

Hyperferritinémie et NASH: Observation commentée

Lawrence Serfaty

Service d'Hépatologie

Hôpital Saint-Antoine

UMR_938

Université Pierre&Marie Curie



Objectifs pédagogiques

- Comment confirmer le diagnostic et quelle est la place de la biopsie hépatique ?
- Faut-il évaluer la surcharge hépatique en fer et comment ?
- Quel est l'impact de la surcharge en fer sur le pronostic de la NASH ?
- Quelle est la prise en charge ?

Femme âgée de 56 ans

Découverte d'une **hyperferritinémie** à 680 ng/ml lors d'un bilan d'asthénie, confirmée sur un 2^{ème} prélèvement à 650 ng/ml

- Hypertension artérielle traitée par Cozaar
- Cholécystectomie en 2001
- Tabac: 0
- Alcool: occasionnel
- Employée de bureau
- Sédentaire

Examen clinique

- P=90 kg, Taille=165 cm, IMC=33 kg/m²
- Tour de taille = 91 cm
- TA=130/80
- Foie et rate non palpables
- Pas de signe d'hépatopathie chronique

Biologie

ASAT: 31 UI/L (N < 40)

ALAT: 38 UI/L (N < 40)

GGT: 142 UI/L (3N)

PAL: N

Plaquettes: 230 000/mm³

TP: 98 %, bilirubine 10μM/l, albumine 38 g/l

Triglycérides: 2 g/L

Cholestérol total: 2,1g/L

Glycémie à jeun: 0,90 g/L

Bilan étiologique

CRP N

Sérologies VHB/ VHC-

Auto Ac -

TSH: N

Echographie hépatique: foie hyperéchogène

Comment complétez-vous vos explorations ?

- A- Aucune exploration, les transaminases sont normales
- B- Un dosage du coefficient de saturation de la transferrine
- C- Un test génétique HFE
- D- Une PBH avec dosage du fer intrahépatique
- E- Un dosage du HDL-cholestérol

Comment complétez-vous vos explorations ?

A- Aucune exploration, les transaminases sont normales

B- Un dosage du coefficient de saturation de la transferrine

C- Un test génétique HFE

D- Une PBH hépatique avec dosage du fer intrahépatique

E- Un dosage du HDL-cholestérol

Éliminer les causes sans surcharge en fer puis doser le coefficient de saturation de la transferrine

Absence de surcharge

- Consommation OH (>3 v/j)
- Syndrome inflammatoire
- Cytolyse (>2N)
- Hémolyse
- SAM, hyperthyroïdie, Still

CST

<45%

Surcharges acquises

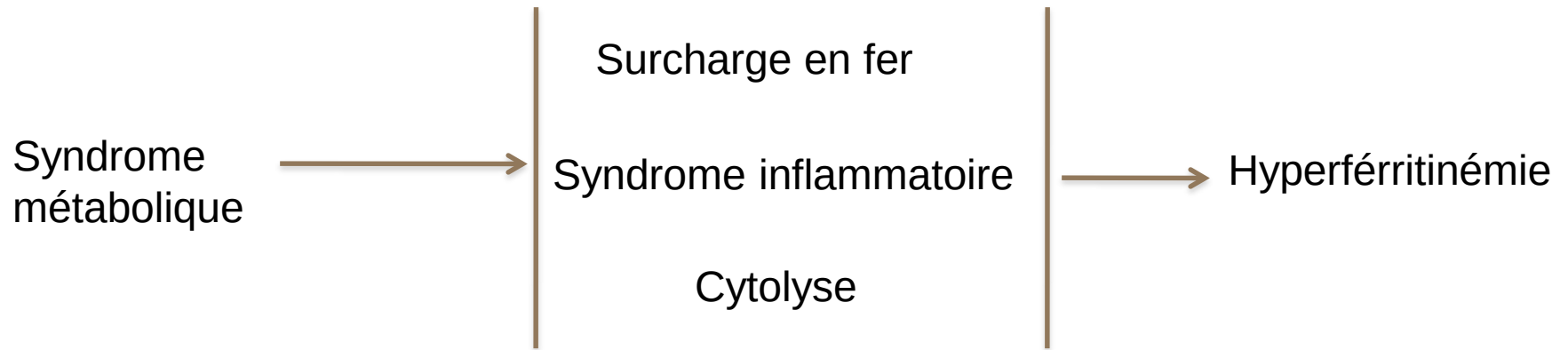
- **Syndrome métabolique**
- Transfusion, hémopathie
- Hépatopathie évoluée (VHC)
- Porphyrie CT

>45%

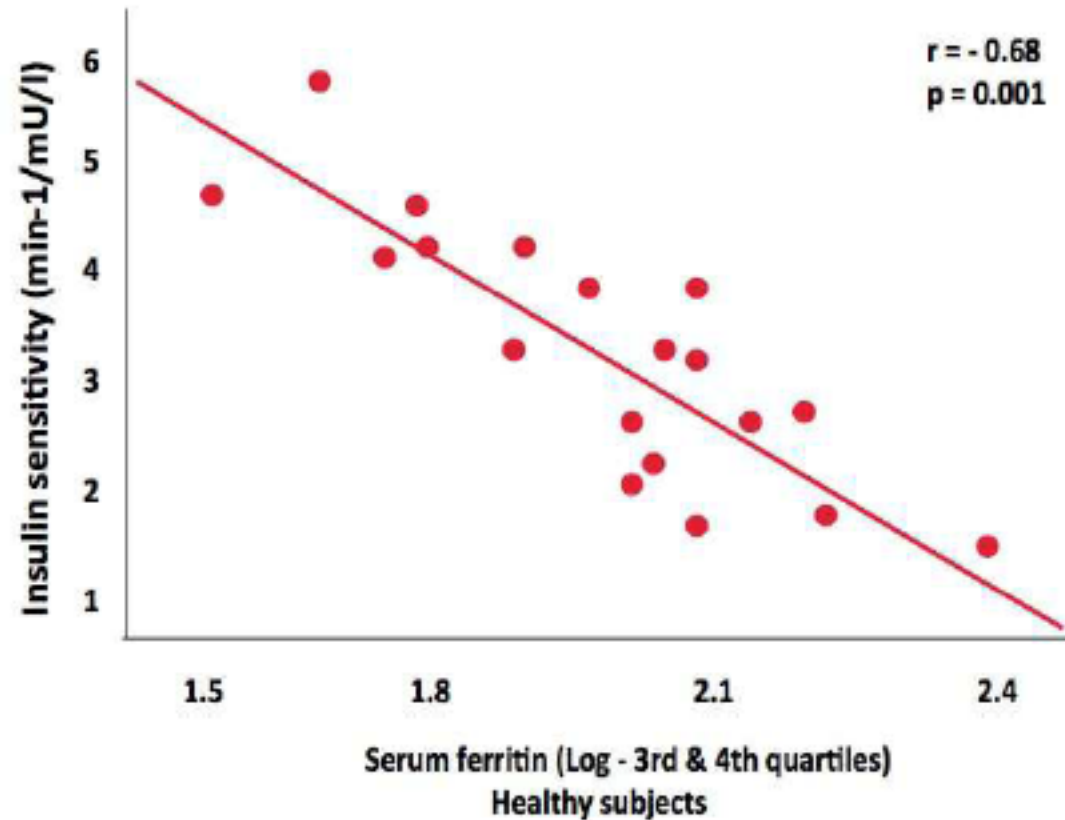
Surcharges génétique

- HFE
- Hém. juvénile
- Mutation TFR2
- Mal. ferroportine

Causes d'hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique



Hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique: corrélée au degré d'insulino résistance



Statut métabolique de la patiente

Obésité centrale	Tour de taille : Population européenne : M ≥ 94 cm, F ≥ 88 cm Américaine : M ≥ 102 cm, F ≥ 102 cm Asiatique : M ≥ 90 cm	OUI 91 cm
Hypertension artérielle	Systolique ≥ 130 mmHg	OUI
Hyperglycémie	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) (à jeun) Ou diabète de type 2	NON 0,90 g/L
Hypertriglycéridémie	≥ 1.7 mmol/L (1.5g/L) Ou traitement	OUI 2 g/L
HDL-Cholestérol Bas	M < 1.03 mmol/L (0.4g/L); F < 1.29 mmol/L (0.5g/L) Or specific treatment	OUI 0,38 g/L

+ de 3 critères / 5
= Syndrome métabolique

L'hépatosidérose dysmétabolique

- A- Est associée à une ferritinémie > 1000 ng/ml
- B- La surcharge en fer est > 150 $\mu\text{mol/G}$ de foie
- C- Peut être évaluée par IRM
- D- Est liée à la mutation du gène HFE

L'hépatosidérose dysmétabolique

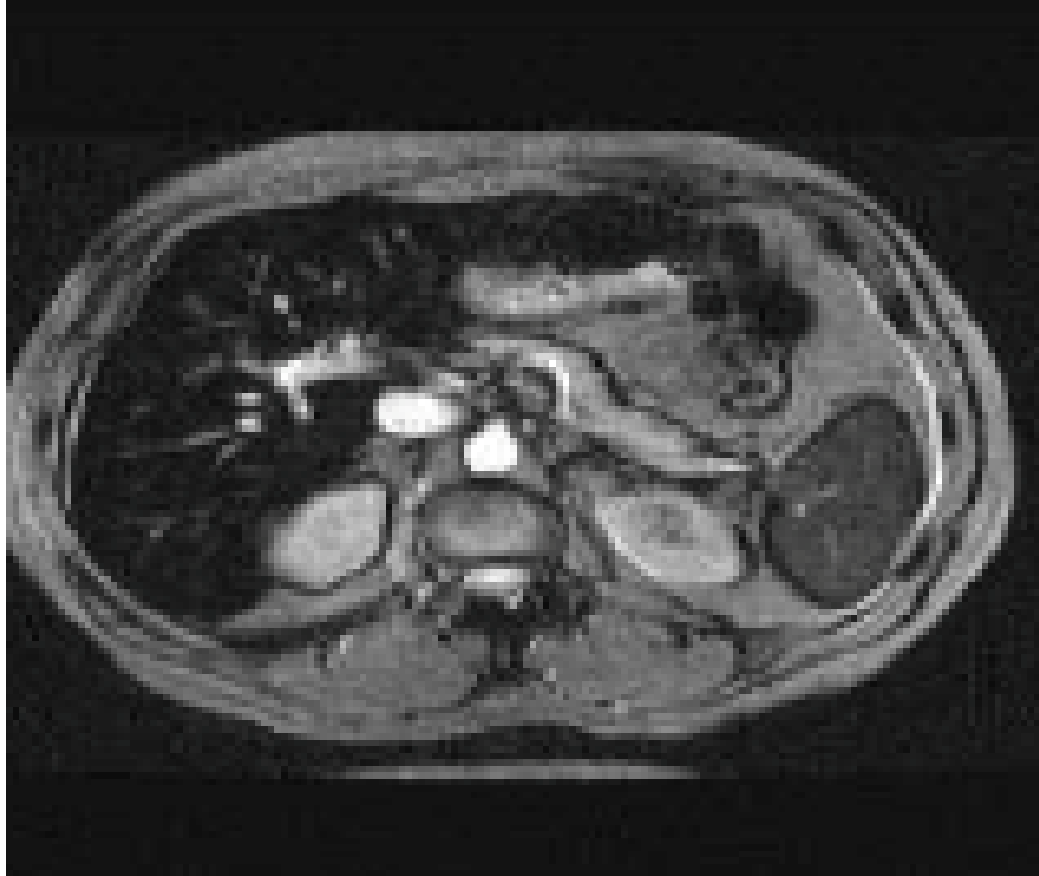
A- Est associée à une ferritinémie > 1000 ng/ml

