






Hyperferritinémie : Principales étiologies Principaux traitements disponibles

 **Armand ABERGEL¹, Léon MUTI¹, Clarisse GAUME¹, Aurore BARON²**

 1 : Médecine digestive et hépato-biliaire, CHU Clermont Ferrand

2 : Centre hospitalier sud francilien, Corbeil-Essonnes

 **aabergel@chu-clermontferrand.fr**

LIENS D'INTERET

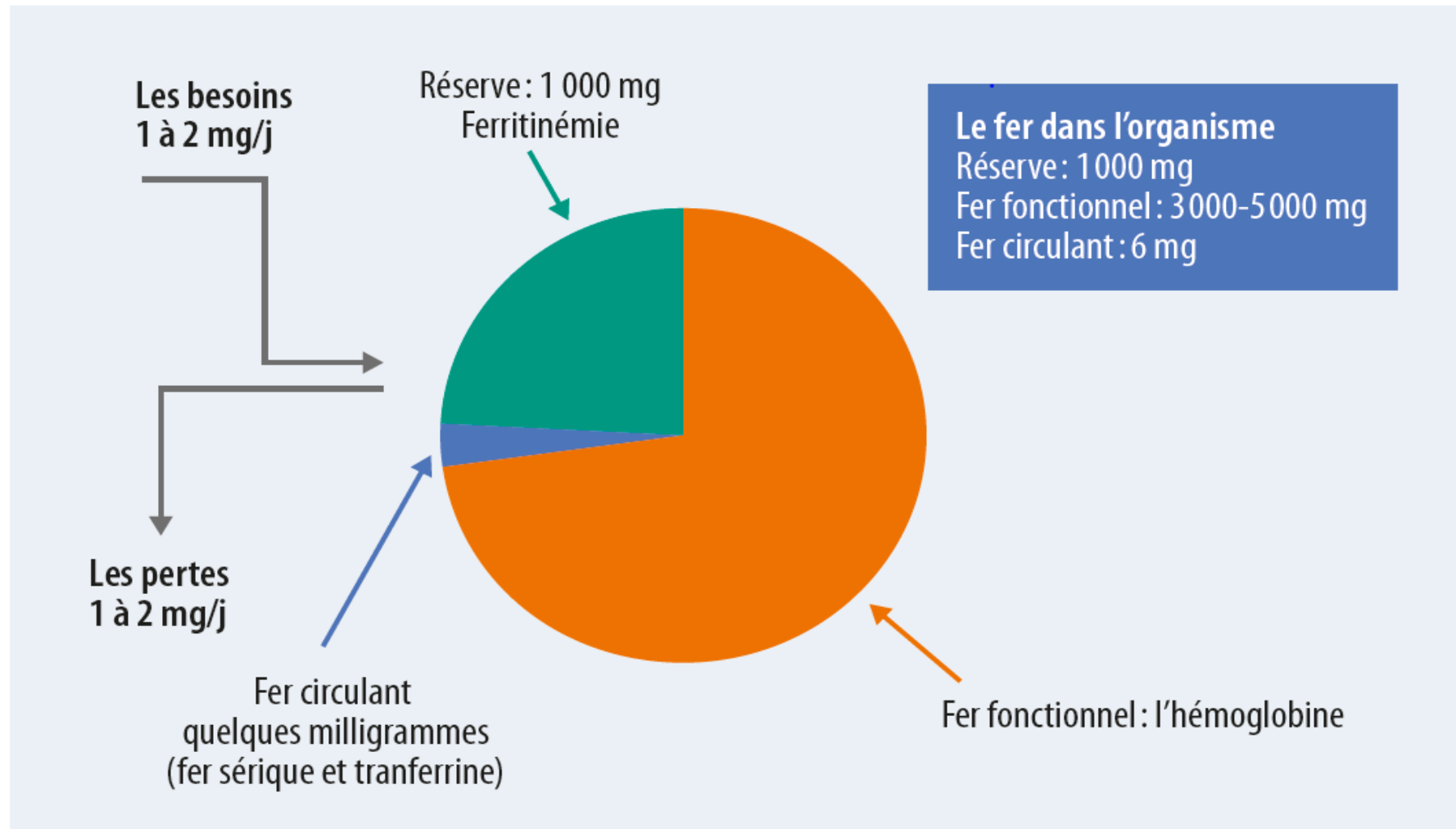
- Aucun conflit d'intérêt en lien avec cette présentation

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

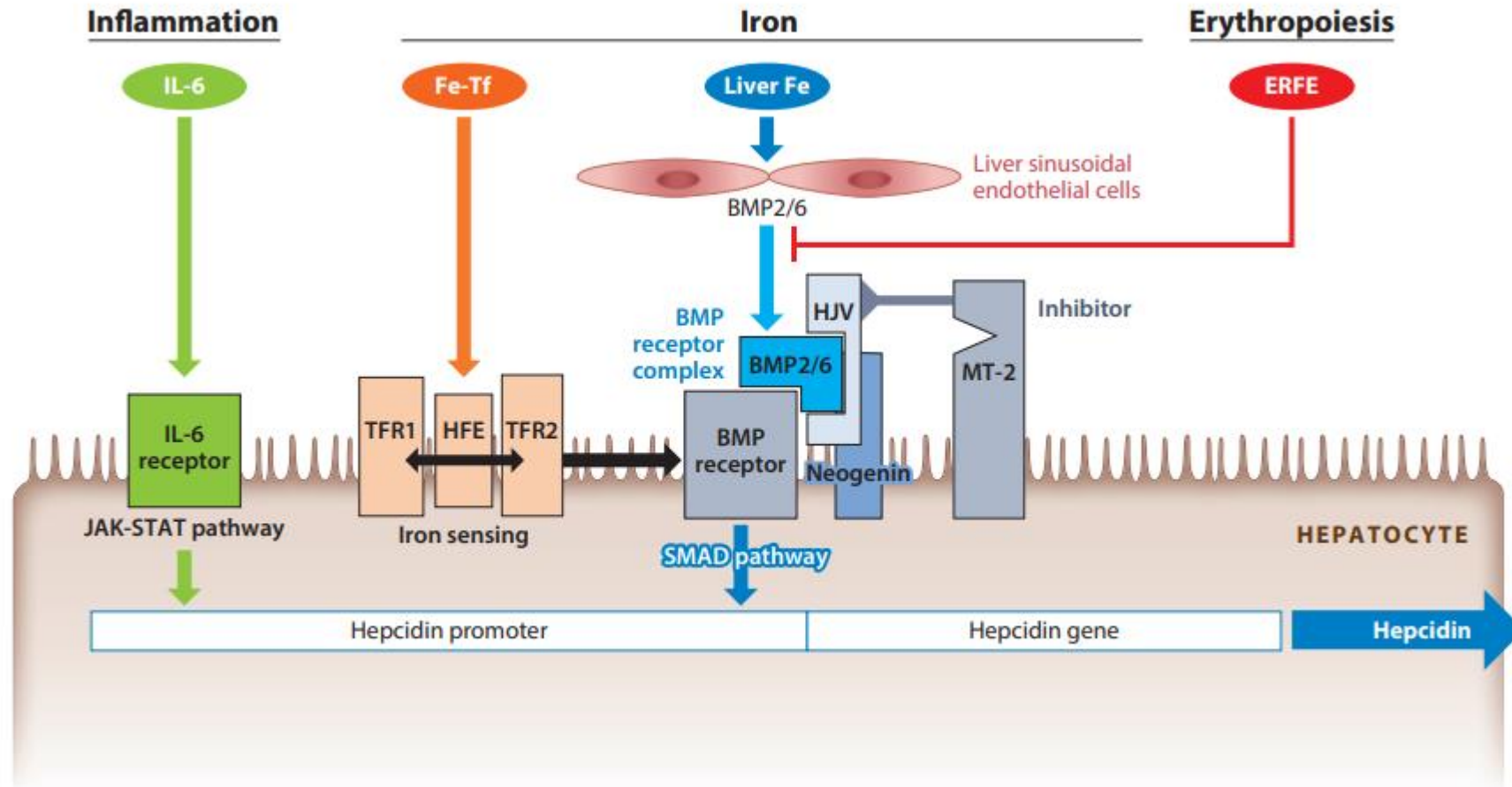
- Connaître les principales causes d'hyperferritinémie
- Connaître la démarche diagnostique
- Connaître les indications des tests génétiques et savoir recourir au centre expert
- Connaître les indications des saignées, des chélateurs et du régime pauvre en fer
- Connaître les modalités de surveillance

