

Actualités sur le métabolisme du fer et les hémochromatoses

**Académie lorraine des Sciences
20 mai 2010**

Professeur Jean-Dominique de KORWIN

Université Henri Poincaré-Faculté de Médecine

Service de Médecine Interne (Médecine H)

CHU de Nancy – Hôpital central – Pôle GMSP

Jd.dekorwin@chu-nancy.fr

Actualités sur le métabolisme du fer et les hémochromatoses

1. Métabolisme du fer:

- Fer dans l'organisme
- Absorption duodénale du fer
- Fer et cellules cibles
- Régulation du fer

2. Surcharges en fer:

- Etiologies
- Surcharges héréditaires

3. Hémochromatose HFE:

- Stades évolutifs
- Diagnostic
- Traitement
- Dépistage

Fer (Fe^{2+} Fe^{3+}) = élément paradoxal

Indispensable à la vie

- **Cofacteur de protéines indispensable :**
 - **Fonctionnement moléculaire**
Hb et Mb, enzymes, cytochromes
- **Fonctions cellulaires vitales**
 - **Synthèse de l'hème (transport O_2)**
 - Respiration cellulaire
 - Synthèse d'ADN
 - Métabolisme médicaments...
- **Fonctions physiologiques vitales:**
 - Fonctions cognitives (enfant ++)
 - Réponse immunitaire anti-infectieuse
 - Thermorégulation
 - Tolérance physique à l'effort (Hémoglobine)

Toxique

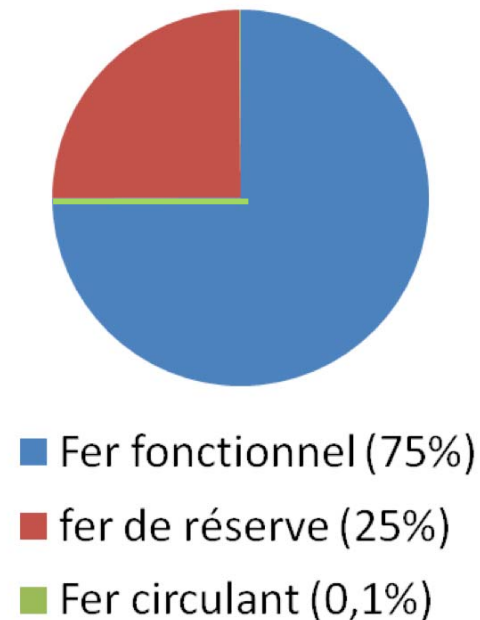
- **Si dépassement capacités transport/stockage**
- **Fer libre**
 - Radicaux libres
 - Lésions cellulaires

Formes et répartition du fer

Contenu en fer de l'organisme (**3-5 grammes**):

- **Fer héminique (Fe^{2+}):**
 - Hémoglobine
 - Myoglobine
 - Enzymes
- **Fer non héminique (Fe^{3+}):**
 - Plasmatique (transferrine)
 - Réserve (ferritine)

Répartition

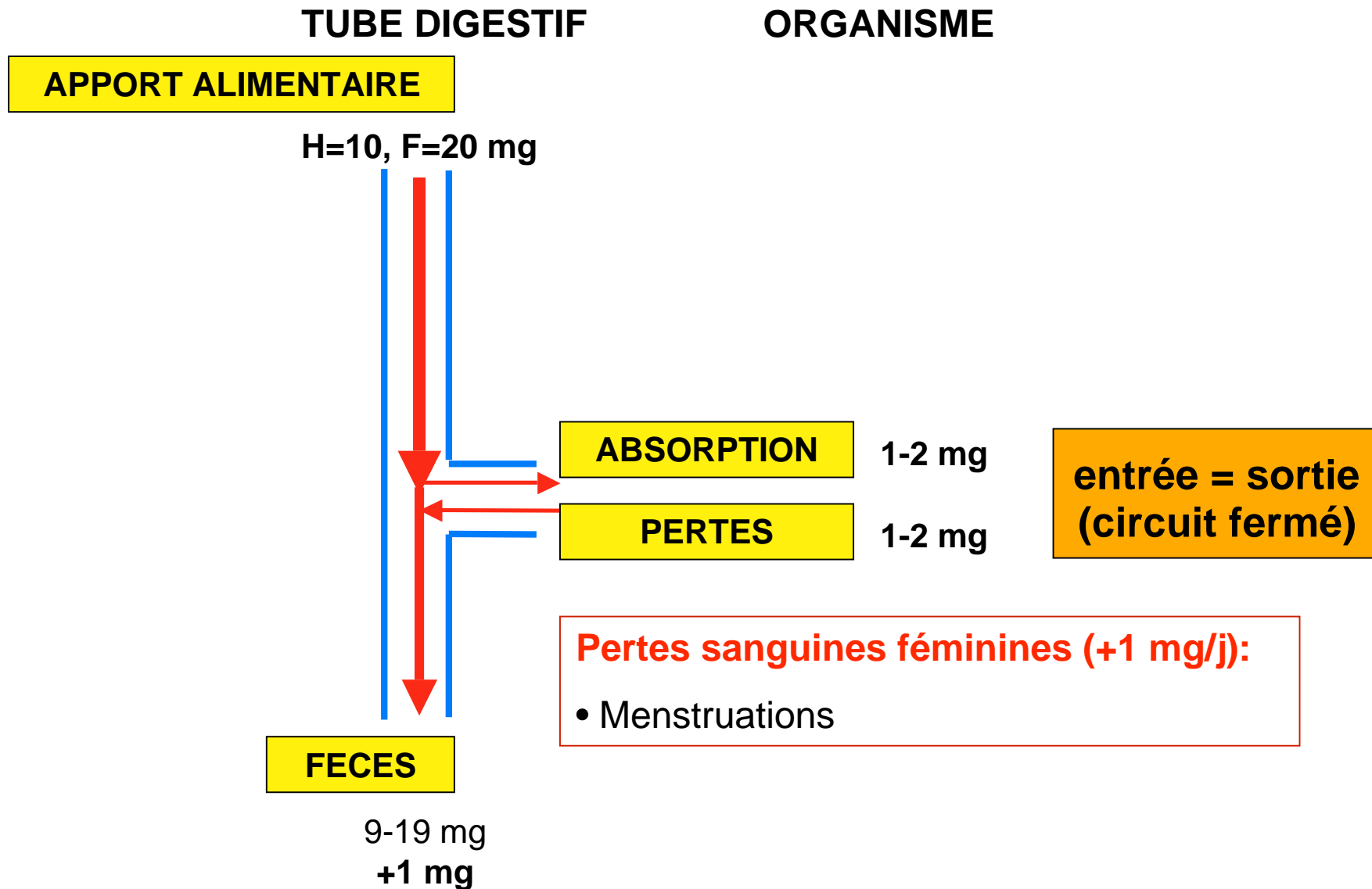


Apports du fer

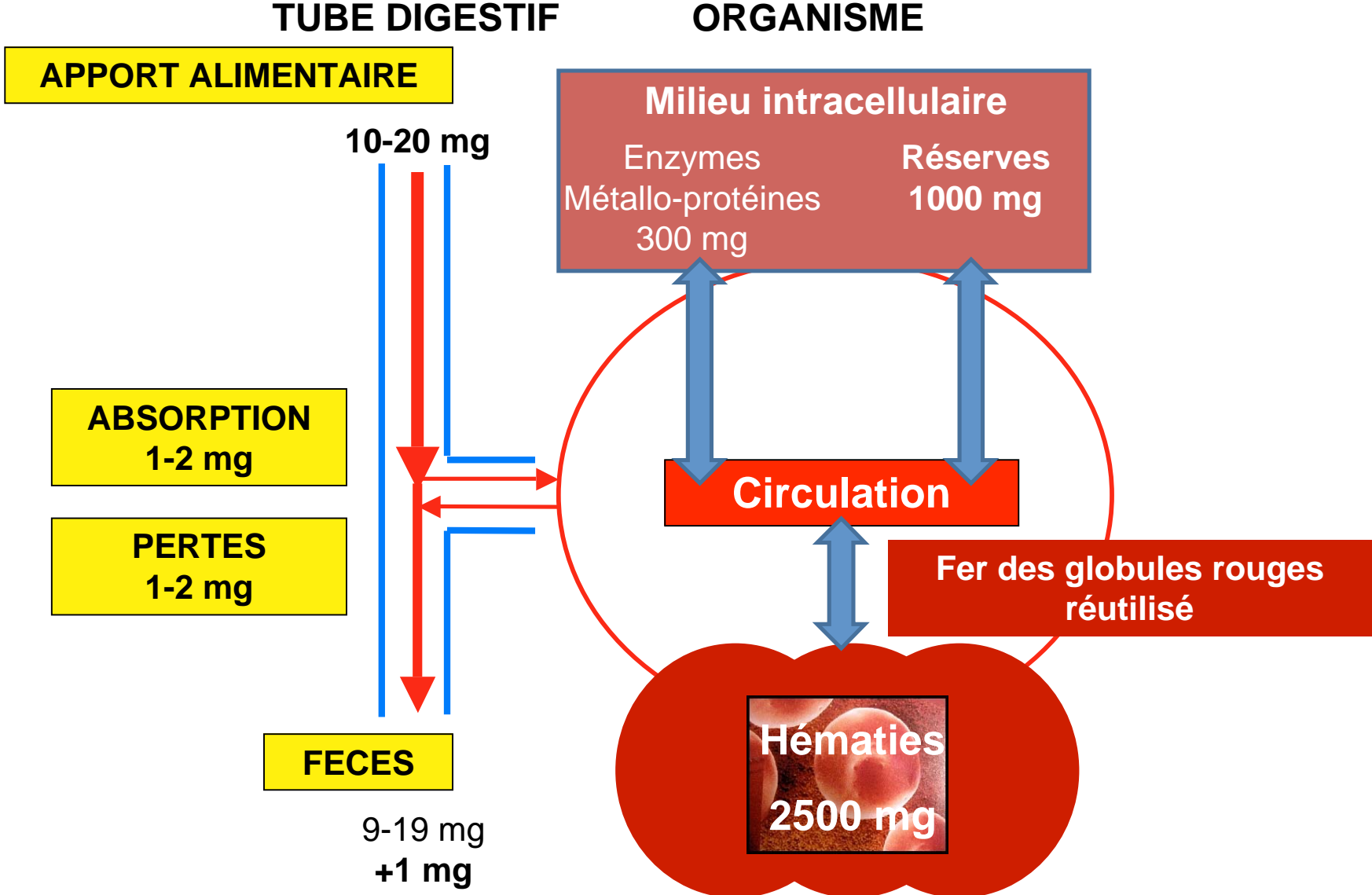
- **Besoins quotidiens:**
 - Homme : 1 – 2 mg/jour
 - Femme : 2 – 4 mg/jour
 - Grossesse: 6 mg/j
- **Apport alimentaire (normal)**
 - 15 – 25 mg/jour
- **Fer alimentaire:**
 - **Héminique** : viande (foie ++)
 - Bonne biodisponibilité (20 – 40 %)
 - **Non héminique** : légumes
 - Biodisponibilité réduite (2 – 15 %)

	mg/100g
Foie de de porc:	19
<i>Levure de bière</i>	17,3
Cacao	12,5
<i>Caviar</i>	11,8
Foie de mouton	10,9
Lentilles	8,6
<i>Soja</i>	8,4
Jaune d'œuf	7,2
<i>Persil</i>	6,1
Haricots blancs	6,1
Moules	5,8
<i>Abricots sec</i>	5,5
<i>Huîtres</i>	5,5
Amandes, noisettes	4,5
<i>Sardines</i>	3,5
<i>Noix</i>	3,1
<i>Epinards</i>	3,1
<i>Côte de bœuf</i>	3,1
Rumsteack, jambon	2,5
Vin	0,3 à 0,5
<i>Lait de vache</i>	0,04

Entrées/sorties du fer

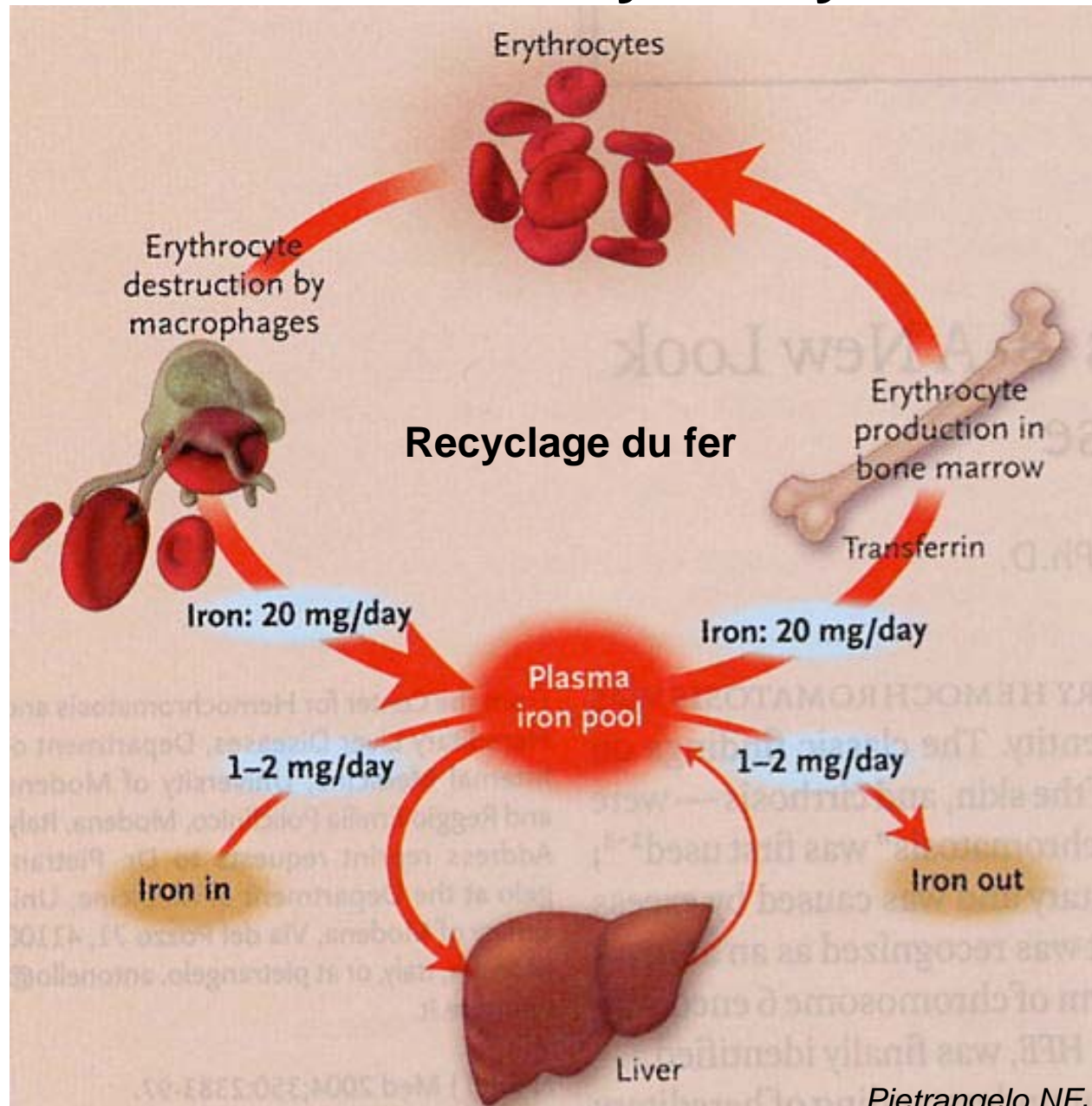


Cycle du fer



de Korwin JD, ALS, 20-05-2010, Nancy

Circuit du fer érythrocytaire



Absorption du fer

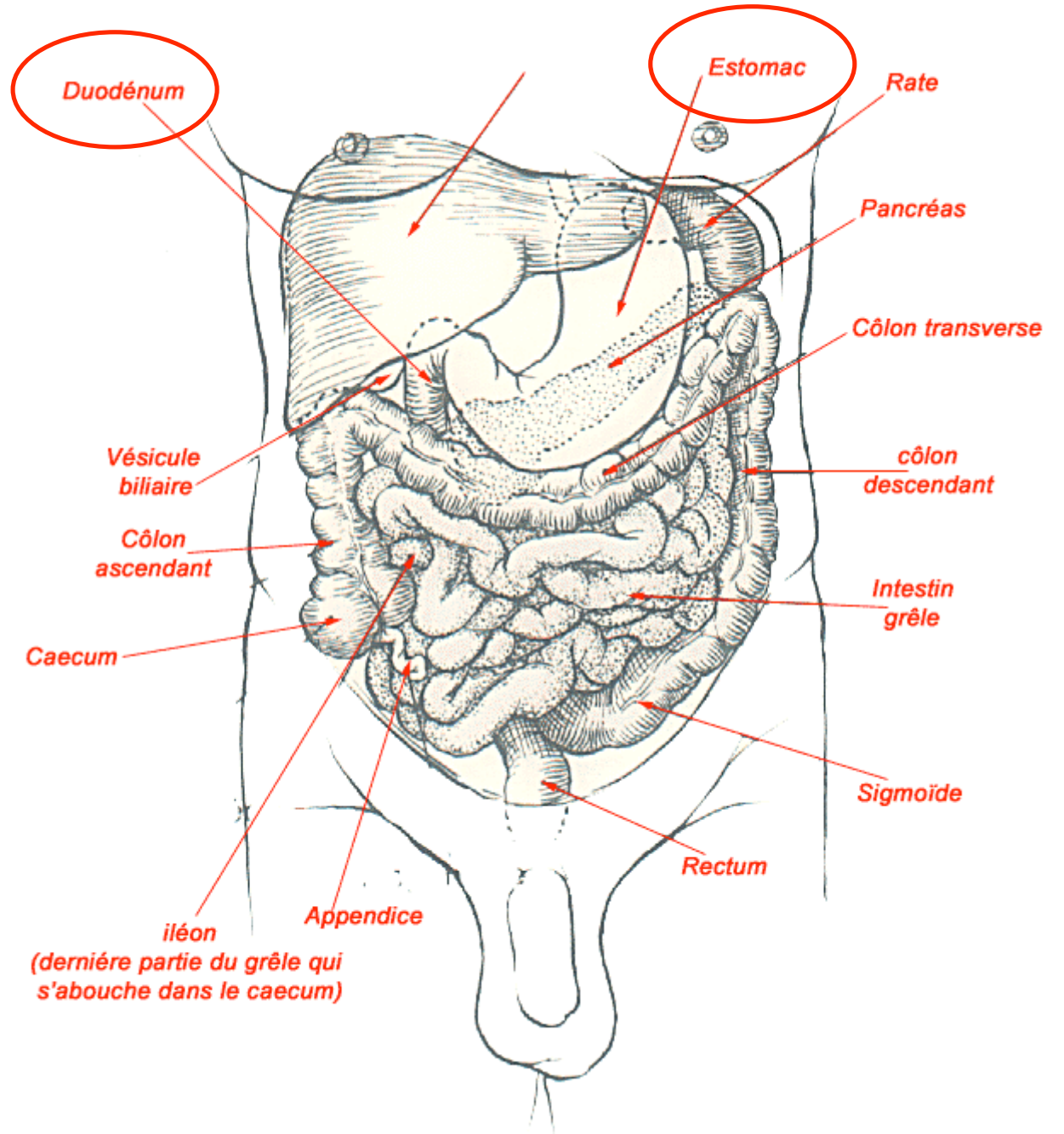
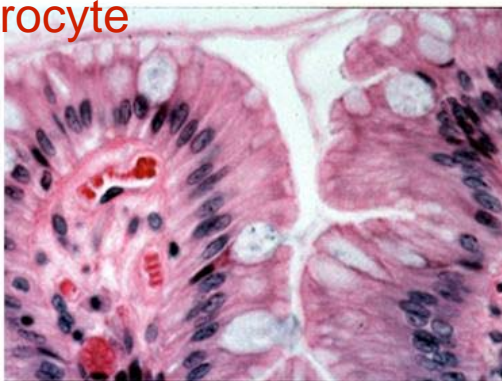
Duodénum



