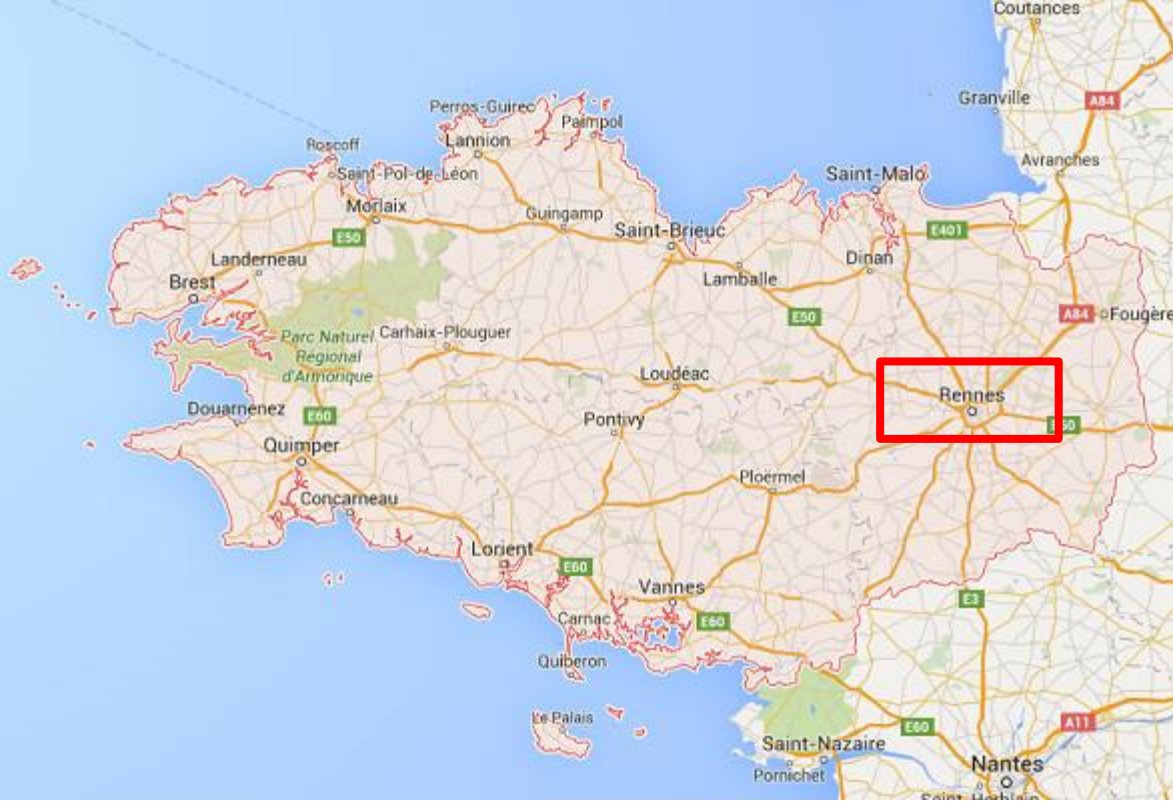


FERRITINE ÉLEVÉE : QUE FAIRE?

Dr Fabrice Lainé

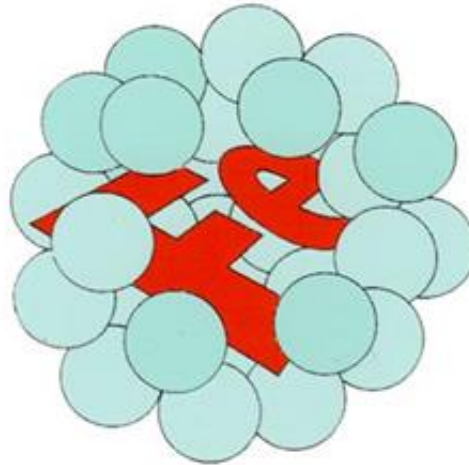








Ferritine



24 SU

Stockage « sécurisé » intra cellulaire du fer

Mécanismes de l'hyperferritinémie

Mécanismes de l'hyperferritinémie

- Augmentation du stock en fer

Mécanismes de l'hyperferritinémie

- Augmentation du stock en fer
- Libération dans la circulation lors lyse cellulaire

Mécanismes de l'hyperferritinémie

- Augmentation du stock en fer
- Libération dans la circulation lors lyse cellulaire
- Induction synthèse non liée au fer

Mécanismes de l'hyperferritinémie

- Augmentation du stock en fer
- Libération dans la circulation lors lyse cellulaire
- Induction synthèse non liée au fer
- Anomalie de gène codant sa synthèse

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Causes rares et difficiles

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Consommation d'alcool

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Consommation d'alcool

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Consommation d'alcool

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Dysmétabolisme

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Consommation d'alcool

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Dysmétabolisme

Hémochromatose HFE-1

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Apports excessifs en fer

Consommation d'alcool

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Dysmétabolisme

Hémochromatose HFE-1

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Apports excessifs en fer

Consommation d'alcool

Transfusions

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Dysmétabolisme

Hémochromatose HFE-1

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Apports excessifs en fer

Consommation d'alcool

Transfusions

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Porphyrie Cutané Tardive

Dysmétabolisme

Hémochromatose HFE-1

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer

Inflammation

Apports excessifs en fer

Consommation d'alcool

Transfusions

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Porphyrie Cutané Tardive

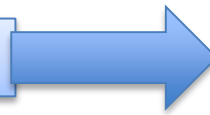
Dysmétabolisme

Acéruplasminémie

Hémochromatose HFE-1

Classification pragmatique des hyperferritinémies

Causes fréquentes ou faciles à éliminer



> 99 % des causes

Inflammation

Apports excessifs en fer

Consommation d'alcool

Transfusions

Lyse cellulaire (cytolyse, hémolyse, myolyse)

Porphyrie Cutané Tardive

Dysmétabolisme

Acéruplasminémie

Hémochromatose HFE-1

Questions systématiques

Peau fragile, bulles?

Peau fragile, bulles?



Porphyrie Cutanée Tardive

Peau fragile, bulles?



Porphyrie Cutanée Tardive
Prévalence 1/25000

Peau fragile, bulles?



Porphyrie Cutanée Tardive

Souvent mêlée à hépatopathie/alcool/dysmétabolisme

Peau fragile, bulles?



Porphyrie Cutanée Tardive

Situation où l'indication des saignées est claire

Avez-vous été transfusé?



Prenez-vous des compléments alimentaires?



Etes-vous/étiez-vous très sportif ?



Etes-vous/étiez-vous très sportif ?



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Science & Sports 20 (2005) 202–204

SCIENCE
& SPORTS

<http://france.elsevier.com/direct/SCISPO/>

Maison de l'Unesco, 20 janvier 2005

Mortalité et stock en fer chez 514 anciens
coureurs cyclistes de haut niveau

Mortality and body iron stores in 514 former elite road cyclists

Y. Deugnier^{a,*}, M. Perrin^a, F. Lainé^a, M. Trégaro^c, F. Carré^b, M. Le Guellec^a,
J. Morcet^a, J. Chaperon^a

Quelle est votre consommation d'alcool ?

1 verre d'alcool
=
10 g d'alcool pur
=





Hyperferritinémie et Alcool

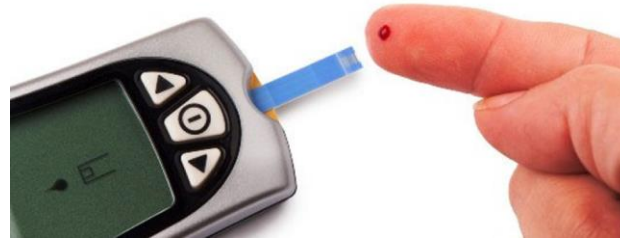
Contrôler après test d'éviction (1/2 vie de la ferritine = 30 heures)

Hyperferritinémie et Alcool

Contrôler après test d'éviction (1/2 vie de la ferritine = 30 heures)

Consommation d'alcool souvent associée aux autres causes d'hyperferritinémie...

Diabète ?



HTA ?



Dyslipidémie ?





Mesure du tour de taille

Bilan biologique systématique

NFS, réticulocytes

CPK

Céruleplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**

NFS, réticulocytes

CPK

Céruloplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Maladie hématologique

NFS, réticulocytes

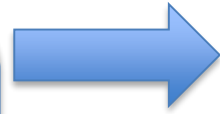
CPK

Céruloplasmine

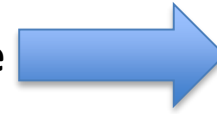
ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Maladie hématologique



Avis spécialisé

NFS, réticulocytes

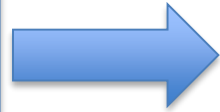
CPK

Céruloplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Myolyse

NFS, réticulocytes

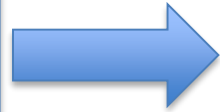
CPK

Céruleplasmine

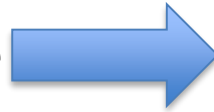
ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Myolyse



Statine, Sport?

NFS, réticulocytes

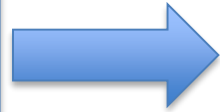
CPK

Céruleplasmine

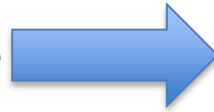
ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

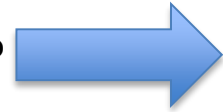
**Mutation C282Y du
gène HFE**



Myolyse



Statine, Sport?



Contrôle

NFS, réticulocytes

CPK

Céruloplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Acéruloplasminémie? <1/1.000.000

NFS, réticulocytes

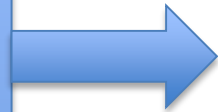
CPK

Céruleplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



**Acéruleplasminémie? <1/1.000.000
Maladie de Wilson**

NFS, réticulocytes

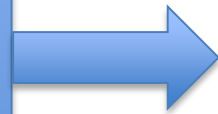
CPK

Céruloplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Bilan exhaustif de cytolyse

NFS, réticulocytes

CPK

Céruloplasmine

ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Inflammation

NFS, réticulocytes

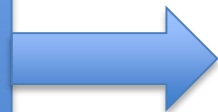
CPK

Céruloplasmine

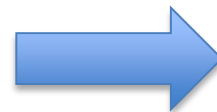
ASAT, ALAT, GGT

C Réactive Protéine

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Inflammation



Contrôle au décours

Les pièges de la saturation

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Janvier 2018

Ferritine 1235 µg/l, CS 38%

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Janvier 2018

Ferritine 1235 $\mu\text{g/l}$, CS 38%

Asthénie

CRP = 89 mg/L

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Janvier 2018

Ferritine 1235 $\mu\text{g/l}$, CS 38%

Asthénie

CRP = 89 mg/L

Juillet 2018:

Ferritine 812 $\mu\text{g/l}$, CS 75%

Asthénie

CRP < 5 mg/L

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Janvier 2018

Ferritine 1235 µg/l, **CS 38%**

Asthénie
CRP = 89 mg/L

Juillet 2018:

Ferritine 812 µg/l, **CS 75%**

Asthénie
CRP < 5 mg/L

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Janvier 2018

Ferritine 1235 µg/l, **CS 38%**

Asthénie
CRP = 89 mg/L

Juillet 2018:

Ferritine 812 µg/l, **CS 75%**

Asthénie
CRP < 5 mg/L



Recherche mutation HFE

Les pièges de la saturation

Mr B, 37 ans

Janvier 2018
Ferritine 1235 µg/l, **CS 38%**

Asthénie
CRP = 89 mg/L

Juillet 2018:
Ferritine 812 µg/l, **CS 75%**

Asthénie
CRP < 5 mg/L



Recherche mutation HFE



Homozygotie C282Y

NFS, réticulocytes

CPK

Céruloplasmine

C Reactive Proteine

ASAT, ALAT, GGT

**Mutation C282Y du
gène HFE**

**Recherche NON FAITE si saturation < 45% en dehors d'un
contexte d'inflammation**

NFS, réticulocytes

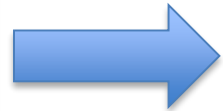
CPK

Céruloplasmine

C Reactive Proteine

ASAT, ALAT, GGT

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Homozygotie

NFS, réticulocytes

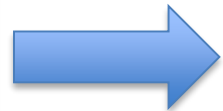
CPK

Céruloplasmine

C Reactive Proteine

ASAT, ALAT, GGT

**Mutation C282Y du
gène HFE**



Homozygotie



Hémochromatose HFE-1

Hémochromatose HFE-1

Hémochromatose HFE-1

1/200

Hémochromatose HFE-1

Quoi faire?

