

HYPERFERRITINEMIE DYSMETABOLIQUE : QUEL EST L'INTERET DES SAIGNEES ?

par **Fabrice BONNET**¹⁻², **Alain GAUTIER**¹⁻² et **Yves DEUGNIER**²⁻³ (Rennes)

- On observe fréquemment en pratique clinique l'association d'une hyperferritinémie modérée (définie par une concentration plasmatique entre 300 et 1000 µg/l) à des altérations métaboliques et/ou un état d'insulino-résistance. L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) se définit comme une surcharge en fer inexpliquée chez un patient présentant par ailleurs une ou plusieurs anomalies métaboliques. Sa prévalence est de l'ordre de 1 à 2 % dans les populations européennes. L'HSD concerne surtout l'homme de la cinquantaine. Elle se traduit par une hyperferritinémie à saturation de la transferrine le plus souvent normale et s'associe dans 50 % des cas à une stéato-hépatite et dans 12 % des cas à une fibrose hépatique sévère. Le diagnostic nécessite une preuve directe de l'excès de fer par IRM, saignées voire biopsie hépatique. Ses causes demeurent incertaines mais sa présence pourrait être associée à un risque de majoration de l'insulinorésistance et à un risque accru de complications vitales, notamment cancéreuses. Pour ces raisons, une déplétion martiale est souvent engagée. Cependant l'efficacité des saignées sur le plan métabolique n'est pas formellement démontrée. Des essais cliniques sont en cours.

Mots-clé : ferritine, fer, insulino-résistance, diabète, saignées.

INTRODUCTION

L'augmentation de la concentration plasmatique de la ferritine évoque en premier lieu l'hémochromatose dont le risque de diabète secondaire est connu depuis de nombreuses décennies. L'intérêt des saignées dans cette affection est bien établi et à présent celles-ci sont initiées précocement en raison d'un dépistage familial plus efficace.

On observe beaucoup plus fréquemment, en pratique clinique, l'association d'une hyperferritinémie modérée (définie par une concentration plasmatique entre 300 et 1000 µg/l) à des altérations métaboliques et/ou un état d'insulino-résistance. L'entité de "surcharge martiale dysmétabolique" ou d'hyperferritinémie dysmétabolique a ainsi été définie au début des années 1990 par les hépatologues rennais pour caractériser des patients avec une obésité abdominale ou un syndrome métabolique et une hyperferritinémie autour de 500 µg/l en l'absence de mutation liée à l'hémochromatose (1). Elle est également appelée hépatosidérose dysmétabolique (HSD) lorsqu'il existe une surcharge hépatique en fer.

L'interaction entre l'homéostasie du fer et le métabolisme du glucose soulève la question d'un lien physiopathologique éventuel entre la surcharge en fer modérée et l'induction ou l'aggravation d'une insulino-résistance. Existe-t-il une relation de causalité ou l'hyperferritinémie est-elle le reflet d'un état inflammatoire sous-jacent ? Est-ce que la soustraction de fer par les saignées améliore les anomalies métaboliques ?

PHYSIOPATHOLOGIE DES SURCHARGES EN FER

Depuis l'identification du gène en cause dans l'hémochromatose (HFE), la connaissance du métabolisme du fer s'est considérablement enrichie avec la découverte de l'hepcidine, molécule clé de la régulation du fer systémique et l'identification de nombreux gènes impliqués dans l'homéostasie systémique et cellulaire du fer et sa pathologie (2). La classification des surcharges en fer a ainsi évolué, distinguant les causes génétiques et acquises (Tableau 1).

Surcharges génétiques

Les surcharges génétiques se répartissent en surcharges dites hémochromatosiques qui relèvent de la même physiopathologie (la carence en hepcidine) et présentent un phénotype commun (hyperferritinémie, élévation du coefficient de saturation de la transferrine, surcharge parenchymateuse). Elles correspondent à un groupe d'affections largement dominé par l'hémochromatose HFE par homozygotie pour la mutation C282Y.

Surcharges non hémochromatosiques

Elles constituent un ensemble plus disparate d'un point de vue physiopathologique et clinique.

Surcharges acquises

Elles sont bien plus fréquentes et sont liées à des affections hématologiques, métaboliques ou hépatiques ayant un retentissement sur le métabolisme du fer. Une telle classification demeure toutefois schématique, facteurs génétiques et acquis s'associant fréquemment pour moduler l'expression clinico-biologique des surcharges en fer (3).

Ferritine et évaluation du stock en fer

La concentration plasmatique de ferritine est corrélée au stock total de fer de l'organisme avec une forte valeur prédictive, mais négative uniquement : si sa concentration est normale, ceci permet d'écarter un excès de fer. Cependant, l'élévation de la ferritinémie ne permet pas d'affirmer l'existence d'une surcharge en fer. Il existe des conditions pathologiques très répandues qui sont à l'origine d'une hyperferritinémie alors que le stock en fer demeure normal. Ceci est lié à un relargage cellulaire ou à une augmentation de synthèse de la ferritine (Tableau 1). La preuve de l'existence d'une surcharge en fer doit donc être souvent apportée par l'appréciation directe de l'excès de fer au niveau tissulaire :

- Le foie étant le principal organe de stockage du fer, c'est, en pratique, la concentration hépatique en fer (CHF) qui est déterminée sur biopsie hépatique (par histologie semi-quantitative ou dosage biochimique) ou par l'IRM 1,5T sous réserve que l'appareil ait été correctement calibré à cet effet (4). La CHF normale est inférieure à 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec.