Villosité



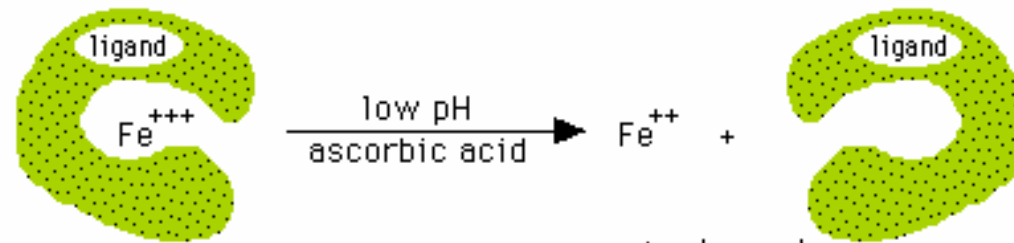
Entérocyte



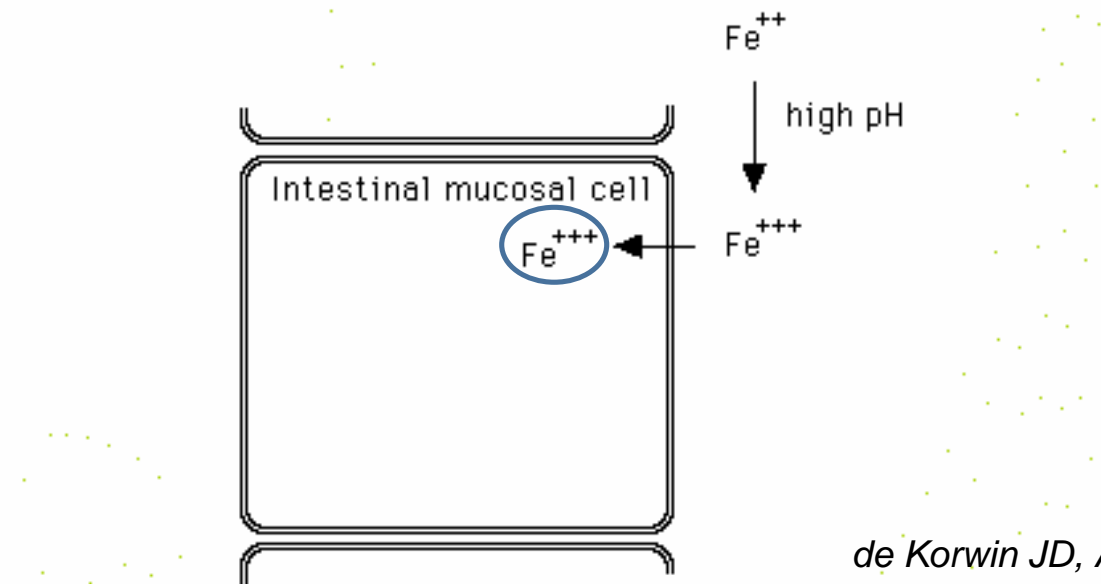
Absorption du fer

- 10-30% seulement du fer alimentaire ingéré

In the stomach:



In the duodenum:

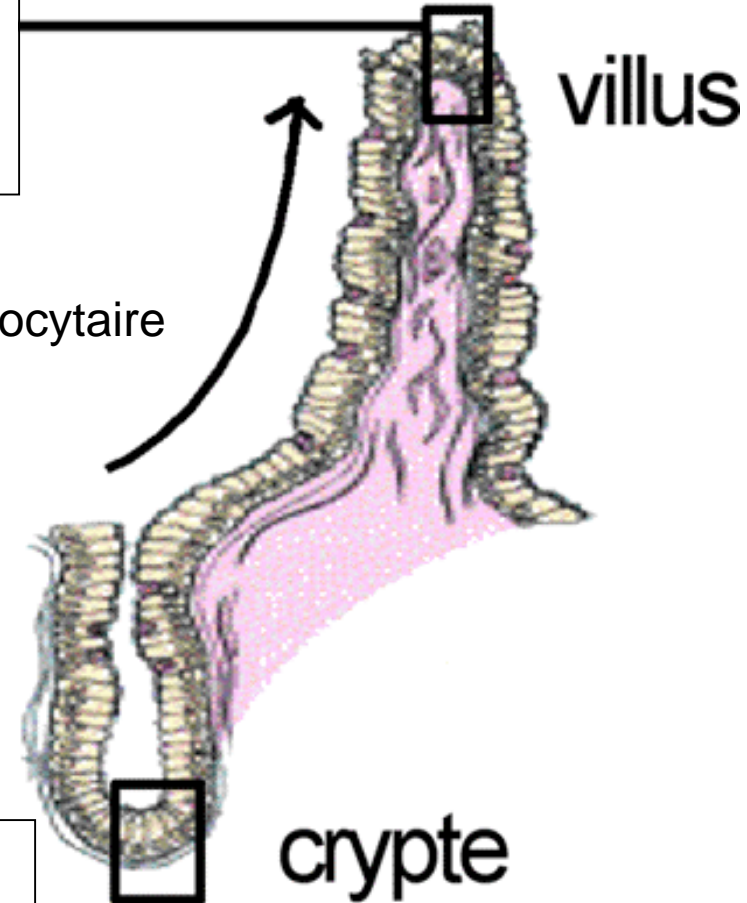


Absorption intestinale du fer

Entérocyte de la villosité:

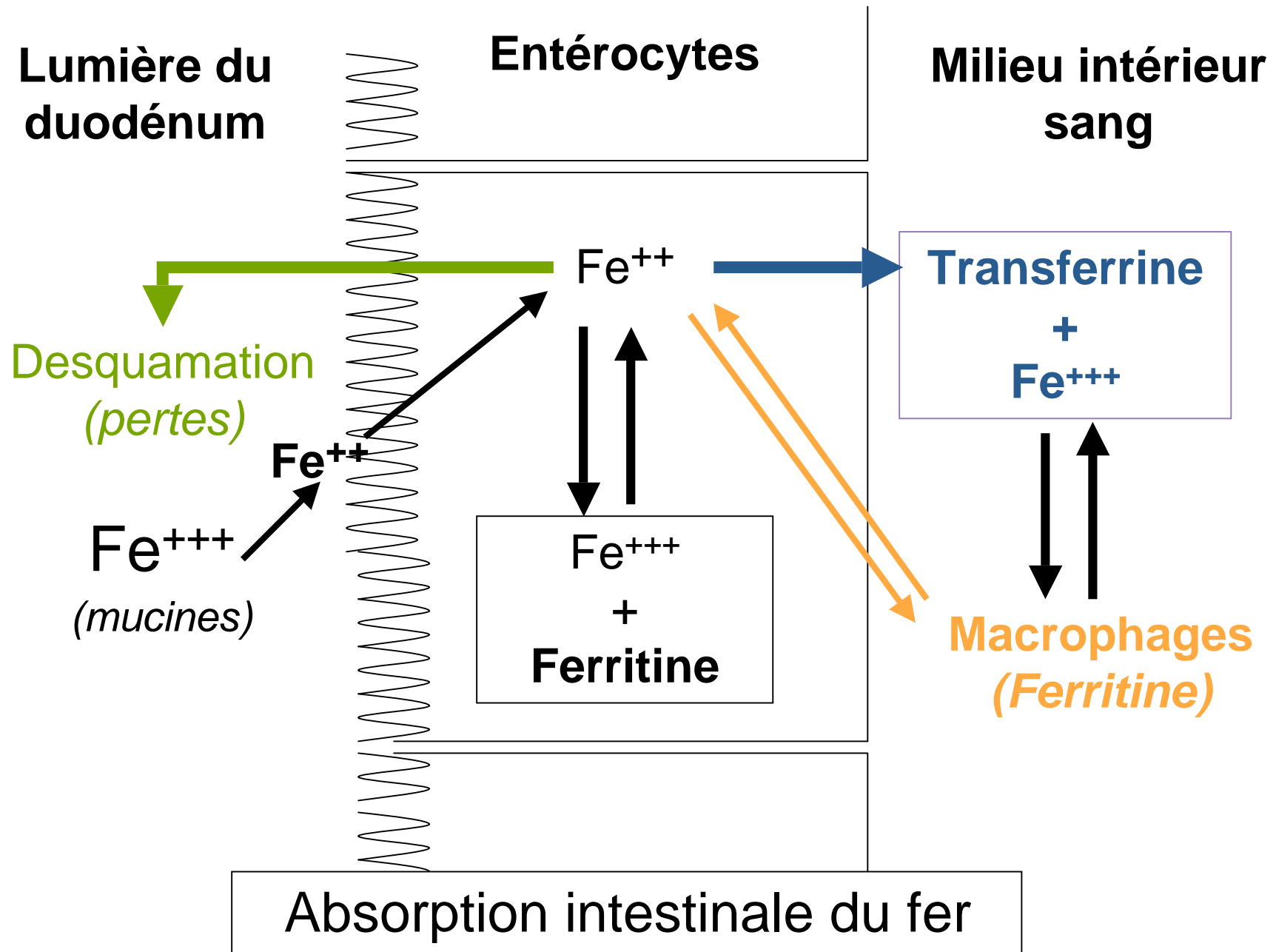
- Absorption du fer ingéré

Maturation entérocytaire



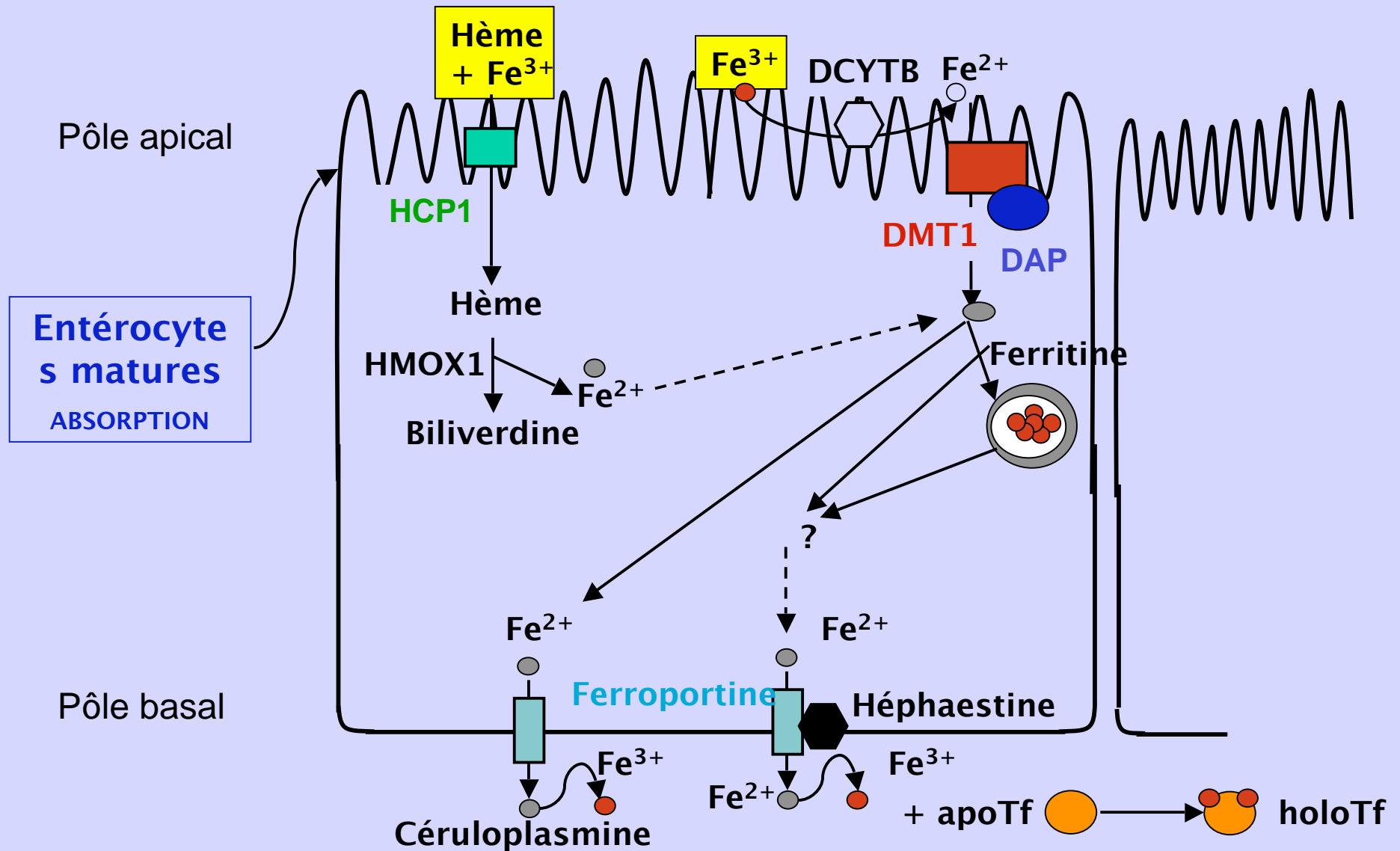
Entérocyte de la crypte:

- Concentration en fer variable
- Régulation absorption (hepcidine, HFE)



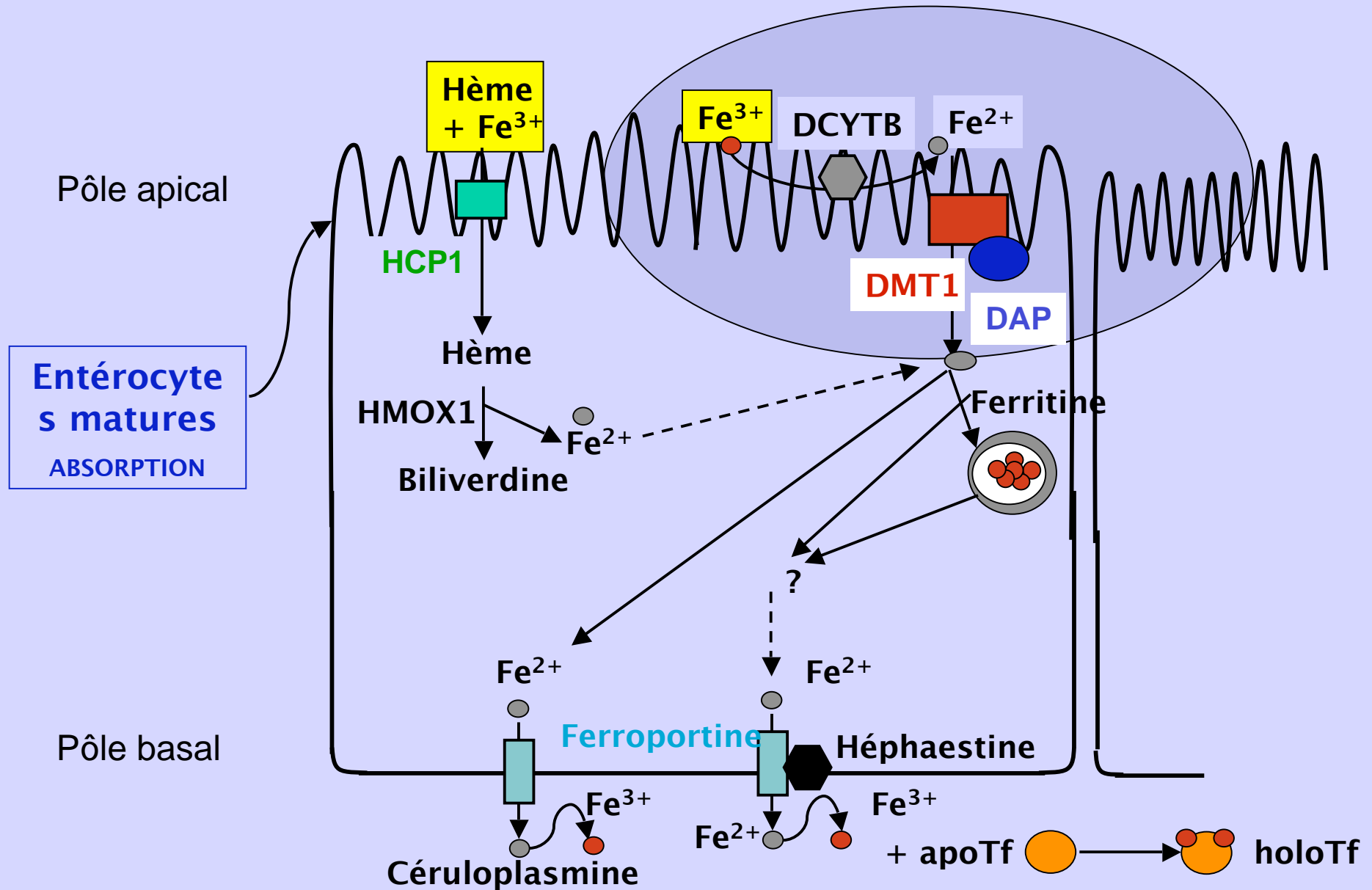
L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