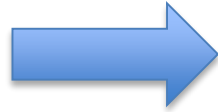
Retentissement

Retentissement

Diabète?

Retentissement

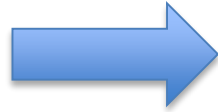
Diabète?



glycémie

Retentissement

Diabète?

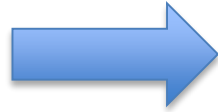


glycémie

Hypogonadisme?

Retentissement

Diabète?



glycémie

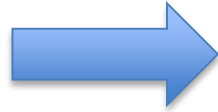
Hypogonadisme?



interrogatoire

Retentissement

Diabète?

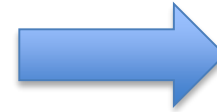


glycémie

Hypogonadisme?



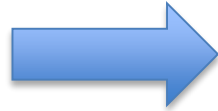
interrogatoire



Testostérone

Retentissement

Diabète?



glycémie

Hypogonadisme?



interrogatoire

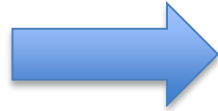


Testostérone

Atteinte articulaire?

Retentissement

Diabète?

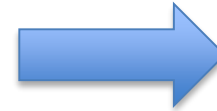


glycémie

Hypogonadisme?

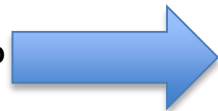


interrogatoire



Testostérone

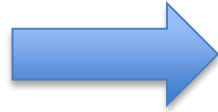
Atteinte articulaire?



RX ciblées si point d'appel

Retentissement

Diabète?

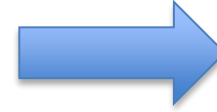


glycémie

Hypogonadisme?

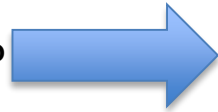


interrogatoire



Testostérone

Atteinte articulaire?

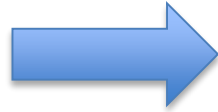


RX ciblées si point d'appel

Ostéoporose?

Retentissement

Diabète?

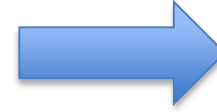


glycémie

Hypogonadisme?

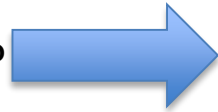


interrogatoire



Testostérone

Atteinte articulaire?



RX ciblées si point d'appel

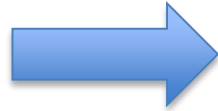
Ostéoporose?



Facteurs de risque

Retentissement

Diabète?



glycémie

Hypogonadisme?

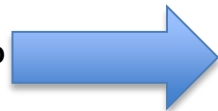


interrogatoire



Testostérone

Atteinte articulaire?



RX ciblées si point d'appel

Ostéoporose?



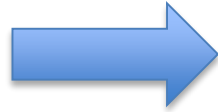
Facteurs de risque



Densitométrie

Retentissement

Diabète?

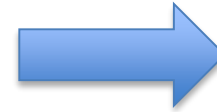


glycémie

Hypogonadisme?

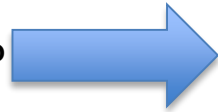


interrogatoire



Testostérone

Atteinte articulaire?

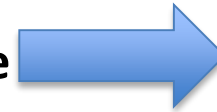


RX ciblées si point d'appel

Ostéoporose?



Facteurs de risque

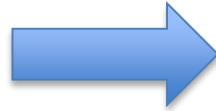


Densitométrie

Fibrose ?

Retentissement

Diabète?

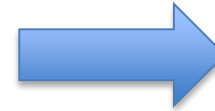


glycémie

Hypogonadisme?

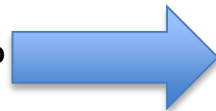


interrogatoire



Testostérone

Atteinte articulaire?



RX ciblées si point d'appel

Ostéoporose?

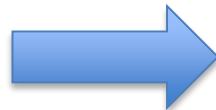


Facteurs de risque



Densitométrie

Fibrose ?



Pronostic de la maladie y est lié

Fibrose hépatique ?

Fibrose hépatique ?

Transaminases normales

ET

Ferritine < 1000 µg/l

Fibrose hépatique ?

Transaminases normales

ET

Ferritine < 1000 µg/l



Pas de fibrose sévère

(max F2)

Fibrose hépatique ?

Transaminases élevées

OU

Ferritine > 1000 µg/l

Fibrose hépatique ?

Transaminases élevées

OU

Ferritine > 1000 µg/l



Elastométrie

Fibrose hépatique ?

Transaminases élevées

OU

Ferritine > 1000 µg/l



Elastométrie



< 6 Kpa

Fibrose hépatique ?

Transaminases élevées

OU

Ferritine > 1000 µg/l



Elastométrie



< 6 Kpa



Pas de fibrose sévère

Fibrose hépatique ?

Transaminases élevées

OU

Ferritine > 1000 µg/l



Elastométrie

< 6 Kpa



> 6 Kpa



Pas de fibrose sévère

Fibrose hépatique ?

Transaminases élevées

OU

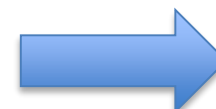
Ferritine > 1000 µg/l



Elastométrie



< 6 Kpa



> 6 Kpa



Pas de fibrose sévère



PBH

Traitement

Recommandations de l'HAS : <https://www.has-sante.fr>

Traitement

Recommandations de l'HAS : <https://www.has-sante.fr>

Phase de désaturation

- Saignées de 5 à 7 ml/kg jusqu'à 500 ml
- Hebdomadaire
- Jusqu'à ferritine < 50 µg/l

Traitement

Recommandations de l'HAS : <https://www.has-sante.fr>

Phase de désaturation

- Saignées de 5 à 7 ml/kg jusqu'à 500 ml
- Hebdomadaire
- Jusqu'à ferritine < 50 µg/l

Phase d'entretien

Puis saignée mensuelle à semestrielle pour maintenir ferritine < 50 µg/l

Traitement

- Possible à domicile



Traitement

- **Possible à domicile**
- **Bien s'hydrater**



Traitement

- **Possible à domicile**
- **Bien s'hydrater**
- **Ne pas être à jeun**

Traitement

- Possible à domicile
- Bien s'hydrater
- Ne pas être à jeun
- Aspégic la veille si difficile



Traitement

- **Possible à domicile**
- **Bien s'hydrater**
- **Ne pas être à jeun**
- **Aspégic la veille si difficile**
- **Développer réseau veineux**



Traitement

- **Possible à domicile**
- **Bien s'hydrater**
- **Ne pas être à jeun**
- **Aspégic la veille si difficile**
- **Développer réseau veineux**
- **Inhibiteur Pompe à Protons**



Traitement

- Possible à domicile
- Bien s'hydrater
- Ne pas être à jeun
- Aspégic la veille si difficile
- Développer réseau veineux
- Inhibiteur Pompe à Protons
- Exjade : phase 3 en cours



Messages aux patients



Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild *HFE* hemochromatosis

Edouard Bardou-Jacquet^{1,2,*}, Jeff Morcet³, Ghislain Manet³, Fabrice Lainé^{1,3}, Michèle Perrin³, Anne-Marie Jouanolle⁶, Dominique Guyader^{1,2,4}, Romain Moirand^{1,2,4}, Jean-François Viel^{4,5}, Yves Deugnier^{1,2,3,4}

¹CHU Rennes, Service des maladies du foie, Rennes, France; ²INSERM, U991, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France; ³INSERM, CIC 1414, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France; ⁴University of Rennes 1, UFR médecine, Rennes, France; ⁵CHU Rennes, Service d'épidémiologie et de santé publique, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France; ⁶CHU Rennes, Service de génétique moléculaire, Rennes, France

Mortalité (SMR [95% CI]) en fonction de la ferritinémie initiale et principales causes de décès chez 1085 homozygotes C282Y traités pendant

8.3 ± 3.9 ans

Comparaison avec la population générale Française (INSEE)

Sur / sous mortalité

Ferritinémie (µg/l)	Globale	Maladie Cardio-vasculaire	Maladie du foie	Cancer Foie	Cancer Extra-hépatique
N - 1000	0.27 [0.12-0.54]	0.16 [0 -0.87]	0 [0-1.69]	0 [0-5.8]	0.19 [0.02-0.69]
1000 - 2000	0.81 [0.39-1.50]	0.32 [0-1.79]	0 [0-3.84]	0 [0-11.26]	0.77 [0.15-2.24]
> 2000	2.64 [1.69-3.92]	1.11 [0.12-4.01]	23.88 [13.9-38.23]	49.11 [24.48-87.9]	0.86 [0.17-2.53]

Les saignées améliorent la fatigue

Les saignées améliorent la fatigue

N'améliorent les douleurs articulaires que dans 1/3 des cas

Les saignées améliorent la fatigue

N'améliorent les douleurs articulaires que dans 1/3 des cas

Risque d'arthropathie dans l'hémochromatose

Hazard Ratios (*3531 patients vs 11794 apparentés*)

Prothèse hanche 2.38 (IC 95% 2.27-3.38)

Prothèse genou 2.14 (IC 95% 1.58-2.88)

Elmberg M, Arthritis Care & Res 2013;65:678-685



Faut-il tenir compte de la saturation?

Faut-il tenir compte de la saturation?



Clinical Gastroenterology and Hepatology

Volume 15, Issue 10, October 2017, Pages 1620-1627



Original article

Pancreas, biliary tract, and liver

Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy

Edouard Bardou-Jacquet ^{*, †, §, ¶, ☒}, Fabrice Lainé ^{*, †}, Pascal Guggenbuhl ^{§, ||, ¶}, Jeff Morcet [‡], Caroline Jézéquel ^{*},
[‡], Dominique Guyader ^{*, §}, Romain Moirand ^{*, §}, Yves Deugnier ^{*, †, §}

Faut-il tenir compte de la saturation?



Clinical Gastroenterology and Hepatology

Volume 15, Issue 10, October 2017, Pages 1620-1627



Original article

Pancreas, biliary tract, and liver

Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy

Edouard Bardou-Jacquet ^{*, †, §, ¶, ☒}, Fabrice Lainé ^{*, †}, Pascal Guggenbuhl ^{§, ||, ¶}, Jeff Morcet [‡], Caroline Jézéquel ^{*},
[‡], Dominique Guyader ^{*, §}, Romain Moirand ^{*, §}, Yves Deugnier ^{*, †, §}

Maintenir la saturation < 50% ?

