

AUTOUR DE LA BIOLOGIE

Première partie:

M. Philippe FRACHE

Biologiste

Labo. La Redoute

Haguenau

Deuxième partie:

Dr. Jean CHERFAN

Médecin Interniste

Clinique Ste Odile

Haguenau



M. Philippe FRACHE

Avancées de la
profession de biologiste

Nouveautés d'examens
biologiques

Biologie

- Évolution de la profession
- À jeun
- Vitamine D
- Filtration glomérulaire
- Maladie de Lyme

Evolution de la biologie

- Le 21 janvier, un texte de loi modifiant les contraintes législatives va sortir (1975).
- **Les motivations étaient triples :**
 - Homogénéiser le niveau de qualité
 - 130 labos sur 6000 sont accrédités (dans les autres domaines, c'est parfois obligatoire)
 - Eviter la financiarisation de la profession
 - la vision à court terme des placements financiers avec l'absence de projet professionnel et une vision économique du fonctionnement a généré des inquiétudes (ex. cliniques), certains groupes Labco (250 labos dans 6 pays) Unilabs (11 pays)
 - Faire des économies
 - 5% de baisse des prix les 3 dernières et les 4 prochaines années (30%), obligent aux regroupements (améliorer le service et la gestion, réaliser des économies)
- Conséquences sur les laboratoires, pour les prescripteurs et les préleveurs.

Assurance Qualité

- Accréditation Cofrac
 - Audit externe
 - Traçabilité
- Maîtrise du pré-analytique

Assurance Qualité

Accréditation obligatoire

- - preuve de la qualité et des compétences
- Des auditeurs indépendants viennent tous les 15 mois auditer le laboratoire pour vérifier que le système qualité répond à des normes internationales (ISO 17025-15189), que les méthodes utilisées sont performantes et que l'ensemble du personnel est bien formé.
- Rédaction et validation de tout ce qui est fait au laboratoire (6000 pages).
- - traçabilité
- Pour savoir et comprendre ce qui s'est passé en cas de problème, tout ce qui est fait au laboratoire est tracé.

Assurance Qualité

- **-Maîtrise du pré-analytique**
- Les conditions de prélèvement sont sous la responsabilité des préleveurs.
- Identification du prélèvement et du préleveur, date et erreur du prélèvement, 30% non conforme. Pas de contrôle aujourd'hui, demain le laboratoire sera sanctionné et ne pourra plus accepter les prélèvements non conformes.

Médicalisation

- Renseignements cliniques
- Analyses induites
- Bilans

Médicalisation

Médicalisation de la profession

- L'évolution de la profession aurait pu aller vers une industrialisation avec comme en Allemagne des laboratoires qui n'auraient été que des producteurs de résultats bruts transmis par modem.
- L'état a estimé que les biologistes ont un rôle médical et que nos conclusions, commentaires, avis et interprétations ont un intérêt.

Renseignements cliniques

- Pour valider un dossier, il va nous être demandé d'intégrer, dans certains cas des renseignements cliniques.
- Cela est déjà très utile pour réagir dans certaines circonstances (INR le samedi, avidité toxo chez les femmes enceintes ...)

Médicalisation

- **analyses induites**

- - en cas de présence d'un pic lors d'une électrophorèse des protéines, il est logique de faire une immuno-électrophorèse pour identifier une immunoglobuline monoglonale et un dosage des IgG, IgA et IgM pour la quantifier et rechercher une éventuelle répression de synthèse des autres classes.
- - en cas de recherche d'anticorps anti-nucléaires positive, il est logique de rechercher les différents types d'anticorps (ENA / DNA / AAML / AAMT).

- **bilan**

- - après la réforme, le biologiste pourra effectuer les analyses dans le cadre de bilans (anémies – macrocytose)

A jeun / Heure

- **à jeun**
 - Pour certaines analyses, il est impératif d'être à jeun (12 heures), pour d'autres, si le bilan est fait en urgence, en fonction de la clinique, un contrôle des valeurs perturbées devra être fait.
- **Heures**
 - Pour certaines analyses, il est nécessaire de respecter une heure de prélèvement (le matin, plusieurs heures après l'administration d'un médicament).
 - Pour la surveillance de traitement (AVK – digoxine ...), il est nécessaire d'attendre 3 jours après la modification de la posologie
- **Jour du cycle**

Pour certaines analyses, il est nécessaire d'effectuer le prélèvement à une période donnée du cycle ou de connaître le jour du cycle pour interpréter le résultat.

