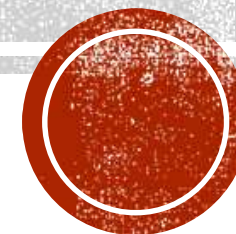


SAIGNÉES: FER OU NE PAS FAIRE?

Matinée scientifique de médecine interne 1^{er} décembre 2018

Docteur H.Vellemans



PLAN

- I. Introduction
 - a. Homéostasie du fer
 - b. Hyperferritinémie
 - c. Hémochromatose
 - d. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)
- II. Article
- III. Discussion
- IV. Conclusion
- V. Bibliographie



I. INTRODUCTION

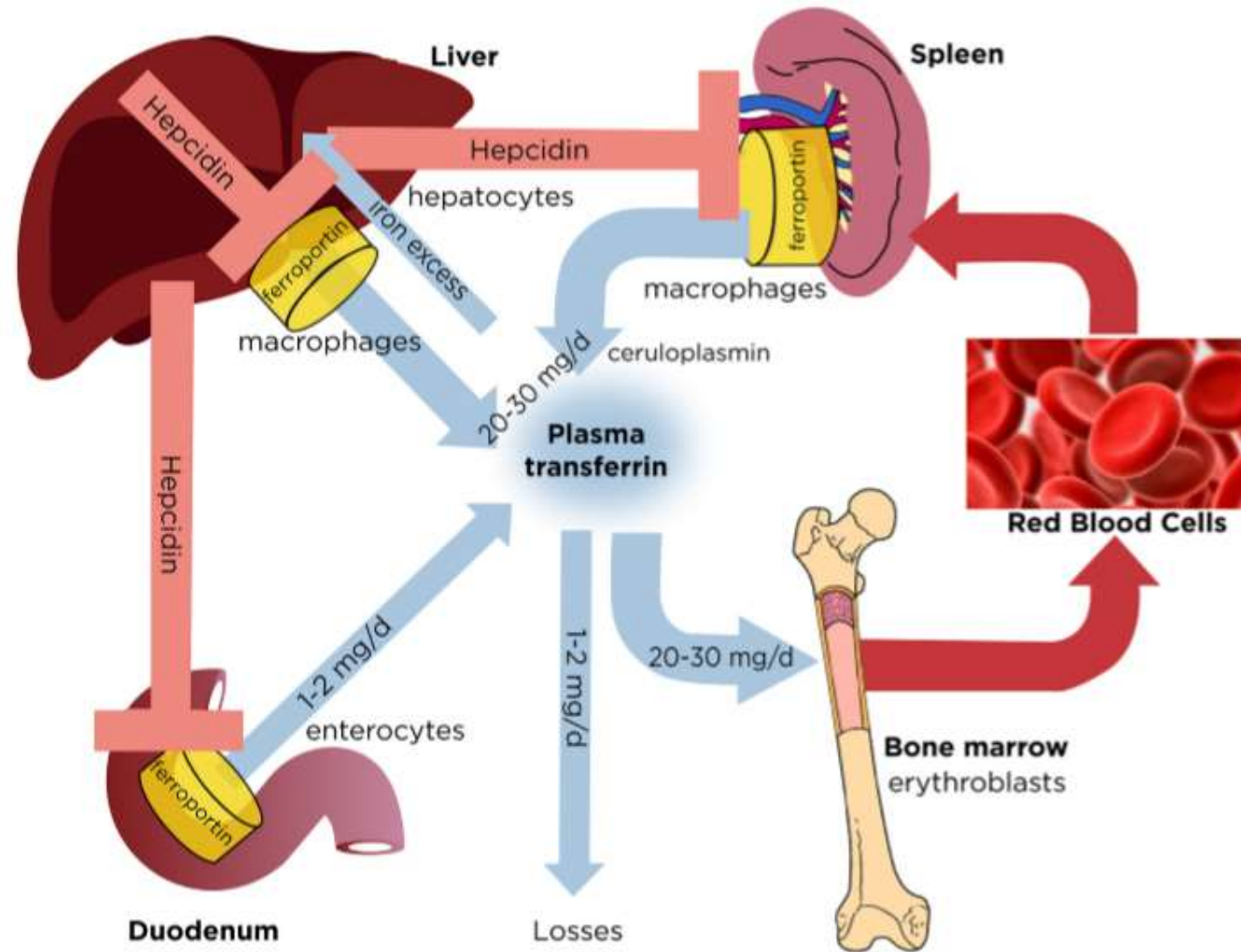
A. Homéostasie du fer

- Fer: composant essentiel pour la plupart des organismes et cellules vivantes.

Fer circulant

- Deux formes principales de fer sanguin:
 - le fer érythrocytaire (1,5-2g), partie de l'hème
 - le fer plasmatique (5 mg), lié à la transferrine
- Saturation de la transferrine correspond au nombre d'atomes de fer attachés aux molécules de transferrine.
- Ratio normalement inférieur à 45%.





- Destination finale du fer concerne la plupart des cellules du corps.

Fer stocké

- Le fer qui n'est pas utilisé dans la cellule est stocké dans la macromolécule de ferritine.
- Chaque molécule de ferritine stocke 4500 atomes de fer.

