

Exploration biologique du métabolisme du fer et prise en charge clinique

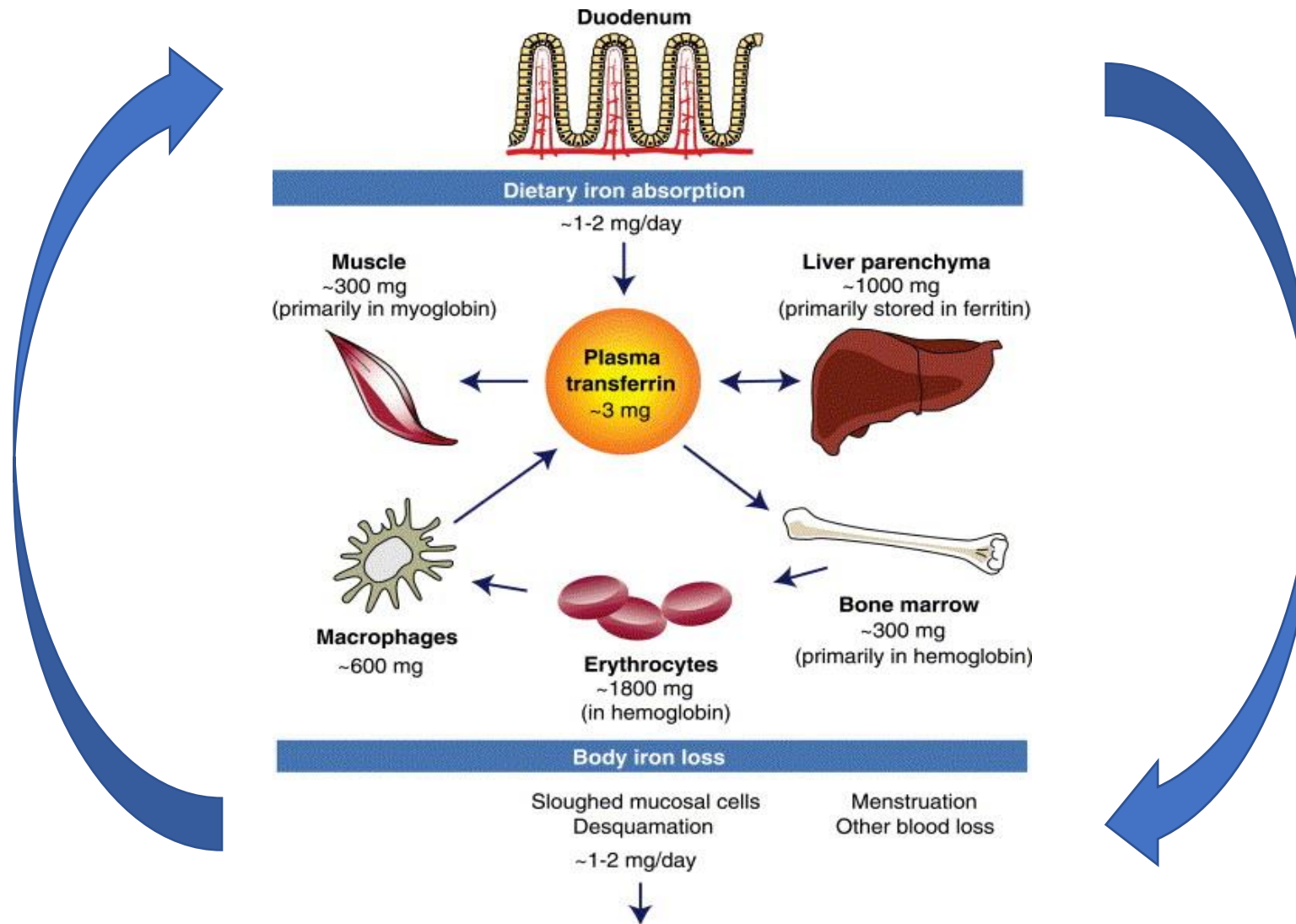
Pr Edouard Bardou-Jacquet

Centre de Références des Hémochromatoses

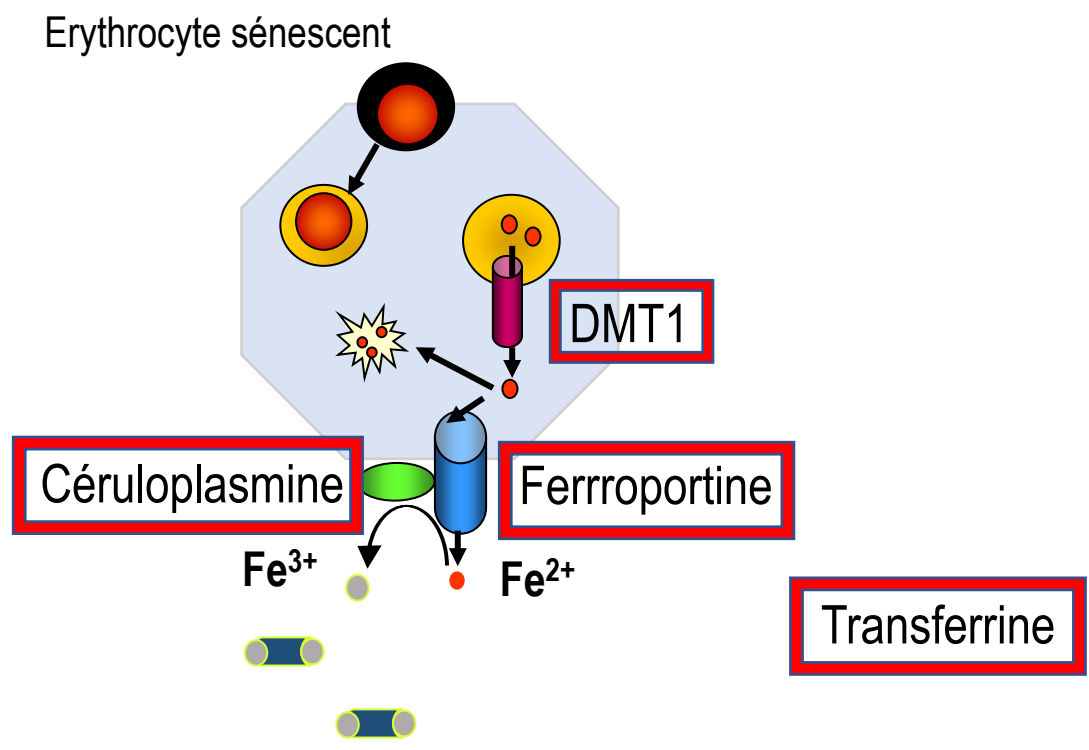
Service des Maladies du foie - CHU Rennes