B- La surcharge en fer est > 150 $\mu\text{mol/G}$ de foie

C- Peut être évaluée par IRM

D- Est liée à la mutation du gène HFE

Dosage du fer intra-hépatique par IRM



Surcharge modérée ($36-150 \mu\text{mol/G}$)
Ferritinémie $450-1000 \text{ ng/ml}$

Souris C57Bl/6
Régime riche en fer



Charge adipocytaire en fer
Hepcidinémie
Insulinorésistance
glycémie
P-Akt/Akt

Régime
Polymorphismes

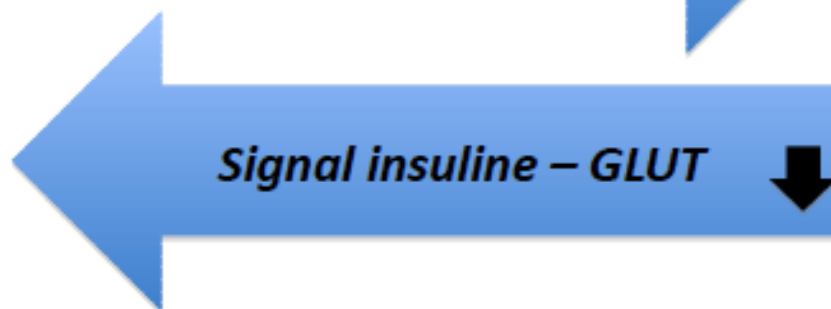


HFE
Globine
...

**Insulino
résistance**



FRP - CP (TNF α $\rightarrow$ $\square\square$)
Hepcidine



Signal insuline – GLUT



**Surcharge
en fer**

L'indication de la PBH chez cette patiente repose sur:

- A- Les anomalies des tests hépatiques
- B- Les marqueurs de fibrose
- C- L'hyperferritinémie
- D- La stéatose à l'échographie

L'indication de la PBH chez cette patiente repose sur:

A- Les anomalies des tests hépatiques

B- Les marqueurs de fibrose

C- L'hyperferritinémie

D- La stéatose à l'échographie

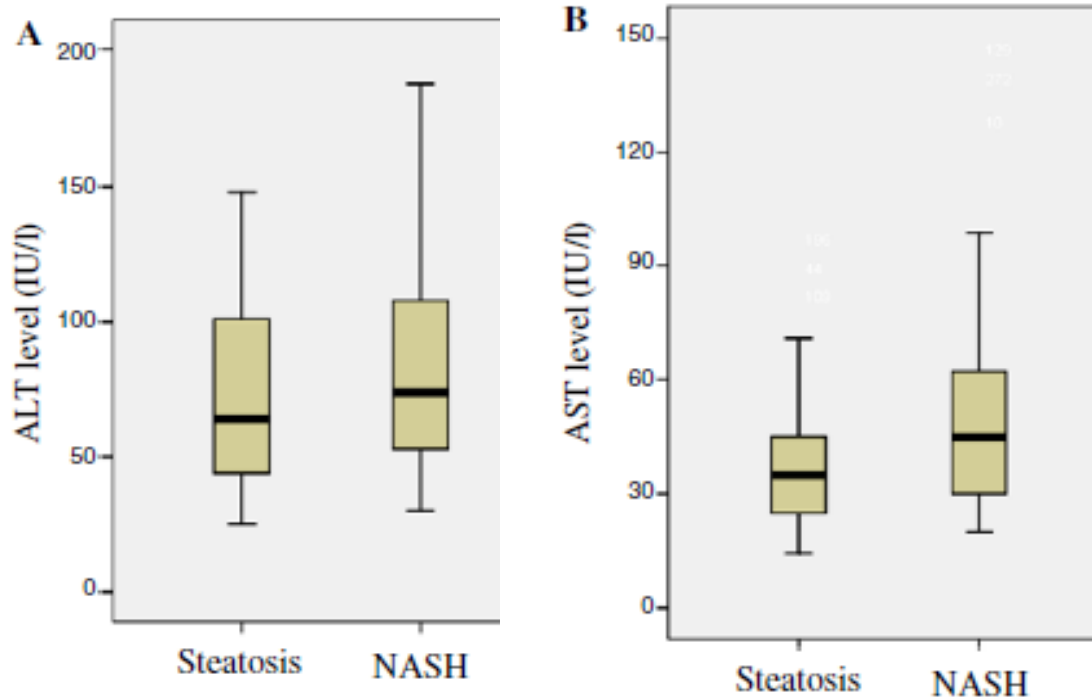
Les transaminases comme marqueur de NASH ?

- 1) Les transaminases peuvent être normales au cours de la NASH

Fracanzani, AL Hepatology 2008

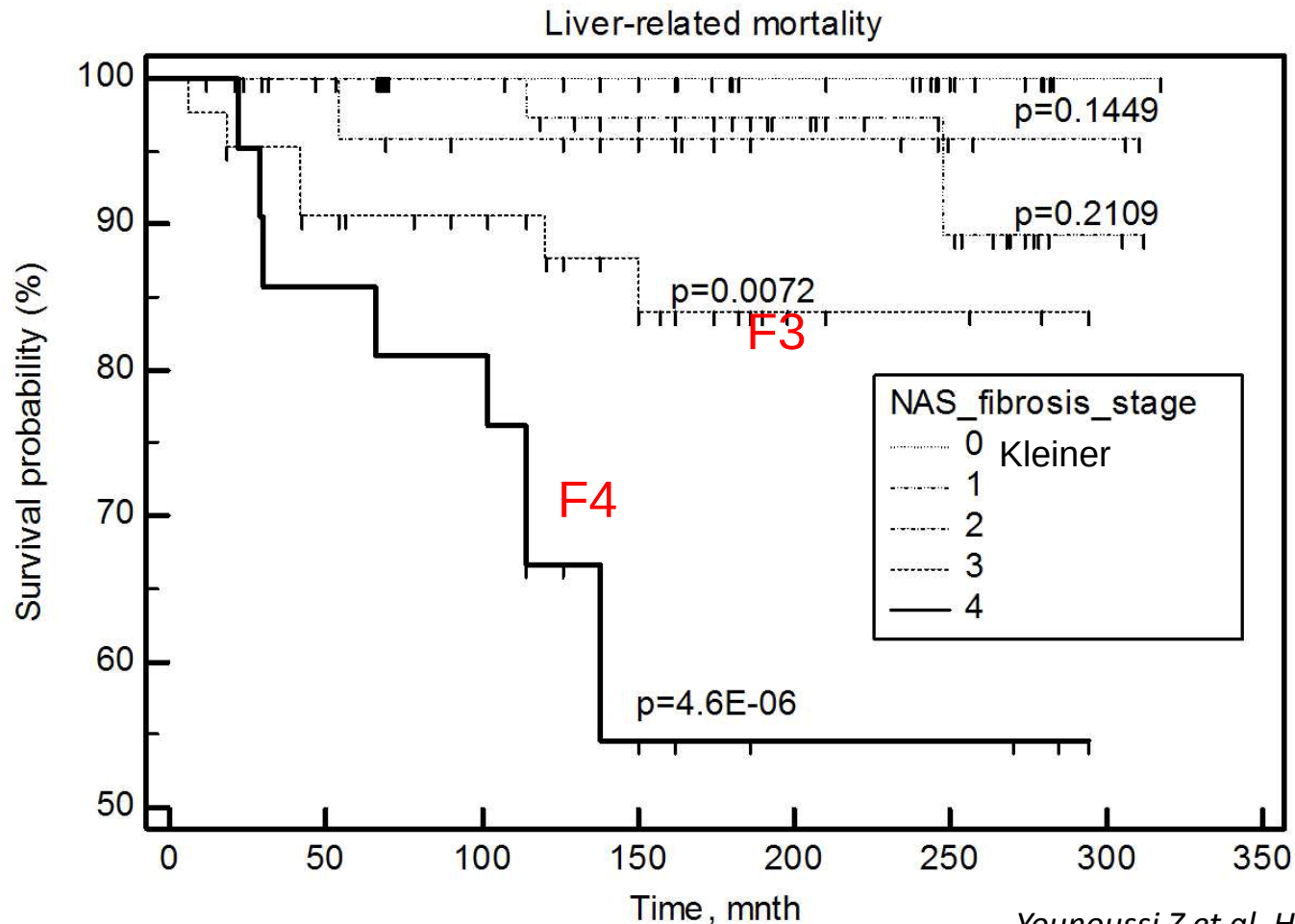
- 1) Ne sont pas associées à la sévérité des lésions hépatiques

