

## Hyperferritinémie métabolique

MOTS-CLÉS : FERRITINES. SYNDROME MÉTABOLIQUE X. STÉATOSE

### *Dysmetabolic iron overload syndrome*

KEY-WORDS: FERRITINS. METABOLIC SYNDROM X. STEATITIS

Yves DEUGNIER<sup>1-2</sup>, Édouard BARDOU-JACQUET<sup>1-3</sup> & Fabrice LAINÉ<sup>1</sup>

**Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### RÉSUMÉ

*Une hyperferritinémie modérée est fréquente au cours du syndrome métabolique. Lorsqu'elle excède 500 µg/l, elle témoigne en règle d'un réel excès de fer décrit sous le terme d'hépatosidérose dysmétabolique (HSD), laquelle touche essentiellement l'homme d'âge mur. Le diagnostic d'HSD passe par la démonstration de l'excès hépatique de fer par la biopsie ou l'IRM. L'excès de fer n'est pas uniquement hépatique mais concerne également la rate et le tissu viscéral adipeux. Le fer adipeux semble jouer un rôle important dans le maintien et l'aggravation de l'insulino-résistance mais la preuve n'est pas faite de l'efficacité à court terme des saignées sur les paramètres du métabolisme du glucose et de l'insuline. Une prise en charge hygiéno-diététique vigoureuse et prolongée demeure, à ce jour, la seule mesure indiscutable dans l'HSD.*

### SUMMARY

*Mild hyperferritinemia is frequent in patients with metabolic syndrome. When exceeding 500 µg/l, it usually accounts for real iron excess and is coined as dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). The diagnosis of DIOS is mainly made in middle-aged males. It relies upon the demonstration of hepatic iron overload by liver biopsy or MRI. Iron excess is located not only within the liver but also within the spleen and visceral adipous tissue. Adipocytic iron is involved in maintaining or worsening insulin resistance. However, there is*

<sup>1</sup> INSERM CIC1414

<sup>2</sup> Université de Rennes 1

<sup>3</sup> Service des maladies du foie & Centre national des surcharges génétique en fer rares  
F-35033 Rennes, France

Tirés à part : Professeur Yves DEUGNIER, yves.deugnier@univ-rennes1.fr

Article reçu le 22 janvier 2016 et accepté le 8 février 2016

*no definite proof of a short-term effect of iron removal by phlebotomy on glucose and insulin metabolism. Sustained modification of lifestyle and diet currently remains the only indisputable therapy in DIOS.*

*Une hyperferritinémie est fréquente chez les sujets présentant tout ou partie des éléments du syndrome métabolique (SMet) et des complications cardiovasculaires et hépatiques qui y sont liées. Cette « hyperferritinémie métabolique » est caractérisée par*

- *son caractère modéré : elle est en règle comprise entre 500 et 1000 µg/l,*
- *sa corrélation avec le degré d'insulino-résistance sous-jacent que celui-ci soit évalué par la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinique [1], le nombre d'éléments du SMet [2] ou la diminution des taux sériques de l'adiponectine [3, 4],*
- *sa signification pronostique : elle prédit l'installation d'un diabète [5].*

*L'hyperferritinémie métabolique pose des questions diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques, surtout lorsqu'elle témoigne d'une réelle augmentation du stock en fer de l'organisme, prenant alors le nom d'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) ou Dysmetabolic Iron Overload Syndrome [6, 7].*

**L'hépatosidérose dysmétabolique est définie par la présence d'une surcharge en fer inexplicée dans un contexte d'anomalies métaboliques diverses (surpoids androïde, hypertension artérielle, dyslipidémie, trouble du métabolisme du glucose) associées ou non à des complications cardio-vasculaires et hépatiques (stéatopathie). L'HSD touche principalement l'homme entre 50 et 60 ans. Elle n'a guère de traduction clinique spécifique. La saturation de la transferrine n'est pas augmentée. L'excès hépatique de fer reste modeste (< 150 µmol/g) ; il est de topographie mixte, parenchymateuse et mésenchymateuse, ce qui explique la fréquente présence de dépôts de fer dans la rate en IRM. Une stéatopathie est associée dans 50 % des cas et une fibrose significative dans 10 à 15 % des cas. [6-8]**

## DIAGNOSTIC

L'enquête diagnostique face à une élévation de la ferritinémie chez un sujet dysmétabolique passe par l'évocation première de trois conditions fréquemment associées au SMet : une cytolyse hépatique liée à une stéatopathie, une consommation excessive d'alcool et un syndrome inflammatoire *a minima*. Dans ces circonstances, l'anomalie biologique ne témoigne pas forcément d'une augmentation du stock en fer et peut s'amender avec une prise en charge adéquate.