- La méthode des saignées permet une estimation a posteriori de l'excès de fer sachant qu'un litre de sang contient approximativement 0,5 g de fer. Toutefois, pour permettre une évaluation fiable, les saignées ne doivent pas avoir été espacées de plus de 15 jours et la ferritinémie doit avoir diminué sous le seuil des 100 $\mu\text{g/L}$ (50 $\mu\text{g/L}$ en cas d'hémochromatose). La tenue d'un carnet de saignées est primordiale pour permettre ce calcul.

En pratique, on réserve donc le terme d'hyperferritinémie dysmétabolique aux cas où la preuve d'un réel excès de fer n'est pas faite par l'IRM, la biopsie ou la méthode des saignées. Il faut cependant noter qu'une hyperferritinémie supérieure à 450 ng/ml chez un homme dysmétabolique, non alcoolique et en l'absence de cytolyse ou présence de cytolyse minime, traduit quasiment toujours, dans l'expérience de Roblin et Coll. ainsi que celle de l'équipe rennais, une augmentation du fer hépatique et n'est que peu modifiée par l'intervention thérapeutique vis à vis des composantes du syndrome métabolique (5).

L'hépatosidérose dysmétabolique

L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) ou 'insulin resistance-associated hepatic iron overload' est définie comme une surcharge hépatique en fer démontrée et inexplicée chez un patient présentant une ou plusieurs anomalies métaboliques telles qu'une obésité, une adiposité androïde, une dyslipidémie ou une élévation de la glycémie (6, 7). Une telle définition implique l'élimination des autres causes, acquises ou génétiques, de surcharge en fer et d'hyperferritinémie sans surcharge en fer, dont la consommation excessive d'alcool (Tableau 1).

HYPERFERRITINEMIES			
Avec surcharge en fer		Sans surcharge en fer	
Génétiques	Acquises	Acquises	Génétiques
Hémochromatoses - HFE - Récepteur transferrine 2 - Hepsidine - Hémojuvéline - Ferroportine - Céruloplasmine - Transferrine	Maladies hématologiques - Dysmyélopoïèse compensée - Transfusions chroniques - Porphyrie cutanée tardive - Apport excessif de fer - per os - parentéral Hépatopathies chroniques Syndrome métabolique	Syndrome inflammatoire Lyse cellulaire Alcoolisme chronique Syndrome métabolique Hyperthyroïdie Cancers	L ferritine avec cataracte L ferritine sans cataracte Thésaurismoses (Gaucher)

Tableau 1. : **Principales causes d'hyperferritinémie avec et sans surcharge en fer. Parmi les hémochromatoses génétiques, le type HFE est de loin le plus fréquent, les autres sont exceptionnels. De même, les maladies génétiques avec hyperferritinémie sans surcharge en fer sont très rares.**

La majorité des patients présentant une HSD sont des hommes entre 45 et 55 ans chez lesquels une hyperferritinémie est repérée de façon fortuite, lors d'un dosage de la ferritine sérique. Vingt pour cent d'entre eux présentent une fatigue chronique et/ou des arthralgies qui, de façon non exceptionnelle, peuvent évoquer un rhumatisme hémochromatosique (6). Fer sérique et saturation de la transferrine sont en règle normaux - ce qui permet d'écartier une hémochromatose génétique - alors que la ferritinémie s'inscrit entre 500 et 1000 ng/ml, rarement plus (6). La moitié des patients ont une élévation de la GGT et un

tiers d'entre eux présentent une cytolysse modérée, comprise entre 1,5 et 2,5 fois la limite supérieure de la normale et prédominant sur l'ALAT (6). Lorsqu'elle est pratiquée, la biopsie hépatique met en évidence une surcharge en fer le plus souvent mixte, concernant les hépatocytes et les cellules de Kuppfer, à la fois parenchymateuse et mésenchymateuse, toujours modérée, c'est à dire comprise entre 50 et 150 $\mu\text{mol/g}$ ($N < 36$). Dans 50 % des cas, elle s'associe à une stéatose simple ou une stéato-hépatite et dans ce cas, l'hyperferritinémie est alors associée à une cytolysse (6). L'HSD est ainsi la première cause de consultation pour hyperferritinémie, loin devant l'hémochromatose génétique. Elle soulève la question du caractère délétère ou non de la surcharge et donc de l'utilité ou non de sa réduction par les saignées.

La comparaison du stock en fer évalué par la méthode des saignées chez les patients porteurs d'une HSD et des patients atteints d'hémochromatose génétique (homozygotie C282Y) appariés selon les taux de ferritinémie a montré que les sujets présentant une HSD ont un stock en fer significativement augmenté par rapport à des sujets contrôles et qu'à concentrations hépatiques en fer égales, cet excès de fer est du même ordre que celui calculé chez des sujets hémochromatosiques (8). En revanche, la ferritinémie surévalue le stock en fer au cours de l'HSD (Figure 1).