Vitamine D

- **Physiologie**
- synthèse de la D3 par la peau sous l'action des UVB, apport de la D2 par l'alimentation (poissons gras, huile de foie de morue)
- - augmentation de l'absorption du Ca et du P, diminution fractures
- - faiblesse musculaire
- - cancers

Vitamine D

- **Dosage**
- - dosage des 2 formes sinon risque de fausses carences (certaines techniques)
- - seuil de 30 µg/l recommandation pas valeurs normales
- - > 50 % de la population < à 30
- - insuffisance d'apport
- - max 60 à 150
- - diminution de la PTH, augmentation de la calciurie, très rare
- - dosage de la PTH
- - hyper-parathyroïdisme secondaire
- **Traitement**
- la dose hebdomadaire de 50 000 U semble recommandée

Filtration glomérulaire

- **Cockcroft – MDRD**

La clairance urinaire de la créatinine calculée à partir du recueil ambulatoire des urines de 24 heures est globalement moins à même d'approcher la valeur réelle du DFG que les méthodes d'estimation, du fait de l'imprécision liée au recueil « complet » des urines de 24 heures.

- Les formules d'estimation les plus utilisées sont celles de Cockcroft et le MDRD. L'intérêt majeur de ces calculs est qu'ils permettent de s'affranchir du recueil des urines de 24 heures. En outre la formule MDRD ne nécessite pas de connaître le poids du patient.
- Cystatine C (20 € HN), mesure du DFG chez l'enfant

Filtration glomérulaire

- **Comparaison**

- Aux valeurs basses de DFG, la formule MDRD est plus juste car elle a été établie dans une population d'insuffisants rénaux chroniques. En deçà de 20 ml/min, elle surestime un peu le DFG.
- Chez les patients obèses, l'estimation de la masse musculaire par le poids est mise en défaut, ainsi la formule de Cockcroft surestime de manière importante le DFG, tandis que le MDRD indépendant du poids est plus juste.
- Inversement, chez les patients maigres, la formule MDRD surestime sensiblement le DFG.
- Chez les patients diabétiques, les performances de la formule MDRD sont nettement supérieures à celles de la formule de Cockcroft.
- Chez les patients âgés, la formule MDRD prend son intérêt en démontrant des performances bien supérieures à celles de la formule de Cockcroft. Jusqu'à 50 ans, les estimations du DFG par l'une ou l'autre des formules sont comparables, mais au-delà, et surtout au-delà de 60 ans, la formule de Cockcroft tend à établir de nombreux diagnostics d'insuffisance rénale par excès. Le MDRD doit donc être systématiquement privilégié dans cette population.

Filtration glomérulaire

- **Conclusion**

L'utilisation de la formule **MDRD** doit être préférée à celle de Cockcroft :

- - après 60 ans
- - dans une population d'insuffisants rénaux chroniques (pour laquelle la classification en stade est importante pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie rénale)
- - chez les patients obèses

Les seules limites d'utilisation de la formule MDRD restent les hautes valeurs de DFG et les patients dont l'Index de masse corporelle est faible.

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

Sérologie de la maladie de Lyme

- **Clinique**
 - ECM 4 jours à 4 semaines
 - stades secondaires et tertiaires
- **Evolutions des anticorps**
 - très faible lors de l'ECM
- **Indications**
 - arthrite (sérologie positive en règle générale)
 - neuroboréliose (75 % d'Ac, 100 % dans le LCR)
 - formes rares (cardiaque – oculaire)
 - IgG si positif western blott
- **Sans d'intérêt**
 - érythème migrans typique (diagnostic clinique 50 % d'Ac)
 - sujets asymptomatiques (piqûre ou exposition)
 - contrôle après traitement
- **Selon les sources**
 - western blott d'IgM si IgM positif dans les ECM atypiques

Remplacement

- Bilan de dénutrition (CRP, ALB, PréALB)
- Bilan immunitaire (IgA, IgG, IgM)
- Inflammation (CRP, ORO, HPT)
Remplace: VS, Fibrinogène, EPP
- Pancréatites aiguës (Lipase)
Remplace: Amylase

Remplacement

Bilan nutritionnel : Albumine, Préalbumine, CRP

- - le dosage des protéines est quantitatif et spécifique.
- - L'ElectroPhorèse des Protéines a comme essentielle indication la recherche d'une immunoglobuline monoclonale, elle détecte des variations semi-quantitatives et peut être faussement normale en cas de variations de plusieurs protéines dans un sens contraire.

Bilan immunitaire : IgG, IgM, IgA

Inflammation : CRP, Orosomucoïde, Haptoglobine

- Le dosage de ces 3 protéines permet d'affirmer, de quantifier et de dater une inflammation. Un éventuel dosage répété permet de suivre l'évolution du syndrome inflammatoire.
- la VS, le fibrinogène et l'EPP sont très souvent faussement positifs ou négatifs dans la recherche d'une inflammation.
- Le fibrinogène garde une indication dans les troubles hémorragiques.

pancréatite aigue: Lipase

- - Un consensus recommande de ne doser que la lipase pour rechercher une pancréatite aigue, l'amylase n'apporte pas de complément d'informations.