Rappels physiologiques

Le fer dans l'organisme

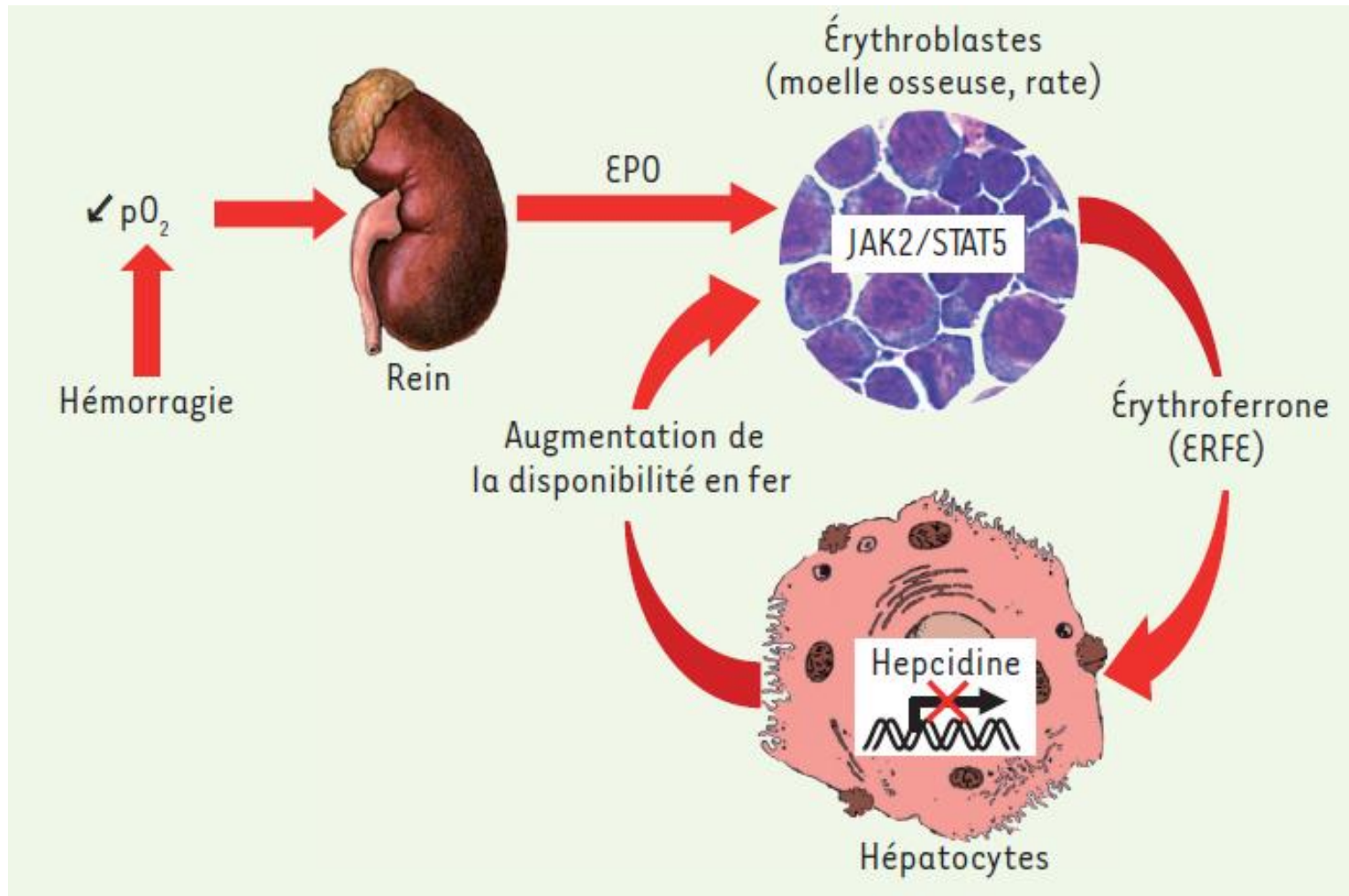


Hepcidine : une hormone clé de la régulation systémique du métabolisme du fer

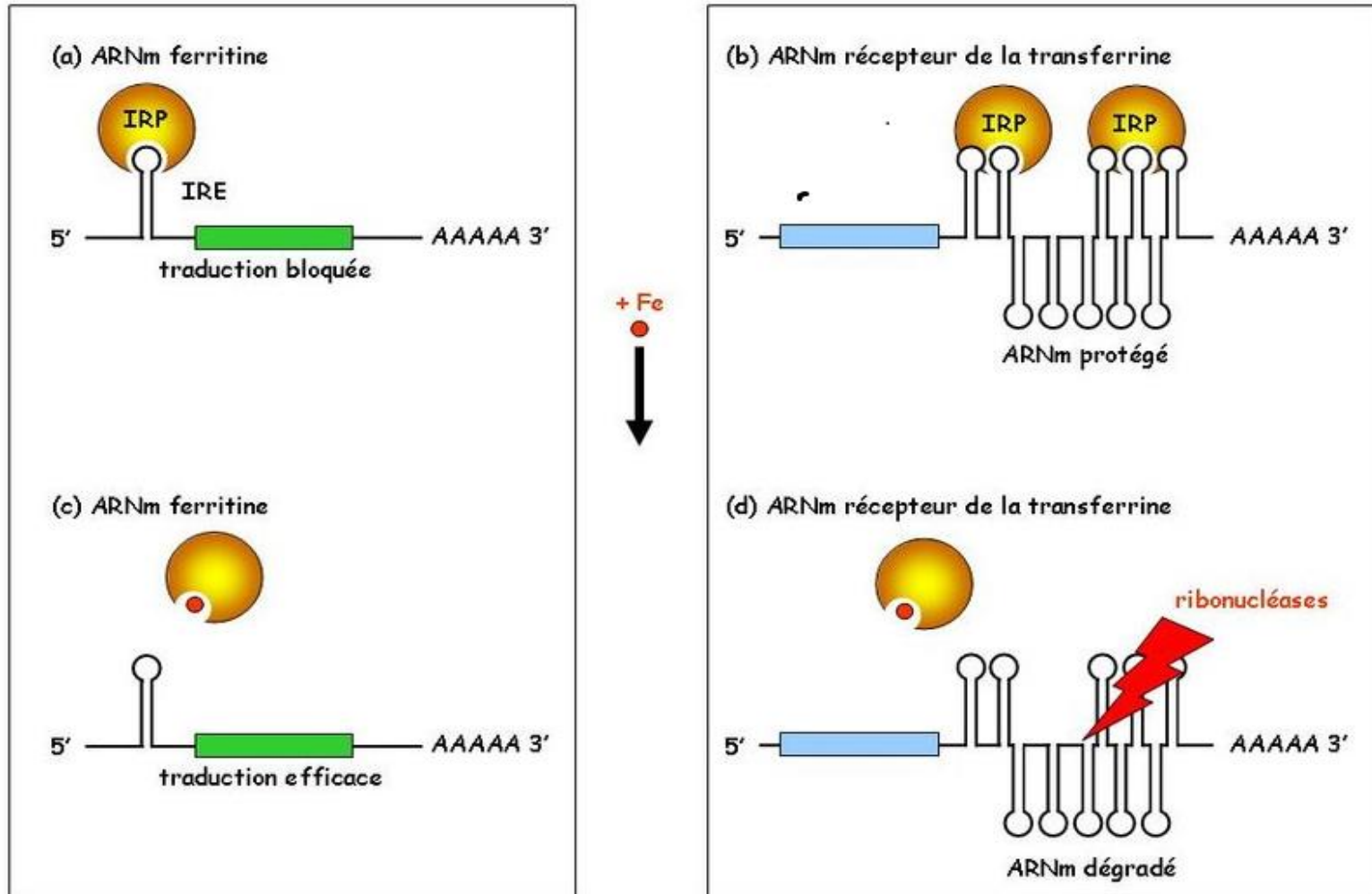


Nemeth et Ganz. Ann Rev Med 2023

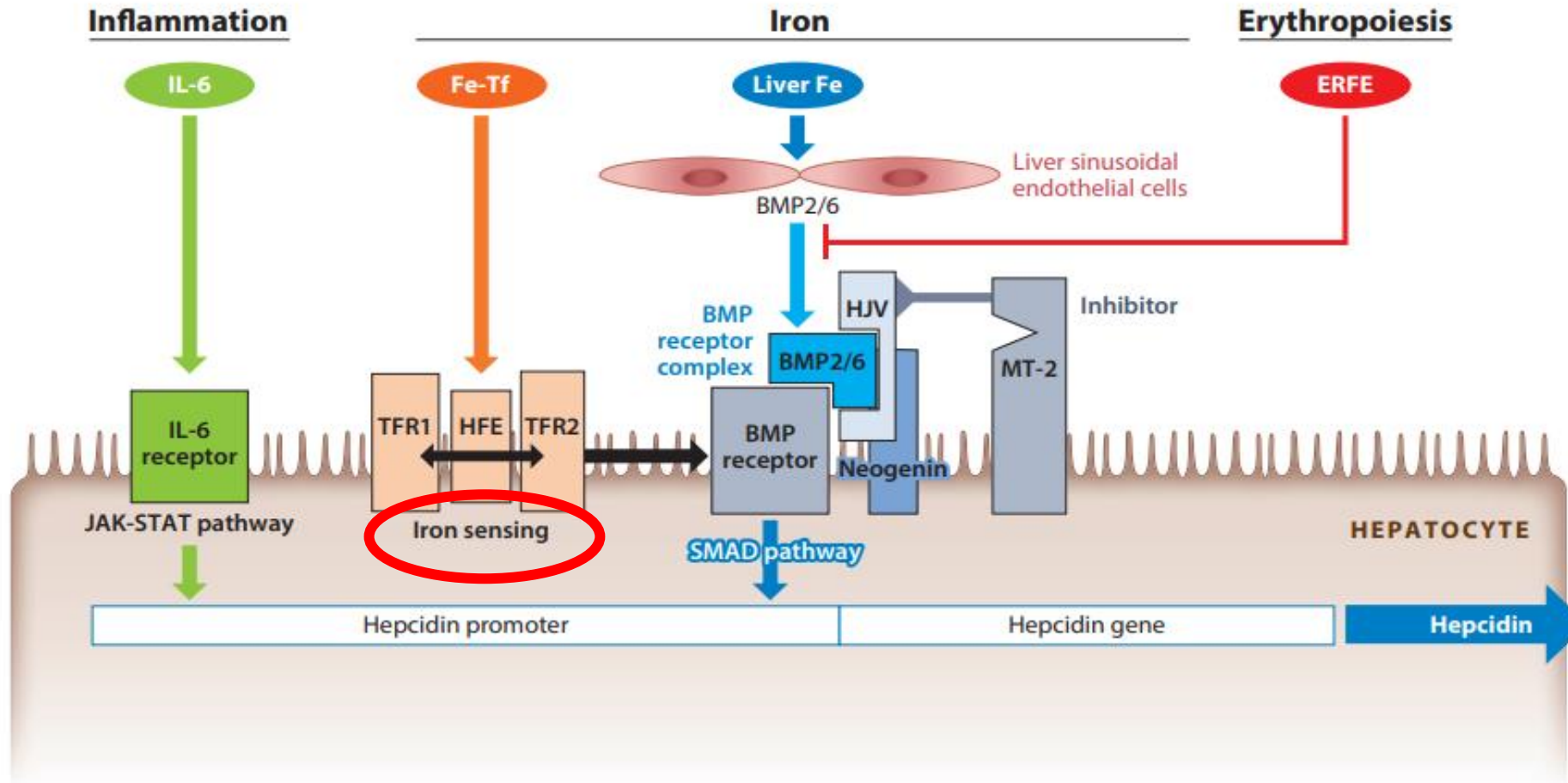
L'érythroferrone: hormone de régulation du fer destinée à l'érythropoïèse



IRP/IRE: régulation cellulaire du métabolisme du fer



HFE (High FEr): une protéine qui régule l'expression de l'hepcidine



Mécanismes responsables d'une hyperferritinémie

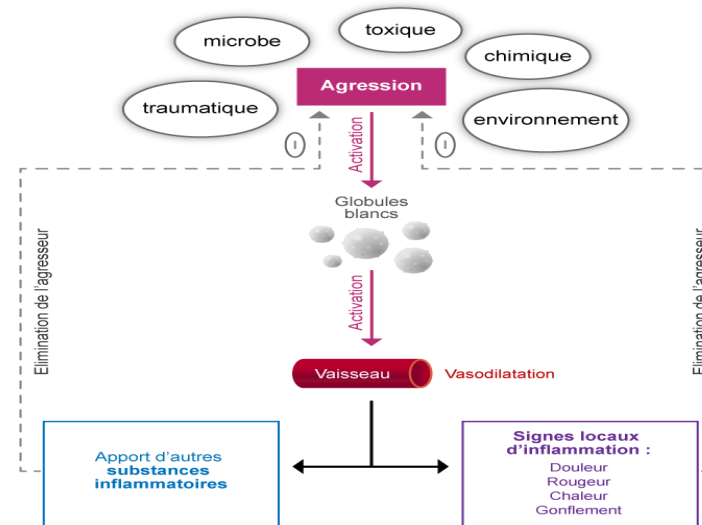
Augmentation de la synthèse de la ferritine

