

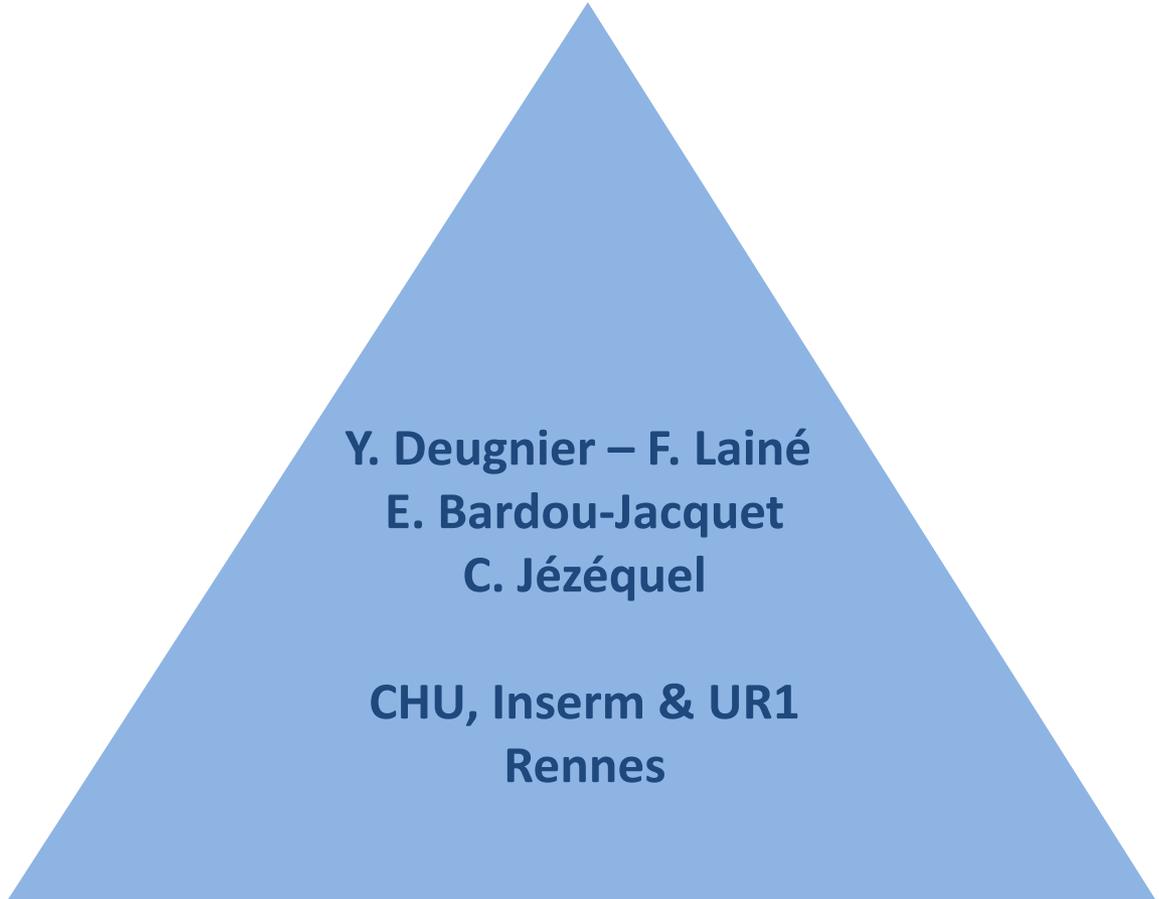
**Stéatopathie
métabolique
(NAFLD)**

**Y. Deugnier – F. Lainé
E. Bardou-Jacquet
C. Jézéquel**

**CHU, Inserm & UR1
Rennes**

**Surcharge
en fer**

**Insulino
résistance**

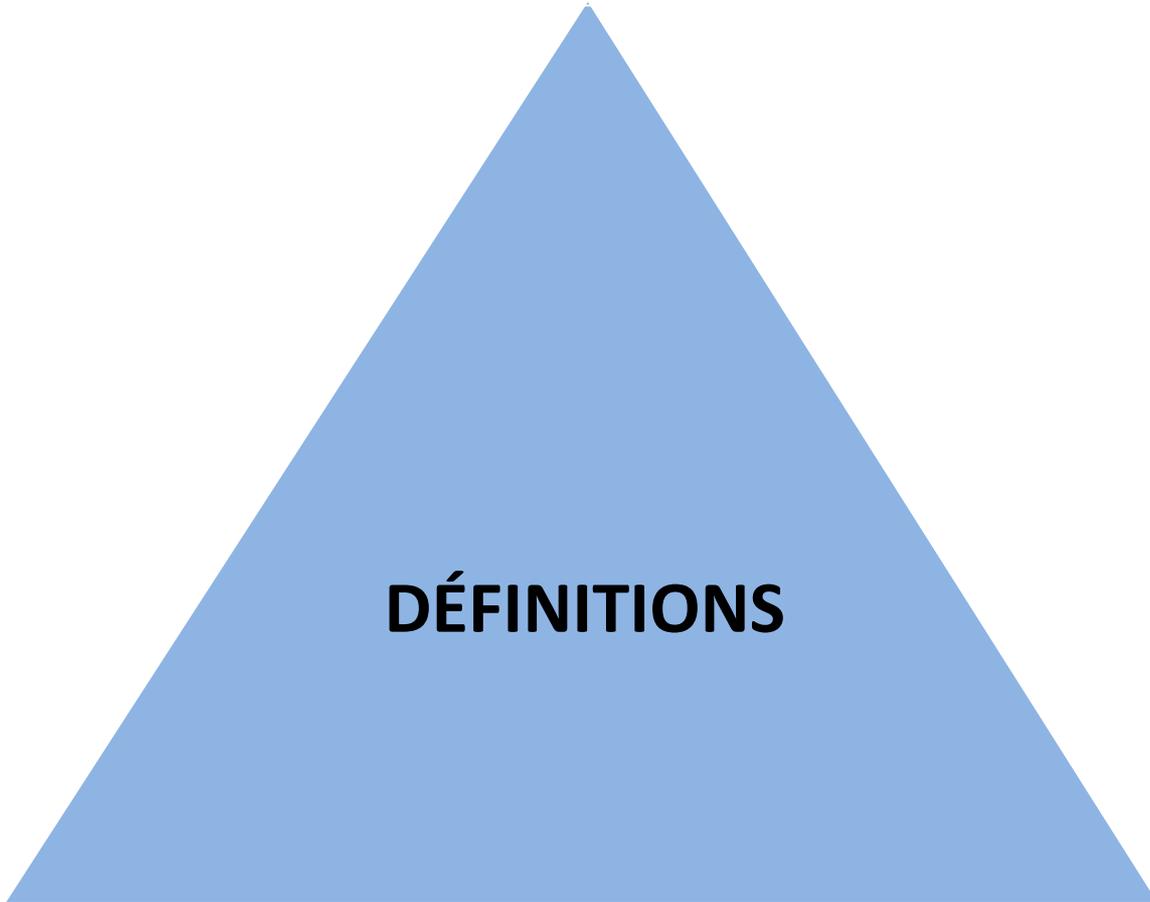


**Stéatopathie
métabolique**
(NAFLD)

DÉFINITIONS

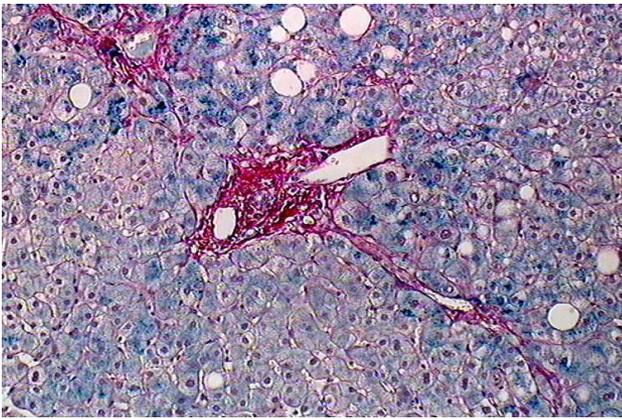
**Surcharge
en fer**

**Insulino
résistance**

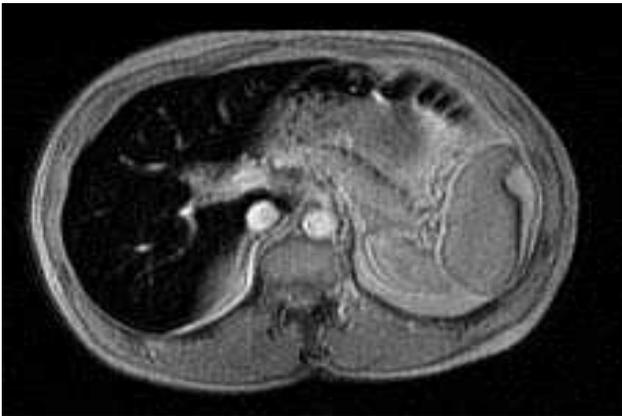


Hyperferritinémie et surcharge en fer

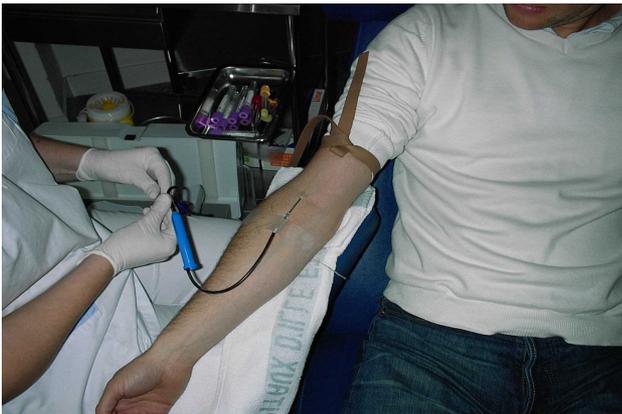
- Il n'y a pas de surcharge en fer sans hyperferritinémie
 - Mais hyperferritinémie n'est pas synonyme de surcharge en fer
 - Lyse cellulaire (hépatique, médullaire, musculaire...)
 - Augmentation de synthèse
 - S. inflammatoire
 - Consommation d'alcool
 - S. métabolique
 - Mutations L ferritine...
- Evaluation directe de la charge en fer si facteurs confondants



