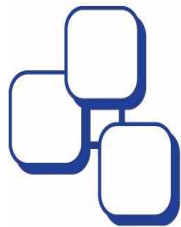


Faut-il saigner les patients atteints d'hépatosidérose métabolique ?



FACULTE DE MEDECINE
PARIS-SUD

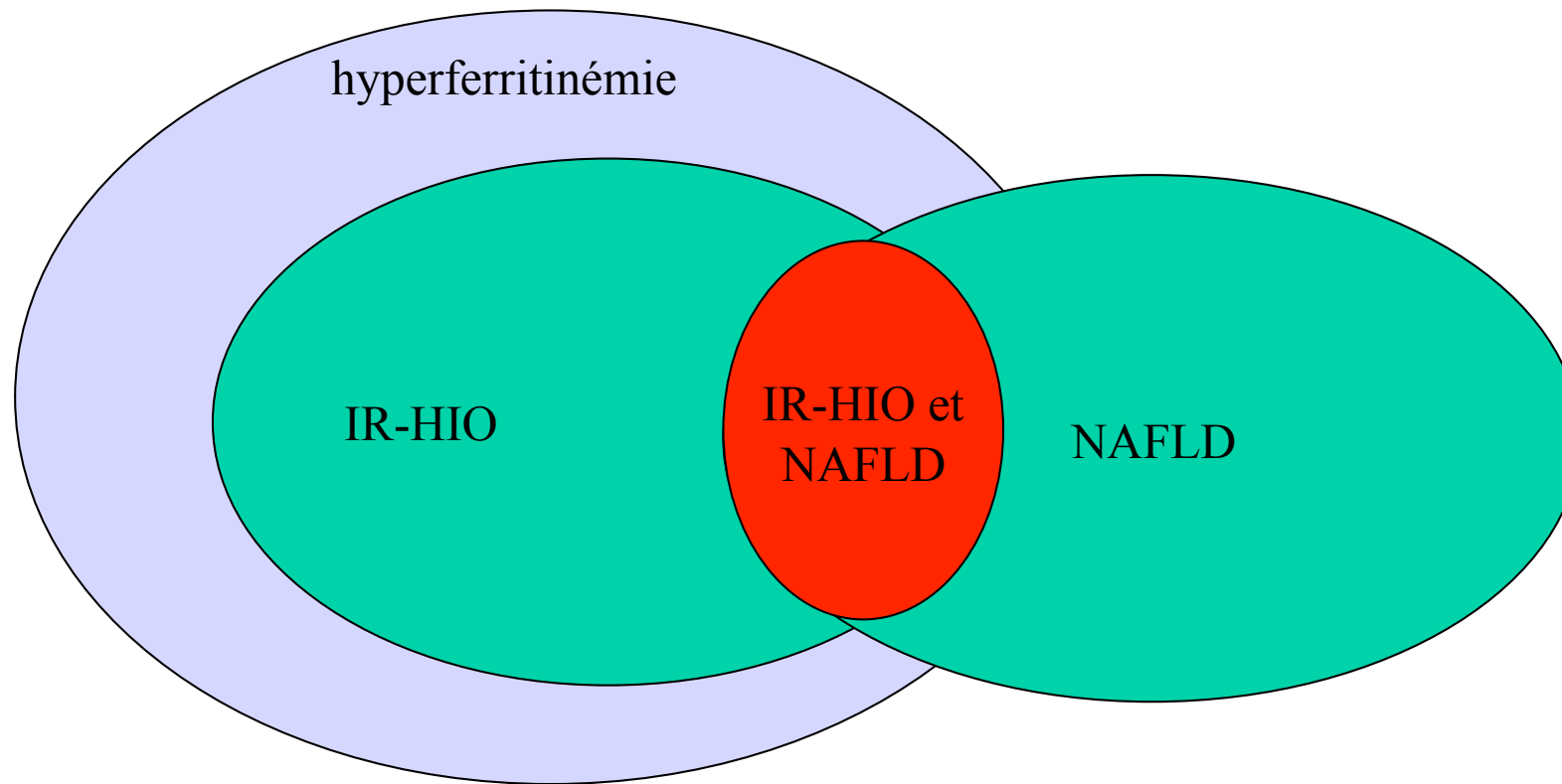


Hôpital de Bicêtre

Catherine Buffet GIF 13.06.2009

Hépatosidérose métabolique : IR-HIO (insuline
resistance associated hepatic iron overload)