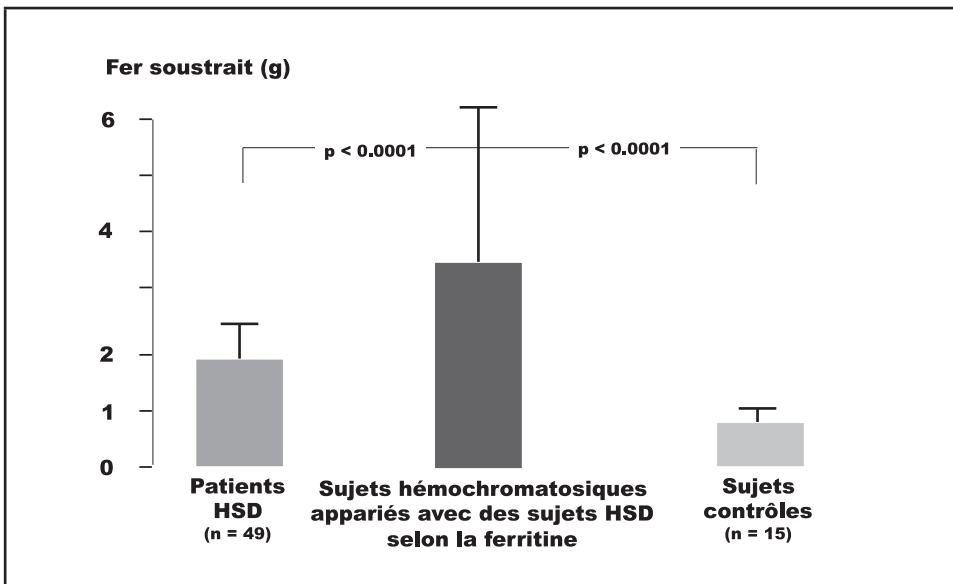


Figure 1. : Interactions potentielles entre la surcharge en fer, l'adiposité et l'insulino-résistance.

HYPERFERRITINEMIE, OBESITE ET SYNDROME METABOLIQUE

Les données épidémiologiques montrent qu'il existe dans la population générale une association transversale entre la concentration plasmatique de ferritine et des d'états associés à l'insulino-résistance : obésité, syndrome métabolique, syndrome des ovaires polykystiques (9-11).

L'obésité mais aussi le syndrome métabolique sont associés de manière transversale à une augmentation de la concentration plasmatique de ferritine (12). Dans l'étude trans-

versale NHANES, dans la population américaine, il a été observé chez 9486 individus une association positive entre l'IMC et la concentration de ferritine, à la fois chez les hommes et les femmes (9). Le tour de taille mais aussi la quantité de graisse viscérale et de graisse intra-hépatique mesurée par tomодensitométrie sont positivement corrélés à la concentration plasmatique de ferritine, indépendamment de l'âge et de l'IMC (13, 14). De même, dans la cohorte française D.E.S.I.R, il a été montré que les concentrations sériques de ferritine et de transferrine étaient associées de manière indépendante à l'incidence du syndrome métabolique à 6 ans (15).

Surcharges en fer, insulino-résistance et diabète

Les anomalies du métabolisme du fer sont probablement associées à l'insulino-résistance. Il faut cependant bien noter que la littérature peut être trompeuse car elle tend à assimiler, dans ce contexte, hyperferritinémie et augmentation du stock en fer alors que très peu d'études ont évalué l'importance du stock en fer chez des patients avec hyperferritinémie dysmétabolique. Deux grands mécanismes sont susceptibles - en dehors même d'une surcharge en fer - d'entraîner une hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique : une augmentation de la synthèse de ferritine sous l'effet de la production, par le tissu viscéral adipeux, de cytokines pro-inflammatoires et un relargage de ferritine par nécrose hépatocytaire et/ou stimulation du processus d'érythro-phagocytose (16).

Intolérance au glucose

Plusieurs études ont montré une élévation de la ferritinémie chez les individus présentant une intolérance au glucose ou une hyperglycémie modérée à jeun, c'est-à-dire avant l'apparition d'un diabète de type 2 (17, 18). Les individus avec antécédents familiaux de diabète de type 2 mais avec tolérance au glucose normale présentent plus fréquemment une élévation de la concentration de ferritine par rapport aux sujets sans histoire familiale (17). Ces données sont en faveur de l'hypothèse d'un lien avéré entre insulino-résistance et hyperferritinémie, avant même la présence d'une hyperglycémie.

Diabète gestationnel

Plusieurs études transversales ont montré une concentration plasmatique de ferritine plus élevée chez les femmes avec antécédents de diabète gestationnel que chez celles avec tolérance au glucose normale (19). Dans ces études, la concentration moyenne de ferritinémie restait cependant modérée. Deux études prospectives ont évalué la relation entre ferritinémie et le risque ultérieur de diabète gestationnel : dans une population de femmes turques, il a été noté une augmentation du risque de diabète gestationnel chez les femmes avec ferritinémie au dessus de la médiane ($>20 \mu\text{g/l}$) (20). Dans une cohorte Nord-Américaine, les femmes avec une ferritinémie dans le dernier tertile avaient un risque significativement plus élevé de diabète gestationnel par rapport aux autres (11). Cependant, cette association n'était plus significative après ajustement pour la CRP ou pour l'IMC en début de grossesse. L'augmentation du risque de diabète gestationnel associée à l'élévation de la ferritinémie n'était observée que chez les femmes obèses (11). La relation entre hyperferritinémie et diabète gestationnel semble donc d'intensité modérée et en grande partie secondaire à l'adiposité et à l'inflammation associée.