- CHF biochimique ($N < 40 \mu\text{mol/g}$)
Histologie : évaluation semi-quantitative
- parenchyme
 - mésenchyme



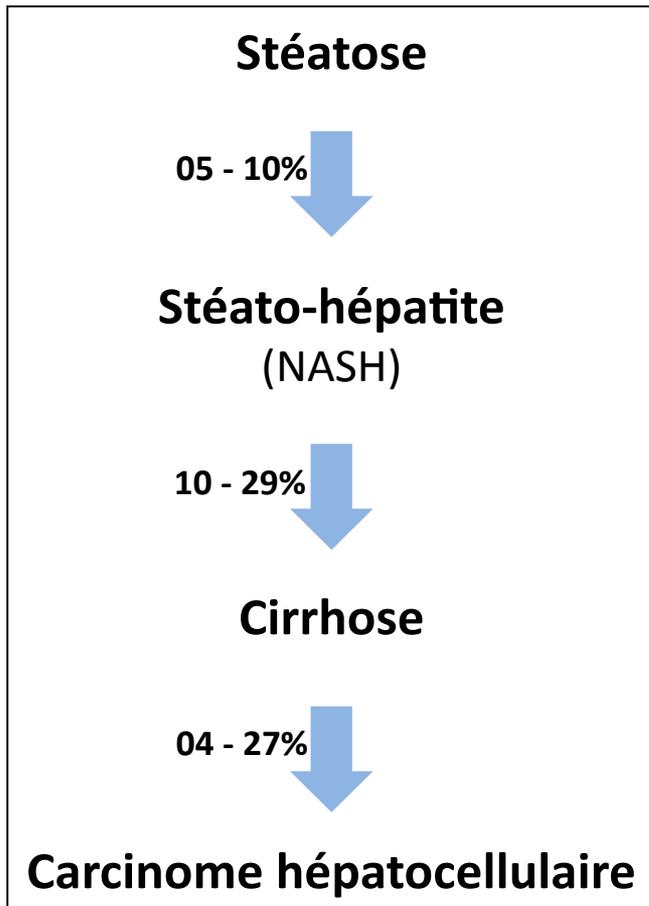
- Foie : $60 \rightarrow 300 \mu\text{mol/g}$ ($N < 40$)
Rate : évaluation semi-quantitative



1 L de sang = 0,5 g de fer

Stéatopathie métabolique (NAFLD)

Pop. générale : 15% (Italie) à 30% (USA)
Obèses morbides : 90%



Bio	Echo	IRM	FibroS	Histo
0	+	++	0	+++
0	0	0	0	+++
+	0	0	+	+++
±	++	++	0	+++

Syndrome métabolique



Anomalie métaboliques

Surpoids androïde (TT \geq 94 [80] cm)

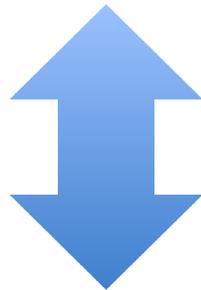
Hypertension artérielle (\geq 130 / 85 mmHg)

Hypertriglycéridémie ($>$ 1.5 g/L)

Hypo HDLémie ($<$ 0.4 [0.5] g/L)

Hyperglycémie (\geq 1.10 g/L)

IDF 2009 : 3 anomalies / 5



Insulinorésistance

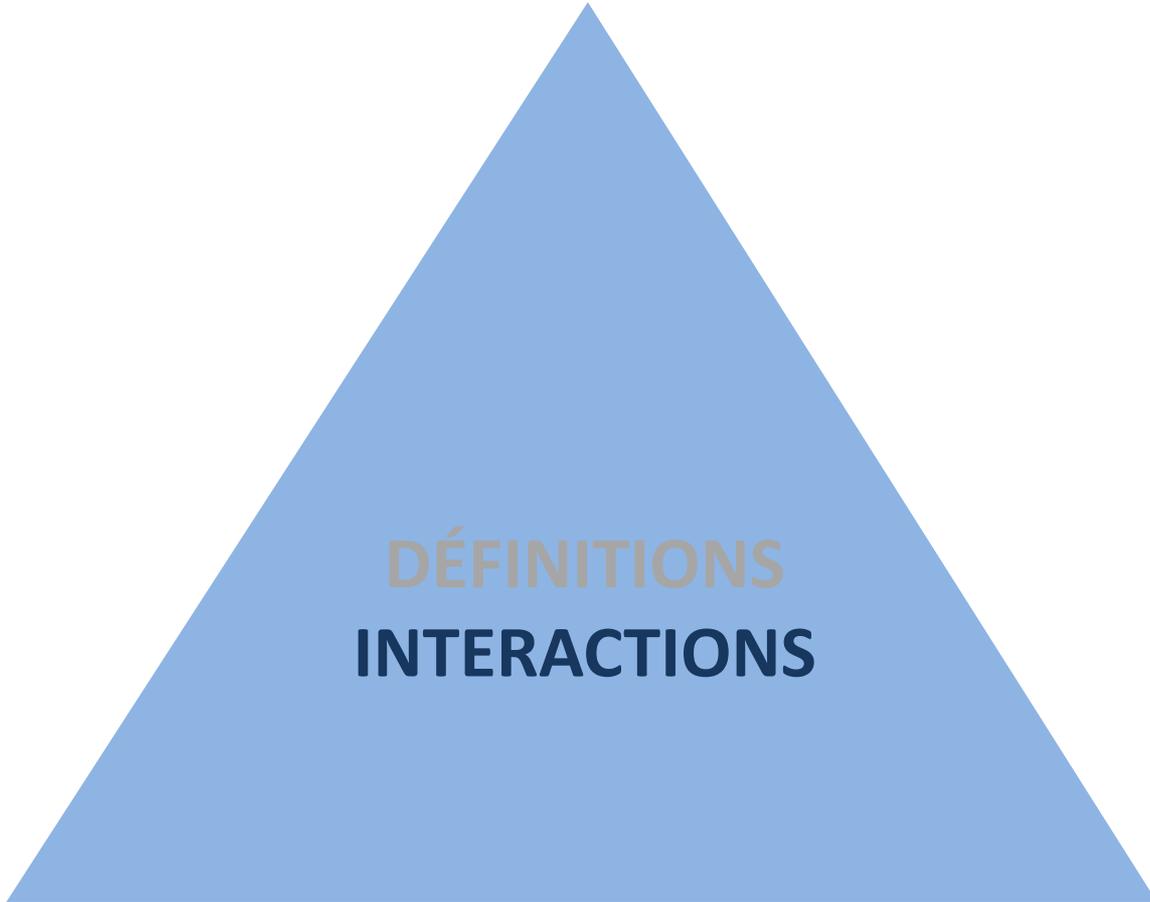
Tour de taille
HOMA ($I \times G / 22.5$)

**Stéatopathie
métabolique**
(NAFLD)

DÉFINITIONS
INTERACTIONS

**Surcharge
en fer**

**Insulino
résistance**

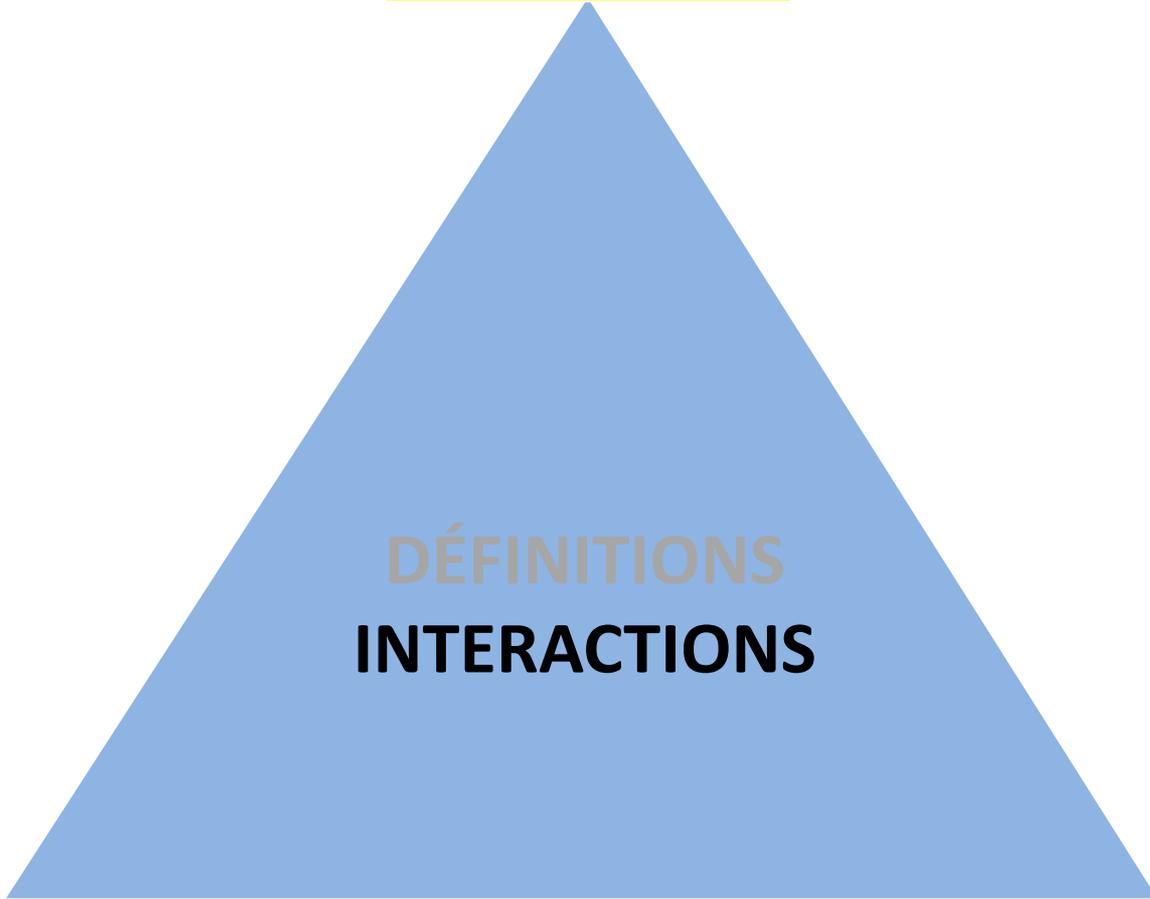


**Stéatopathie
métabolique**
(NAFLD)

DÉFINITIONS
INTERACTIONS

**Surcharge
en fer**

**Insulino
résistance**



Stéatopathie métabolique

(NAFLD)

