlebotomies

- Periodicity: 1 per week
- Quantity: 7 mL / kg
(350 mL for 50 kg; 500 mL for 70 kg)
(max 550 mL)
- End point: ferritin 50 ng/mL



Phlebotomies:maintenance therapy

- 2 to 6 per year
- End point: ferritin 50-100 ng/mL

Phlebotomies and clinical manifestations

IMPROVEMENT

- Asthenia
- Transaminases
- Insulin requirement
- Cardiac disease
- Skin pigmentation

NO IMPROVEMENT

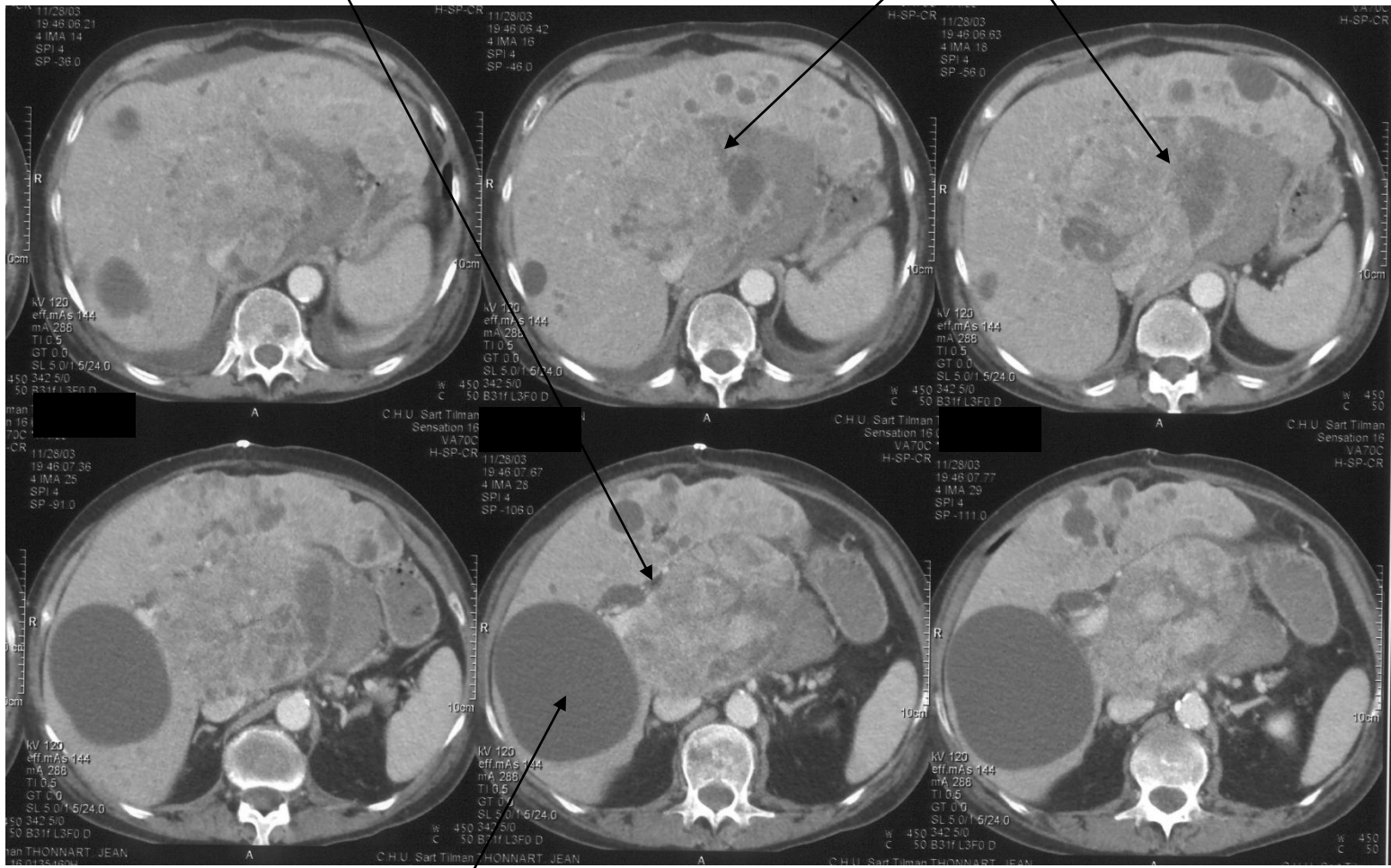
- Hypogonadism
- Arthropathy
- Cirrhosis
- Diabetes

Cas clinique n°2

- Homme de 75 ans
- Diagnostic hémochromatose à 69 ans; atteinte articulaire; pace maker; diabète
- Saignées; ferritine < 100 ng/mL
- Biologie:
 - Plaquettes 165.000 (Nle: 140-450.000)
 - TGO: Nle
 - TGP: Nle
 - γ GT: 76 (Nle 50)

Vaste hépatocarcinome multifocal

Thrombose veine porte



Kyste biliaire banal

Evaluer importance de la maladie

- Pourquoi?

Si cirrhose: 3%/an d'hépatocarcinome même après saignées

- Comment?

Biopsie hépatique

(sauf si patient <40 ans, avec transaminases normales et ferritine <1000 ng/ml)

Cas clinique n°1

Homme de **38 ans**; asthénie

Bilan biologique à la recherche entre autre d'anémie

Hb normale

Ferritine: 890 ng/mL (Nle < 330 ng/mL)

Coefficient de saturation de la transferrine: 85% (Nle < 45%)

Tests hépatiques normaux

C282Y homozygote



Elastographie du foie (Fibroscan)



Evaluation non invasive de la fibrose

Trois actions dans hémochromatose

- Saignées
- Evaluer importance de maladie
- Dépistage familial

Dépistage familial: fratrie

1/4 Hémochromatose (H-H)

1/2 Porteurs (H-NI)

	H	NI
H	<u>H-H</u>	H-NI
NI	H-NI	NI-NI

Dépistage familial: fratrie

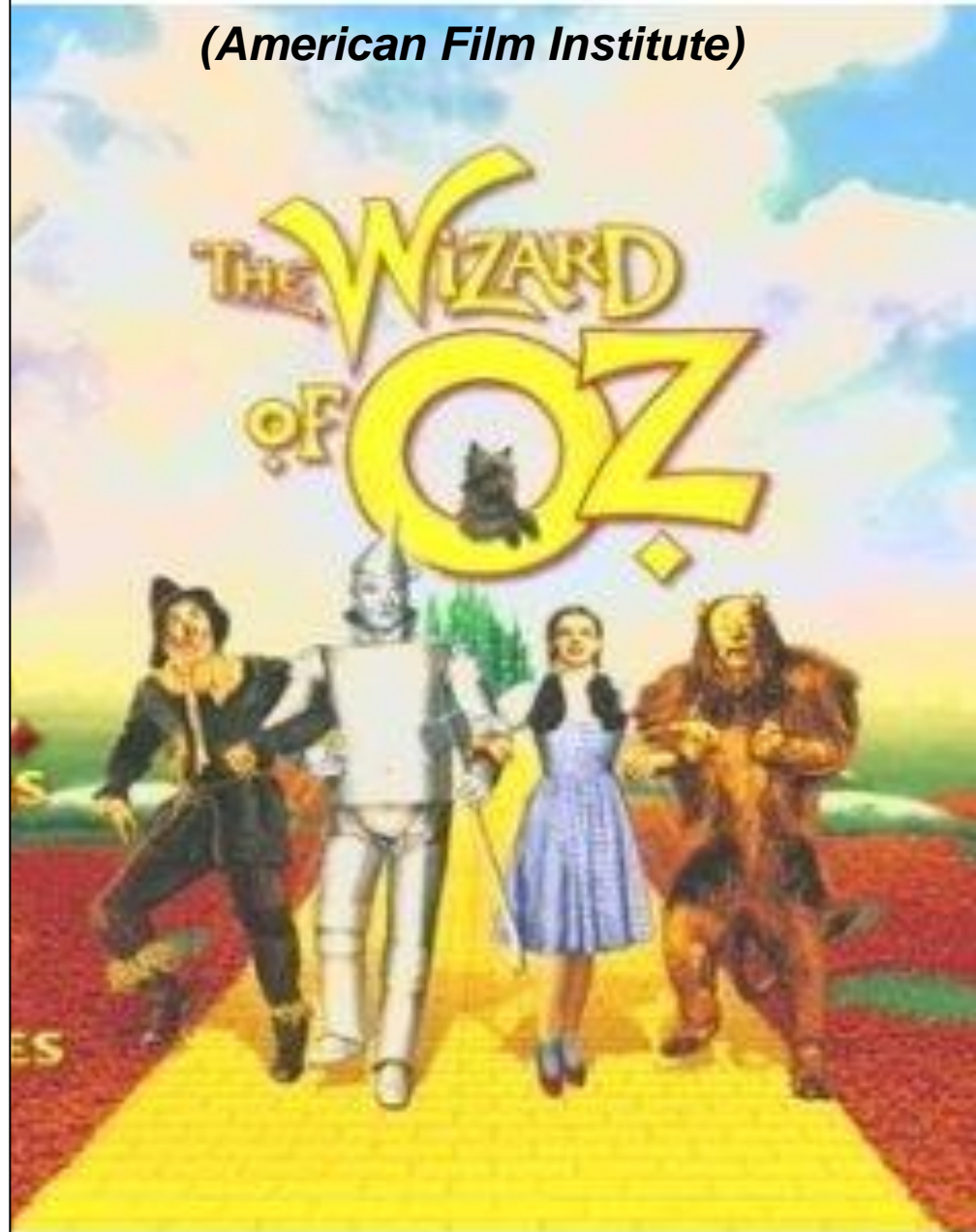
1/4 Hémochromatose

1/2 Porteurs

	H	NI
H	<u>H-H</u>	H-NI
NI	H-NI	NI-NI

6ème film américain le plus célèbre

(American Film Institute)



Ethique (France, USA)