Ferritine et risque de diabète de type 2

Plusieurs études transversales cas-contrôles ont mis en évidence une augmentation de la ferritinémie chez les patients diabétiques de type 2 par comparaison aux témoins (21). Cette association persistait après ajustement pour les principaux facteurs de risque de diabète et a été notée dans des populations différentes. D'autres marqueurs du métabolisme du fer comme le fer non lié à la transferrine ou le récepteur soluble à la transferrine ont été associés au risque de diabète de type 2 (18, 21).

Ces études transversales présentent la limite de ne pas tenir compte de l'impact éventuel de l'hyperglycémie sur la concentration de ferritine. En effet, une élévation de la ferritinémie a été associée à un mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 (22).

Les études prospectives ayant évalué la relation entre les marqueurs du métabolisme du fer et le risque de diabète incident sont relativement peu nombreuses. Cependant, leurs résultats sont concordants et montrent une augmentation du risque de diabète de type 2, à la fois chez les hommes et les femmes, chez les individus avec une ferritinémie dans les quartiles les plus élevés (10, 23-26). Un point important est que la relation entre ferritine et risque de diabète restait significative après ajustement pour les facteurs métaboliques, y compris l'IMC et les marqueurs de l'inflammation lorsque ceux-ci étaient disponibles.

Cependant, il convient de noter que dans ces études prospectives qui ont été conduites dans des populations en bonne santé, le risque de diabète incident ne devenait significatif que pour le dernier quartile de ferritinémie. Ceci suggère que l'augmentation avérée du risque de diabète de type 2 n'est observée que pour des valeurs de ferritine supérieures à 300 µg/l pour les hommes et 200 µg/l pour les femmes environ, ce qui est noté dans des états de surcharge en fer caractérisés comme l'HSD.

Fer et insulino-résistance

La surcharge hépatique en fer est associée chez l'homme dysmétabolique à une augmentation de l'insulino-résistance et à une glycémie à jeun plus élevée et ceci reste vrai en présence d'une stéatose hépatique (27).

L'hyperferritinémie dysmétabolique est associée sur le plan épidémiologique à de nombreux états d'insulino-résistance (28). Au niveau épidémiologique, la concentration plasmatique de ferritine est corrélée positivement à l'insulinémie, la glycémie à jeun et à l'aire sous la courbe de la glycémie après charge orale en glucose (29). De plus, il a été noté une relation inverse entre les concentrations plasmatiques de ferritine et d'adiponectine, adipokine corrélée positivement avec la sensibilité à l'insuline, ce qui va dans le sens d'une relation entre hyperferritinémie et insulino-résistance (30).

Dans l'hémochromatose génétique, il existe un certain degré d'insulino-résistance qui participe à la pathogénie du diabète au delà des altérations de la fonction bêta pancréatique (31). De plus, la diminution des doses d'insuline requises après saignées chez ces patients plaide en faveur d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline secondaire à la déplétion martiale induite. Quelques études ayant évalué des sujets souffrant de thalassémie ou de surcharge en fer secondaire à des transfusions multiples ont montré une association entre la concentration de ferritine et la sensibilité à l'insuline au clamp ($r = -0.60$ à -0.70), en faveur d'un rôle physiopathologique propre du fer (32). Des situa-

tions de surcharge martiale plus modérée ont également été retrouvées associées à un certain degré d'insulinorésistance. Cependant, l'association entre la ferritinémie et les marqueurs indirects d'insulinorésistance n'est pas linéaire, et elle est surtout observée pour des valeurs élevées de ferritinémie ($>200 \mu\text{g/l}$) (29).

Quels mécanismes ?

Les mécanismes impliqués dans l'insulino-résistance associée à la surcharge martiale seraient une augmentation du stress oxydatif d'une part et la surcharge hépatique en fer (hépatosidérose) d'autre part (Figure 2).

Le fer est facilement transformé de sa forme ferrique (Fe^{3+}) à ferreux (Fe^{2+}). Cette propriété essentielle fait qu'il est impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction mais également dans la production de réactifs oxygénés. Dans une étude chez des sujets thalassémiques, le taux de ferritine est corrélé au taux de superoxyde dismutase et de F2 isoprostane, un métabolite réactif de l'acide arachidonique qui est considéré comme un marqueur du stress oxydatif. Il a donc été proposé que la surcharge en fer puisse entraîner une insulino-résistance via une augmentation du stress oxydant et de ses effets sur les organes cibles de l'insuline. Le TNF alpha relargué par les cellules surchargées en fer – cellules de Kupffer, hépatocytes voire adipocytes - pourrait être un acteur clé susceptible d'altérer la voie signalétique de l'insuline et la production des adipokines mais ces hypothèses n'ont pas été démontrées pour l'instant.

Une surcharge martiale hépatique, quelle que soit son étiologie, est associée à une insulino-résistance hépatique (6). Une étude récente chez le sujet dysmétabolique a montré une corrélation significative inverse entre le contenu hépatique en fer évalué par l'IRM et la sensibilité à l'insuline (27).