Pop. générale : 15% (Italie) à 30% (USA)

Obèses morbides : 90%

Stéatose

05 - 10%



Stéato-hépatite

(NASH)

10 - 29%



Cirrhose

04 - 27%



Carcinome hépatocellulaire

Insulinorésistance

- Stéatose // IR
- Mutations AKT2
- PNPLA3 (adiponutrine)
- NCAM, PPIR3B, GCKR, LYPLAL1

Stéatopathie métabolique

(NAFLD)

Pop. générale : 15% (Italie) à 30% (USA)

Obèses morbides : 90%

Stéatose

05 - 10%



Stéato-hépatite

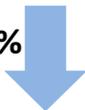
(NASH)

10 - 29%



Cirrhose

04 - 27%



Carcinome hépatocellulaire



Insulinorésistance

**Stéatopathie
métabolique
(NAFLD)**

**DÉFINITIONS
INTERACTIONS**

**Surcharge
en fer**

**Insulino
résistance**

Hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique

- Clairement démontrée

Diabète type 2	5 – 50 %
Ford E, Diabetes Care 1999;22:1978	

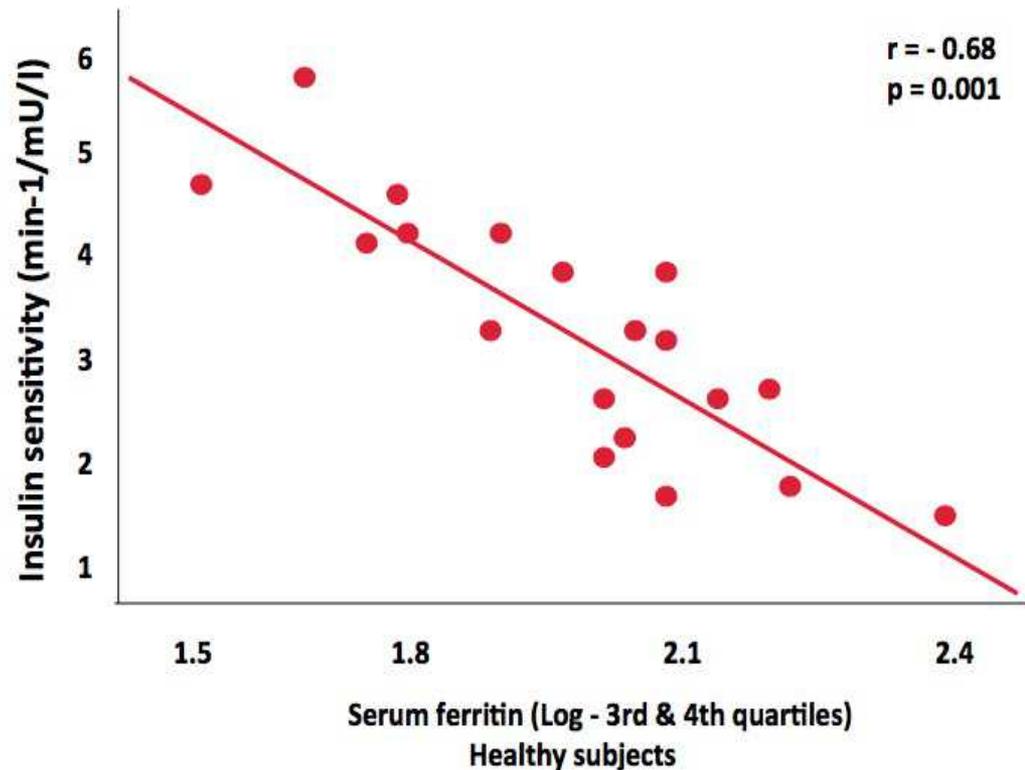
HTA	20 %
Piperno A, J Hypertens 2002;20:1513	

S. ovaires polykystiques	60 %
Luque-Ramirez M, Diab Care 2007;30:2309-13	

BMI, glycémie, cholestérol...

Hyperferritinemie au cours du syndrome métabolique

- Clairement démontrée
- **Corrélée au degré d'insulinorésistance**



Hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique

- Clairement démontrée
- Corrélée au degré d'insulinorésistance
- **Prédictive de l'installation d'un diabète**

1299 sujets normoglycémiques suivis pendant 3 ans

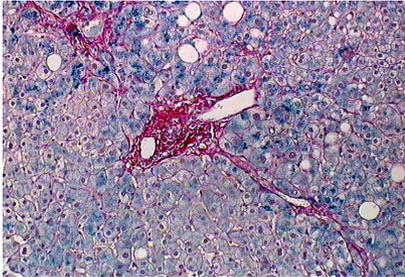
Effectif	Glycémie à 3 ans	Ferritinémie initiale
1068	< 6.1 mmol/L	93 (42-175)
200	6.1 – 6.9 mmol/L	167 (102-169)
31	≥ 7 mmol/L	166 (68-353)

Hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique

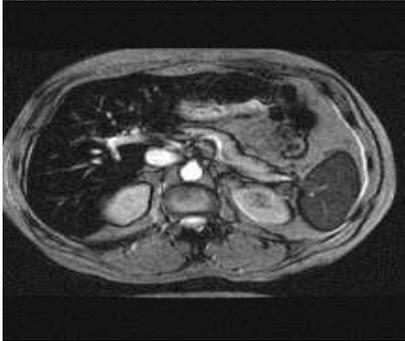
- Clairement démontrée
 - Corrélée au degré d'insulinorésistance
 - Prédicative de l'installation d'un diabète
 - **Expliquée par**
 - S. inflammatoire (adipocytokines)
 - Stéatopathie (cytolyse)
 - Facteurs associés (alcool)
- ± Surcharge en fer**

Hépatosidérose dysmétabolique (Dysmetabolic iron overload syndrome)

- Clairement démontrée



Surcharge mixte, modérée ($< 150 \mu\text{mol/G}$) et moindre que ne le voudrait la ferritinémie



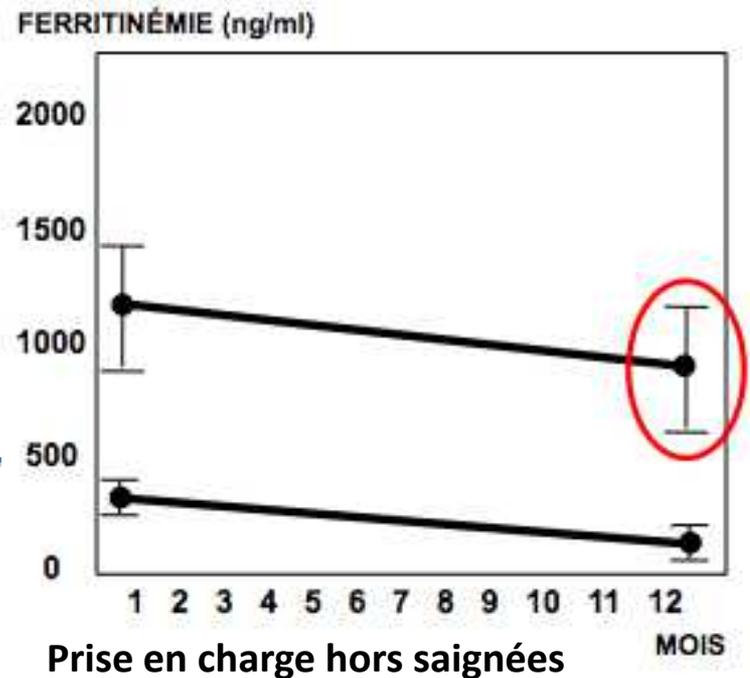
Soustraction de moins de 3 g de fer (saignées hebdomadaires ou bimensuelles - FRT < 100)

Hépatosidérose dysmétabolique

- Clairement démontrée
- Présente dans 15% des cas d'hyperferritinémie dysmétabolique