Hépatopathies non alcooliques: NAFLD



Associée histologiquement:

Stéatose: 25 %

hépatite pseudo-alcoolique: 25%

Fibrose sévère F3 ou F4: 12 à 15 %

Hépatosidérose métabolique

	Hépatosidérose métabolique (15 à 20 cas)	Hémochromatose (1 cas)
Ferritine	< 1000 µg / l	> 1000 µg / l
CST	< 45 % (70 à 90 %)	> 45 %
Surcharge hépatique en fer	Modérée	Importante

Hépatosidérose métabolique : 2 étapes

- 1. Rapporter l'hyperferritinémie au sd métabolique:
 - Diabète ou insulino-résistance, obésité abdominale, HTA, dyslipidémie
- 2. Hépatosidérose métabolique:
 - Ferritine $> 450 \mu\text{g} / \text{l}$: 98 % hépatosidérose
 - hépatosidérose modérée :
 - $75 \mu\text{mol} / \text{g}$ (47-180) ($N < 36 \mu\text{mol} / \text{g}$)
 - Guillygomarch J Hepatol 2001; 35: 344
 - $< 120 \mu\text{mol} / \text{g}$ dans 90 % des cas
- >> Apprécier l'importance de la surcharge hépatique en fer

Comment apprécier la surcharge hépatique en fer ?

- Biopsie du foie:
 - mixte hépatocytaire et kupfférienne et modérée
 - Coloration
 - Score de Deugnier
- **IRM avec appréciation de la surcharge en fer**
 - $N < 36 \mu\text{mol/g}$ quantification: 60 à 375 $\mu\text{mol/g}$
- Quantité de sang soustraite par les saignées:
 - 1g Hb=0, 0034 mg de fer
 - Absorption intestinale=0, 002 g / j
 - Quantité de fer mobilisé=volume de sang retiré x Hb avant x 0, 0034 – durée des saignées (j) x 0,002 – (Hb avant – Hb fin x0, 0034)

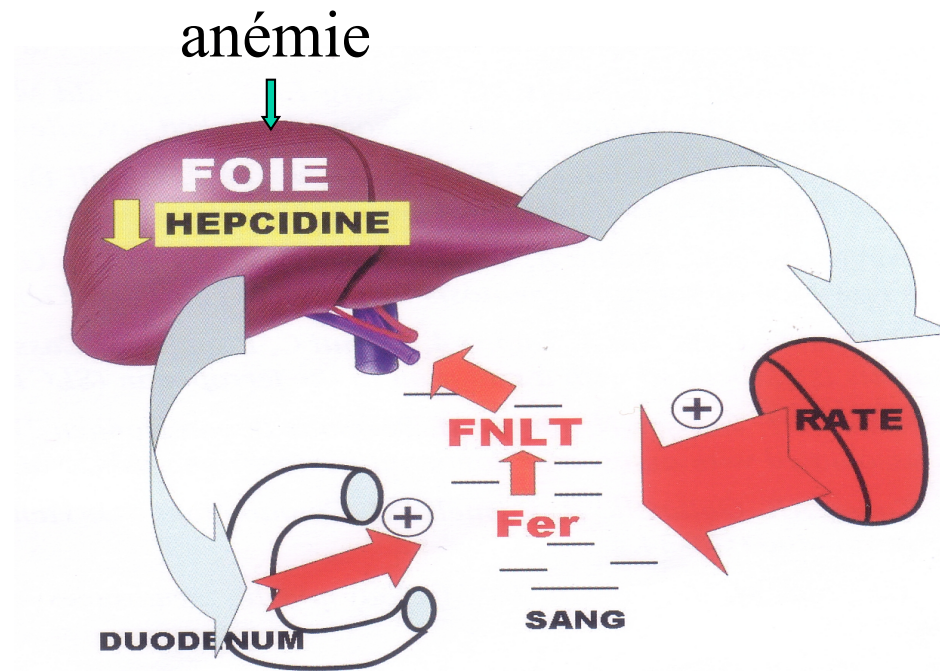
Dans le IR-HIO, la ferritine surestime la
quantité de fer hépatique

	IR-HIO (42)	HH (42)	p
Ferritine	550 (190-1290)	545 (207-1290)	NS
Cc hépatique en fer	75 (47-180)	227 (80-413)	< 0, 0001