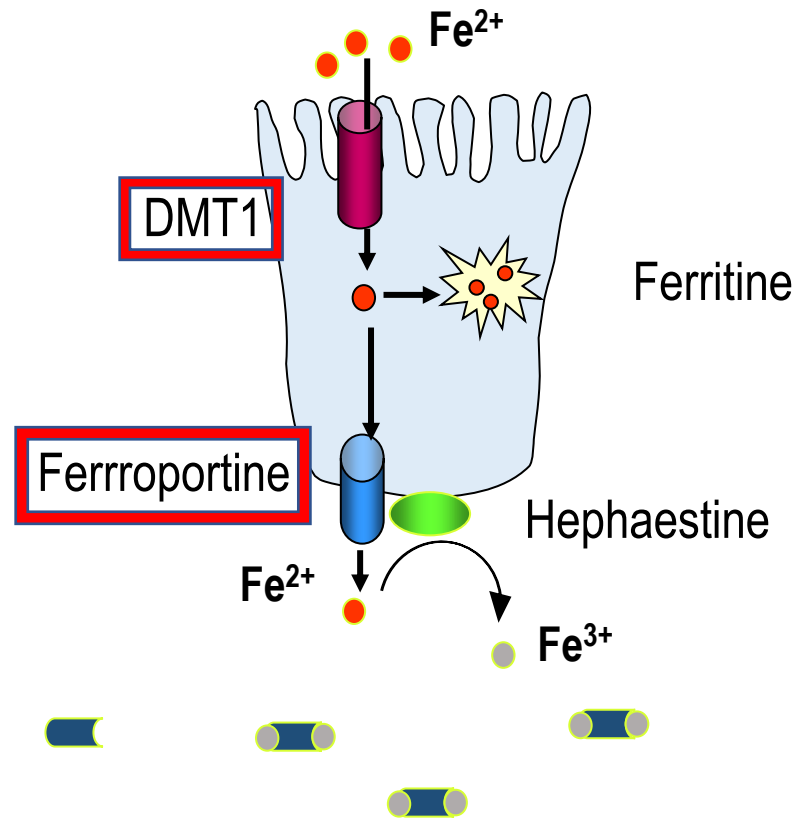
Métabolisme du fer



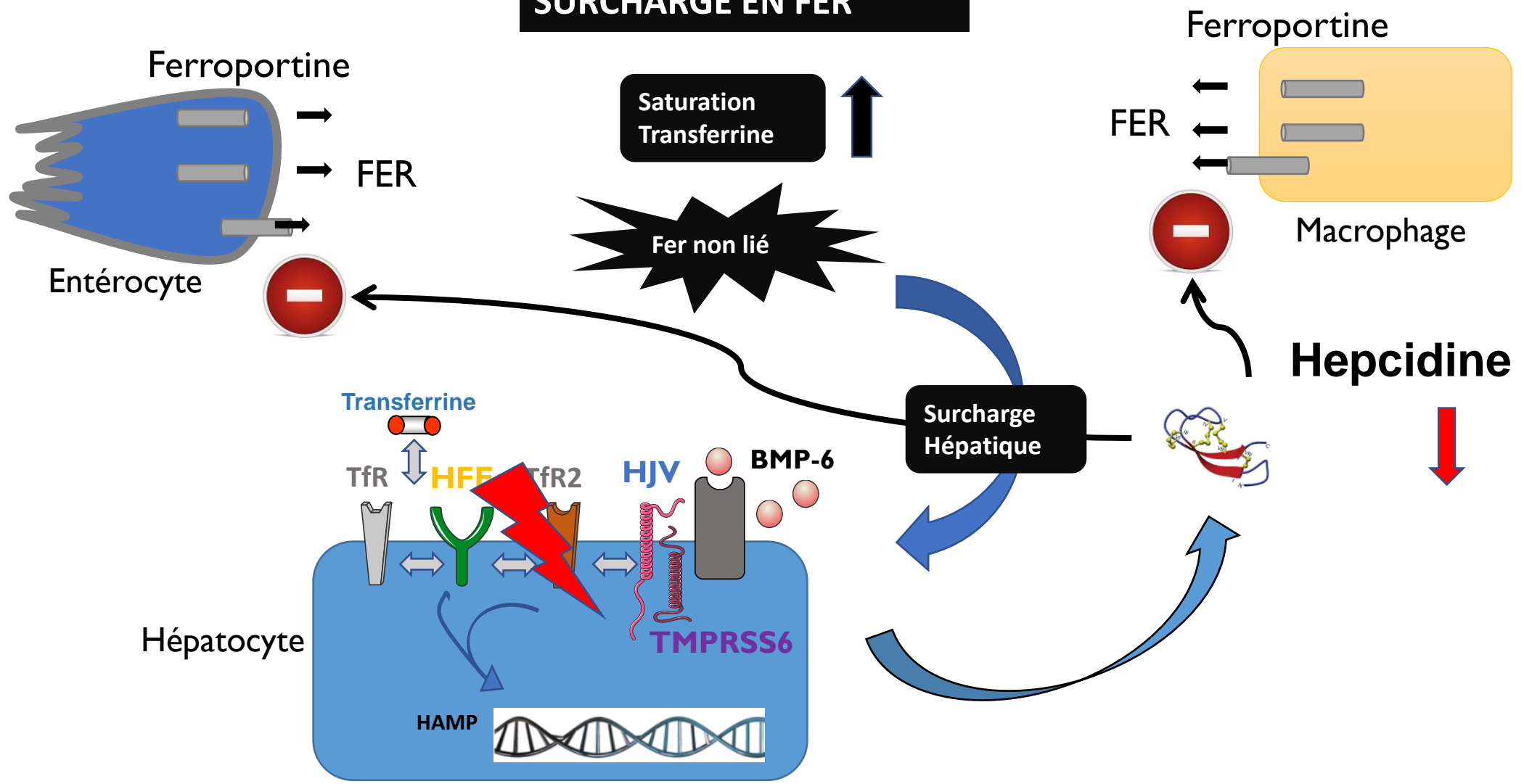
Macrophage



Entérocyte



SURCHARGE EN FER



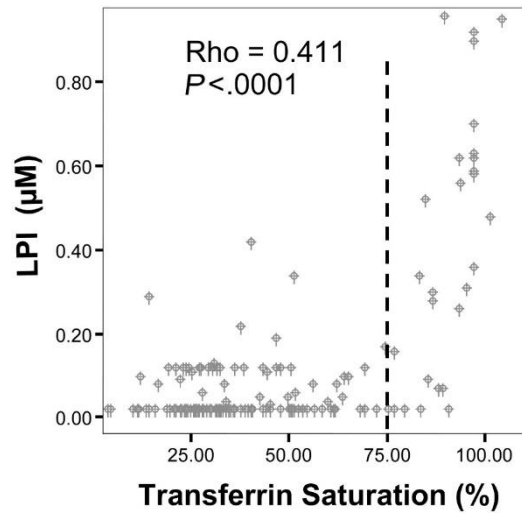
Plan

- Saturation de la transferrine et suivi des patients
- Hepsidine quelle place en pratique clinique ?
- Ferritine quels diagnostics ?

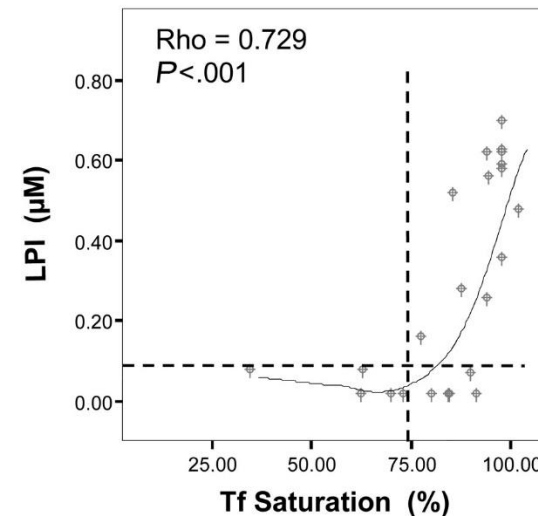
- Saturation de la transferrine et suivi des patients

Saturation de la transferrine et formes anormales de fer

- Transferrine : fixation de 2 atomes de fer avec forte affinité
 - Saturation $\leq 45\%$: captation rapide
 - Capacités dépassées => FNLT: fixation sur albumine, autres protéines, citrates
 - Fer Plasmatique Réactif: forme Redox disponible => lésions organiques/moléculaires



Diverse diseases (cirrhosis, HH, metabolic syndrome)