Ne pas oublier l'enquête familiale

- A mener par le probant
- Epargner les papas...
- Saturation, ferritine et C282Y



Suivi Hémochromatose

Echo semestrielle seulement **ssi** fibrose sévère (F3-F4)

Suivi Hémochromatose

Echo semestrielle seulement ssi fibrose sévère (F3-F4)

Consultation annuelle par généraliste

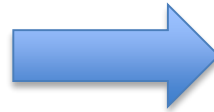
Baisse des besoins en saignées

Baisse des besoins en saignées

Attention saignement occulte

Baisse des besoins en saignées

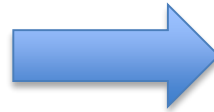
Attention saignement occulte



Dépistage cancer côlon

Baisse des besoins en saignées

Attention saignement occulte

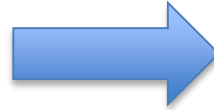


Dépistage cancer côlon

Prise de poids?

Baisse des besoins en saignées

Attention saignement occulte



Dépistage cancer côlon

Prise de poids?



Le surpoids modifie l'expression de l'hémochromatose

Decreased Iron Burden in Overweight C282Y Homozygous Women: Putative Role of Increased Hepcidin Production

Romain Desgrippes,¹ Fabrice Lainé,² Jeff Morcet,² Michèle Perrin,² Ghislain Manet,² Caroline Jezequel,¹ Edouard Bardou-Jacquet,^{1,2} Martine Ropert,³ and Yves Deugnier^{1,2,4}

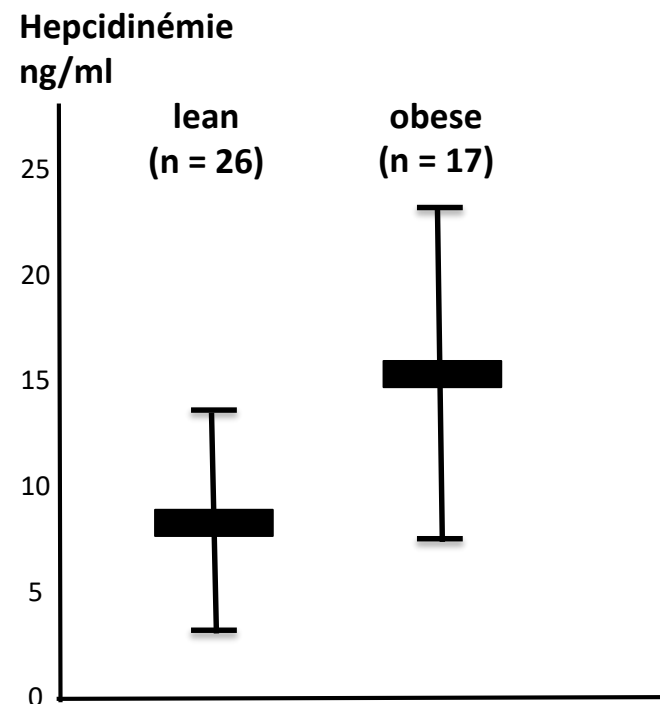
Chez les femmes : un BMI >28 kg/m² est associé à une charge en fer (nombre de grammes de fer soustrait) plus faible.

Decreased Iron Burden in Overweight C282Y Homozygous Women: Putative Role of Increased Hepcidin Production

Romain Desgrippes,¹ Fabrice Lainé,² Jeff Morcet,² Michèle Perrin,² Ghislain Manet,² Caroline Jezequel,¹ Edouard Bardou-Jacquet,^{1,2} Martine Ropert,³ and Yves Deugnier^{1,2,4}

Chez les femmes : un BMI >28 kg/m² est associé à une charge en fer (nombre de grammes de fer soustrait) plus faible.

En lien avec une production plus importante d'hepcidine



Phenotypic expression in detected C282Y homozygous women depends on body mass index

Fabrice Lainé^{1,*}, Anne-Marie Jouannolle², Jeff Morcet¹, Alain Brigand³, Michel Pouchard⁴, Bernard Lafraisse⁵, Jean Mosser⁶, Véronique David^{2,6}, Yves Deugnier^{1,7}

Table 3
Main clinical and biochemical data for the 57 homozygous women according to disease expression

Variable	Non-expressing homozygotes, n = 26	Expressing homozygotes, n = 31	P value
Demographic and biometric data			
Age (years)	44.2 (8.3)	45.9 (8.8)	0.46
Body mass index (kg/m ²)	25.9 (5.45)	22.4 (2.5)	0.003
Waist circumference (cm)	80.9 (11.5)	73.9 (9.0)	0.02
Abdominal obesity ^a	6 (27.3)	1 (4.0)	0.04
Gynaecological features			
Number of children ^a	2.0 (1.4)	2.4 (1.3)	0.28
Menopause ^a	4 (15.3)	7 (22.6)	0.49
Contraception			
None ^a	12 (46.1)	15 (48.4)	0.35
Oral contraception ^a	6 (23.1)	11 (35.5)	
Intrauterine device ^a	8 (30.8)	5 (16.1)	
Blood donation	9 (36.0)	5 (16.7)	0.10
Iron parameters			
Iron (μmol/l)	16.0 (8.0)	30.7 (8.2)	<0.0001
Transferrin (g/l)	2.41 (0.57)	1.82 (0.39)	<0.0001
Transferrin saturation (%)	29.0 (13.5)	68.2 (17.5)	<0.0001
Ferritin (μg/l)	72.2 (111)	170.1 (112)	0.003
Blood cell count			
Hemoglobin (g/l)	129.1 (13.6)	139.0 (6.6)	0.0009
Red cell count (giga/dl)	4.22 (0.24)	4.25 (0.22)	0.67
Mean globular volume (fl)	90.6 (7.0)	95.7 (3.5)	0.0008
Leukocytes (giga/l)	6.47 (1.19)	6.46 (1.45)	0.99
Liver tests and glycemia			
ALT (xULN)	0.48 (0.2)	0.42 (0.2)	0.27
GGT (n < 50 IU/L)	23 (14)	26 (12)	0.41
Glycemia (mmol/l)	5.17 (0.51)	5.05 (0.56)	0.42

Non-expression is defined as transferrin saturation levels <45%. Values are given as mean (SD) unless otherwise indicated. ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; ULN, upper limit of normal.

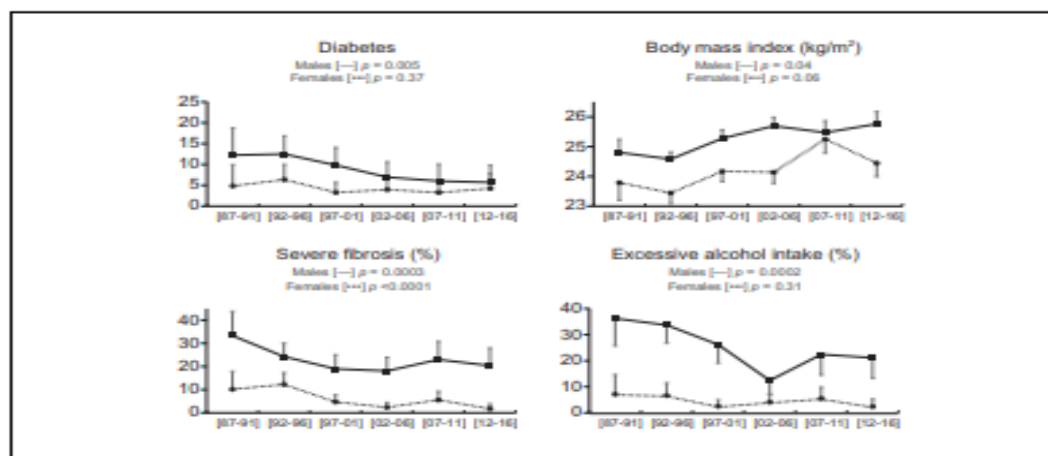
^a Values are expressed as number (percentage).



Reduced phenotypic expression in genetic hemochromatosis with time: Role of exposure to non-genetic modifiers

Yves Deugnier^{1,2,3,4,*}, Jeff Morcet⁴, Fabrice Lainé^{1,4}, Houda Hamdi-Roze⁵, Anne-Sophie Bollard¹, Dominique Guyader^{1,3}, Romain Moirand^{1,3}, Edouard Bardou-Jacquet^{1,2,3}

Graphical abstract



Highlights

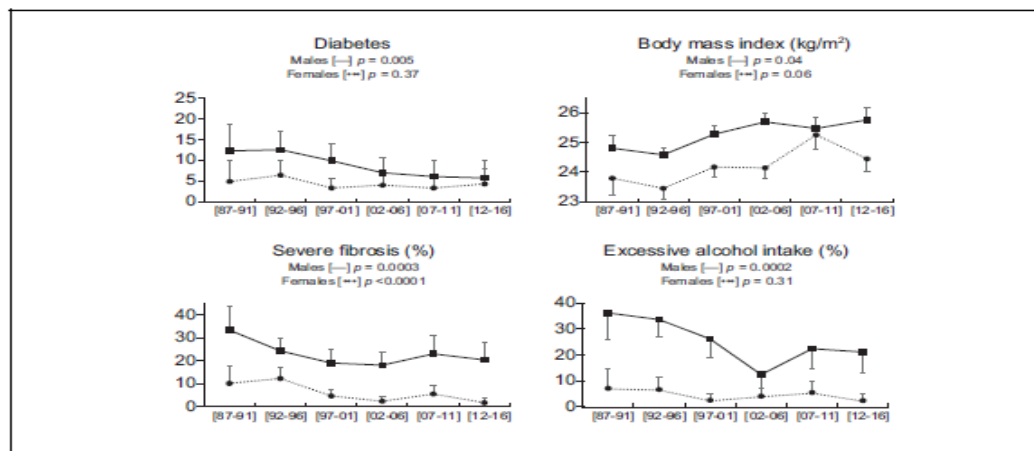
- HFE hemochromatosis has become less and less severe over the last 30 years despite older age at diagnosis.
- Chronic fatigue and distal arthralgias remain the most frequent opening symptoms.
- Reduced alcohol intake and more overweight patients may explain decreased long-term iron load in hemochromatosis.