- Pas de test génétique de hémochromatose avant 18 ans

Dépistage enfants: tester conjoint

1ère hypothèse: **conjoint normal**

Tous porteurs,
aucun malade

	NI	NI
<u>H</u>	H-NI	H-NI
<u>H</u>	H-NI	H-NI

Dépistage enfants: tester conjoint

2ème hypothèse: **conjoint porteur**

1/2 hémochromatose

1/2 porteurs

	H	NI
<u>H</u>	H-H	H-NI
<u>H</u>	H-H	H-NI

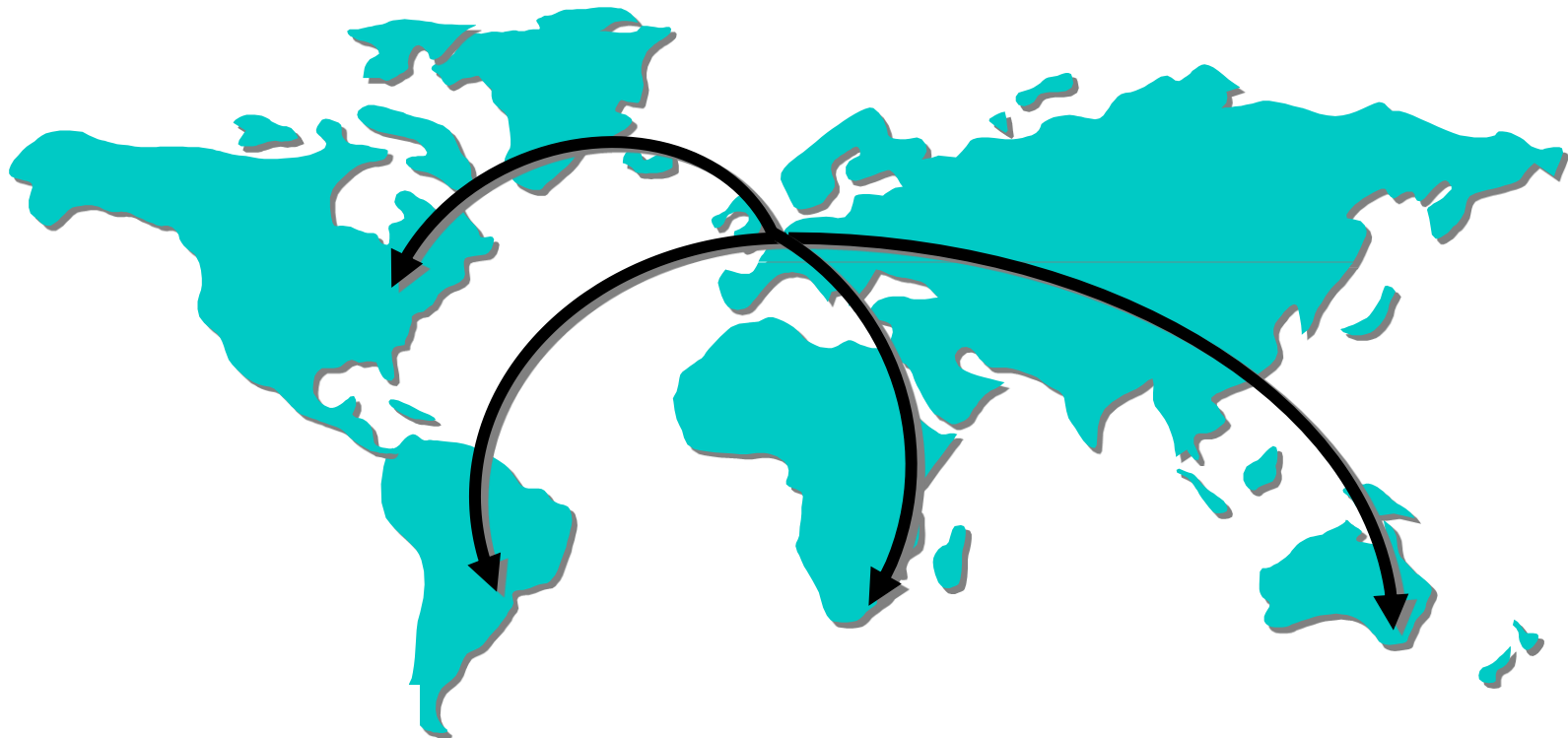
Prévalence mutation C282Y (hétérozygote)

- Irlandais : 10 %
- Anglais : 6 %
- Allemands : 5.6 %

Prévalence mutation C282Y (hétérozygote)

- Irlandais : 10 %
- Anglais : 6 %
- Allemands : 5.6 %
- Hollandais : 2.6 %
- Espagnol : 3 %
- Grecs : 1.3 %
- Italiens : 0.5 %
- Total Europe : 3.8 %
- Afrique : 0 %
- Moyen-Orient : 0 %
- Inde : 0.5 %
- Chine, Indonésie : 0 %
- Colombiens : 0 %
- Aborigènes australiens : 0%

Hémochromatose "Migration celtique"



Homme 38 ans; africain; ferritine: 890 ng/ml;
coefficient saturation de la transferrine: 85%;
TGP 2X norme

Attitude?

1. D'emblée, test génétique à la recherche de hémochromatose?
2. Scanner pour évaluer surcharge en fer hépatique?
3. IRM pour évaluer surcharge en fer hépatique?
4. Biopsie hépatique?

Hyperferritinémie

Coefficient saturation transferrine

Normal

Elevé

Test génétique

Normal
C282Y hétérozygote
H63D hétéro ou homozygote

C282Y-C282Y

C282Y-H63D

IRM

Pas hémochromatose
Envisager diagnostics différentiels

Hémochromatose

Trois actions

Possible hémochromatose
Discuter biopsie hépatique

Surcharges en fer non génétiques

- NASH
- Alcool
- Hépatite C
- Hépatite B
- Porphyrie cutanée tardive
- Shunt porto-cave
- Thalassémie
- Sphérocytose héréditaire
- Anémie hémolytique chronique
- Anémie sidéroblastique
- Anémie aplasique
- Déficit en pyruvate kinase
- Surcharges post-transfusion
- Maladie de Still
- Néoplasie histiocytaire
- Syndrome cataracte-hyperferritinémie
- Syndromes inflammatoires chroniques



Diagnostic différentiel hyperferritinémie

- **Anémies avec surcharge en fer**
(thalassémie majeure, anémie sidéroblastique, anémie hémolytique chronique)
- **Maladies hépatiques chroniques** (hépatite C, alcool, stéato-hépatite non alcoolique, porphyrie cutanée tardive)
- **Syndrome inflammatoire**
- Tumeur
- Apport accru (per os ou parentéral)



Quatre questions simples

si hyperferritinémie et absence de mutation HFE



1) Le patient est-il anémique?

Si oui (Hb <10 gr%):

maladie hématologique vraisemblable

- Réticulocytes, Hb plasmatique, hyperbilirubinémie non conjuguée, haptoglobine basse, LDH élevées
- Electrophorèse de hémoglobine, biopsie moelle, recherche plus spécifique d'hémolyse



2) Existe-t-il un syndrome inflammatoire chronique?

- CRP et VS élevées
- Coefficient saturation transferrine souvent normal ou bas (consommation du fer par le processus inflammatoire)



3) Existe-t-il clairement une autre hépatopathie?

- **Alcool:** gamma-GT
volume globulaire moyen
TGO > TGP
hypertriglycémie
IgA
- **Virus C**
- **Virus B**

3) Existe-t-il clairement une autre hépatopathie?

- **Alcool:** gamma-GT
volume globulaire moyen
TGO > TGP
hypertriglycémie
IgA

- **Virus C**
- **Virus B**

Inhibition
de
hepcidine



4) Le patient présente-il un syndrome dysmétabolique?

- **50% des patients présentant une stéatose non alcoolique ont une ferritine supérieure à la normale**
- Excès de poids, périmètre ombilical, rapport taille/hanche, diabète, résistance insuline, profil lipidique, HTA, stéatose échographique



4) Le patient présente-il un syndrome dysmétabolique?

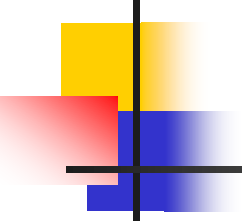
- **50% des patients présentant une stéatose non alcoolique ont une ferritine supérieure à la normale**
- Excès de poids, périmètre ombilical, rapport taille/hanche, diabète, résistance insuline, profil lipidique, HTA, stéatose échographique
- Dans une minorité seulement de ces cas, l'hyperferritinémie s'accompagne d'une surcharge en fer



4 questions

- Anémie ?
- Syndrome inflammatoire ?
- Hépatopathie ?
- Syndrome dysmétabolique ?

L'hémochromatose pour les grandes distinctions

- 
-
- C282Y homozygosity is not hemochromatosis !!
 - It only predisposes to hemochromatosis
 - Most of untreated patients will not develop a disease

- 
-
- Only 10-33% of homozygous C282Y eventually develop hemochromatosis-associated morbidity

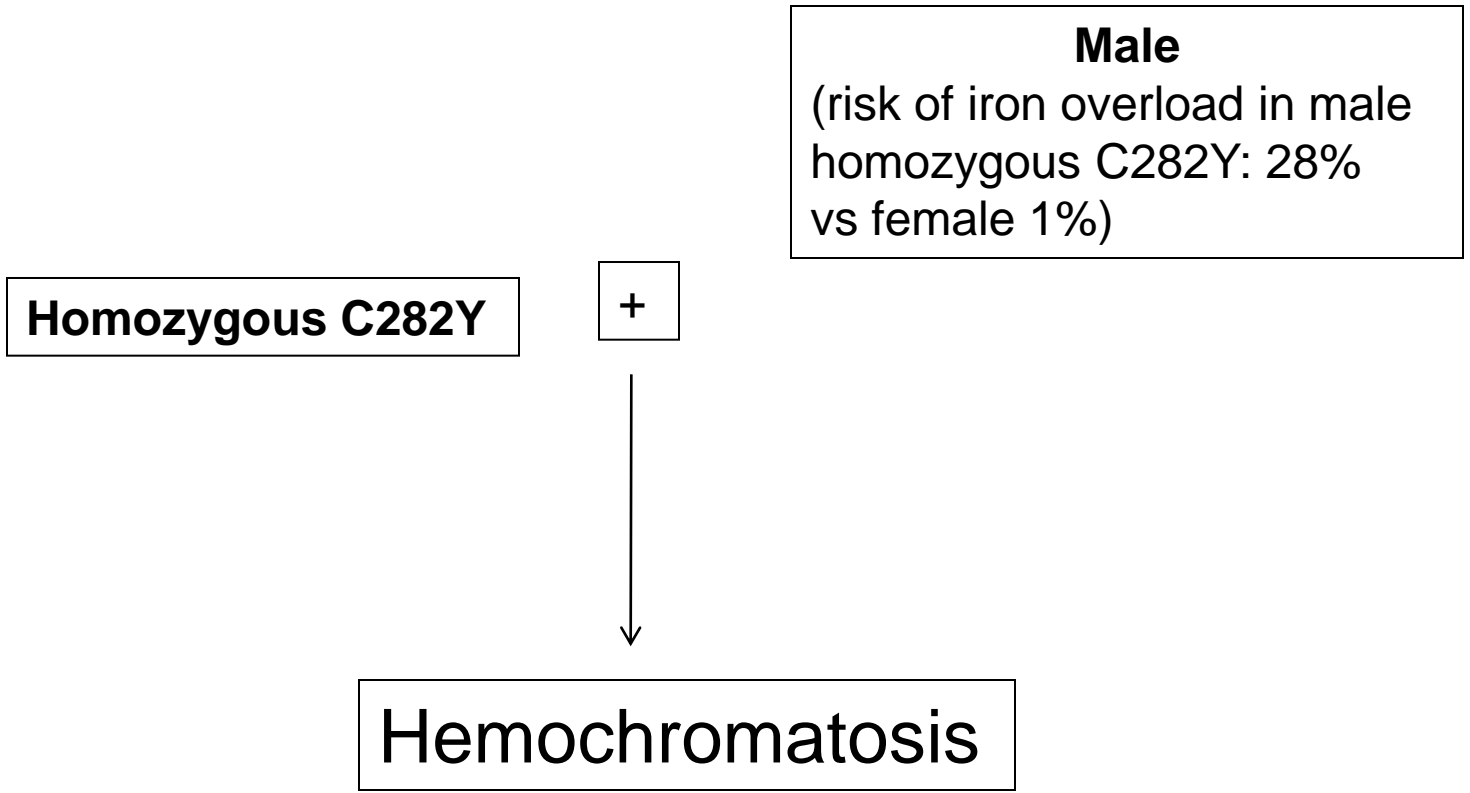
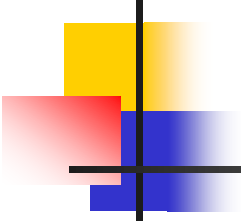