De Ledinghen V, J Hepatol 2006

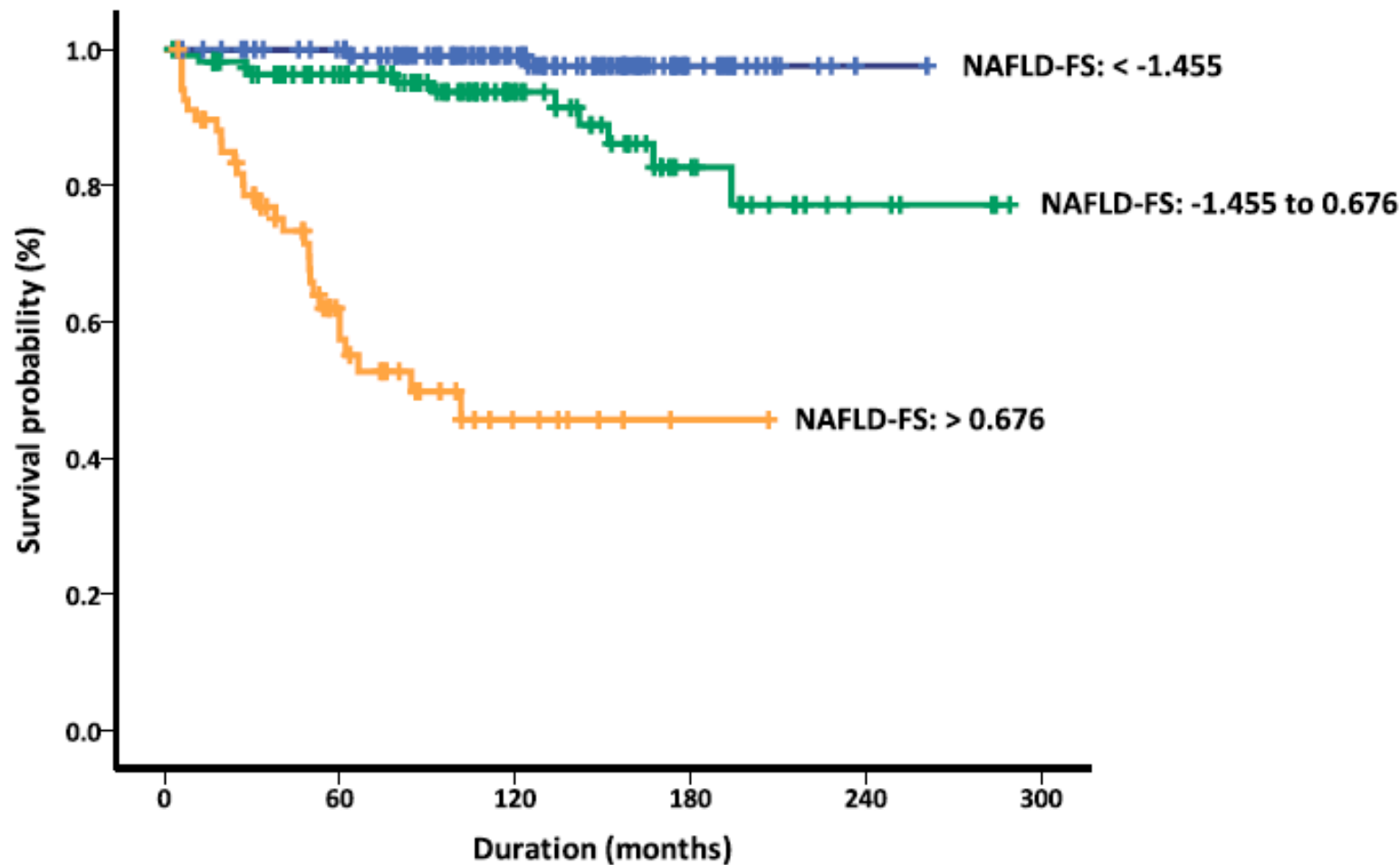


Le stade de fibrose est le seul facteur prédictif indépendant de mortalité liée au foie

257 patients avec stéatose métabolique prouvée histologiquement, suivi 145 mois. DC: 31%, lié au foie 9%



Marqueurs indirects de fibrose et risque de survenue de complications hépatiques au cours de la stéatopathie métabolique



Facteurs de risque de fibrose au cours de la stéatopathie métabolique

Auteur	Population	n	Fibrose	FDR*
Angulo (<i>Hepatology</i> 1999)	NASH	144	74%	Age>50 ans IMC>30 Diabète
Ratziu (<i>Gastroenterology</i> 2000)	Surpoids, ALAT>N	93	30%	Age>50 ans IMC>28 Triglycérides>1,8g/l ALAT>2N
Dixon (<i>Gastroenterology</i> 2001)	Obèses morbides opérés	105	10%	Sexe masculin HTA Diabète
Lemoine (<i>Liver Int</i> 2009)	NAFLD	74	23%	Age IMC IL6

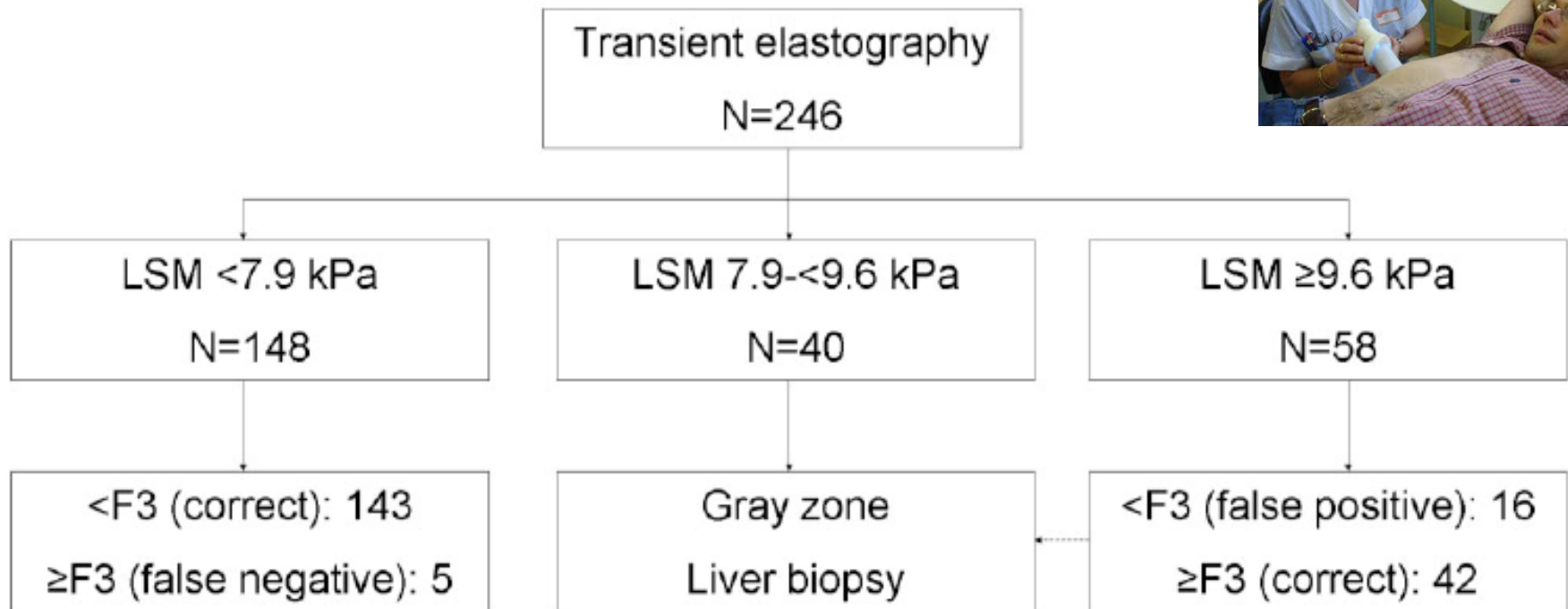
**Facteurs de risque indépendants*

Performance diagnostique des marqueurs de fibrose

Tests	N	Scoring	Fibrosis stage	Cut-off	AUC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
BAAT	93	Metavir	$F \geq 2$	2	0.84	71	80	61	86
NAFLD	733 253*	Brunt	$F \geq 3$	<-1,455 >0,676	0.82*	77 43	71 96	52 82	88 80
		Scheuer	$F \geq 3$						
ELF	61			0,375 0,462	0.87	89 78	96 98	80 87	98 96
	192	Kleiner	$F \geq 1$						
			$F \geq 2$	-0,207	0.76	61	80	81	79
			$F \geq 3$	-0,1068	0.82	70	80	70	80
				0,3576	0.90	80	90	71	94
		Metavir	$F \geq 2$						
Fibrometres	235 114*			ND	0.94	78,5	95,9	87,9	92,1
FibroTest	170 97	Brunt/ kleiner	$F \geq 2$						
				0,3	0.81	77	77	54	90
			$F \geq 3$	0,7		15	98	73	76
				0,3 0,7	0.88	92 25	71 97	33 60	98 89
		Brunt	$F \geq 3$						
Hyaluronan	79			46,1	0.92	85	80	51	96
NS	112	Brunt	$F \geq 3$						
				Coll $\geq$ 5 or HA $\geq$ 50 Coll $\geq$ 5 and HA $\geq$ 50	ND	96 54	63 92	66 84	95 73

Performance du fibroscan

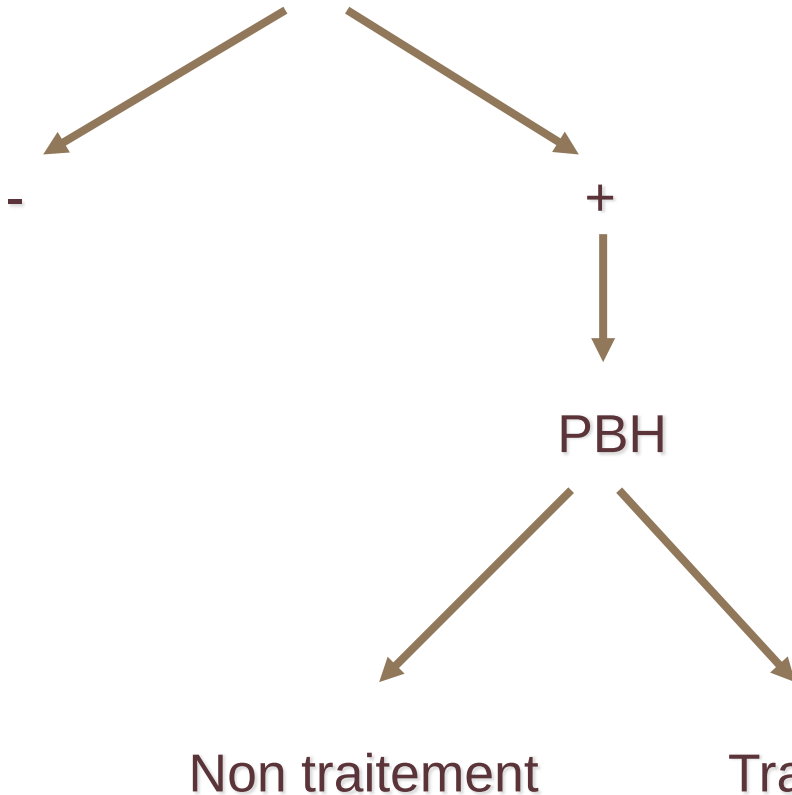
N=246 NAFLD patients with LB specimen > 15mm and valid LSM (10% excuded)