Dr Jean CHERFAN

Visite de la biologie
à travers
deux cas cliniques

CAS CLINIQUE

Monsieur SCHMITT 42 ans, vous consulte à nouveau muni d'un bilan biologique que vous aviez demandé en raison d'une asthénie persistante et d'arthralgies.

Ce patient marié, deux enfants, n'a pas d'antécédents médico-chirurgicaux notables.

L'examen clinique est tout à fait normal.

Au bilan biologique: NFS sp, pas de syndrome inflammatoire, phosphatases alcalines et gamma GT normales, ASAT à 100 UI/l (nle < à 40), ALAT à 110 UI/l (nle < à 40). Cette cytolyse modérée avait déjà été notée en 2000 et en 2004 et avait motivé la réalisation d'une échographie abdominale strictement normale.

Attitude pratique :

- ' Quelle démarche clinique?
- ' Quel bilan biologique?
- ' Quels examens complémentaires?
- ' Quel traitement ?

PRE – TEST

□

	VRAI	FAUX
L'hémochromatose primitive est une affection :		
• génétique		
• autosomique		
• environnementale		
• liée au sexe		
• récessive		
Les signes révélateurs d'une hémochromatose peuvent être :		
• des arthralgies		
• une asthénie		
• un diabète		
• une impuissance		
• une hépatomégalie		
L'hémochromatose provoque des lésions multi-viscérales		
• le côlon		
• le foie		
• les gonades		
• le pancréas		
• le cerveau		
Vous suspectez le diagnostic d'hémochromatose ; vous demandez initialement :		
• NFS, Plaquettes		
• Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST)		
• ASAT-ALAT, GGT, Phosphatases alcalines		
• Une étude génétique		
• Une VS, une CRP		

Pour affirmer le diagnostic d'hémochromatose primitive, vous demandez :

- un scanner abdominal
- une IRM hépatique
- une ponction biopsie hépatique
- une étude génétique

Pour quantifier la surcharge en fer, vous demandez :

- un scanner abdominal
- une **IRM** hépatique
- une ponction biopsie hépatique
- une étude génétique

Les outils du dépistage familial de l'hémochromatose sont :

- la biologie du fer
- l'IRM
- la recherche génétique

Dans l'hémochromatose, quelles sont les atteintes viscérales

- les arthropathies
- la mélanodermie
- le diabète insulino-dépendant
- l'atteinte hépatique pré-cirrhotique
- la cirrhose
- l'insuffisance cardiaque

Pour traiter un patient atteint d'hémochromatose, vous aurez

- des saignées
- des dons du sang (rythme à définir)
- des injections de Desféral®
- un régime alimentaire
- une supplémentation en folates

Votre patient « saigné » a un CST à 5 % :

• vous diminuez la fréquence des saignées		
. vous le supplémentez en fer jusqu'à sa correction		
• vous le surveillez (cliniquement et biologiquement)		
• vous le mettez au régime		
• vous lui annoncez qu'il est guéri		

L'HEMOCHROMATOSE

- La plus fréquente des maladies héréditaires du métabolisme
- Gène HFE
- Maladie autosomique récessive
- Prévalence : 1 à 3/1000
- Hétérozygote : 10 à 15% de la population
- Mécanisme : Hyper-absorption digestive du fer
- Apparition clinique : entre 30 et 40 ans chez l'homme, plus tardivement chez la femme.
- Homéostasie du stock ferrique définie par l'absorption digestive
- Plusieurs mutations connues (C282Y, H63D)

Facteurs modulant l'expression

- ' Facteurs génétiques : 10 à 20 % des homozygotes n'expriment pas
- ' Facteurs liés au sexe : plus tardive chez la femme.
- ' Nutritionnel : thé, café, régime végétarien, alcool, vitamine C

COMMENT AFFIRMER L'HEMOCHROMATOSE

Recherche de mutation génétique:

-1° HOMOZYGOTIE C 282 Y

Pas de ponction-biopsie hépatique que si on suspecte une cirrhose compliquant l'hémochromatose : hepatomegalie, ASAT élevées et ferritine > 1000.