Régulation du fer

- Hépécidine: Peptide de 25 acides aminés produit par les hépatocytes limitant l'absorption digestive de fer et le relargage de fer de la rate dans le plasma.
→ « hormone régulant négativement le taux plasmatique de fer »
- L'Hépécidine module le taux de fer libéré dans le plasma en ciblant la ferroportine, l'exporteur cellulaire de fer.



B. Hyperferritinémie

- Découverte de manière fortuite lors de biologie de contrôle.
- Taux de ferritine normaux: 15 à 200 $\mu\text{g/l}$ chez la femme et 30 à 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme.
- 13% des patients dans certaines populations.
- Dans la vaste majorité des cas: procédure diagnostique simple et non invasive permet d'en déterminer la cause.
- Principales causes (90% des cas):
 - Alcoolisme,
 - Inflammation,
 - Cytolyse,
 - Syndrome métabolique
 - (5^{ème} cause: hémochromatose génétique).



C. Hémochromatose(s)

- Surcharge en fer systémique d'origine génétique, affectant la qualité de vie et l'espérance de vie.
- Décrite la première fois en 1865 par Armand Trousseau comme « diabète bronzé ».
- Associé à la surcharge en fer par Friedrich Daniel Von Recklinghausen en 1890 qui a introduit le terme hémochromatose.
- Augmentation inappropriée de l'absorption de fer intestinal.
- Non traitée, conduit à surcharge en fer progressive et toxicité hépatique.

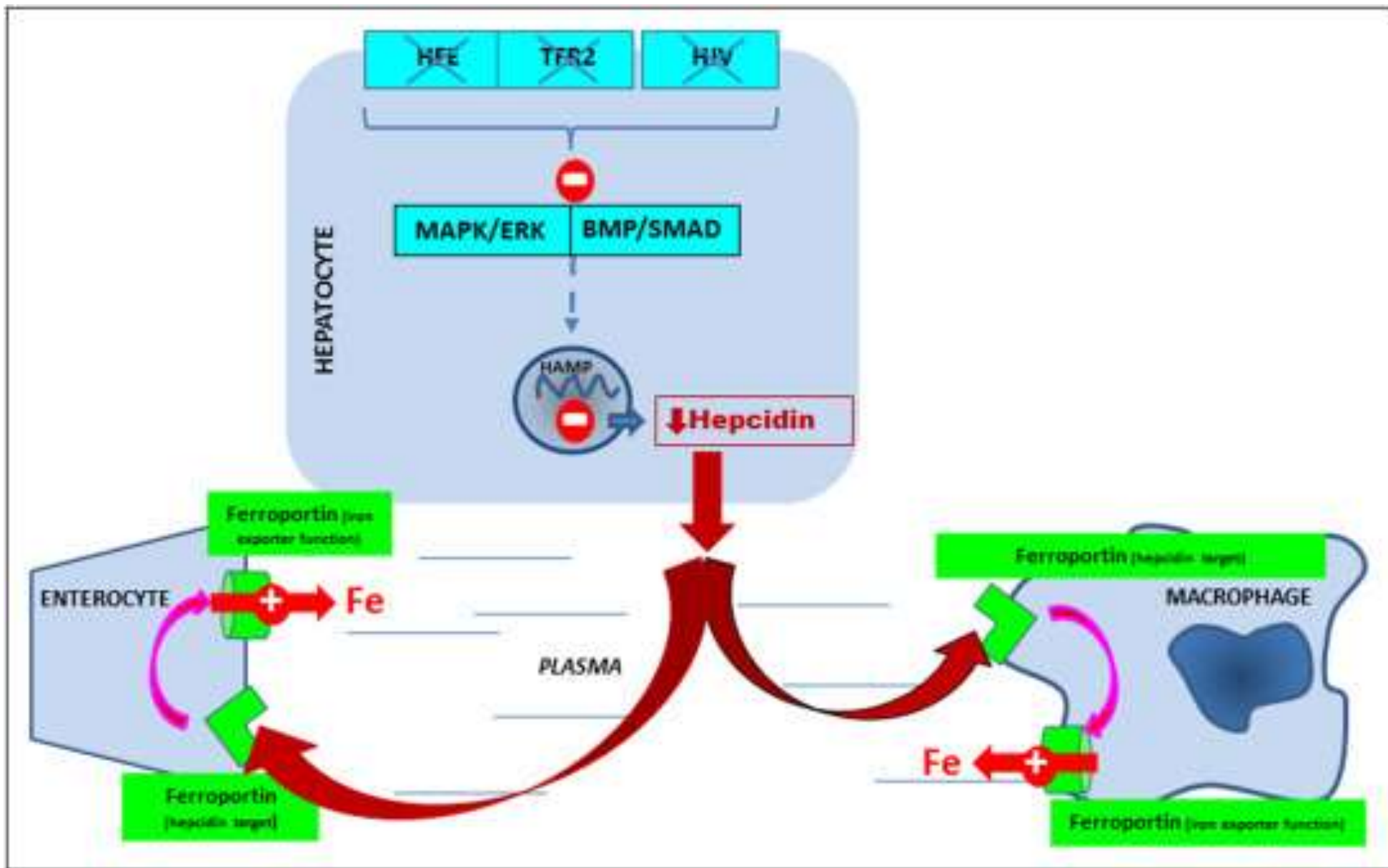


PHYSIOPATHOLOGIE

Division de ces maladies en **deux catégories physiopathologiques**:

1. Augmentation du fer plasmatique liée à la déprivation cellulaire en hepcidine (hypo-hepcidinémie).
 - Mutations des types 1,2A et 3, menant à une diminution anormale de synthèse de l'hepcidine au niveau hépatique.
 - Résistance à l'hepcidine (Type 4B)
2. Défaut de sortie cellulaire de fer lié à une déficience en ferroportine. La localisation du fer est alors surtout macrophagique.
 - Type 4A (forme la plus fréquente de maladie de la ferroportine).





DIFFÉRENTES MUTATIONS

Table 1 Classification of inherited iron overload disorders

Classification (type)	Gene	Inheritance pattern	First published
HFE (1)	<i>HFE</i>	Autosomal recessive	1996
Juvenile (2A)	<i>HJV</i>	Autosomal recessive	2004
Juvenile (2B)	<i>HAMP</i>	Autosomal recessive	2003
TfR2 (3)	<i>TFR2</i>	Autosomal recessive	2000
Ferroportin (4)	<i>Ferroportin 1</i>	Autosomal dominant	2001



- Mutation du gène **HFE** sur le chromosome 6, aboutissant à la substitution p.Cys282Tyr.

→ Mutation la plus fréquente chez les caucasiens, 10 à 15% des populations ancestrales du nord de l'Europe.

- Hémochromatose **non reliée à l'HFE** (beaucoup plus rare).
 - Mutations de l'**Hémojuveline** (HFE2 ou HJV): type 2A
 - Mutation de l'**Hepcidine** (HAMP): type 2B
 - Mutation du **Récepteur à la transferrine** (TFR2): type 3
 - Mutation de la **Ferroportine 1**: type 4
 - Mutation de la **Ceruloplasmine** : aceruloplasminémie héréditaire



PROCÉDURE DIAGNOSTIQUE

1. Suspecter la surcharge en fer

Symptômes:

- Historiquement: triade peau bronzée, diabète et cirrhose hépatique.
- Actuellement: Fatigue chronique, douleurs articulaires (moins spécifiques).
- Hyperpigmentation, impotence, diabète, ostéoporose, problèmes hépatiques.
- Se développent plus rapidement chez l'homme que chez la femme.

Dans la vraie vie...

- Patients souvent détectés lors de check-up de santé pour des symptômes cliniques compatibles mais non reliés à l'hémochromatose: fatigue chronique, arthralgies,...

ou

- lors d'un screening familial.



2. Biologie

- Hémogramme complet, CRP, enzymologie hépatique, fer, ferritine, saturation de la transferrine, TSH, Glycémie, cholestérol et triglycérides, CPK, réticulocytes et haptoglobine.
- La ferritine sérique seule: **pas un prédicteur fiable** car :
 - elle peut être normale dans la phase précoce de la maladie
 - la spécificité est faible.
- La concentration de fer sérique et le pourcentage de saturation de la transferrine sont augmentés rapidement et leur spécificité est meilleure.
- Exclure une autre cause d'hyperferritinémie: syndrome métabolique, inflammation, alcoolisme.