Objectif des marqueurs non invasifs

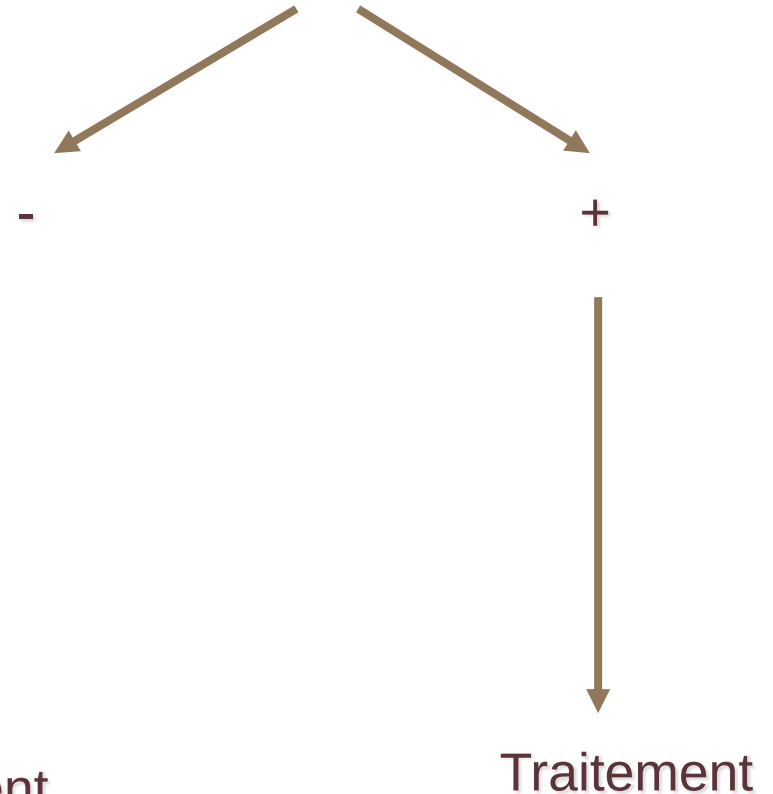
Patients NAFLD

Marqueurs NASH/Fibrose

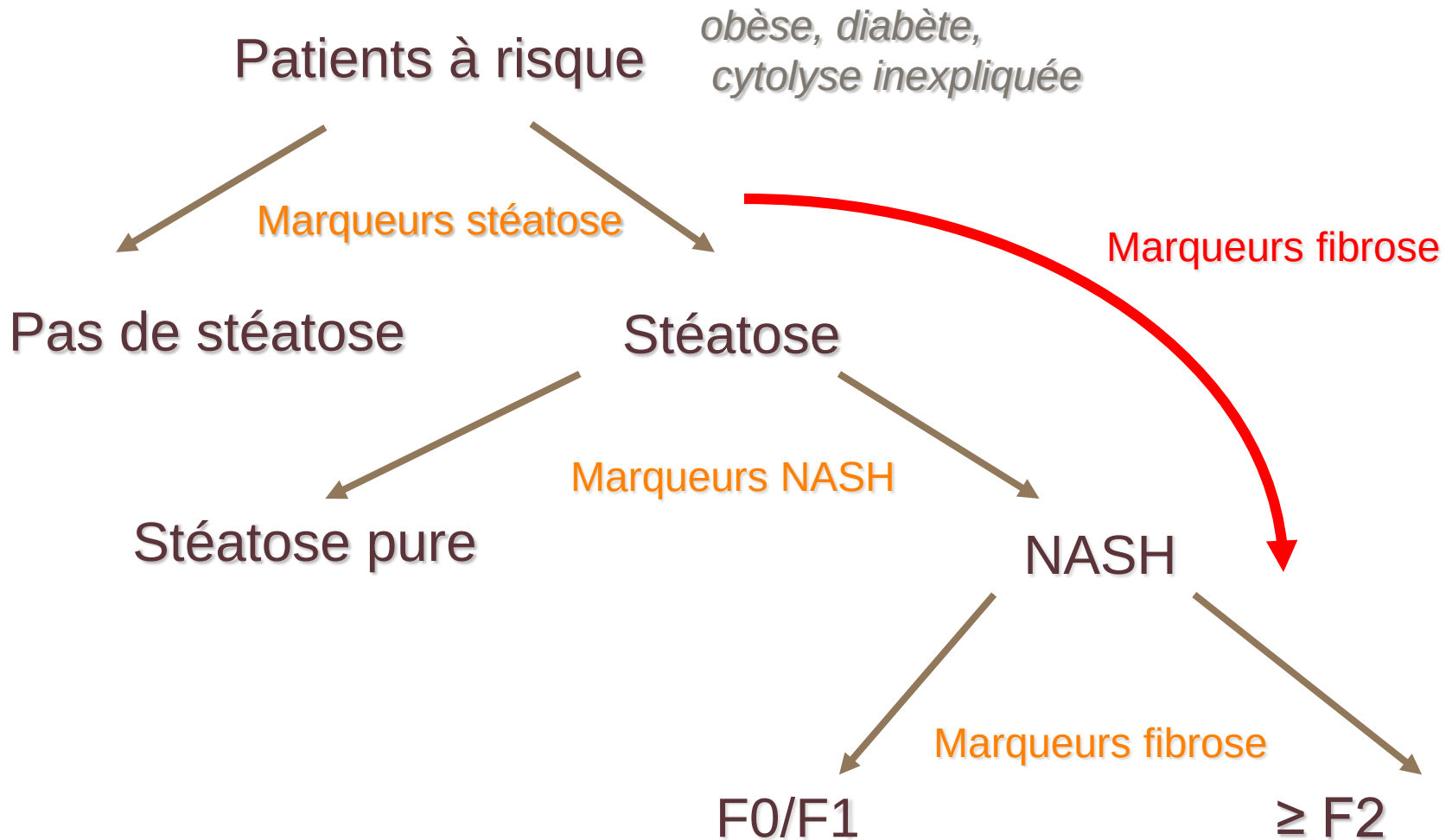


Patients VHC

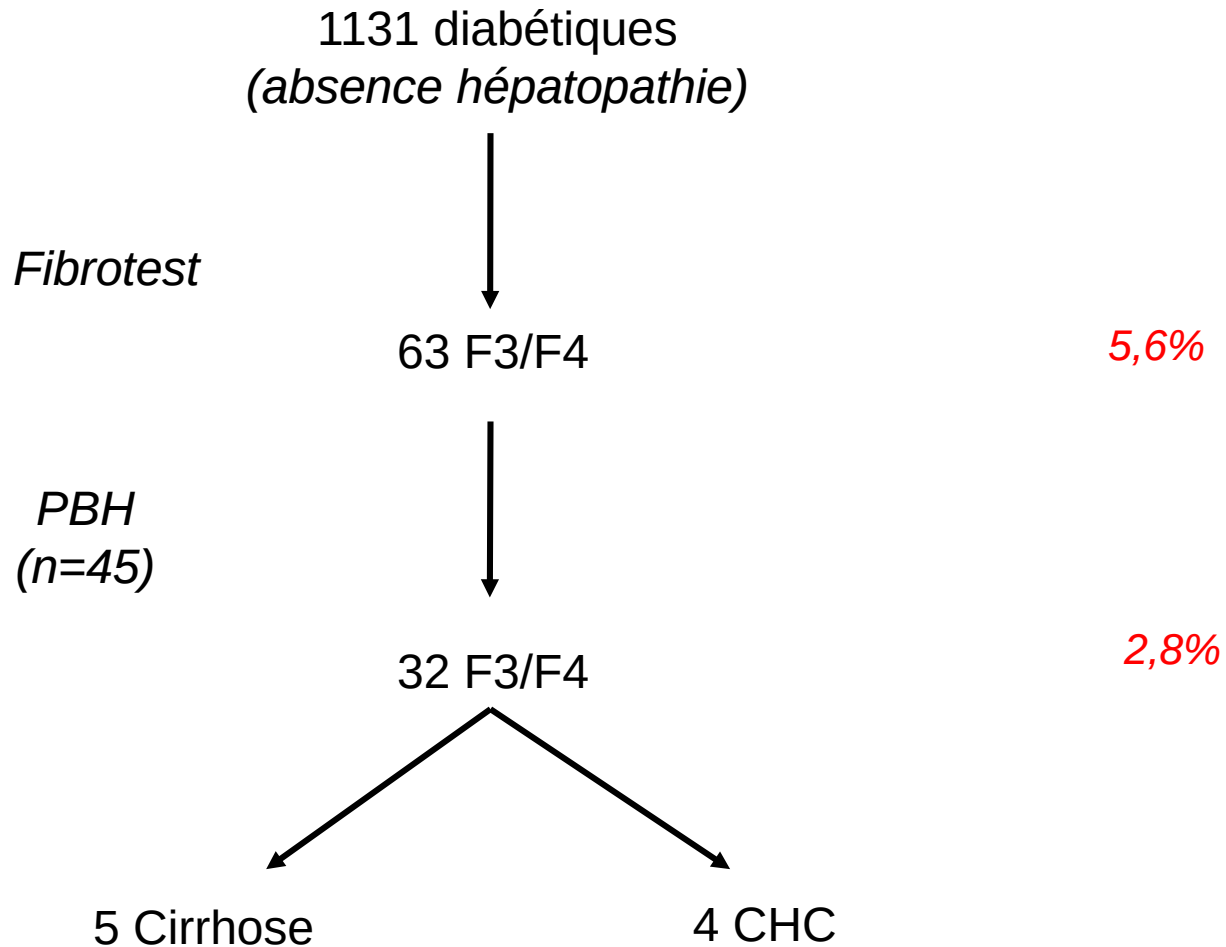
Marqueurs de fibrose



NAFLD: un diagnostic pas à pas ?



Dépistage de la fibrose chez les diabétiques



Atteinte hépatique et surcharge en fer au cours de la stéatopathie métabolique

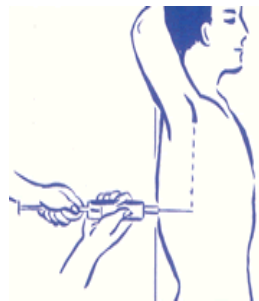
Absence de consensus

HFE → surcharge en fer → atteinte hépatique ?

AASLD guidelines: Persistently high serum ferritin and increased iron saturation, especially in the context of homozygote or heterozygote C282Y HFE mutations may warrant a liver biopsy. (Strength– 1, Evidence – B)

Une biopsie si:

- Coexistence d'une autre hépatopathie
- Suspicion de fibrose avancée sur :
 - marqueurs non invasifs ou
 - facteurs prédictifs cliniques (50 ans, diabète, IMC>30, HTA, degré d'insulinorésistance)
- Absence d'amélioration après prise en charge



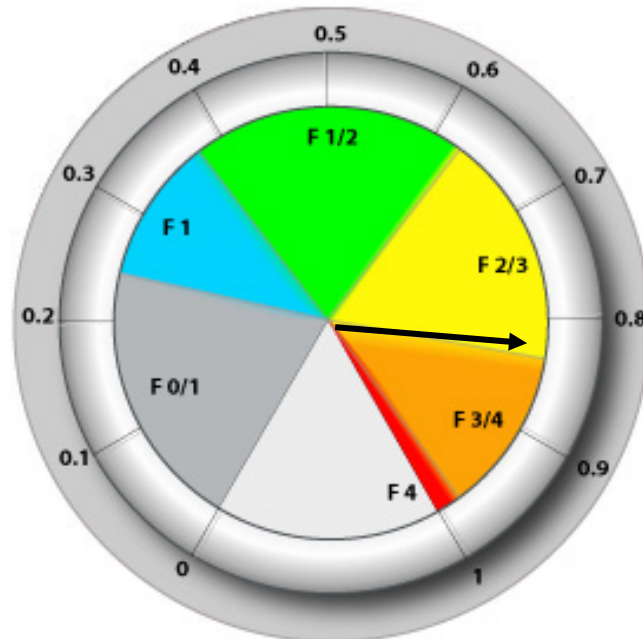
Question : FDR fibrose chez cette patiente ?