L'accumulation intra-hépatique de fer pourrait interférer avec l'extraction et la clairance hépatique de l'insuline contribuant ainsi au maintien d'un hyperinsulinisme périphérique chronique (33) (Figure 2). Sur le plan physiopathologique, si la relation entre insulino-résistance et stéatose hépatique est bien établie avec une base étiopathogénique faisant intervenir l'augmentation du captage des acides gras libres par le foie, les mécanismes moléculaires expliquant l'association entre surcharge martiale hépatique et insulino-résistance demeurent mal connus. L'inflammation et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires qui sont étroitement associées à l'insulino-résistance pourraient également favoriser l'augmentation de l'expression de la ferritine dans les macrophages puis dans les hépatocytes (34).

L'insulino-résistance pourrait aussi favoriser la surcharge en fer. Pour étayer cette hypothèse, il a été observé chez le rat insulino-résistant une inhibition de la production d'hepcidine en lien avec une stimulation de l'érythropoïèse (35), et une redistribution à la surface cellulaire des récepteurs de la transferrine sous l'effet de l'insuline (36). Un rôle direct de l'insuline ou de l'IGF-1 sur l'absorption intestinale de fer a été suggéré, avec deux mécanismes principaux : L'insuline et l'IGF1 sont des facteurs de croissance pour le développement des réticulocytes, induisant ainsi une augmentation des besoins en fer. L'hyperinsulinémie a également une action directe sur l'absorption intestinale de fer en régulant négativement l'hepcidine et en régulant positivement HIF- α (Hypoxia-inducible factor-1 α), qui agit comme senseur à la fois de l'hypoxie et de la carence en fer. Les récepteurs de la transferrine sont colocalisés avec des transporteurs du glucose au niveau de la

membrane microsomiale des adipocytes et il a été montré *in vitro* que l'insuline stimulait leur translocation vers la membrane plasmique et la captation du fer (36). Si cet effet de l'insuline existait également au niveau des hépatocytes ou des cellules réticulo-endothéliales, on pourrait supposer que l'hyperinsulinisme est directement impliqué dans la surcharge ferrique, mais ceci reste à être formellement démontré. Enfin, le traitement par metformine de femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques s'associe à une diminution de la ferritinémie proportionnelle à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (37).

De même, une autre classe d'insulino-sensibilisateur, la pioglitazone, a aussi montré une diminution de la ferritinémie chez des patients avec une stéatose hépatique. Ces données renforcent l'hypothèse d'un rôle direct de l'insulino-résistance sur le métabolisme du fer.

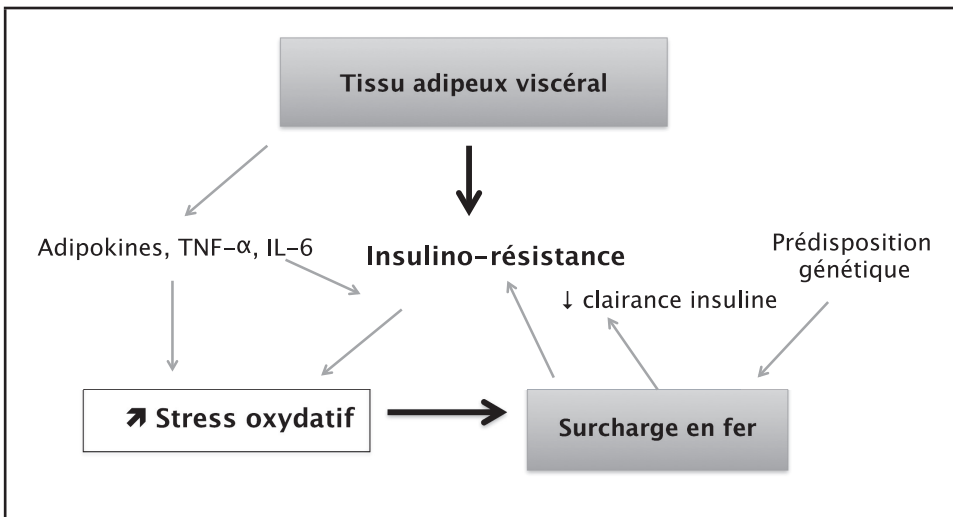


Figure 2. : Comparaison du stock en fer évalué par la méthode des saignées chez des hommes avec HSD, hémochromatose et des témoins appariés sur la concentration de ferritine (d'après ref 8).

En pratique...

La recherche d'une atteinte hépatique et d'une hépatosidérose doit faire partie du bilan du sujet dysmétabolique (surpoids androïde, trouble de la glycorégulation voire diabète de type 2, dyslipidémie mixte, hypertension artérielle...) en raison des risques hépatiques et cardiovasculaires propres que ces conditions font courir. Elle passe par la réalisation d'un bilan biologique hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT) et d'un bilan martial (fer sérique, saturation de la transferrine et ferritinémie).

La constatation d'une cytolyse - même minimale - implique la réalisation d'une échographie à la recherche d'une stéatose (en notant que cet examen est peu sensible pour les stéatoses affectant moins de 30 % des hépatocytes) et l'exclusion des causes habituelles d'hépatopathie cytolytique (médicament, alcool [> 30 g / j chez l'homme et 20 g / j chez la femme], VHC, VHB, dysimmunité...). Il faut noter que la cytolyse peut être absente au cours d'une authentique stéato-hépatite ou d'une cirrhose métabolique. Il est donc important de toujours rechercher des signes cliniques éventuels d'hépatopathie chronique

(hépatomégalie ferme à bord inférieur tranchant, angiomes stellaires, splénomégalie...) et de pratiquer au moindre doute une échographie à la recherche de signes témoignant d'une fibrose évoluée (contours hépatiques irréguliers, hétérogénéité, augmentation du diamètre portal...).