(D'après Jouanolle A.M., Rennes)



L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

(D'après Jouanolle A.M., Rennes)



DMT1 / NRamp2

Natural Resistance Associated Macrophage Protein

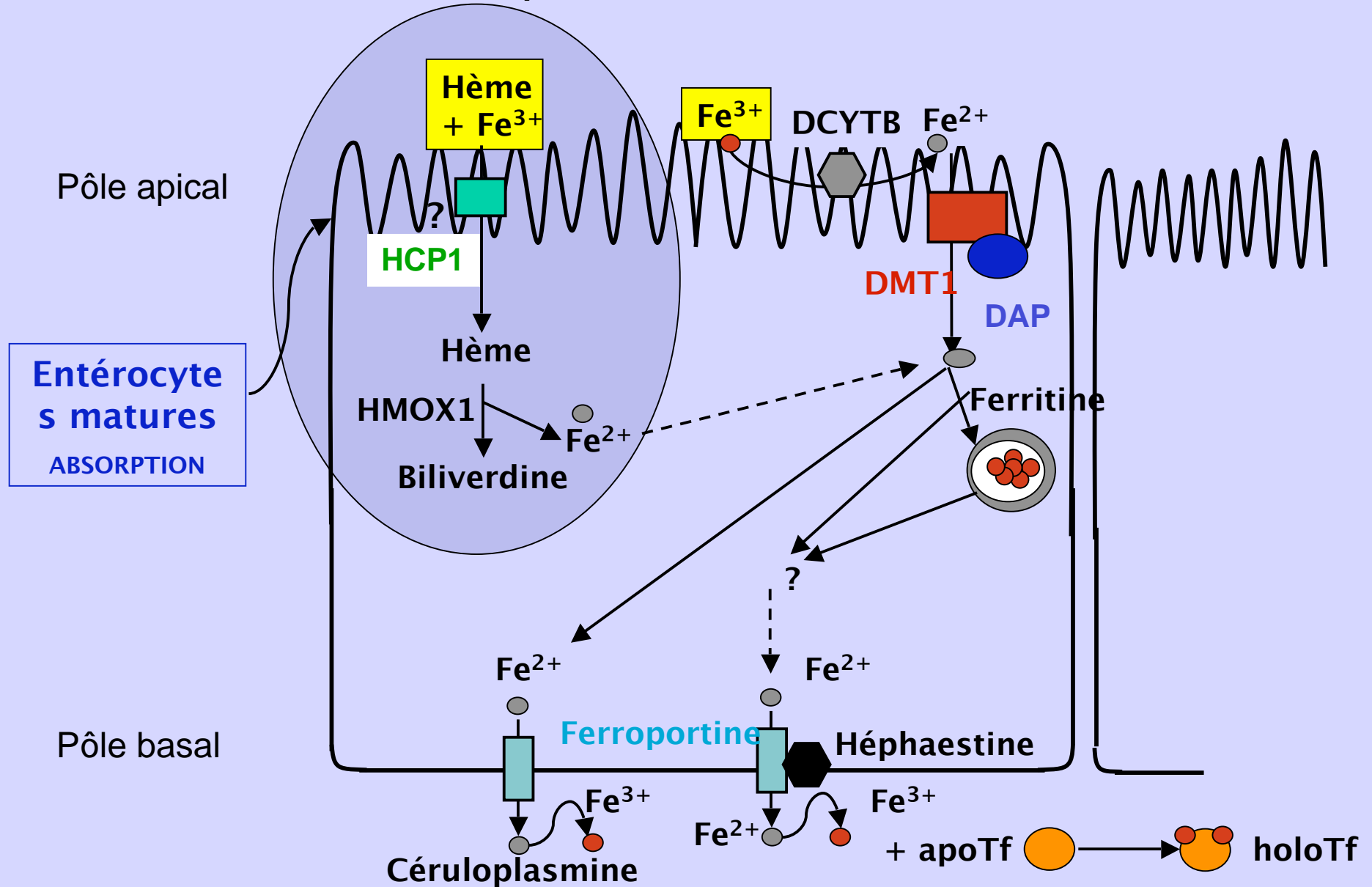
- Transporteur membranaire de cations métalliques divalents: Fe²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺
- **2 isoformes** DMT1- IRE duodénum
 DMT1 non IRE endosome
- **Expression fortement inductible par la carence en fer**

DAP (DMT1 associated protein)

- Co-localisée avec DMT1- IRE dans le duodénum
- DAP interagit avec DMT1- IRE
- **Régulation post-transcriptionnelle par fer intracellulaire**

L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

(D'après Jouanolle A.M., Rennes)



HCP1 (Heme Carrier Transporter 1)

– Protéine médiant le transfert du fer héminique

– **HCP1 est régulée par le statut en fer :**

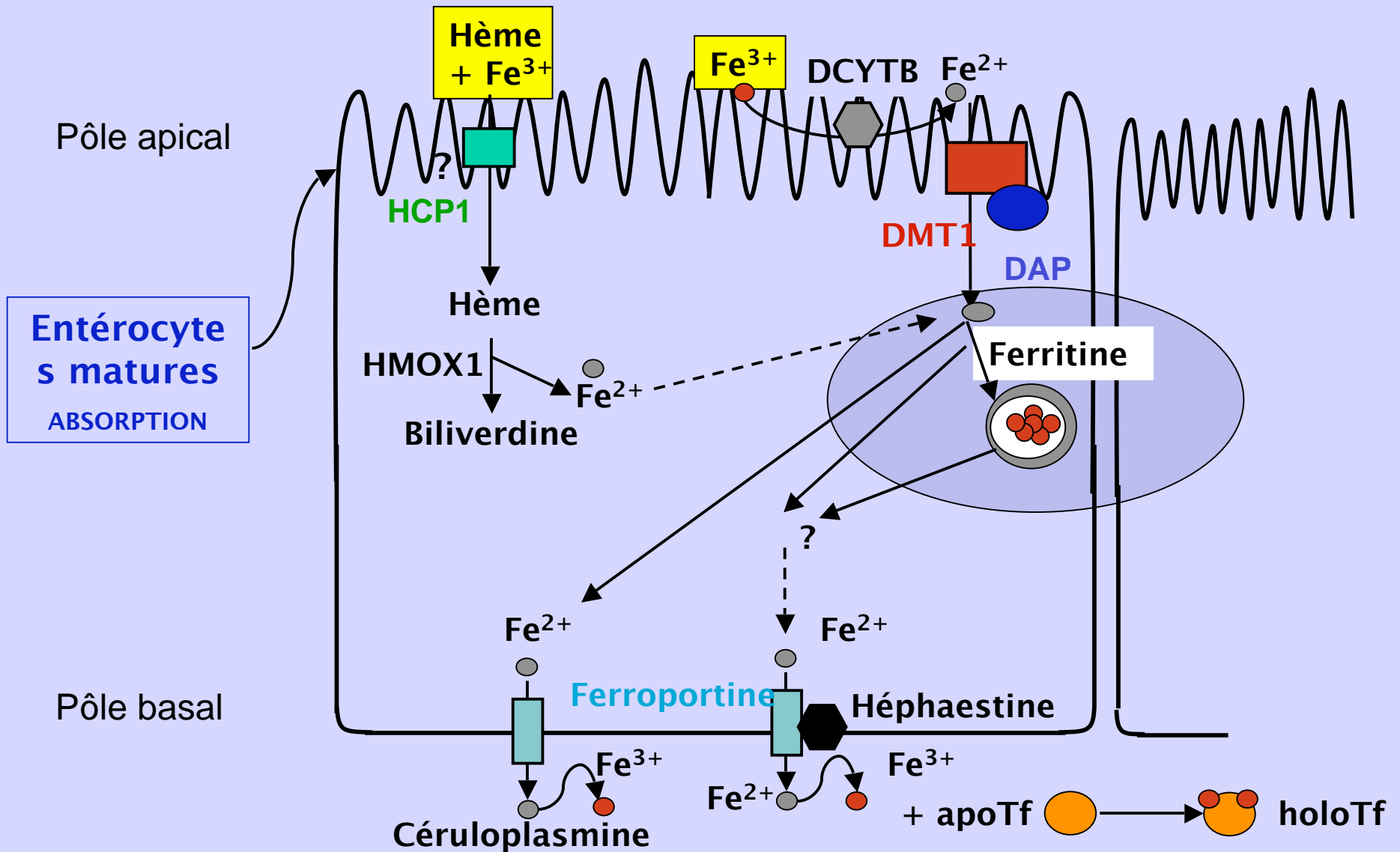
- déficit en fer → localisée au pôle apical entérocytes
- surcharge en fer → migre vers le cytoplasme

– HCP1 mRNA fortement exprimés dans le duodénum
régulés par l'hypoxie mais pas par le fer

 **HCP1 serait le transporteur du fer héminique**

L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

(D'après Jouanolle A.M., Rennes)



La Ferritine

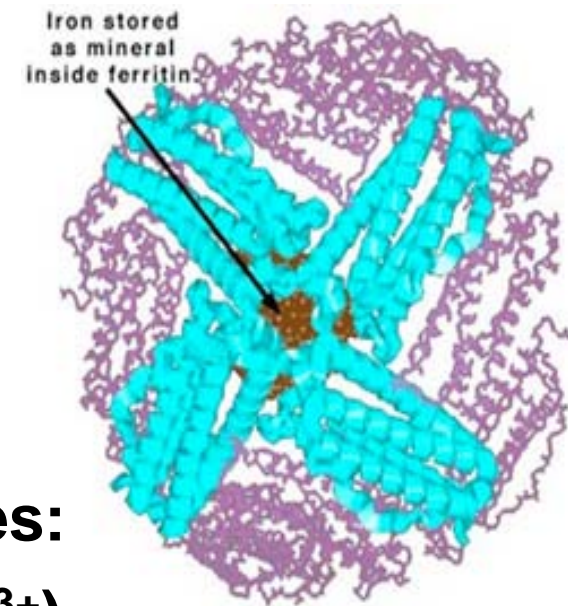
-Hétéropolymère de 24 sous-unités, pouvant contenir 4000 atomes de fer (Fe^{3+})

- Deux chaînes polypeptidiques:

- H (heart ou heavy) et L (liver ou light)
- **Synthèse dans toutes les cellules**
- **Stockage du fer dans les cellules**

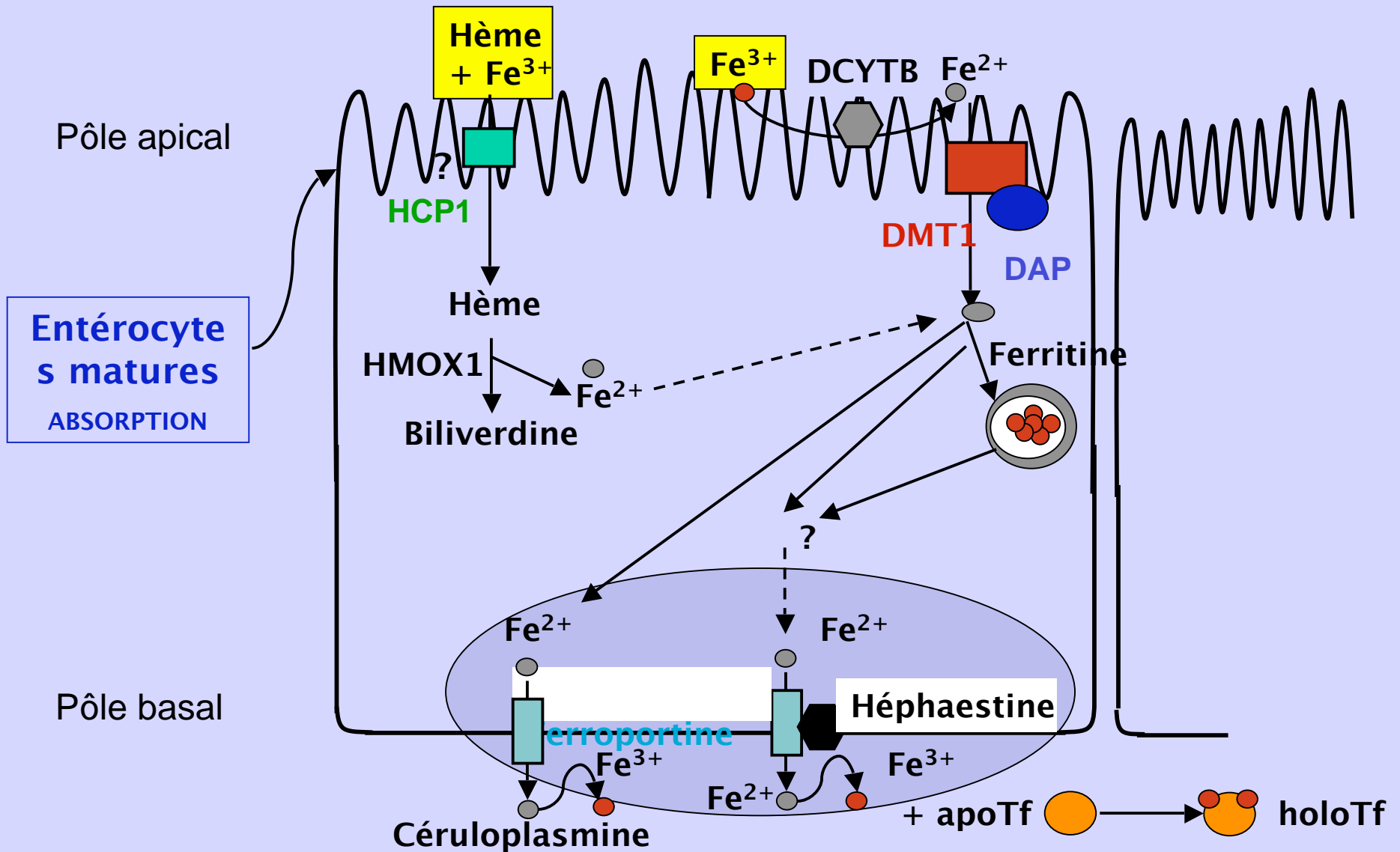
- Propriétés physico-chimiques différentes:

- Chaîne H activité ferroxidase ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$)
- Chaîne L catalyse la formation du noyau Fe^{3+}



L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

(D'après Jouanolle A.M., Rennes)



La Ferroportine

- **Transporteur membranaire** (9 ou 10 domaines)
 - **Sortie** du fer au pôle basolatéral de l'entérocyte
 - **Sortie** du fer des macrophages
- La ferroportine serait la **seule protéine d'export du fer**
- Expression dans les entérocytes, les macrophages du foie et de la rate, le placenta
- Expression contrôlée par **l'hépcidine**

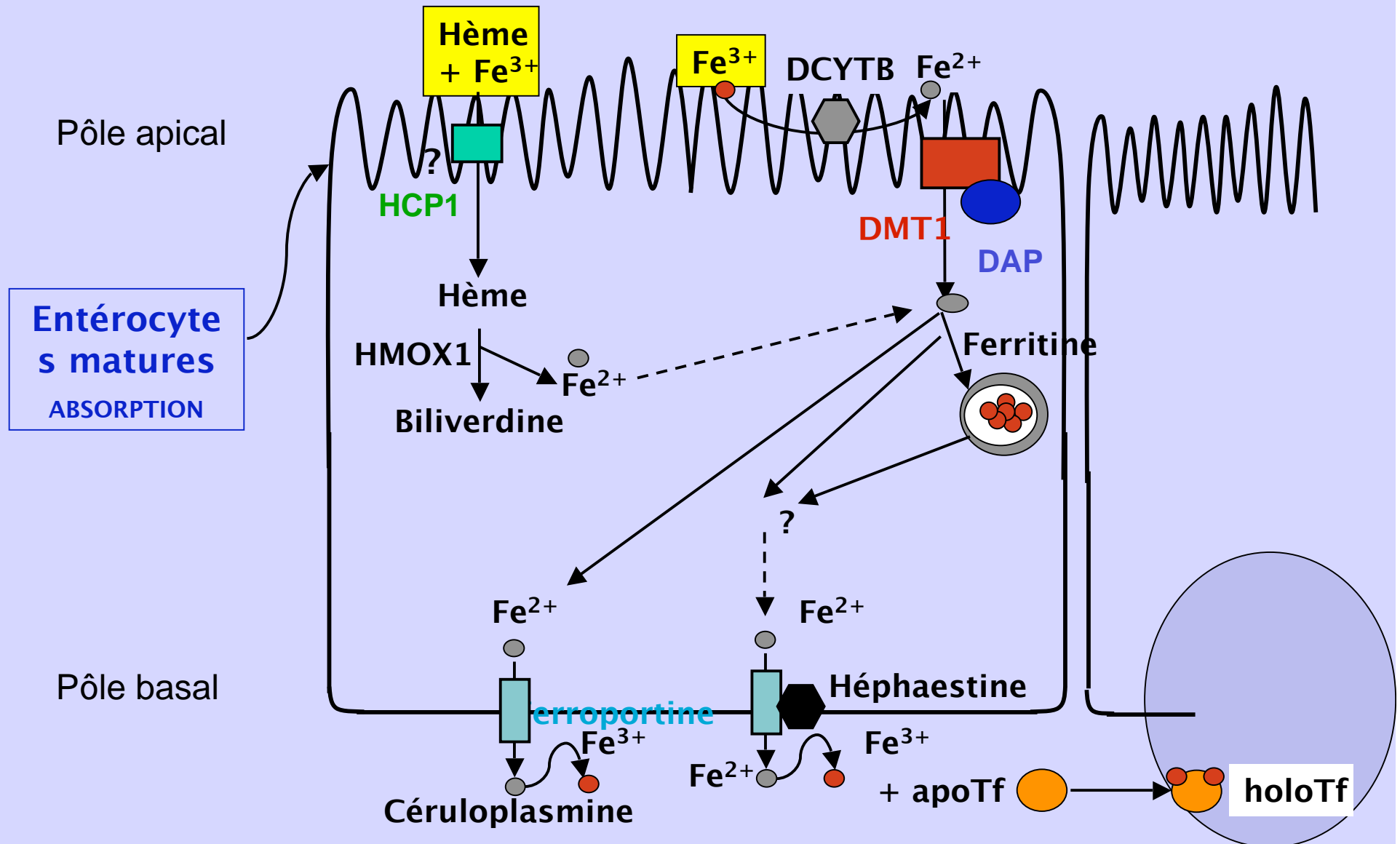
L'Héphaestine

- Oxydation $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ (Transport par la transferrine)
- Famille des oxydases Cu-dépendantes