Homozygous C282Y

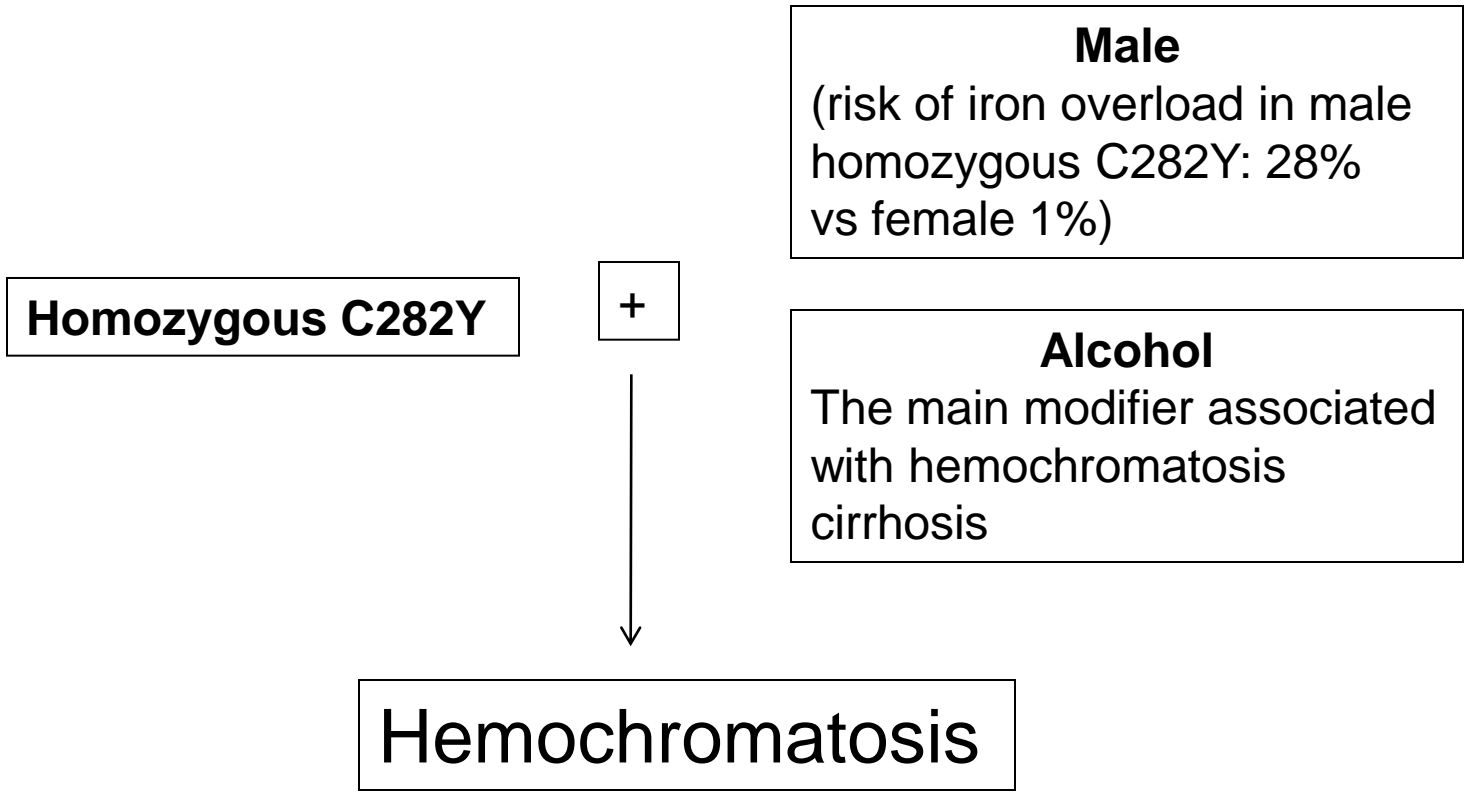
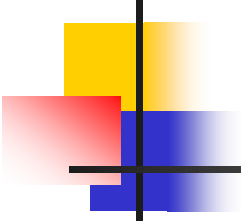
+

*Present in 80% of patients
The most frequent modifier of
hepcidin activity*

Hemochromatosis



Ref for male: N Engl J Med 2008; 358



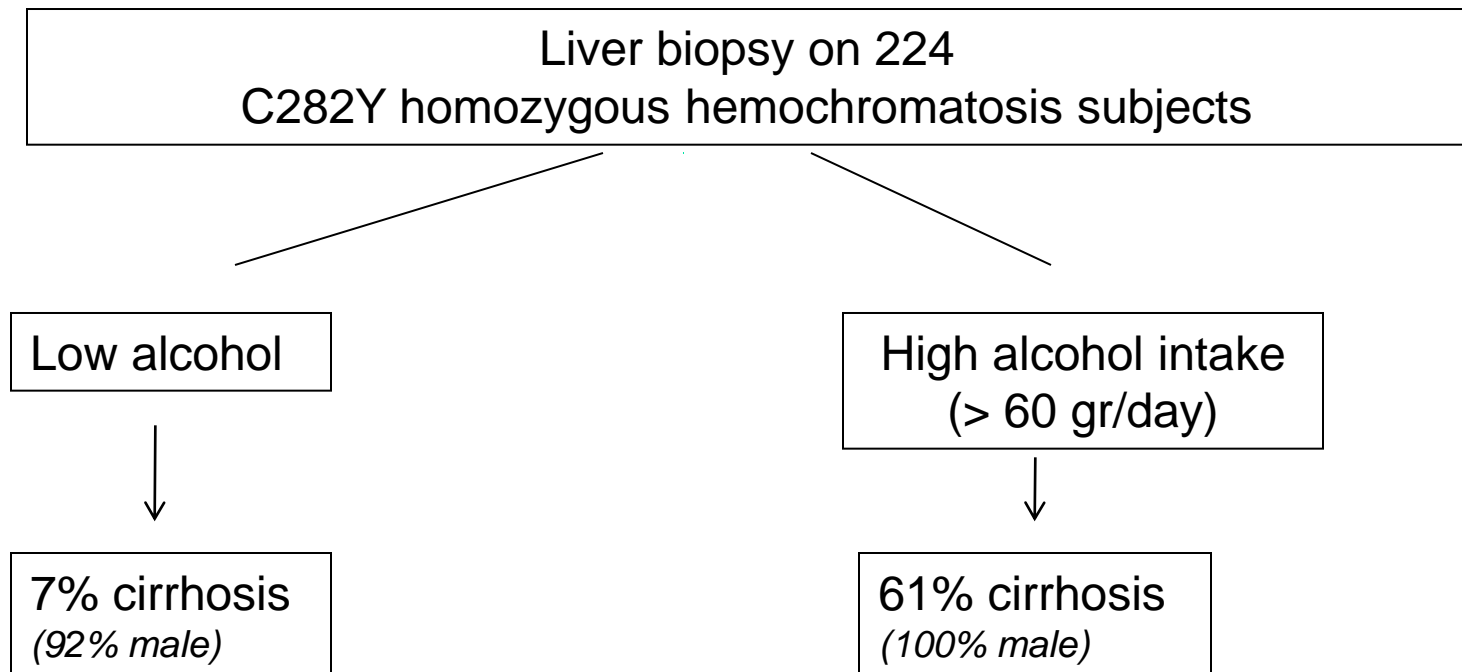
Ref for male: N Engl J Med 2008; 358

Ref for alcohol: Gastroenterology 2002; 122: 281-289



Alcohol and hemochromatosis

Gastroenterology 2002; 122: 281-289





Case report 3:

“Le cas clinique du mois” Rev Med Liège 1996

Man, 60 yr; **alcoholism**

Multiple paracentesis for refractory ascites

Ferritin 1000 μ g/L; sat transf 87%



Case report 3:

“Le cas clinique du mois” Rev Med Liège 1996

Man, 60 yr; alcoholism

Multiple paracentesis for refractory ascites

Ferritin 1000 μ g/L; sat transf 87%

Transjugular liver biopsy:
Iron accumulation in hepatocytes
Hepatic iron index > 2



Case report 3:

“Le cas clinique du mois” Rev Med Liège 1996

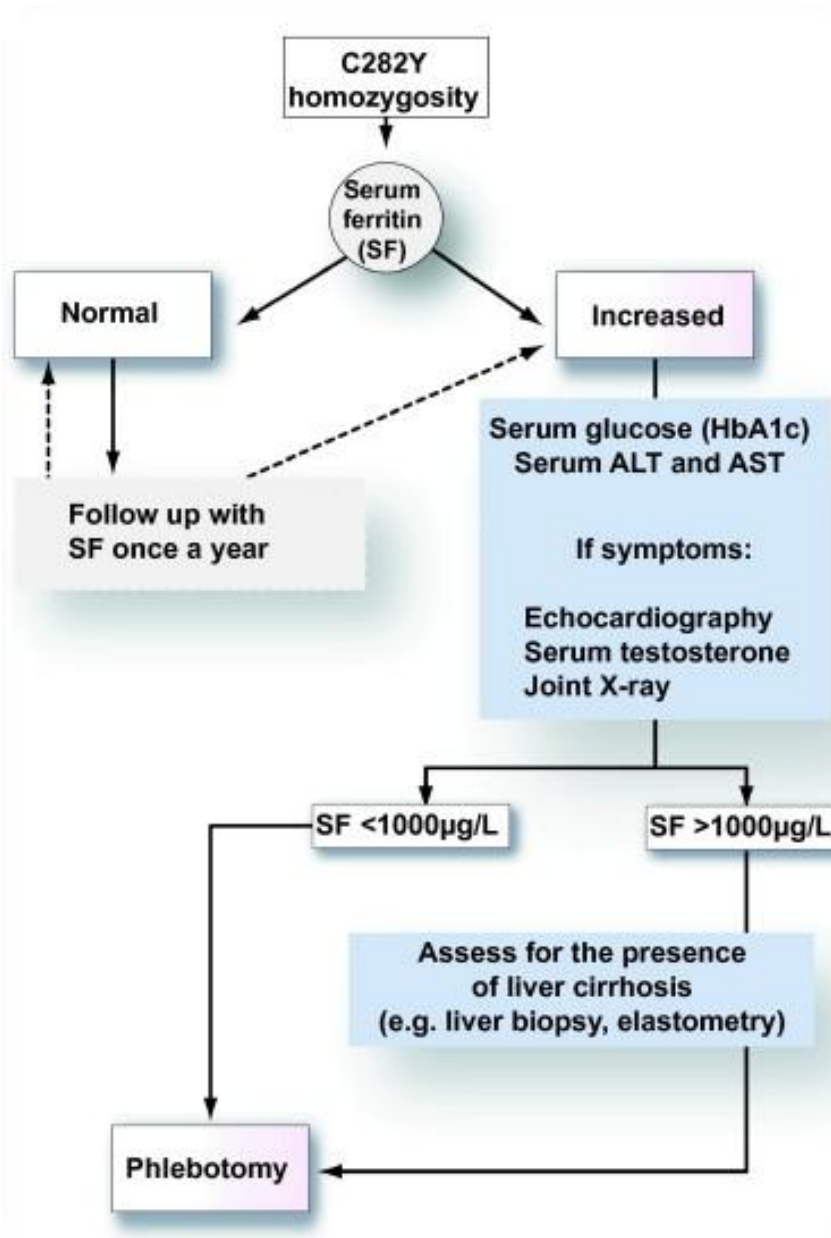
Man, 60 yr; alcoholism

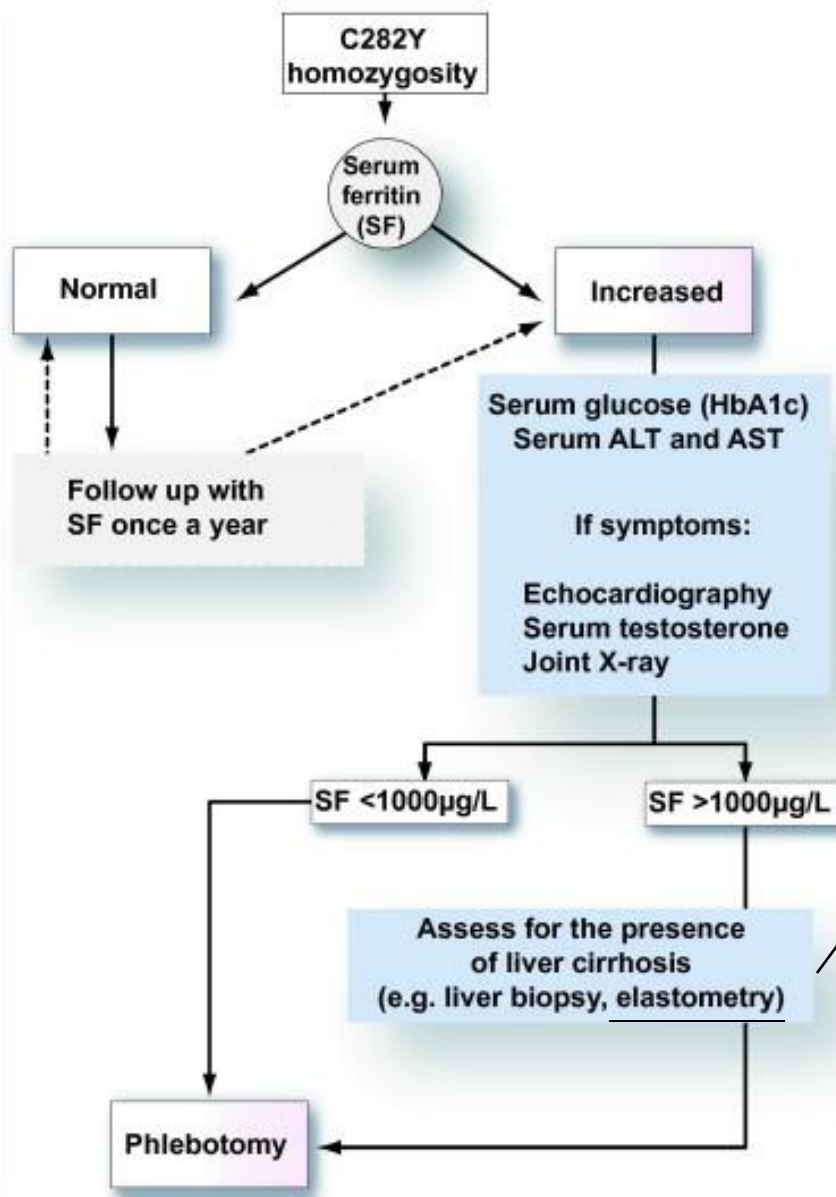
Multiple paracentesis for refractory ascites