-2 ° HETEROZYGOTIE C 282 Y

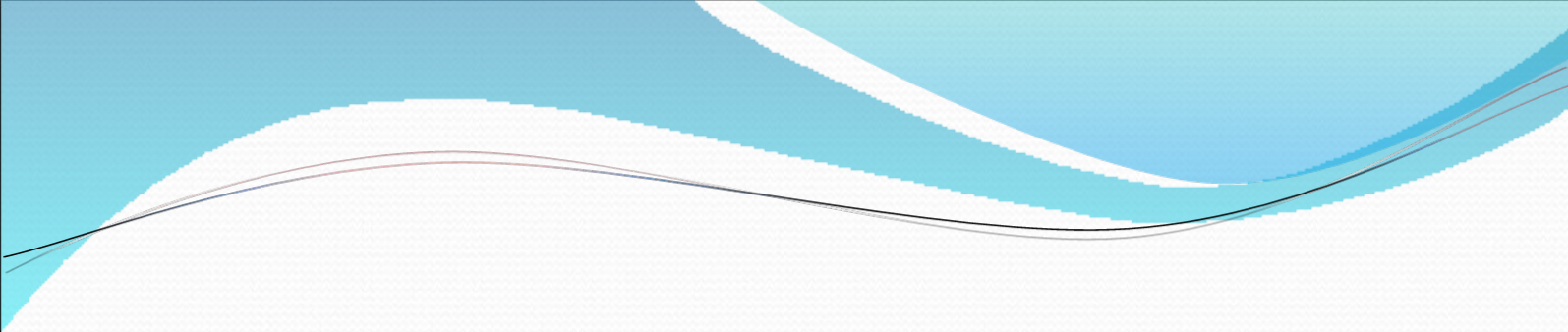
Elle n'entraîne pas de surcharge élevée.

Il faut donc rechercher des co-facteurs: alcool, porphyrie cutanée tardive, apport per os de fer....

On recherche également une **hétérozygotie composite C 282 Y, H 63 D** qui peut coder pour des formes modérées d'hémochromatose.

-3° IL N'EXISTE PAS DE MUTATION GENETIQUE

Le diagnostic d'hémochromatose liée au gène HFE est écarté. Deux possibilités alors dans le cas de cette surcharge en fer : soit une hémochromatose non liée au gène HFE (4% des cas), soit une surcharge en fer non

- 
- Hémochromatose classique (HFE1)
 - Hémochromatose juvénile (HFE2)
 - Mutation TfR2 (HFE 3)
 - Mutations de la ferroportine (HFE4)
 - Mutation de l'hepcidine (HFE6)
 - Mutation H-ferritine (HFE 5)

HISTOIRE NATURELLE DE L'HEMOCHROMATOSE

4 phases :

- **phase 1** : anomalie génétique totalement latente
- **phase 2** : augmentation du fer sérique et de la saturation,
puis augmentation de la ferritinémie
- **phase 3** : manifestations cliniques précoces (asthénie, arthralgies...)
- **phase 4** : manifestations cliniques tardives et complications.

Les signes cliniques précoces sont :

- Asthénie physique et psychologique notées dans 42 à 65 % des cas,
- Mélanodermie dans 30 à 75 % des cas
- Atteinte ostéo-articulaire dans 50 à 75 % des cas.
- Atteinte endocrinienne :
(diabète insulino-dépendant et hypogonadisme),
- Atteinte cardiaque dans 15 à 35 % des cas.

IRM ET HEMOCHROMATOSE

- Permet de quantifier la surcharge hépatique en fer
- Présente également un intérêt pour dépister les nodules néoplasiques au sein d'un foie hémochromatosique : ces nodules sont dépourvus de fer et donc tranchent sous la forme d'un hypersignal (nodule blanc)

JUSTIFICATIONS DU DEPISTAGE DE L'HEMOCHROMATOSE

L'hémochromatose répond aux critères de l'OMS d'une maladie à dépister :

- problème de santé significatif de par la prévalence de l'affection
- présence d'une phase pré-symptomatique prolongée et donc possibilité d'un dépistage précoce
- traitement facile et acceptable, la saignée
- les tests diagnostiques sont connus et acceptables (prise de sang)
- le rapport coût-efficacité du dépistage est favorable

Le dépistage de masse représente l'avenir, mais les considérations économiques en freinent sa mise en place

Le test génétique repose donc sur une prise de sang : il est remboursé et nécessite un consentement éclairé et écrit de la part du patient. Le résultat est communiqué au patient qui en fonction des résultats bénéficiera d'un conseil génétique. C'est au malade d'informer ses apparentés

SURCHARGES EN FER NON HÉMOCHROMATOSIQUES:

GENE HFE ET AUTRES PATHOLOGIES

Outre l'hémochromatose, le gène HFE peut être rencontré dans :

- porphyrie cutanée tardive
- dysérythropoïèse
- hépatopathie,
- hépatite C
- hépatopathie alcoolique
- diabète et athérosclérose
- syndrome d'hépatosidérose dysmétabolique

SURCHARGE EN FER DES HEMOPATHIES

Dans ces situations, la surcharge a des origines diverses : elle peut être secondaire à une érythropoïèse inefficace qui va entraîner une hyperabsorption digestive du fer par un mécanisme inconnu ; elle peut être secondaire à des transfusions répétées. Les surcharges dans ces situations peuvent être aussi sévères que celles rencontrées lors d'hémochromatose.