L'obésité protège de la surcharge en fer

- Relation inverse entre stéatose et fer hépatique
 - Riva, World J Gastroenterol 2008; 14: 4745
 - Guyader, J Hepatol 2008; 48: 514
- Les homozygotes HFE1 obèses, IMC >30 sont protégées de la surcharge en fer
 - Jacobs, J Hepatol 2009; 50: 174
- Explication:
 - L'hepcidine

Hepcidine

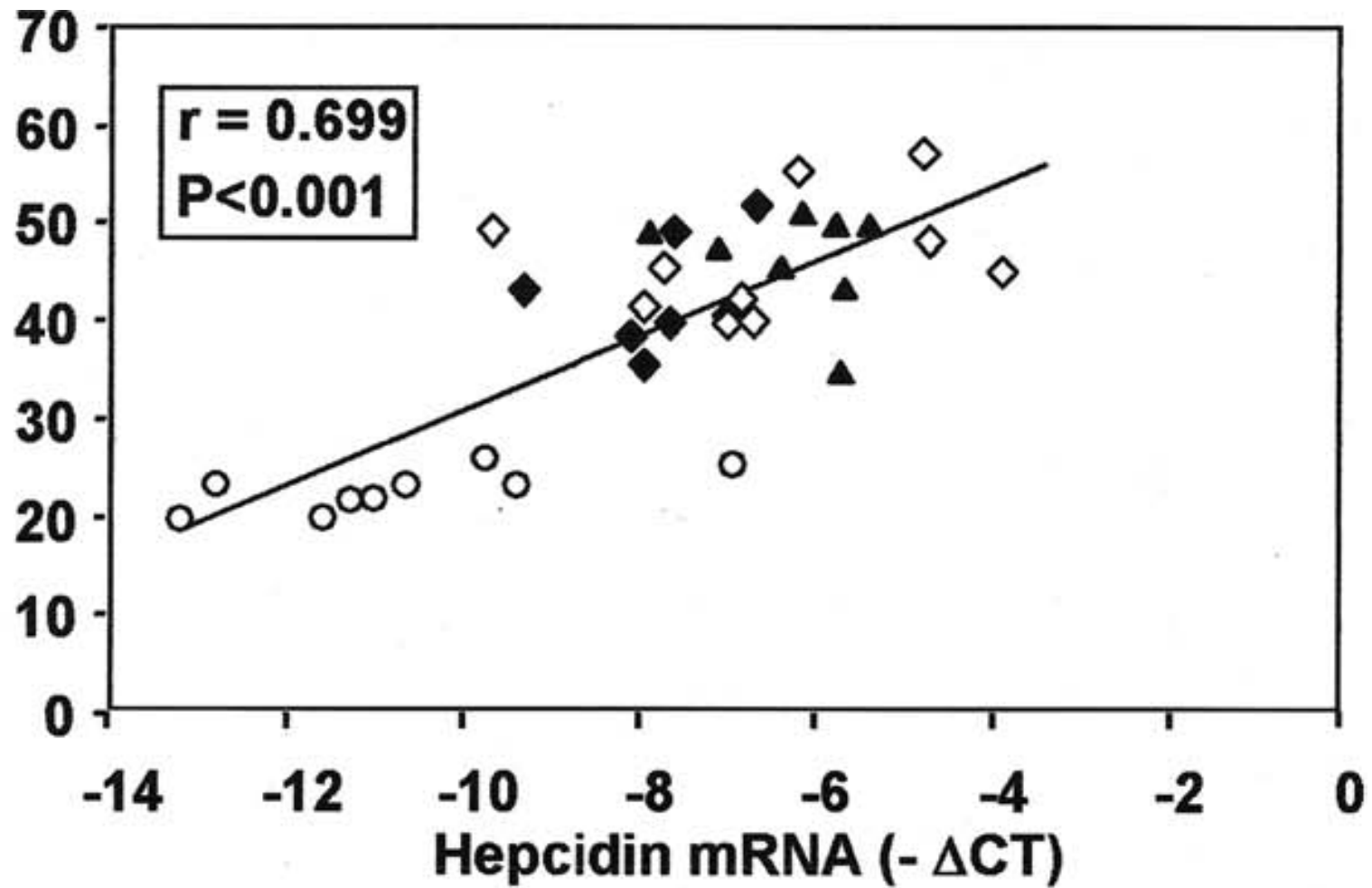


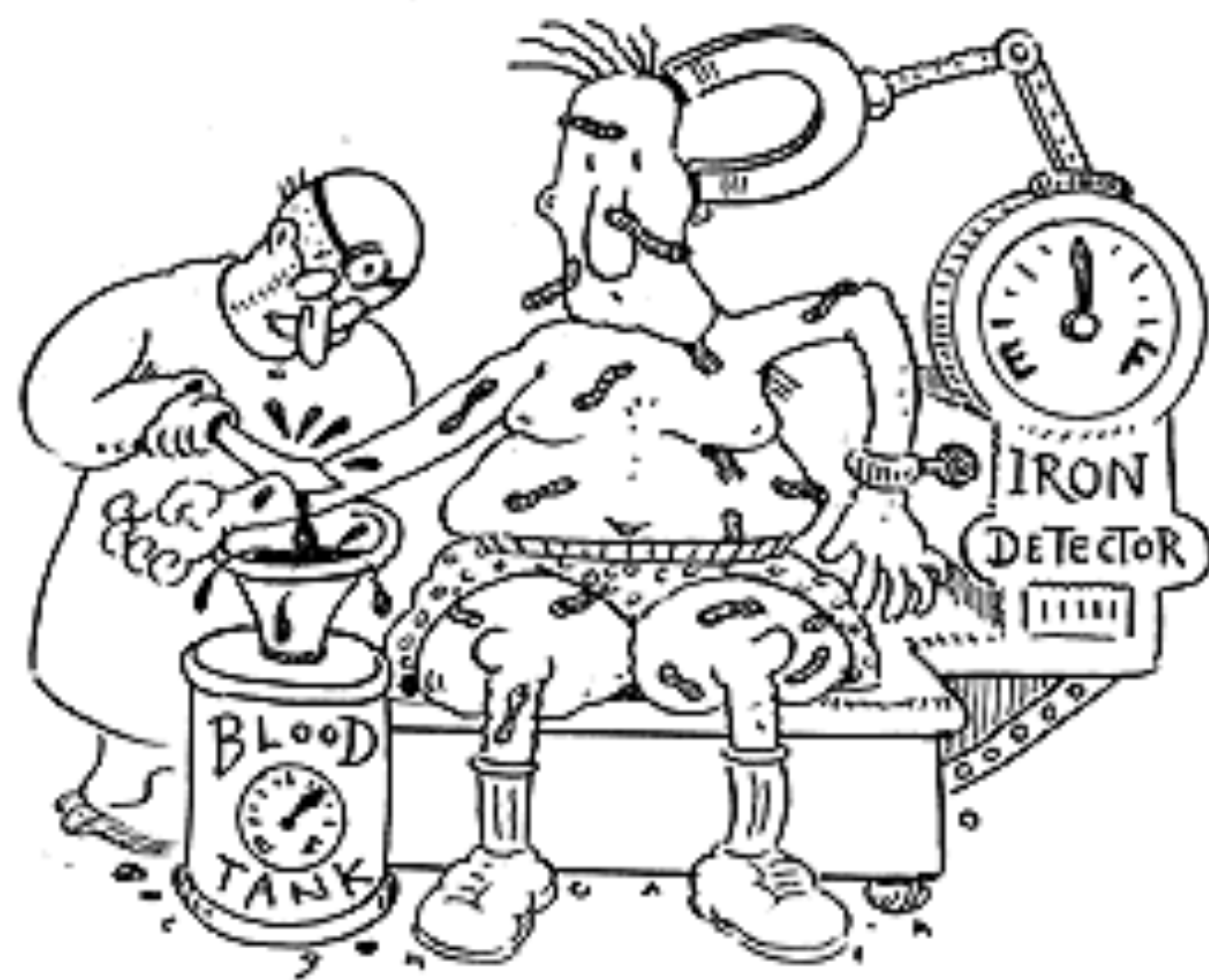
Hepcidine synthétisée par foie, macrophages et **graisse**



Le taux d'hepcidine du foie des obèses = celui des témoins
Expression de l'hepcidine au niveau des adipocytes = 150
fois plus faible que celle du tissu hépatique
Obèses: Masse grasse (60 kg) = 20 fois + élevé que le foie