En cas d'hyperferritinémie, la conduite varie selon le degré de saturation de la transferrine et le taux de ferritinémie :

- si la saturation de la transferrine est supérieure à 50 % à au moins 2 reprises, l'hypothèse d'une hémochromatose peut être avancée et la recherche de la mutation C282Y (voire de la mutation H63D si le sujet est hétérozygote C282Y) doit être envisagée ;
- si la saturation de la transferrine est normale,
 - avec une ferritinémie < 500 µg/L : une simple surveillance de l'évolution de la ferritinémie est proposée sous couvert de la prise en charge des anomalies métaboliques et des éventuels cofacteurs (évacuation d'un médicament potentiellement hépato-toxique ou d'une supplémentation martiale ou vitaminique excessive, contrôle d'une consommation à risque d'alcool ...) ;
 - avec une ferritinémie > 500 µg/L : la question est de savoir s'il existe ou non une réelle surcharge hépatique en fer ; une IRM est donc proposée qui permettra, en outre, de déceler/confirmer une éventuelle stéatose et de statuer quant à l'existence d'une surcharge splénique en fer. Si la charge hépatique en fer est modérée (< 150 µmol/g), le diagnostic d'HSD est hautement vraisemblable. Si tel n'est pas le cas, une surcharge en fer d'une autre nature doit être évoquée. Toutefois, compte tenu des fréquentes surestimations de la charge hépatique en fer par l'IRM, l'enquête génétique ne sera réalisée qu'après confirmation de l'importance de l'excès de fer par la méthode des saignées (> 3 g chez l'homme et > 2 g chez la femme).

Une fois que le diagnostic d'HSD est posé, la question à trancher est celle d'un éventuel retentissement fibreux, lequel est susceptible d'engager à terme le pronostic vital et implique une prise en charge spécifique. La biopsie hépatique demeure l'examen de référence mais elle est rarement pratiquée en première intention. On dispose maintenant avec les tests et scores biochimiques ainsi qu'avec l'élastométrie hépatique d'éléments prédictifs non invasifs de fibrose ou de non fibrose qui permettent de limiter les indications de la biopsie hépatique.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge est essentiellement d'ordre hygiéno-diététique et rejoint donc celle des anomalies métaboliques ou du diabète de type 2. La consommation d'alcool doit être limitée à moins d'une unité par jour en raison d'une sensibilité hépatique accrue à l'alcool en cas de surpoids et un dépistage systématique du CHC doit être mis en œuvre dès lors qu'il existe une fibrose stade 3 ou, a fortiori, une cirrhose (échographie et dosage d'alpha-foetoprotéine tous les semestres).

Place des saignées

Les règles hygiéno-diététiques sont le plus souvent insuffisantes pour corriger l'hyperferritinémie. Plusieurs études où le diagnostic d'une surcharge hépatique en fer avait été confirmé ont montré l'incapacité du régime seul à normaliser la ferritinémie et le stock en fer (8). Une concentration plasmatique de ferritine au-dessus de 450 µg/L est proposée comme le seuil au-dessus duquel seules les saignées permettent de normaliser la ferritinémie. Le recours à un chélateur du fer semble très prématuré dans l'HSD.

La surcharge en fer de l'HSD est mixte, à prédominance macrophagique. Or la toxicité du fer est moins marquée vis à vis du macrophage que de l'hépatocyte. De plus, l'excès de fer est beaucoup plus modéré dans l'HSD que dans l'hémochromatose génétique. L'élévation de la production d'hepcidine par le tissu adipeux viscéral contraste avec la réduction de la synthèse d'hepcidine dans l'hémochromatose. Il persiste également une autorégulation du stock en fer dans l'HSD comme le suggère le fait que l'absorption digestive du fer est plus faible chez les sujets avec HSD par rapport à des témoins en surpoids sans surcharge en fer (38). La réalisation de saignées chez ces patients expose donc au risque théorique d'une augmentation de l'absorption du fer suite à la diminution du stock ferrique, notamment lors d'un traitement d'entretien prolongé.

Cependant, les saignées pratiquées au rythme d'une soustraction sanguine de 300 à 450 cc tous les 15 jours jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie inférieure à 100 µg/L (voire 50) sont en règle bien tolérées et sont efficaces pour réduire la charge en fer (8). Leur impact sur le devenir à moyen et long terme des lésions hépatiques et des anomalies métaboliques demeure incertain si bien qu'il est conseillé de les pratiquer dans le cadre d'études randomisées. La mise en œuvre d'un traitement d'entretien après désaturation n'est pas justifiée en l'état actuel des connaissances et en raison du risque théorique d'augmentation chronique de l'absorption digestive du fer.

Effets métaboliques des saignées

Il a été montré que les donneurs de sang réguliers avaient une meilleure sensibilité à l'insuline que des sujets appariés non donneurs de sang (39).