Auteur	Population	n	Fibrose	FDR*
Angulo (Hepatology 1999)	NASH	144	74%	Age>50 ans IMC>30 Diabète
Ratzliff (Gastroenterology 2000)	Surpoids, ALAT>N	93	30%	Age>50 ans IMC>28 Triglycérides>1,8g/l ALAT>2N
Dixon (Gastroenterology 2001)	Obèses morbides opérés	105	10%	Sexe masculin HTA Diabète
Lemoine (Liver Int 2009)	NAFLD	74	23%	Age IMC IL6

**Facteurs de risque indépendants*

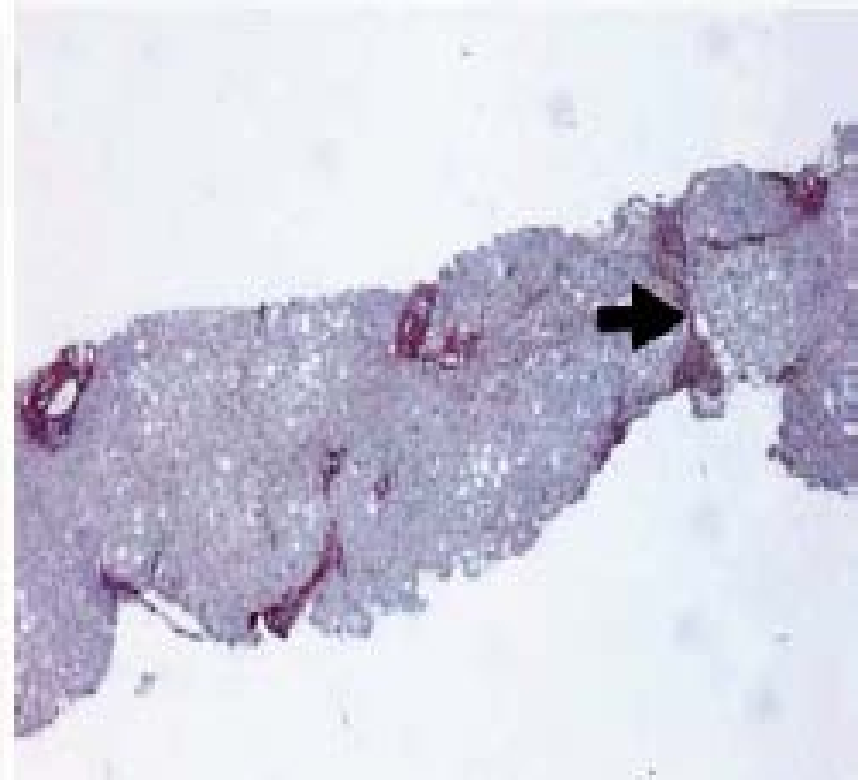
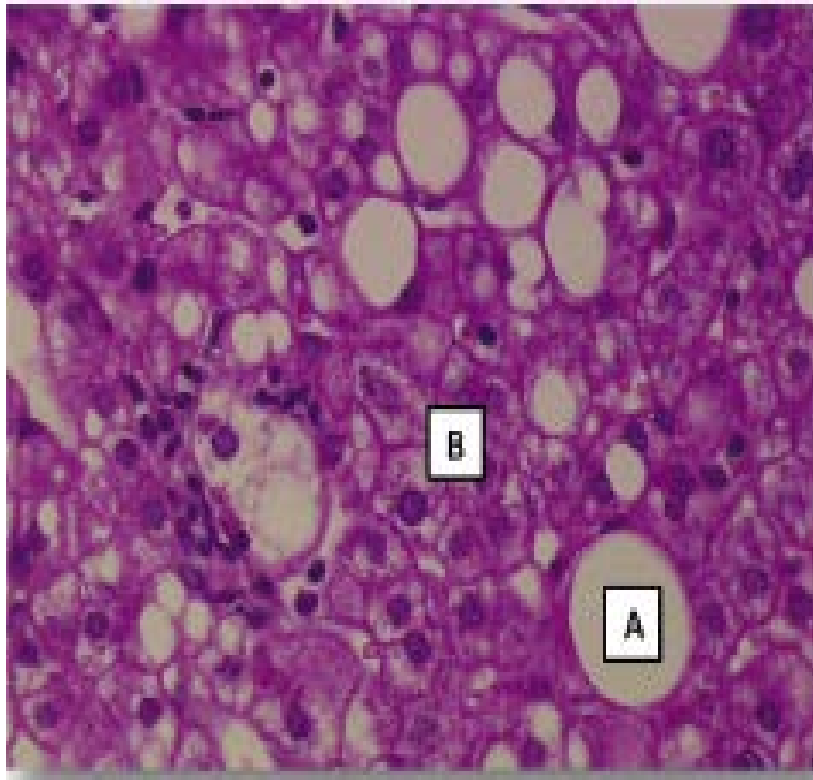
Suite de l'observation

- L'élastométrie (Fibroscan®) indique une valeur à 9,8 kPa +/- 5 avec un taux de réussite à 35 %.
- Le fibromètre (BioLiveScale®) rapporte une valeur de fibrose à 0,82 .



Suite de l'observation

- NAS score= 6, Fibrose F2/3



La NASH: un diagnostic histologique

NAS score

Stéatose

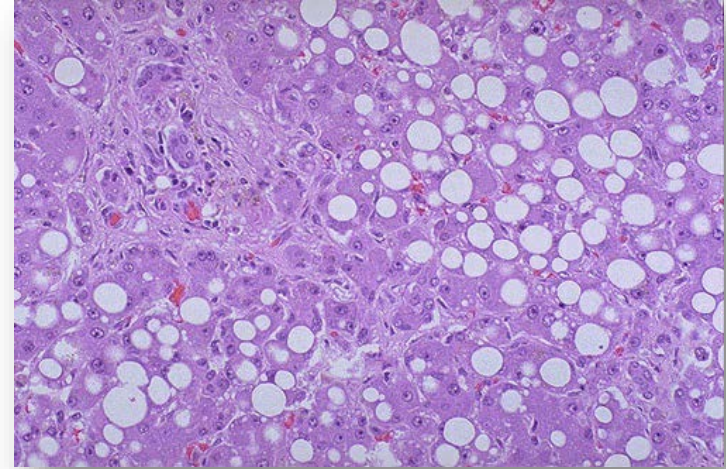
< 5 %	0
5-33 %	1
> 33-66 %	2
> 66 %	3

Ballonisation

Aucune	0
Un peu	1
Beaucoup	2

Inflammation lobulaire

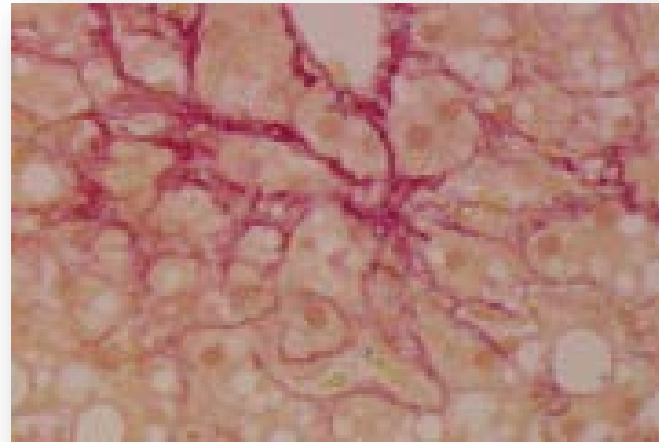
Aucune	0
< 2 par champ	1
2-4 - -	2
> 4 par champ	3



score ≥ 5 : NASH
score 3-4 : borderline
score < 3 : pas de NASH

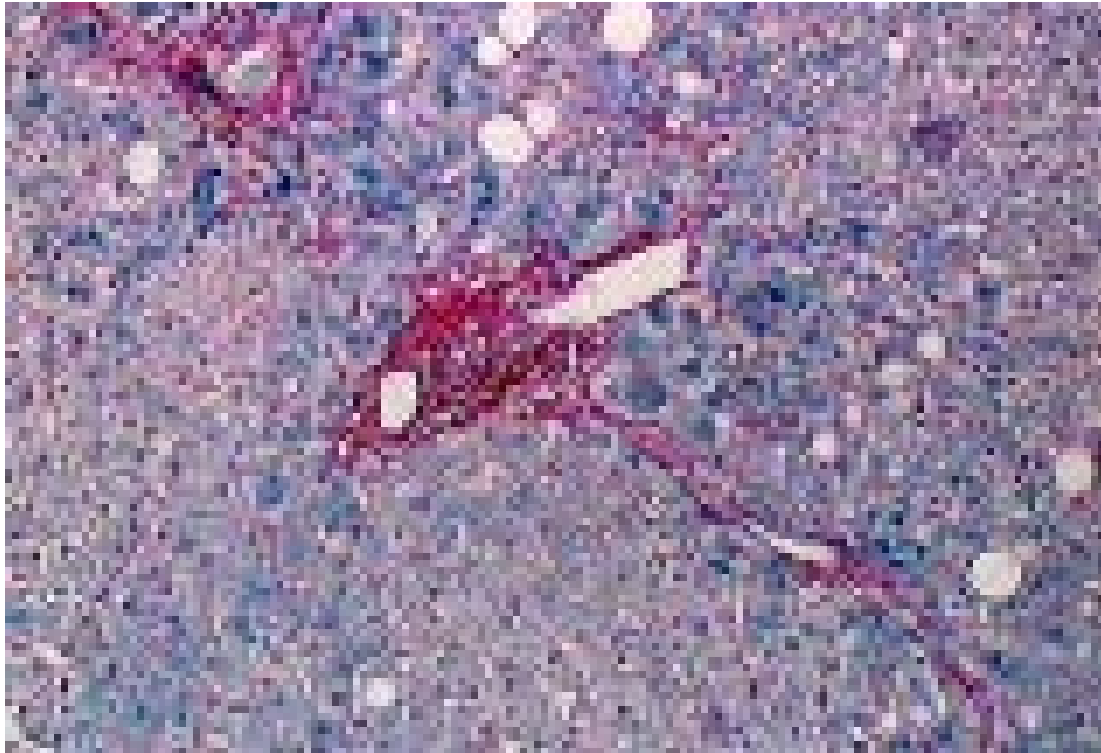
La fibrose n'est pas un critère diagnostique de NASH mais un critère pronostique

- F1: périsinusoidale, centrolobulaire, hépatocyttaire
 - F2: portale
 - F3: fibrose en pont
 - F4: cirrhose **10 à 15 %**
- 30-40 % au diagnostic**



*Kleiner DE et al, Hepatology 2005
Bacon, BR Gastroenterology 1994
Angulo, P Hepatology 1999
Adams, LA J Hepatol 2005*

Observation: coloration Perls



Dosage intra hépatique en fer: 75 $\mu\text{mol/G}$ foie sec

Quel traitement proposez-vous ?

A- Aucun, rien n'est efficace...

B- Régime + exercice

C- Chirurgie bariatrique

D- Saignées

Quel traitement proposez-vous ?

A- Aucun, rien n'est efficace....