Alcool



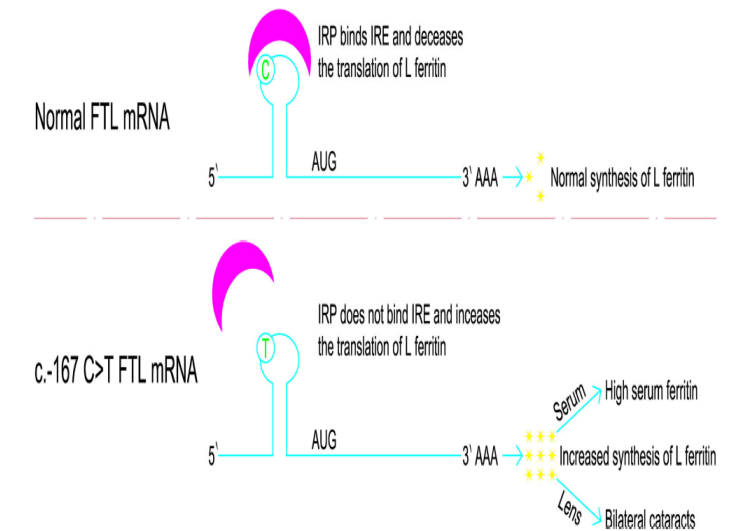
Moirand et al. J Hepatol 1995

Inflammation



Ruscitti et al. Autoimmun Rev 2022

Hyperferritinémie-cataracte



Yang et al. Hematology 2021

Augmentation des apports

Transfusions



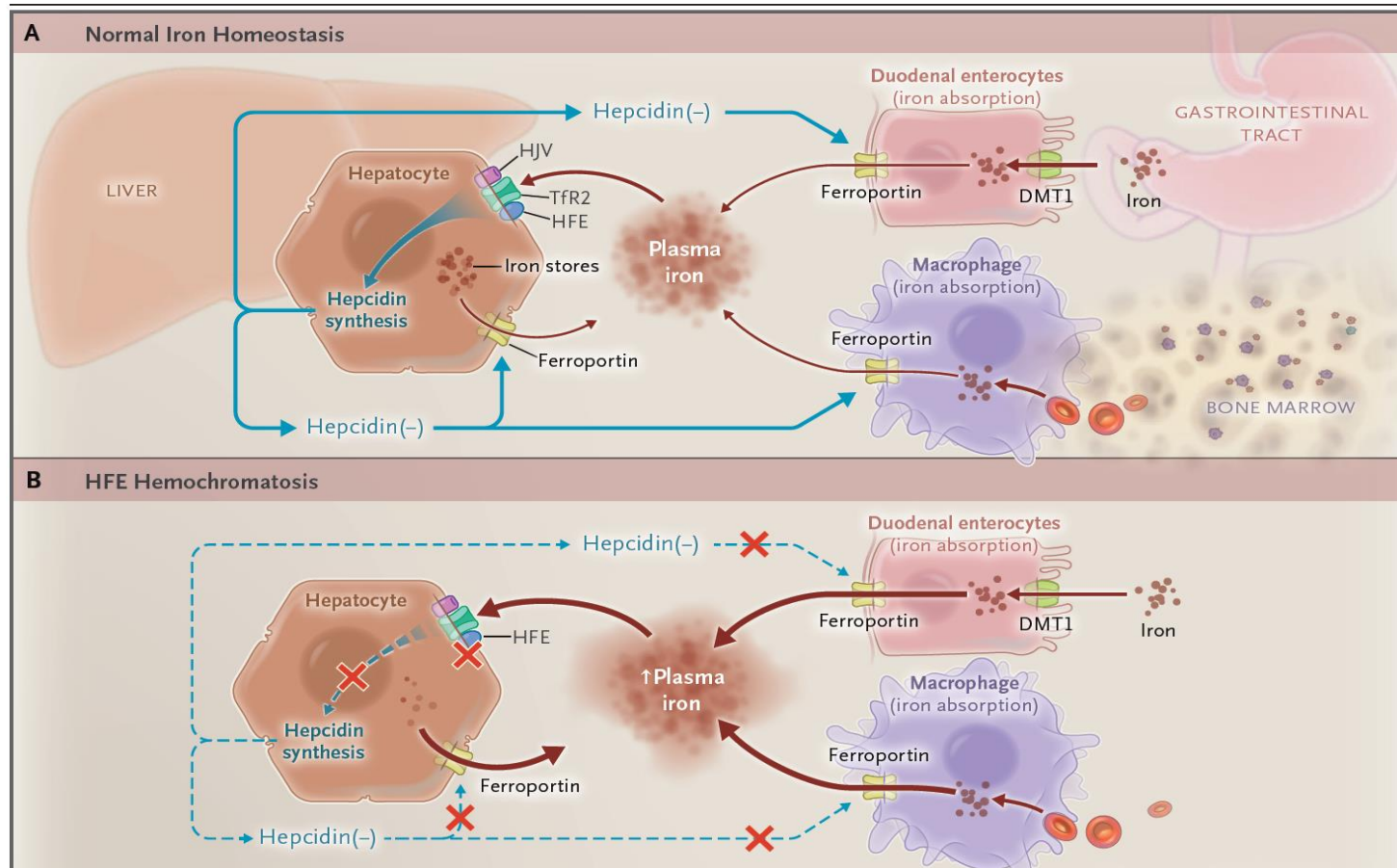
Bauduer et Recanzone. Transf Clin Biol 2022

Fer per os ou IV



Babitt et al. Kidney Int 2021

Hyper-absorption digestive Hémochromatose



Olynyk et al. NEJM 2022

Hyper-absorption digestive Erythropoïèse inefficace

Causes héréditaires

Thalassémie dépendante des transfusions

Thalassémie non dépendante des transfusions

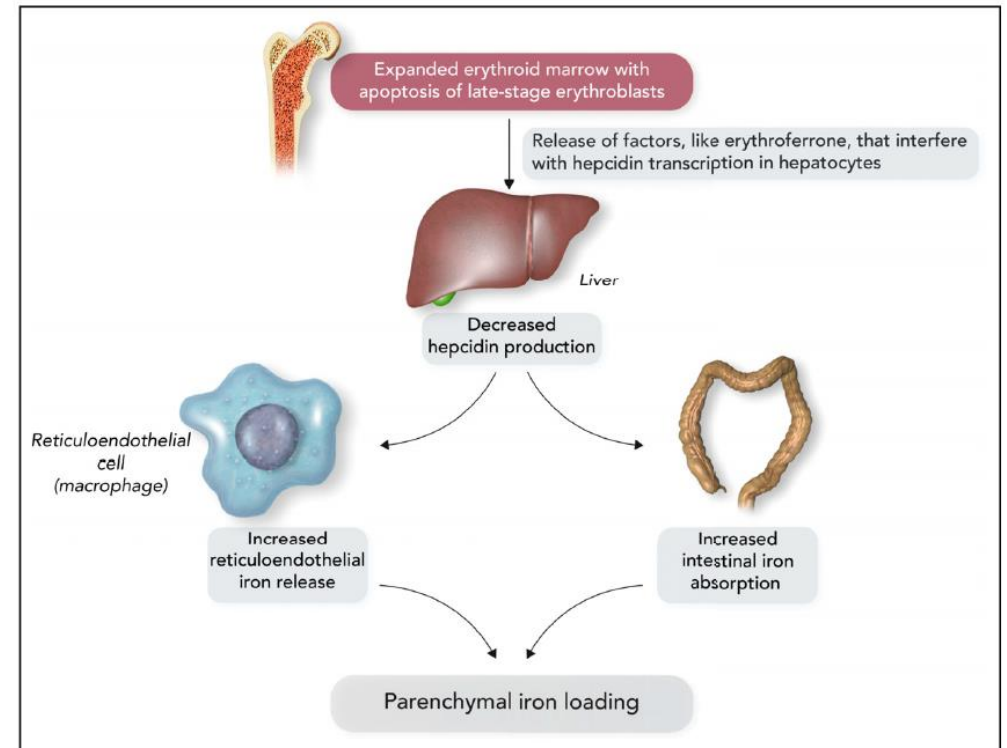
Anémie sidéroblastique (ALAS2, SLC25A38)

Anémie dysérythropoïétique congénitale (SEC23B)

Causes acquises

Anémies mégaloblastiques

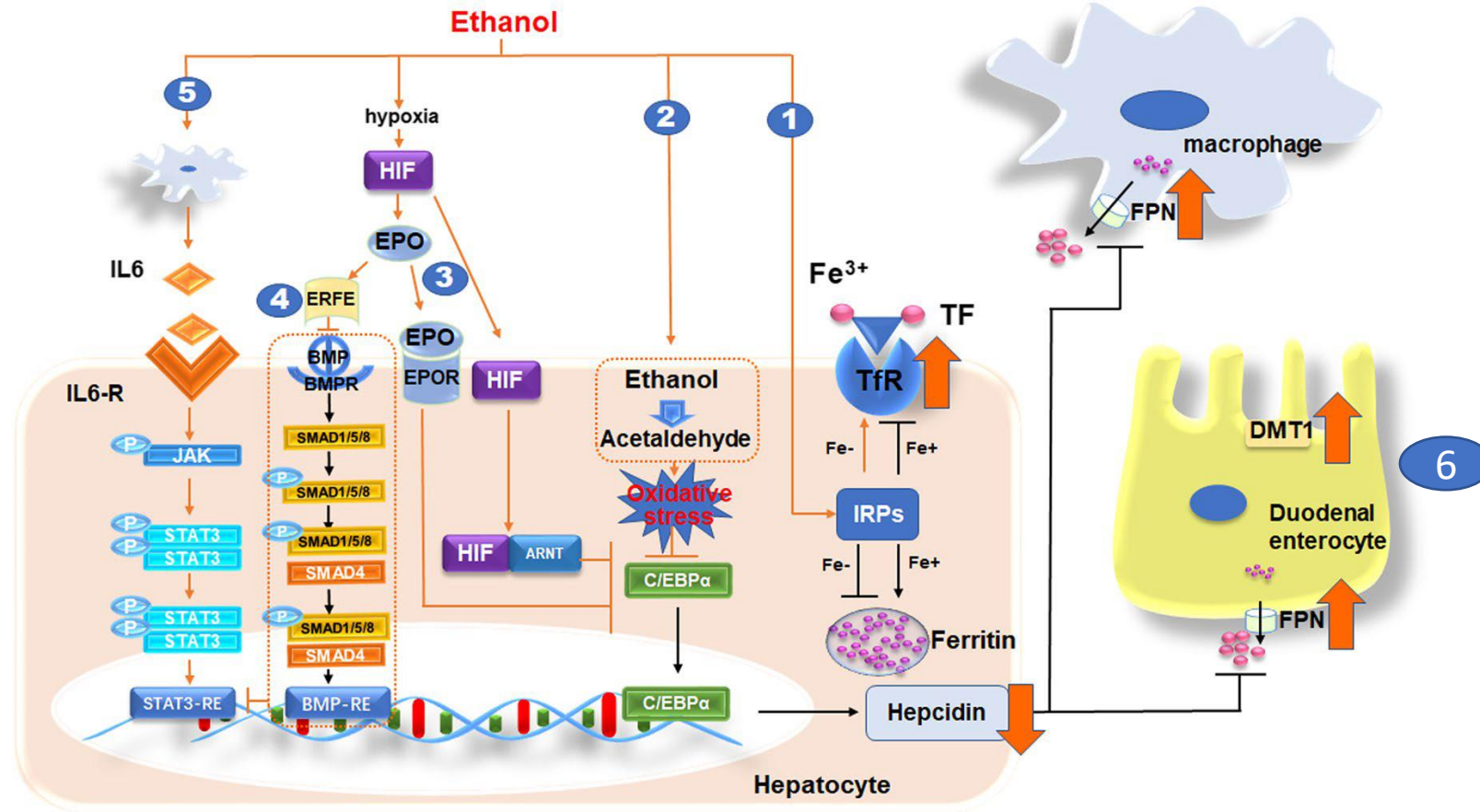
Syndrome myélodysplasique (mutant SF3B1)



Cazzola M, Blood 2022

Mécanismes de l'hyperferritinémie au cours des hépatopathies chroniques

L'alcool diminue l'hepcidine et entraîne une hyperabsorption digestive mais aussi....