IMC





Prise en charge thérapeutique de l'hépatosidérose métabolique

- mesures hygiéno-diététiques insuffisantes pour normaliser
 - la ferritine si $> 450 \mu\text{g/l}$
 - La cc hépatique en fer : 100 avant et 98 $\mu\text{mol/g}$ après 1 an de régime chez 43 malades / 45 (Roblin, GCB 2003; 27: 1079)
- Normalisation du stock en fer par phlébotomies ? :
 - rôle potentiellement néfaste de l'excès de fer vis à vis
 - **cirrhose et CHC**
 - insulino-résistance et autres manifestations du syndrome métabolique
 - cancer

Rôle potentiellement néfaste de l'excès de fer dans la cirrhose et le CHC

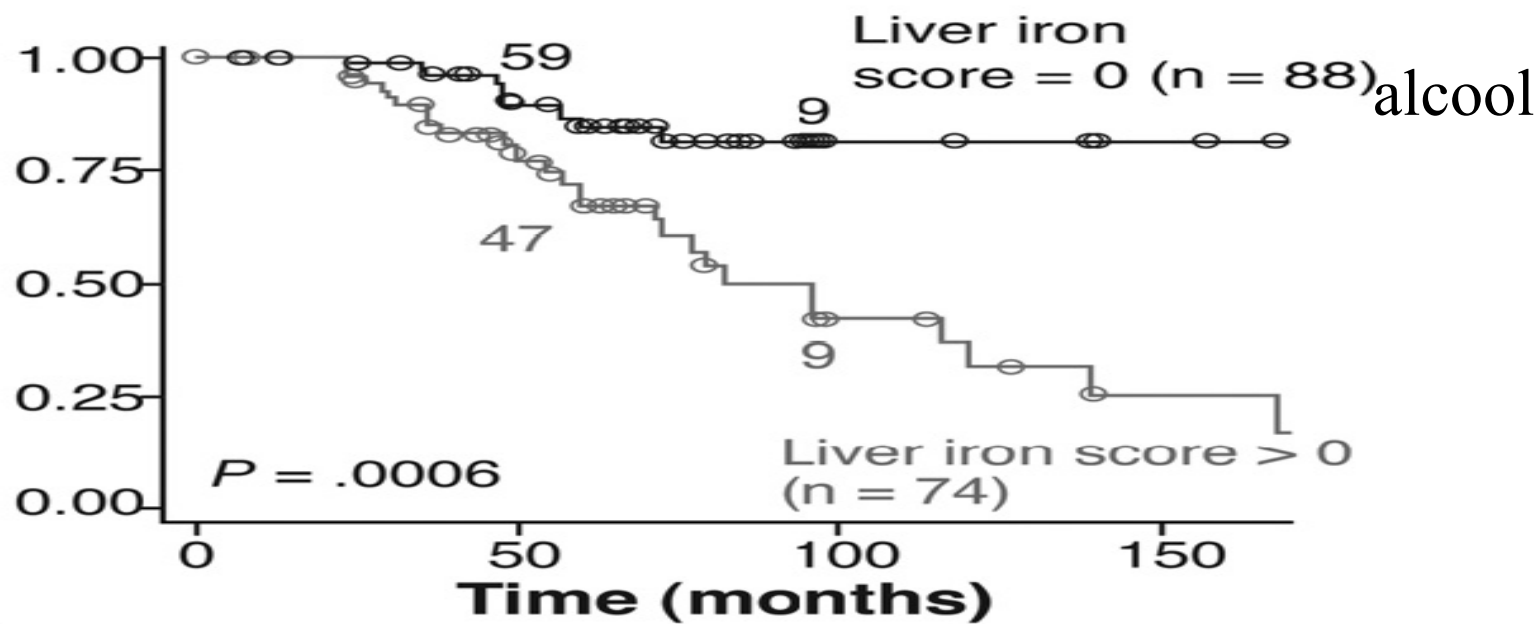
- Risque diminué de CHC dans une cohorte d'hépatites C saignées et suivies pendant 12 ans

