Présentation de cas clinique

11.03.2020

Cas clinique

- Mme C. , patiente âgée de 24 ans, vit en couple sans enfant et travaille à 100% comme assistante médicale
- Motif de consultation : asthénie, possible carence en fer?
- ATCD personnels : BSH, pas d'allergie connue, vaccins à jour, pas de médicaments (hormis la pilule contraceptive)
- Anamnèse actuelle:
  - Fatigue inhabituelle modérée mais persistante
  - Douleurs articulaires : poignets et des chevilles
  - Pas de symptômes B
  - Pas de spoliation hormis les menstruations
  - Transit sans particularité
  - Pas de trouble du sommeil
  - Pas de consommation d'alcool, ni de drogue, pas de tabagisme

Cas clinique

- Status :
  - Taille : 165 cm, poids 57 kg, BMI 20.9
  - TA 125/70 , FC 65/min régulier
  - Auscultation cardiopulmonaire sp
- Examens complémentaires :
  - FSC : Hb 142 g/l, MCV 85, leucocytes 5.6, thrombocytes 280 G/l
  - Chimie : électrolytes sp, ferritine 1200 ug/l, indice de saturation transferrine 100%
  - Tests hépatiques sp

Démarche diagnostique face à une hyperferritinémie

Rappel physiopathologique

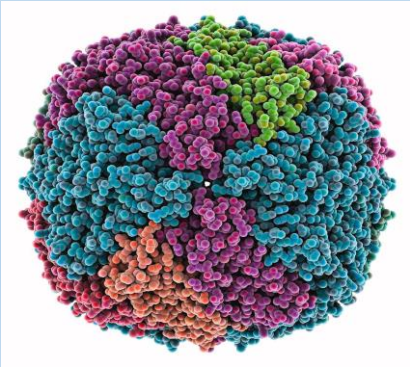
Le fer :

- Stock de fer de l'organisme : 4 g chez l'adulte
- 60 à 70% du fer dans les hématies ; 10 à 20 % dans différentes cellules et organe (cytochrome et enzymes)
- Le reste est stocké sous forme de ferritine dans les hépatocytes et les macrophages
- Pertes quotidiennes estimées à 1mg
- Apport alimentaire est d'environ 10 à 20 mg/j mais 1mg est absorbé

Rappel physiopathologique

La ferritine :

- Est une protéine capable de stocker du fer (jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule de ferritine) surtout au niveau hépatocytaire et macrophagique
- Est également une protéine de la réaction inflammatoire
- Normes : F : 7-171 ug/l et H : 11-342 ug/l



Rappel physiopathologique

Transferrine :

- Protéine circulante du fer

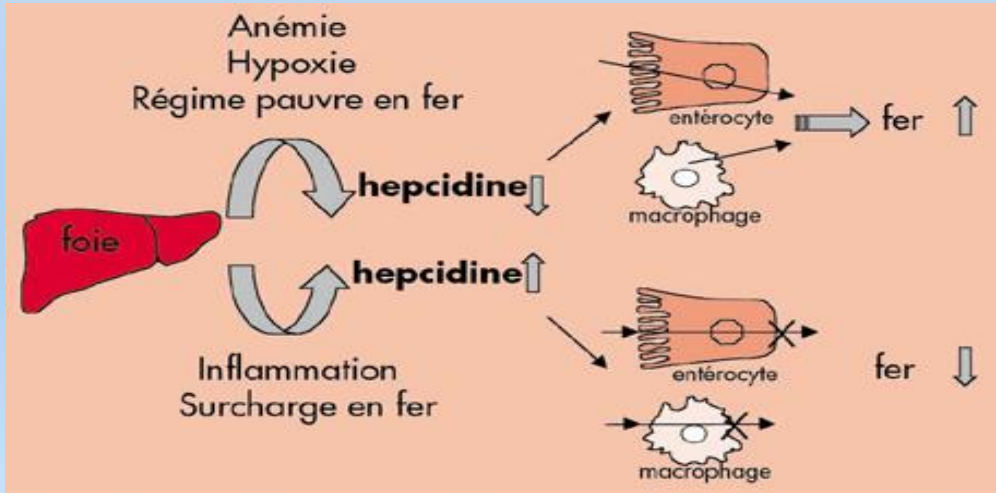
Coefficient de saturation de la transferrine :