- THALASSEMIE

Thalassemie majeure : il existe une augmentation de l'absorption intestinale du fer et la surcharge peut être importante. Des traitements doivent être entrepris, chelateurs : deferoxamine en sous cutané ou défériprone peros.

Thalassemie intermédiaire : la surcharge, par le même mécanisme, est souvent modérée et on aura recours aux traitements chelateurs en fonction de cette surcharge.

Thalassemie mineure : pas de surcharge et s'il existe une surcharge, elle doit relever a priori d'une hémochromatose associée.

- ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

Si celle-ci est héréditaire, les surcharges sont majeures, nécessitant des traitements chelateurs.

- SURCHARGE TRANSFUSIONNELLE

Un concentré globulaire apporte 0,2g de fer

- ANOMALIES DU TRANSPORT ET DU METABOLISME DU FER

Atransferrinémie héréditaire, acéculéoplasminémie, affections très rares.

- ANEMIE HEMOLYTIQUE HEREDITAIRE

Souvent associée à une mutation du gène HFE

L'ALCOOLISME ET LE FER

Au cours de l'alcoolisme chronique, les surcharges en fer sont souvent modérées (concentration hépatique de l'ordre de 10micromol/100mg de foie sec).

Les mécanismes de la surcharge sont imprécis :

- augmentation de l'absorption digestive du fer
- fer contenu dans l'alcool,
- carence en folates,

L'alcool: augmente la synthèse de ferritine.

Après sevrage: et au bout d'une semaine le fer sérique et le coefficient de saturation se normalisent, la ferritine plus tardivement au bout de trois mois. Si l'hyperferritinémie persiste, il faut penser à une surcharge en fer sous jacente d'une autre origine.

SYNDROME POLYMETABOLIQUE

C'est une entité récemment décrite qui constitue une cause de surcharge acquise en fer, non hémachromatosique : syndrome d'hépatosidérose dysmétabolique.

Il s'agit: - de sujets d'âge mûr,

- non alcooliques,

- contexte dysmétabolique avec stéatose.

- surcharge en fer modérée: hépatocytaire et mesenchymateuse.

- Dans 10 % des cas on note une fibrose, voire une cirrhose.

- Deux fois sur trois, le patient est porteur d'une mutation HFE .

- il est logique de proposer le traitement de la surcharge en fer.

SURCHARGE EN FER DES PORPHYRIES CUTANÉES TARDIVES

Les PCT sont secondaires à un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase et entraîne une accumulation d'uroporphyrine avec apparition de signes cutanés, atteinte hépatique.

La surcharge en fer joue un rôle déclenchant : secondaire à une augmentation de l'absorption digestive de fer. Dans la moitié des cas, il existe une mutation du gène HFE associée. Le traitement repose sur les **saignées**.

2. Hyperferritinémies sans surcharge

I. Syndromes inflammatoires

- Maladies inflammatoires chroniques, maladies systémiques, cancers, syndromes infectieux (bactériens, viraux, parasitaires, sida)

II. Cytolyses

- Hépatopathies aiguës ou chroniques cytolytiques: virale, néoplasique, médicamenteuse, toxique, de surcharge, tumorale bénigne
- Néoplasies solides
- Hémopathies malignes
- Rhabdomyolyse

III. Syndromes hémophagocytaires

- Syndrome d'activation macrophagique
- Syndrome de Destombes-Rosai-Dorfman
- Histiocytoses malignes

IV. Maladie de Still

V. Autres causes

- Syndrome hyperferritinémie-cataracte héréditaire
- Diabète
- Dysthyroïdies
- Maladie de Gaucher
- Stéatose hépatique non alcoolique

TRAITEMENT

Il faut « saigner » ce patient.

500cc chez un homme et de 400cc chez une femme
toutes les semaines pendant X semaines.

Pour effectuer le calcul :

42 umol (concentration calculée) - 3,5 umol (concentration normale)

38,5 [^]mol/100 mg de foie sec de surcharge

1g de fer retiré fait baisser la concentration hépatique de 1,3 umol

Il faut donc retirer : **38,5/1,3 = 30g de fer** à ce patient

Sachant que 2 litres de sang contiennent 1 g de fer, il faut retirer **60 litres de sang.**

Et donc chez cet homme, **500cc seront retirés pendant 120 semaines** (30 mois !)

Le but de ce traitement est de ramener :

- la ferritine < 50
- **le CST < 20 %**

et, une fois ces valeurs atteintes, de les maintenir à ces valeurs par des saignées d'entretien (1/mois ou 1 tous les deux mois)

Hémochromatose: conclusion

- Hémochromatose suspectée si **CST sup à 40%**
- hyper-ferritinémie pas forcément synonyme d' hémochromatose.
- Diagnostic sur **étude génétique**
- Evaluation de la surcharge hépatique en fer = **IRM**
- Traitement unique : **saignée**
- Objectif du TTT : **CST inf à 20%**
- **Dépistage familial** (parents du 1^{er} degré)

Cas clinique 2

- M. Schmitt bis est obèse (IMC à 38), diabétique et hypertendu.
- Cytolyse hépatique modérée et chronique.
- Fer sérique et ferritine élevés avec CST normal.