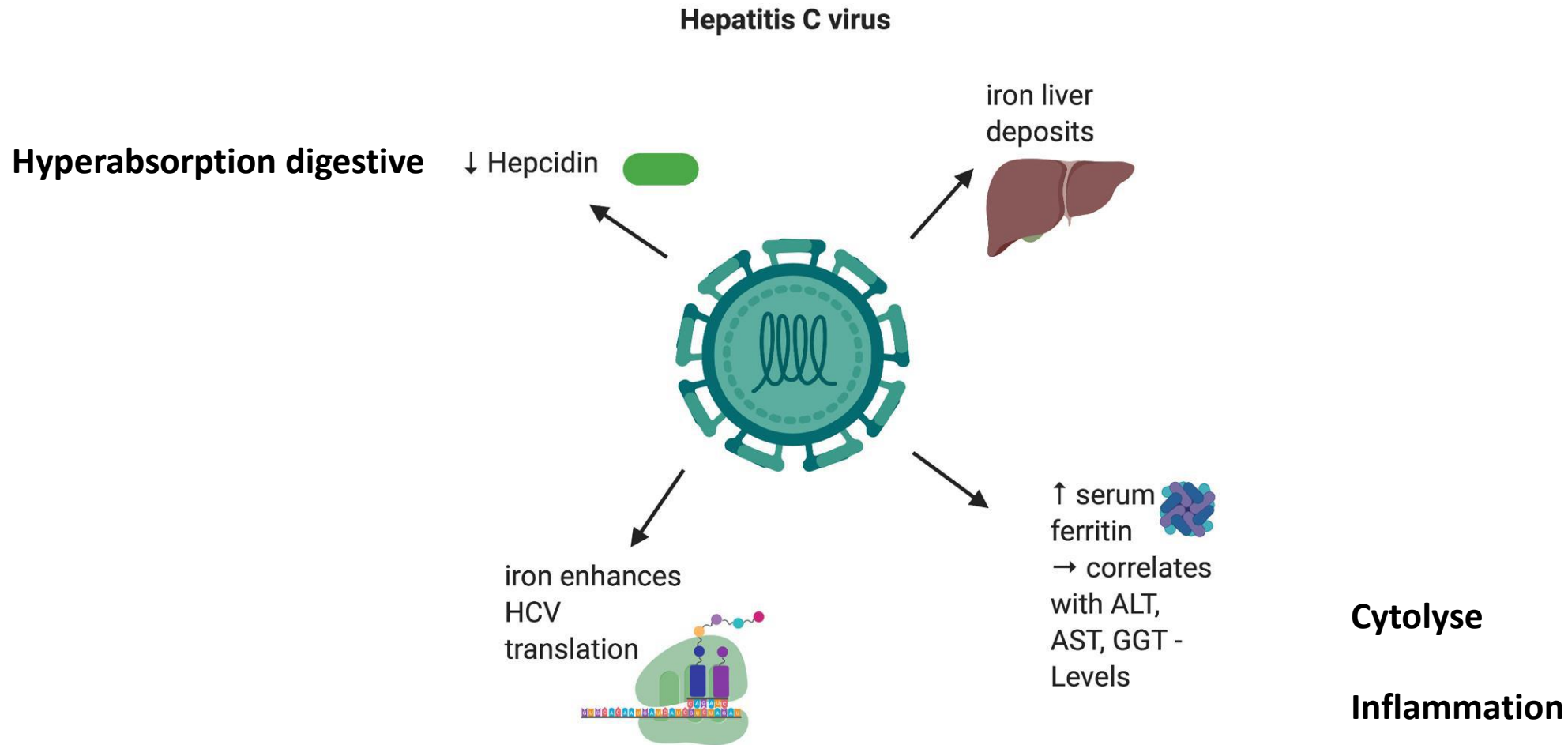


Li et al. Cell Mol Life Sci 2022

- 1-augmentation de la synthèse
- 2-3-4-baisse de l'hepcidine
- 5-inflammation
- 6-augmentation du DMT-1

Mécanismes de l'hyperferritinémie au cours des hépatopathies virales

Le VHC diminue l'hepcidine et entraîne une hyperabsorption digestive mais aussi....



Schmidt S. Frontiers in Biosciences 2020

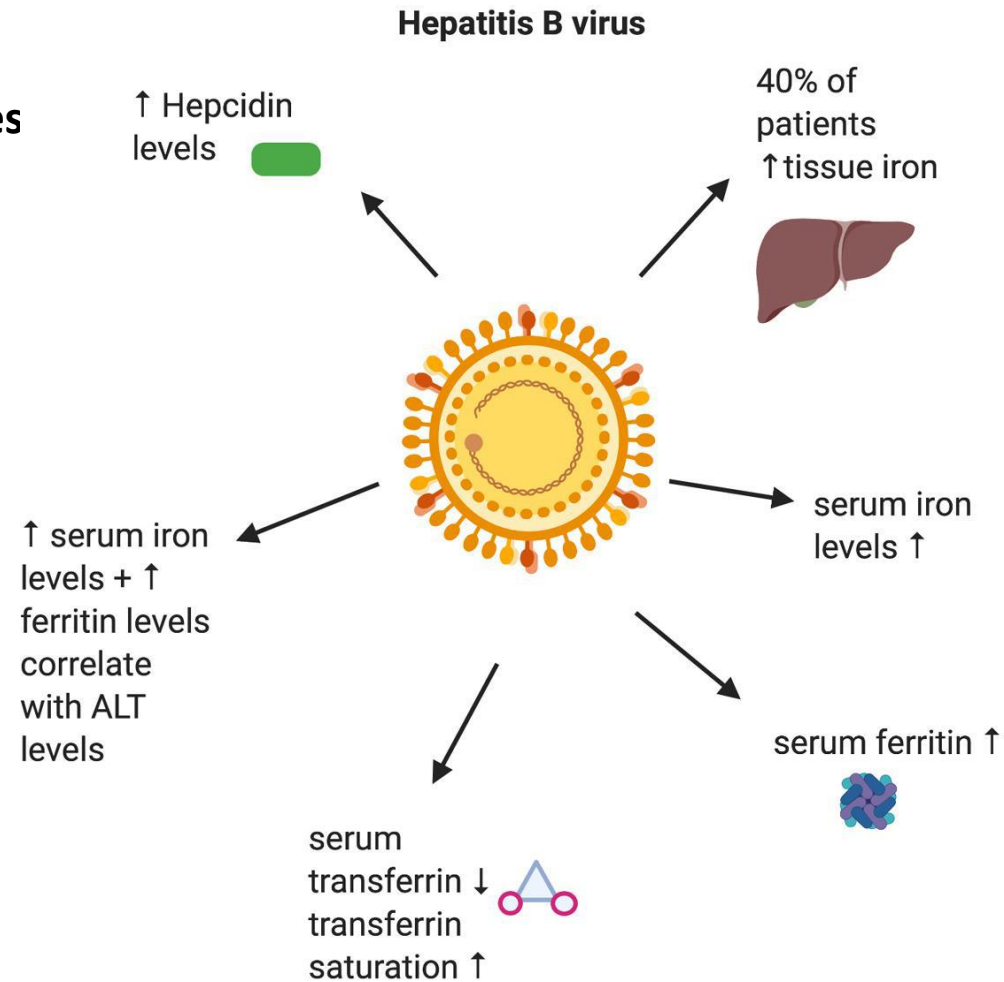
Mécanismes de l'hyperferritinémie au cours des hépatopathies virales

Le VHB augmente l'hepcidine mais aussi....

-Surcharge en fer dans les macrophages

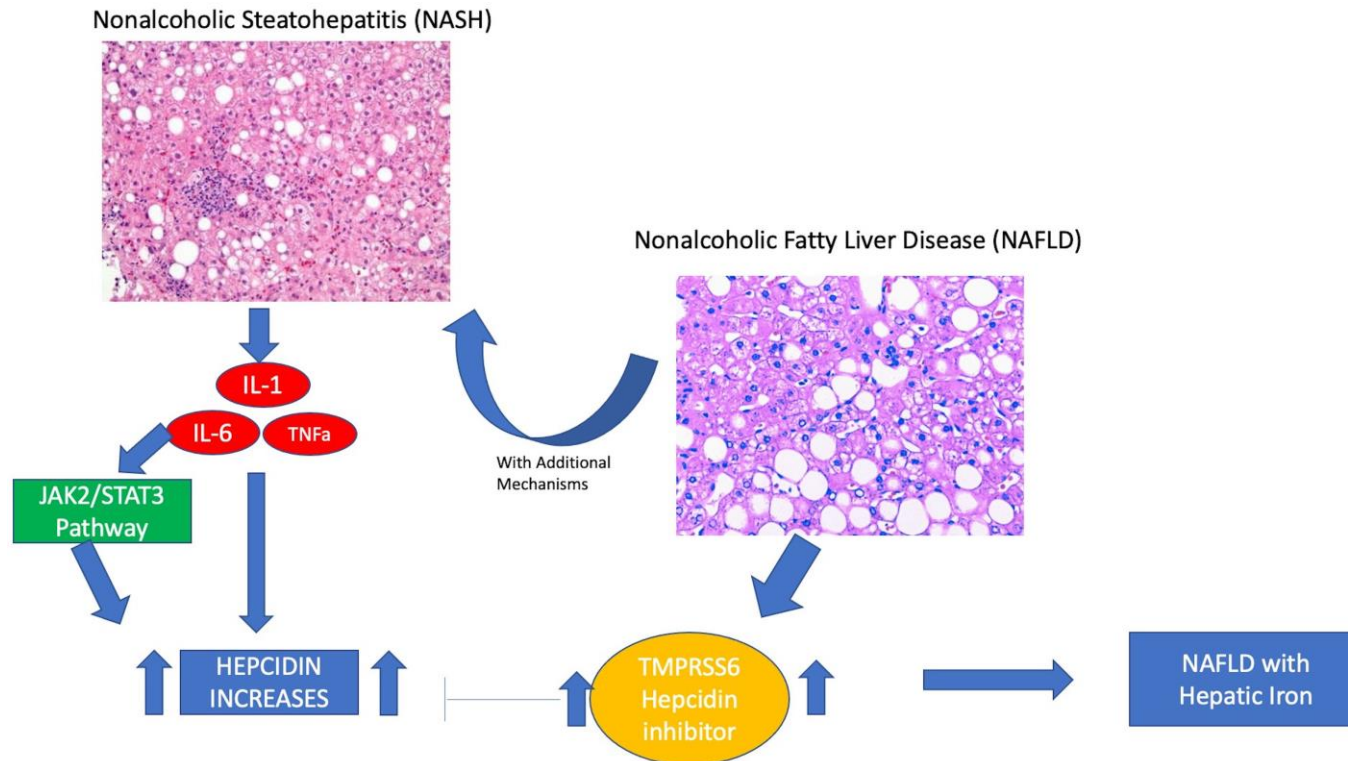
-Cytolyse

-Inflammation



Schmidt S. *Frontiers in Biosciences* 2020

Mécanismes de l'hyperferritinémie au cours des hépatosidéroses dysmétaboliques



- Augmentation de l'hepcidine
- Résistance à l'hepcidine
- Augmentation du DMT-1
- Baisse de l'hémojuvéline
- Augmentation de la ferroportine

Ruivard et al. J Hepatol 2009
Rametta et al. Liver Int 2018
Hsu et al. Hepatol Comm 2022

CAS CLINIQUE 1

Observation (1)

- Mr D.J né le 19/09/46 est adressé le 12/07/2019 par son médecin traitant pour une hépatomégalie avec une hyperferritinémie.
- Les principaux antécédents de ce patient sont :
 - Hypertrophie bénigne de la prostate
 - Pyélonéphrite aiguë
 - HTA
 - Dyslipidémie
 - Chirurgie pour cataracte de l'œil gauche.
- Il consomme de l'alcool occasionnellement. Absence de consommation de tabac

Observation (2)

- Son traitement comporte : Irbesartan/hydrochlorothiazide, Nebivolol, Lercanidipine, ezetimibe/simvastatine, Extrait de palme de Floride (Permixon®).
- Il pèse 86 kg pour 1.72 m. Son tour de taille est de 104 cm.
- Le bilan biologique retrouve :
 - Glycémie = 1 g/L. Le cholestérol est à 1.82 g/L, le HDL cholestérol à 0.32 g/L, le LDL cholestérol à 1 g/L, les triglycérides à 2.49 g/L.
 - CRP=6.2 mg/L, plaquettes = 189 G/L
 - La saturation de la transferrine est à 25%, la ferritine à 699 ng/mL.
 - ALAT = 21 U/L (N>40), ASAT = 20 U/L (N<41), GGT 42 U/L (N<71), PAL = 59 (N>129).
 - La charge hépatique en fer est de 45 μ moles/g

Question 1 : combien d'éléments du syndrome métabolique sont présents chez votre patient ?

- A 1
- B 2
- C 3
- D 4
- E 5

Question 1 : combien d'éléments du syndrome métabolique sont présents chez votre patient ?

- A 1
- B 2
- C 3
- D 4
- **E 5**

Selon les critères de l'International Diabetes Foundation

Alberti et al. Circulation. 2009;120:1640-45

Question 2 : quels examens sont utiles à la prise en charge de ce patient ?

- A FIB-4
- B CRP
- C Dosage des réticulocytes
- D Mesure de l'élasticité hépatique et de la CAP
- E Echographie hépatique

Question 2 : quels examens sont utiles à la prise en charge de ce patient ?

- A Mesure de l'élasticité hépatique et de la CAP
- B Echographie hépatique
- C FIB-4
- D CRP
- E Dosage des réticulocytes

EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol 2022;77,479-502. Figure 3.

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-89.



Question 3 : quelles sont les trois principales étiologies d'une hyperferritinémie avec coefficient de saturation normal ?