Hépatosidérose

Hyperferritinémie

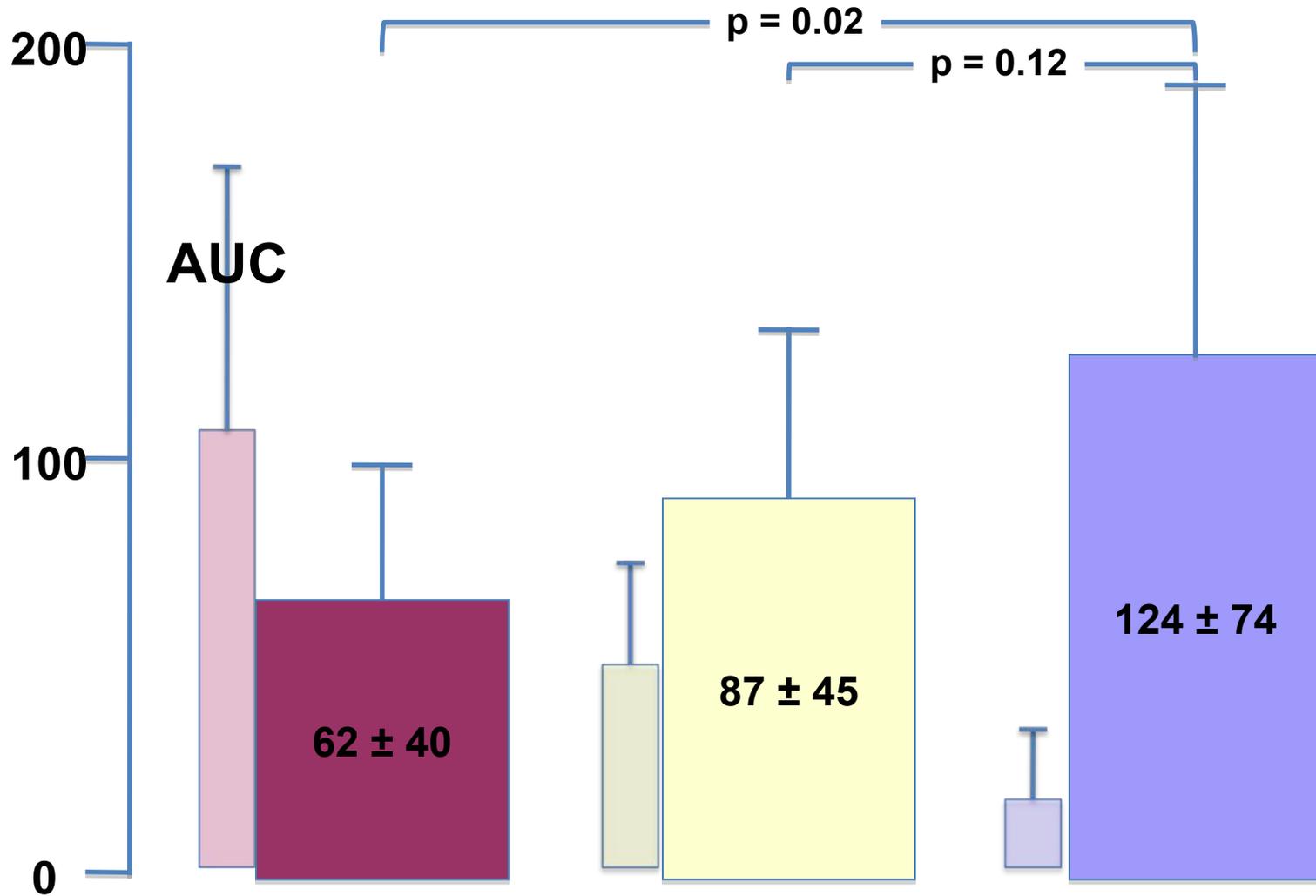


Hépatosidérose dysmétabolique

- Clairement démontrée
- Présente dans 15% des cas d'hyperferritinémie dysmétabolique
- **Incomplètement comprise**
 - **Absence d'anomalie primitive du métabolisme de l'hepcidine**

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

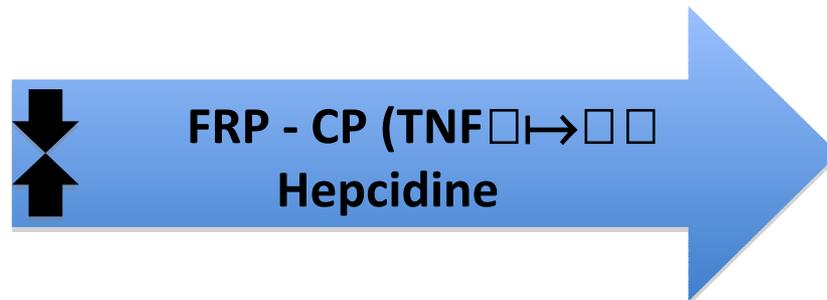
- Témoins sans surpoids
- Témoins avec surpoids
- Patients avec HSD



Hépatosidérose dysmétabolique

- Clairement démontrée
- Présente dans 15% des cas d'hyperferritinémie dysmétabolique
- **Incomplètement comprise**
 - Absence d'anomalie primitive du métabolisme de l'hepcidine
 - **Possible trouble de la sortie cellulaire du fer**

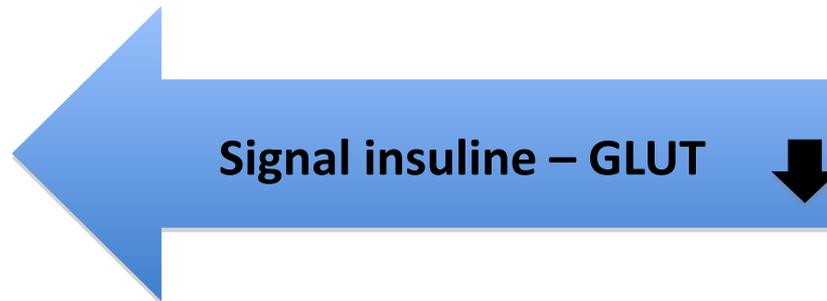
**Insulino
résistance**



**Surcharge
en fer**

Barasani D, J hepatol 2008;49:123-33 - Chung B, J Nut 2006;137:2366-70 - Aigner E, Am J Clin Nut 2008;87:1374-83 - Aignier E, GE 2008;135:680-8 - Datz C, EJCI 2013;43:215-24 - Aignier E, J Nut Biochem 2013;24:112-7 - Dongiovanni P, AJP 2013; 182:2254-63.

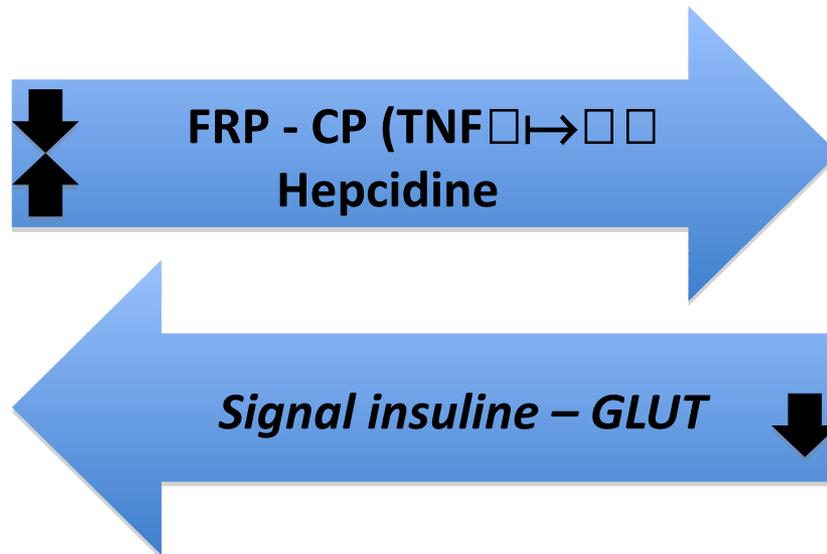
**Insulino
résistance**



**Surcharge
en fer**

Barasani D, J hepatol 2008;49:123-33 - Chung B, J Nut 2006;137:2366-70 - Aigner E, Am J Clin Nut 2008;87:1374-83 - Aignier E, GE 2008;135:680-8 - Datz C, EJCI 2013;43:215-24 - Aignier E, J Nut Biochem 2013;24:112-7 – Dongiovanni P, AJP 2013; 182:2254-63.

**Insulino
résistance**

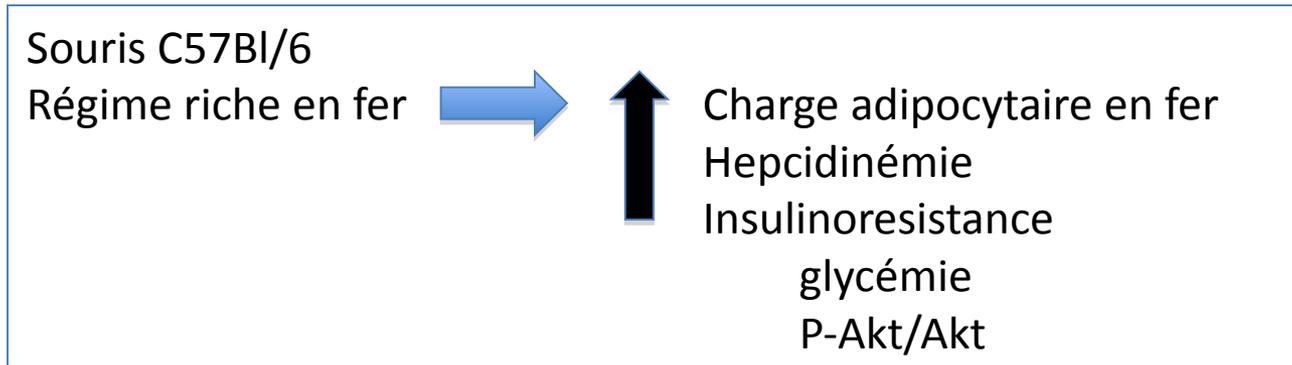


**Surcharge
en fer**

Barasani D, J hepatol 2008;49:123-33 - Chung B, J Nut 2006;137:2366-70 - Aigner E, Am J Clin Nut 2008;87:1374-83 - Aignier E, GE 2008;135:680-8 - Datz C, EJCI 2013;43:215-24 - Aignier E, J Nut Biochem 2013;24:112-7 - Dongiovanni P, AJP 2013; 182:2254-63.

Hépatosidérose dysmétabolique

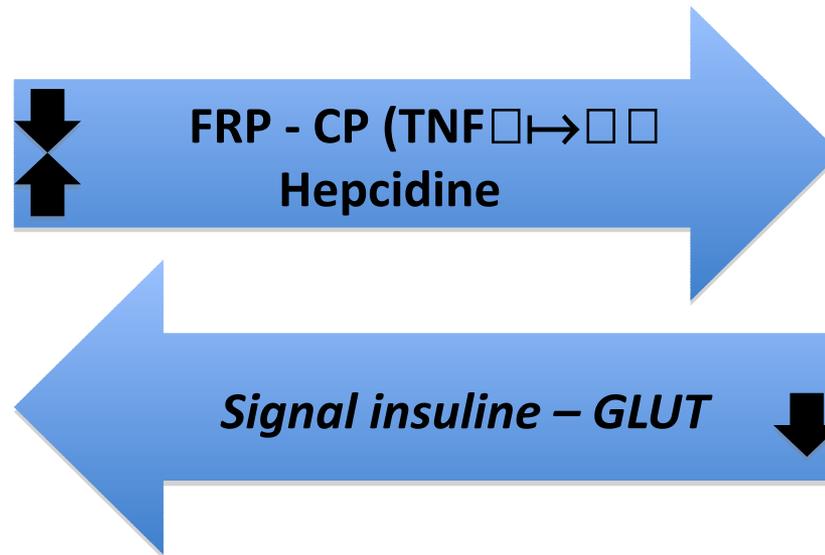
- Clairement démontrée
- Présente dans 15% des cas d'hyperferritinémie dysmétabolique
- **Incomplètement comprise**
 - Absence d'anomalie primitive du métabolisme de l'hepcidine
 - Possible trouble de la sortie cellulaire du fer
 - **Facteurs associés**