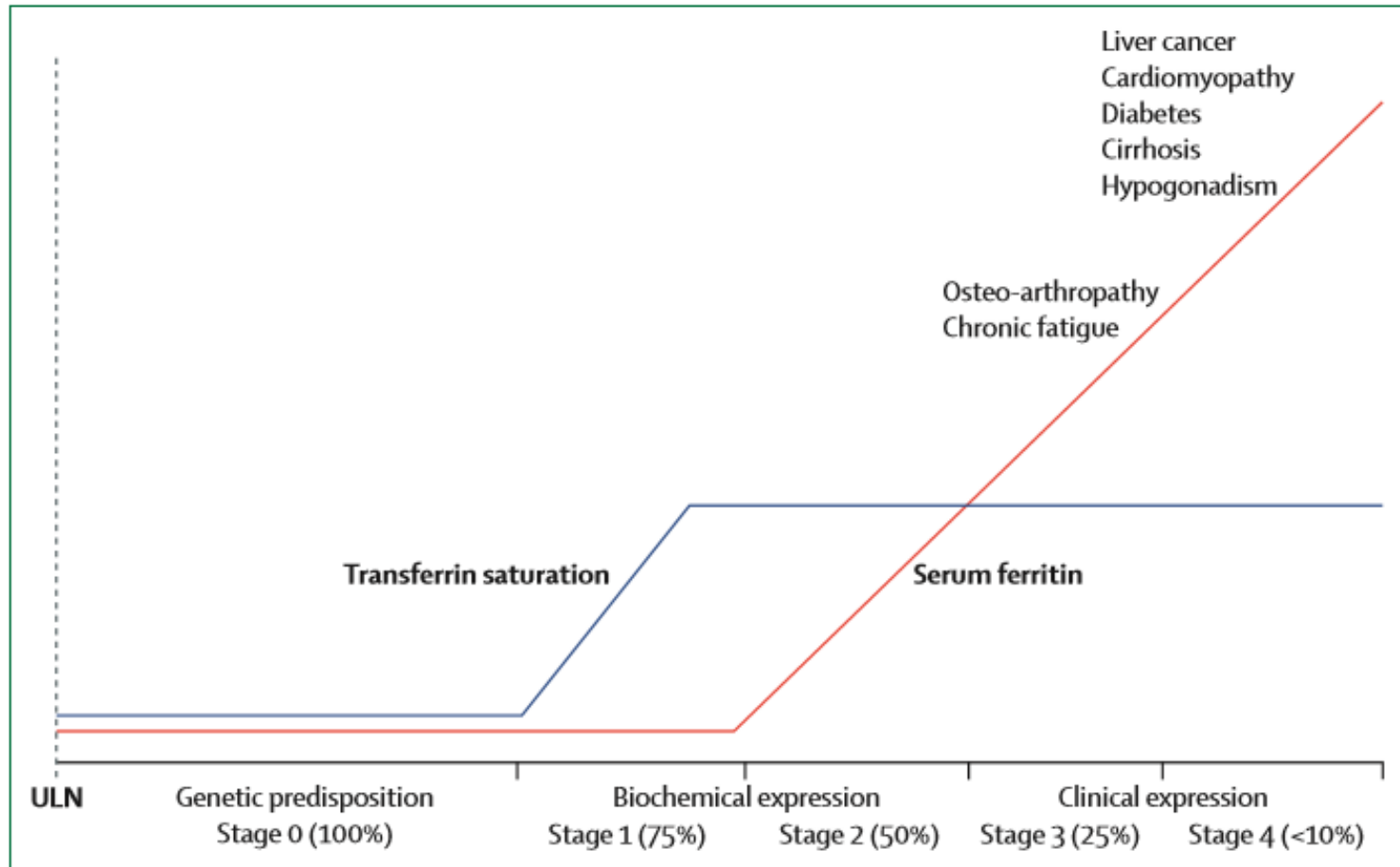


Figure 2: Stages of haemochromatosis

Different stages of the haemochromatosis phenotype. Not all patients will develop the full disease. Only Cys282Tyr homozygosity can result in fully expressed disease (stage 4).⁸ ULN=upper limit of normal.



SURVEILLANCE ET TRAITEMENT

Quels examens après le diagnostic:

- Biopsie hépatique devenue superflue
- IRM hépatique.

Traitement

De première ligne: **saignées thérapeutiques régulières.**

- À débiter rapidement!
- Au départ, retrait de 400 à 500 ml/sang une (à deux) fois par semaine.
- Viser taux de ferritine < 50 µg en aigu puis entre 50 et 100µg en phase d'entretien.
- ! Hémoglobine 11-12 g/dl.

Eventuellement, **régime diététique?**



D. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)

- Syndrome de surcharge en fer dysmétabolique décrit pour la première fois dans les années 90.
- La plupart des cas d'hyperferritinémie référés en consultation.
- Hommes d'âge moyen.
- Dans la plupart des cas, l'hyperferritinémie n'excède pas 1000 $\mu\text{g/l}$.
- Foie peut être normal ou stéatosique avec NAFLD (maladie graisseuse du foie non alcoolique).



■ Trois critères:

- Saturation de la transferrine normale ou légèrement augmentée.
- Une ou plusieurs anomalies métaboliques incluant un BMI augmenté, hypertension, dyslipidémie et métabolisme anormal du glucose.
- Excès de fer hépatique n'excédant pas $150 \mu\text{mol/g}$ de poids sec à l'IRM ($N < 36$).

→ IRM largement utilisée actuellement pour détecter et quantifier le fer hépatique dans une tranche comprise entre 50 et $300 \mu\text{mol/g}$.



II. ARTICLE

Metabolic and Hepatic effects of Bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients.

(Fabrice Lainé and al, Hepatology, vol 65, n°2, february 2017).

- But de l'étude présentée:
 - évaluer dans une large population de patients DIOS avec un excès de fer bien défini, si la déplétion par phlébotomie peut améliorer la résistance à l'insuline et les tests hépatiques.
- Rôle de l'excès de fer dans le développement ou l'aggravation de la résistance à l'insuline reste débattu:
 - Etudes épidémiologiques : taux élevés de ferritine = haut risque de développer un diabète de type II et corrélés aux taux de glucose et d'insuline dans le sérum.
 - Etudes préliminaires: diminution des réserves de fer par saignées ou régime pauvre en fer associés à une diminution de la résistance à l'insuline.



- Étude multicentrique, ouverte, randomisée, contrôlée de phase III.
- Maintenance pendant 1 an de ferritine $< 50 \mu\text{g/l}$ par phlébotomie et conseils d'hygiène de vie versus conseils d'hygiène de vie seuls.
- patients DIOS non diabétiques recrutés de janvier 2010 à mai 2014 dans 8 hôpitaux français.
- Taille de l'échantillon calculée pour fournir une puissance de 90% et une différence en glycémie à jeun de 0,25 mmol/l.