Oxydation $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ par la céruloplasmine

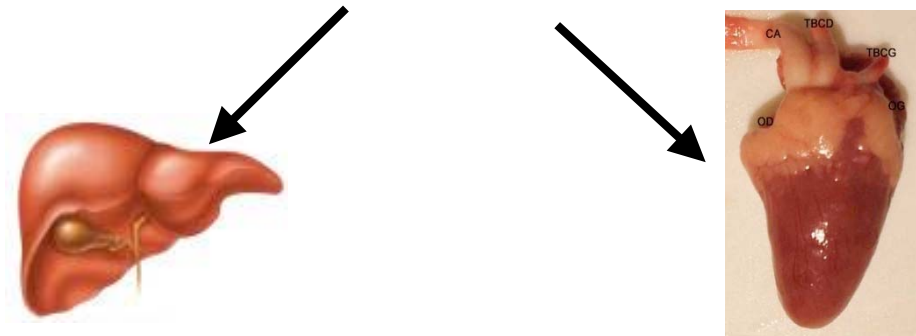
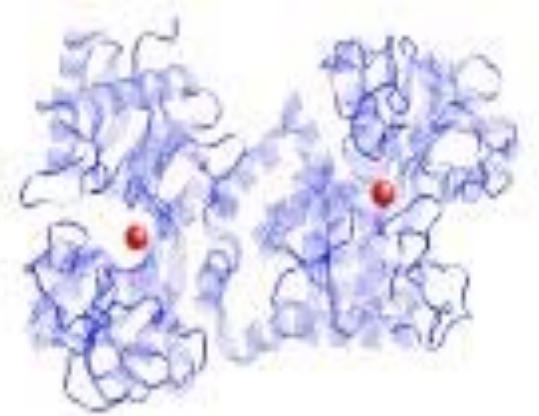
L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER

(D'après Jouanolle A.M., Rennes)



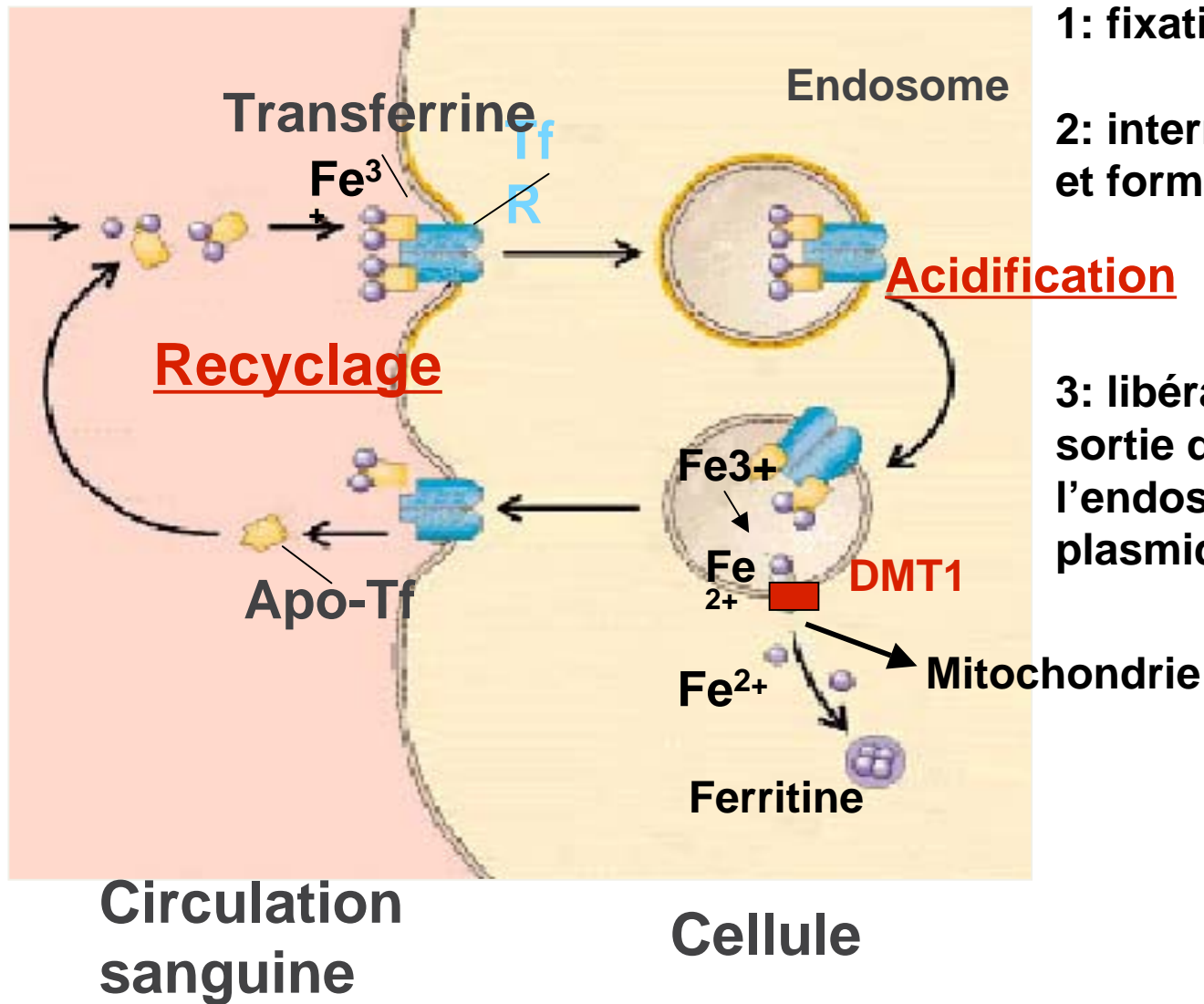
La Transferrine

- Synthétisée et sécrétée par le foie
- **Transporteur du fer extra cellulaire**
- Deux sites de fixation pour Fe^{3+}
- Conditions Normales : **Saturation 30%**
- Capacité de fixation saturée → **apparition de fer libre**



Surcharge tissulaire et/ou dommages cellulaires

Captation du fer par les cellules utilisatrices



1: fixation complexe Fer-Tf-TfR

2: internalisation du complexe et formation Endosome

3: libération fer réduit en Fe²⁺, sortie du Fe²⁺, retour de l'endosome à la membrane plasmique, libération de la Tf

Récepteurs de la Transferrine

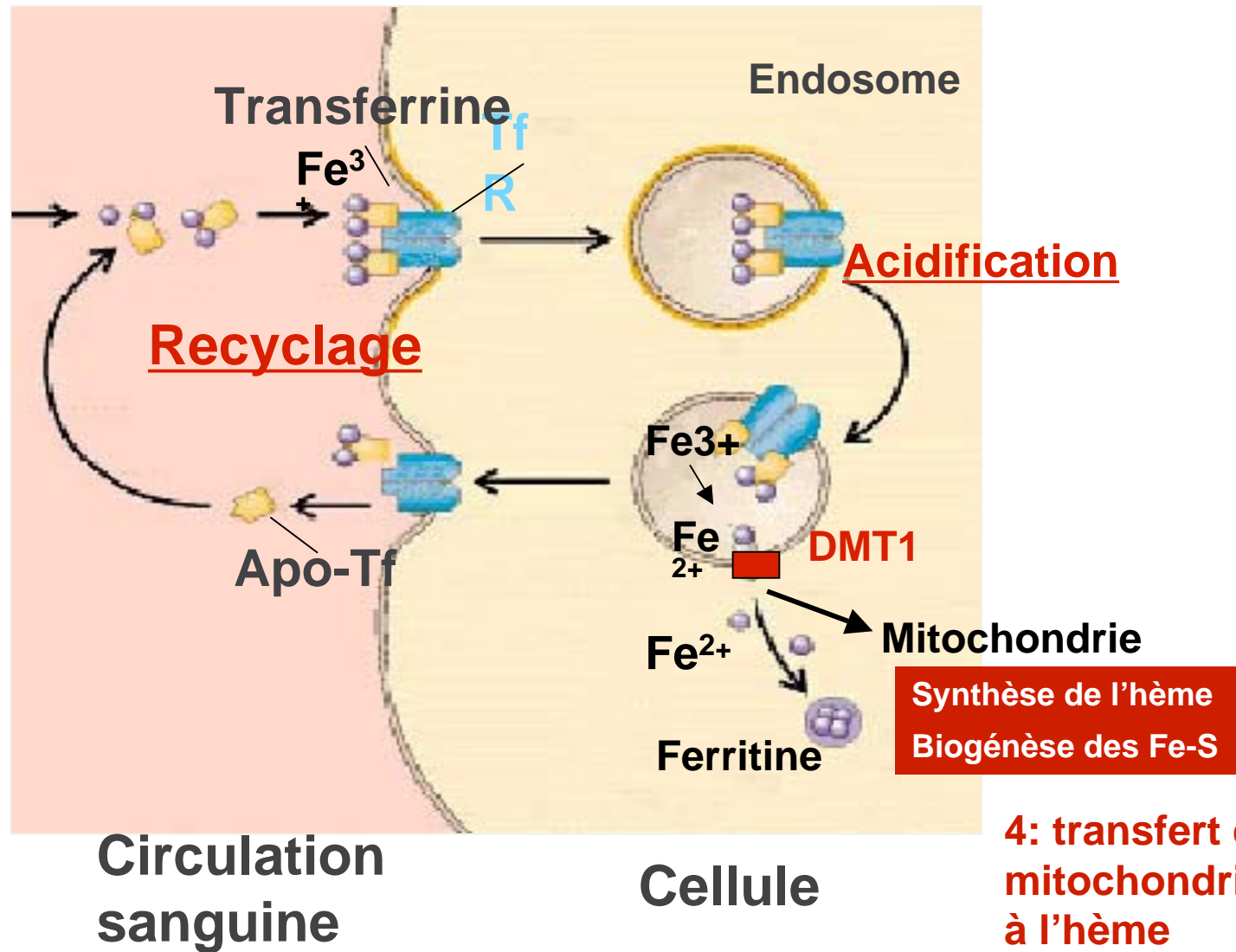
TfR1

- Glycoprotéine homodimérique transmembranaire
- **Présente à la surface de tous les types cellulaires**
- Fixe 2 molécules de transferrine

TfR2

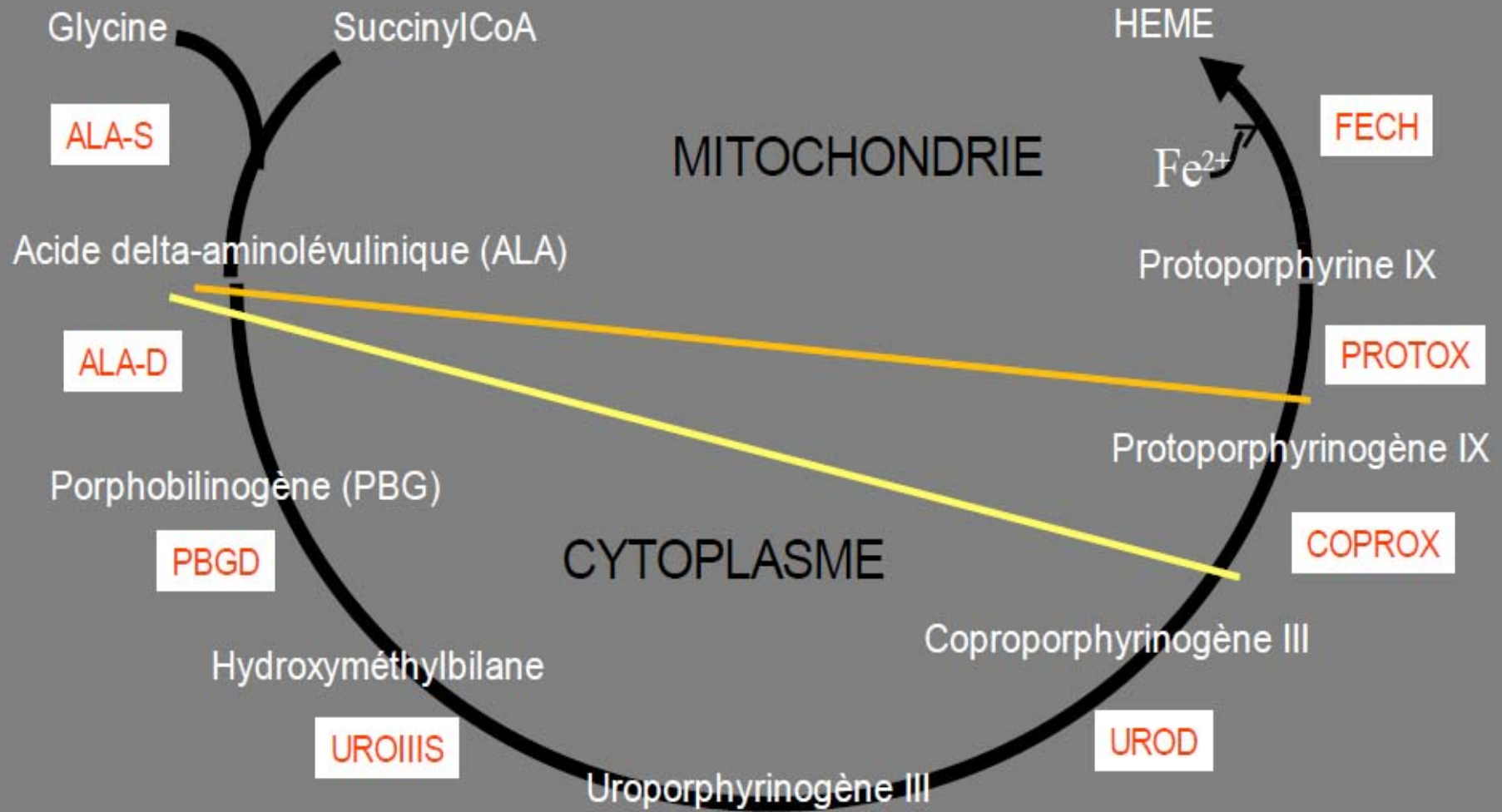
- 66% de similitude avec TfR1
- Exprimé principalement **dans le foie**
- Affinité de la transferrine 30 fois plus faible

Captation du fer par les cellules utilisatrices

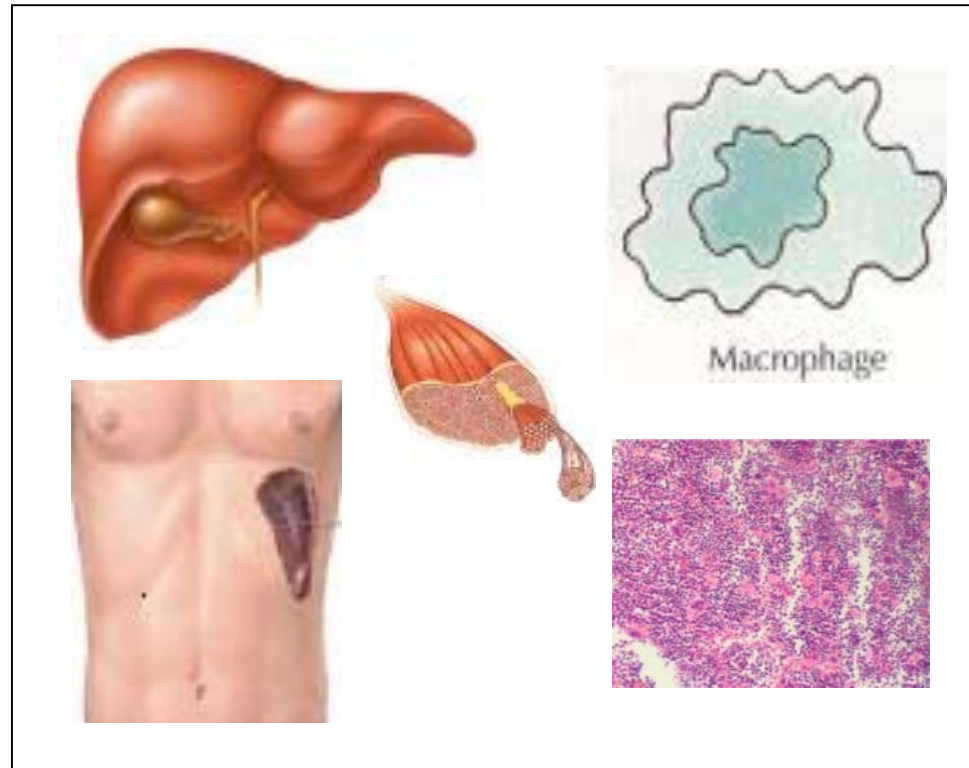
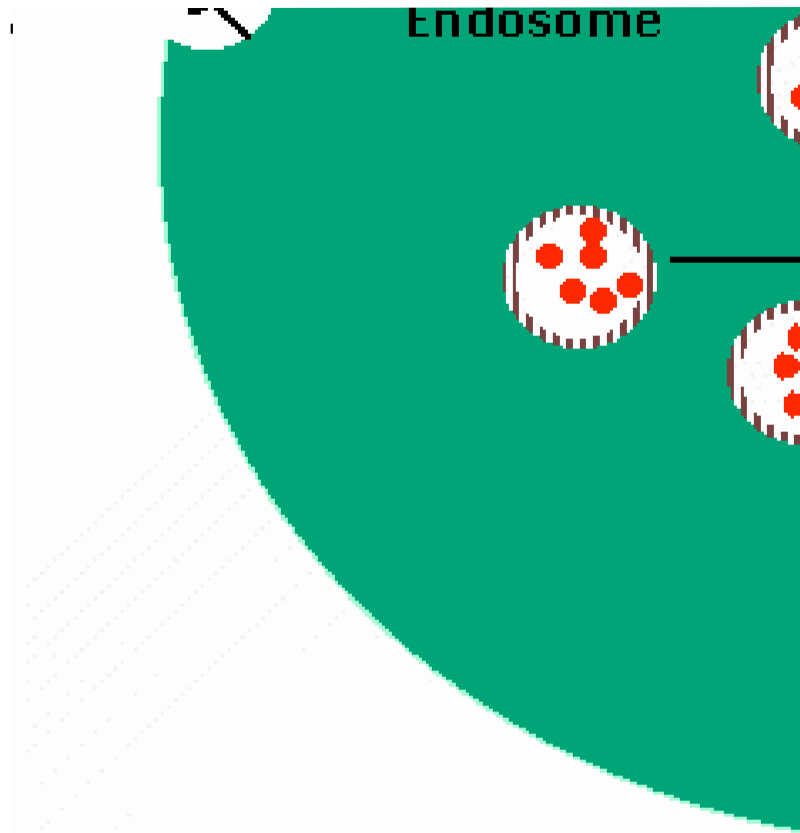