– Kato J Gastroenterol 2007, 42: 830

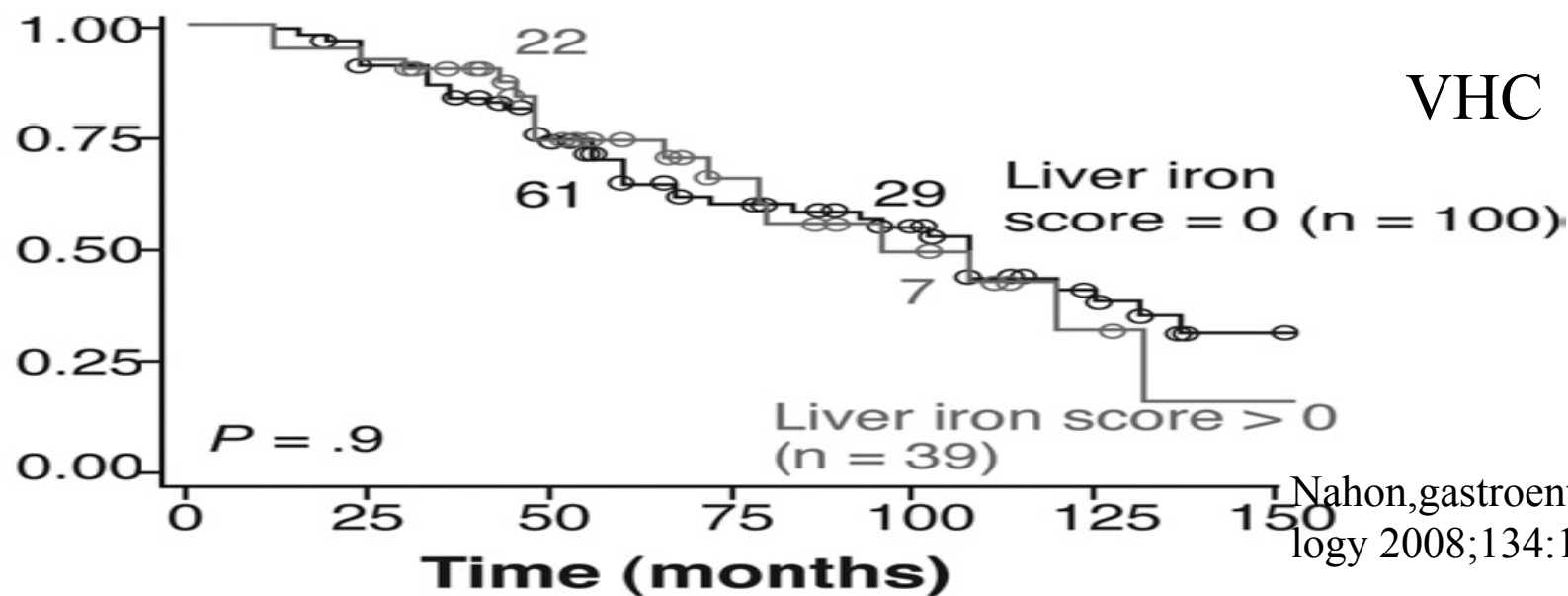
- Dans les cirrhoses alcooliques, risque diminué de CHC, en l'absence de fer hépatique

A

Patients without HCC (%)

**B**

Patients without HCC (%)



A partir de quelle concentration hépatique en fer y a-t-il risque de cirrhose ?

- 100 homozygotes HFE 1
 - Exclusion de l'abus d'alcool, de l'HCC, de la NASH
- Seuil de prédiction de la cirrhose : cc hépatique en fer : 283 $\mu\text{mol} / \text{g}$
 - Sensibilité: 85 %
 - Spécificité: 84 %