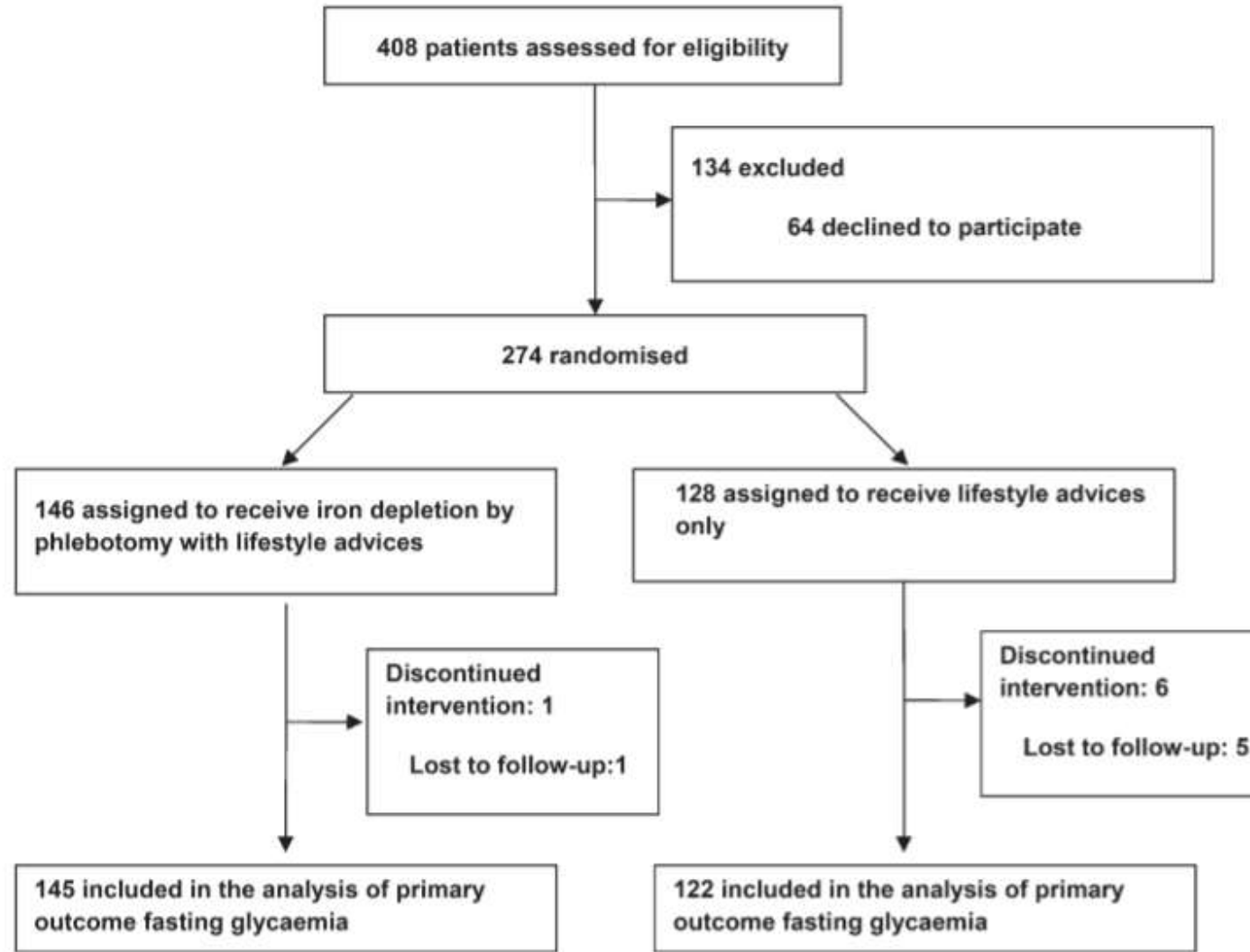


FIG. 1. Flowchart.



TABLE 1. Baseline Characteristics of Trial Population

	Iron-Depleted (n = 146)	Control (n = 128)	<i>P</i>
Demographics			
Age (years)	58 (10)	56 (10)	0.09
Male sex	119 (82%)	114 (89%)	0.08
Iron parameters			
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	792 (290) ₁	788 (290)	0.91
Transferrin saturation (%)	37.4 (10.3) ₃	38.4 (11.8)	0.43
Hemoglobin (g/dL)	15.13 (1.2)	15.26 (1.0)	0.33
Magnetic resonance imaging estimation of liver iron ($\mu\text{mol/g}$)	85 (32) ₁	92 (39) ₂	0.15
Metabolic factors			
BMI (kg/m^2)	28.67 (3.8)	28.41 (3.4)	0.55
Waist circumference (cm)	102 (10) ₂	101 (9) ₃	0.56
Hypertension*	105 (72%)	92 (73%) ₂	0.84
Triglyceride (mmol/L)	1.47 (0.7)	1.37 (0.6)	0.24
HDL cholesterol (mmol/L)	1.34 (0.4)	1.38 (0.4)	0.33
Glucose (mmol/L)	5.57 (0.5)	5.65 (0.7)	0.27
Hemoglobin A1c (%)	5.56 (0.4) ₁	5.57 (0.4)	0.92
Insulin ($\mu\text{UI/mL}$)	11.81 (8.3)	10 (7.2) ₁	0.06
HOMA-IR	2.97 (2.2)	2.58 (2.0) ₁	0.13
Insulin Sensitivity Index	107 (271.5) ₁	89.1 (61.6) ₃	0.47
Liver tests and scores			
ALT (IU/L)	40 (21) ₃	41 (22)	0.87
AST (IU/L)	28 (11) ₃	29 (10)	0.73
GGT (IU/L)	49 (40) ₃	54 (41)	0.34
Prothrombin (%)	101 (12) ₁	103 (11) ₁	0.34
Fatty Liver Index	63.71 (23.49) ₅	63.89 (22.97) ₃	0.95
Fibrosis-4 score	1.34 (0.6) ₃	1.32 (0.6)	0.73