Ferritin 1000 μ g/L; sat transf 87%

Transjugular liver biopsy:
Iron accumulation in hepatocytes
Hepatic iron index > 2

This is not coincidental





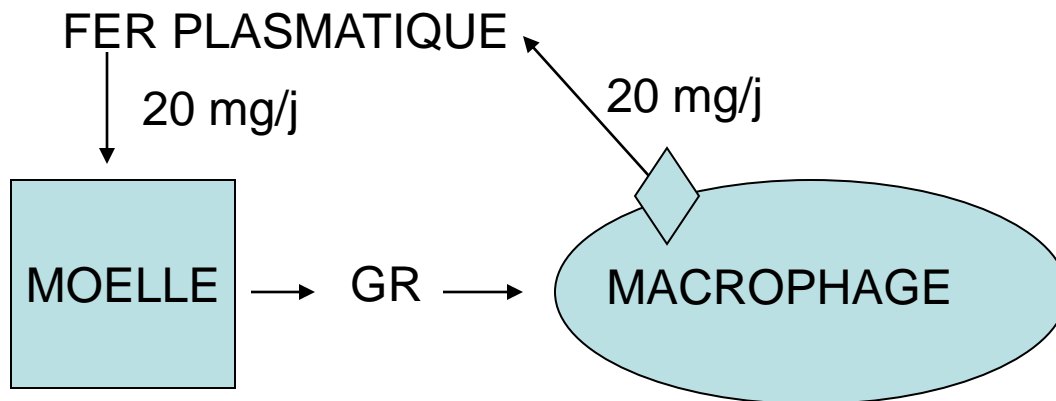
Gastroenterol Clin Biol 2008; 32:180-187



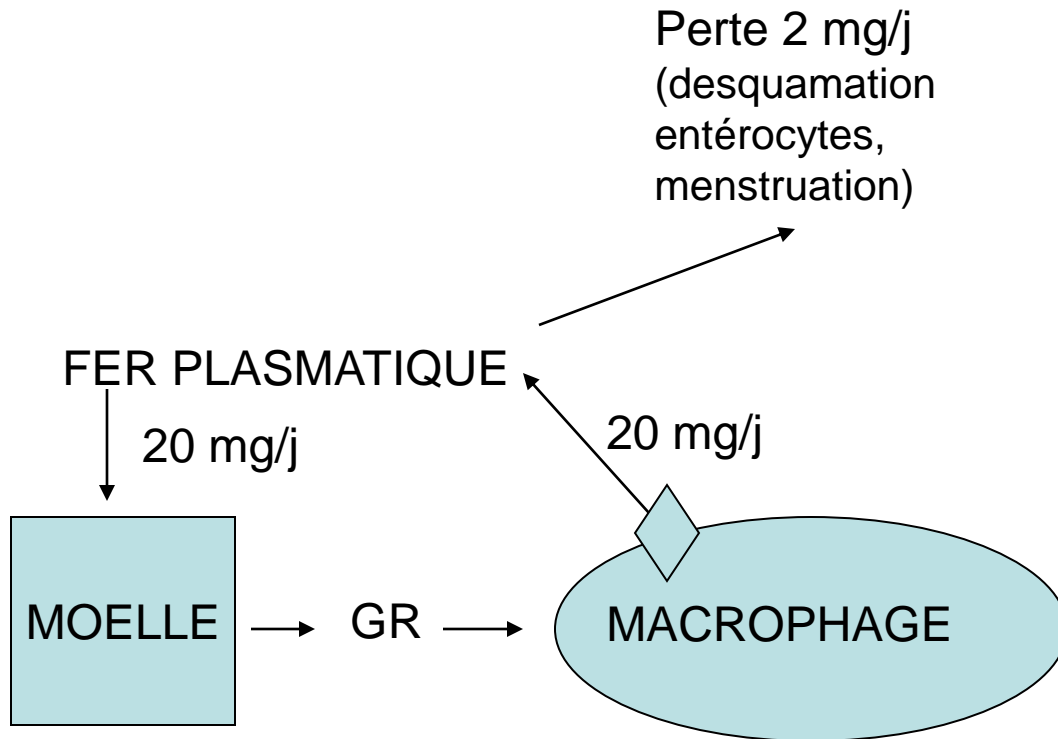
A quoi sert le fer ?

- Synthèse de l'hémoglobine par la moëlle
- Synthèse des autres protéines à hème (myoglobine; enzymes du métabolisme oxydatif et cytochromes)