Hépatosidérose dysmétabolique

- Définition
- Physiopathologie
- Démarche diagnostique
- Complications
- Traitement

Définition

- Etude de 65 patients avec une augmentation de la ferritine, un coefficient de saturation de la transferrine normal et une augmentation du fer intra-hépatique
- 95% des patients avaient un des facteurs suivants: obésité, dyslipidémie, troubles du métabolisme glucidique, HTA

Définition

- Association:
 - Surcharge en fer hépatique
 - Syndrome d'insulino-résistance
 - Absence d'autres causes de surcharge en fer

Mise en évidence d'un syndrome d'insulino-résistance

1. Organisation mondiale de la santé

a. Diabète (glycémie à jeun > 7 mmol/l ($1,26$ g/l) à deux reprises, intolérance au glucose ou HOMA évocateur d'une insulino-résistance, et

b. Au moins deux des critères suivants :

1. rapport taille/hanches $> 0,90$ chez l'homme ($> 0,85$ chez la femme)

II. triglycéridémie $> 1,50$ g/l ou HDL cholestérolémie $< 0,35$ g/l chez l'homme ($< 0,39$ g/l chez la femme)

III. albuminurie > 20 ug/min

IV. tension artérielle $> 140/90$ mmHg

2. Adult Treatment Panel III (ATP III) ; au moins trois des critères suivants :

a. tour de taille > 102 cm chez l'homme (> 88 cm chez la femme)

b. triglycéridémie $> 1,50$ g/l

c. HDL cholestérolémie $< 0,40$ g/l chez l'homme ($< 0,50$ g/l chez la femme)

d. pression artérielle $> 130/85$ mmHg

e. glycémie $> 1,10$ g/l

Démarche diagnostique

- Eliminer une hémochromatose génétique
- La mutation C282Y n'est jamais retrouvée à l'état homozygote
- 2/3 des patients sont porteurs de l'une et/ou de l'autre des mutations HFE Hétérozygote

Démarche diagnostique

- Eliminer une hyperferritinémie non liée à une surcharge en fer:
 - Syndrome inflammatoire
 - Lyse cellulaire (hépatique, musculaire, globulaire rouge ...)
 - Alcoolisme chronique
 - Hyperthyroïdie
 - Maladie de Gaucher
 - Syndrome hyperferritinémie-cataracte

Démarche diagnostique suite :

- Démontrer l'existence d'une surcharge hépatique en fer:
 - IRM sensible (1,5T)
 - quantification précise de la surcharge hépatique en fer
 - Surcharge en générale modérée aux alentours de 100 pmol/g (N<36)

Démarche diagnostique

- Faut-il faire une PBH?
 - Inutile pour le diagnostic de surcharge en fer et la quantification en fer
 - Intérêt pour l'inventaire des lésions associées: stéato-hépatite, fibrose

Clinique

- Nette prédominance masculine
- Age 40-50 ans
- Pas de consommation d'alcool
- Surcharge pondérale
- Pas de signe clinique de surcharge

Biologie et imagerie

- Biologie
 - Petite élévation de la γ GT et/ou des transaminases
 - Elévation modérée de la ferritine (<1000)
 - Saturation transferrine normale
- Imagerie
 - Echo (foie parfois hyperéchogène)