- A Consommation excessive d'alcool
- B Syndrome métabolique
- C Hémolyses chroniques
- D Syndrome inflammatoire
- E Myélodysplasie

Question 3 : quelles sont les trois principales étiologies d'une hyperferritinémie avec coefficient de saturation normal ?

- A Consommation excessive d'alcool
- B Syndrome métabolique
- C Hémolyses chroniques
- D Syndrome inflammatoire
- E Myélodysplasie

Hearnshaw et al. World J Gastroenterol 2006;12:5866-69.

Hyperferritinémie avec CST < 45%

COEFFICIENT DE SATURATION < 45%	
Cytolyse (fréquent)	Hépatique
	Musculaire
Inflammation (fréquent)	Infections
	Maladie de système (PR, LEAD, Still, Vascularite, SAM)
	Hémopathie maligne / tumeur solide
	Insuffisance rénale chronique
	Hyperthyroïdie
	Maladie de Gaucher
Hyperferritinémie dysmétabolique et hépatosidérose métabolique (fréquent)	
Alcool (fréquent)	
Hyperferritinémie-cataracte (très rare)	
Maladie de la ferroportine (très rare)	
Acéruoplasminémie (très rare)	

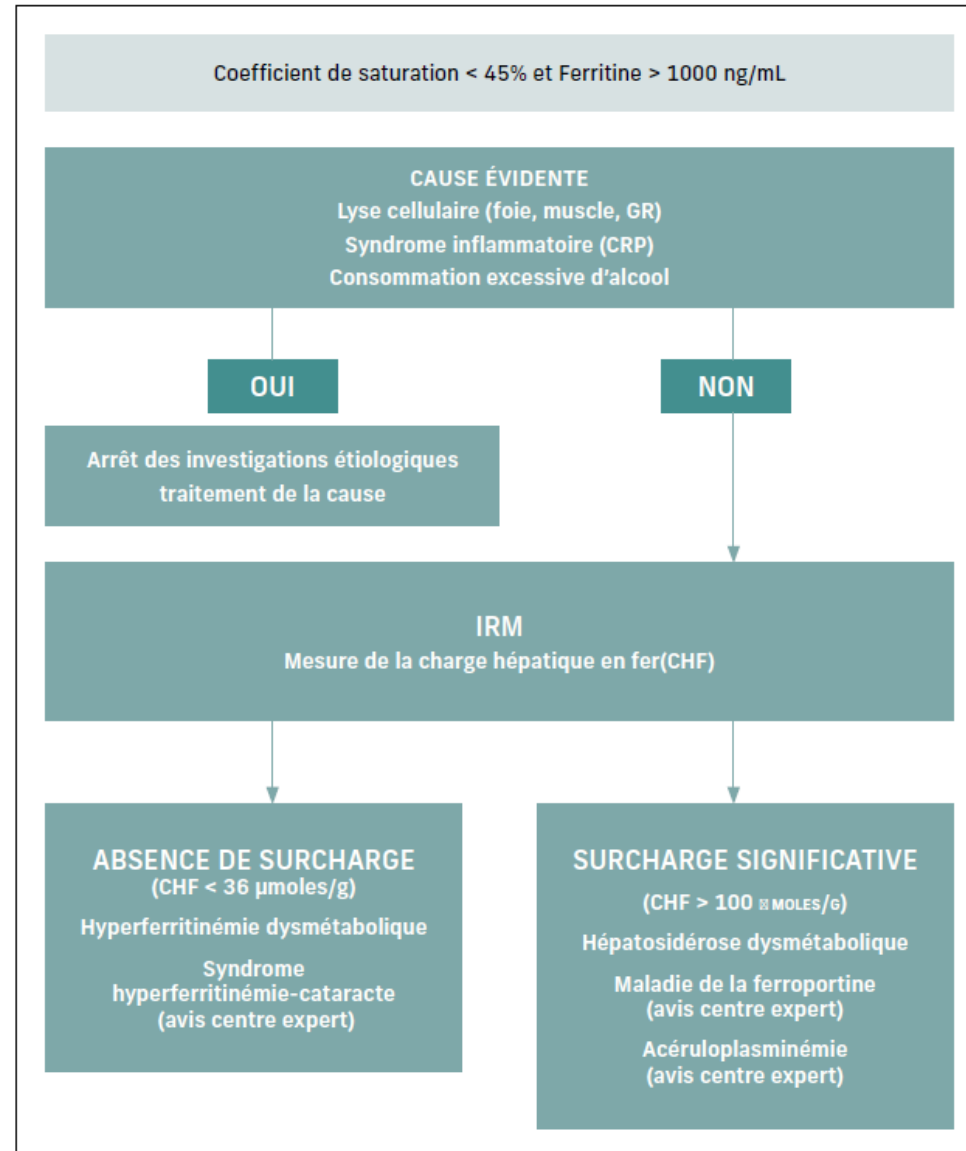
Quatre causes fréquentes
Trois causes rares ou très rares

*, LEAD : lupus érythémateux aigu disséminé, PR : polyarthrite rhumatoïde, SAM : Syndrome d'activation Macrophagique

Enquête étiologique: bilan biologique de première intention

EXAMENS DE PREMIÈRE INTENTION Coefficient de saturation de la transferrine répété à deux reprises	
CST < 45%	CST > 45%
NFS, réticulocytes	NFS plaquettes
TSH TP, ASAT ALAT GGT PAL, bilirubine, FIB4 Glycémie, insulïnémie à jeun, EAL, créatinine, EPP Sérologies VHC, VHB, VIH CRP (syndrome inflammatoire) Haptoglobine, LDH (hémolyse) CPK (myolyse) Echographie hépatique Elastographie hépatique avec éventuellement CAP	Mutation HFE C282Y TP, ASAT ALAT GGT PAL, bilirubine, FIB4 Glycémie, insulïnémie à jeun, EAL, créatinine, EPP Sérologies VHC, VHB, VIH Haptoglobine, LDH (hémolyse) Echographie hépatique Elastographie hépatique avec éventuellement CAP

Hyperferritinémie et CST < 45%



Post'U 2023



Score ferroportine

Variable	Points
Sexe Homme Femme	2.5 0
Age (années) ≤40 41-70 >70	5 3 0
HTA ou diabète Oui Non	3 0
Charge hépatique en fer (μmoles/g) ≤96 97-160 161-200 >200	0 1.5 3 4
Ferritine (μg/L) <700 701-1000 1001-1500 >1500	0 1.5 2.5 6

Score du patient
 $2.5+0+3+0+0 = 5.5$

Il n'est pas nécessaire de rechercher
Une mutation de la ferroportine

Valeur maximale : 20.5

Si le score est supérieur à 9,5, il est utile de demander un test génétique pour rechercher une maladie de la ferroportine

Landemaine et al. J Hepatol 2022



Question 4 : quelle est la fréquence de l'hyperferritinémie chez les patients ayant une stéatose non alcoolique ?

- A 10%
- B 20 %
- C 30 %
- D 40 %
- E 50%

Question 4 : quelle est la fréquence de l'hyperferritinémie chez les patients ayant une stéatose non alcoolique ?

- A 10%
- **B 20 %**
- C 30 %
- D 40 %
- E 50%

Bugianesi et al. Hepatology. 2004;39:179-87

Question 5 : quelle est la fréquence de l'hyperferritinémie chez les patients ayant une NASH ?

- A 10%
- B 20 %
- C 30 %
- D 40 %
- E 50%

Question 5 : quelle est la fréquence de l'hyperferritinémie chez les patients ayant une NASH ?

- A 10%
- B 20 %
- C 30 %
- **D 40 %**
- E 50%

Chitturi et al. Hepatology 2002;36:142-9.

Question 6 : quelle est la fréquence d'une élévation du coefficient de saturation de la transferrine chez les patients ayant une stéatose non alcoolique ?

- A 40%
- B 10-20 %
- C 20- 30 %
- D 5-10%
- E 50%

Question 6 : quelle est la fréquence d'une élévation du coefficient de saturation de la transferrine chez les patients ayant une stéatose non alcoolique ?

- A 40%
- B 10-20 %
- C 20- 30 %
- **D 5-10%**
- E 50%

Bugianesi et al. Hepatology. 2004;39:179-87

Observation (3)

Le FIB-4 est à 1.73

La mesure de l'élasticité hépatique (Fibroscan) est normale : 4.5 kPa (N < 8 kPa).

La CAP (mesure de la stéatose) est à 248 dB/m (N<275 dB/m).

L'échographie hépatique ne retrouve ni stéatose ni dysmorphie.

Question 7 : A propos de la stéatose hépatique.

- A La stéatose hépatique se traduit par un foie hyperéchogène (par rapport au rein)
- B L'existence d'un foie hyperéchogène est spécifique de stéatose
- C La mesure du rapport entre le signal du foie et celui du rein est actuellement l'examen le plus sensible
- D Le coefficient d'atténuation des ultrasons (CAP) est en cours d'évaluation
- E L'examen de référence actuellement pour la mesure de la stéatose est l'IRM.

Question 7 : A propos de la stéatose hépatique.

- A La stéatose hépatique se traduit par un foie hyperéchogène (par rapport au rein)
- B L'existence d'un foie hyperéchogène est spécifique de stéatose
- C La mesure du rapport entre le signal du foie et celui du rein est actuellement l'examen le plus sensible
- D Le coefficient d'atténuation des ultrasons (CAP) est en cours d'évaluation
- E L'examen de référence actuellement pour la mesure de la stéatose est l'IRM

Aube et al. Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle 2018;1:92-6.



Question 8 : A propos de la place de l'IRM dans le bilan d'une hyperferritinémie > 1000 ng/mL avec CST < 45%

- A L'IRM permet une quantification de la graisse hépatique
- B L'IRM permet une quantification de la charge hépatique en fer
- C La charge hépatique en fer est considérée comme significative cliniquement quand elle dépasse 36 $\mu\text{moles/g}$
- D La mesure de la charge hépatique en fer est utile quand la ferritine est supérieure à 1000 ng/mL
- E La mesure de la charge hépatique en fer est utile quand la ferritine est supérieure à 750 ng/mL

Question 8 : A propos de la place de l'IRM dans le bilan d'une hyperferritinémie > 1000 ng/mL avec CST < 45%

- A L'IRM permet une quantification de la graisse hépatique
- B L'IRM permet une quantification de la charge hépatique en fer
- C La charge hépatique en fer est considérée comme significative cliniquement quand elle dépasse 36 $\mu\text{moles/g}$
- D La mesure de la charge hépatique en fer est utile quand la ferritine est supérieure à 1000 ng/mL
- E La mesure de la charge hépatique en fer est utile quand la ferritine est supérieure à 750 ng/mL

Henninger et al. Eur Radiol 2020

Cullis et al. Br J Hematol 2018

CAS CLINIQUE 2

Observation (1)

- Mr G.N né en 1944 est adressé le 15/03/2021 par son médecin traitant pour une hyper-ferritinémie.
- Poids=82 kg Taille1.73m IMC= 27.4 kg/m2 Tour de taille= 98 cm
- Les principaux antécédents de ce patient sont :
 - Diabète de type II
 - Psoriasis
 - Adénome de la prostate
 - Extrasystoles ventriculaires
- Il consomme de l'alcool occasionnellement. Absence de consommation de tabac

Observation (2)

- Hyperferritinémie connue depuis 2009
- Un test génétique avait été réalisé en 2010 et était en faveur d'une hémochromatose
- Une IRM a été faite qui n'était pas disponible le jour de la consultation
- Le dernier bilan du fer était le suivant : CST = 58%, Ferritine = 850 ng/mL.
- Les transaminases et les PAL étaient normales. GGT = 3N.

Question 1: quels examens demandez-vous?

A-NFS

B-Sérologies virales B, C

C-CRP

D-EAL (évaluation d'une anomalie lipidique) (cholestérol, HDL, TG)

E-Bilan hépatique

Question 1: quels examens demandez-vous?