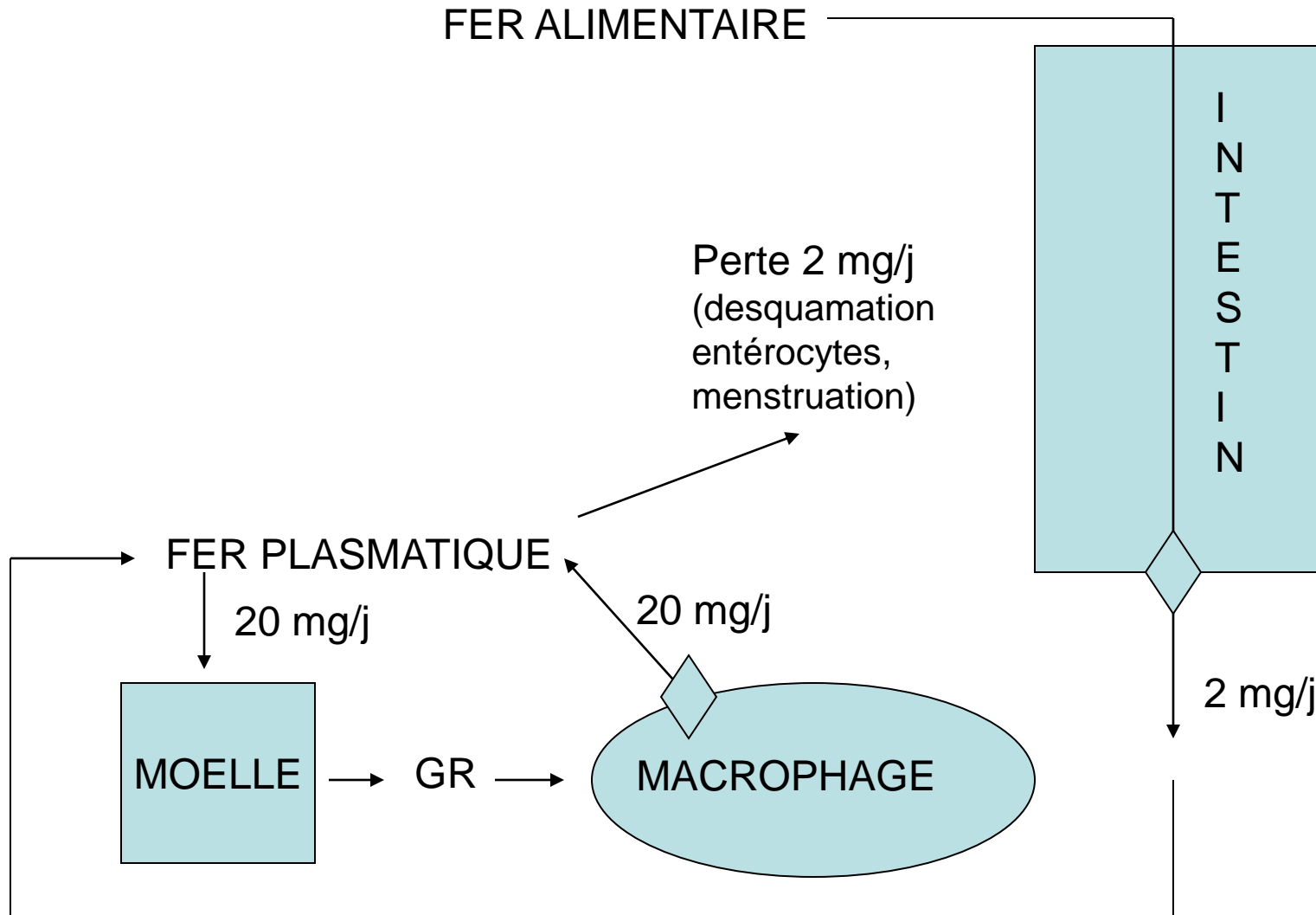
Métabolisme du fer



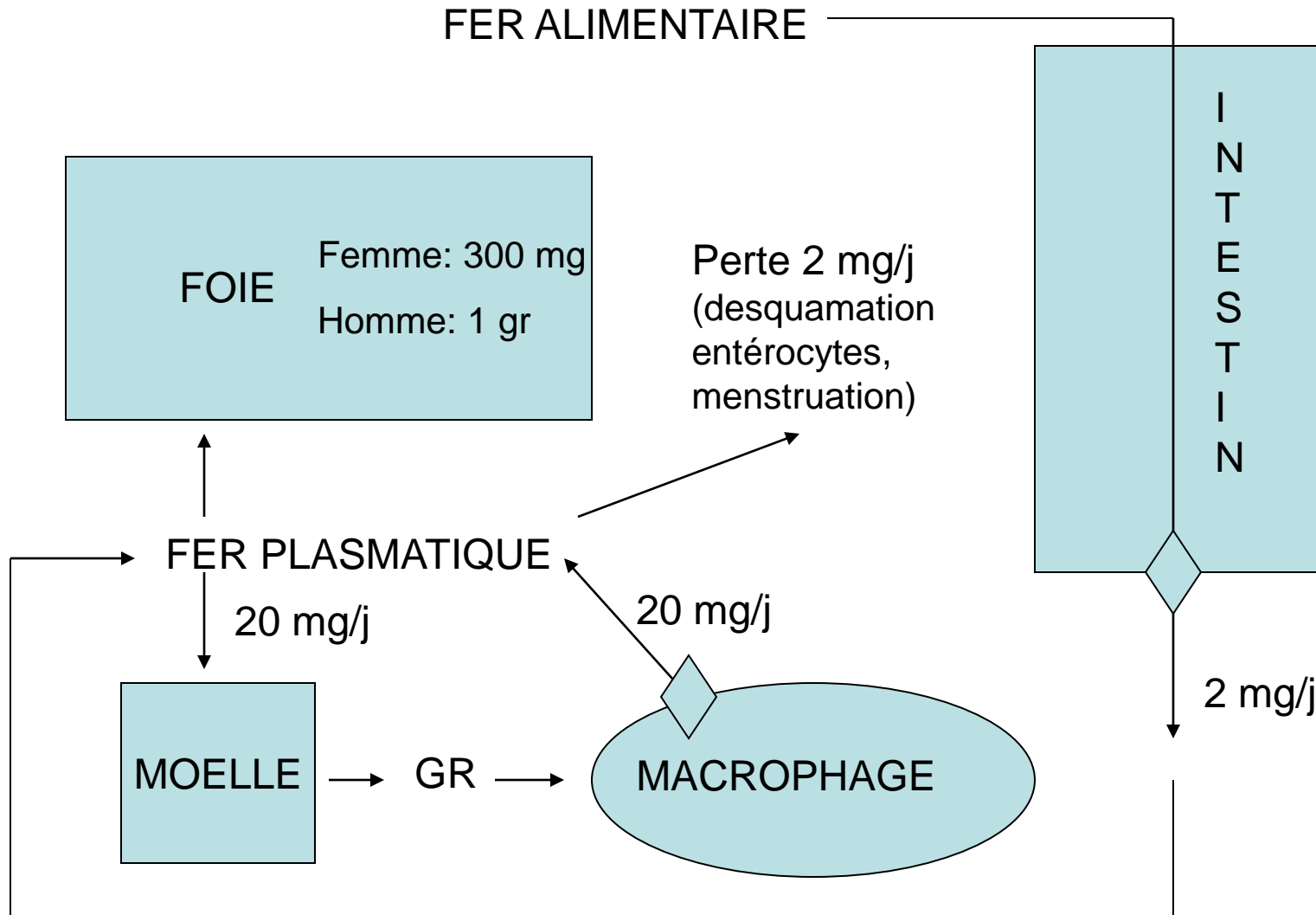
Métabolisme du fer



Métabolisme du fer



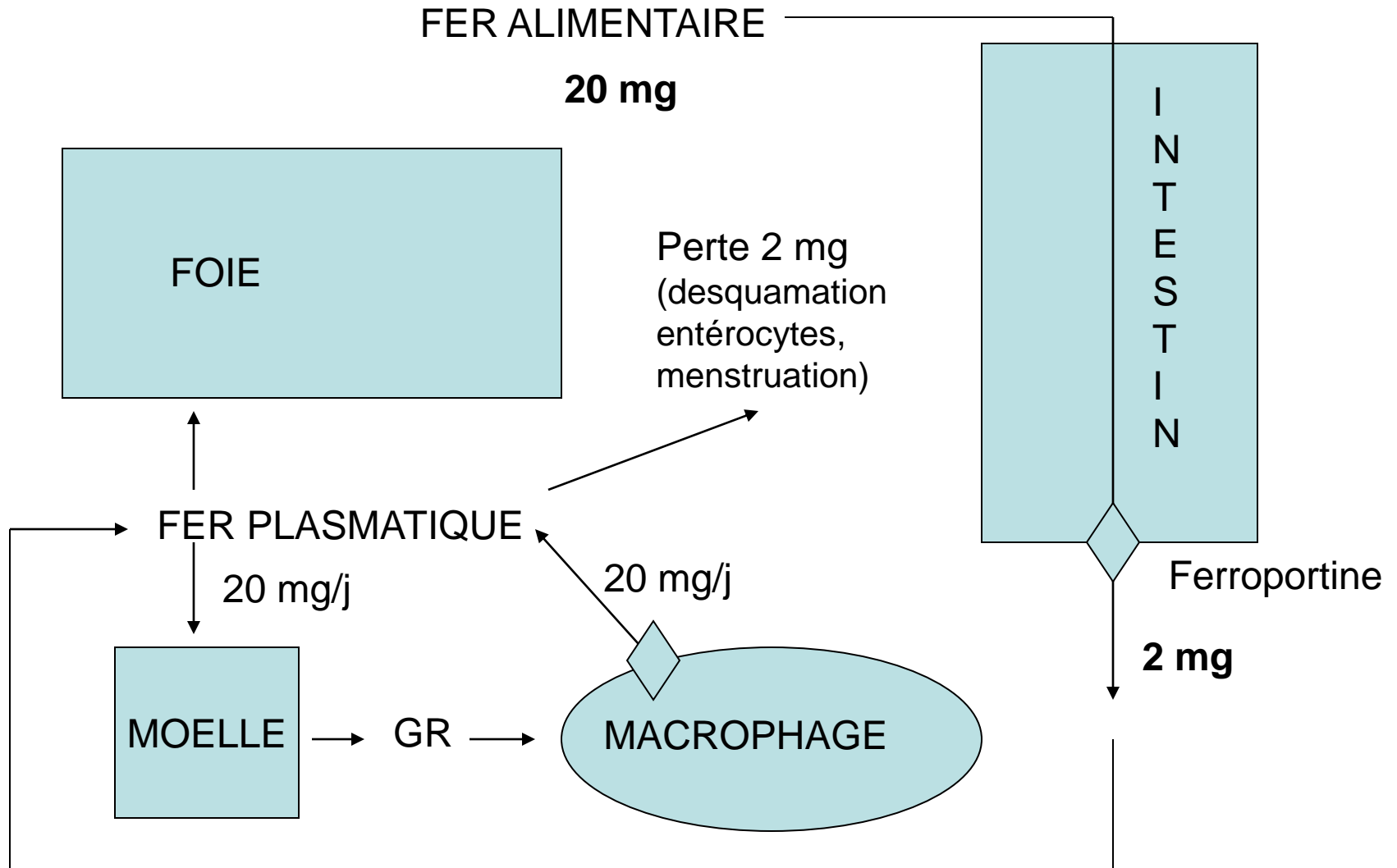
Métabolisme du fer



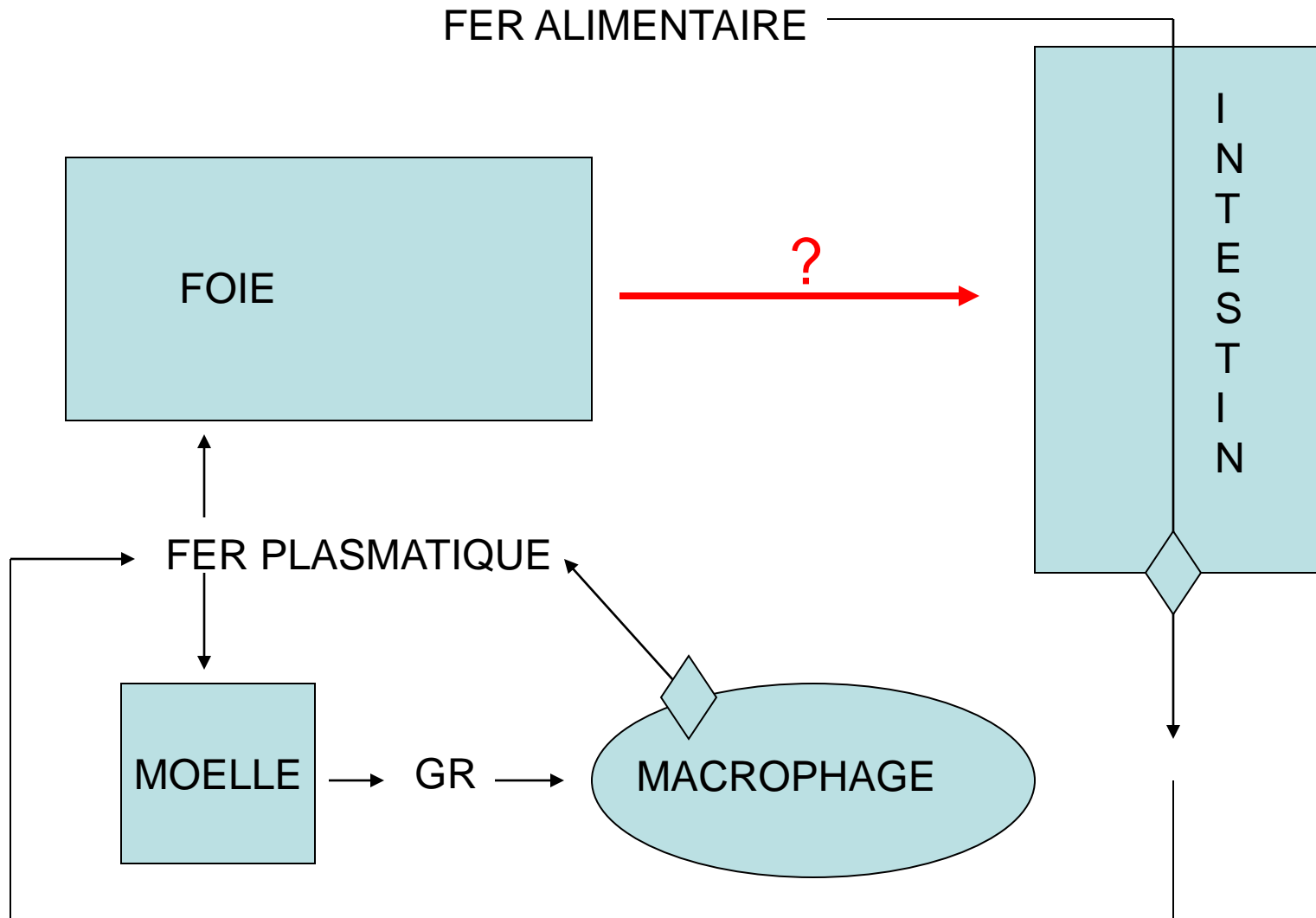
Métabolisme du fer

Nécessité de réguler le stock de fer

Barrière à l'absorption intestinale



Métabolisme du fer





Hepcidine

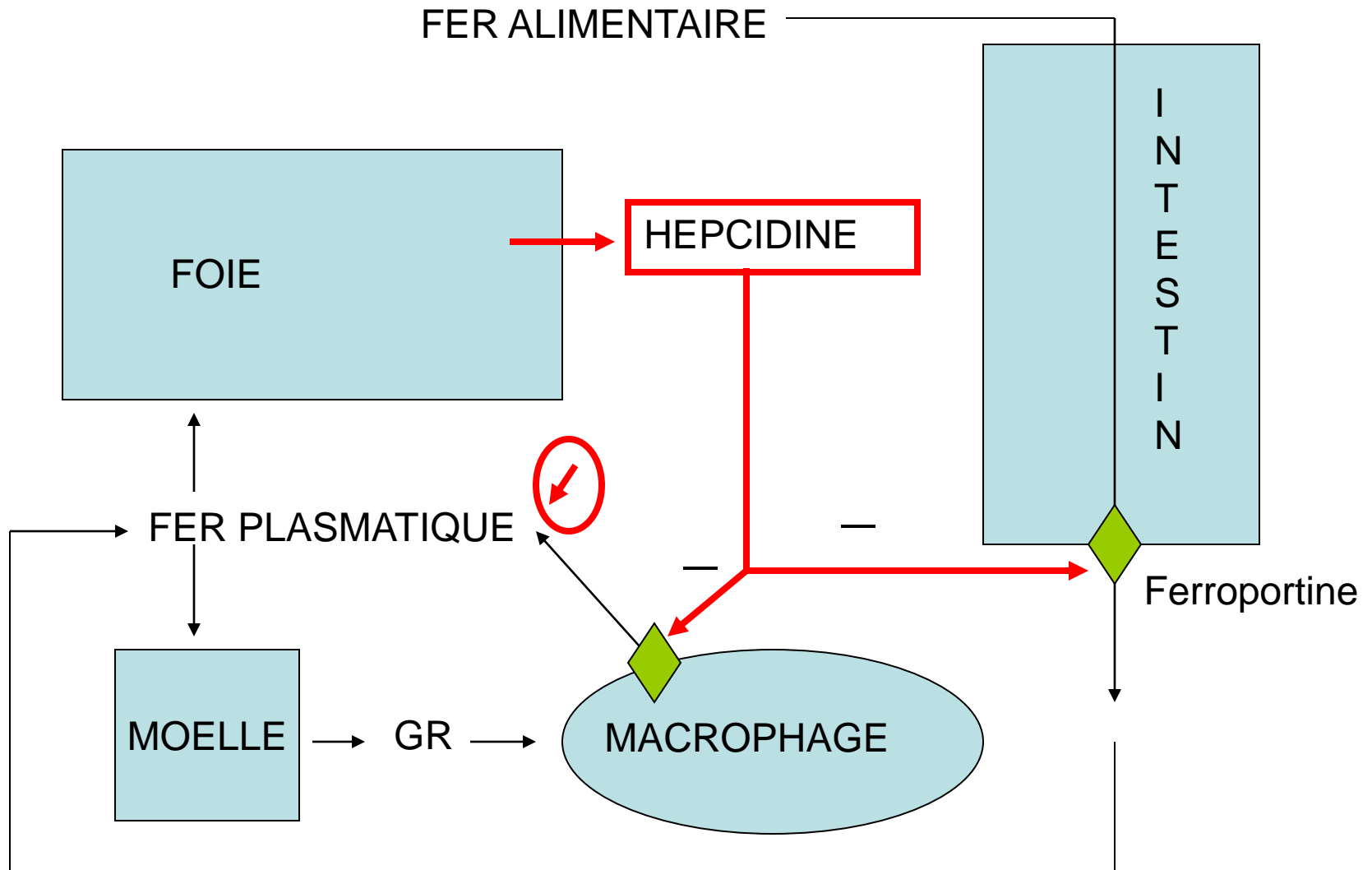
- Hormone
- Découverte en 2001
(par deux laboratoires Français)
- Produite essentiellement par le foie