La deuxième étape consiste en la détermination de la saturation de la transferrine (ST). Dans la mesure où celle-ci donne lieu à de fréquents faux-positifs, il est recommandé, en cas d'augmentation, d'effectuer un ou deux contrôles, le matin, chez le sujet à jeun.

- Si la ST est confirmée augmentée (> 50 %), une hémochromatose génétique doit être écartée par la recherche d'une homozygotie C282Y sur le gène HFE, *a fortiori* si la ST excède 60 %.
- Si la ST est normale, voire diminuée, la question posée est celle de la réalité d'une surcharge en fer sous-jacente. L'évaluation de la concentration hépatique en fer (N < 36 µmol/g de foie sec) doit alors être proposée en recourant, soit à une biopsie

hépatique si un tel examen apparaît indiqué en raison d'une stéatopathie associée [8], soit à l'IRM qui non seulement autorise une quantification fiable de la charge hépatique en fer entre 50 et 300  $\mu\text{mol/g}$  mais aussi permet une évaluation de la charge splénique en fer [9].

- Si la concentration hépatique en fer est normale
  - et la ferritinémie est peu élevée (<500  $\mu\text{g/l}$ ) : il s'agit très vraisemblablement d'une hyperferritinémie dysmétabolique simple, c'est à dire sans réelle augmentation du stock en fer de l'organisme ;
  - et la ferritinémie est élevée (> 500  $\mu\text{g/l}$ ) : une hyperferritinémie génétique, avec ou sans cataracte, doit être discutée en l'absence de facteurs confondants tels une consommation excessive d'alcool, une cytolyse hépatique ou un syndrome inflammatoire patent.
- Si la concentration hépatique en fer est augmentée
  - au delà de 150  $\mu\text{mol/g}$  : après avoir écarté un faux positif de l'IRM lié à un problème technique (appareil non validé pour la quantification du fer, séquences inadaptées, antennes mal définies...), une maladie de la ferroportine doit être discutée ; il s'agit d'une affection exceptionnelle de transmission autosomique dominante liée à une mutation sur le gène de la ferroportine, protéine de transport transmembranaire du fer ; elle aboutit, dans sa forme la plus commune, à une surcharge à prédominance macrophagique sans grand retentissement clinique ;
  - en deçà de 150  $\mu\text{g/l}$  : une HSD est hautement vraisemblable.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### Développement de l'excès de fer (Figure 1)

Au cours de l'HSD, les anomalies du métabolisme du fer résultent d'une interaction dynamique entre le foie et le tissu viscéral adipeux (TVA).

Dans un premier temps :

- Le fer s'accumule dans le foie. Il en résulte une synthèse réactionnelle d'hepcidine, l'hormone de régulation du fer systématique, visant à contrer l'excès de fer [10].
- Les acides gras s'accumulent dans le tissu viscéral adipeux et perturbent la synthèse des adipokines, aboutissant, notamment, à la diminution de la production d'adiponectine qui est un des éléments clés d'engagement dans l'insulino-résistance.

Dans un second temps, l'excès de fer semble basculer du foie vers le tissu viscéral adipeux

- La charge hépatique en fer tend à décroître sous l'effet d'une synthèse accrue d'hepcidine liée à l'hyperglycémie [11], l'hyperinsulinémie [12] et la néoglucogénèse [13], tous facteurs récemment démontrés comme intervenant directement sur la synthèse de l'hepcidine. Cette diminution secondaire de la surcharge pourrait expliquer le fait que l'HSD touche essentiellement des sujets en surpoids et devient rare chez les obèses.
- Le tissu viscéral adipeux se charge en fer. Une telle surcharge a été décrite aussi bien expérimentalement dans un modèle d'HSD chez le rat [14] que chez des sujets en surpoids [15]. Elle semble liée à un détournement du fer hépatique sous l'effet d'un régime riche en acides gras [15]. Sur ces éléments, on pourrait avancer que l'hyper-