A-NFS

B-Sérologies virales B, C

C-CRP

D-EAL (évaluation d'une anomalie lipidique) (cholestérol, HDL, TG)

E-Bilan hépatique

Observation (3)

- HDL = 0.35 g/L, TG = 1.80 g/L, LDL = 1.72 g/L
- Plaquettes=180 G/L
- CRP = 8 ng/mL
- ALAT=56/42, ASAT=35/31
- FIB-4=1.895
- Test génétique : C282Y/H63D
- Une IRM a été faite qui n'était pas disponible le jour de la consultation

Question 2: quel(s) examen(s) peut-on demander ?

A-Echographie

B-IRM (mesure fer et graisse)

C-TP

D-Albumine

E-Fibroscan (mesure élasticité et CAP)

Question 2: quel(s) examen(s) peut-on demander?

A-Echographie

B-IRM (mesure fer et graisse)

C-TP

D-Albumine

E-Fibroscan (mesure élasticité et CAP)

Observation (4)

- Le bilan initial en 2009 montrait un CST à 54% et une ferritine à 1700 ng/mL
- L'IRM faite en 2009 retrouvait une charge hépatique en fer à 270 $\mu\text{moles/g}$
- L'élasticité hépatique était normale à 4.3 kPa et la CAP était à 266 dB/m (zone grise)

Question 3: quand faut-il discuter un traitement par saignées chez les patients hétérozygotes composites C282Y/H63D?

A-quand la ferritine est supérieure à 1000 ng/mL

B-quand la ferritine est supérieure à 2000 ng/mL

C-quand la charge hépatique en fer est supérieure à 36 $\mu\text{moles/g}$

D-quand la charge hépatique en fer est supérieure à 72 $\mu\text{moles/g}$

E-quand la charge hépatique en fer est supérieure à 100 $\mu\text{moles/g}$

Question 3: quand faut-il discuter un traitement par saignées chez les patients hétérozygotes composites C282Y/H63D?

A-quand la ferritine est supérieure à 1000 ng/mL

B-quand la ferritine est supérieure à 2000 ng/mL

C-quand la charge hépatique en fer est supérieure à 36 μ moles/g

D-quand la charge hépatique en fer est supérieure à 72 μ moles/g

E-quand la charge hépatique en fer est supérieure à 100 μ moles/g

Avis d'expert

Pas d'étude pour confirmer ces réponses

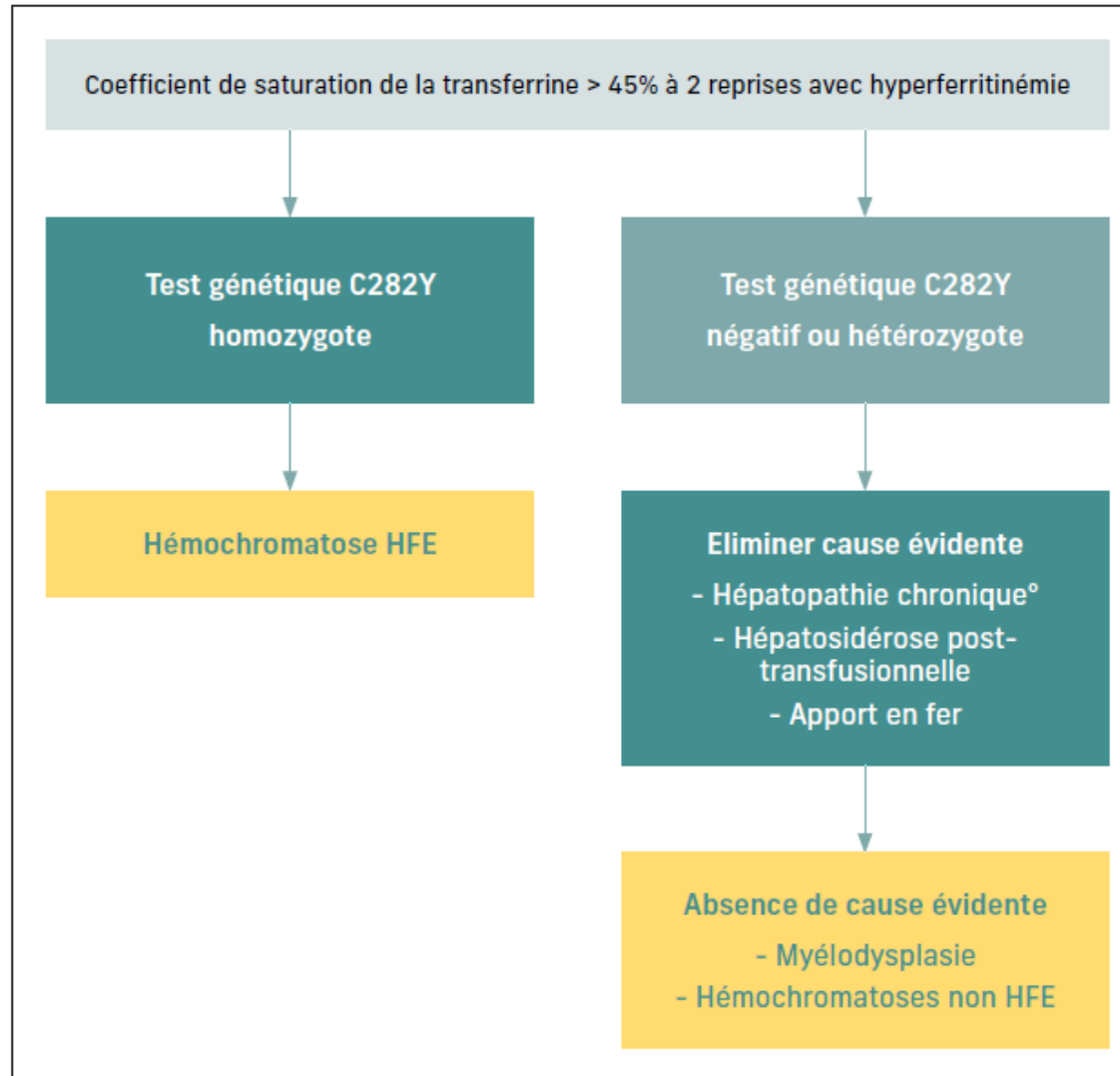
Hyperferritinémie avec CST > 45%

COEFFICIENT DE SATURATION > 45%	
Hémochromatose (peu fréquent)	HFE
	Non HFE
	Digénique
	D'étiologie inconnue
Origine hématologique (peu fréquent)	Hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...)
	Anémie hémolytique
	Syndrome myélodysplasique
Origine hépatique (hors cytolyse) (fréquent)	VHB, VHC, VHD
	Hépatosidérose dysmétabolique
	Maladie alcoolique du foie avec surcharge
	Insuffisance hépatique
	Porphyrurie cutanée tardive
Cytolyse aiguë (fréquent)	

Post'U 2023



Hyperferritinémie et CST > 45%



° hépatite virale chronique B, C, D, hépatopathie alcoolique, hépatosidérose dysmétabolique, cirrhose avec insuffisance hépatique, porphyrie cutanée tardive

Quelle valeur du FIB-4 faut-il utiliser pour exclure une fibrose sévère chez les patients de plus de 65 ans

A-1.3

B-1.45

C-2

D-2.67

E-3.25

Quelle valeur du FIB-4 faut-il utiliser pour exclure une fibrose sévère chez les patients de plus de 65 ans

A-1.3

B-1.45

C-2

D-2.67

E-3.25

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-89.



FIB-4 : Utilisation en première intention

NAFLD

Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Stuart McPherson,¹ Stephen F Stewart,¹ Elsbeth Henderson,¹ Alastair D Burt,² Christopher P Day²

Test	AUROC (95% CI)	Cut-off	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
AST/ALT ratio	0.83 (0.74 to 0.91)	0.8	74	78	44	93
		1	52	90	55	89
APRI	0.67 (0.54 to 0.8)	1	27	89	37	84
BARD score	0.77 (0.68 to 0.87)	2	89	44	27	95
FIB-4 score	0.86 (0.78 to 0.94)	1.30	85	65	36	95
		3.25	26	98	75	85
NAFLD fibrosis score	0.81 (0.71 to 0.91)	-1.455	78	58	30	92
		0.676	33	98	79	86

McPherson et al. Gut 2010



FIB-4 : faible spécificité du seuil 1.3 chez les patients de plus de 65 ans

Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis

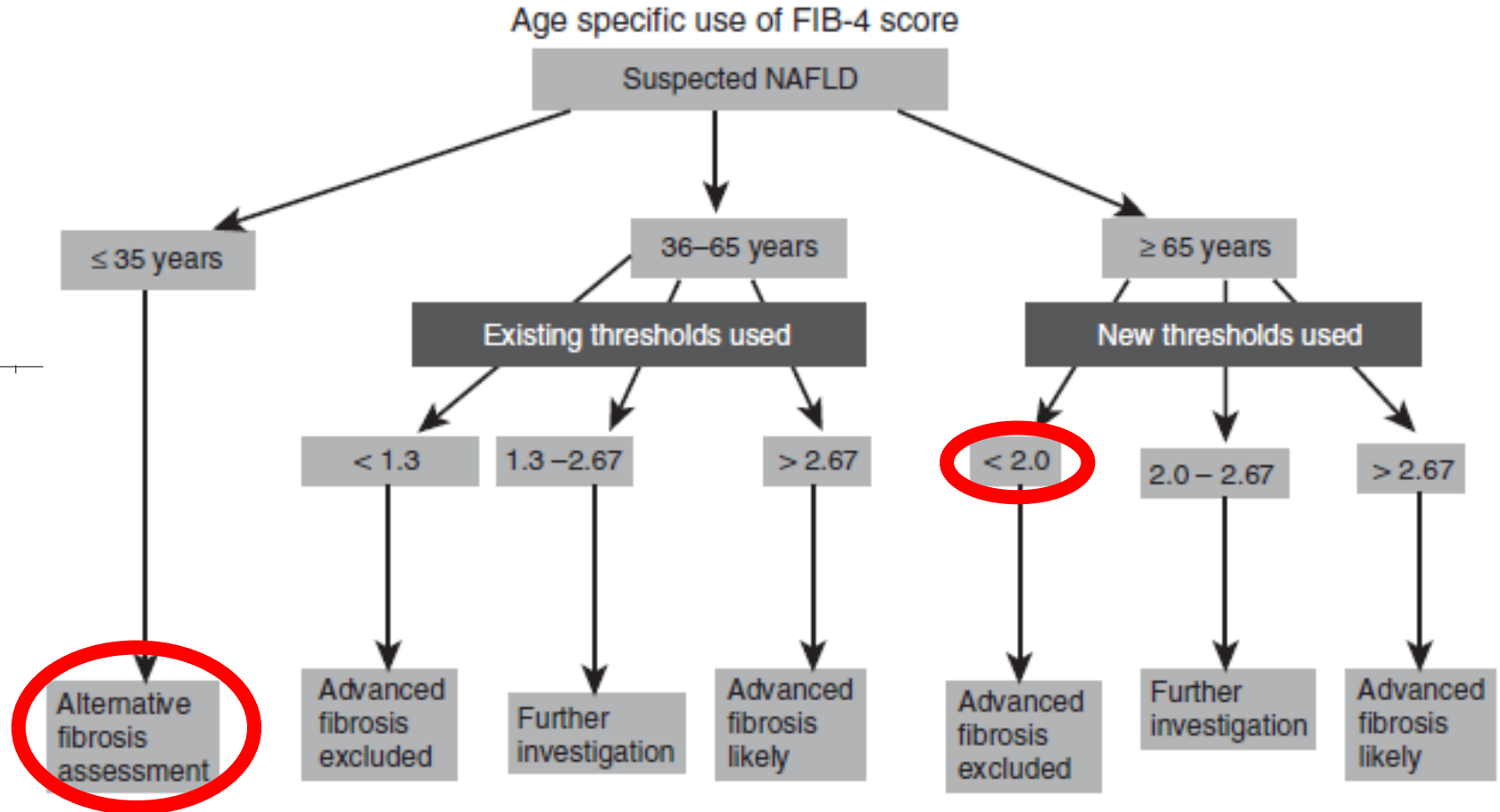
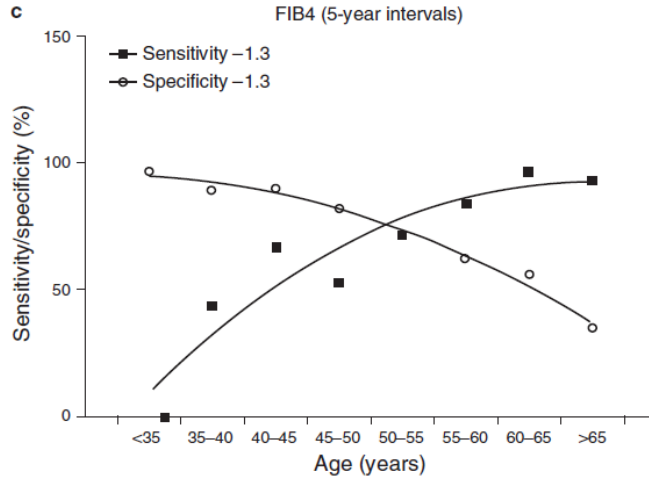
Stuart McPherson, BSc, MBChB, MD, FRCP^{1,2}, Tim Hardy, BSc, MBBS^{1,2}, Jean-Francois Dufour, MD, PhD³, Salvatore Petta, MD, PhD⁴, Manuel Romero-Gomez, MD, PhD⁵, Mike Allison, BSc(Hons), MD, PhD⁶, Claudia P. Oliveira, MD, PhD⁷, Sven Francque, MD, PhD⁸, Luc Van Gaal, MD, PhD⁹, Jörn M. Schattenberg, MD, PhD¹⁰, Dina Tiniakos, MD, PhD^{1,2}, Alastair Burt, BSc (Hons), MBChB, MD (Hons), FRCPath, FRCP, FRCPA, FRSB, F AcadMed, FAHMS¹¹, Elisabetta Bugianesi, MD, PhD¹², Vlad Ratziu, MD, PhD¹³, Christopher P. Day, MA, MB BChir, MD, PhD, FRCP, FRCPE, FMedSci^{1,2} and Quentin M. Anstee, BSc, MB BS, PhD, FRCP^{1,2}