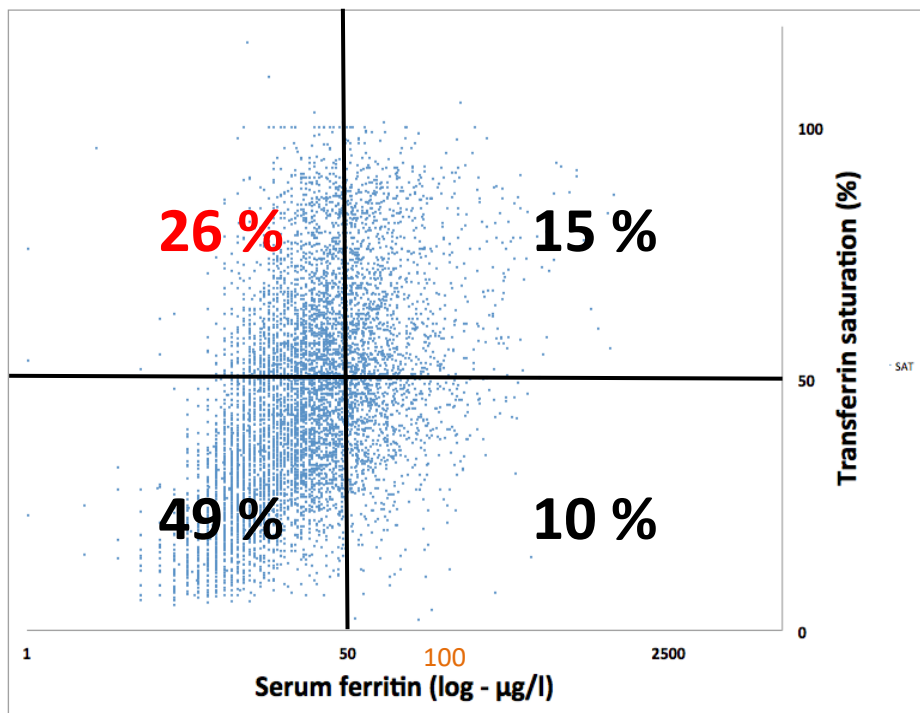
HFE patients

Saturation et Hémochromatose HFE

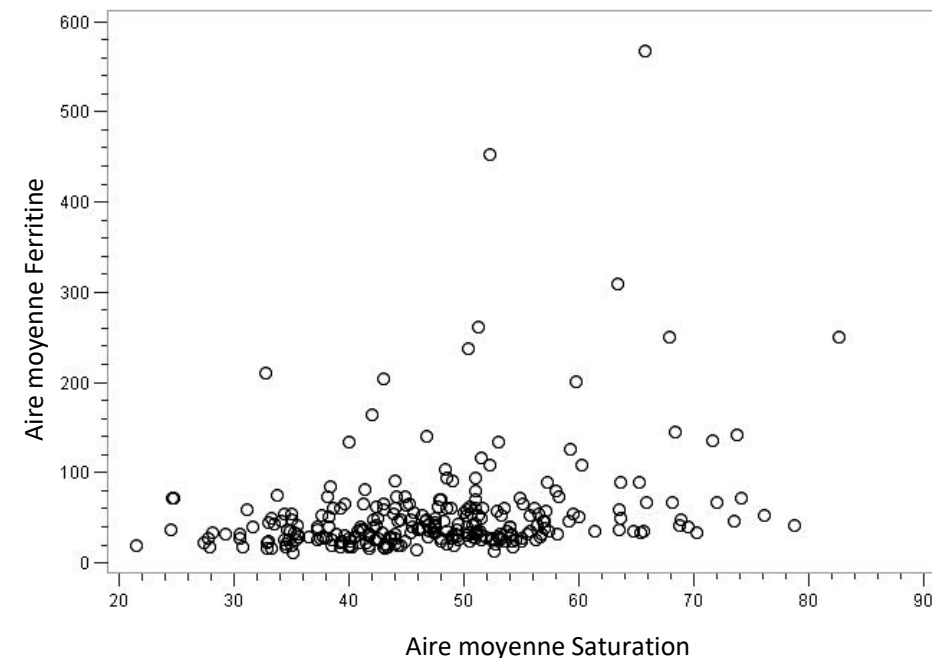
- Hémochromatose HFE : déficit en hepcidine => surcharge en fer
 - Traitement: réalisation de saignée => consommation du fer / érythropoïèse
 - Prévention des conséquences organique – espérance de vie > population générale
- Recommandation de pratique clinique
 - Maintien d'une ferritine <50µg/L (<100µg/L pour les Anglo-Saxons)
 - Pas d'intérêt de la surveillance de la saturation
- Qualité de vie et arthropathie
 - >30% des patients ont une arthropathie invalidantes en dépit de saignées

Saturation et Hémochromatose HFE

- Travail rétrospectif évaluant l'association entre l'évolution de la saturation sous traitement et la morbidité
 - 266 patients HFE C282Y homozygote - Auto-questionnaire



1/3 des Patients
 SATm > 50%



Saturation et Hémochromatose HFE

- Indépendamment de la durée de suivie la durée d'exposition à une Sat > 50 % était associée à :
 - Aggravation de l'arthropathie
 - Diminution de la capacité de travail
 - Diminution des performances physiques
- Une exposition à une ferritine >50 µg/L n'était associée qu'à une diminution de la capacité de travail
- Optimisation thérapeutique ? Autre traitement que les saignées ?

- Hepcidine quelle place en pratique clinique ?

Hepcidine en pratique clinique ?

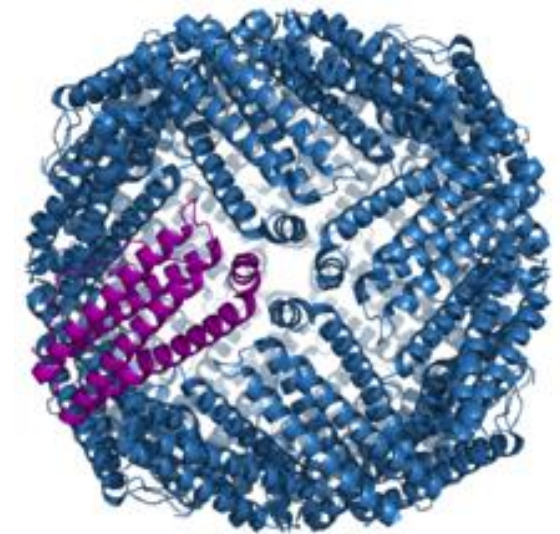
- Hormone clé de la régulation du métabolisme du fer
 - Petit peptide (25 AA), 4 ponts disulfures
- Mise au point du dosage complexe
 - Validation de méthode Immuno et Spéctrométrie de Masse
- Disponibilité récente d'un matériau de référence et standardisation
- Valeurs normales en population âge et sexe dépendante

Hepcidine en pratique clinique ?