Reduced phenotypic expression in genetic hemochromatosis with time: Role of exposure to non-genetic modifiers

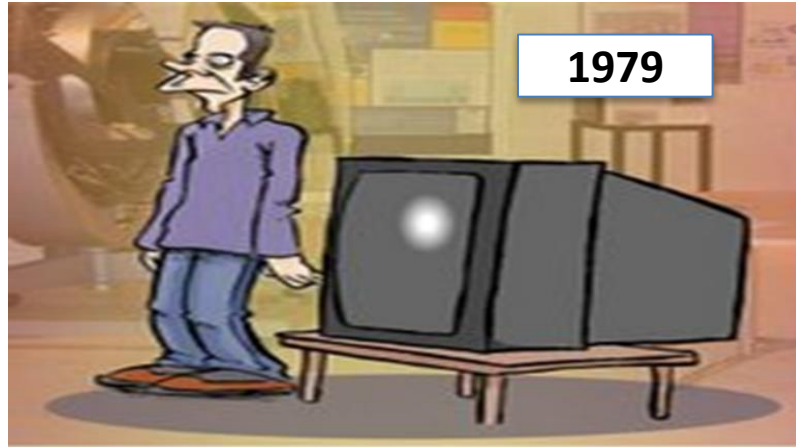
Yves Deugnier^{1,2,3,4,*}, Jeff Morcet⁴, Fabrice Lainé^{1,4}, Houda Hamdi-Roze⁵, Anne-Sophie Bollard¹, Dominique Guyader^{1,3}, Romain Moirand^{1,3}, Edouard Bardou-Jacquet^{1,2,3}

Graphical abstract



Highlights

- HFE hemochromatosis has become less and less severe over the last 30 years despite older age at diagnosis.
- Chronic fatigue and distal arthralgias remain the most frequent opening symptoms.
- Reduced alcohol intake and **more overweight patients may explain decreased long-term iron load in hemochromatosis.**



Hyperferritinémie chez un sujet métabolique

**Est-ce une hépatosidérose
dysmétabolique?**

**Est-ce une hépatosidérose
dysmétabolique?**

(Dysmetabolic Iron Overload Syndrom)

**Est-ce une hépatosidérose
dysmétabolique?**

> 1/100?

Condition 1:

Affirmer que l'hyperferritinémie est liée à l'état métabolique



Toutes les autres causes d'hyperferritinémie ont été éliminées



Toutes les autres causes d'hyperferritinémie ont été éliminées

La consommation d'alcool doit être
 ≤ 3 doses/j chez un homme
 ≤ 2 doses/j chez une femme



Toutes les autres causes d'hyperferritinémie ont été éliminées

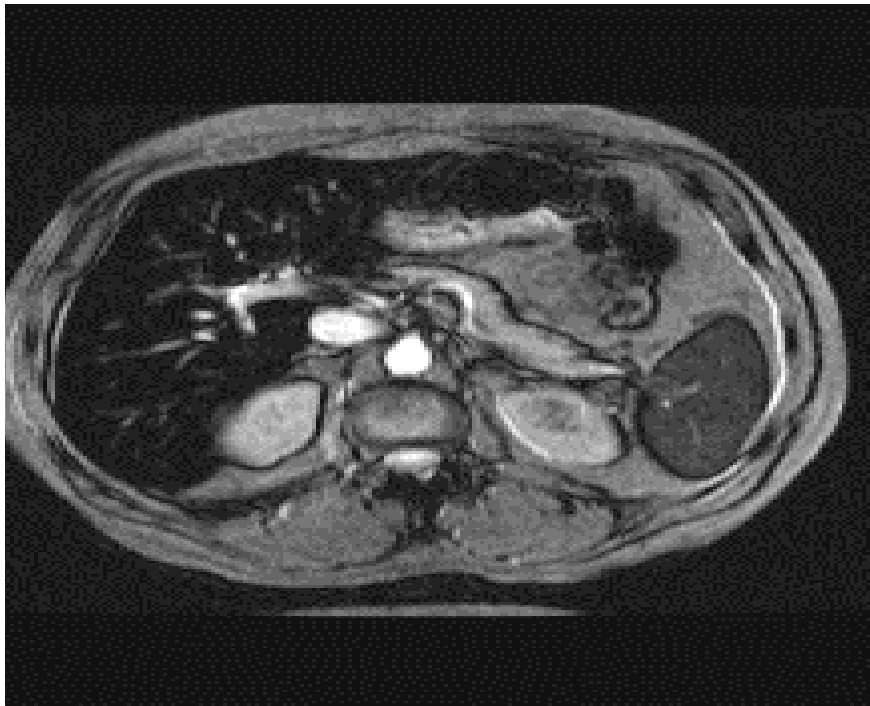
La consommation d'alcool doit être
≤ 3 doses/j chez un homme
≤ 2 doses/j chez une femme



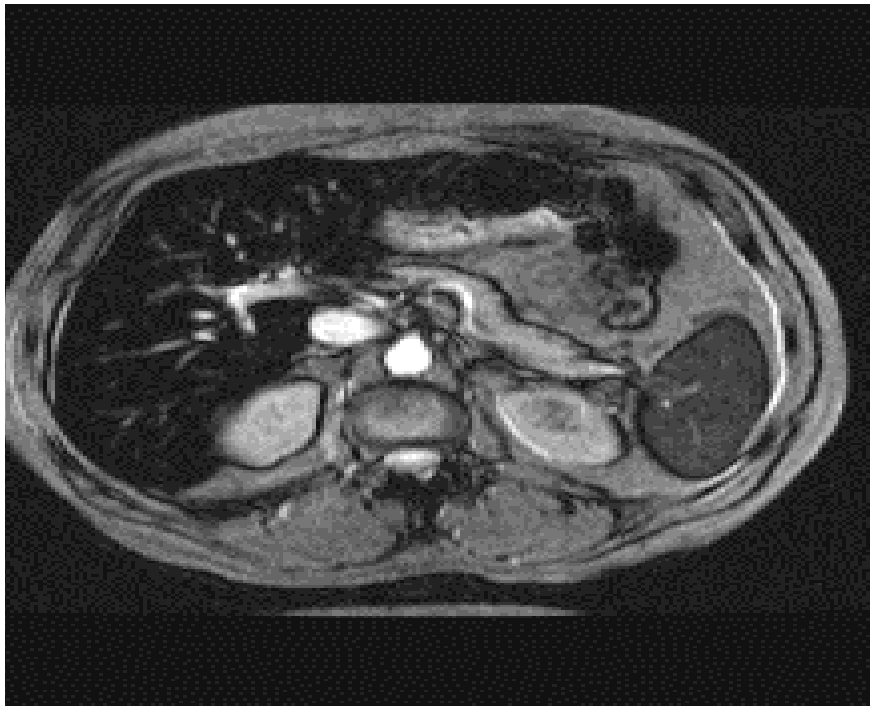
S'il existe une cytolyse toutes les causes de cytolyses NON métaboliques ont été éliminées, la cytolyse est donc rattachée à une stéatopathie

Condition 2:

**Démontrer qu'il existe une surcharge en fer
hépatique**

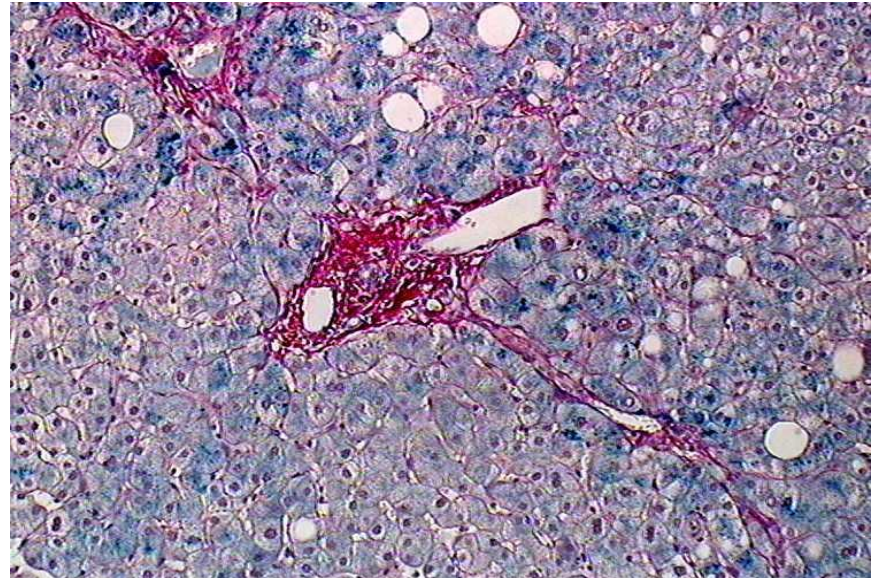


CHF IRM > 40 $\mu\text{mol/g}$



CHF IRM > 40 $\mu\text{mol/g}$

CHF Histologique > 40 $\mu\text{mol/g}$



*Deugnier Y & Turlin B, Sem Liv Dis 2011
Gandon Y et al, Lancet 2002*

Que sait-on sur le DIOS?

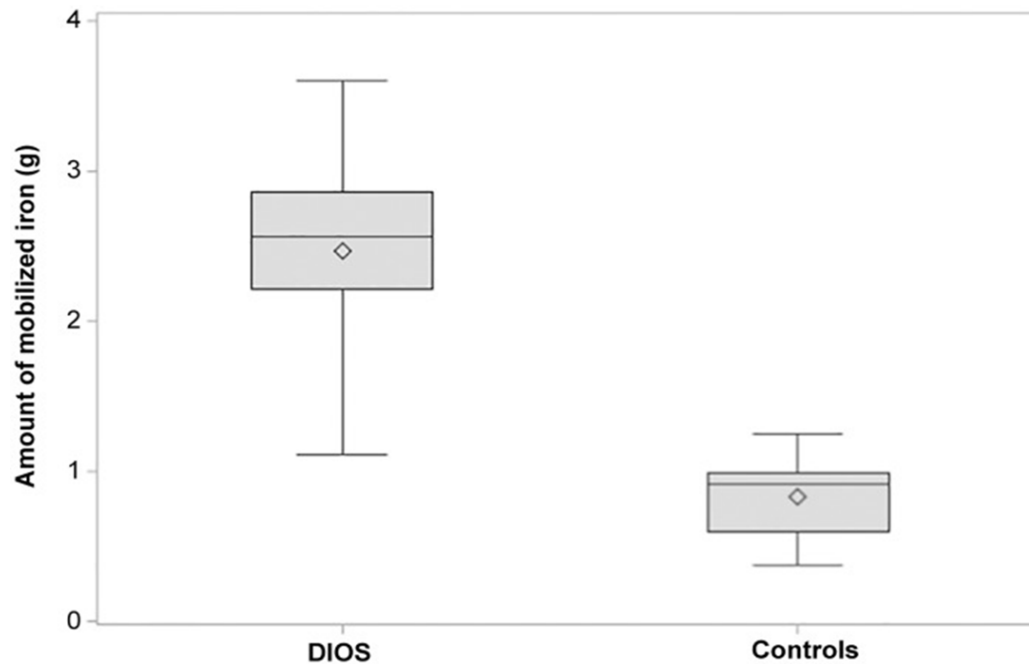


La surcharge en fer est réelle

RESEARCH ARTICLE

Both Hepatic and Body Iron Stores Are Increased in Dysmetabolic Iron Overload Syndrome. A Case-Control Study

Caroline Jézéquel^{1,2*}, Fabrice Lainé^{1,2}, Bruno Laviolle^{2,3}, Anita Kiani^{2,4},
Edouard Bardou-Jacquet^{1,2,5}, Yves Deugnier^{1,2,3}





La surcharge en fer est réelle



La surcharge reste modérée



La surcharge en fer est réelle



La surcharge reste modérée : CHF < 150 $\mu\text{mol/g}$



La surcharge en fer est réelle



**La surcharge reste modérée : CHF < 150 μ mol/g
< 3 g de fer soustrait**



La surcharge en fer est réelle



La surcharge reste modérée



La surcharge reste régulée



Journal of Hepatology 50 (2009) 1219–1225

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin[☆]