4: transfert du fer dans la mitochondrie et incorporation à l'hème

Biosynthèse de l'hème

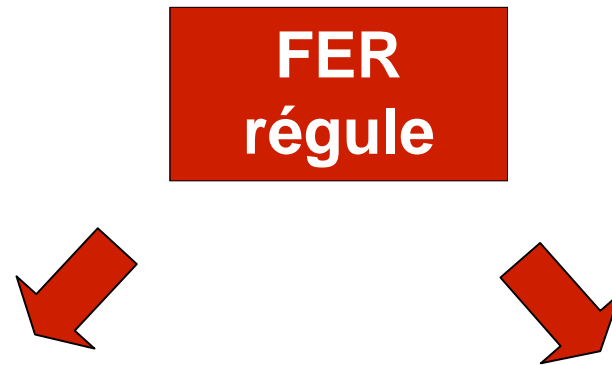


Stockage du fer



Le stockage se fait dans le **foie** (>1/3) les **macrophages** spléniques et médullaires (1/3), les muscles (1/3)

Le fer élément régulateur



Son propre métabolisme:

- via IRP
- dans certaines limites:
 - adaptation à excès
 - Adaptation à insuffisance

Hématopoïèse:

- via synthèse hème:
 - ALA synthétase
- boucle équilibrée

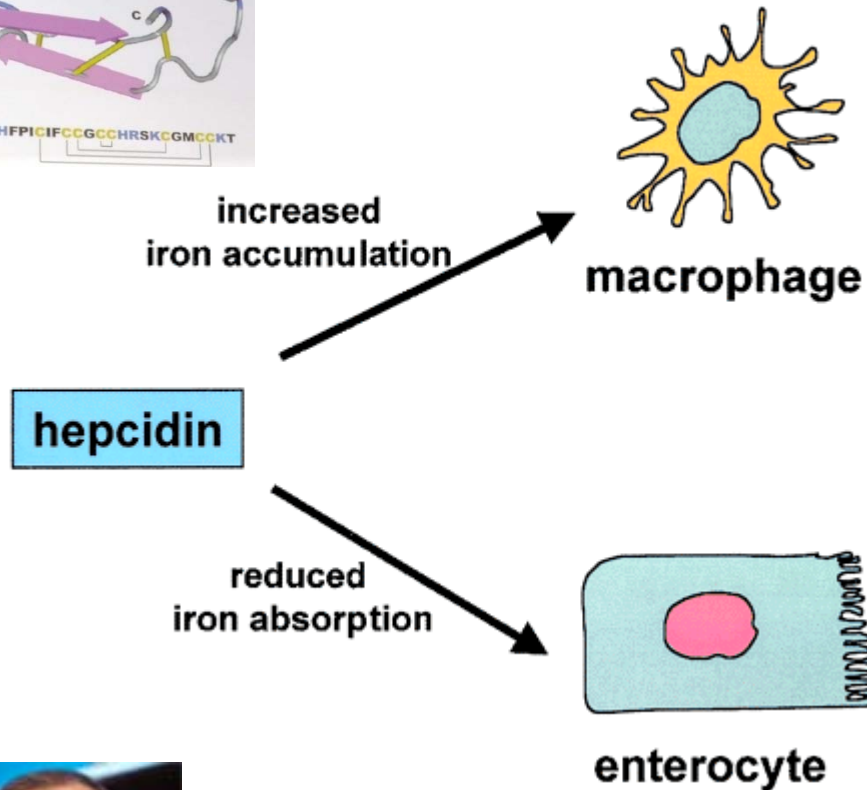
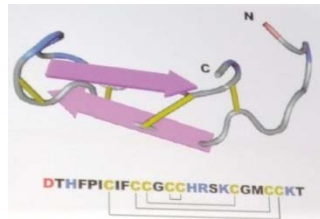
Régulation cellulaire du fer

- **Mécanisme avec un « sensor biologique »**
 - **Protéines IRP** (*Iron Regulatory Protein*):
 - **protéines sensibles au fer** qui se fixent à certains ARNm avec séquences régulatrices (=IRE)
- **Effets inverses de IRP** sur l'expression du récepteur de la transferrine et de la ferritine
 - **Charge en fer de la cellule augmente:**
 - ↑ ferritine = *favorise le stockage*
 - ↓ ferroportine 1, DMT1, TfR1 = *diminuent l'entrée*
 - **Charge en fer de la cellule diminue:**
 - ↑ ferroportine 1, DMT1, TfR1 = *favorise l'entrée*
 - ↓ ferritine = *diminue le stockage (pas nécessaire)*

Régulation absorption du fer

- **Influencée par:**
 - Les stocks de fer
 - L'érythropoïèse
 - L'hypoxie
 - La grossesse
 - L'inflammation
 - La consommation d'alcool
 - Le pH duodénal
 - L'acide ascorbique

Hepcidine: protéine phase rapide de l'inflammation produite par le foie et **diminuant le fer**



Anémies \Rightarrow Hepcidine \downarrow

Inflammation \Rightarrow Hepcidine \uparrow
 \Rightarrow anémie

\uparrow **fer** \Rightarrow Hepcidine \uparrow
(sauf hémochromatose HFE)

\downarrow **Hepcidine (-/-)** \Rightarrow
surcharge en fer

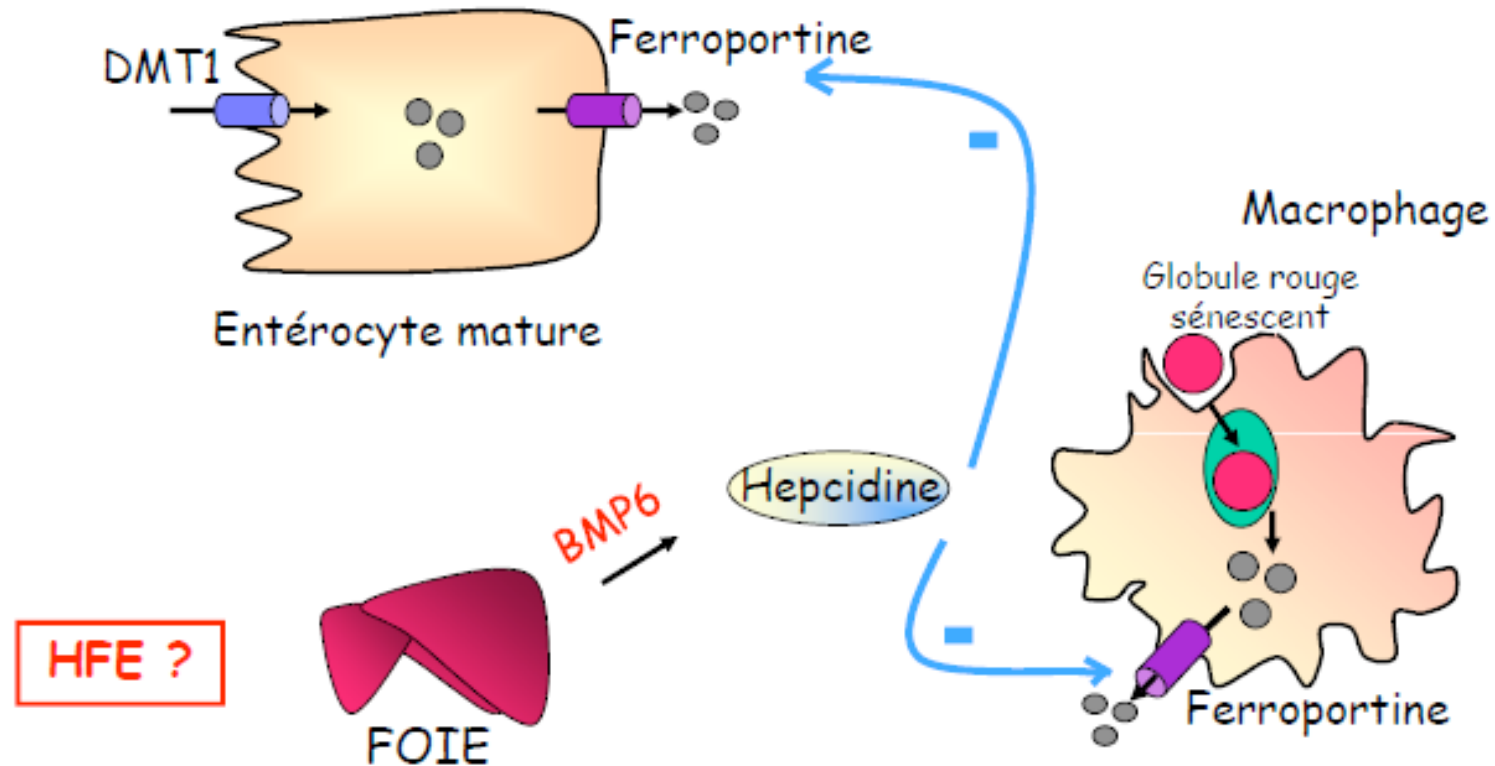
Nicolas et al. PNAS 2001 98;15: 8780-8785

Nicolas et al. PNAS 2002;99:4596-601

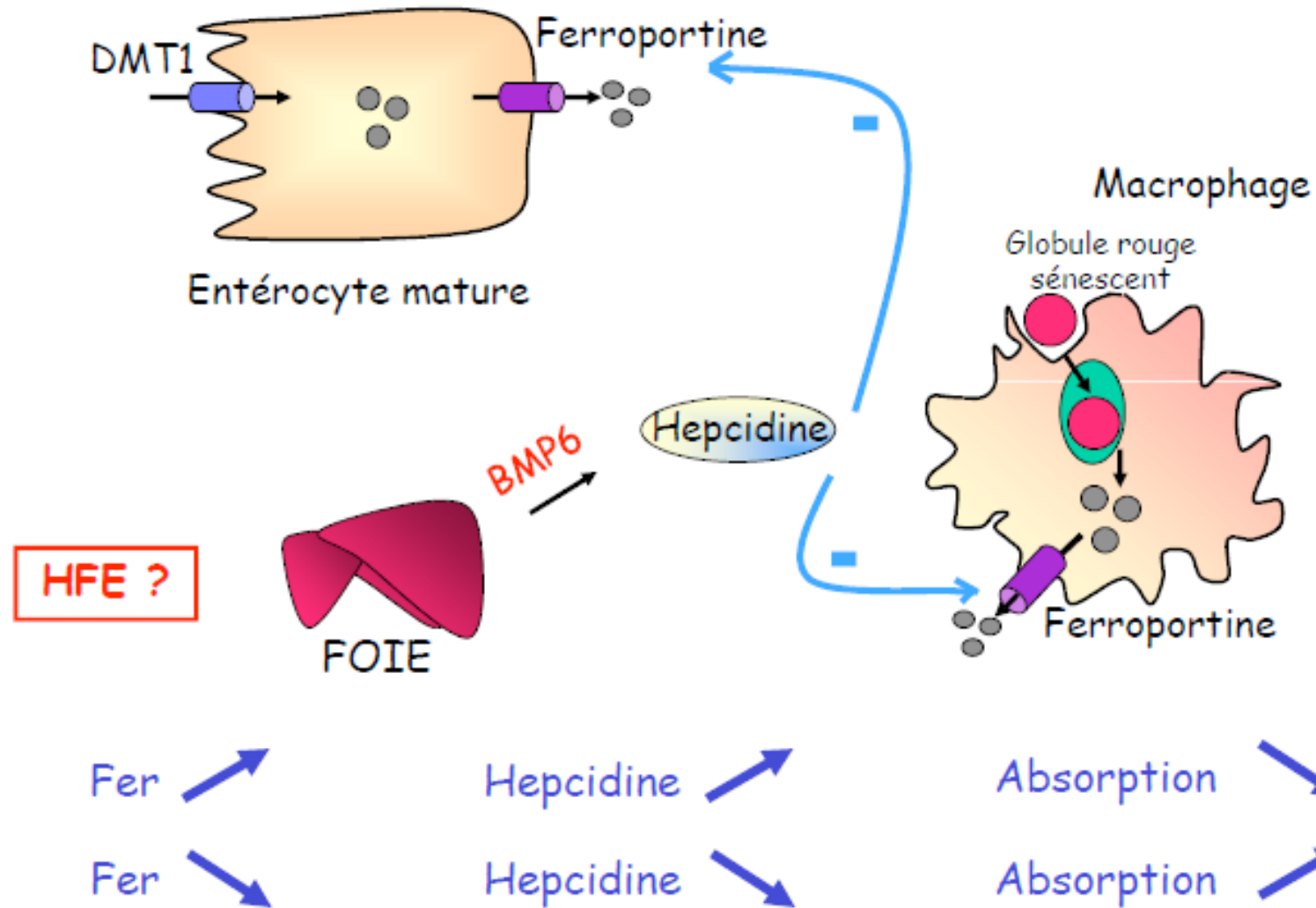
Hunter et al. J Biol Chem 2002;277

Nicolas et al. Blood 2004;103:2841-3

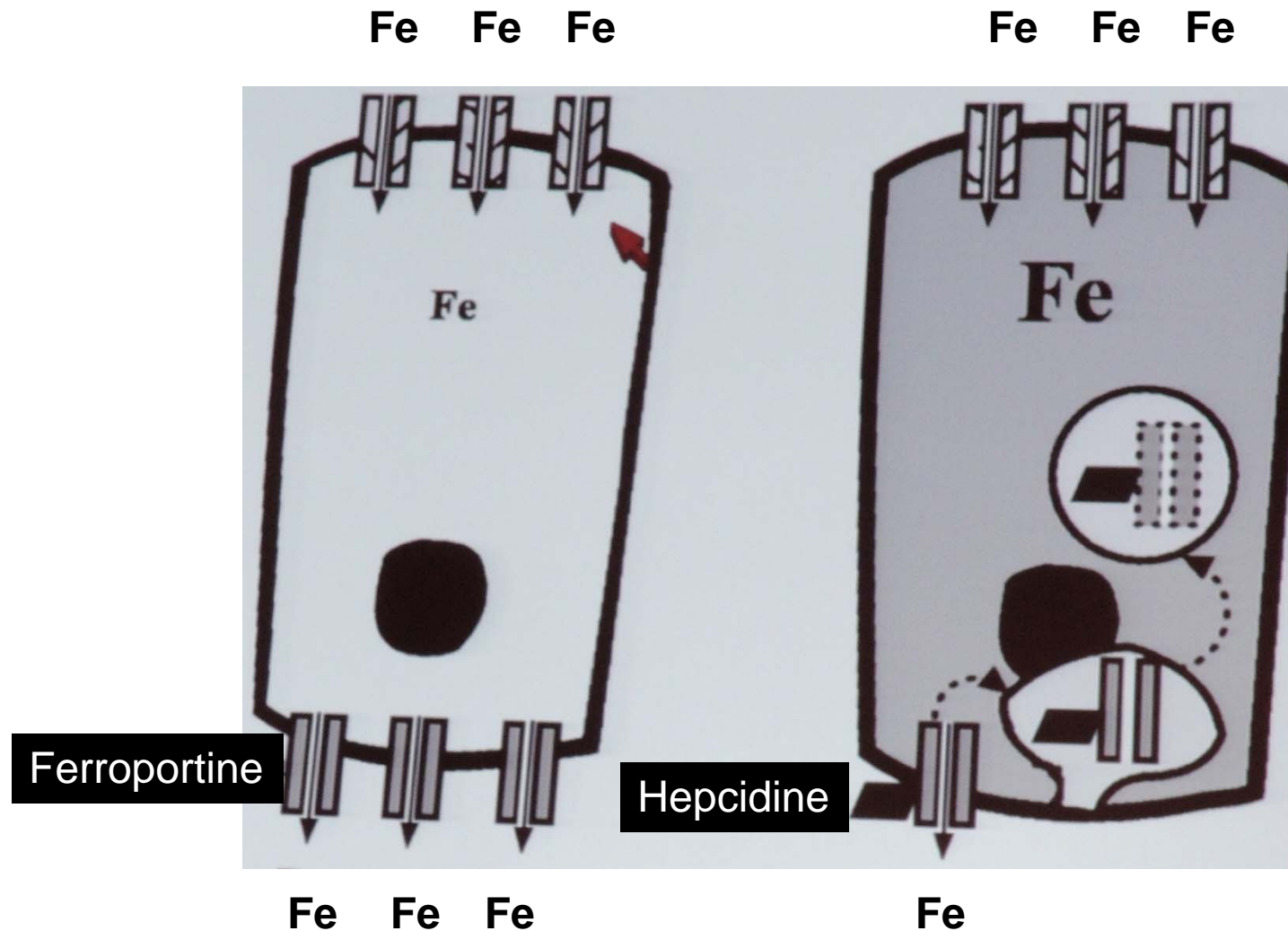
Rôle clé de l'hepcidine dans la régulation du fer