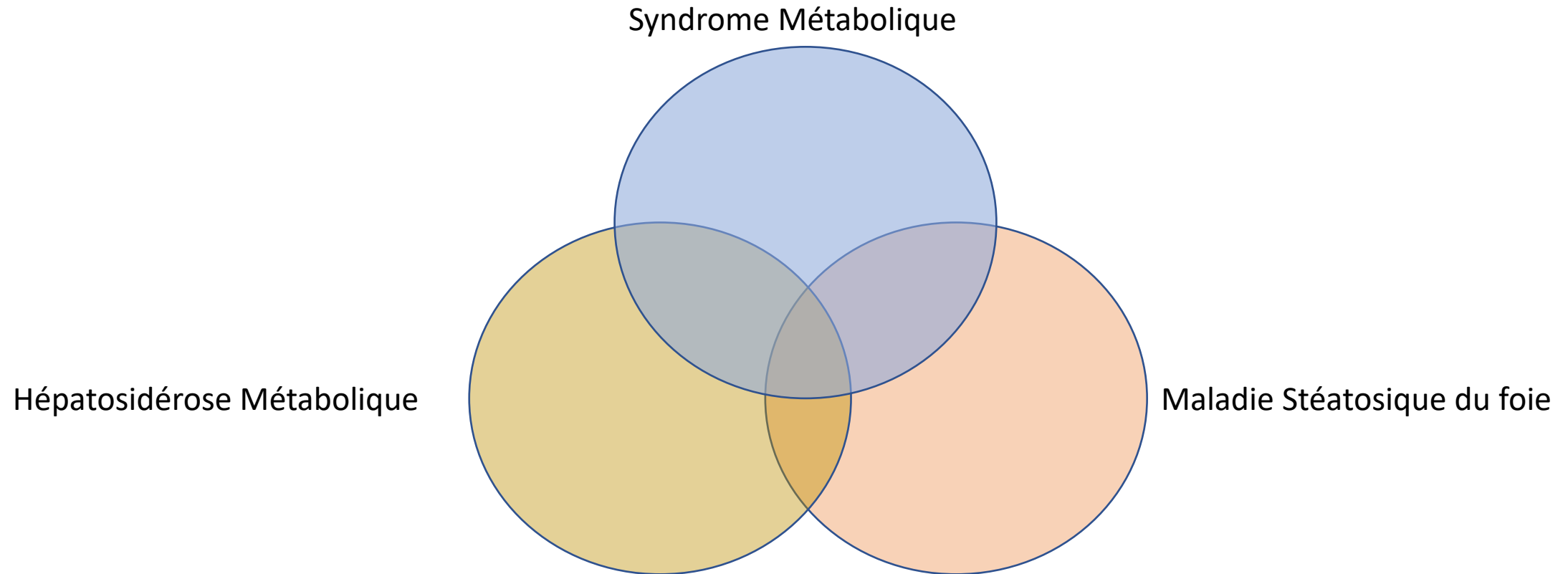
- En pratique pas d'application clinique clairement établie
 - Peu de valeur diagnostic dans le cadre des surcharges en fer
 - Sensibilité aux cofacteurs, et sécrétion résiduelle dans les hémochromatoses
 - Intérêt dans le dépistage de la carence en fer / anémie inflammatoire
 - Patients en réanimations, insuffisance rénale chronique, maladies inflammatoires
 - Restreint aux cas complexe, interprétation équivoque
- Hepcidine Thérapeutique
 - Phase 2 chez des patients hémochromatosique avec résultats encourageants
 - Maladie de Vaquez, Thalassémie

- Ferritine marqueur du stock en fer. Quels diagnostics ?

- Ferritine \neq Fer
 - Cage constituée de 24 sous unités ferritine - L et H
 - Stockage et la nucléation du fer
- Protéine intracellulaire
- Fraction circulante
 - Reflet indirect du stock en fer de l'organisme
- Nombreux facteurs confondants
 - Altération de sa synthèse
 - Relargage excessif dans la circulation



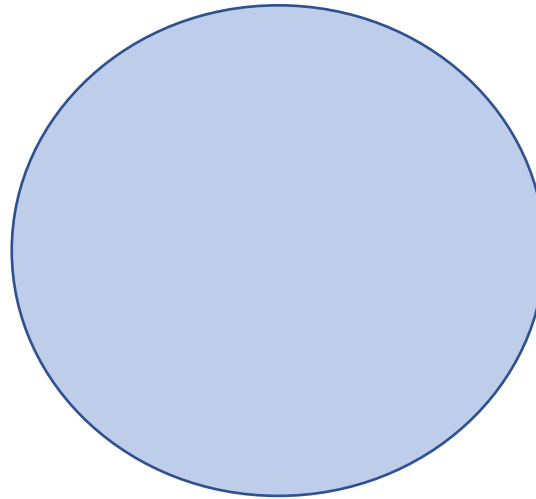
Ferritine et syndrome métabolique



Ferritine et syndrome métabolique

- Prévalence
 - ≈ 6-15% de la population
- Hyperferritinémie
 - 15-30% des patients