Test	AUROC (95% CI)	Cutoff	Sens. (%)	Spec. (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR +ve	LR -ve
<i>≥65 years</i>								
AST/ALT ratio	0.73 (0.61–0.85)	0.8	80	48	50	79	1.53	0.42
		1	67	76	64	78	2.79	0.43
FIB-4 score	0.81 (0.72–0.91)	1.30	93	35	48	89	1.43	0.2
		2.67	53	85	69	74	3.53	0.55
		3.25	50	91	78	74	5.55	0.55
		NFS	0.81 (0.71–0.92)	-1.455	93	20	43	82
		0.676	57	85	71	76	3.8	0.51

McPherson et al. Am J Gastroenterol 2017



FIB-4 : Bonnes performances du seuil 2 chez les patients de plus de 65 ans



McPherson et al. Am J Gastroenterol 2017

FIB-4 : recommandations EASL 2021 pour les patients NAFLD de plus de 65 ans

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update[☆]

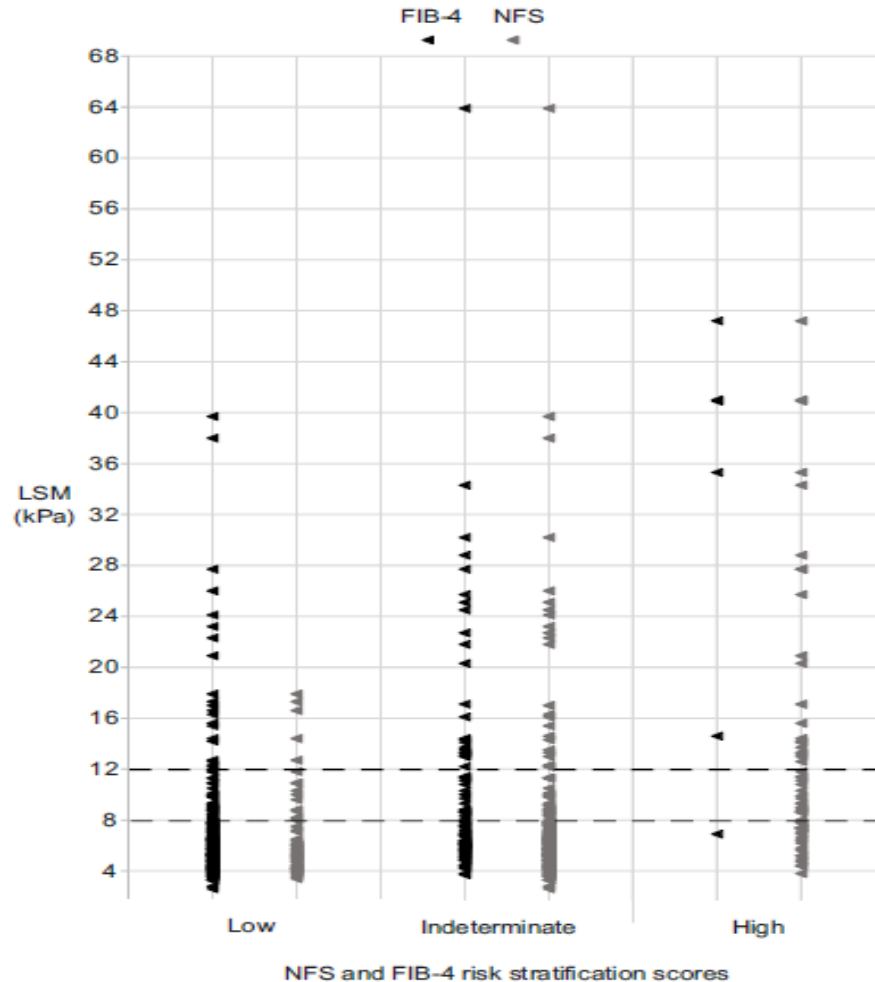
undetermined result;¹³² iii) older age has been suggested to affect their diagnostic accuracy.¹³³ Therefore higher cut-offs have been proposed for ruling out advanced fibrosis in

patients older than 65 years (2.0 for FIB-4, and 0.12 for NFS) but they need to be externally validated;¹³³ iv) preliminary evidence suggests lower performance of NFS in obese pa-

J Hepatol 2021;75:659-89



FIB-4 et patients diabétiques



Seuil 1.3 chez les diabétiques
VPN = 76.5%

Chez les diabétiques,
privilégier l'élastographie quand cela est possible

Gracen et al. J Hepatol 2022

CAS CLINIQUE 3

Observation (1)

- Mr B.P né en 1944 est adressé le 25/06/1951 par son médecin traitant pour une hyper-ferritinémie.
- Un seul antécédent : hypertension artérielle depuis 2005
- Hyperferritinémie de découverte récente, c'est-à-dire en 2018 avec une valeur maximum de 1 900 ng/ml. Le coefficient de saturation était élevé à 76% et la charge hépatique en fer à 77 $\mu\text{mol/g}$
- Transaminases normales
- Deux éléments du syndrome métabolique : tour de taille = 102 cm, HTA
- Hémoglobine à 11.2 g/dL et Macrocytose (VGM=99) avec carence en folates et anticorps antitransglutaminases négatifs. B12 normale. Après correction de la carence en folates, il persiste une anémie.
- Son traitement actuel est PRETERAX 1 comp./jour.

Question 1-Quels examens demandez-vous?

A-NFS avec réticulocytes

B-Haptoglobine

C-Bilirubine

D-LDH

E-Test génétique C282Y

Question 1-Quels examens demandez-vous?

A-NFS avec réticulocytes

B-Haptoglobine

C-Bilirubine

D-LDH

E-Test génétique C282Y

Question 2-Quels diagnostics suspectez-vous?

A-Hémochromatose

B-Hépatopathie chronique

C-Maladie de la ferroportine

D-Maladie hématologique

E-Acéruloplasminémie

Question 2-Quels diagnostics suspectez-vous?

A-Hémochromatose

B-Hépatopathie chronique

C-Maladie de la ferroportine

D-Maladie hématologique

E-Acéruloplasminémie

Observation (2)

- Le patient ne consomme pas d'alcool
- Les sérologies virales B et C réalisées un an avant la consultation étaient négatives
- Le test génétique ne retrouve pas de mutation C282Y

- L'anémie est arégénérative
- Il n'y a pas d'hémolyse

Question 3-Quels diagnostics suspectez-vous?

- A-Hépatosidérose dysmétabolique
- B-Syndrome hyperferritinémie-cataracte
- C-Maladie de la ferroportine
- D-Myélodysplasie
- E-Acéruloplasminémie

Question 3-Quels diagnostics suspectez-vous?

A-Hépatosidérose dysmétabolique

B-Syndrome hyperferritinémie-cataracte

C-Maladie de la ferroportine

D-Myélodysplasie

E-Acéruloplasminémie

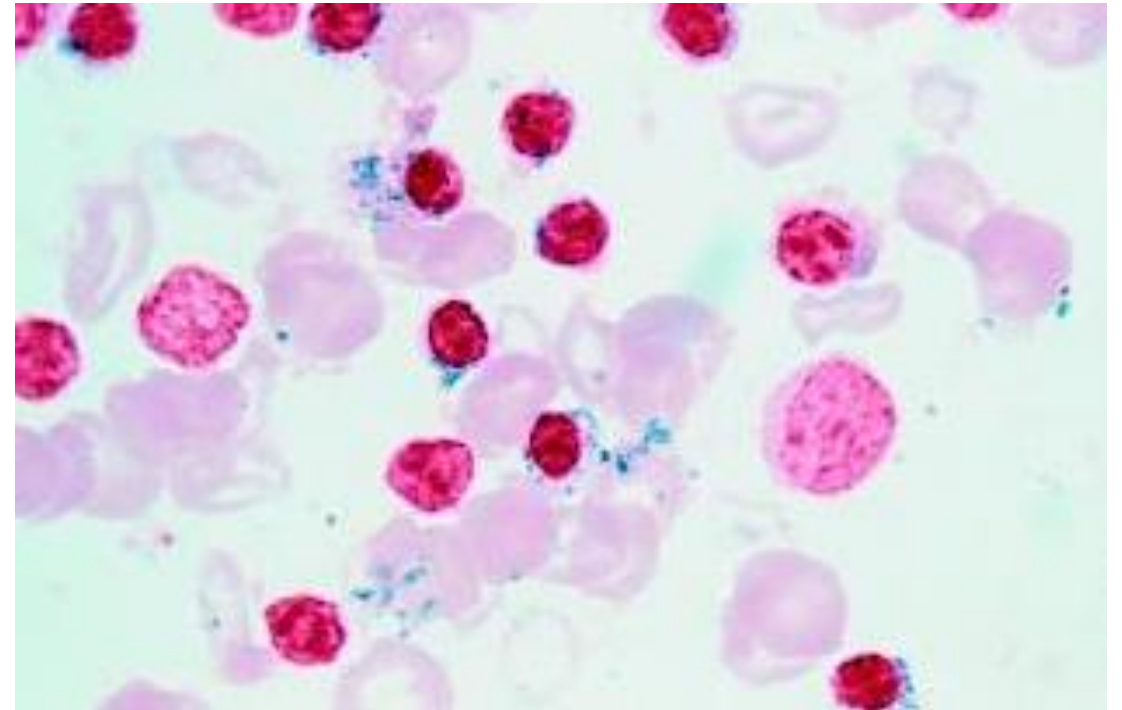
Observation (3)

Présence d'un excès de sidéroblastes en couronne (>15%).

Aspect en faveur d'un SMD avec sidéroblastes en couronne.

Présence d'une mutation du gène SF3B1

Les mutations du gène SF3B1 sont fréquemment retrouvées dans les SMD avec sidéroblastes en couronne, et constituent un marqueur pronostic plutôt favorable (Ganguly & Kadam, 2016).