Rôle clé de l'hepcidine dans la régulation du fer



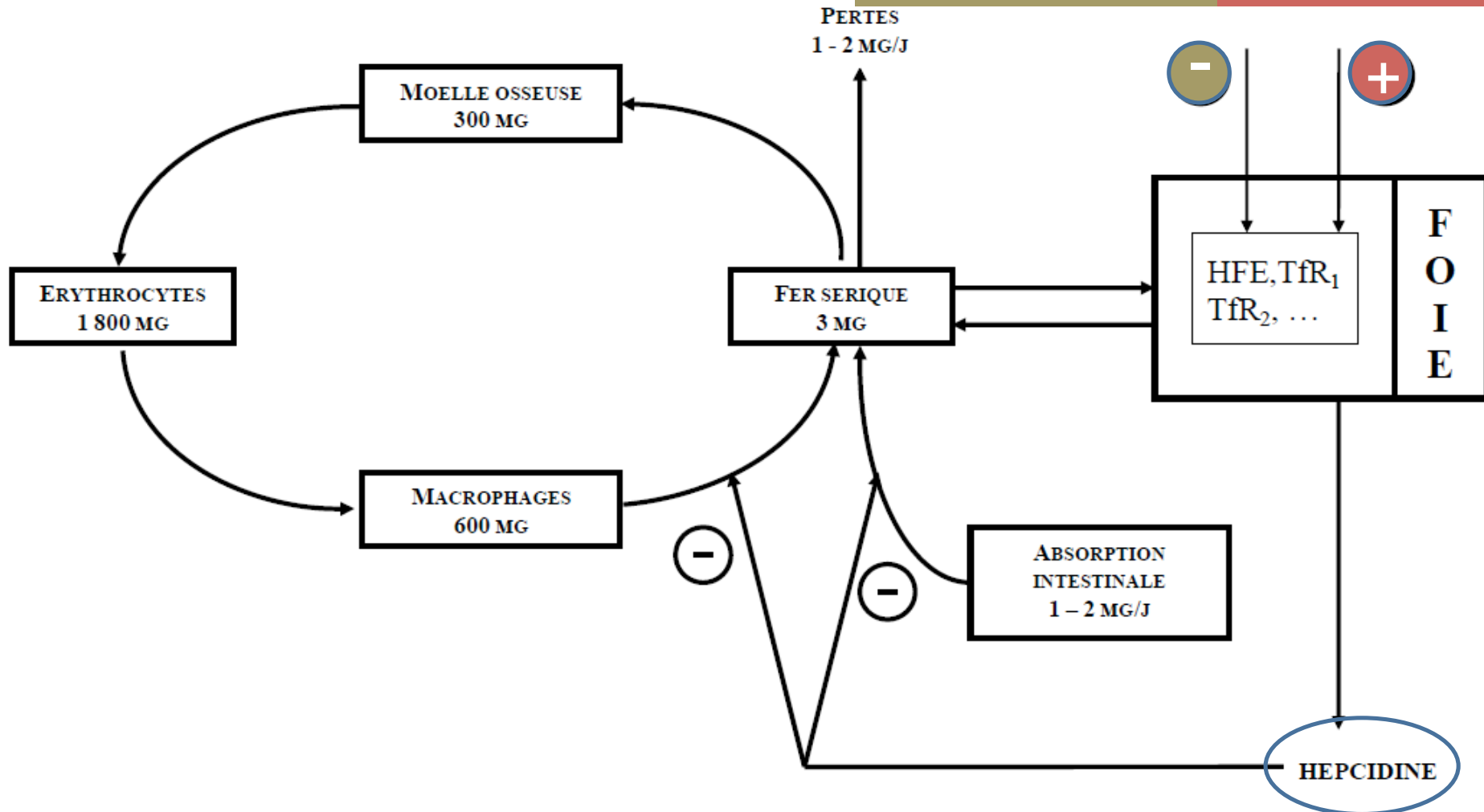
Dégradation de la ferroportine par fixation de l'hepcidine et internalisation



Régulation de l'homéostasie du fer

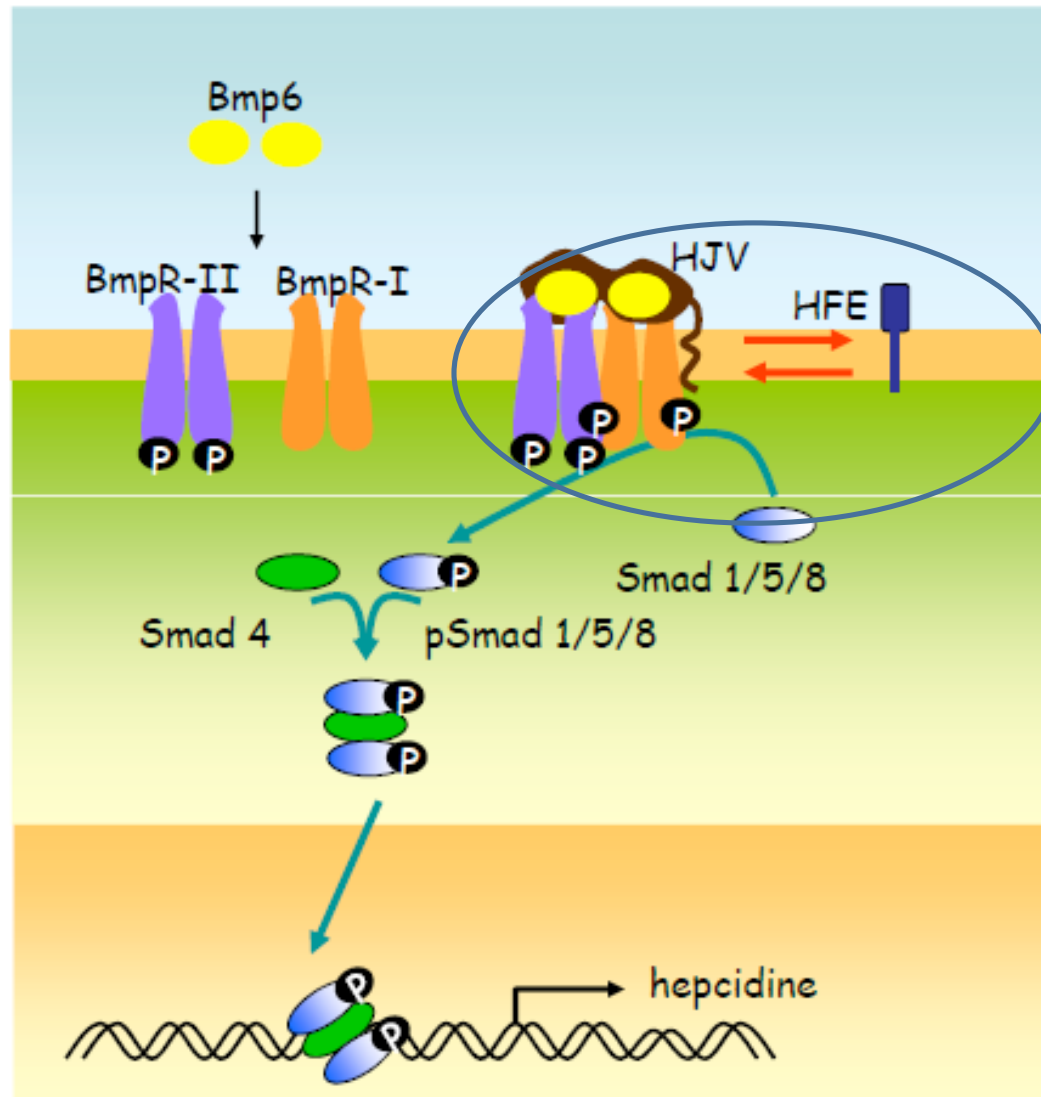
- Carence en fer
- Hypoxie
- Besoin érythropièse
- Dysérythropoïèse

- Inflammation
- Surcharge en fer



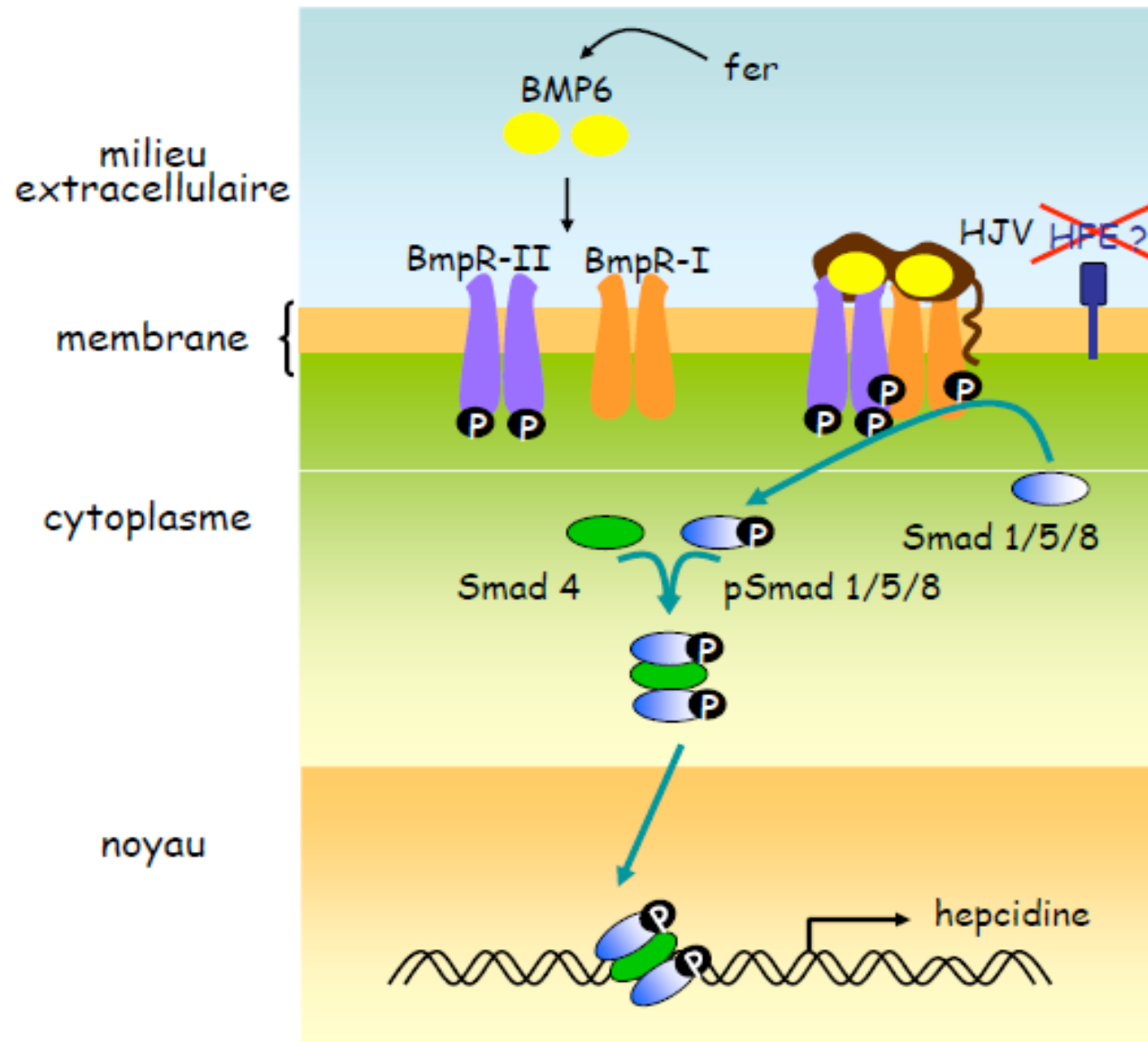
D'après C. Koehl

HFE est impliqué dans la voie de signalisation des BMP-Smad dans l'hépatocyte et l'expression de l'hepcidine



D'après Kautz et al. INSERM U563 Toulouse

Voie de signalisation des BMP-Smad dans l'hépatocyte et expression de l'hepcidine



Délétion *Hfe* => surcharge intrahépatique

Vujic-Spasic *et al.*, Blood, 2007

Vujic-Spasic *et al.*, Cell Metab, 2008

Wang *et al.*, Cell Metab, 2005

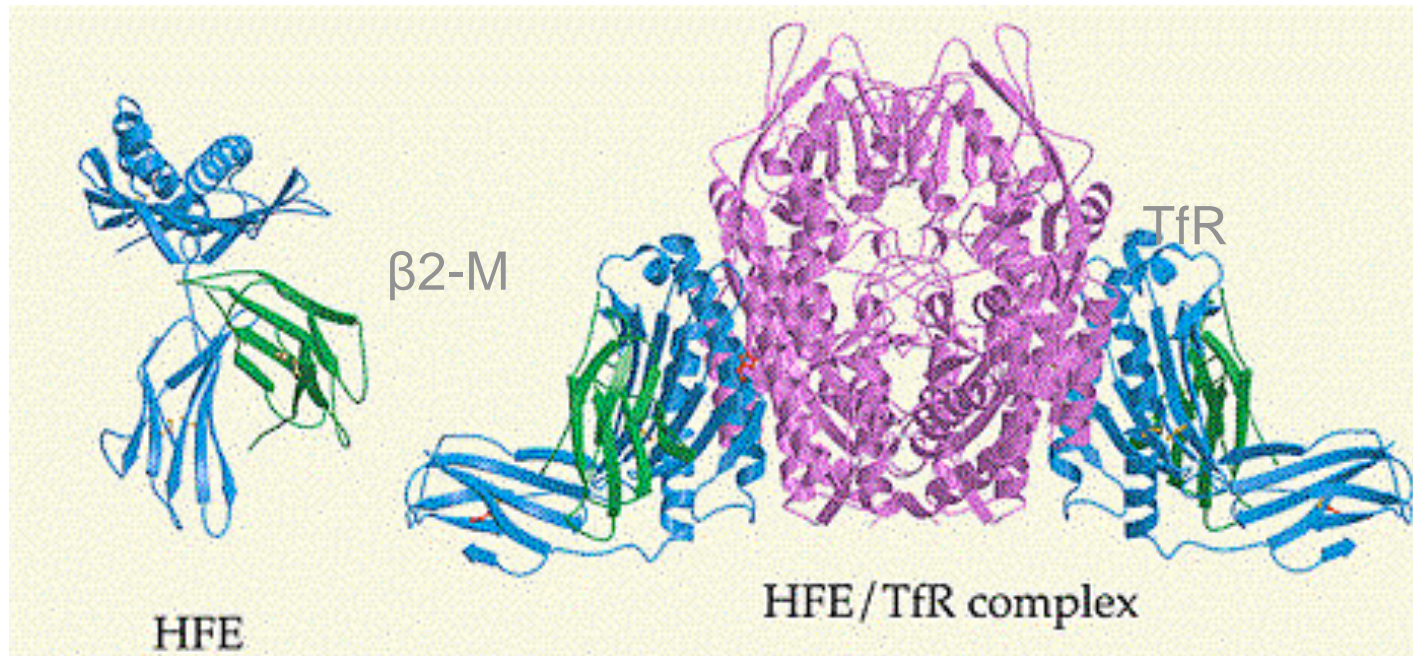
Pigeon *et al.*, JBC, 2001

Niederkofler *et al.*, JCI, 2005

Kautz, Meynard *et al.*, Blood, 2008

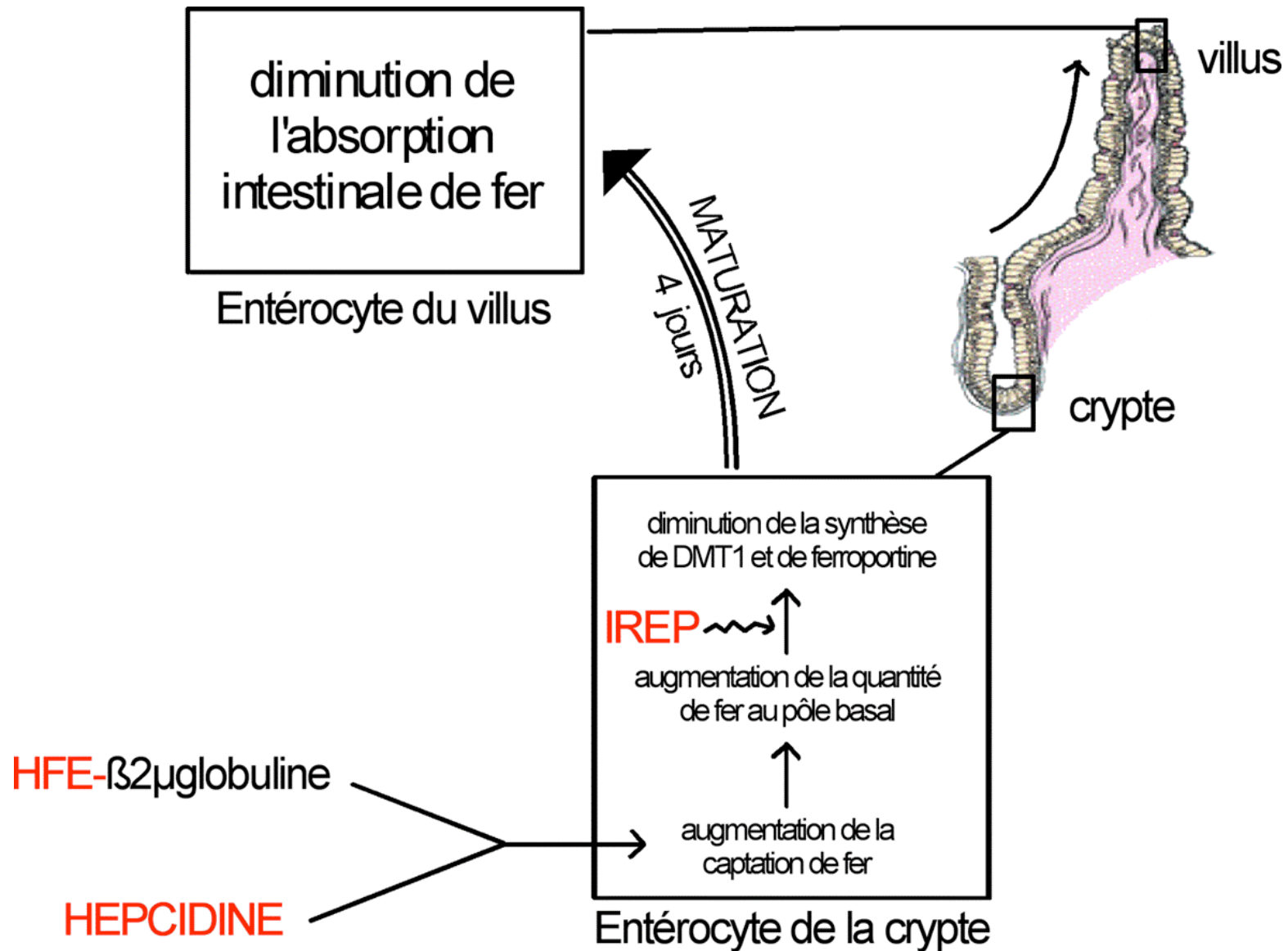
Meynard, Kautz *et al.*, Nat Genet, 2009