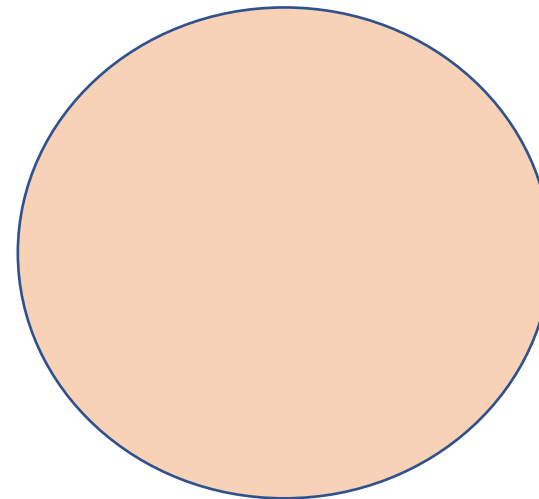
Syndrome Métabolique



- Facteur prédictif d'apparition d'un syndrome métabolique à moyen terme
 - Démonstré à plusieurs reprises par de grandes cohortes prospectives
 - Indépendamment des autres facteurs de risques métaboliques

Ferritine et syndrome métabolique

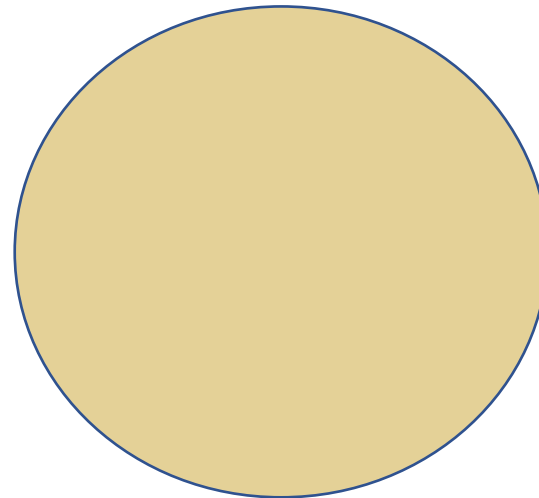
- Prévalence
 - >17% de la population ?
- Hyperferritinémie \approx 20 %
 - Proportionnelle à l'insulino-résistance
- Forme plus sévère de la maladie
 - fibrose – inflammation



Maladie Stéatosique du foie

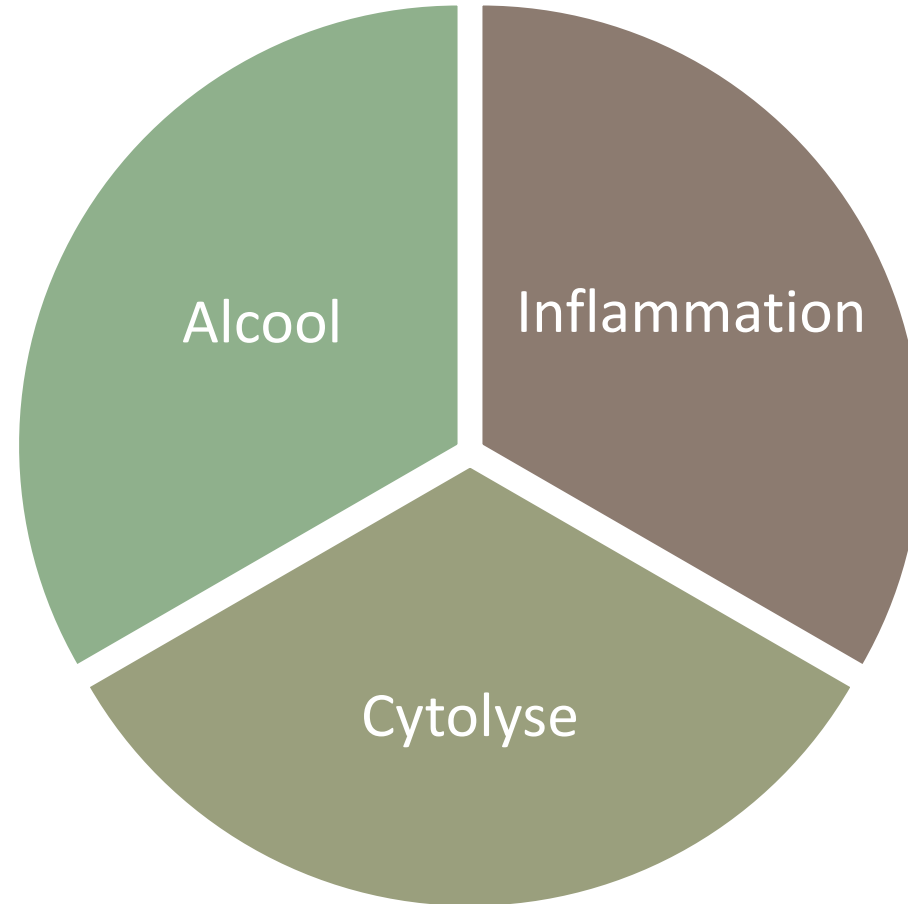
Ferritine et syndrome métabolique

Hépatosidérose Métabolique



- Surcharge en fer modérée
- Au moins 1 des critères métaboliques
- Chevauchement avec stéatose hépatique
 - 50% ont une NAFLD
 - Présente chez 1/3 des patients NAFLD