Régime

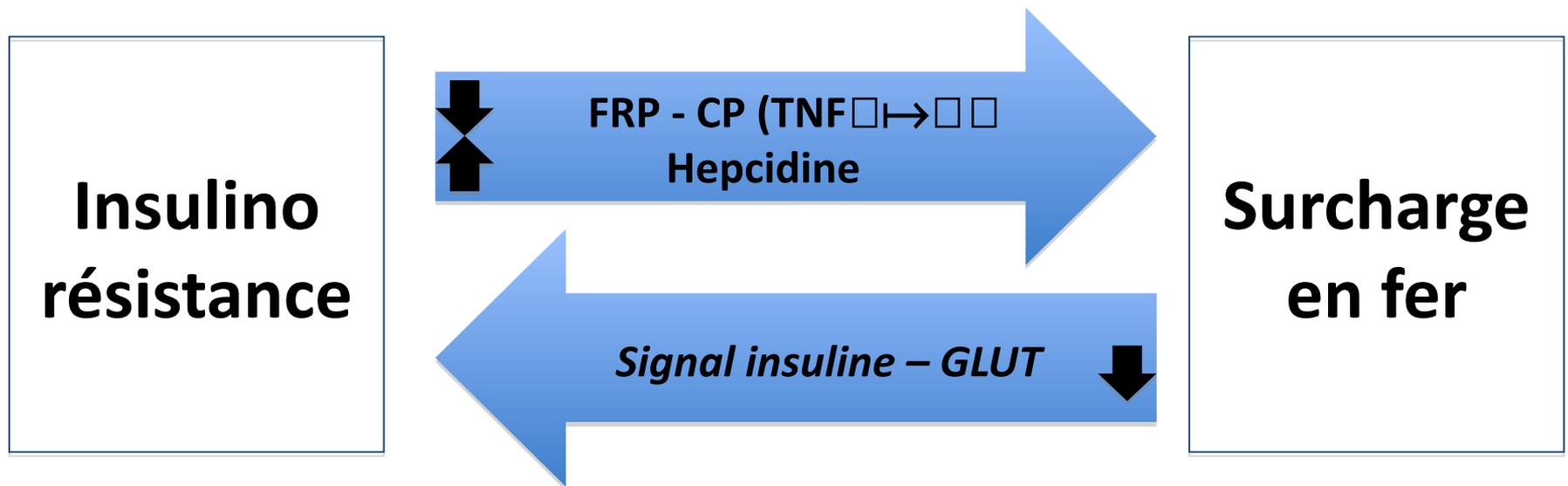
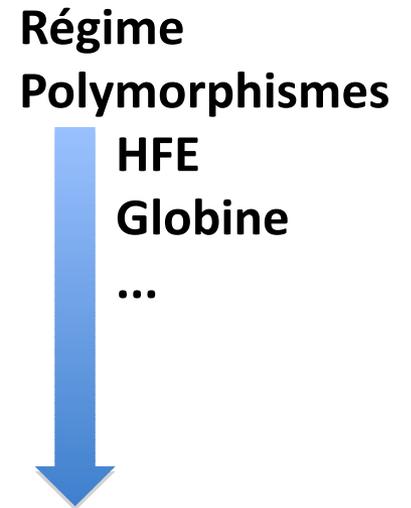
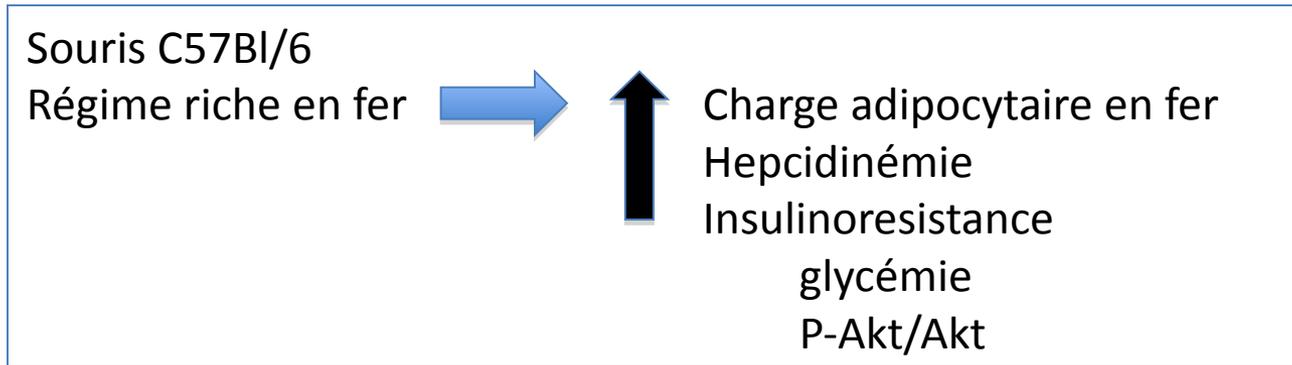


**Insulino
résistance**



**Surcharge
en fer**

Barasani D, J hepatol 2008;49:123-33 - Chung B, J Nut 2006;137:2366-70 - Aigner E, Am J Clin Nut 2008;87:1374-83 - Aignier E, GE 2008;135:680-8 - Datz C, EJCI 2013;43:215-24 - Aignier E, J Nut Biochem 2013;24:112-7 – Dongiovanni P, AJP 2013; 182:2254-63.



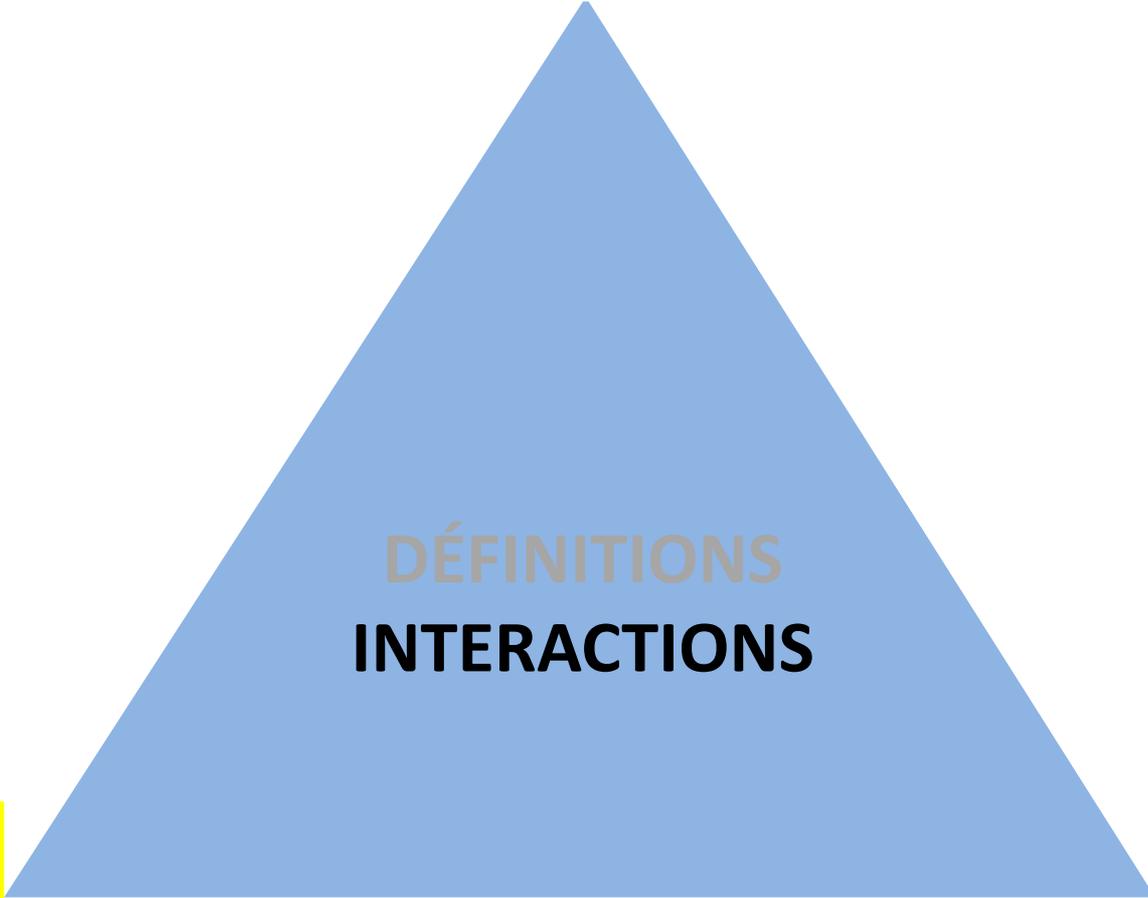
Barasani D, J hepatol 2008;49:123-33 - Chung B, J Nut 2006;137:2366-70 - Aigner E, Am J Clin Nut 2008;87:1374-83 - Aignier E, GE 2008;135:680-8 - Datz C, EJCI 2013;43:215-24 - Aignier E, J Nut Biochem 2013;24:112-7 - Dongiovanni P, AJP 2013; 182:2254-63.

**Stéatopathie
métabolique**
(NAFLD)

DÉFINITIONS
INTERACTIONS

**Surcharge
en fer**

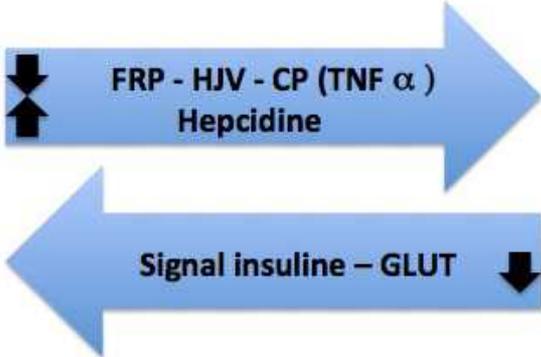
**Insulino
résistance**



Tissu viscéral adipeux

Adipokines – TNF α ↔

Insulino
résistance



Régime
Polymorphismes
HFE
Globine
...