- correspond au rapport entre le taux de fer sérique et la capacité totale de fixation
- Est le reflet des réserves en fer de l'organisme et de leur disponibilité

Rappel physiopathologique

L'hepcidine :

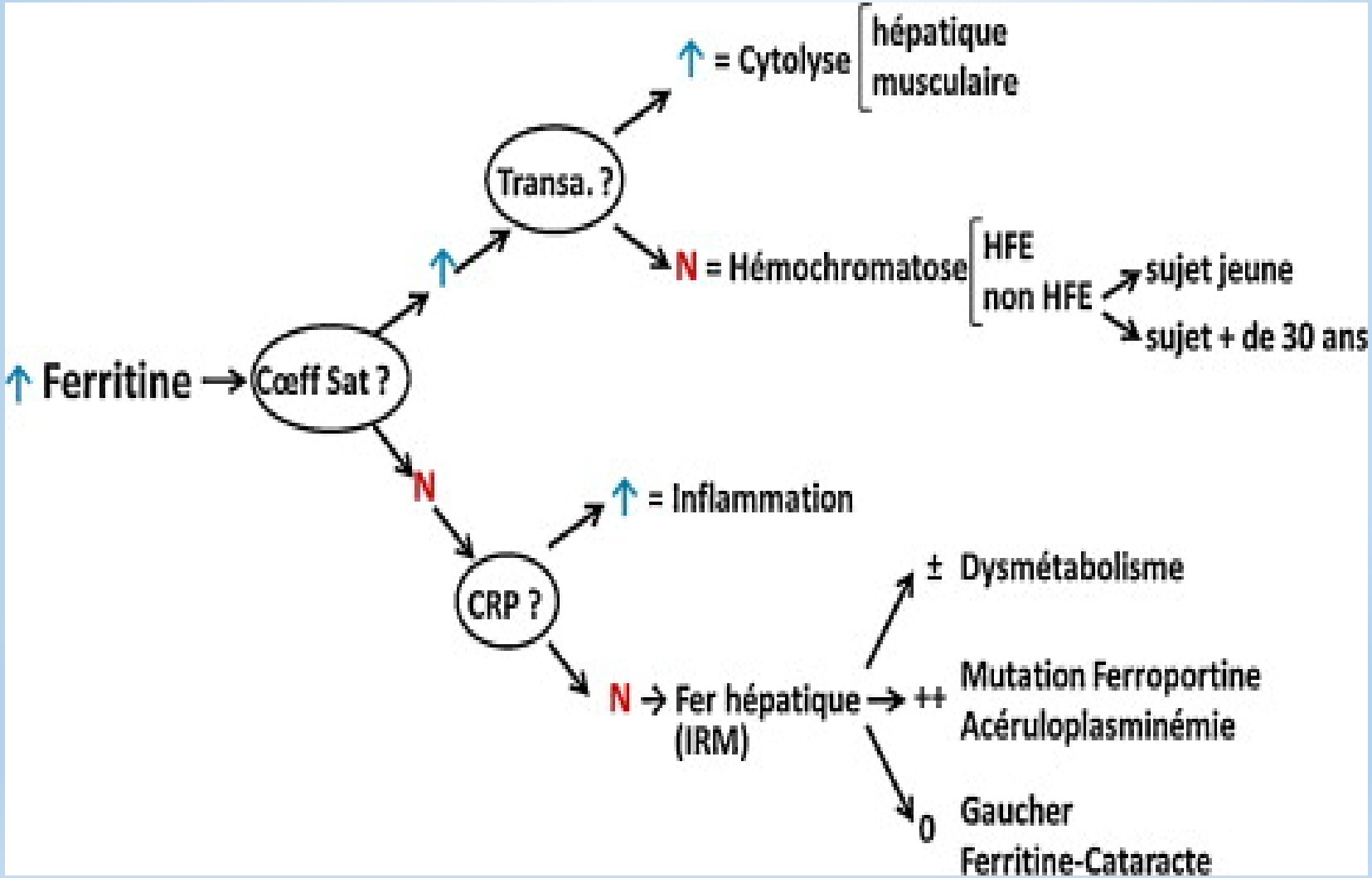
- Peptide d'origine hépatique, est l'hormone de la régulation du fer
- Son absence induit une surcharge en fer, sa synthèse en excès, une séquestration du fer dans les entérocytes et les macrophages entraînant une diminution du fer plasmatique
- Action sur l'entérocyte et le macrophage se fait par l'intermédiaire de la ferroportine => récepteur de l'hepcidine