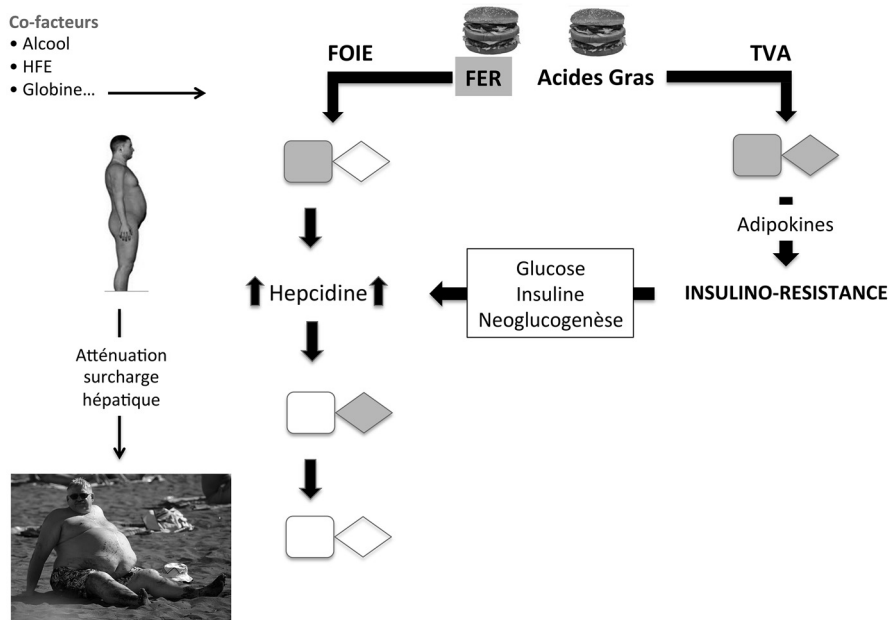


FIG. 1. — Représentation schématique des modalités de constitution et de l'évolution de la surcharge en fer au cours de l'hépatosidérose dysmétabolique. L'excès de fer, constitué à partir du fer alimentaire, est possiblement favorisé par des facteurs constitutionnels (polymorphismes sur les gène HFE ou de la globine...) ou acquis (alcool...). Il est initialement hépatocytaire et induit une production d'hepcidine visant à le contrer. Dans le même temps, acides gras et fer s'accumulent dans le tissu viscéral adipeux et enclenchent/aggravent l'insulino-résistance, laquelle favorise une surproduction d'hepcidine. Celle-ci diminue l'absorption digestive du fer et le mobilise vers le secteur macrophagique, ce qui pourrait expliquer le fait que l'HSD touche beaucoup plus le sujet en simple surpoids que l'obèse morbide. TVA = tissu viscéral adipeux. Les carrés représentent les cellules parenchymateuses et les losanges les cellules macrophagiques. En grisé, la présence de fer.

ferritinémie métabolique n'est pas, comme précédemment suggéré, secondaire à une inflammation infraclinique mais témoigne d'une surcharge qui s'exprime non plus au niveau du foie mais du tissu viscéral adipeux.

Par la suite, le fer adipeux maintiendrait et aggraverait l'insulino-résistance en inhibant la production d'adiponectine au niveau transcriptionnel [3].

#### Conséquences de l'excès de fer

De nombreuses études expérimentales et épidémiologiques suggèrent fortement que tout excès de fer, même minime, est associé à un risque accru de complications cardio-vasculaires [16], de cancer, de diabète [16] et, possiblement, de fibrose hépatique [17]. Cette toxicité diffuse serait liée à l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène [18].

## TRAITEMENT

Une prise en charge hygiéno-diététique est impérative. Elle doit être doublée, si nécessaire, d'un traitement antihypertenseur, hypolipémiant ou antidiabétique. Toutefois, à elle seule, elle n'aboutit à la normalisation de la ferritinémie que dans moins du tiers des cas, essentiellement lorsque la ferritinémie initiale est inférieure à 500  $\mu\text{g/l}$  [19].