Le complexe HFE- β 2microglobuline



- Rôle défini grâce aux modèles animaux et à l'étude génétique de patients atteints d'hémochromatose
- Se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) et augmente la captation du fer

Régulation absorption intestinale du fer



L'hepcidine en résumé

- **Un régulateur de l'homéostasie du fer**, adaptant l'absorption et la localisation cellulaire du fer aux besoins
- **Hyperproduction d'hepcidine en réponse à l'inflammation** ⇒ *anémies inflammatoires*
- **Absence de production appropriée d'hepcidine:**
 - ⇒ *hyperabsorption dérégulée du fer dans duodénum*
 - ⇒ *surcharge en fer des hémochromatoses héréditaires*
- **Blocage inapproprié de production de l'hepcidine:**
 - ⇒ *aggravation de la surcharge en fer dans les anémies chroniques par insuffisance et (ou) destruction accélérée des GR.*

Métabolisme du fer en résumé

- **La constance du capital en fer d'un organisme normal** (recyclage quasi-total)
- **Le maintien à peu près constant de la concentration du fer plasmatique** en relation avec un **compartiment de réserve environ 1000 fois plus important**
- **La régulation portant uniquement sur l'absorption**, tout atome de fer apporté en supplément va rester dans l'organisme : ***caractère inexorable de la surcharge***
- **Les besoins physiologiques sont couverts *a minima*** par une alimentation normale, mais risque si saignement, grossesse, sous-alimentation
- **Rôle clé de l'hepcidine**, partiellement élucidé, offrant des **perspectives thérapeutiques**: anémie inflammatoire, hémochromatose

Sommaire

1. Métabolisme du fer:

- Fer dans l'organisme
- Absorption duodénale du fer
- Fer et cellules cibles
- Régulation du fer

2. Surcharges en fer:

- Etiologies
- Surcharges héréditaires

3. Hémochromatose HFE:

- Stades évolutifs
- Diagnostic
- Traitement
- Dépistage

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DU METABOLISME DU FER

- Etat carenciel ou **hyposidérose**:
→ ***anémies ferriprives***
- Surcharge ou **hypersidérose**:
→ ***surcharges en fer, hémochromatoses***
- Déviation du métabolisme normal:
 - ***anémies inflammatoires***
 - ***cancers***
 - ***maladies neurodégénératives...***

SURCHARGE EN FER OU HYPERSIDEROSE

- **Hypersidéroses = balance positive**
- **Mécanismes:**
 - **Hyperabsorption intestinale, défaut hepcidine:**
→ *hémochromatose génétique*
 - **Apport excessif:**
→ *transfusions sanguines...*
 - **Divers**
- **Causes:**
 - **Défauts génétiques primitifs ou associés**
 - **Surcharges en fer secondaires**

Causes des surcharges chroniques en fer

- **Surcharges héréditaires généralisées**

(hétérogénéité génique et allélique) :

- Mutations du gène HFE
- Mutations géniques non liées à HFE

- **Surcharges secondaires d'origine génétique:**

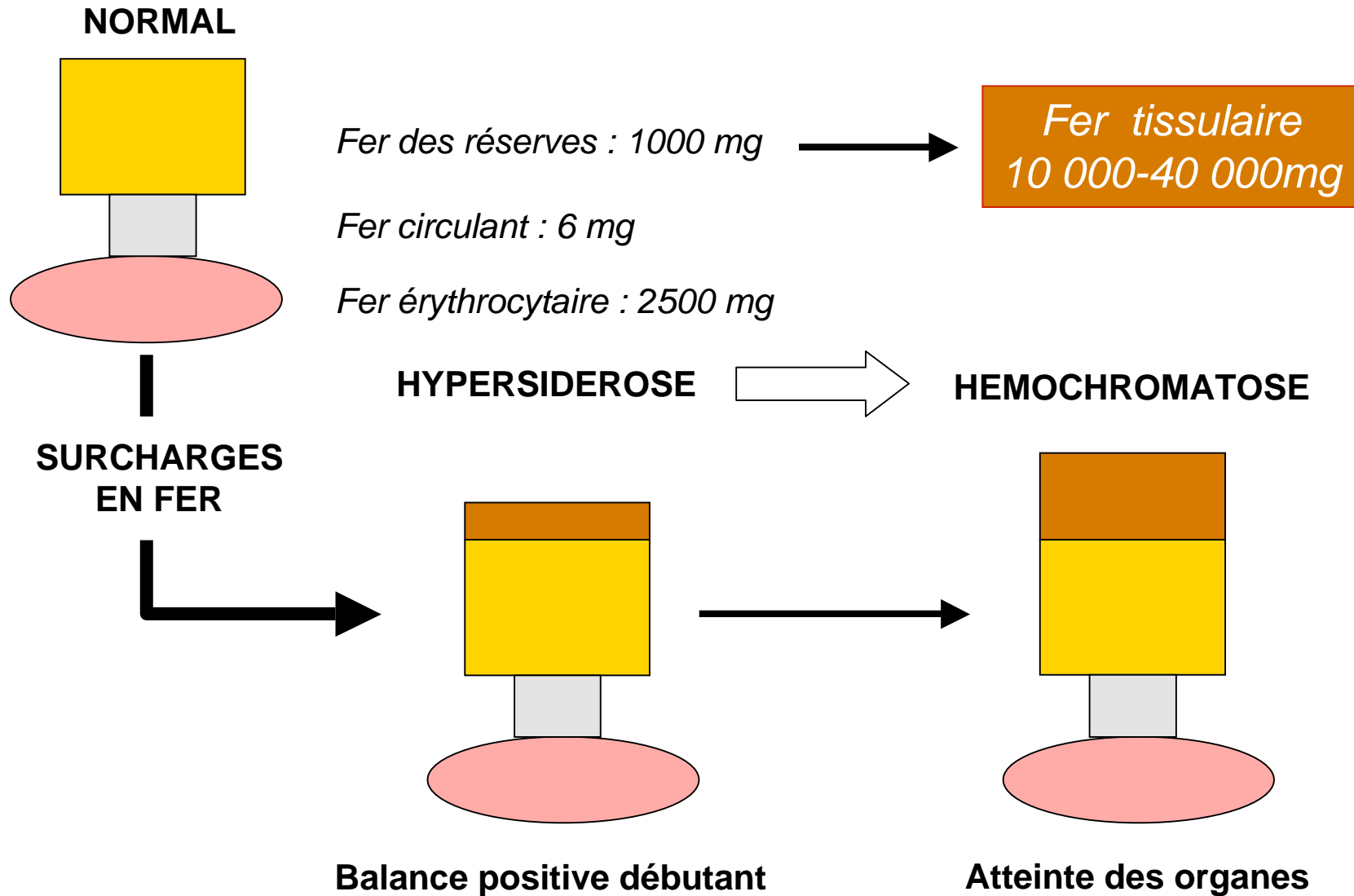
- Porphyrie cutanée tardive
- Acéruloplasminémie
- Atransferrinémie...



- **Surcharges secondaires associées:**

- Apports exogènes de fer
- Hémolyses chroniques, anémies sidéroblastiques
- Hépatite C, Hépatosidérose dysmétabolique

EVOLUTION DE L'HYPERSIDEROSE



Historique de l'hémochromatose héréditaire

1865: 1er cas décrit

1889: Von Recklinghausen propose « hémochromatose »

1970: maladie génétique

1989: création de l'AHF

1996: découverte du gène HFE1

2001: découverte de l'hepcidine: diminue le fer

2004: rôle du couple hepcidine-ferroportine

2008: interactions hepcidine-HFE-1, expression surcharge

...

Gènes codant pour les protéines du fer



Hémochromatoses héréditaires

Les formes adultes

Autosomiques récessives

Autosomique dominante

Type I *HFE*

Type 3 *TfR2*

Type 4 *SLC40A1* (ferroportine)

Les formes juvéniles Avant 30 ans

Type 2A *HJV*

Type 2B *HAMP*

Autosomiques récessives

Génétique de l'hémochromatose en France

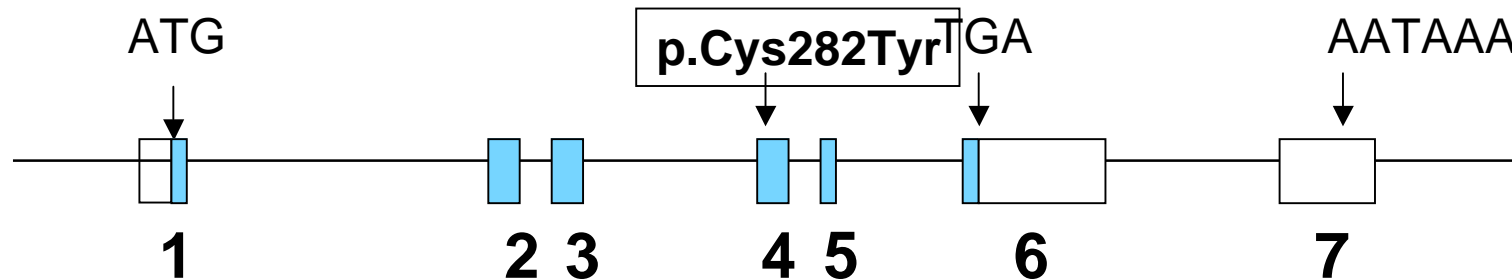
- Mutations gène *HFE* (type 1):
 - 85% des malades homozygotes C282Y
 - 2-5% homozygotie H63D
 - 2-5% des malades hétérozygotes composites C282Y+H63D

⇒ **Dépistage de masse**
- Autres mutations très rares et souvent graves:
 - Type 2A gène *HJV* de l'hémojuveline
 - Type 2B gène *HAMP* de l'hepcidine
 - Type 3 gène *TFR2* du récepteur 2 de la transferrine
 - Type 4 gène *SLC40A1* de la ferroportine

⇒ **Pas de dépistage de masse**

HEMOCHROMATOSE de Type I (HFE C282Y +/-)

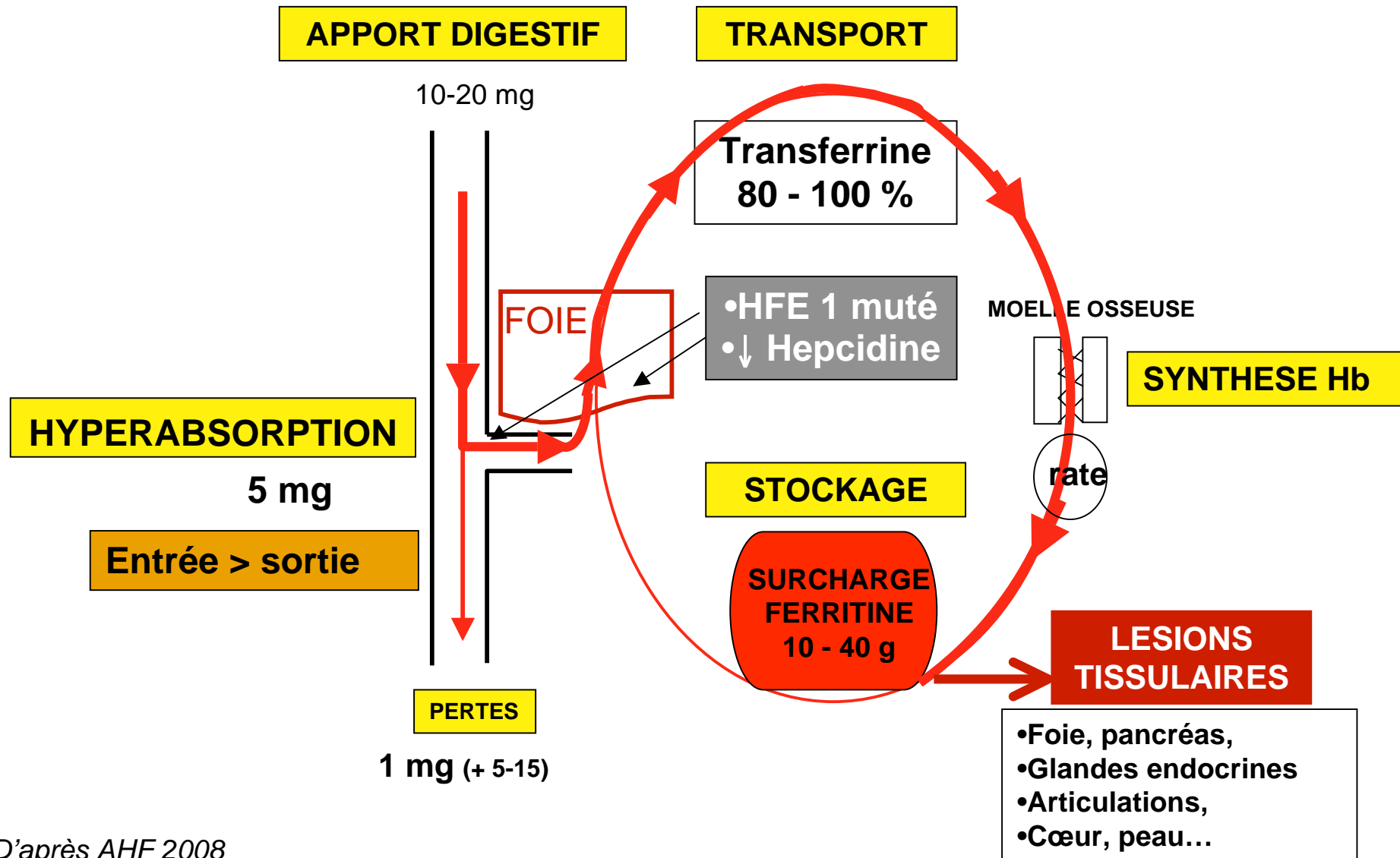
- **Gène *HFE*** (Feder et al.1996)