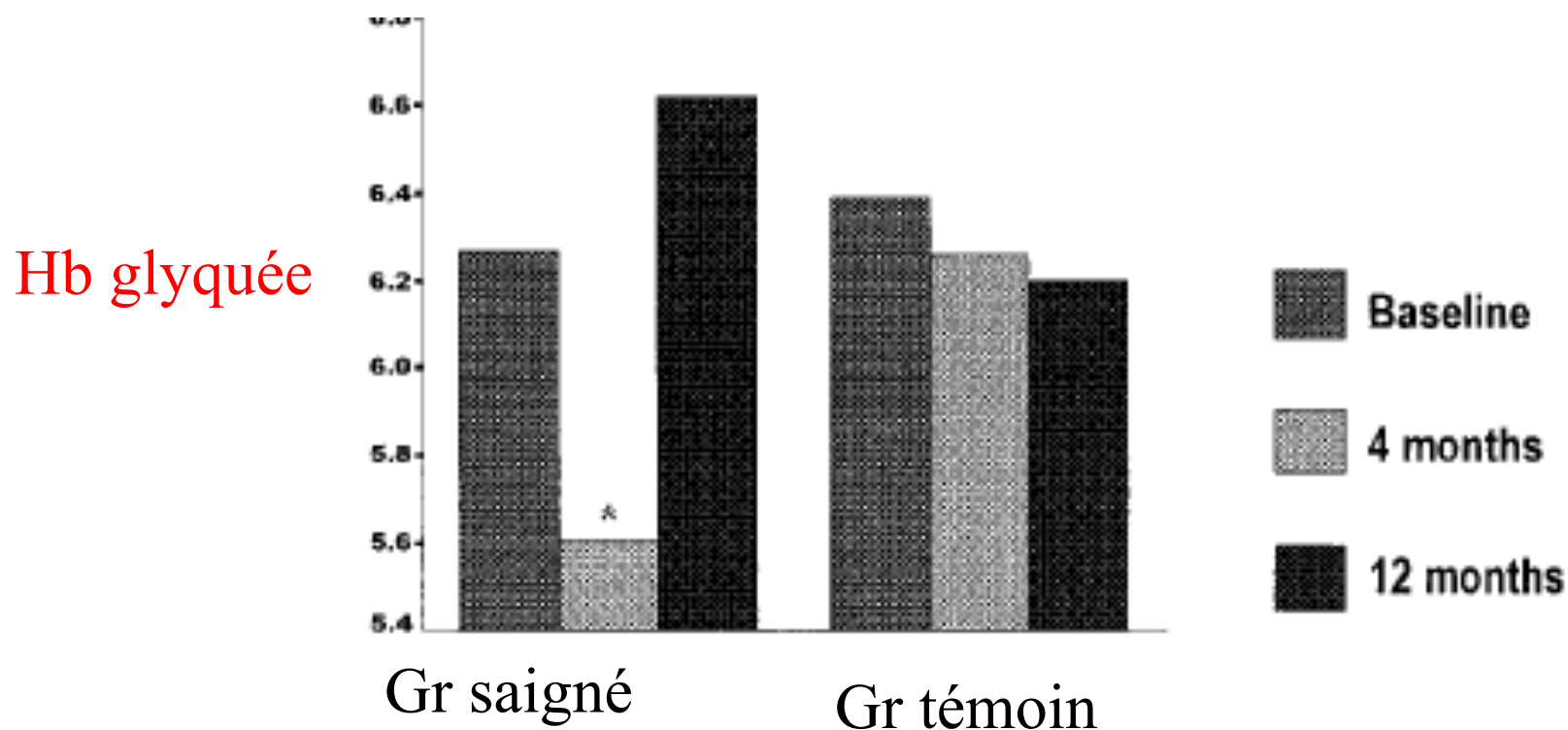
Adams AJG 2001; 96 : 567

Rôle potentiellement néfaste de l'excès de fer

- Cirrhose et CHC
- **Insulinorésistance et autres manifestations du syndrome métabolique**
- cancer

Les saignées améliorent l'insulinorésistance

- Diabétiques type 2 et ferritine > 200 ng /ml
- Random: 3 phlébotomies (500 ml)



Les saignées améliorent l'insulinorésistance

- **NAFLD** (**ferritine ou ALAT élevés**), 64 patients saignés appariés à 64 non saignés, les saignées diminuent l'insulinémie (s), le test de Homa (s), la glycémie (ns). Bénéfice franc en cas de ferritine augmentée.
- **Chez les diabétiques de type 2**, les saignées améliorent l'insulinémie et la glycémie, qu'il y ait ou non **NAFLD** associée (IMC stable)

Valenti Am J Gastroenterology 2007; 102: 1251

Facchini Gastroenterology 2002; 122: 931

Rôle potentiellement néfaste de l'excès de fer

- Cirrhose et CHC
- Insulinorésistance
- **Risque diminué de cancer :**
 - Chez les donneurs de sang
 - Edgren J Natl Cancer Inst 2008; 100: 572
 - 1277 malades artères périphériques random (4,5 ans)
 - Saignées (ferritine < 25 ng/ml) : **38 cancers** (vs **60**)
[**HR:0,65**, CI: 0,43-0,97]
 - Zacharski J natl cancer Inst 2008; 100: 996