Se pose donc la question du bénéfice à court, moyen et long termes que les patients pourraient tirer d'une normalisation de leur stock en fer par des saignées. À ce jour, il n'existe aucune donnée fondée sur les faits permettant de trancher. Les éléments dont on dispose sont fragmentaires et contradictoires :

- Concernant l'insulino-résistance. Des études contrôlées de faible ampleur ont montré que des saignées bi-mensuelles éliminant en moyenne 2,5 g de fer étaient bien tolérées au cours de l'HSD [20] et suggéré qu'un programme de déplétion sanguine améliorerait l'insulino-sensibilité chez des diabétiques et des non diabétiques atteints ou non de stéatopathie associée [1, 21, 22]. Une étude randomisée portant sur 70 sujets présentant une stéatopathie avec ou sans hyperferritinémie n'a pas démontré d'impact significatif d'un programme de saignées sur l'insulino-résistance [23]. Des résultats analogues se dessinent dans une large étude française randomisée évaluant l'impact des saignées sur la glycémie à jeun chez 270 sujets atteints d'HSD.
- Concernant les risques cardiovasculaires et cancéreux. Une large étude randomisée a clairement démontré que les saignées diminuaient le risque de survenue d'un cancer [24] et, dans une moindre mesure, d'événements cardio-vasculaires [25] chez des patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs.
- Concernant la stéatopathie métabolique. Une courte étude randomisée a trouvé que l'histologie hépatique de sujets souffrant de stéatopathie métabolique était améliorée par un programme de saignées [26].

En l'état, les recommandations pour la prise en charge de l'HSD restent difficiles à formuler. Il est certain qu'une prise en charge hygiéno-diététique prolongée est incontournable. Il n'est pas démontré que, sur le long terme, elle ne suffise pas. L'intérêt de la déplétion martiale sur le court terme demeure incertain.

## RÉFÉRENCES

- [1] Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A, Garcia-Bragado F, Hernandez-Aguado I, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes*. 2002;51(4):1000-4.
- [2] Han LL, Wang YX, Li J, Zhang XL, Bian C, Wang H, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. *Molecular nutrition & food research*. 2014;58(11):2189-95.

- [3] Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *The Journal of clinical investigation*. 2012; 122(10):3529-40.
- [4] Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Jansen EH, Feskens EJ, van der Kallen CJ, et al. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes care*. 2013; 36(2):309-15.
- [5] Fumeron F, Pean F, Driss F, Balkau B, Tichet J, Marre M, 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(9):2090-4.
- [6] Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1155-63.
- [7] Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95-7.
- [8] Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Seminars in liver disease*. 2011; 31(3):260-71.
- [9] Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004;363(9406):357-62.
- [10] Powell LW, Seckington RC, Deugnier YM. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016.
- [11] Aigner E, Felder TK, Oberkofler H, Hahne P, Auer S, Soyak S, et al. Glucose acts as a regulator of serum iron by increasing serum hepcidin concentrations. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(1):112-7.
- [12] Wang H, Li H, Jiang X, Shi W, Shen Z, Li M. Hepcidin is directly regulated by insulin and plays an important role in iron overload in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2014; 63(5):1506-18.
- [13] Vecchi C, Montosi G, Garuti C, Corradini E, Sabelli M, Canali S, et al. Gluconeogenic signals regulate iron homeostasis via hepcidin in mice. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1060-9.
- [14] Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, Recalcatti S, Steffani L, Gatti S, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *The American journal of pathology*. 2013;182(6):2254-63.
- [15] Orr JS, Kennedy A, Anderson-Baucum EK, Webb CD, Fordahl SC, Erikson KM, et al. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes*. 2014; 63(2):421-32.
- [16] Basuli D, Stevens RG, Torti FM, Torti SV. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:117.
- [17] Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *Journal of hepatology*. 2011;55(4):920-32.
- [18] Hansen JB, Moen IW, Mandrup-Poulsen T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta physiologica*. 2014;210(4):717-32.
- [19] Roblin X, Phelip JM, Hilleret MN, Heluwaert F, Bonaz B, Zarski JP. [Correction of insulin resistance syndrome does not cause normalisation of hyperferritinaemia]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2003;27(12):1079-83.
- [20] Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Laine F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Journal of hepatology*. 2001; 35(3):344-9.
- [21] Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):931-9.

- [22] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, 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(6):1251-8.
- [23] Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2015;61(5):1555-64.
- [24] Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(14):996-1002.
- [25] Zacharski LR, Shamayeva G, Chow BK. Effect of controlled reduction of body iron stores on clinical outcomes in peripheral arterial disease. *American heart journal*. 2011;162(5):949-57 e1.
- [26] Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M, Speechley M, Marotta P, Adams P. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(7):720-9.