Hyperferritinémie secondaire sans surcharge



Hyperferritinémie secondaire sans surcharge



- Mécanisme indirect
 - Hépatite et Stéato-hépatite
 - ✦ Lyse cellulaire et relargage de ferritine
- Mécanisme direct
 - Induction de la synthèse

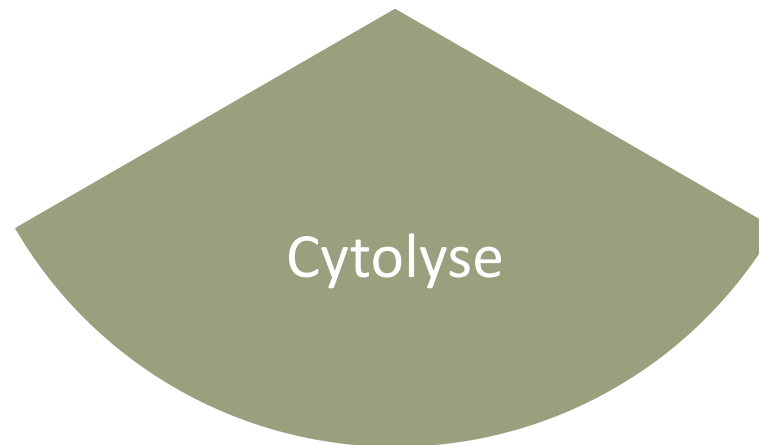
Hyperferritinémie secondaire sans surcharge

- Protéine de la phase aigue
 - Séquestration du fer \neq stress oxydant
- Episodes infectieux
- Maladies de système

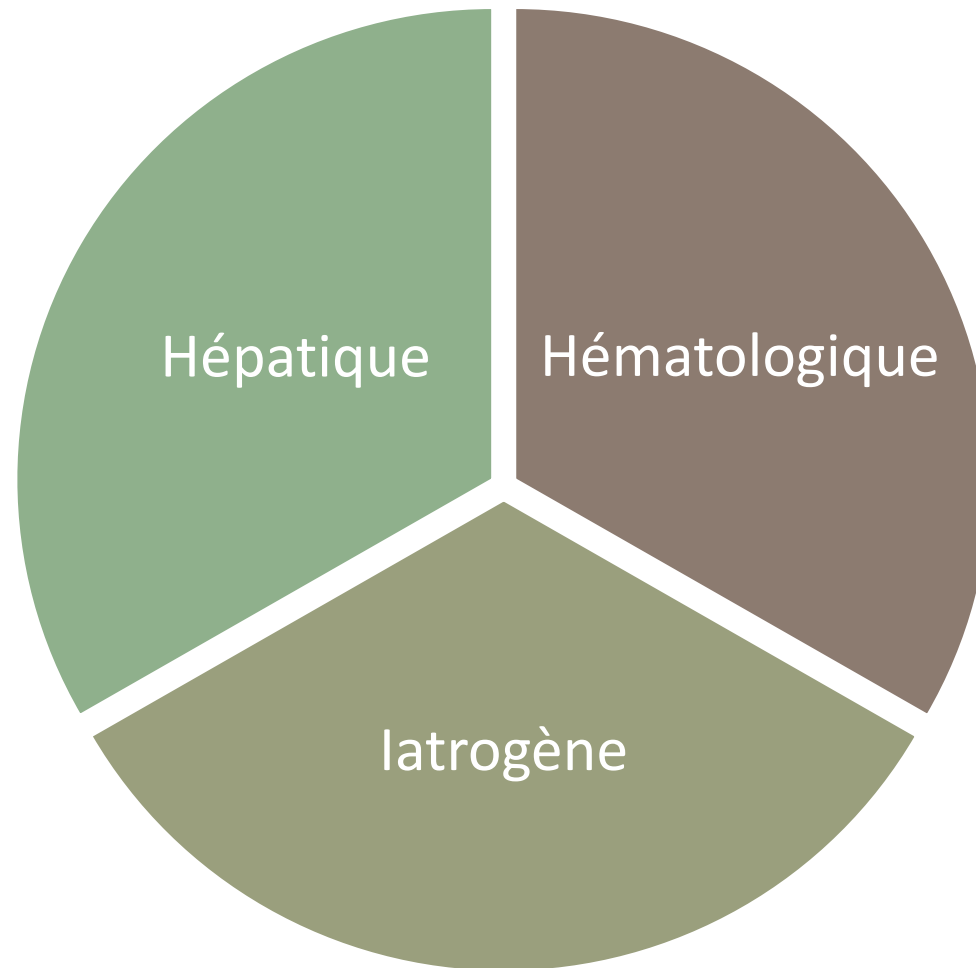


Hyperferritinémie secondaire sans surcharge

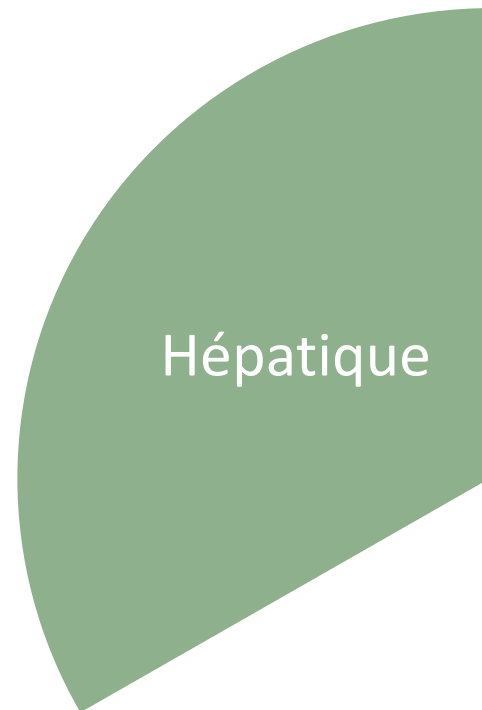
- Ferritine circulante
 - Fraction faible du taux intra cellulaire
- Nécrose, apoptose, souffrance
 - Relargage inapproprié
- Hépatocyte, myocyte