La réalisation de saignées chez les individus forts consommateurs de viande induit une amélioration de 40 % de leur sensibilité à l'insuline (40). Des études interventionnelles non randomisées suggèrent que la déplétion en fer pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline chez le sujet sain ou diabétique comme au cours de la stéato-hépatite (41, 42, 43). In vitro, une augmentation de l'activité de GLUT 1 et 4 dans le muscle a été décrite après déplétion martiale (44). De même chez des patients avec une hémochromatose, une amélioration à la fois de la sensibilité à l'insuline et de l'insulino-sécrétion a été décrite après une période de deux ans de saignées en parallèle à une diminution de la concentration intra-hépatique en fer (45). Enfin chez des diabétiques de type 2 avec hyperferritinémie, une amélioration significative de la dysfonction endothéliale après saignées a été décrite (46).

Notre équipe a lancé deux essais prospectifs randomisés afin de tester l'effet métabolique des saignées + mesures hygiéno-diététiques versus mesures hygiéno-diététiques seules chez des patients avec HSD sans diabète de type 2 (études SAINPOS et SAIGNEES).

L'un est destiné à étudier l'effet des saignées sur la glycémie à jeun après 1 an et l'autre sur la sensibilité à l'insuline à 6 mois à l'aide de la technique de référence du clamp euglycémique-hyperinsulinémique. Le résultat de ces études permettra de démontrer ou d'infirmer l'intérêt des saignées dans l'HSD. A l'heure actuelle, leur efficacité sur la sensibilité à l'insuline ou l'amélioration de la glycémie n'est pas formellement démontrée.

Effets endocriniens des saignées

La surcharge tissulaire en fer importante observée dans l'hémochromatose génétique s'accompagne d'altérations endocriniennes hypophysaires et en particulier un hypogonadisme hypogonadotrope qui est amélioré par des saignées précoces.

Dans l'obésité et le syndrome métabolique, il est fréquemment observé une diminution de la concentration de testostérone totale qui est associée également à la stéatose hépatique.

Nous avons étudié l'effet des saignées et de la réduction de la surcharge en fer sur les paramètres hormonaux chez 50 hommes avec HSD lors d'une étude randomisée versus absence de saignées. Dans cette étude, la normalisation de la ferritine n'avait pas d'effet significatif sur la concentration de la testostérone totale. Cependant, la concentration de testostérone biodisponible a significativement augmenté après saignées chez les 13 sujets ayant un déficit à l'entrée (47). En parallèle, dans cette population, la concentration hépatique en fer (estimée par l'IRM) était positivement corrélée avec la concentration plasmatique de SHBG et négativement avec la concentration de LH. Néanmoins, les saignées n'avaient pas à moyen terme d'effet sur la concentration de SHBG (47).

¹ CHU Rennes, service d'endocrinologie - diabétologie - nutrition

² INSERM, CIC 0203, INSERM, U991, F35033 Rennes, France

³ CHU Rennes, service des maladies du foie, F35033 Rennes, France

Adresse pour la correspondance : Professeur Fabrice Bonnet Service Endocrinologie-Diabétologie et Nutrition, Hôpital Sud, 16 Bd de Bulgarie, BP 90347 35203 Rennes cedex 2
Tél. : 02 99 26 71 42 (secrétariat)

IS IRON DEPLETION USEFUL IN DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD SYNDROME?

by **Fabrice BONNET**¹⁻², **Alain GAUTIER**¹⁻²
and **Yves DEUGNIER**²⁻³ (Rennes)

ABSTRACT

The Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS) is defined as the association of an unexplained liver siderosis with one or several metabolic abnormalities including overweight,

- visceral obesity, arterial hypertension, dyslipidemia and abnormal glucose metabolism. Its prevalence averages 1 – 2% in European general populations. DIOS is mainly recognized in middle-aged males presenting with hyperferritinemia and normal transferrin saturation.
- Liver steatosis is found in 50% of cases, steatohepatitis in 25% and severe fibrosis in 12%.
- The diagnosis of DIOS relies upon direct assessment of iron excess by MRI, venesection therapy or liver biopsy. Its cause(s) remain(s) unknown, but excess in liver iron, even mild, is associated with increased risks of insulin resistance and of life threatening complications, mainly cancer. For these reasons, iron depletion is commonly proposed to DIOS patients although its metabolic efficiency has not been proven. Intervention trials assessing the metabolic effects of iron depletion are ongoing.