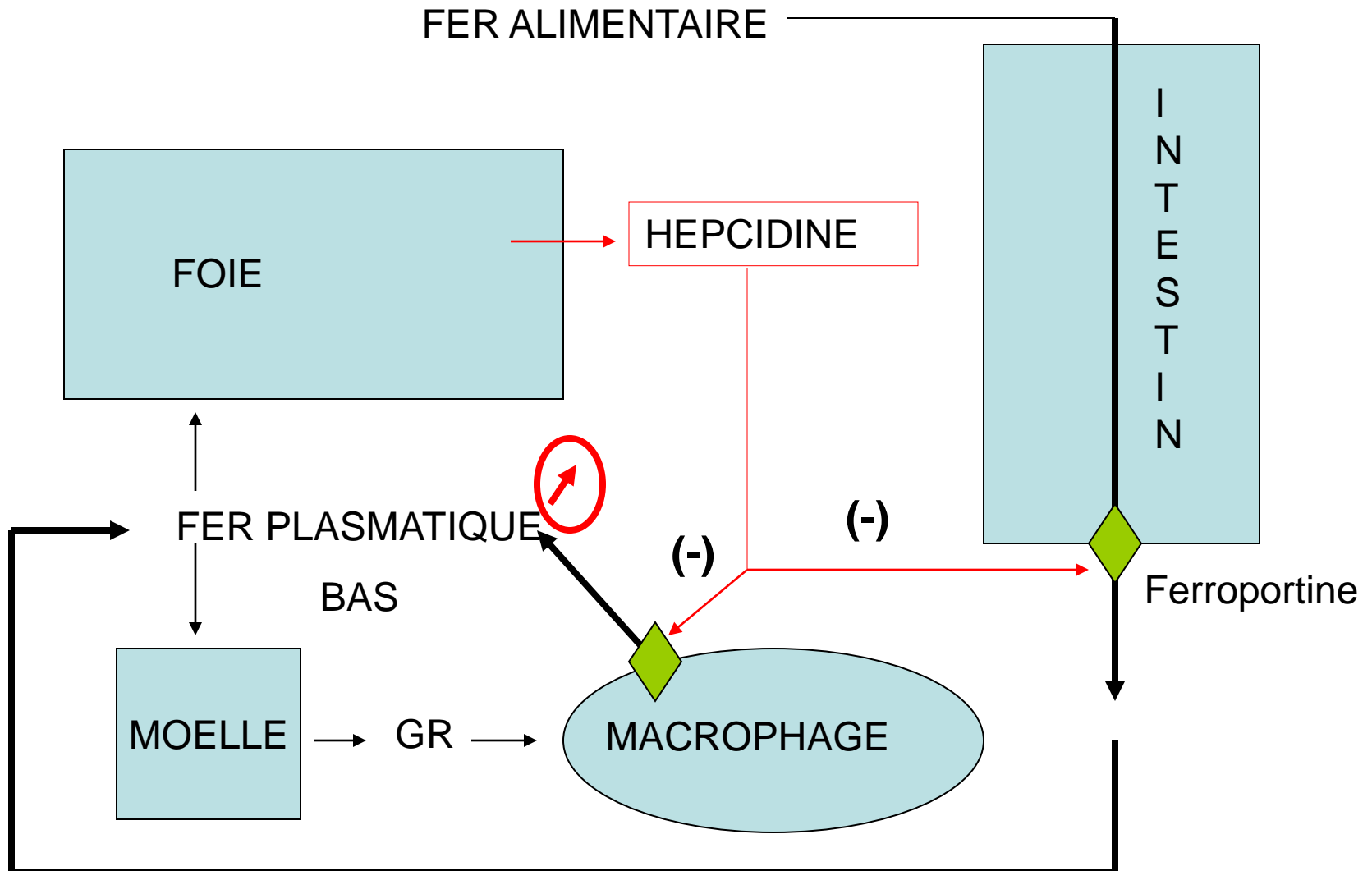
Hepcidine

- Hormone
- Découverte en 2001
(par deux laboratoires Français)
- Produite essentiellement par le foie
- Fonction:
“insuline” du métabolisme du fer