Modalités des saignées dans l'IR-HIO

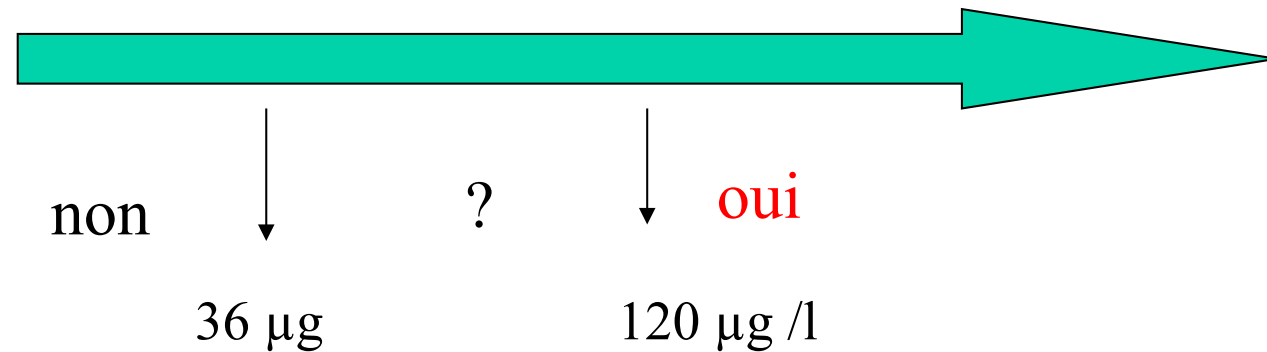
- Tous les 15 jours >> ferritine à $100 \mu\text{g} / \text{l}$
- Soustraction moyenne: $3,9 \pm 1,3 \text{ l}$ >>
ferritine: $74 \pm 34 \mu\text{g} / \text{l}$
- Temps: 161 ± 63 jours
- 6 mois après l'arrêt des saignées, remontée de la ferritine : $210 \pm 92 \mu\text{g} / \text{l}$
 - Lainé Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1207
 - Aigner Am J Clin Nutr 2008; 87: 1374

conclusions

- Dans le IR-HIO, La ferritine:
 - est mal corrélée à la surcharge hépatique en fer
 - et surestime la surcharge hépatique en fer
- L'obésité protège de la surcharge en fer via l'hepcidine
- Avant de saigner, l'hépatologue doit documenter la surcharge hépatique en fer

Faut-il saigner les IR-HIO ?

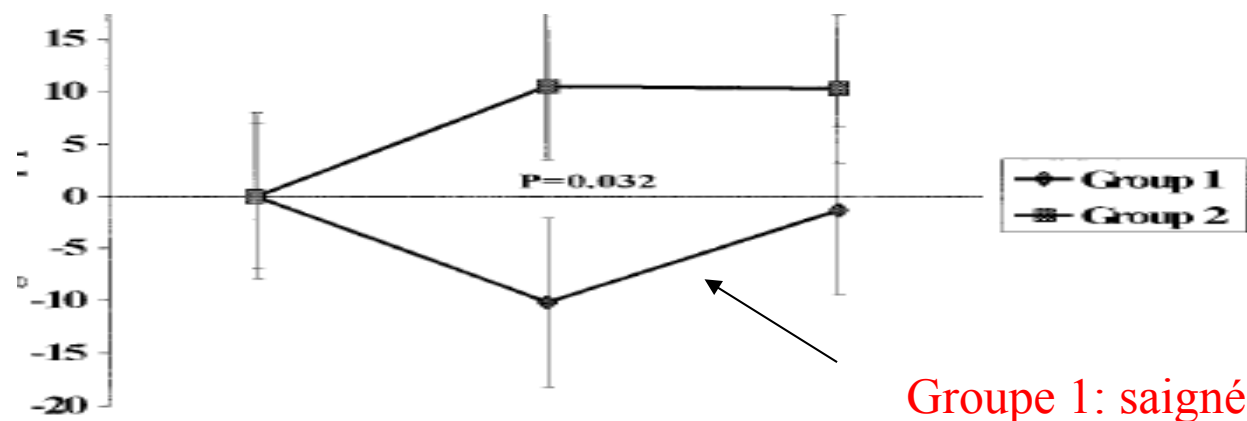
- Quelle est la cible ?
 - Le foie



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

Les saignées améliorent l'insulinorésistance

Peptide C



SI