Marc Ruivard^{1,*}, Fabrice Lainé², Tomas Ganz^{3,8}, Gordana Olbina⁸, Mark Westerman⁸,
Elizabeta Nemeth^{3,8}, Mathieu Rambeau⁴, André Mazur⁴, Laurent Gerbaud⁵,
Valérie Tournilhac¹, Armand Abergel⁵, Pierre Philippe¹,
Yves Deugnier^{2,3,4,5,6,7}, Charles Coudray^{4,†}

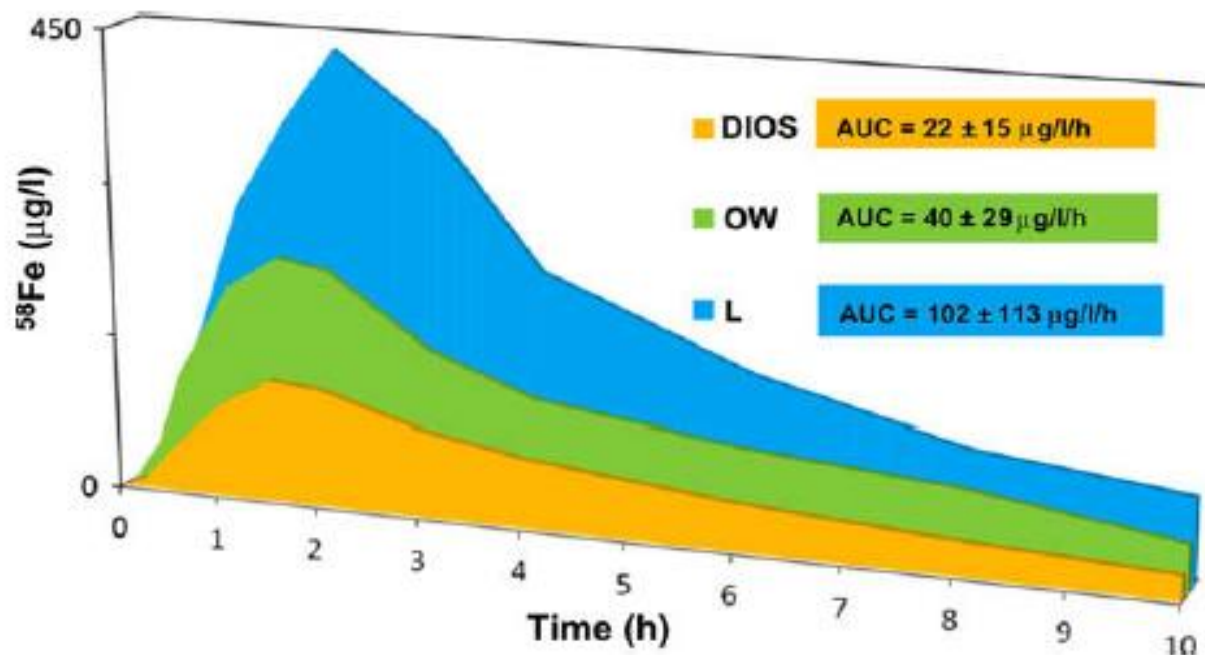
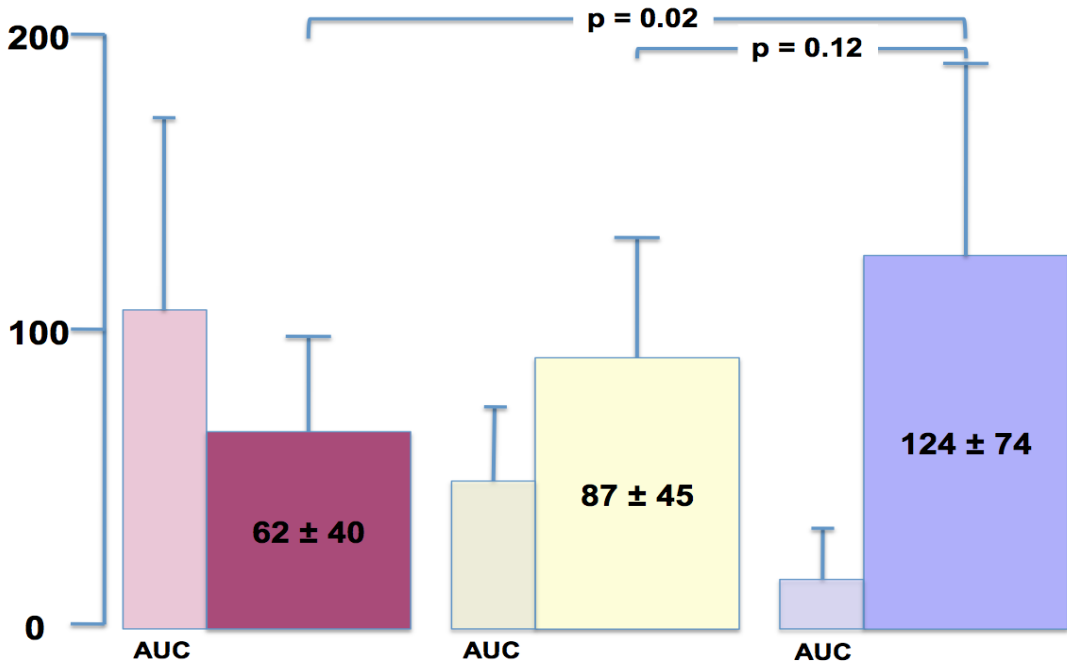


Fig. 1. Intestinal iron absorption evaluated by the area under the curve (AUC) of ^{58}Fe given by oral route in patients with insulin resistance iron overload (DIOS), overweight (OW) controls and lean (L) controls. Results are expressed as means \pm SD. Differences between DIOS patients and controls were significant ($p < 0.01$ for DIOS vs L and $p < 0.05$ for DIOS vs OW).

Témoins sans surpoids
Témoins avec surpoids
Patients avec HSD

Dosage sérique de l'hepcidine
(ng / ml - m ± ds)





La surcharge en fer est réelle



La surcharge reste modérée



La surcharge reste régulée



La surcharge est associée dans 50% des cas à une stéatopathie



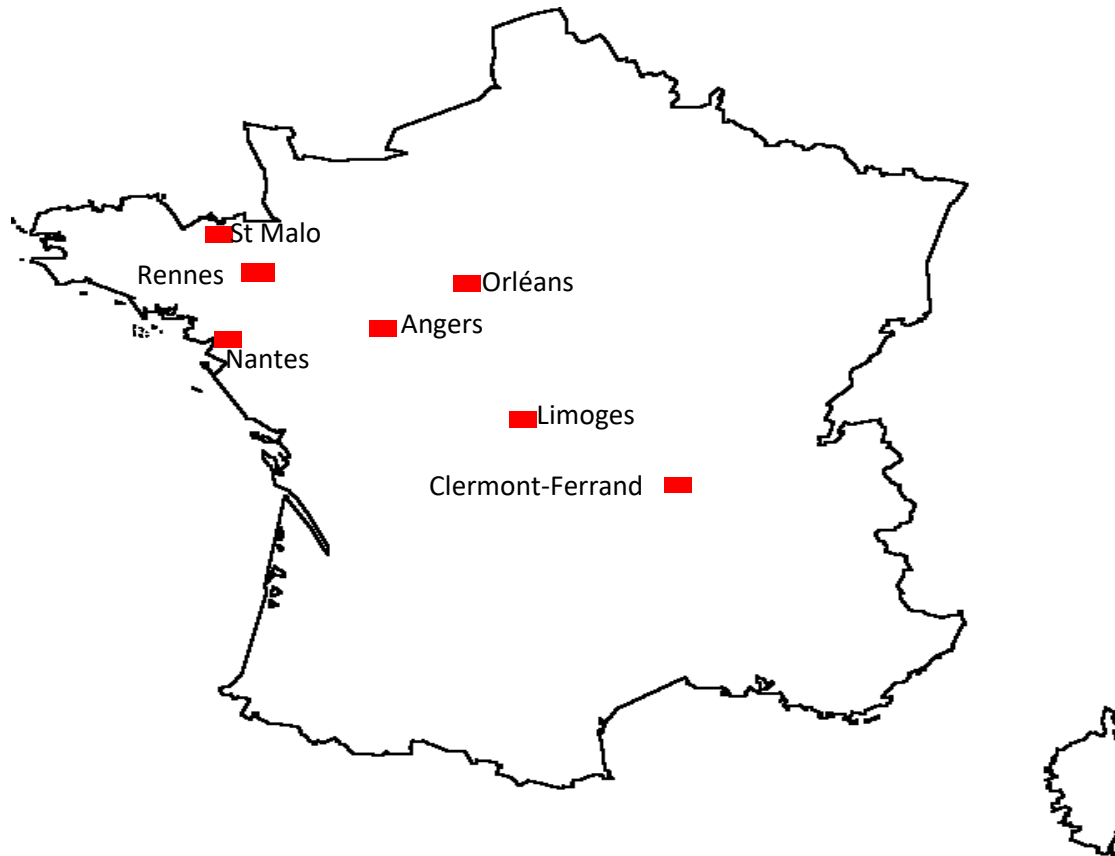
Faut-il saigner les DIOS?

Metabolic and Hepatic Effects of Bloodletting in Dysmetabolic Iron Overload Syndrome: A Randomized Controlled Study in 274 Patients

Fabrice Lainé,¹⁻³ Marc Ruivard,⁴ Véronique Loustaud-Ratti,⁵ Fabrice Bonnet,^{1,6,7} Paul Calès,⁸ Edouard Bardou-Jacquet,^{1-3,7} Sylvie Sacher-Huvelin,⁹ Xavier Causse,¹⁰ Christine Beusnel,¹¹ Alain Renault,^{1,7} Eric Bellissant,^{1,7} and Yves Deugnier,^{1,7} Study Group*

Effets métaboliques et hépatiques des saignées dans l'HSD

Etude contrôlée, randomisée



Rationnel

La déplétion martiale par saignées pourrait améliorer l'insulino-sensibilité des patients atteints de DIOS

¹ Fernandez-Real JM, *Diabetes Care* 1998 - ² Fumeron F, *Diabetes Care* 2006 - ³ Moirand R, *Lancet* 1997 - Mendler MH, *Gastroenterology* 1999 - Jezequel C, *PloS One* 2015 - ⁴ Fernandez-Real JM, *Diabetes Care* 2015

Rationnel

**La déplétion martiale par saignées pourrait améliorer l'insulino-sensibilité
des patients atteints de DIOS**

Critère de Jugement Principal

Glycémie à 1 an

¹ Fernandez-Real JM, Diabetes Care 1998 - ² Fumeron F, Diabetes Care 2006 - ³ Moirand R, Lancet 1997 - Mendler MH, Gastroenterology 1999 - Jezequel C, PloS One 2015 - ⁴ Fernandez-Real JM, Diabetes Care 2015