Anémie et hyperferritinémie

	Saturation < 45%	Saturation > 45%	Surcharge en fer
Anémie microcytaire	Anémie inflammatoire Atransferritinémie Acéruлоplaminémie Mutation DMT-1	Alpha et béta-thalassémies Myélodysplasie congénitale avec sidéroblastes en couronne (ALAS2, SLC25A38)	Non Oui Oui Oui Oui
Anémie macrocytaire	Hémolyse Carence en B12	Myélodysplasie avec sidéroblastes en couronne (SF3B1) ou myélodysplasie acquise Anémies hémolytiques corpusculaires Anémies hémolytiques auto-immunes	Non Non Oui Oui Oui
Anémie normocytaire	Hémolyse Maladie de Gaucher	Insuffisance rénale chronique Drépanocytose Déficit en pyruvate kinase CDA* Aplasie médullaire	Non Non Oui Oui Oui Oui

Donker et al. Blood 2014

CAS CLINIQUE 4

Observation (1)

- Patient né le 14/03/1967 qui consulte pour des douleurs de l'index droit apparu depuis août.
- Antécédents :
 - août 2013 : fracture de L1, de C1 et de l'omoplate droite consécutive à un accident en vélo.
 - Janvier 2020 : fracture de la tête radiale droite après un accident de vélo.
 - Épanchement du genou il y a un an traité par Colchicine
- Consultation en Octobre 2021 pour une douleur de l'index de la main droite survenue en 08/21
- Examen clinique :
 - douleur à la pression des 1ère et 2e MCP droites, de la 2ème IPP droite.
 - Examen clinique normal par ailleurs.
- Bilan radiographique réalisé avant la consultation : arthropathie scapho-trapézienné évocatrice de chondrocalcinose.

Observation (2)

- Bilan biologique :
 - Plaquettes à 181 Giga/L.
 - Biologie hépatique normale en dehors d'une très discrète élévation des ASAT à 40 unités (N < 37) et des phosphatases alcalines à 122 unités (N < 117).
 - Dyslipidémie avec un cholestérol total à 2,62 g/l, un cholestérol HDL à 0,44 g/l, un LDL cholestérol 1,91 g/l.
 - Antinucléaires négatifs. Facteur rhumatoïde, anti-CCP négatifs.
 - Bilan martial en faveur d'une hémochromatose avec un CST de 98% et une ferritine à 2606 µg/l

Observation (3)

- Présence à l'état homozygote de la mutation du gène HFE C282Y/C282Y
- Echographie hépatique normale
- Elasticité à 6.7 kPa avec IQR/m=4%
- CAP=217 dB/m (normale)
- IRM demandée par le rhumatologue met en évidence une CHF = 475 μ moles/g

Question 1 : Les manifestations ostéo-articulaires rapportées chez les patients atteints d'une hémochromatose HFE, en dehors de l'ostéosclérose sous-chondrale, sont (QRM) :

A-Arthralgies

B-Goutte

C-Chondrocalcinose

D-Ostéomalacie

E-Ostéoporose

Question 1 : Les manifestations ostéo-articulaires rapportées chez les patients atteints d'une hémochromatose HFE, en dehors de l'ostéosclérose sous-chondrale, sont (QRM) :

A-Arthralgies

B-Goutte

C-Chondrocalcinose

D-Ostéomalacie

E-Ostéoporose

Question 2 : Les manifestations endocriniennes rapportées en dehors du diabète au cours de l'hémochromatose HFE (QRM) sont :

A-Impuissance chez l'homme

B-Hyperthyroïdie

C-Aménorrhée secondaire

D-Hypothyroïdie

E-Aménorrhée primaire

Question 2 : Les manifestations endocriniennes rapportées en dehors du diabète au cours de l'hémochromatose HFE (QRM) sont :

A-Impuissance chez l'homme

B-Hyperthyroïdie

C-Aménorrhée secondaire

D-Hypothyroïdie

E-Aménorrhée primaire

Question 3 : les manifestations cardiaques rapportées chez les patients atteints d'une hémochromatose HFE sont (QRM) :

A-Troubles de la conduction

B-Cardiomyopathie non obstructive

C-Rétrécissement aortique

D-Hypertension artérielle pulmonaire

E-Troubles du rythme

Question 3 : les manifestations cardiaques rapportées chez les patients atteints d'une hémochromatose HFE sont (QRM) :

A-Troubles de la conduction

B-Cardiomyopathie non obstructive

C-Rétrécissement aortique

D-Hypertension artérielle pulmonaire

E-Troubles du rythme

Observation (4)

	DMO	T score
• Col :	0,526 g/cm ²	- 3,1 DS
• Fémur total :	0,643 g/cm ²	- 2,7 DS
• Rachis :	0,624 g/cm ²	- 4,5 DS
• Bilan cardiovasculaire normal		
• Glycémie normale		
• Baisse de la libido		
• Baisse testostérone libre, baisse FSH et baisse LH = hypogonadisme hypogonadotrophe		
• FSH 2,0 UI/l (N=0.7-10.8), LH à 3,1 UI/l (1.2-10.6)		
• Cortisol normal, TSH normale, Prolactine normale		
• Biopsie hépatique demandée en raison de l'importance de la CHF et de la valeur de la ferritine : fibrose F3		

Question 4 : comment évaluer la fibrose chez les patients atteints d'une hémochromatose HFE (QRM) ?

A-Elastographie

B-FIB4

C-APRI

D-Fibrotest

E-PBH

Question 4 : comment évaluer la fibrose chez les patients atteints d'une hémochromatose HFE (QRM) ?

A-Elastographie

B-FIB4

C-APRI

D-Fibrotest

E-PBH

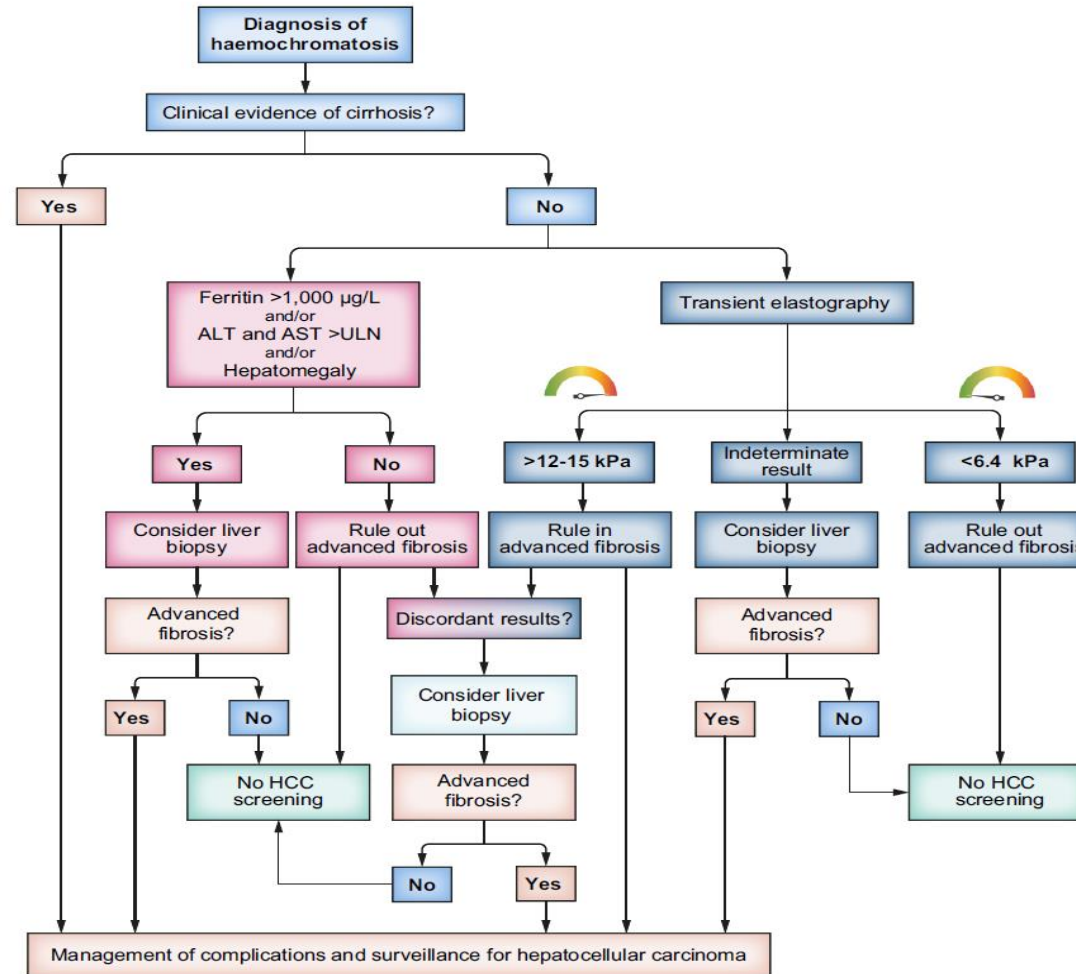
Nouvelle classification des hémochromatoses

- HFE
- Non HFE
- Digénique
- Etiologie inconnue

Novel classification	Molecular pattern	Note
HFE-related	<i>p.Cys282Tyr</i> homozygosity or compound heterozygosity of <i>p.Cys282Tyr</i> with other rare HFE pathogenic variants ¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ or HFE deletion ¹¹⁰	Low penetrance; consider presence of host-related or environmental cofactors for IO In subjects with other HFE genotypes (eg, <i>p.Cys282Tyr/His63Asp</i> compound heterozygosity or <i>p.His63Asp</i> homozygosity) consider second-line genetic testing for rarer variants
Non-HFE-related	Rare pathogenic variants in "non-HFE" genes: <ul style="list-style-type: none"> • HJV-related • HAMP-related • TFR2-related • SLC40A1 (GOF)-related 	Potentially, mutations in any hepcidin-regulatory gene may be causative (the effects of novel mutations should be confirmed through functional and epidemiological studies) Molecular subtypes characterization only at specialized centers, but the diagnosis of non-HFE related HC is sufficient to start phlebotomies at nonspecialized centers*
Digenic†	Double heterozygosity and/or double homozygosity/heterozygosity for mutations in 2 different genes involved in iron metabolism (HFE and/or non-HFE)	More commonly, <i>p.Cys282Tyr</i> mutation in HFE gene might coexist with mutation in other genes; rarely, both mutations involve non-HFE genes
Molecularly undefined	Molecular characterization (still) not available after sequencing of known genes (provisional diagnosis)	Patients should be referred (or DNA should be sent) to specialized centers

Girelli et al. Blood 2022

Evaluation de la fibrose chez les patients ayant une hémochromatose



Observation (5)

- Saignées : 500 cc/semaine sans dépasser 7 ml/kg (poids patient = 72kg)
- Après 32 saignées = 8g soustraits (500 mg de fer/l de sang), ferritine = 145 ng/mL
- Objectif : ferritine = 50-100 ng/mL
- Traitement par Androtardyl pour l'hypogonadisme
- Traitement de l'ostéoporose par TERIPARATIDE puis biphosphonates

POINTS FORTS (1)

- Devant une hyperferritinémie, l'orientation diagnostique repose sur la connaissance des étiologies fréquentes et le dosage du coefficient de saturation de la transferrine
- L'hyperferritinémie d'origine dysmétabolique est la première cause d'hyperferritinémie et peut précéder l'apparition du syndrome métabolique
- En cas de coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45% à deux reprises, la recherche d'une mutation C282Y du gène HFE est nécessaire. En l'absence d'homozygotie mais avec une surcharge en fer confirmée, la recherche d'une cause génétique rare doit être faite en collaboration avec un centre expert.

POINTS FORTS (2)

- L'IRM est l'examen de référence pour la quantification du fer intra hépatique et doit être réalisée en cas d'hyperferritinémie $> 1000 \mu\text{g/l}$ à coefficient de saturation normal ou en cas d'hyperferritinémie à coefficient de saturation $> 45\%$ si l'hémochromatose HFE a été éliminée
- Les saignées sont le traitement de référence de l'hémochromatose HFE et ne sont pas indiquées en cas d'hépatosidérose dysmétabolique, quelque soit le taux de ferritine