Mécanismes de l’hyperferritinémie

1. Augmentation de synthèse par induction (alcool, syndrome inflammatoire et vraies surcharges en fer)
2. Lyse cellulaire (hépatique, musculaire)
3. Très rarement dérégulation génétique (mutation du gène de la L-ferritine)

Etiologies (1)



Etiologies (2)

Avec surcharge en fer	**Sans surcharge en fer**
Hémochromatose (HFE-1 et les autres)	Syndrome inflammatoire
Mutation de la ferroportine	Cytolyse (foie, muscle)
Acéruloplasmine	Cancers et hémopathies
Dysérythropoïèse compensée	Alcoolisme chronique
Transfusions répétées+++	Syndrome métabolique
Hépatopathies chroniques	Hyperthyroïdie, diabète
Porphyrie cutanée tardive	Maladie de Gaucher
Syndrome métabolique	Syndrome d’activation macrophagique
	Maladie de Still
	L-ferritine avec ou sans cataracte

Principales étiologies

- **Syndrome métabolique** (HTA, dyslipidémie, intolérance au glucose, obésité androïde) :
  - Cause la plus fréquente d'élévation ferritine dans la population générale
  - Probablement le reflet d'une inflammation à bas bruit
  - Principalement les hommes entre 50 et 60 ans
  - Ferritinémie modérément élevée, aux environs de 500 ug/l
  - Indice de saturation de la transferrine normal
  - Surcharge hépatique présente dans 15% => IRM hépatique pour quantifier la charge viscérale en fer => à réaliser si ferritinémie >500 ug/l
- Traitement :
  - Phlébotomies (saignées) pourraient améliorer l'insulino-résistance temporairement selon certaines études observationnelles
  - Pas lieu de prescrire des saignées, proposition don du sang
  - Prise en charge par MHD et ttt des composantes du syndrome métabolique

Principales étiologies

- **Consommation excessive d'alcool** :
  - Alcool => effet inducteur de la synthèse de ferritine
  - Ferritinémie élevée chez 40 à 70 % des personnes dépendantes à l'alcool
  - L'augmentation n'est pas proportionnelle à la quantité consommée
  - Hyperferritinémie expliquée par une action directe de l'alcool qui augmente la synthèse de ferritine et diminue celle de l'hepcidine et par les lésions hépatiques induites
  - En général, ferritine < 1000 ug/l, indice de saturation de la transferrine N
  - 15% des consommateurs chroniques, ferritine > 1000 ug/l
- Traitement :
  - Arrêt consommation alcool =>↓ferritinémie d'environ 50% en 15 jours
  - Pas d'indication à effectuer des saignées

Principales étiologies

- **Syndrome inflammatoire** :
  - Toute inflammation aiguë ou chronique peut augmenter la ferritinémie
  - Les cytokines, en particulier, IL-6 stimule la synthèse de ferritine et celle de l’hepcidine
  - Augmentation de la concentration sanguine d’hepcidine => entraîne une séquestration du fer dans les entérocytes et macrophages et donc une augmentation de la ferritine
  - Élévation modérée de la ferritinémie entre 500 à 700 ug/l