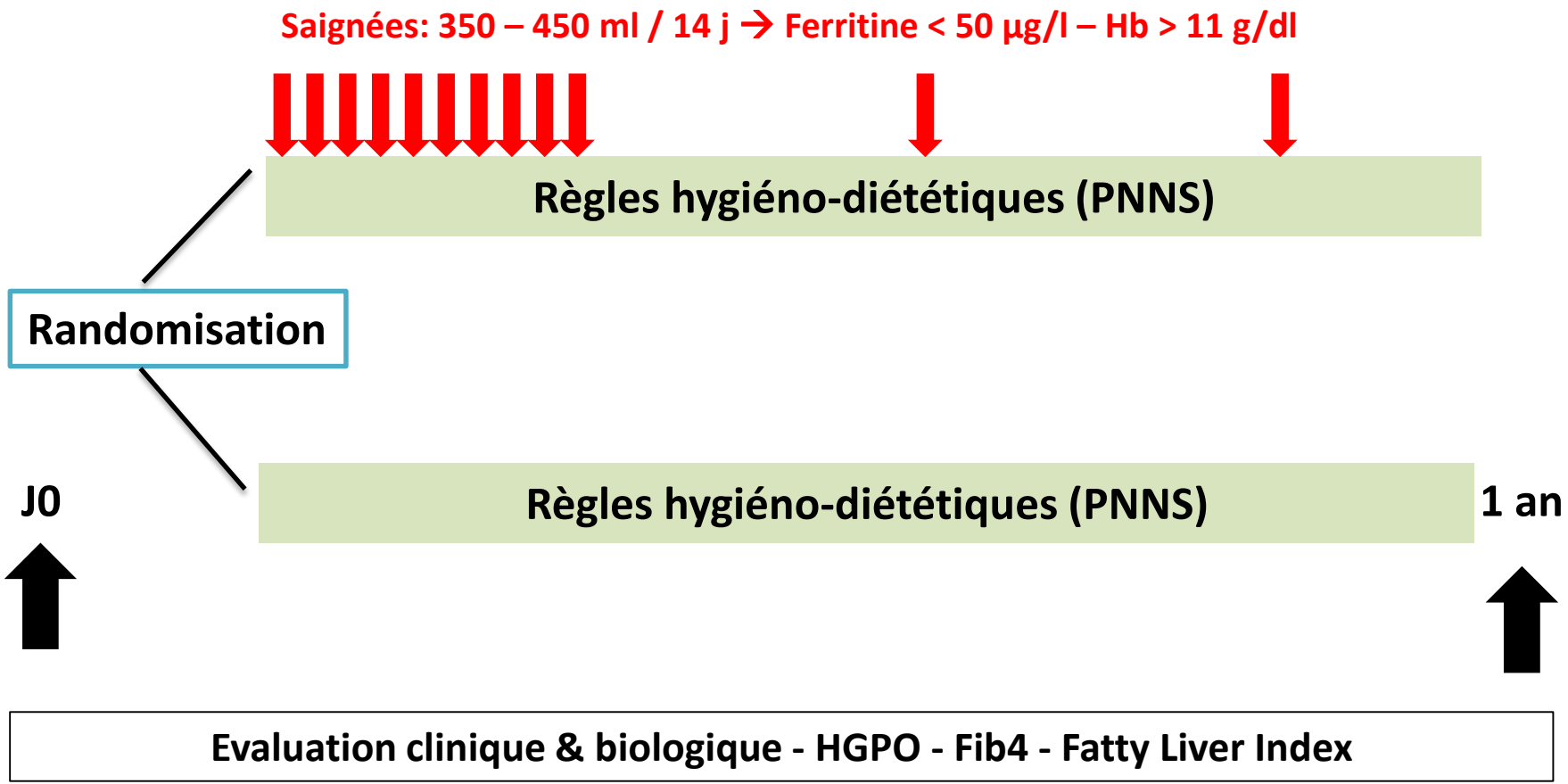
Critères d'inclusion

- **Hyperferritinémie**
- **Au moins 1 des éléments suivants:**
 - IMC > 25 kg/m²
 - Tour de taille > 93 cm (F: > 80 cm)
 - TA ≥ 130 – 85 mmHg ou TT antihypertenseur
 - Glycémie > 5.6 et < 7 mmol/l
 - Triglycérides > 1.7 mmol/l ou Hypolipémiant
 - HDL cholestérol < 1.03 mmol/l (F: < 1.29)
- **CHF IRM > 50 µmol/g**

Critères de non inclusion

- Alcool > 30 g/j (F: > 20 g/j)
- Cytolyse non liée à une stéatopathie
- **Diabète**

Schéma





Guides du programme national nutrition santé

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 ($\mu\text{U/mL}$)	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

TABLE 1. Baseline Characteristics of Trial Population

	Iron-Depleted (n = 146)	Control (n = 128)	P
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 ($\mu\text{U/mL}$)	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



TABLE 1. Baseline Characteristics of Trial Population

	Iron-Depleted (n = 146)	Control (n = 128)	P
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 ($\mu\text{U/mL}$)	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

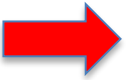


TABLE 1. Baseline Characteristics of Trial Population

	Iron-Depleted (n = 146)	Control (n = 128)	P
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 ($\mu\text{U/mL}$)	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



TABLE 1. Baseline Characteristics of Trial Population

	Iron-Depleted (n = 146)	Control (n = 128)	P
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 ($\mu\text{U/mL}$)	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

**Groupe « saignées »
(n = 145)**

Ferritine ($\mu\text{g/l}$)
 792 ± 290

12 ± 4 saignées

62 ± 37

2 ± 1 saignées
[n = 91 – 62%]

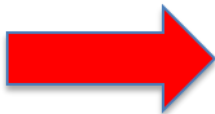
71 ± 48

**Groupe « RHD »
(n = 122)**

Ferritine ($\mu\text{g/l}$)
 788 ± 290

733 ± 277

--- p < 0.0001 ---



Résultats

**Groupe « saignées »
(n = 145)**

Ferritine (µg/l)
792 ± 290

12 ± 4 saignées

62 ± 37

2 ± 1 saignées
[n = 91 – 62%]

71 ± 48

--- p < 0.0001 ---

**Groupe « RHD »
(n = 122)**

Ferritine (µg/l)
788 ± 290

733 ± 277

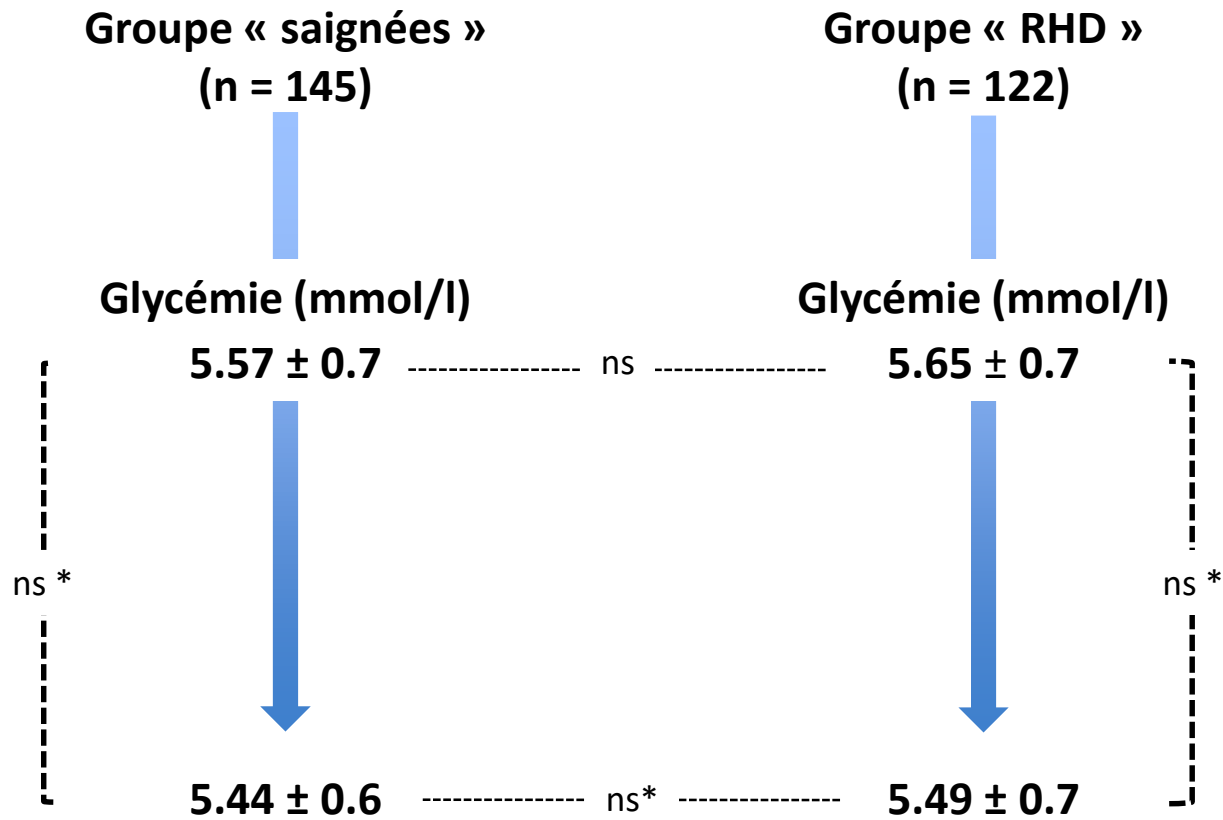
--- p < 0.0001 ---



Asthénie: 25.3%

Asthénie: 2.3%

Résultats



* Après ajustement sur la perte de poids

Résultats

Groupe « saignées »
(n = 145)

Groupe « RHD »
(n = 122)

Glycémie (mmol/l)

Glycémie (mmol/l)

5.57 ± 0.7

5.65 ± 0.7

ns

ns *

ns *

5.44 ± 0.6

5.49 ± 0.7

ns*

IMC (Δ %)

+ 0.5

p = 0.03

- 0.6

* Après ajustement sur la perte de poids

Résultats

Groupe « saignées »
(n = 145)

Groupe « RHD »
(n = 122)

Glycémie (mmol/l)

Glycémie (mmol/l)

5.57 ± 0.7

5.65 ± 0.7

ns

ns *

ns *



5.44 ± 0.6

5.49 ± 0.7

ns*

IMC (Δ %)

+ 0.5

p = 0.03

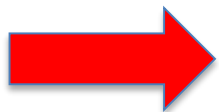
- 0.6

HOMA (Δ)