Key-words : ferritine, iron, insulin-resistance, diabetes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Moirand R., A.M. Mortaji, O. Loreal, et al :** A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997, **349** : 95-97. - **2. Brissot P., E. Bardou-Jacquet, A.M. Jouanolle, et al :** Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med* **17** : 707-713. - **3. Deugnier Y., P. Brissot and O. Loreal :** Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008, **48** Suppl 1: S113-123. - **4. Gandon Y., D. Olivie, D. Guyader, et al :** Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004, **363** : 357-362. - **5. Roblin X., J.M. Phelip, M.N. Hilleret, et al :** Correction of insulin resistance syndrome does not cause normalisation of hyperferritinaemia. *Gastroenterol Clin Biol* 2003, **27** : 1079-1083. - **6. Mendler M.H., B. Turlin, R. Moirand, et al :** Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999, **117** : 1155-1163. - **7. Moirand R., P.C. Adams, V. Bicheler, et al :** Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 105-110. - **8. Guillygomarc'h A., M.H. Mendler, R. Moirand, et al :** Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001, **35** : 344-349. - **9. Ford E.S. and M.E. Cogswell :** Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999, **22** : 1978-1983. - **10. Jiang R., J.E. Manson, J.B. Meigs, et al :** Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *Jama* 2004, **291** : 711-717. - **11. Chen X., T.O. Scholl and T.P. Stein :** Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006, **29** : 1077-1082. - **12. Jehn M., J.M. Clark and E. Guallar :** Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004, **27** : 2422-2428. - **13. Gillum R.F. :** Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, **25** : 639-645. - **14. Iwasaki T., A. Nakajima, M. Yoneda, et al :** Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005, **28** : 2486-2491. - **15. Vari I.S., B. Balkau, A. Kettaneh, et al :** Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2007, **30** : 1795-1801. - **16. Otogawa K., K. Kinoshita, H. Fujii, et al :** Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 2007, **170** : 967-980. - **17. Ren Y., H. Tian, X. Li, et al :** Elevated serum ferritin concentrations in a glucose-impaired population and in normal glucose tolerant first-degree relatives in familial type 2 diabetic pedigrees. *Diabetes Care* 2004, **27** : 622-623. - **18. Fernandez-Real J.M., J.M. Moreno, A. Lopez-Bermejo, et al :** Circulating soluble transferrin receptor according to glucose tolerance status and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2007, **30** : 604-608. - **19. Lao T.T., P.L. Chan and K.F. Tam :** Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 2001, **18** : 218-223. - **20. Tarim E., E. Kilicdag, T. Bagis, et al :** High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2004, **84** : 259-261. - **21. Lee D.H., D.Y. Liu, D.R. Jacobs, Jr., et al :** Common presence of non-transferrin-bound iron among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006, **29** : 1090-1095. - **22. Fernandez-Real J.M., W. Ricart-Engel, E. Arroyo, et al :** Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998, **21** : 62-68. - **23. Salonen J.T., T.P. Tuomainen, K. Nyyssonen, et al :** Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998, **317** : 727. - **24. Fumeron F., F. Pean, F. Driss, et al :** Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care* 2006, **29** :

2090-2094. - **25. Forouhi N.G., A.H. Harding, M. Allison, et al** : Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007, **50** : 949-956. - **26. Jehn M.L., E. Guallar, J.M. Clark, et al** : A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1047-1054. - **27. Haap M., J. Machann, C. Von Friedeburg, et al** : Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96** : E958-961. - **28. Dongiovanni P., A.L. Fracanzani, S. Fargion, et al** : Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol* **55** : 920-932. - **29. Tuomainen T.P., K. Nyyssonen, R. Salonen, et al** : Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997, **20** : 426-428. - **30. Mojiminiyi O.A., R. Marouf and N.A. Abdella** : Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008, **18** : 559-566. - **31. McClain D.A., D. Abraham, J. Rogers, et al** : High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia* 2006, **49** : 1661-1669. - **32. Dmochowski K., D.T. Finegood, W. Francombe, et al** : Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1993, **77** : 478-483. - **33. Goto T., T. Onuma, K. Takebe, et al** : The influence of fatty liver on insulin clearance and insulin resistance in non-diabetic Japanese subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 1995, **19** : 841-845. - **34. Sibille J.C., H. Kondo and P. Aisen** : Interactions between isolated hepatocytes and Kupffer cells in iron metabolism: a possible role for ferritin as an iron carrier protein. *Hepatology* 1988, **8** : 296-301. - **35. Le Guenno G., E. Chanseume, M. Ruivard, et al** : Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, **77** : 363-370. - **36. Davis R.J., S. Corvera and M.P. Czech** : Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem* 1986, **261** : 8708-8711. - **37. Luque-Ramirez M., F. Alvarez-Blasco, J.I. Botella-Carretero, et al** : Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care* 2007, **30** : 2309-2313. - **38. Ruivard M., F. Laine, T. Ganz, et al** : Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *Journal of hepatology* 2009, **50** : 1219-1225. - **39. Fernandez-Real J.M., A. Lopez-Bermejo and W. Ricart** : Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem* 2005, **51** : 1201-1205. - **40. Hua N.W., R.A. Stoohs and F.S. Facchini** : Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. *Br J Nutr* 2001, **86** : 515-519. - **41. Facchini F.S., N.W. Hua and R.A. Stoohs** : Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, **122** : 931-939. - **42. Valenti L., A.L. Fracanzani and S. Fargion** : Effect of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease without carbohydrate intolerance. *Gastroenterology* 2003, **124** : 866; author reply 866-867. - **43. Valenti L., A.L. Fracanzani, P. Dongiovanni, et al** : Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2007, **102** : 1251-1258. - **44. Potashnik R., N. Kozlovsky, S. Ben-Ezra, et al** : Regulation of glucose transport and GLUT-1 expression by iron chelators in muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1995, **269** : E1052-1058. - **45. Equitani F., J.M. Fernandez-Real, G. Menichella, et al** : Bloodletting ameliorates insulin sensitivity and secretion in parallel to reducing liver iron in carriers of HFE gene mutations. *Diabetes Care* 2008, **31** : 3-8. - **46. Fernandez-Real J.M., G. Penarroja, A. Castro, et al** : Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on vascular reactivity. *Diabetes Care* 2002, **25** : 2249-2255. - **47. Gautier A., F. Laine, C. Massart, et al** : Liver iron overload is associated with elevated SHBG concentration and moderate hypogonadotropic hypogonadism in dysmetabolic men without genetic haemochromatosis. *Eur J Endocrinol* 2011, **165** : 339-343.