Mécanisme normal

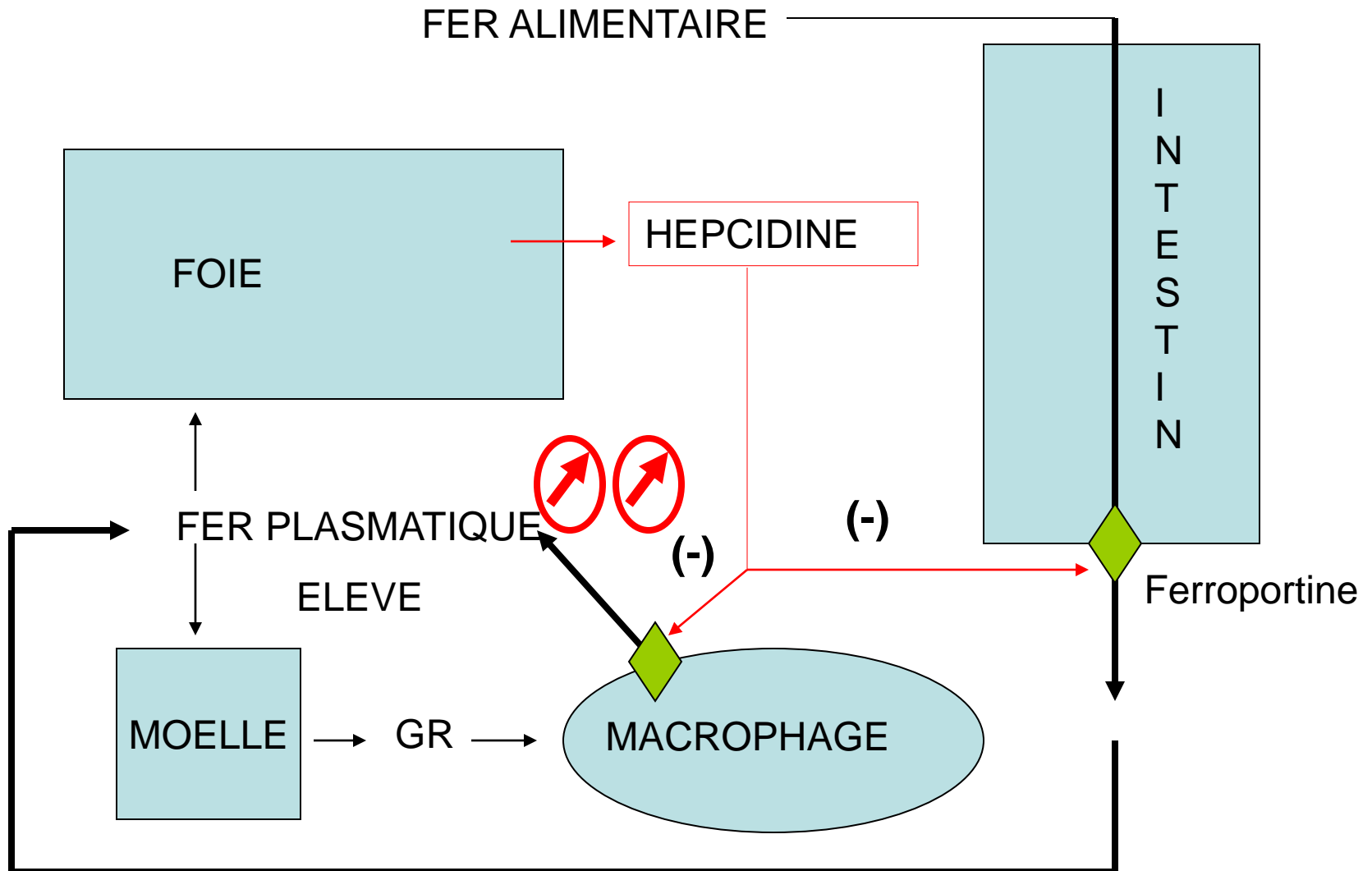


Mécanisme normal si fer plasmatique bas



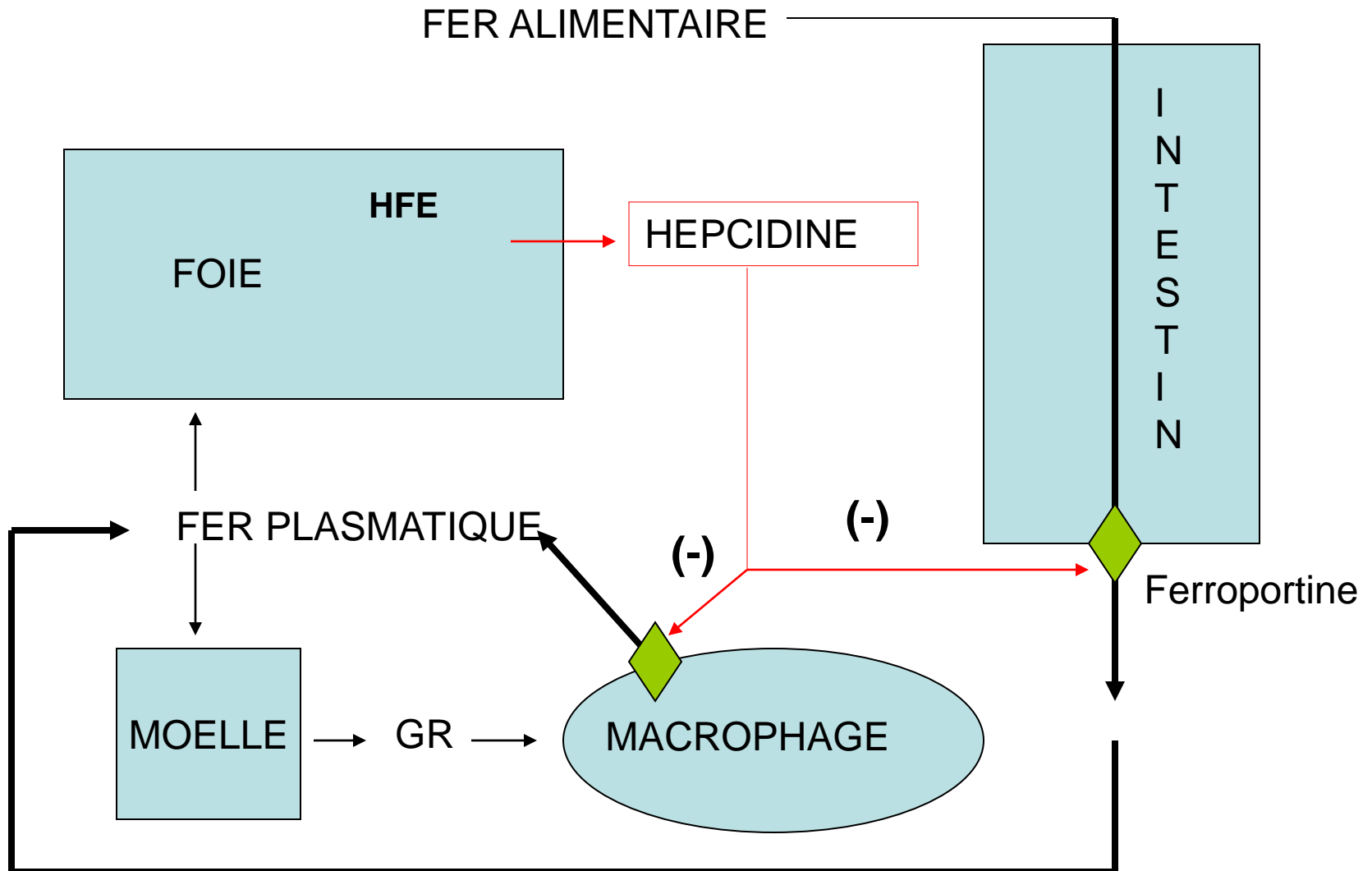
Hémochromatose

Déficit génétique de sécrétion d'hepcidine

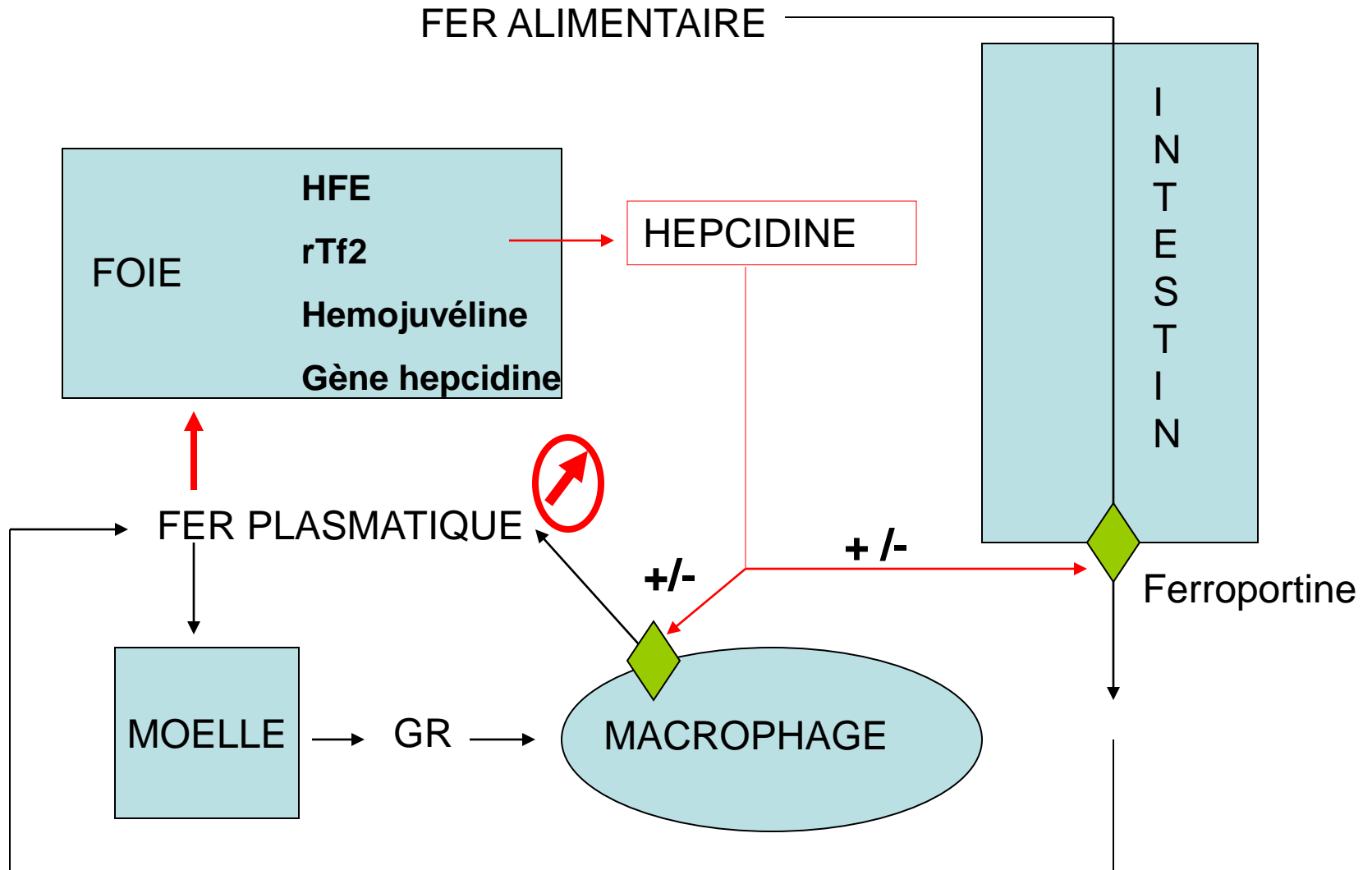


Hémochromatose

Déficit génétique de sécrétion d'hepcidine



Hémochromatose



Quand envisager une hyperferritinémie
génétique liée à une mutation rare?