+ 0.42

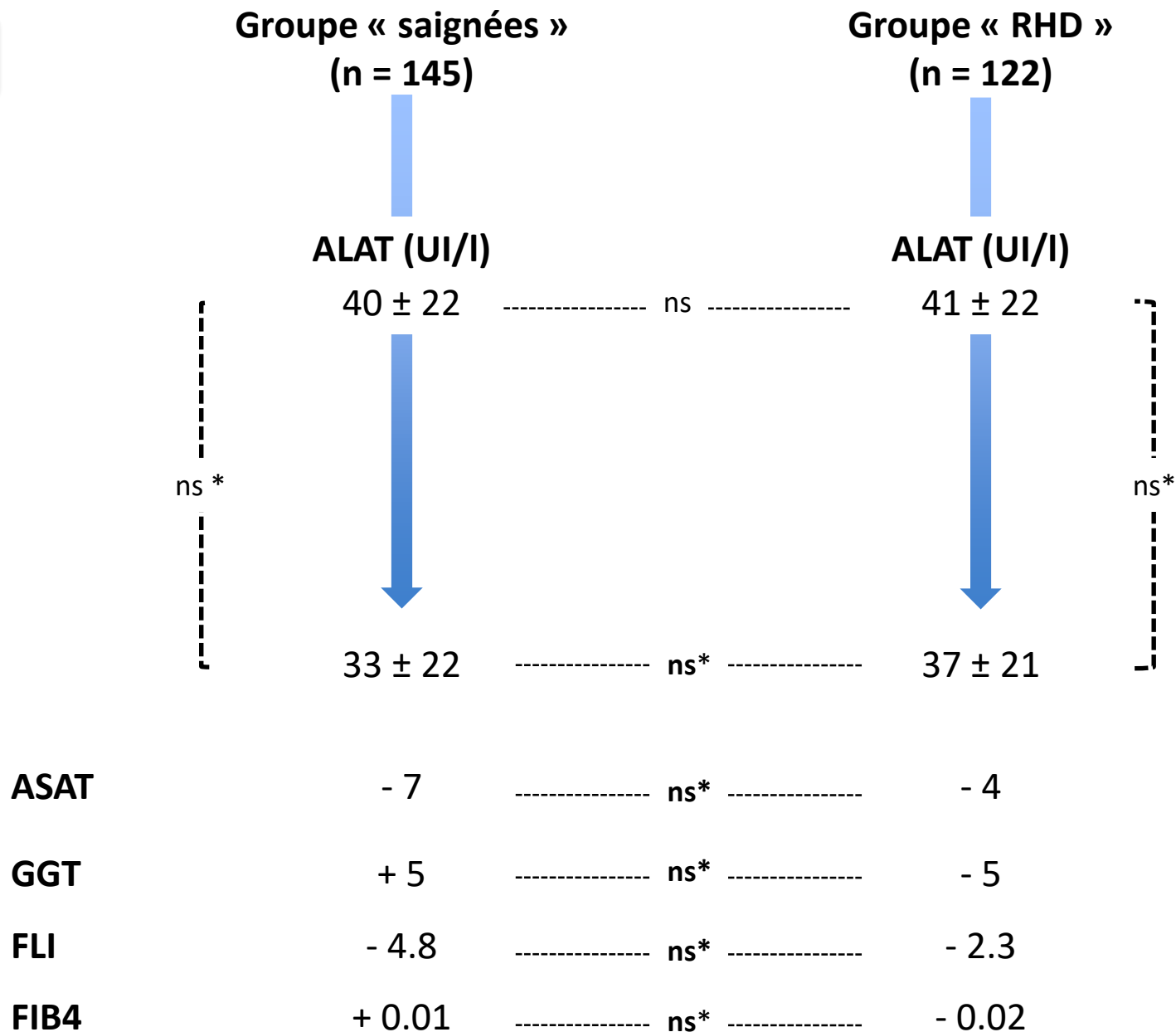
p = 0.004*

- 0.18



* Après ajustement sur la perte de poids

Résultats



* Après ajustement sur la perte de poids

Conclusion

Les saignées

Conclusion

Les saignées

- **Entraînent une prise de poids modérée mais significative**

Conclusion

Les saignées

- **Entraînent une prise de poids modérée mais significative**
- **Aggravent l'insulino-résistance**

Conclusion

Les saignées

- **Entraînent une prise de poids modérée mais significative**
- **Aggravent l'insulino-résistance**
- **Sont souvent responsables d'asthénie**

Conclusion

Les saignées

- **Entraînent une prise de poids modérée mais significative**
- **Aggravent l'insulino-résistance**
- **Sont souvent responsables d'asthénie**
- **Sont sans effets métaboliques ou hépatiques positifs**

The Impact of Phlebotomy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective, Randomized, Controlled Trial

Leon A. Adams,^{1,2} Darrell H. Crawford,^{3,4} Katherine Stuart,⁴ Michael J. House,⁵ Timothy G. St. Pierre,⁵ Malcolm Webb,⁶ Helena L.I. Ching,² Jenny Kava,⁷ Michael Bynevelt,⁸ Gerry C. MacQuillan,^{1,2} George Garas,^{1,2} Oyekoya T. Ayonrinde,^{7,9,10} Trevor A. Mori,¹ Kevin D. Croft,¹ Xianwa Niu,¹ Gary P. Jeffrey,^{1,2} and John K. Olynyk^{7,9,10}


The Impact of Phlebotomy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective, Randomized, Controlled Trial

Leon A. Adams,^{1,2} Da
Malcolm Webb,⁶ Helena
Oyekoya T. Ayonri

Iron is implicated in the pathogenesis of liver injury and insulin resistance (IR) and thus phlebotomy has been proposed as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). We performed a prospective 6-month randomized, controlled trial examining the impact of phlebotomy on the background of lifestyle advice in patients with NAFLD. Primary endpoints were hepatic steatosis (HS; quantified by magnetic resonance imaging) and liver injury (determined by alanine aminotransaminase [ALT] and cytokeratin-18 [CK-18]). Secondary endpoints included insulin resistance measured by the insulin sensitivity index (ISI) and homeostasis model of assessment (HOMA), and systemic lipid peroxidation determined by plasma F2-isoprostane levels. A total of 74 subjects were randomized (33 phlebotomy and 41 control). The phlebotomy group underwent a median (range) of 7 (1-19) venesection sessions and had a significantly greater reduction in ferritin levels over 6 months, compared to controls (-148 ± 114 vs. -38 ± 89 ng/mL; $P < 0.001$). At 6 months, there was no difference between phlebotomy and control groups in HS (17.7% vs. 15.5%; $P = 0.4$), serum ALT (36 vs. 46 IU/L; $P = 0.4$), or CK-18 levels (175 vs. 196 U/L; $P = 0.9$). Similarly, there was no difference in end-of-study ISI (2.5 vs. 2.7; $P = 0.9$), HOMA (3.2 vs. 3.2; $P = 0.6$), or F2-isoprostane levels (1,332 vs. 1,190 pmmol/L; $P = 0.6$) between phlebotomy and control groups. No differences in any endpoint were noted in patients with hyperferritinemia at baseline. Among patients undergoing phlebotomy, there was no correlation between number of phlebotomy sessions and change in HS, liver injury, or IR from baseline to end of study. **Conclusion:** Reduction in ferritin by phlebotomy does not improve liver enzymes, hepatic fat, or IR in subjects with NAFLD. (HEPATOLOGY 2015;61:1555-1564)

Original Article

Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease


Arvind R. Murali,^{1,2}  Ashutosh Gupta³ and Kyle Brown^{1,2,4}

Original Article

Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease

Arvind R. Murakami

Conclusions: Phlebotomy does not bring about significant improvement in indices of insulin resistance, liver enzymes, or liver histology in patients with DIOS and/or NAFLD compared to lifestyle changes alone. Current evidence does not support the use of phlebotomy in patients with DIOS or NAFLD.

 BMI

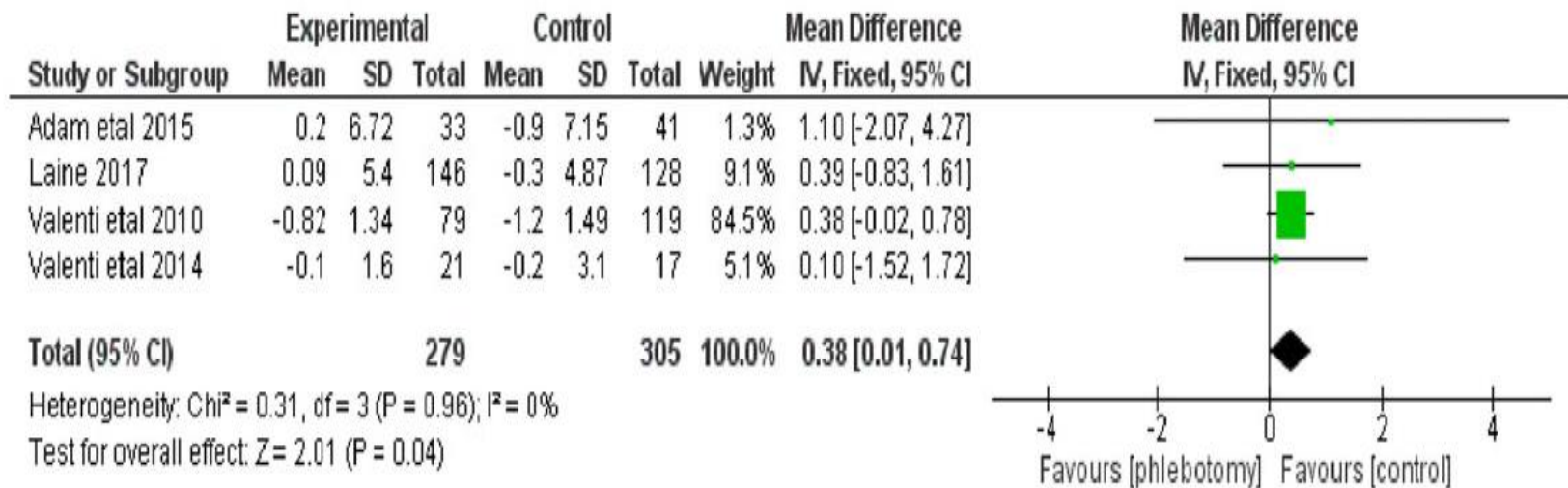


Figure 4 Forest plot comparing iron depletion to lifestyle changes alone in the change in body mass index (BMI) in patients with dysmetabolic iron overload syndrome and/or and non-alcoholic fatty liver disease.

Faut-il saigner les DIOS?

Faut-il saigner les DIOS?



NON

DOMAINE CONCERNÉ
Thérapeutique**DEGRÉ D'INNOVATION**
Important**AVANCEMENT**
Validé**IMPACT PATIENT**
★★★★★**IMPACT SOIN**
Important**INTÉRÊT**
★★★★★**ARRIVÉE DANS LA
PRATIQUE**
Immédiat**RÉDACTEUR**
PROFESSEUR
CHRISTINE SILVAIN**À LA UNE** 22/05/2017

Au revoir aux saignées !

La surcharge en fer associée au syndrome métabolique (DIOS) est dans la population générale une cause fréquente d'hyperferritinémie qui est détectée chez près d'un tiers des patients ayant une atteinte hépatique à type de stéatose non alcoolique (NAFLD) associée à un syndrome métabolique et pour laquelle on ne trouve pas de cause de la surcharge en fer. DIOS et NAFLD partagent la même origine qui est l'insulino-résistance et 10% des patients DIOS ont un diabète de type 2. Le rôle de l'excès de fer dans la survenue ou l'aggravation de l'insulino-résistance et ensuite de la survenue de diabète et de la NAFLD reste débattu. Des études épidémiologiques ont montré que des ferritinémies élevées étaient associées à un risque plus élevé de diabète de type 2 et étaient corrélées à l'insulinémie et à la glycémie. Certaines études ont montré que la réduction du stock de fer par les saignées était associée à une diminution de l'insulino-résistance mais cela n'a pas été confirmé dans des études plus récentes.

L'étude de Lainé et al est une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique française qui a étudié chez des 146 patients DIOS avec une surcharge en fer hépatique bien définie si les saignées associées aux conseils hygiéno-diététiques pour maintenir pendant un une ferritinémie < 50 μ g/L pouvaient améliorer l'insulino-

Adios DIOS

Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) is defined by an excess of tissue iron in patients with metabolic syndrome and no other reason for iron accumulation. Iron depletion might be beneficial in this frequent clinical situation by decreasing insulin resistance. Lainé et al. randomized 274 nondiabetic patients with DIOS and hepatic iron overload to have venesections or not have venesections. After 1 year of iron depletion, there were no improvements in liver tests, the Fatty Liver Index, nor the fibrosis-4 score. Moreover, iron depletion was associated with weight gain, worsening of insulin resistance, and fatigue. This large, randomized study with a homogenous group of patients demonstrates that bloodletting does not improve the metabolic features of patients with DIOS. (HEPATOLOGY 2017;65:465-474)

À LA UNE 22/05/2017

Au revoir aux saignées !