Résultats

TABLE 2. End-of-Study Characteristics of Trial Population

	Iron-Depleted (n = 145)	Control (n = 122)	<i>P</i>	<i>P</i> (Adjusted on the Variation of Weight)
Iron parameters				
Ferritin (μg/L)	71 (48) ₂	733 (277)	<0.0001	<0.0001
Transferrin saturation (%)	26.4 (11.6) ₆	37.3 (12.5) ₁	<0.0001	<0.0001
Hemoglobin (g/dL)	14.62 (1.2)	15.14 (1.1)	0.0004	0.0002
Metabolic factors				
BMI (kg/m ²)	28.76 (3.9)	28.12 (3.5) ₁	0.17	
BMI change (%)	0.5 (4.3)	-0.6 (3.3) ₁	0.03	
Waist circumference (cm)	101 (10) ₂	101 (10) ₁	0.86	0.72
Hypertension*	103 (72 %) ₃	93 (76%)	0.49	0.46
Triglyceride (mmol/L)	1.3 (0.6) ₂	1.37 (0.7)	0.36	0.24
HDL cholesterol (mmol/L)	1.39 (0.5) ₂	1.36 (0.4)	0.63	0.56
Glucose (mmol/L)	5.44 (0.7)	5.49 (0.7)	0.57	0.44
Hemoglobin A1c (%)	5.57 (0.6) ₁	5.52 (0.4) ₁	0.50	0.64
Insulin (μU/mL)	13.57 (10.5) ₃	9.47 (6.3)	0.0002	0.0006
HOMA-IR	3.39 (3.0) ₃	2.40 (1.9)	0.002	0.004
Insulin Sensitivity Index	73.76 (57.3) ₄	86.37 (52.2) ₁	0.07	0.10
Liver tests and scores				
ALT (IU/L)	33 (22) ₁	37 (21)	0.10	0.03
AST (IU/L)	27 (13) ₁	27 (10)	0.81	0.54
GGT (IU/L)	54 (138) ₁	49 (35)	0.72	0.91
Prothrombin (%)	101 (11)	101(12)	0.75	0.80
Fatty Liver Index	58.93 (24.6) ₅	61.58 (22.9) ₂	0.37	0.12
Fibrosis-4	1.35 (0.6) ₁	1.30 (0.6)	0.51	0.47



- Fatigue est survenue chez 25,3% des patients saignés versus 2,3% des patients contrôles.

- Dans le sous-groupe de patients qui ont perdu du poids:

Amélioration de glycémie, HOMA-IR, ferritine, profil lipidique, test hépatiques.

→ **Indépendamment** des saignées.



III. DISCUSSION

- Chez les patients avec DIOS, la déplétion en fer par saignées n'a pas d'effet significatif métabolique et hépatique.
- Les saignées peuvent contribuer à : gain de poids, aggravation de la résistance à l'insuline.
- Glycémie choisie comme endpoint primaire pour les raisons suivantes:
 - Un des meilleurs marqueurs de substitution reflétant le degré de résistance à l'insuline et le risque de diabète de type 2 à venir.



- Quelques études: résultats conflictuels au sujet des effets des saignées sur la glycémie et marqueurs de résistance à l'insuline chez les patients avec différentes anomalies du métabolisme.
- Plupart des études non randomisées avec nombre limité de patients et avec ou sans diabète.
- Piperno et al: effets respectifs de saignées et régime: régime seul résulte en une diminution significative de la glycémie.
- Etude présentée: échantillon de patients plus important, permettant une puissance statistique satisfaisante même si moindre qu'attendue.
- Excès de fer hépatique démontré avec une méthode validée.
- Etude randomisée et contrôlée avec une stratification selon la prise de sang de base.



- **Les données actuelles supportent la conclusion que chez les patients DIOS sans diabète, la déplétion en fer n'a pas d'effet sur le risque de développer un diabète.**
- Les résultats ont soulevé des préoccupations au sujet des effets délétères putatifs de la phlébotomie.
 - Augmentation du BMI des patients saignés.
 - Augmentation de l'HOMA-IR chez patients saignés.
- La variation de poids est en fait le premier déterminant de l'évolution non seulement de l'index HOMA-IR mais aussi des paramètres métaboliques et tests hépatiques.