B- Régime + exercice

C- Chirurgie bariatrique

D- Saignées

Perte pondéral et NASH: 1 essai randomisé

31 patients NASH avec surpoids

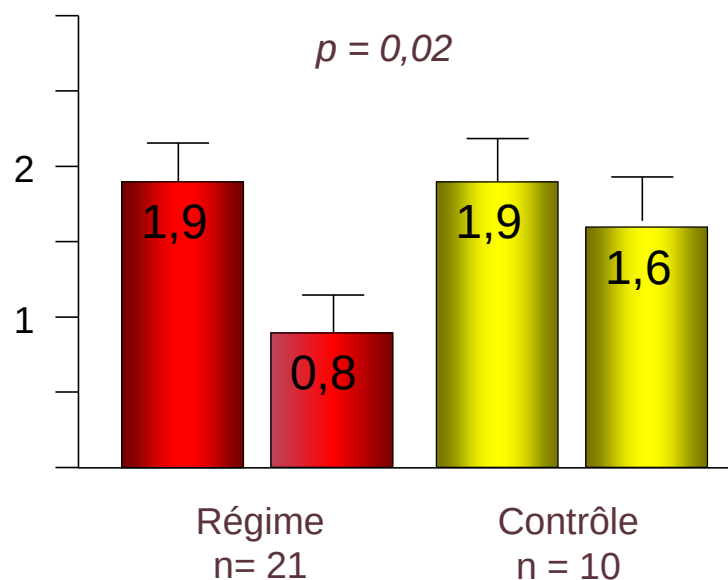
Groupe amaigrissement: 7-10 %

Groupe contrôle: règles hygiéno-diététiques standards

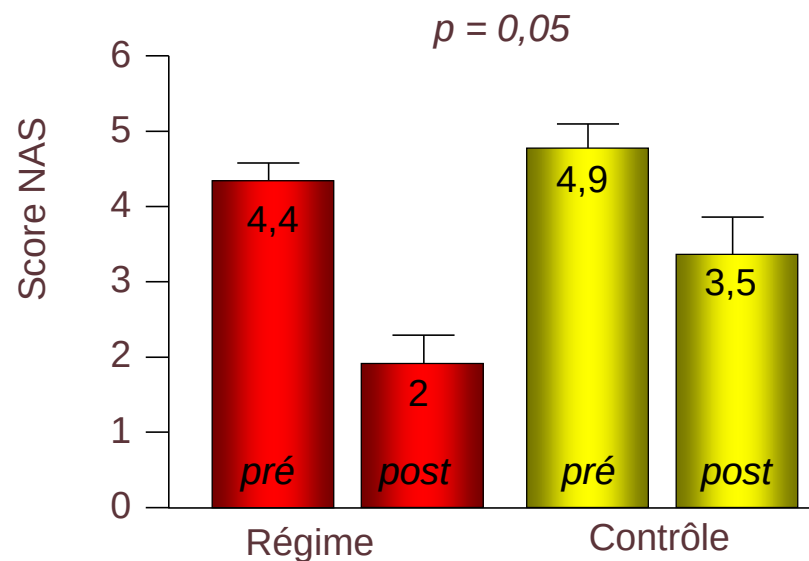
Un an de traitement

PBH M0/M12

Evolution de la stéatose



Évolution du score NAS



Supprimer le Fructose de l'alimentation

- Eviter le **Fructose** (sirop de maïs ++++)
 - jus de fruits industriels
 - sodas
 - conserves, plats industriels



-Les souris recevant une alimentation enrichie en Fructose ont des lésions fibro-inflammatoires plus sévères que les souris ayant un régime riche en graisses
Kholi, R Hepatology, 2010

-La consommation de Fructose est associée à la fibrose chez les patients ayant une NASH

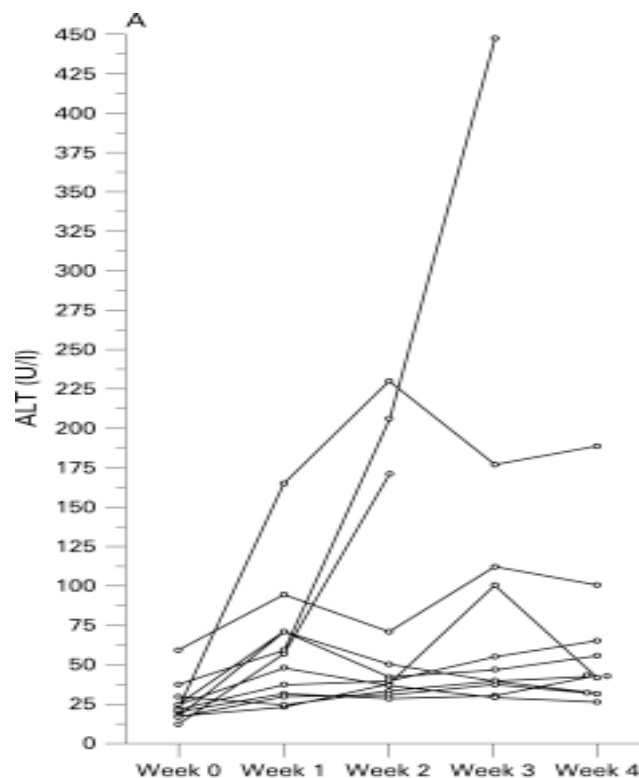
Abdelmalek, MF, Hepatology 2010

Fast-food et transaminases

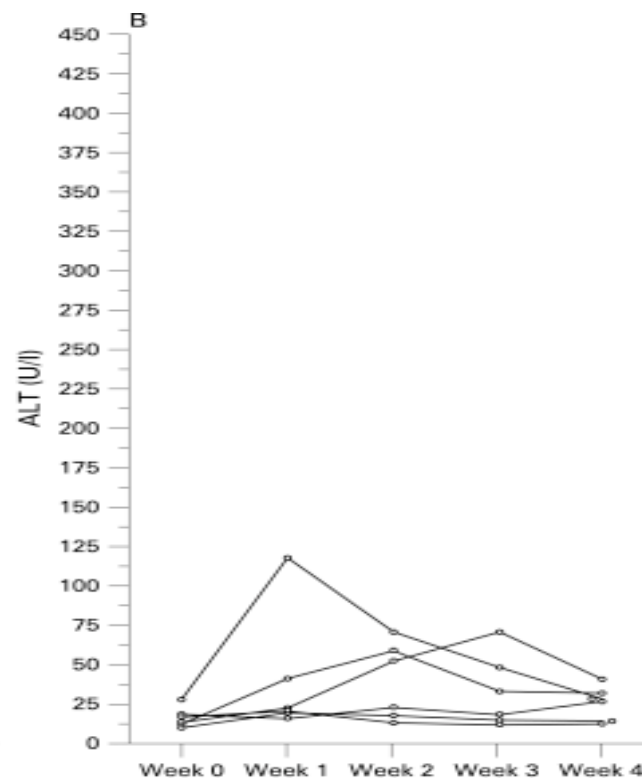
18 healthy medical students +



$\geq \times 2$ during 4 weeks



Men (n=12)



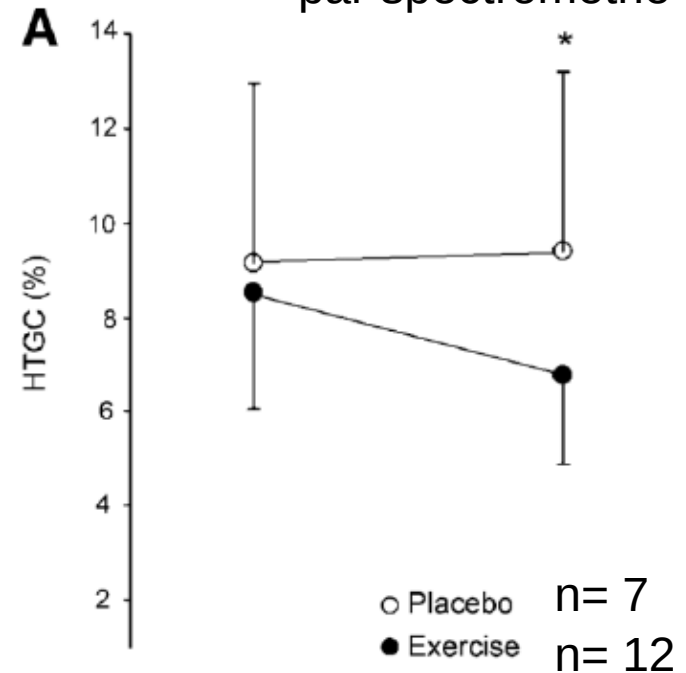
Women (n=6)

Activité physique régulière

Mesure du contenu en graisses
par spectrométrie

L'activité physique améliore

- l'insulinorésistance
- la stéatose
- Indépendamment de la**
- perte podérale**
- Activité régulière +++



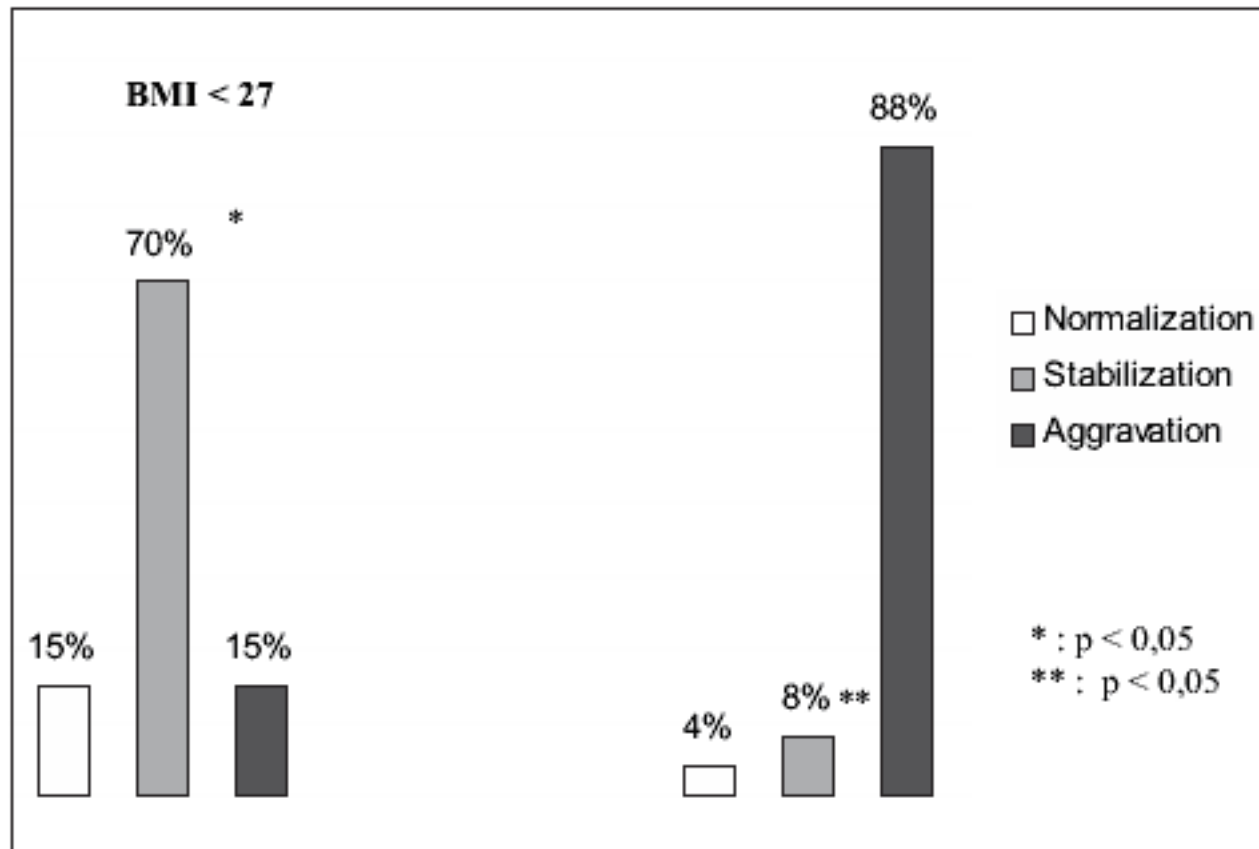
Johnson, NA Hepatology 2009
Helmerhost HJ, Diabetes 2009