Histologie

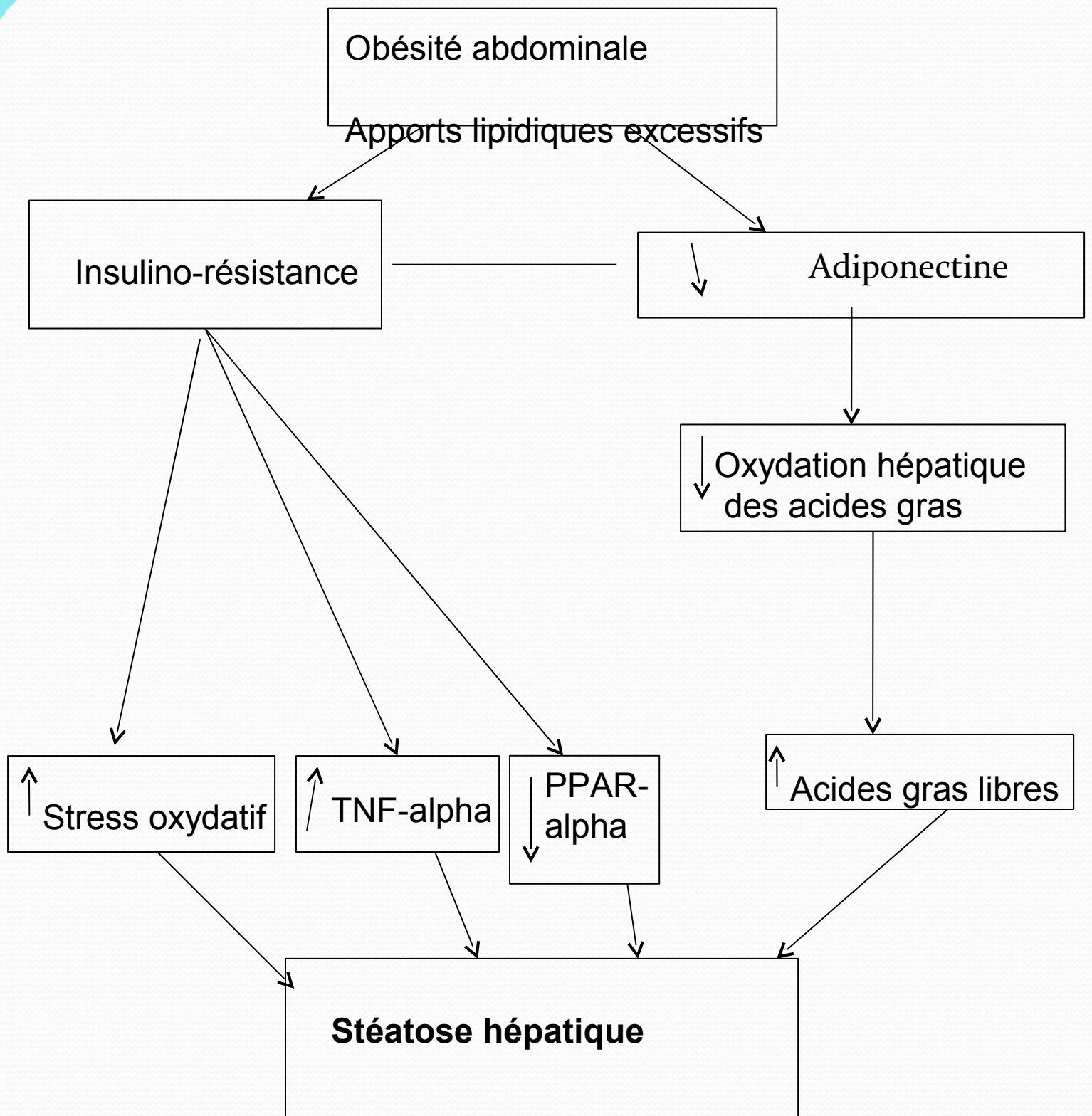
- Dépôts mixtes de fer : hépatocytes et sinusoides
- Association à une stéatose = 60%
- Association à une inflammation = 30%
- Cirrhose -----> 10%, augmente avec l'âge

Physiopathologie

- Responsabilité de l'hyperinsulinisme car :
 - Surcharge hépatique en fer existe dans les syndromes d'hyperinsulinisme (mutation du récepteur de l'insuline)
 - Plus de 60% des sujets présentant une stéatohépatite présentent une surcharge en fer du type de celle repérée dans l'hépatosidérose dysmétabolique
 - Une hyperferritinémie dont l'importance est corrélée aux taux sériques du glucose et de l'insuline a été rapportée chez les sujets porteurs d'un syndrome d'insulino-résistance
 - L'insuline augmente l'expression des récepteurs de la transferrine à la surface des adipocytes
 - La transferrine possède une action anti-insuline

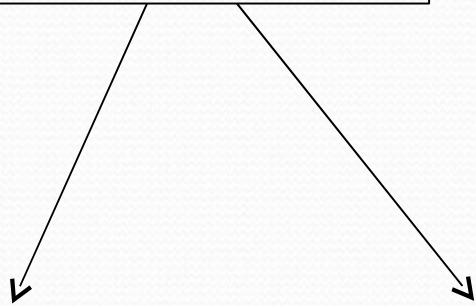
Physiopathologie

- Conséquences de la surcharge
 - Fer aggrave la fibrose
 - Effet inducteur vis à vis de la peroxydation lipidique -> production de la fibrose démontrée
 - Stéatohépatites: charge hépatique en fer augmente le risque de fibrose
 - Excès de fer et la maladie athéromateuse: surproduction de radicaux libres sous l'effet du fer