IV. CONCLUSION

Procédure diagnostique face à une hyperferritinémie:

1. Interrogatoire et bilan complet pour déterminer l'origine de l'hyperferritinémie.
→ Cause la plus fréquente: DIOS!!
2. Toujours doser fer et saturation de la transferrine (à vérifier deux fois).
→ Si saturation de la transferrine élevée (>50%): recherche d'hémochromatose génétique (HFE, type 1).



3. Si ferritine $> 500 \mu\text{g/l}$ et saturation de la transferrine $> 50\%$ sans causes claires: faire IRM hépatique pour évaluer la surcharge en fer.

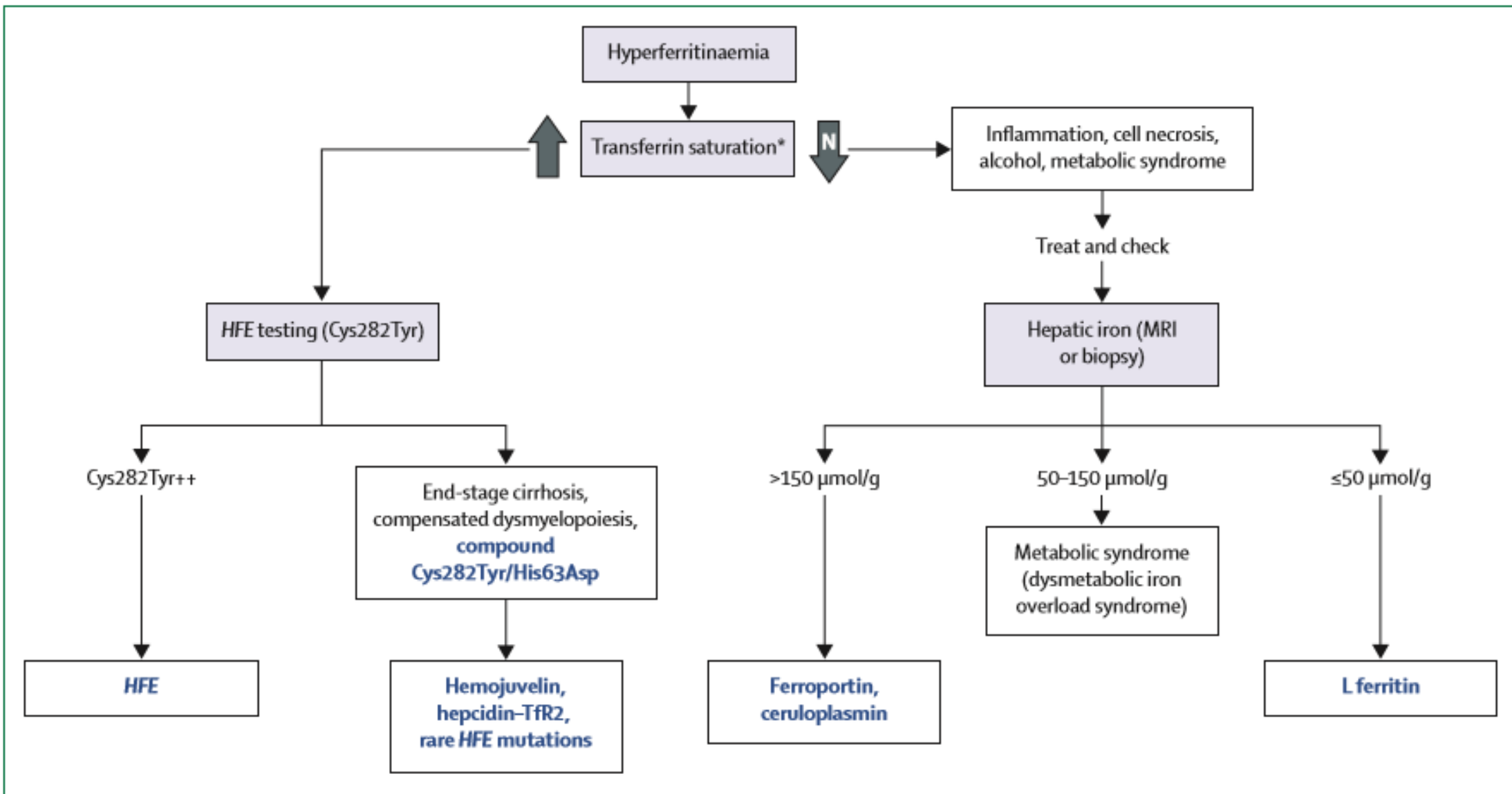
Normalement inférieure à trois fois la norme dans DIOS ($< 120 \mu\text{g/g}$ pour une norme à $36 \mu\text{g/g}$).

4. Traitement selon cause de l'hyperferritinémie.

- Saignées pour viser un taux de ferritine à $50 \mu\text{g/l}$ si hémochromatose génétique.
- PAS de saignées à priori si DIOS ou NAFLD mais mesures diététiques!!!

Proposition d'algorithme...