Surchage
en fer

Stéatose

Stress oxydatif

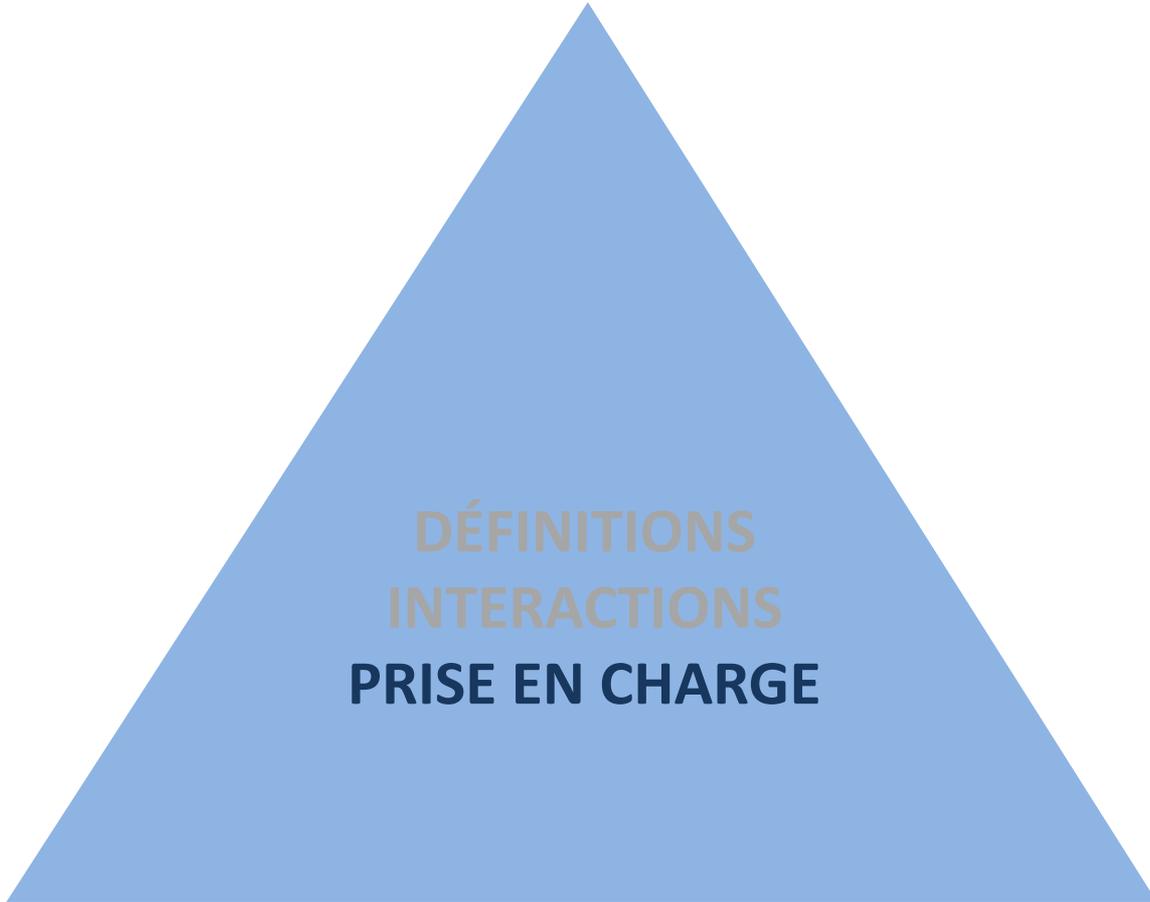
Stéatohépatite
Fibrose - CHC

**Stéatopathie
métabolique
(NAFLD)**

**DÉFINITIONS
INTERACTIONS
PRISE EN CHARGE**

**Surcharge
en fer**

**Insulino
résistance**



Diagnostic

Positif

- **Surcharge en fer**
 - traduite par hyperferritinémie à saturation normale
 - démontrée par IRM, biopsie, saignées
 - modérée : CHF < 150 $\mu\text{mol/g}$ ou g fer < 3
 - mixte, parenchymateuse et mésenchymateuse
- **Une ou plusieurs anomalies métaboliques**
 - surpoids androïde
 - HTA
 - dyslipidémie (mixte)
 - trouble de la glycorégulation

Diagnostic

Positif

- Surcharge en fer
- Une ou plusieurs anomalies métaboliques

Différentiel

HYPERFERRITINEMIE

Alcool
Inflammation
Cytolyse
S.métabolique

SAT

Phénotype HG
(SAT > 50 - x2)

Phénotype ≠ HG
(SAT < 50)

HFE

IRM
PBH

Homozygotie
C282Y

Autre
génotype HFE

CHF
augmentée

CHF
normale

H. composite
Cirrhose
Dysmyélopoïèse

DIOS (HSD)

Hémochromatose
HFE

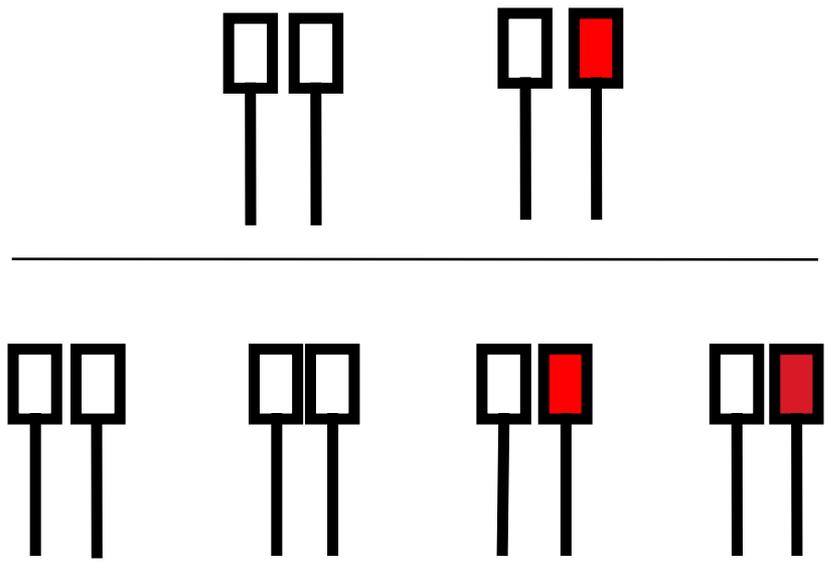
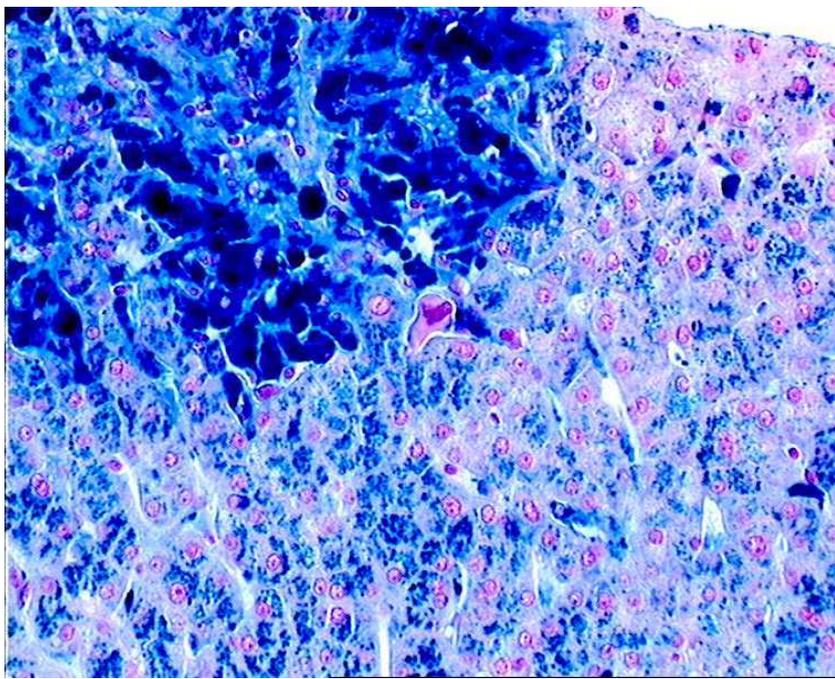
HG non HFE
Mutations HFE rares

Ferroportine
Ceruloplasmine

L Ferritine

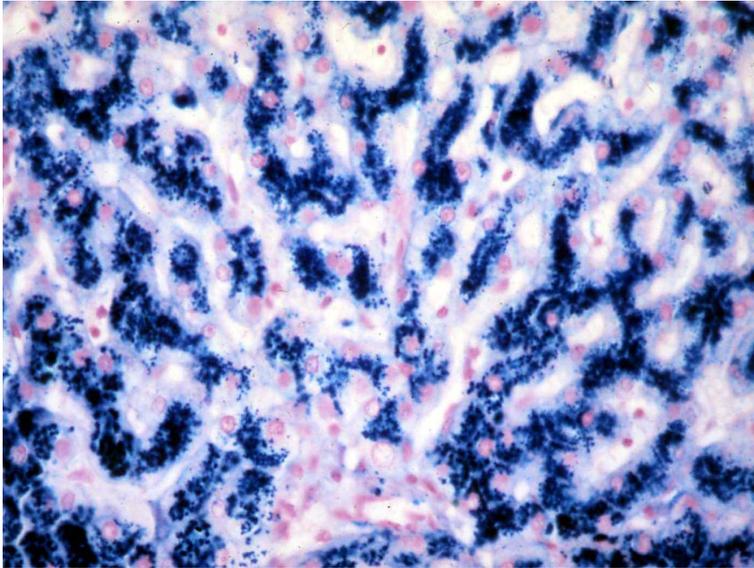
Maladie de la ferroportine

Forte élévation FRT - ST normale ou peu élevée



Acéruloplasminémie héréditaire

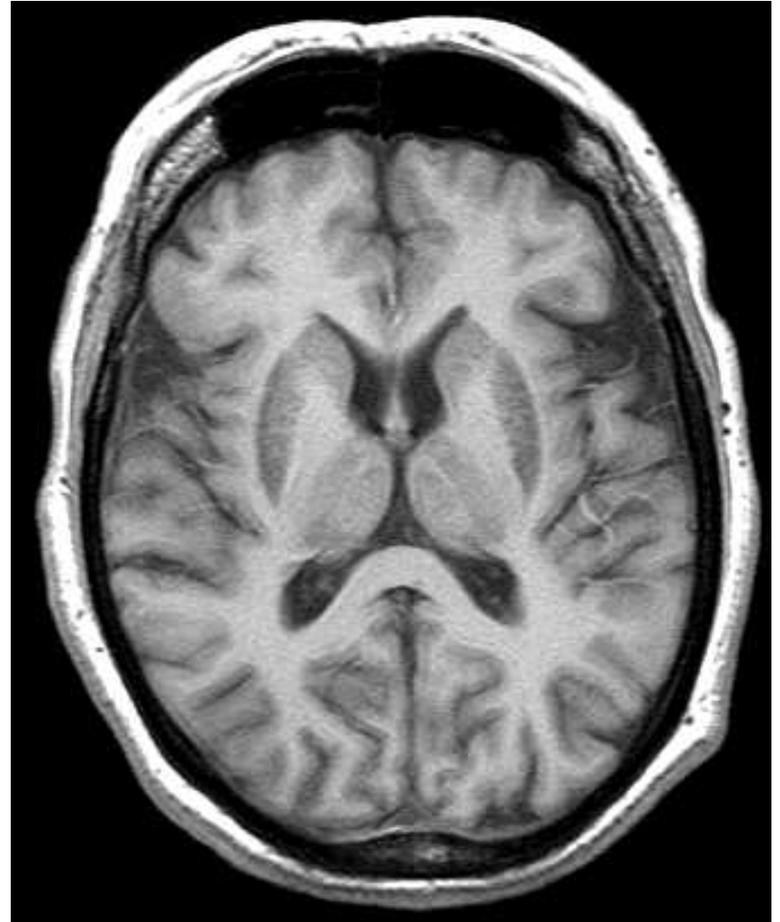
Hyperferritinémie



Adulte (jeune)