Principales étiologies

- **Cytolyse hépatique** :
  - Hépatites aiguës ou chroniques peuvent élever la ferritinémie à des taux >10 000 ug/l
  - Hépatite chronique (HCV), la ferritinémie est élevée chez 30 à 40% des patients, mais surcharge hépatique en fer rare
  - Des facteurs associés (prise d'alcool ou mutation hétérozygote C282Y, H63D) augmentent le risque de surcharge hépatique
- **Cytolyse musculaire** :
  - Augmentation CK + transaminases (ASAT)
  - Mais peu de données dans la littérature

Principales étiologies

- **Hémochromatose** : hyperferritinémie associée à un indice de saturation de la transferrine élevé (>50%)

Tableau 1. Principales entités génétiques individualisées
ST = Saturation de la transferrine ; AR = autosomal récessif ; AD = autosomal dominant.

	Défaut génétique	Gène/protéine	Transmission	Population
Type 1 (HFE)	Chromosome 6	• HFE	AR	• Celtique (C282Y) • Partout (H63D)
Type 2 (a + b)	Chromosome 1 + 19	• Hémojuvéline • Hepcidine	AR	• Forme juvénile ; < 30 ans • Insuffisance gonadotrope et cardiaque
Type 3	Chromosome 7	• Récepteur de la transferrine de type 2	AR	• Europe du sud ; > 30 ans ; • Quelques familles méditérranéennes
Type 4	Chromosome 2	• Ferroportin desease	AD	• Europe du sud
	Type A : surcharge des macrophages avec ST normale-basse et saignées souvent mal tolérées (anémie) Type B : surcharge des hépatocytes : ressemble à type 1 mais AD			

Hémochromatose

Tableau 2. Caractéristiques des deux principales mutations de l'hémochromatose
wild = sauvage = normal = sans mutation ; HH = hémochromatose héréditaire ; ** = controverse

	Dénomination	% Population	% HH	Surcharge en fer
C282Y/wild	Hétérozygotie 282Y	10 - 20	–	–
H63D/wild	Hétérozygotie H63D	15 - 30	–	–
H63D/H63D	Homozygotie H63D	2,5	1 - 2 **	Possible **
C282Y/H63D	Double hétérozygotie compound	2	3 - 5	Modérée
C282Y/C282Y	Homozygotie 282Y	0,25 - 0,5	85 - 90	Importante