La correction des FDR métaboliques ne modifie pas l'hépatosidérose

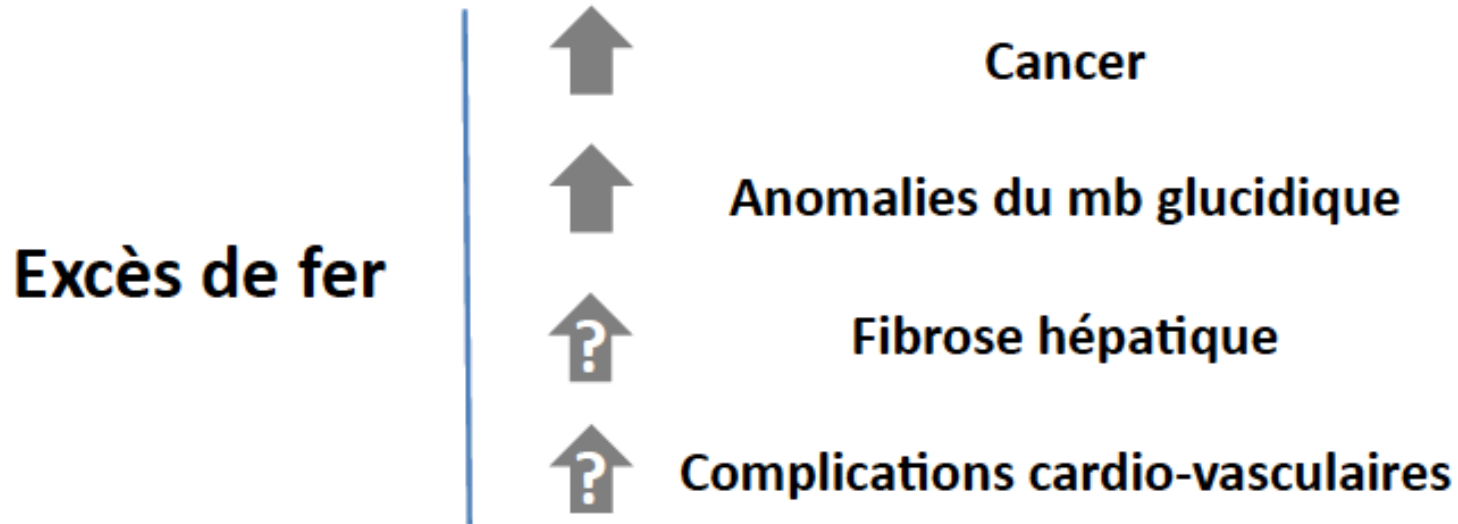
60 patients avec hépatosidérose dysmétabolique

Correction des FDR métabolique chez 44 patients

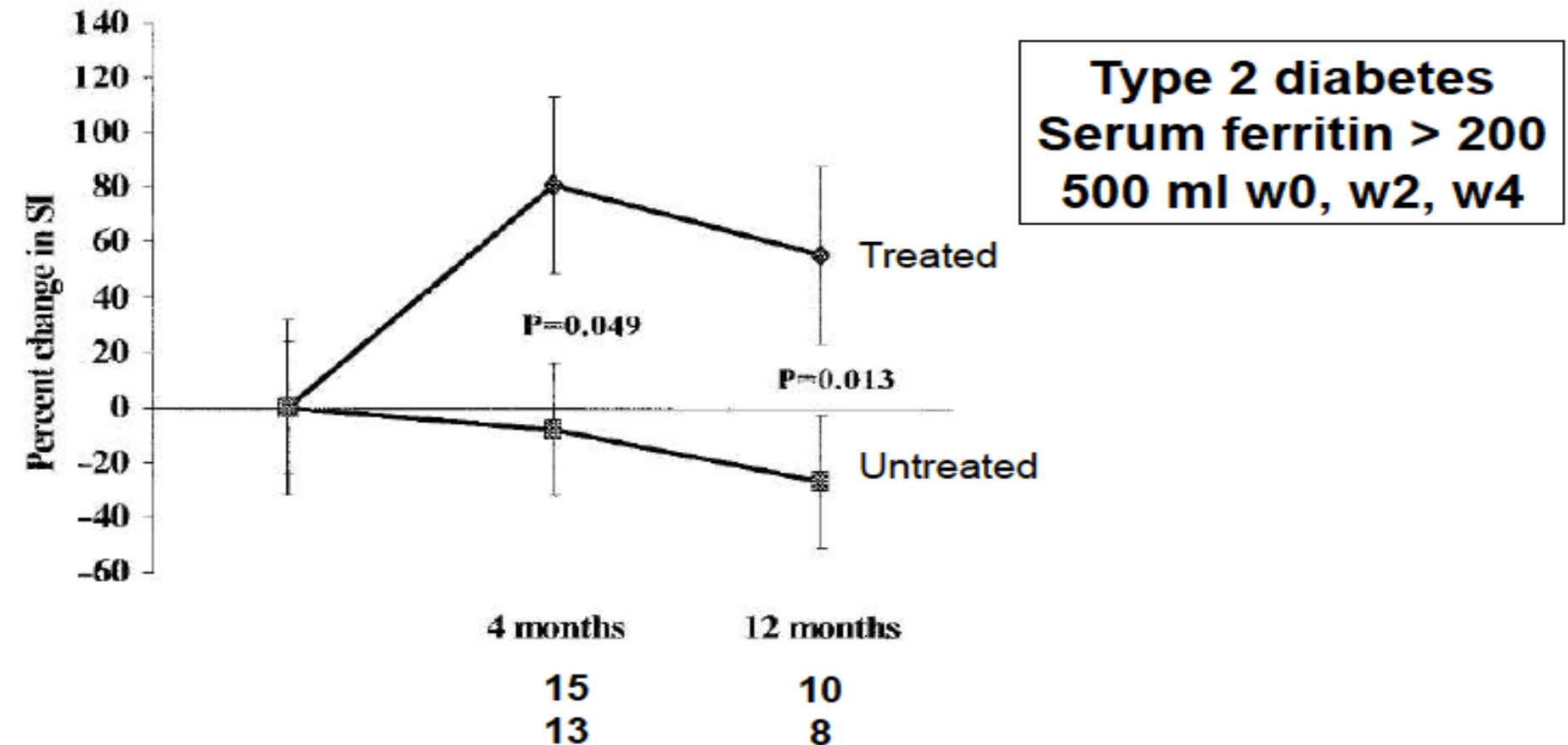
Evolution de la ferritinémie à 1 an



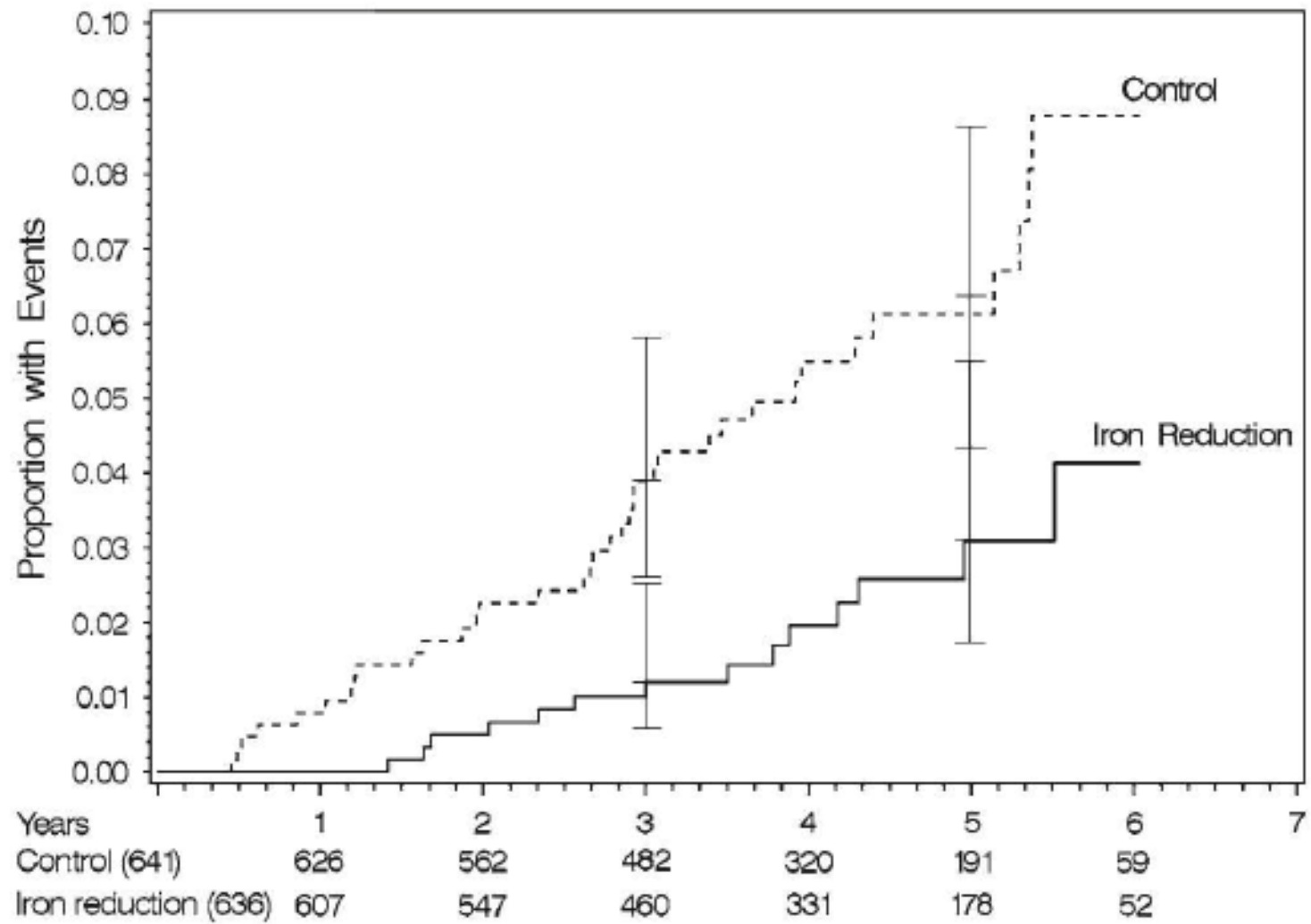
Intérêt de la déplétion en fer ?