La surcharge en fer associée au syndrome métabo dans la population générale une cause fréquente d' hépatique à type de stéatose non alcoolique (NAFLI syndrome métabolique et pour laquelle on ne trouve la surcharge en fer. DIOS et NAFLD partagent la n est l'insulino résistance et 10% des patients DIOS o type 2. Le rôle de l'excès de fer dans la survenue ou l'insulino-résistance et ensuite de la survenue de NAFLD reste débattu. Des études épidémiologiques des ferritinémies élevées étaient associées à un r de diabète de type 2 et étaient corrélées à l'ins glycémie. Certaines études ont montré que la réduc fer par les saignées était associée à une diminuti résistance mais cela n'a pas été confirmé dans i récentes.

L'étude de Lainé et al est une étude prospecti ouverte, multicentrique française qui a étudié chez i DIOS avec une surcharge en fer hépatique bie saignées associées aux conseils hygiéno-diététique pendant un une ferritinémie < 50 µg/L pouvaient am

DOMAINE CONCERNÉ
Thérapeutique

DEGRÉ D'INNOVATION
Important

AVANCEMENT
Validé

IMPACT PATIENT
★★★★★

IMPACT SOIN
Important

INTÉRÊT
★★★★★

ARRIVÉE DANS LA
PRATIQUE
Immédiat

RÉDACTEUR
PROFESSEUR
CHRISTINE SILVAIN



Quelle prise en charge du DIOS?

Informer

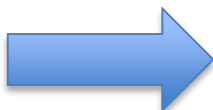
Informer



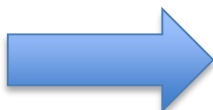
Risques métaboliques: Diabète



Informer



Risques métaboliques: Diabète



Risques hépatiques: Fibrose



Motiver



Proposer des objectifs raisonnables

Motiver



Proposer des objectifs raisonnables

Abandonner poids idéal

Motiver



Proposer des objectifs raisonnables

Abandonner poids idéal



Effets positifs rapides des règles hygièno-diététiques

Comparaison des variations biologiques entre J0 et M12

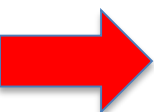
Sous groupe des 63 patients ayant perdu ≥ 1 kg

Paramètres	Saignées (n=31)	Règles HD (n=32)	P
Glycémie (mmol/l)	-0.25 (0.38) - p=0.0008	-0.21 (0.38) - p=0.0025	0.70
Insuline	-0.85 (6.6) - p=0.23	-2.17 (4.8) - p=0.03	0.37
HOMA	-0.32 (1.6) - p=0.11	-0.64 (1.32) - p=0.009	0.40
HDL-C (mmol/L)	0.12 (0.16) - p=0.0001	0.03 (0.17) - p=0.46	0.02
LDL-C (mmol/L)	-0.15 (0.54) - p=0.018	-0.58 (0.61) - p<0.0001	<0.01
Triglycérides (mmol/L)	-0.38 (0.51) - p=0.0003	-0.14 (0.57) - p=0.14	0.20
Gamma GT (IU/L)	-12 (27) - p =0.0004	-18 (28) - p<0.0001	0.37
ALAT (IU/L)	-14 (17) - p<0.0001	-12 (17) - p<0.0001	0.65
Ferritine ($\mu\text{g/L}$)	-678 (226) - p<0.001	-121 (190) - p=0.0004	< 0.0001

Comparaison des variations biologiques entre J0 et M12

Sous groupe des 63 patients ayant perdu ≥ 1 kg

Paramètres	Saignées (n=31)	Règles HD (n=32)	P
Glycémie (mmol/l)	-0.25 (0.38) - p=0.0008	-0.21 (0.38) - p=0.0025	0.70
Insuline	-0.85 (6.6) - p=0.23	-2.17 (4.8) - p=0.03	0.37
HOMA	-0.32 (1.6) - p=0.11	-0.64 (1.32) - p=0.009	0.40
HDL-C (mmol/L)	0.12 (0.16) - p=0.0001	0.03 (0.17) - p=0.46	0.02
LDL-C (mmol/L)	-0.15 (0.54) - p=0.018	-0.58 (0.61) - p<0.0001	<0.01
Triglycérides (mmol/L)	-0.38 (0.51) - p=0.0003	-0.14 (0.57) - p=0.14	0.20
Gamma GT (IU/L)	-12 (27) - p =0.0004	-18 (28) - p<0.0001	0.37
ALAT (IU/L)	-14 (17) - p<0.0001	-12 (17) - p<0.0001	0.65
Ferritine ($\mu\text{g/L}$)	-678 (226) - p<0.001	-121 (190) - p=0.0004	< 0.0001



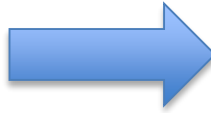
Positiver

Perdre du poids



Positiver

~~Perdre du poids~~

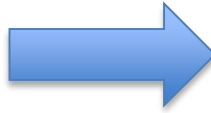


Gagner du muscle



Positiver

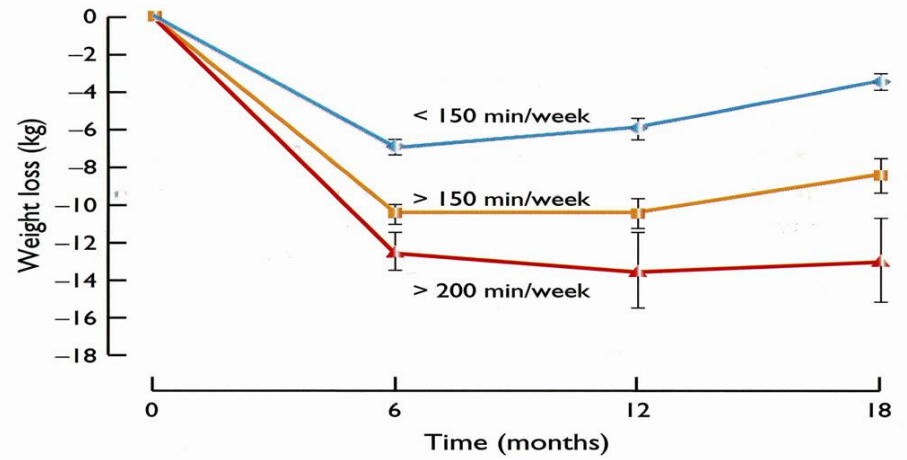
~~Perdre du poids~~



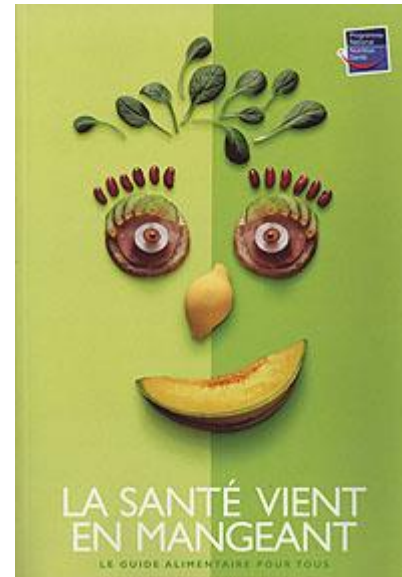
Gagner du muscle



30 minutes/jour d'activité physique



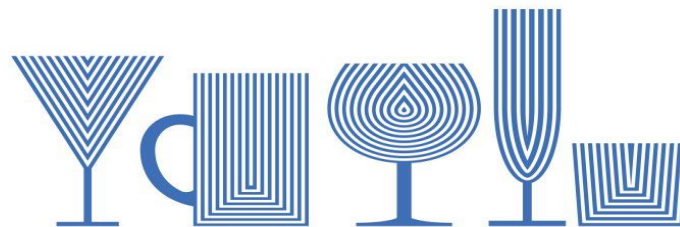
Alimentation équilibrée



5 doses d'alcool max/semaine

**Pour votre santé,
l'alcool c'est
maximum
2 verres par jour
et pas tous
les jours.**

Parlez-en à
votre médecin



C 0 980 980 930
ALCOOL INFO SERVICE.FR
575 SE 843 16 APPEL NUMÉRIQUE ET NON GÉOGR.



Quel suivi ?

Surveiller

Si fibrose : suivi échographique semestriel

Surveiller

Ferritine, Bilan hépatique et glycémie 1 fois/an

Surveiller

Ferritine, Bilan hépatique et glycémie 1 fois/an

 Si ferritine devient > 1000 :

- Alcool
- Fibrose
- Diabète



Surveiller

Ferritine, Bilan hépatique et glycémie 1 fois/an

Si ferritine devient > 1000 :

- **Alcool**
- **Fibrose**
- **Diabète**



Si ferritine se majore en dehors des causes précédentes: savoir refaire IRM

Surveiller

Ferritine, Bilan hépatique et glycémie 1 fois/an

Si ferritine devient > 1000 :

- **Alcool**
- **Fibrose**
- **Diabète**



Si ferritine se majore en dehors des causes précédentes: savoir refaire IRM

Si CHF devient $> 150 \mu\text{mol/g}$: Avis centre expert

Causes rares et difficiles

**Dysmétabolique atypique :
CHF > 150**



Avis centre expert

**Dysmétabolique atypique :
CHF > 150**



Avis centre expert

(Ferroportine?)

Pas d'orientation étiologique

Pas d'orientation étiologique



**IRM hépatique
+
Avis centre expert**

Pas d'orientation étiologique



**IRM hépatique
+
Avis centre expert**



Pas de surcharge

Pas d'orientation étiologique



**IRM hépatique
+
Avis centre expert**



Pas de surcharge



**L-Ferritine
(+/- Cataracte?)**



**Maladie de Gaucher
(hépatosplénomégalie)**

Pas d'orientation étiologique



**IRM hépatique
+
Avis centre expert**



Surcharge en fer

Pas d'orientation étiologique



**IRM hépatique
+
Avis centre expert**



Surcharge en fer



**Ferroportine
(Type IV)**



**TFR2
(Type III)**



**Hémochromatose
Juvenile
(Type II)**

Conclusion

- **La démarche diagnostique devant une hyperferritinémie doit être systématique,**

- **La démarche diagnostique devant une hyperferritinémie doit être systématique,**
- **La cause la plus fréquente est le dysmétabolisme qui reste cependant un diagnostic d'exclusion, particulièrement quand l'hyperferritinémie est associée à une cytololyse,**

- **La démarche diagnostique devant une hyperferritinémie doit être systématique,**
- **La cause la plus fréquente est le dysmétabolisme qui reste cependant un diagnostic d'exclusion, particulièrement quand l'hyperferritinémie est associée à une cytolyse,**
- **Il n'y a pas d'indication à saigner les DIOS,**

- **La démarche diagnostique devant une hyperferritinémie doit être systématique,**
- **La cause la plus fréquente est le dysmétabolisme qui reste cependant un diagnostic d'exclusion, particulièrement quand l'hyperferritinémie est associée à une cytolyse,**
- **Il n'y a pas d'indication à saigner les DIOS,**
- **Mais il y a toujours indication à soigner les DIOS...**