Hémochromatose

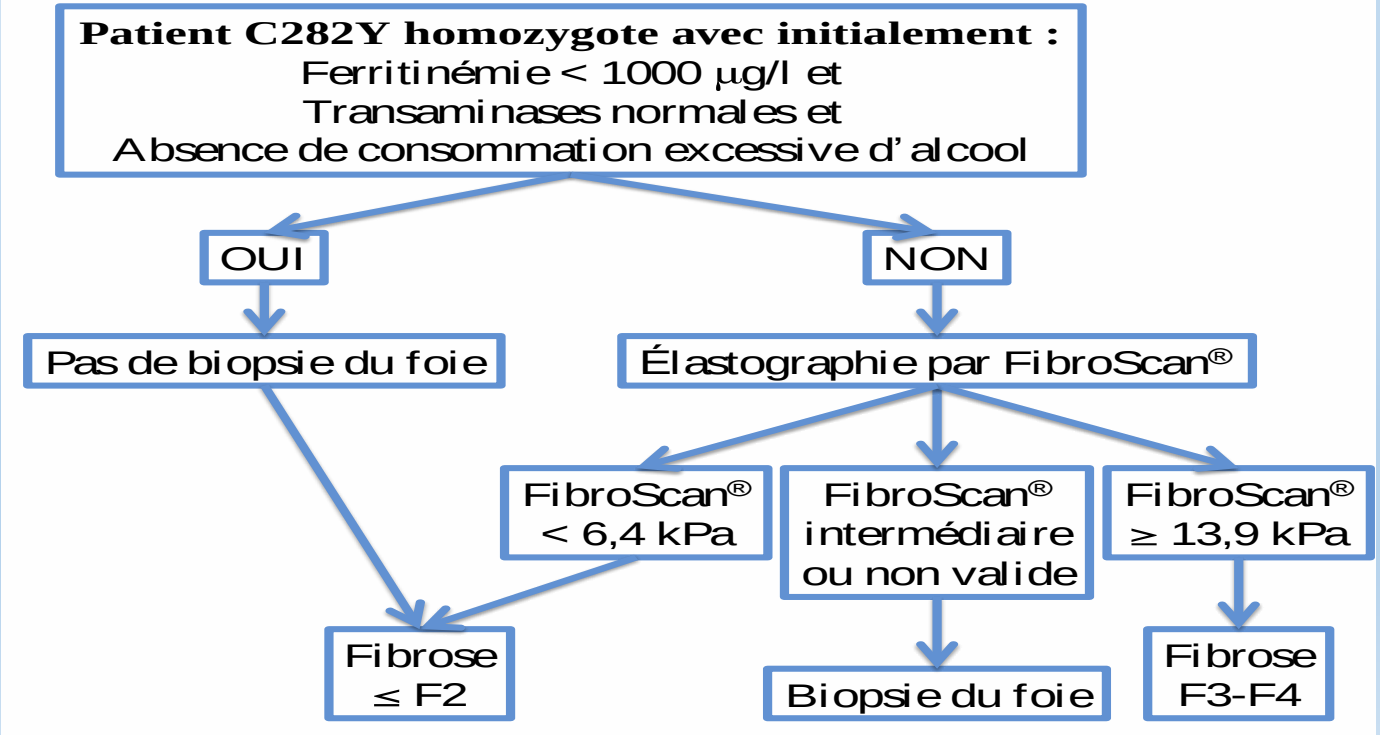
- **Signes cliniques possibles** :
  - Asthénie
  - Atteintes ostéoarticulaires (art. métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales des 2ème et 3ème doigts, poignets, chevilles, genoux, parfois lésions chondrocalcinose)
  - Mélanodermie
  - Diabète
  - Cardiopathie
  - Hypogonadisme hypogonadotrope (chez H=> diminution pilosité, libido)
  - Insuffisance thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne

Hémochromatose

Evaluation de la surcharge en fer :

- IRM hépatique, mais ne permet pas de déterminer si existence d'une fibrose importante

Evaluation de la fibrose



Hémochromatose

Traitement (patients C282Y homozygotes) :

- Phlébotomies (saignées) répétées avec tolérance clinique correcte sans anémie
- Obtenir une ferritinémie < 50 ug/l
- Maintenir une ferritinémie entre 50 et 100 ug/l
- Possibilité de donner leur sang de manière régulière

Cas clinique

Anamnèse familiale :

- Père et frère en traitement par saignées pour une hémochromatose homozygote C282Y

Investigation supplémentaire :

- Test génétique confirmant une hémochromatose type 1 (HFE) avec une mutation homozygote C282Y