Principaux mécanismes physiopathologiques conduisant à la stéatose

Insulinorésistance



↗ Incorporation AG
↗ Synthèse de novo AG
↘ Export AG



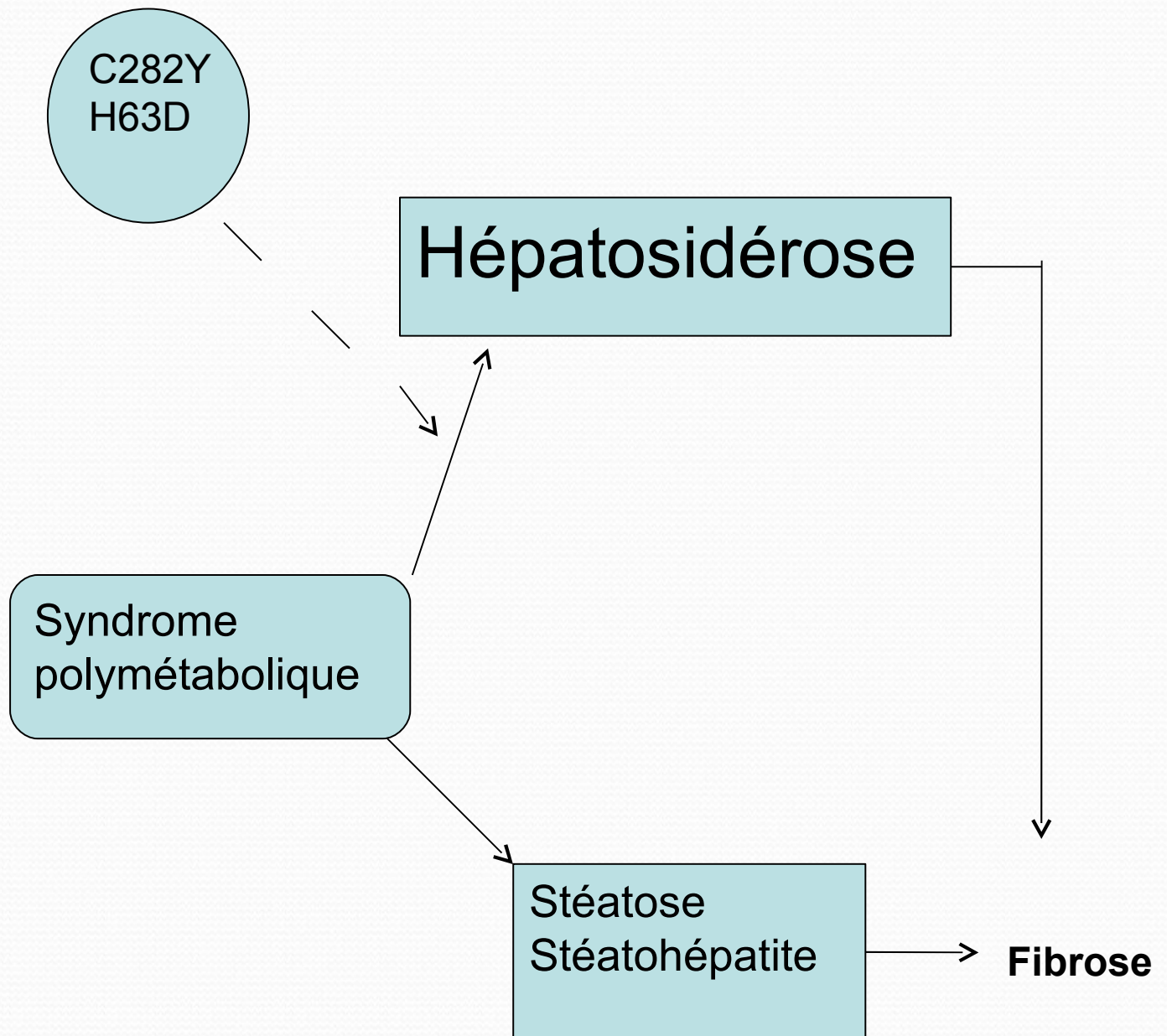
Stéatose

Hyperglycémie
↓
Radicaux libres ↗
↗ Fer ↘
↓
Peroxydatiion lipidique ↗



Stéatohépatite

Physiopathologie



Deugnier, EMC, 2000

EVOLUTION

- Lien épidémiologique entre surcharge fer hépatique et cancer
- Risque de fibrose
 - Indication à réaliser des saignées
 - Dépistage du CHC

Traitement

- Prise en charge surpoids, HTA, diabète...
- Saignées (moins bien tolérées que dans l'hémochromatose): 250-300ml/15 jours
- Désaturation obtenue rapidement après soustraction de 1,5 à 5g
- Effet non connu de la correction des anomalies métaboliques sur le stock en fer

Hépatosidérose dysmétabolique

Conclusion

- Entité décrite il y a une dizaine d'années
- Surcharge intra-hépatique en fer modérée
- Syndrome pluri-métabolique associé.
- Intérêt de l'IRM pour le diagnostic
- Dépistage du CHC
- Traitement du syndrome dysmétabolique et de la surcharge en fer