Hyperferritinémie secondaire avec surcharge



Hyperferritinémie secondaire avec surcharge



- Surcharge fréquente
 - Proportionnelle à la sévérité
 - Significative chez 30% des cirrhose
- Poule – Œuf ?
- Mécanisme mixte
 - Recyclage des cellules nécrotiques
 - Insuffisance hépatocellulaire
 - ✧ ↓ hepcidine

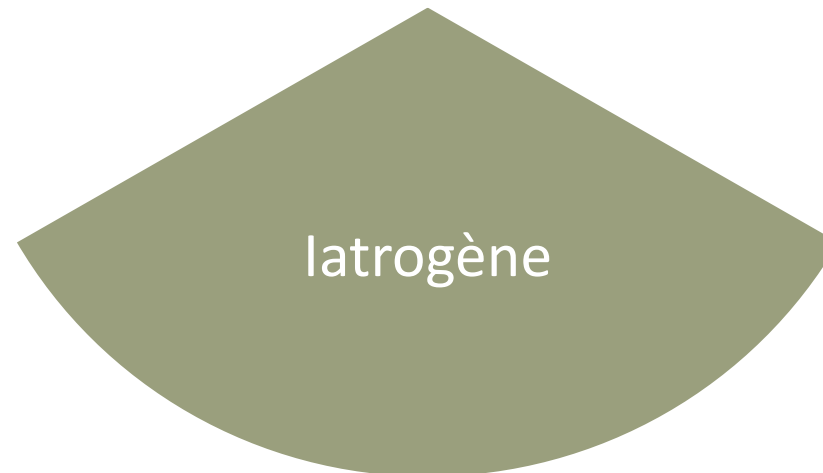
Hyperferritinémie secondaire avec surcharge

- **Transfusions**
 - Persistance à très long terme
- **Erythropoïèse**
 - Hémolyse chronique (compensée)
 - Thalassémie, Myélodysplasie
 - Hypoxie, Erythroferrone



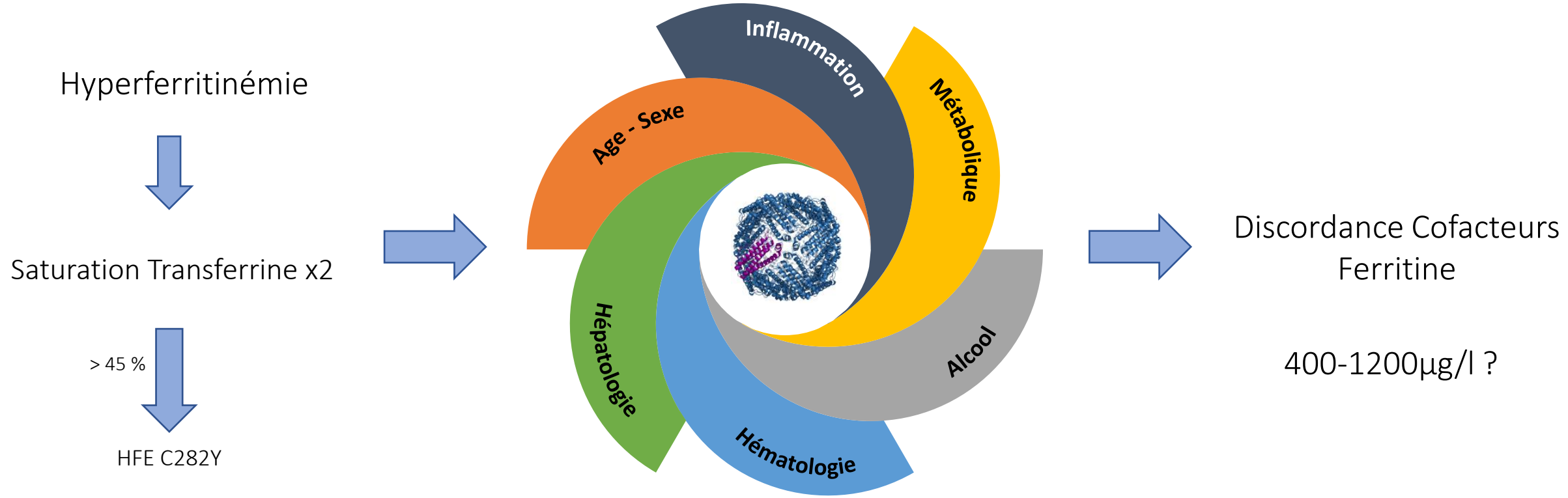
Hyperferritinémie secondaire avec surcharge

- Dopage +/- soft
 - EPO, Spiruline, fer oral
- Automédication
 - Compléments alimentaires
 - Vitamines
- Supplémentation martiale excessive
- Pathologie inflammatoire chronique
 - Insuffisance rénale chronique



- Quelle prise en charge diagnostique ?

Prise en charge diagnostique



Prise en charge diagnostique