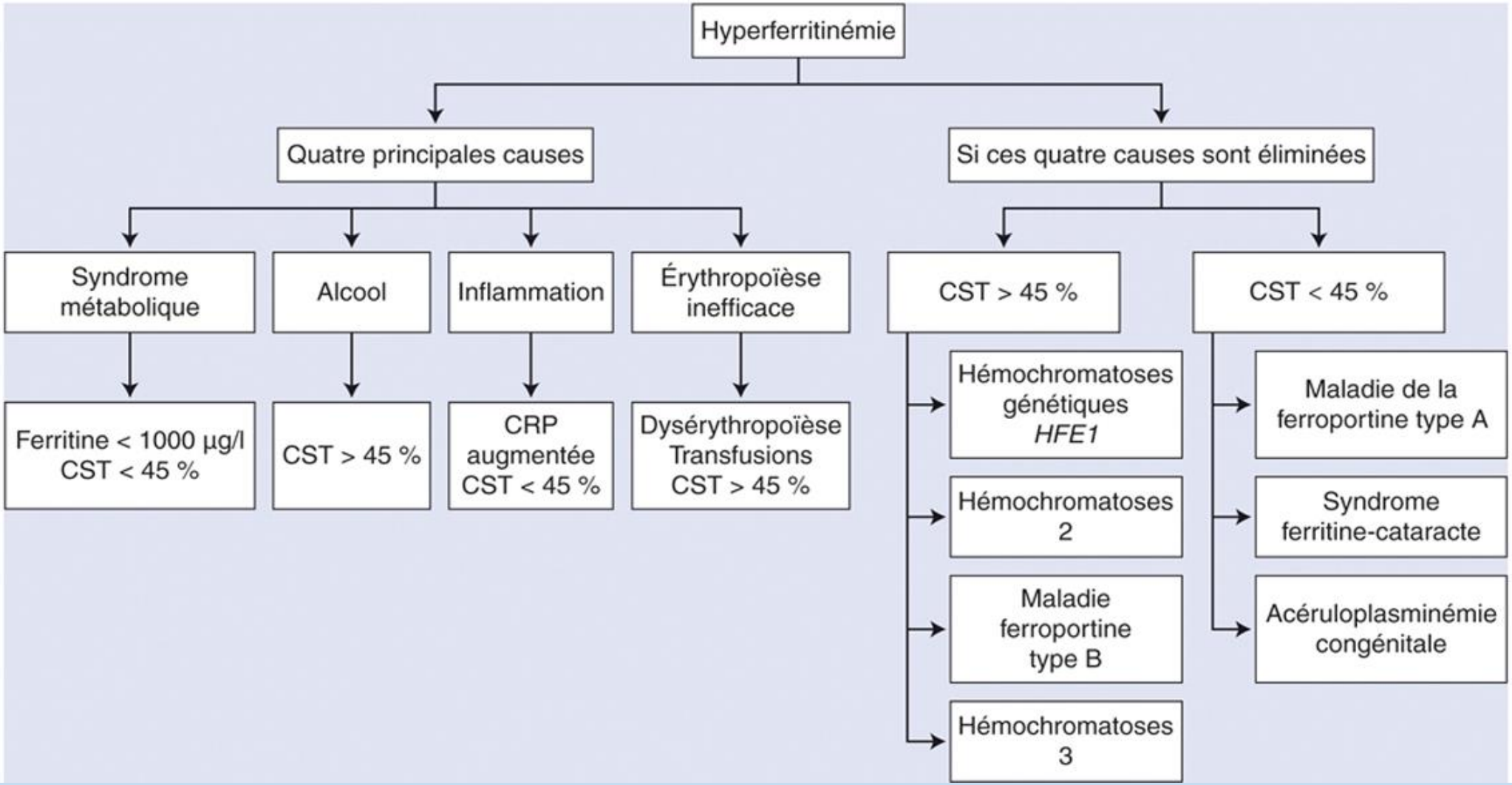
Traitement proposé :