Diabète

Transmission récessive



Saturation basse

Acéruloplasminémie

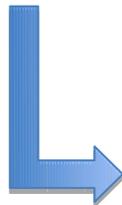
Diagnostic

Positif

- Surcharge en fer
- Une ou plusieurs anomalies métaboliques

Différentiel

Si FRT > 1000 et/ou IRM > 150 $\mu\text{mol/g}$



- **Vérifier les données**
- **g de fer** (carnet de suivi)
- **Enquête phénotypique**

Traitement

- **Mesures hygiéno-diététiques**
 - régime (poids, sucres, lipides...)
 - contrôle de la consommation d'alcool
 - activité physique (3 x ½ H par semaine)
- **Hypolipémiant, anti-diabétique, anti HTA... si nécessaire**
- **Traitement déplétif**
 - **Rationnel**

Excès de fer



Cancer



Anomalies du mb glucidique



Fibrose hépatique

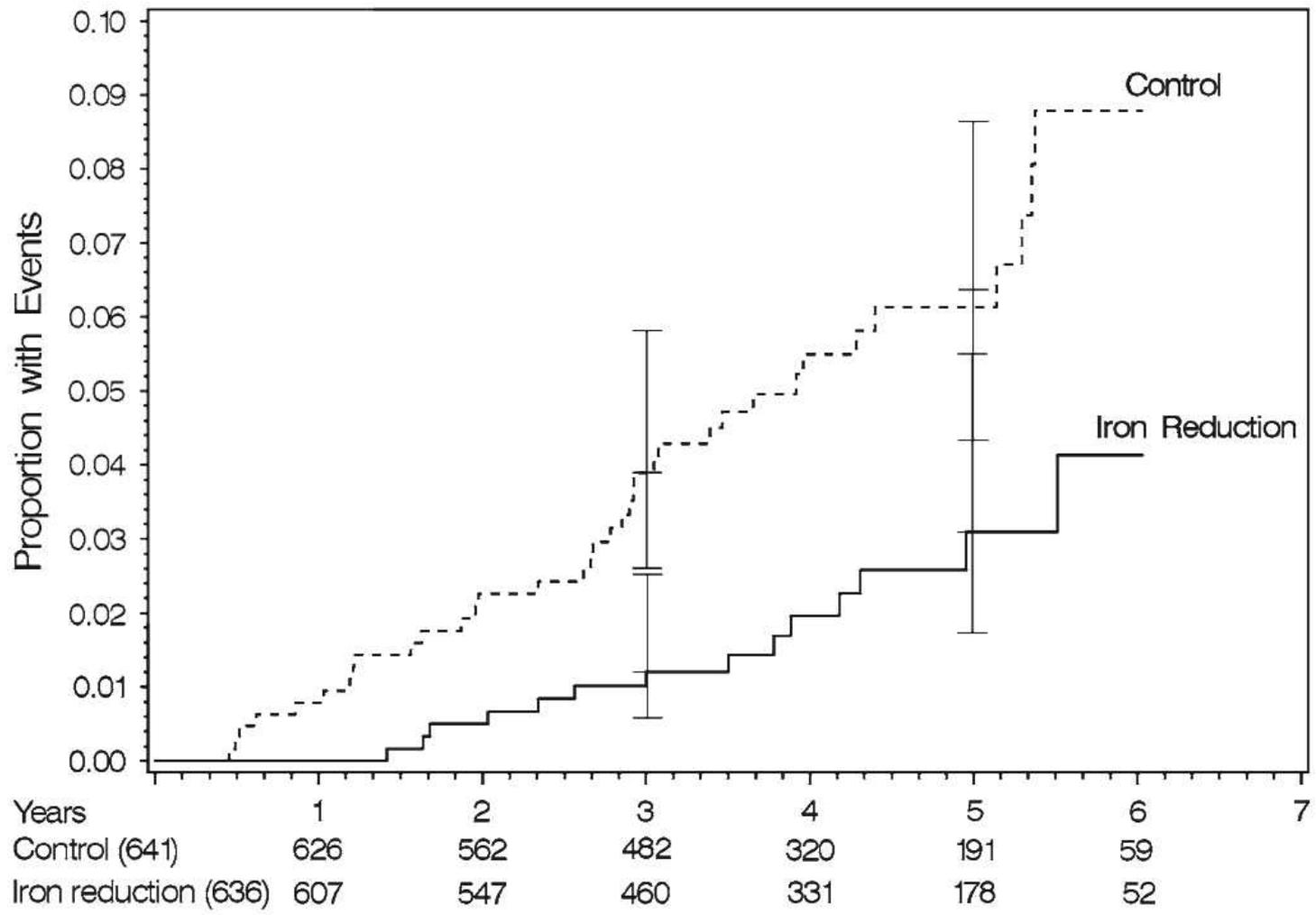


Complications cardio-vasculaires

Traitement

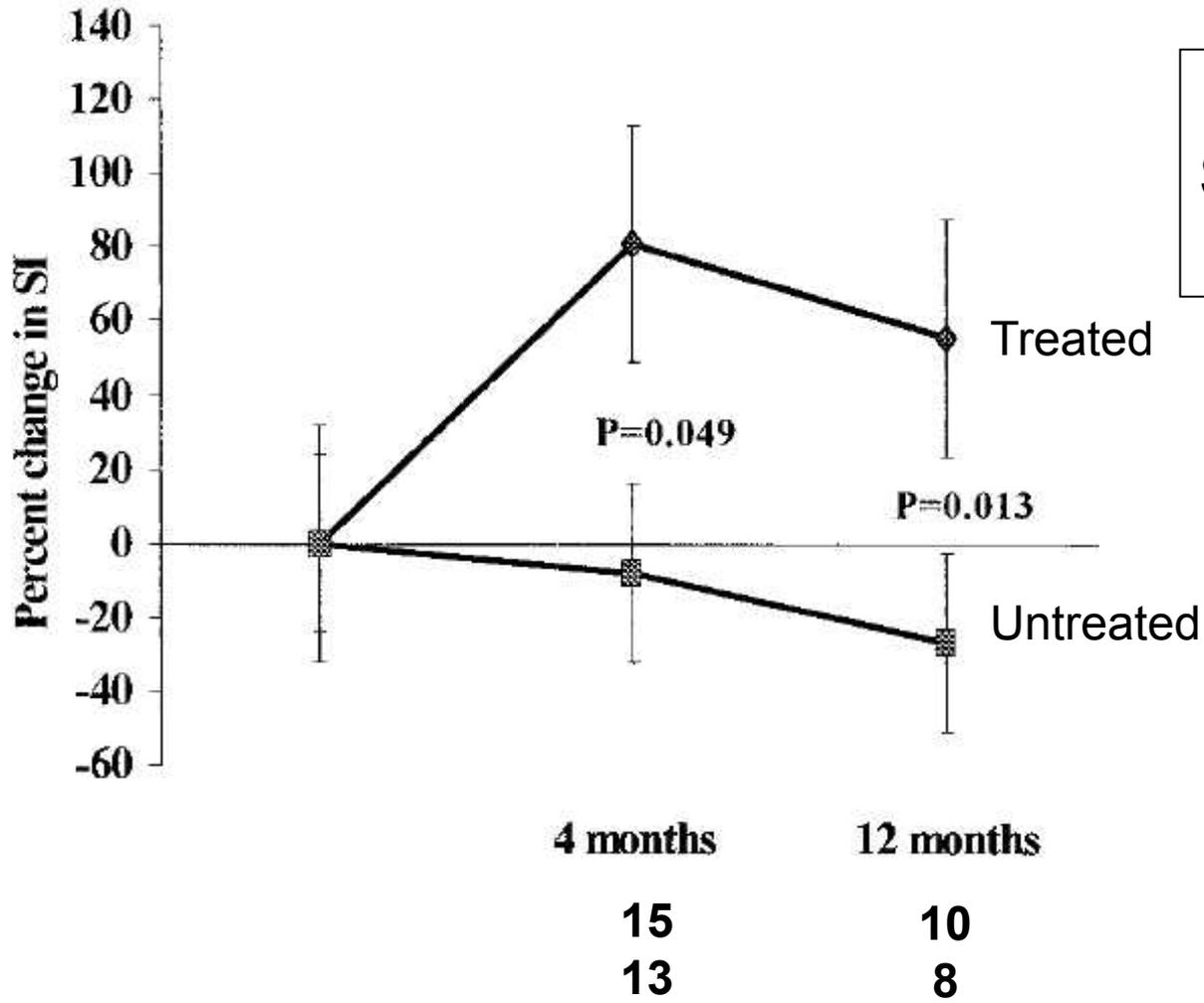
- **Mesures hygiéno-diététiques**
 - régime (poids, sucres, lipides...)
 - contrôle de la consommation d'alcool
 - activité physique (3 x ½ H par semaine)
- **Hypolipémiant, anti-diabétique, anti HTA... si nécessaire**
- **Traitement déplétif**
 - **Rationnel**
 - **EBM**
 - **cancer, insulino-résistance, TA**
 - **fibrose hépatique, accidents cardio-vasculaires**

Kaplan-Meier event curves for cancer as the primary cause of death for the entire study cohort by intervention group. Hazard ratio 0.39, 95% CI : 0.21 – 0.72, p = 0.003 (two-sided log-rank test); Cox proportional hazards X2 = 8.96