Notion de différents types d'hémochromatose

Hémochromatose classique C282Y

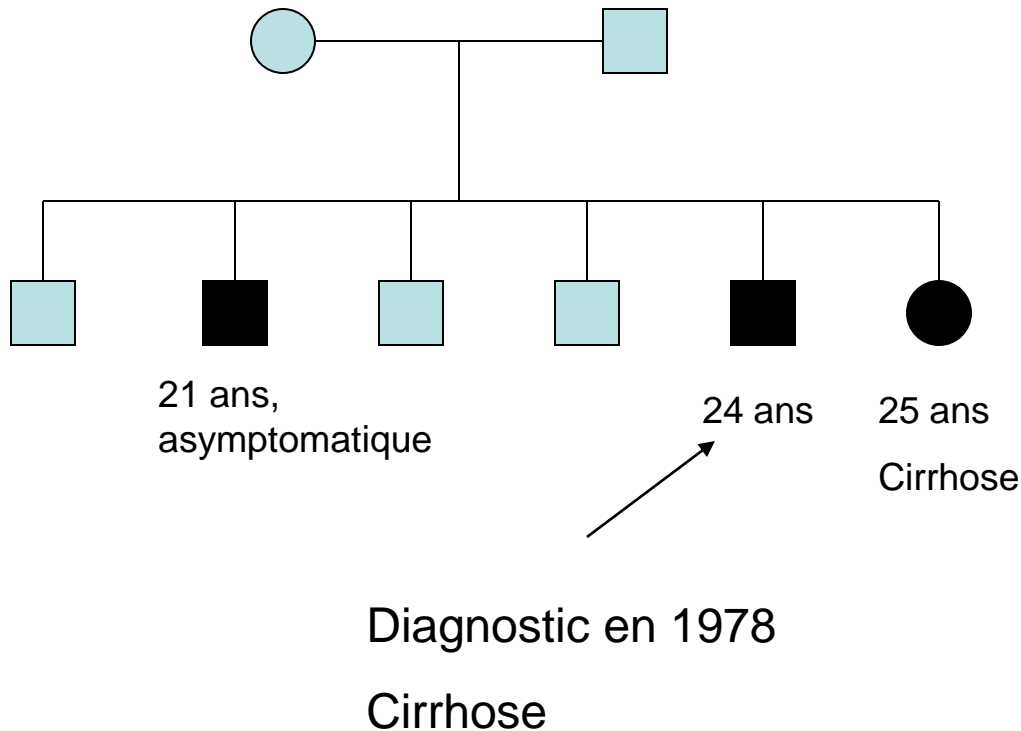
Hémochromatose liée à mutation RTf2

Hémochromatose juvénile liée à mutation hémoujuvéline

Hémochromatose juvénile liée à mutation gène de hepcidine

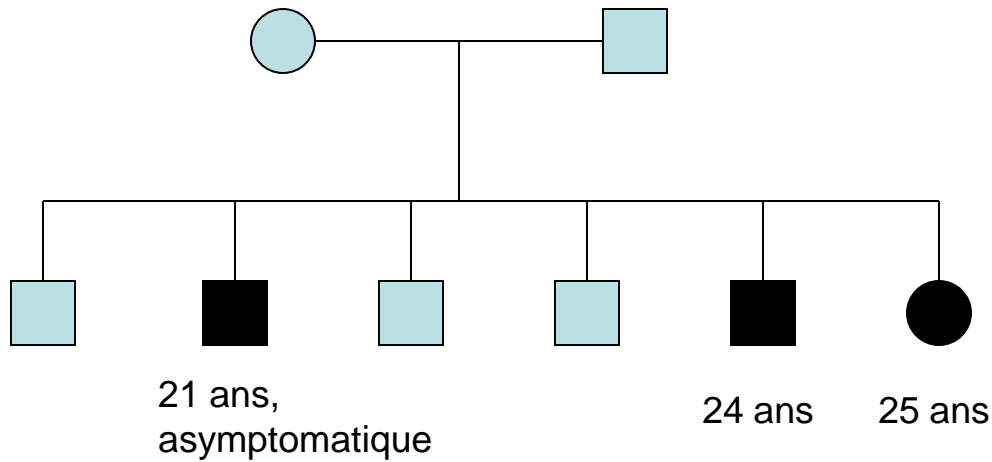
Famille d'hémochromatose juvénile

*A Pietrangelo, A Caleffi, J Henrion et al
Gastroenterology 2005; 128: 470-479*



Famille d'hémochromatose juvénile

*A Pietrangelo, A Caleffi, J Henrion et al
Gastroenterology 2005; 128: 470-479*



21 ans,
asymptomatique

24 ans

25 ans

HFE

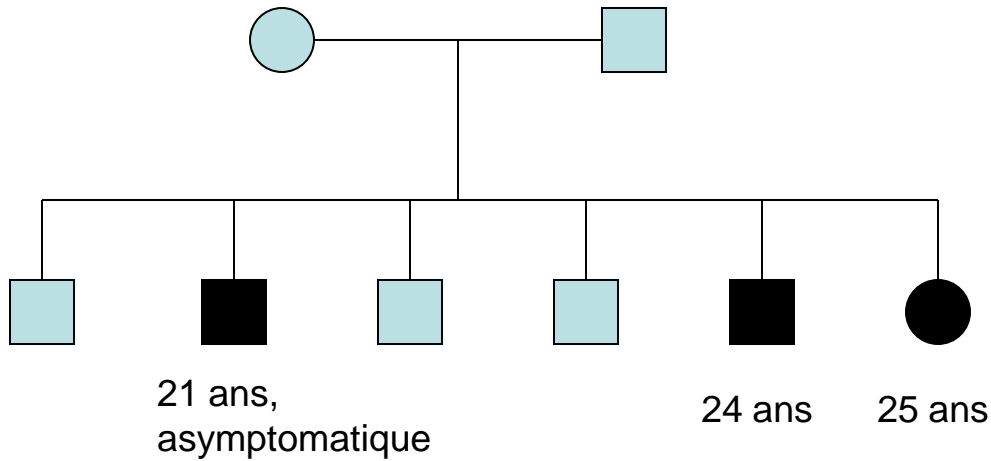
NI - NI

C282Y
-H63D

C282Y
-H63D

Famille d'hémochromatose juvénile

*A Pietrangelo, A Caleffi, J Henrion et al
Gastroenterology 2005; 128: 470-479*



HFE

NI - NI

C282Y
-H63D

C282Y
-H63D

Hémojuvéline

Normal

Normal

Normal

Hepcidine

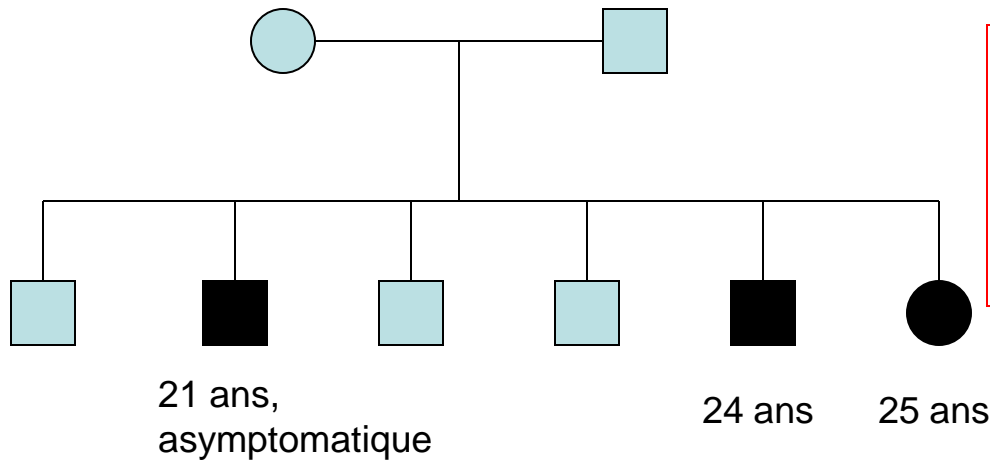
Normal

Normal

Normal

Famille d'hémochromatose juvénile

*A Pietrangelo, A Caleffi, J Henrion et al
Gastroenterology 2005; 128: 470-479*



TfR2: hémochromatose classique
TfR2 + HFE:
hémochromatose juvénile

HFE

NI - NI

C282Y
-H63D

C282Y
-H63D

Hémojuvéline

Normal

Normal

Normal

Hepcidine

Normal

Normal

Normal

TfR2

+ / +

+ / +

+ / +

Hémochromatose: entité unique

(hémochromatose juvénile = hémochromatose classique mais plus grave),
provoquée par mutations qui affectent potentiellement
plusieurs gènes

Dans majorité des cas: un seul gène est muté

HFE : hémochromatose adulte classique

TfR2 : hémochromatose adulte classique

Hémojuvéline : hémochromatose juvénile

Hepcidine : hémochromatose juvénile

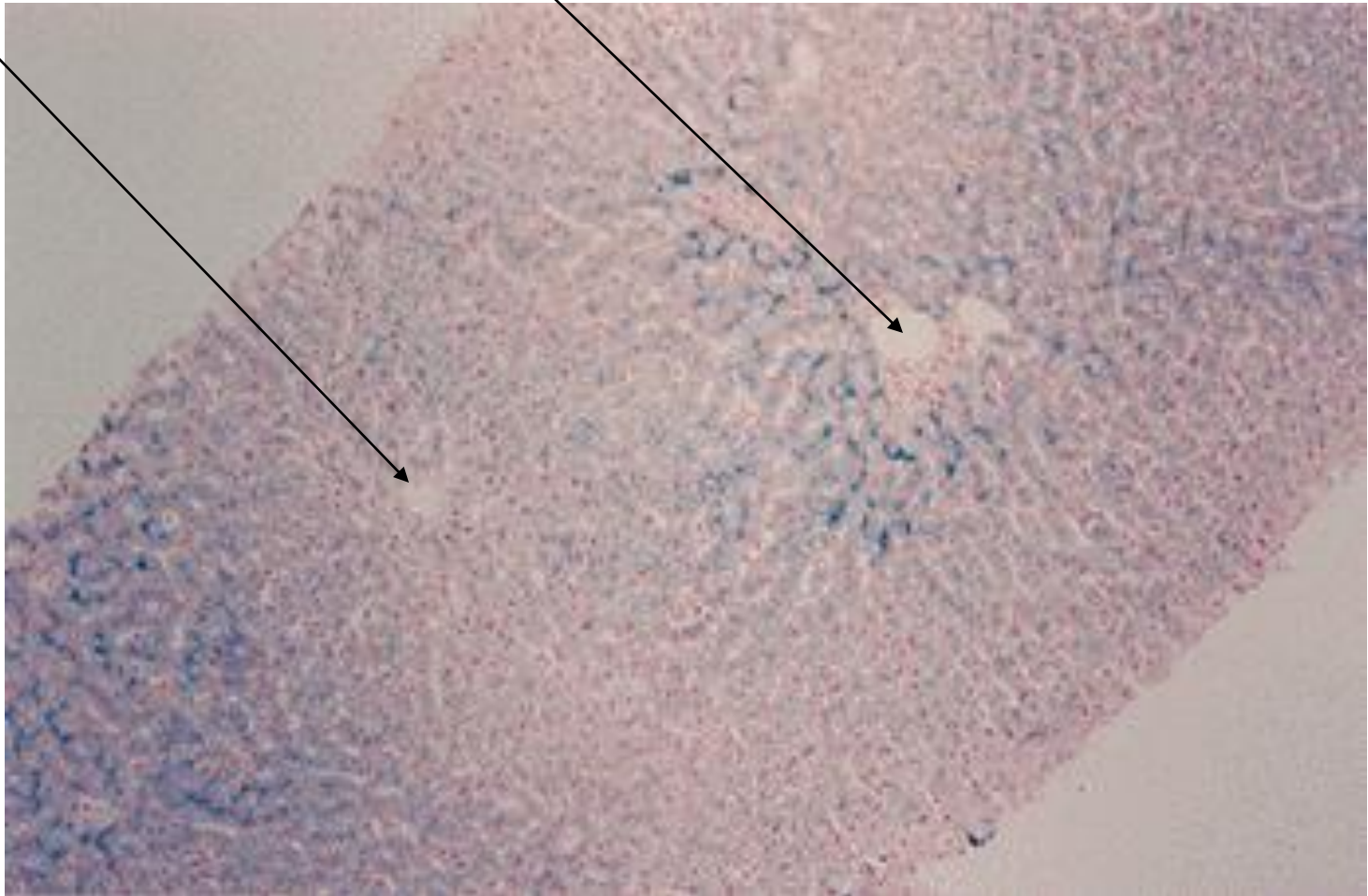
Parfois: mutation de plusieurs gènes (HFE + TfR2), ce qui
entraîne hémochromatose juvénile

Quand envisager une hyperferritinémie génétique liée à une mutation rare?

- Soit chez adulte
 - Coefficient saturation transferrine élevé
 - HFE: pas de mutation
 - Absence d'anémie, d'inflammation, d'une autre hépatopathie, d'un syndrome dysmétabolique
 - RMN, biopsie hépatique montrent une surcharge en fer
- Soit chez adulte jeune avec phénotype de surcharge importante en fer

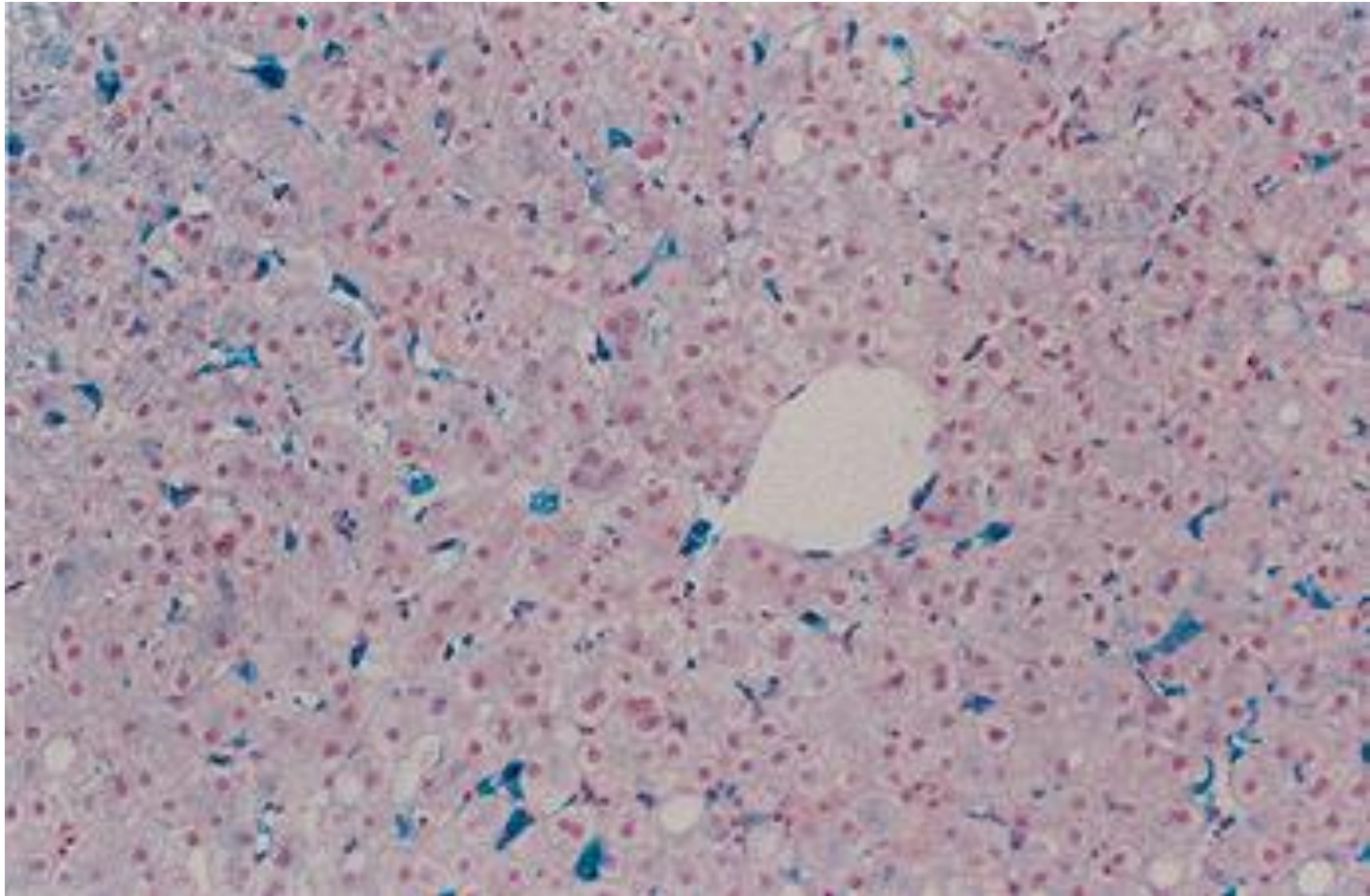
Veine
centrolobulaire

Espace porte



Hémochromatose:

La surcharge en fer prédomine dans les hépatocytes périportaux et présente un gradient décroissant de l'espace porte à la veine centrolobulaire (coloration de Perls)



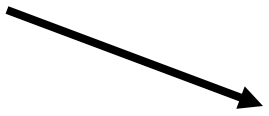
Aspect de surcharge en fer secondaire (coloration de Perls x 40) : les dépôts sidériques prédominent nettement en secteur sinusoidal et se répartissent sans systématisation zonale.



Normal
C282Y hétéro
H63D, homo
ou hétéro

Exclusion autres
hépatopathies,
ou affection
hématologiques

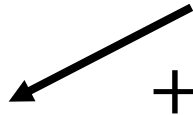
Contrôle ferritine
normal: suivi
annuel



Ferritine accrue
de façon
persistante



Tests génétiques de
seconde ligne :rTf2,
hepcidine,(ferroportine),
hemojuvéline



Hémochromatose