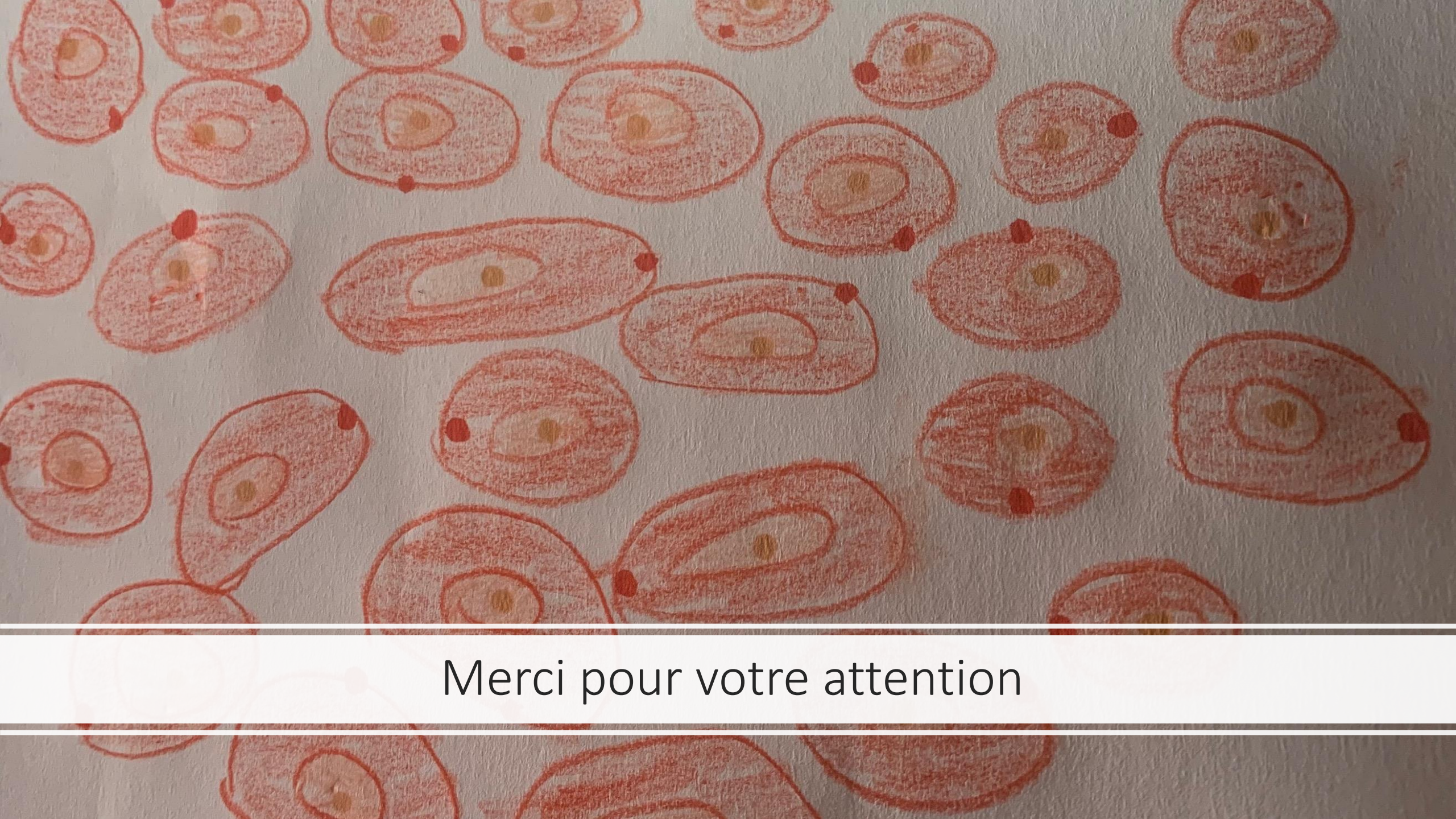
- Saignées de 450 ml à une fréquence d'1x/semaine pendant 1 mois, puis espacement possible car ferritine proche de 500 ug/l
- Bonne tolérance
- Proposition de passer au don du sang dès que ferritine entre 50 et 100 ug/l

Messages-clés

- Hyperferritinémie ne signifie pas toujours surcharge en fer
- Le syndrome métabolique est la cause la plus fréquente de l’hyperferritinémie
- Le taux de saturation à la transferrine plasmatique est un élément capital pour la recherche étiologique
- L’IRM hépatique est l’examen non-invasif pour quantifier la charge viscérale en fer
- Les saignées sont efficaces et bien tolérées en cas d’hémochromatose mais leur bénéfice n’est pas démontré en cas de syndrome métabolique

Messages- clés





Merci pour votre attention