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

**Type 2 diabetes
Serum ferritin > 200
500 ml w0, w2, w4**



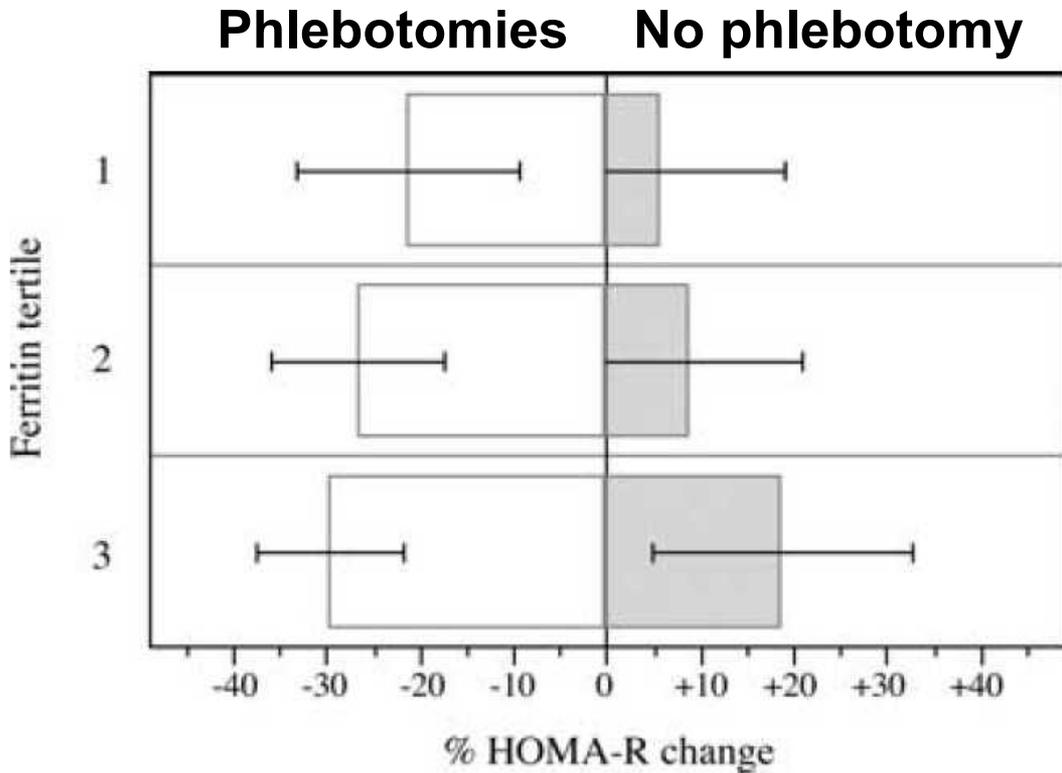


Figure 3. Effect of iron depletion on the percentage decrease in HOMA-R values according to ferritin tertiles. White bars: phlebotomized subjects, grey bars: nonphlebotomized subjects. Data are shown as mean \pm SE. P was <0.05 for HOMA-R change between phlebotomized and nonphlebotomized subjects in each ferritin tertile.

128 NAFLD patients

**Increased SF and/or ALT
after 4 months of diet
and exercise**

Case control study

64 iron depletion

**350 cc/10/15 jours \rightarrow SF $<$
80 + maintenance SF $<$ 100**

64 matched controls

Modifications post-phlébotomies chez des patients atteints de s. métabolique
[33 saignés (300 mL à J0 puis 250-500 à S4) / 31 non saignés - endpoint à S6]

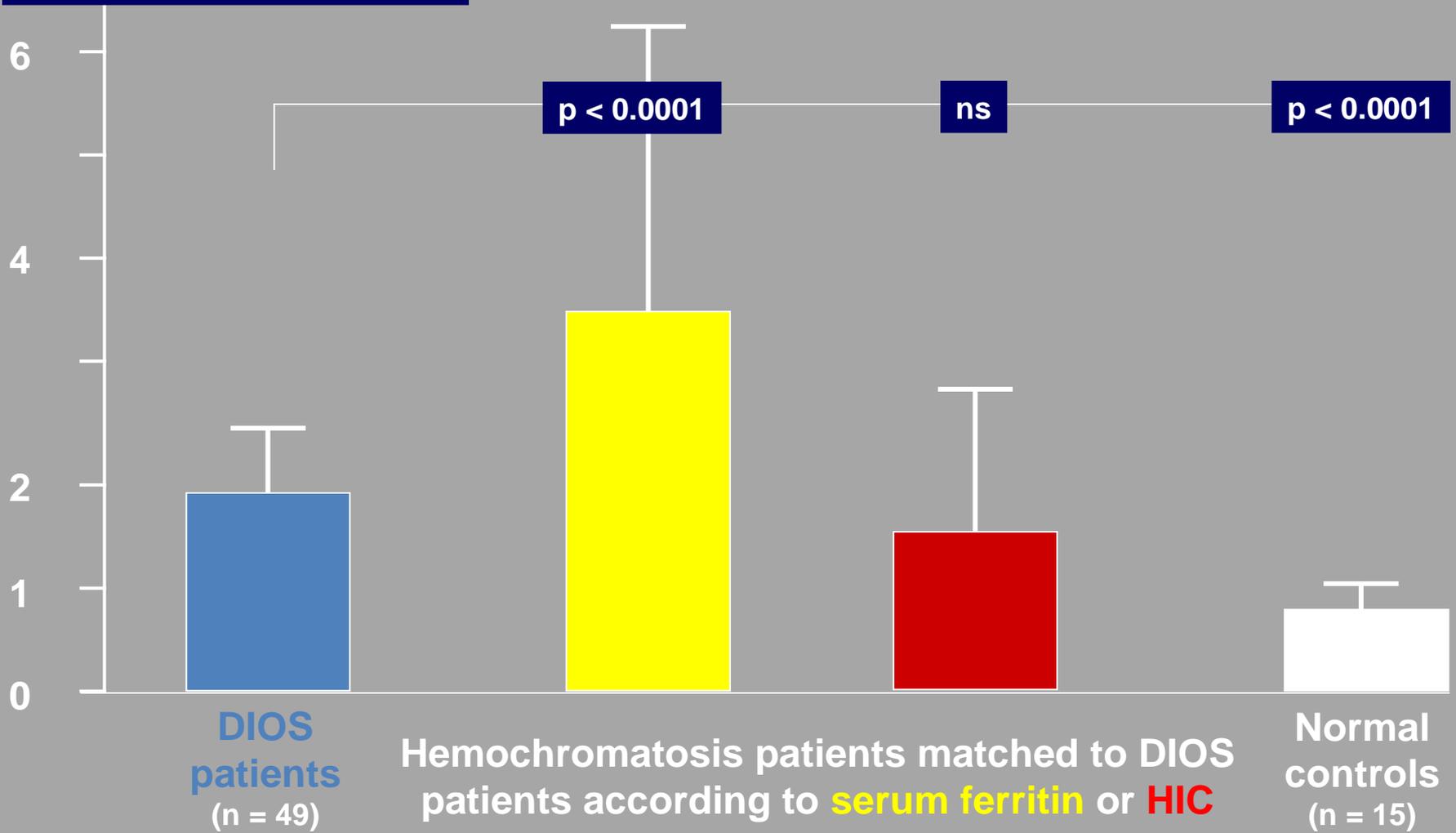
Variables S6	$\bar{\lambda}$	Significativité
Ferritine (ng/mL)	- 74.2 *	P<0.001
TA systolique (mmHg)	- 16.5	P<0.001
Glycémie (mg/dL)	- 13.3	P<0.001
HOMA index	- 0.7	ns
Insuline (μ U/mL)	- 1.2	ns

* Taux à baseline peu élevés : 188 ± 212 vs 173 ± 133 (ns)

Traitement

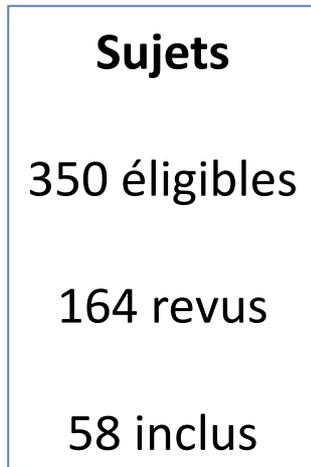
- **Mesures hygiéno-diététiques**
 - régime (poids, sucres, lipides...)
 - contrôle de la consommation d'alcool
 - activité physique (3 x ½ H par semaine)
- **Hypolipémiant, anti-diabétique, anti HTA... si nécessaire**
- **Traitement déplétif**
 - Rationnel
 - EBM
 - **En pratique**
 - 250 à 400 cc / 15 j → ferritine < 100
 - Pas de traitement d'entretien

Mobilized iron (g)



Guillygomarc'h et al, J Hepatol 2002 - Controls from Olsson S et al, Scand J Gastroenterol 1970. Males only.

Evolution de l'excès de fer après déplétion initiale au cours du dios



Fer soustrait initial 2.2 ± 1.2 g
 71 ± 23 mois sans phlébotomies



Récidive de la surcharge dans 64% des cas

Seul facteur prédictif: ferritinémie initiale

En conclusion (1)

L'hyperferritinémie est fréquente au cours du syndrome métabolique

Lorsqu'elle excède 500 ng/mL, elle traduit généralement une réelle surcharge en fer (DIOS)

- mixte et modérée (à affirmer par IRM ou biopsie)
- associée dans la moitié des cas à une stéatopathie
- aggravant possiblement la condition hépatique (fibrose)
- de mécanisme mal défini (trouble de la sortie cellulaire du fer)

En conclusion (2)

L'hyperferritinémie est associée à un risque accru de diabète, de maladie cardiovasculaire et de cancer et, à ce titre, peut être considérée comme un marqueur prédictif d'une maladie générale.

L'intérêt de la déplétion sanguine sur la morbidité et la mortalité de ces patients hyperferritinémiques et dysmétaboliques reste à évaluer par des études de grande ampleur.

Service des maladies du foie: P Brissot, D Guyader, R Moirand

Centre d'Investigation Clinique: F Lainé

Inserm U 991: O Loréal, E Bardou-Jacquet

Département d'imagerie médicale: Y Gandon

Laboratoire de génétique moléculaire: AM Jouanolle

Laboratoire d'anatomie pathologique: B Turlin



yves.deugnier@univ-rennes1.fr