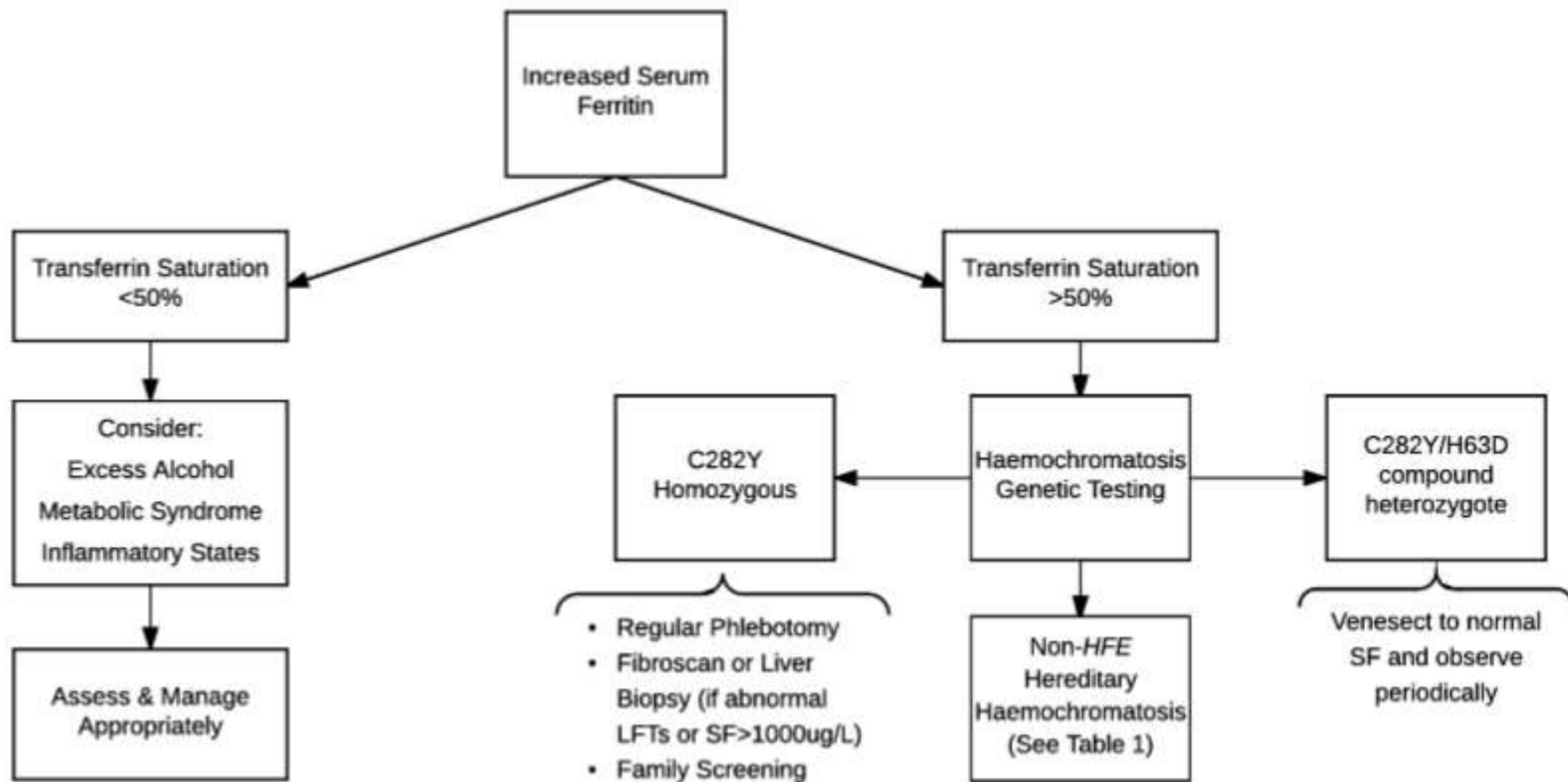


Figure 2 Simplified algorithm for investigation and management of elevated serum ferritin (SF) levels.



V. BIBLIOGRAPHIE

1. Pantopoulos K; Inherited disorders of iron overload; front. Nutr. 5: 103.
2. Brissot P, et al, Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. Transfusion clinique et biologique (2018).
3. Lorcerie B and al; Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice; la presse médicale, tome 46, n°12p2, December 2017
4. Pierre Brissot and al; Genetic hemochromatosis: pathophysiology, diagnostic and therapeutic management; la presse Médicale, tome 46, n°12P2, December 2017.
5. Yves Deugnier and al; Dysmetabolic iron overload syndrome; La presse Médicale, tome 46, n°12P2, December 2017.
6. Lainé and al; Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic Iron Overload Syndrome: A randomized Controlled Study in 274 Patients; Hepatology, vol 65, No 2, 2017.
7. Arvind R. Murali and al; Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease; Hepatology research 2018; 48: E30-E41.
8. Lawrie W Powell and al, Haemochromatosis; Lancet 2016; 388: 706-16.
9. Radford-Smith D.E, and al, Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician; Internal medicine journal 48 (2018) 509-516.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION!