La déplétion martiale améliore l'insulinosensibilité chez les patients diabétique de type 2



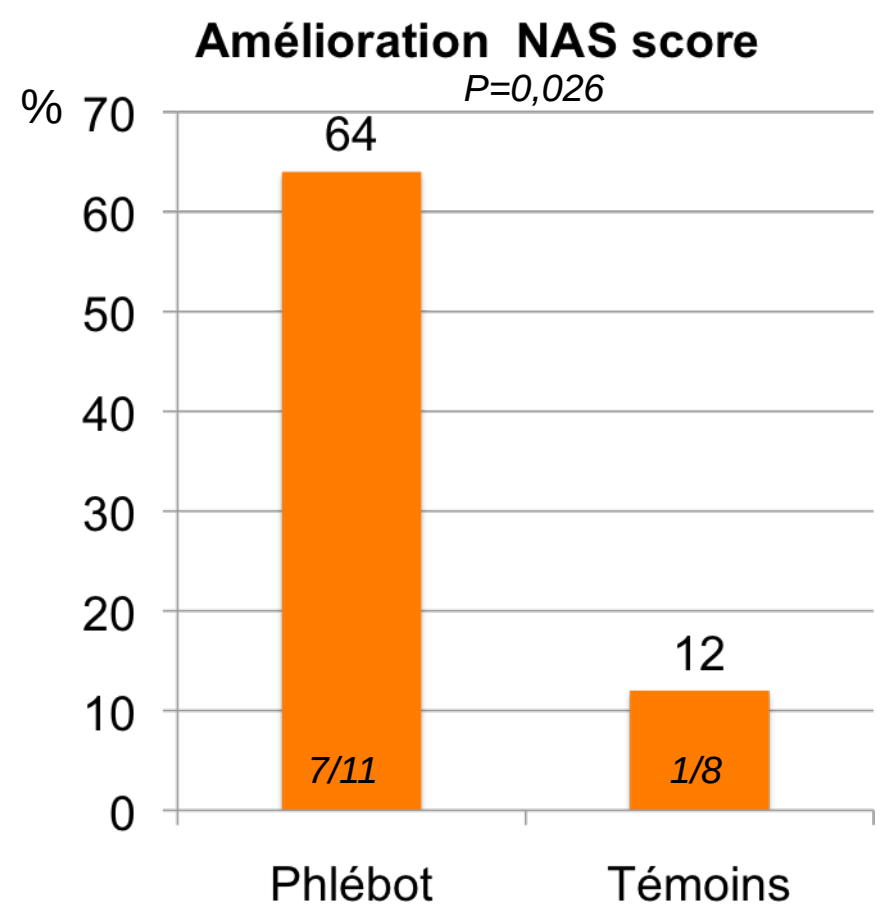
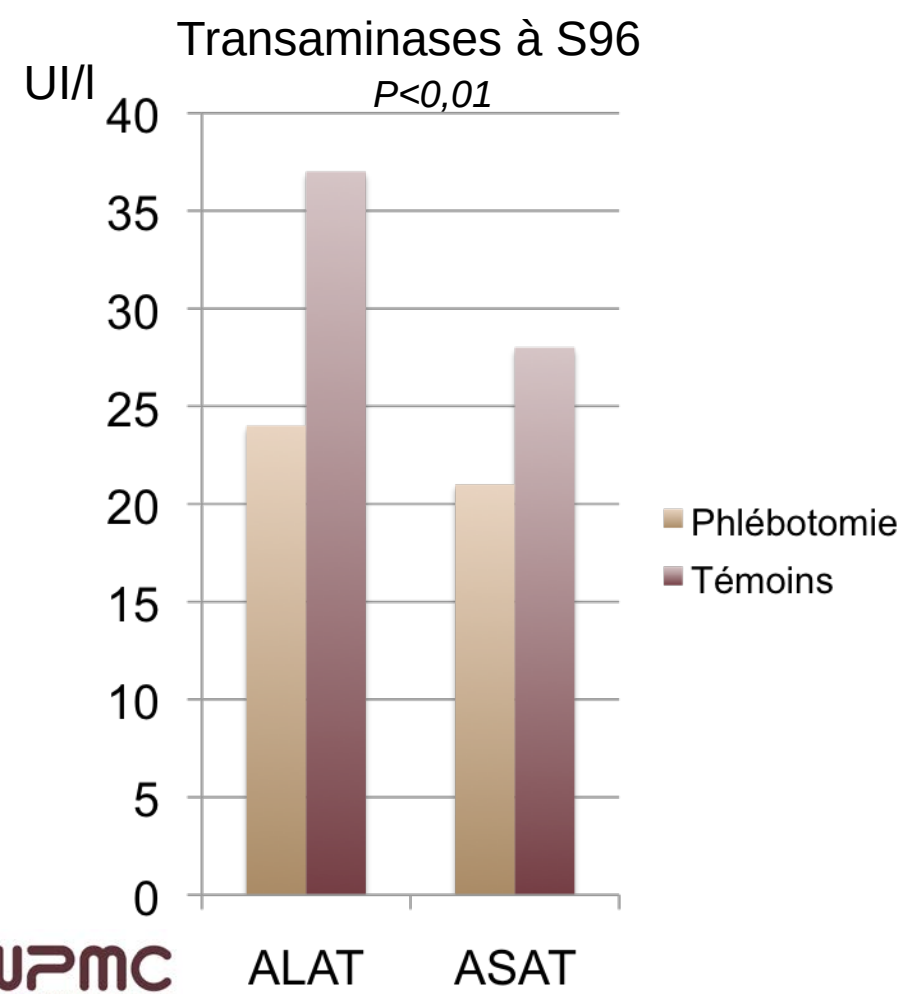
La déplétion martiale diminue le risque de cancer



Time to Event in Years and Number of Patients at Risk for each Group

Déplétion martiale et NASH: 1 étude randomisée

- NASH histologique avec « surcharge en fer » (ferritine >250ng/ml ou histologique)
- 21 traités par saignées (18±13) jusqu'à ferritine < 100 ng/ml vs 17 régime seul

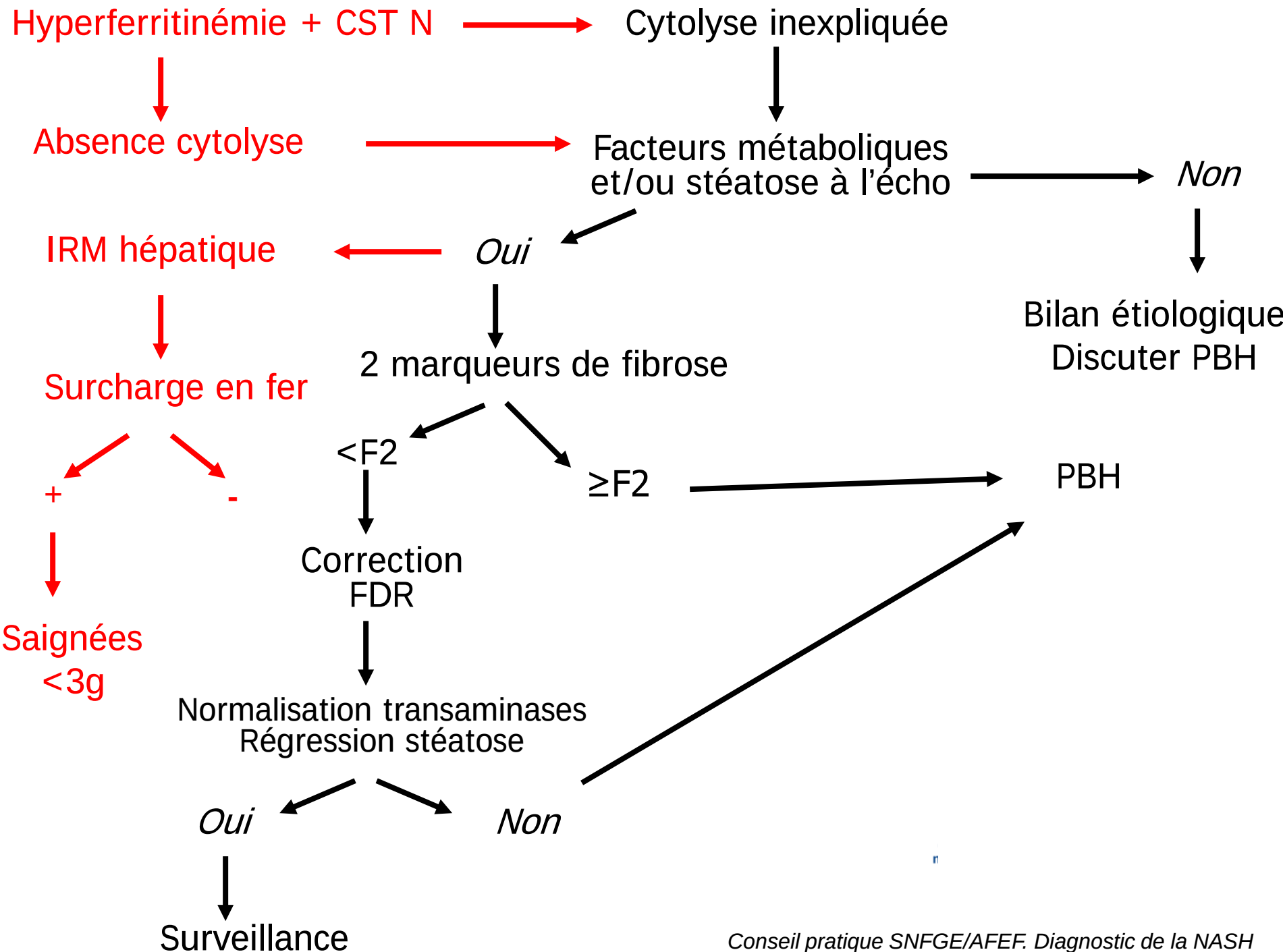


Suite et fin observation

- Règles hygiéno-diétiques: - 5 Kgs en 12 mois
- 4 saignée de 300 cc/15j: ferritinémie 52
- Baisse de la GGT à 87
- Transaminases normales en baisse
- HOMA: baisse à 3 versus 4

Take Home message

- L'hyperferritinémie est fréquente au cours de la stéatopathie métabolique.
- En l'absence d'autre cause (cytolyse, S Inflam.), elle est souvent associée à une surcharge en fer modérée, ou hépatosidérose dysmétabolique.
- Cette surcharge en fer:
 - peut être évaluée par IRM
 - ne justifie pas de PBH dont l'indication dépend des marqueurs de fibrose
 - a peu ou pas d'impact sur le pronostic de la NASH
 - est associée à un risque accru de diabète.
- La déplétion martiale par saignées (<3g) peut être proposée en cas de surcharge significative (>36 μ mol/G).



Scientific Program



Paris NASH Symposium

French-US Meetings

June 25-26, 2015
Institut Pasteur - Paris

Organised by
Arun Sanyal
& Lawrence Serfaty

Virginia Commonwealth University School of Medicine,
Richmond, Virginia, US

&

Hôpital Saint-Antoine, APHP,
Inserm, Université Pierre & Marie Curie,
Paris, France

With the partnership of

AFFEF
ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE

Société
francophone
du
diabète