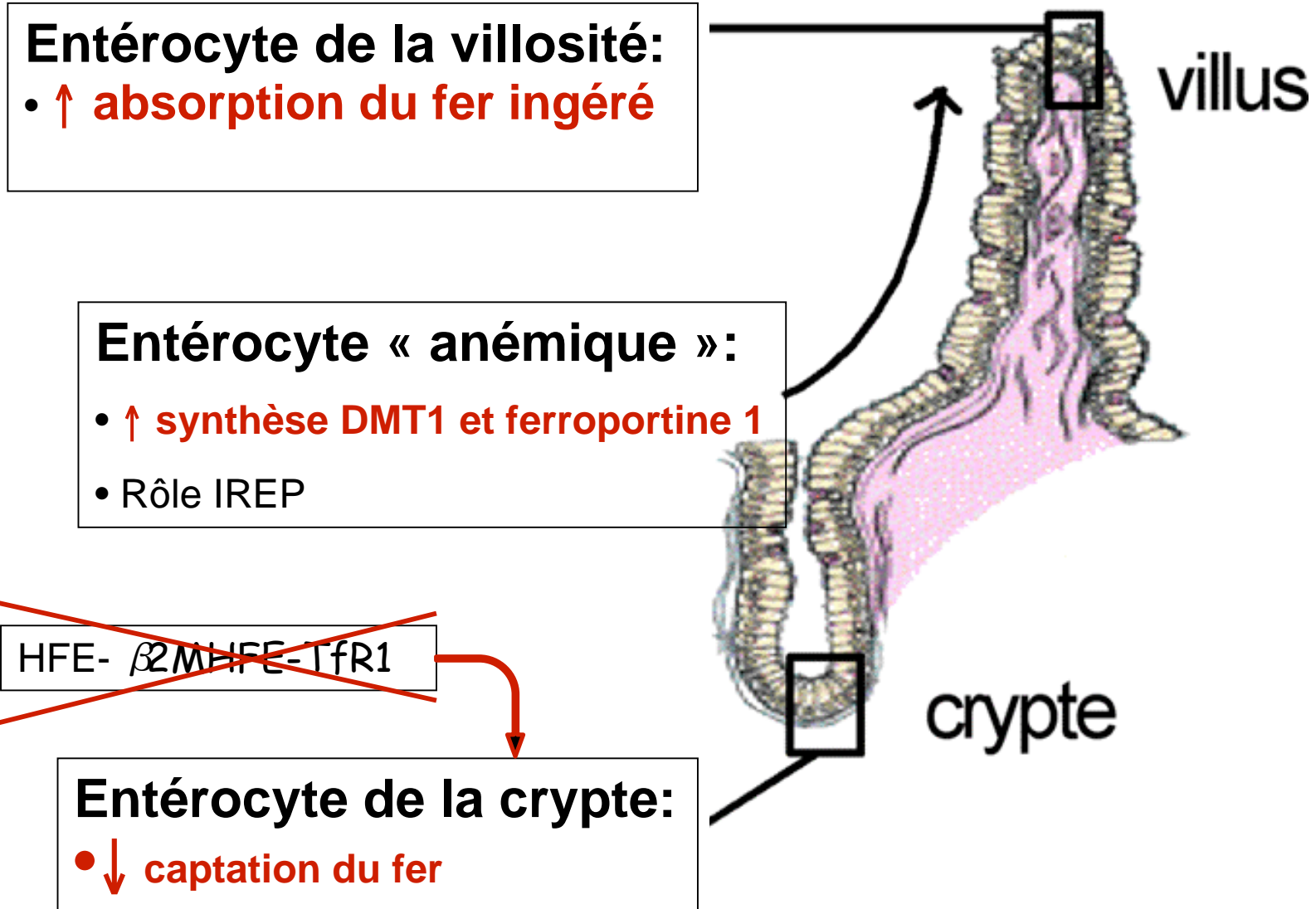
- **Chromosome 6 en 6p.22.2**

MECANISME HEMOCHROMATOSE GENETIQUE HFE1

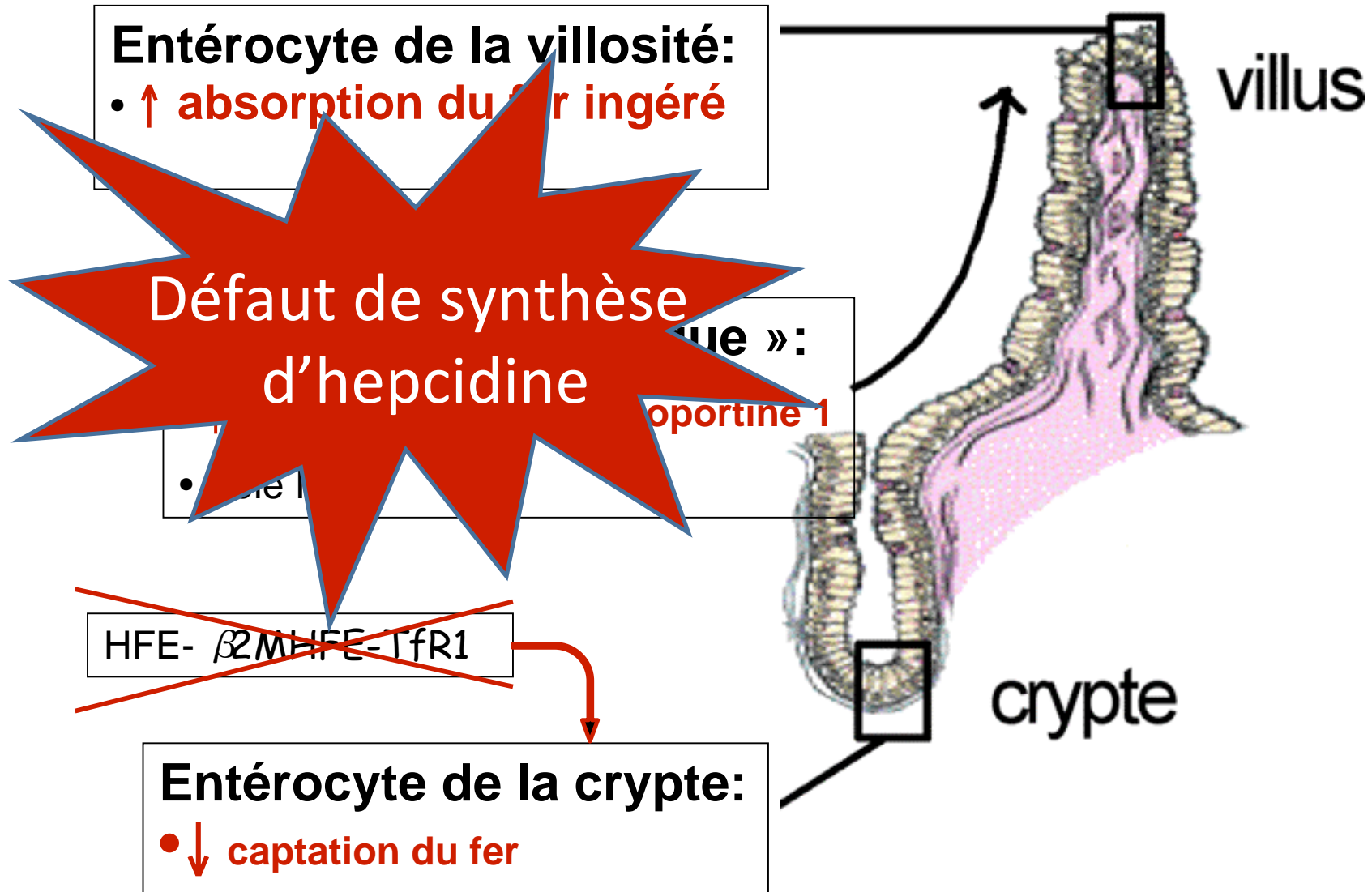
(ABSENCE D'HEPCIDINE malgré la mutation C282Y du gène HFE)



Conséquences de la perte de fonctionnalité de HFE sur l'absorption intestinale du fer

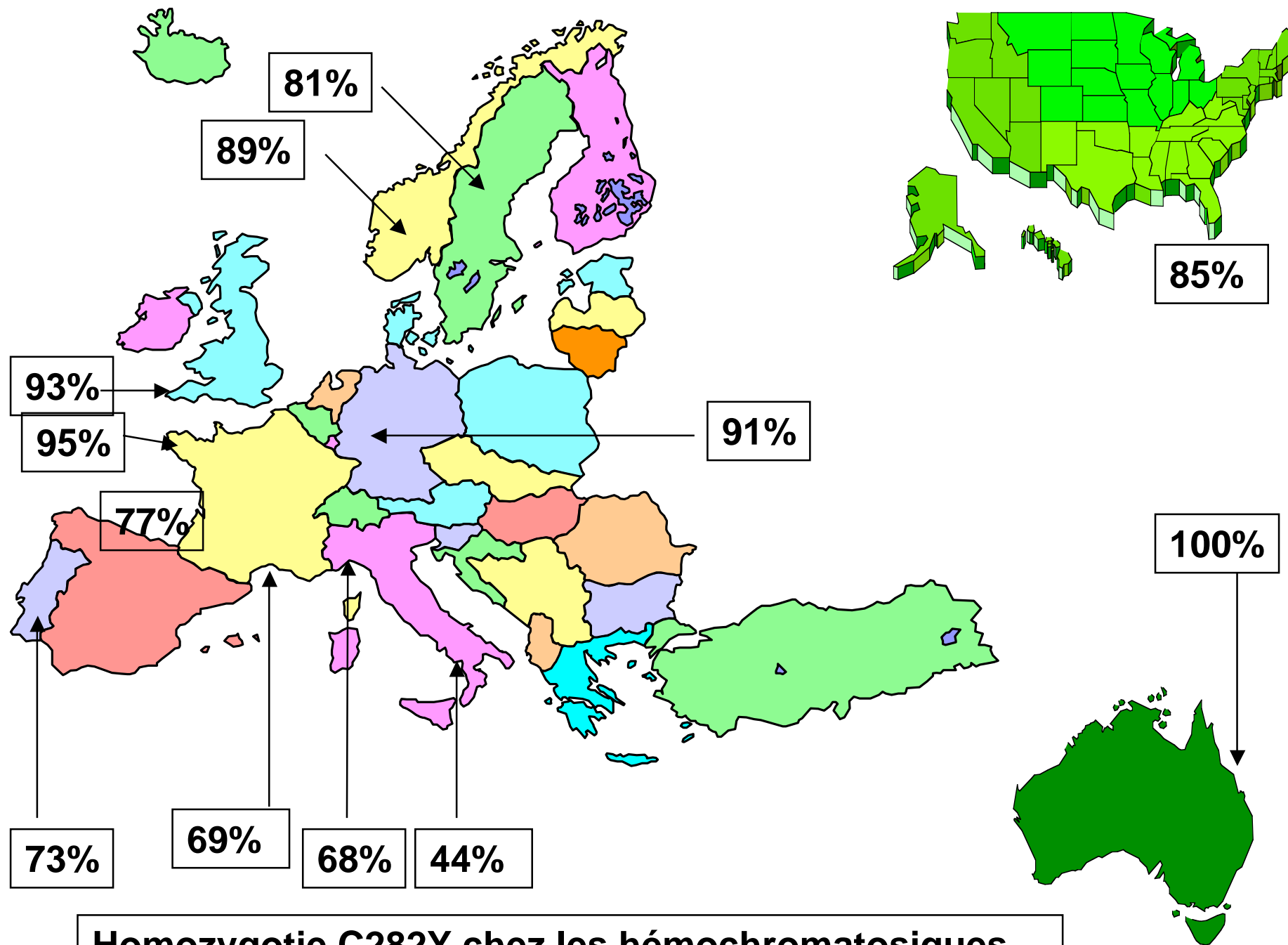


Conséquences de la perte de fonctionnalité de HFE sur l'absorption intestinale du fer



L'HEMOCHROMATOSE de Type I (HFE)

- Maladie héréditaire monogénique
- Transmission autosomique récessive
- Fréquence mutation 3-5‰ en Europe du nord
- Hyperabsorption du fer → surcharge généralisée
- **Trois phases :**
 - **Phase de latence**
 - **Expression biologique:**
 - ↑ CsTf transitoire puis permanente
 - ↑ Ferritine progressive
 - **Maladie clinique 30 - 40 ans chez l'homme**



Homozygotie C282Y chez les hémochromatosiques

D'après Jouanolle A.M., Rennes

Dépistage population générale

Auteur	An	Pays	Nb de Sujets	Mutation C282Y			
				+/+		+/-	
Adam	2002	USA , Canada	20130	62	0,3%		
Adam	2005	USA , Canada	99711	299	0,3%		
Sanchez	2003	Espagne	5370	8	0,1%		
Olynyk	1999	Australie	3011	16	0,5%	359	11,9%
Burt	1998	Grande Bretagne	1064	5	0,5%	121	11,4%
Aiguillar Martinez	2001	Sud de la France	503	1	0,2%	35	7,0%
Pietrapertosa	2003	Sud de l'Italie	500	0	0,0%	15	3,0%
Jezequel	1998	Bretagne	254	2	0,8%	35	13,8%

Dépistage malades chroniques

Auteur	An	Pays	Nb de Sujets	Mutation C282Y			
				+/+	0,9%	+/-	
de Korwin	2006	France	108	1	0,9%	2	1,9%
Cadet	2003	Amiens	410	21	5,1%	47	11,5%
Hallsall	2003	Norvege	512	2	0,4%	60	11,7%
Florkowski	1999	Nouvelle Zelande	230	2	0,9%	17	7,4%
Ellervik	2001	Copenhague	716	9	1,3%	67	9,4%
Moirand	1999	France	531	278	52,35%	34	6,4%

Dépistage CsTf et ferritinémie élevés

			Mutation C282Y			
			+/+		+/-	
Auteur	An	Nb de				
de Korwin	2006	618	1	0,2%	1	0,2%
Mura	1999	410	2	0,5%	50	12,2%
Hagen	2002	51575	248	0,5%		
Burt	1998	1064	3	0,3%	3	0,3%

Hyperferritinémies à saturation élevée

- Cytolyse
- Ethylisme chronique
- Hémochromatose liée au gène HFE
- Autres types d'hémochromatose
- Transfusions massives et dysérythropoïèse

Evolution naturelle sur 12 ans des marqueurs du fer Hémochromatose HFE C282Y (Australie)

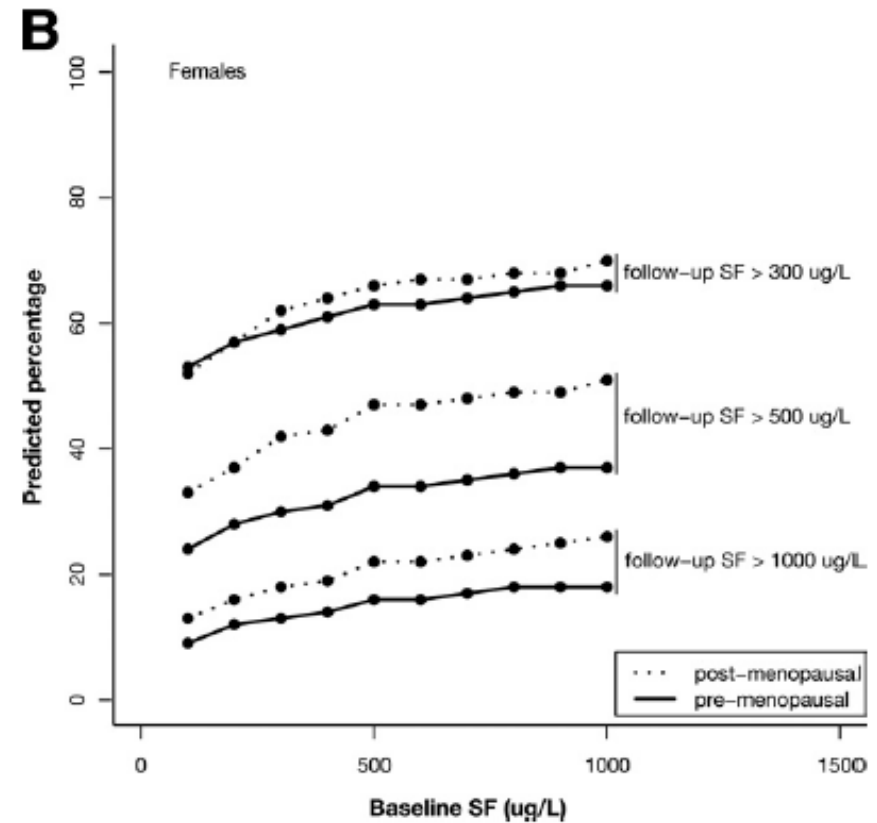
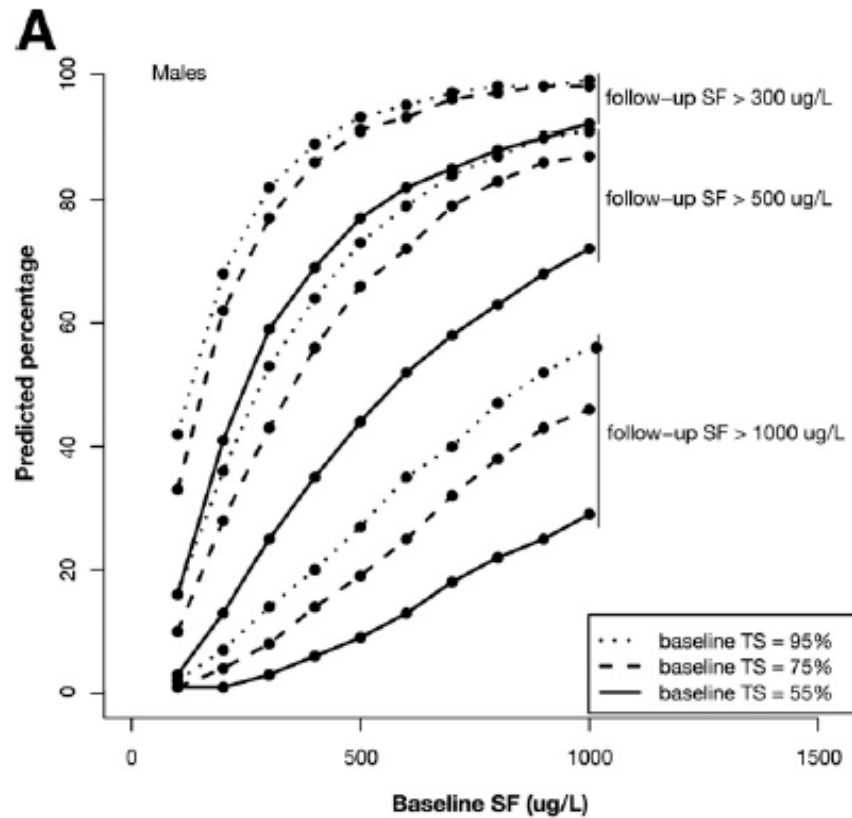
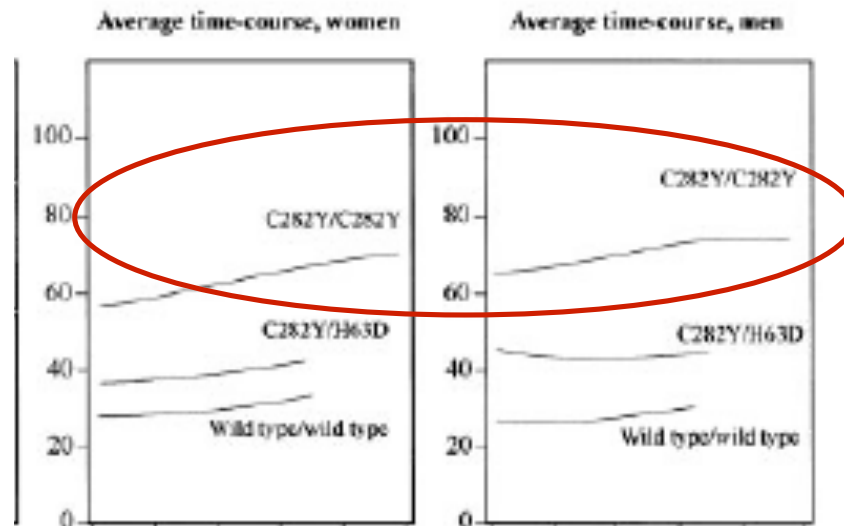


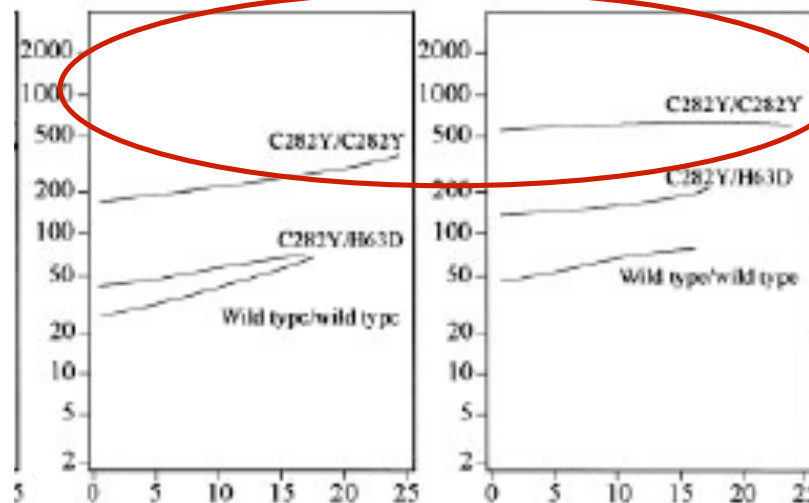
Figure 3. Predicted probabilities that serum ferritin (SF) at follow-up exceeds each of 3 clinically relevant thresholds (300 $\mu\text{g/L}$, 500 $\mu\text{g/L}$, 1000 $\mu\text{g/L}$) given the value of baseline SF for untreated C282Y homozygotes. *Panel A* is for males stratified by baseline transferrin saturation (TS). *Panel B* is for females stratified by menopausal status at baseline.

Variations au cours du temps de la saturation de la Tf et de la ferritinémie en fonction des mutations HFE

Saturation
Transferrine (%)



Ferritinémie (mcg/l)



Durée de suivi (années)

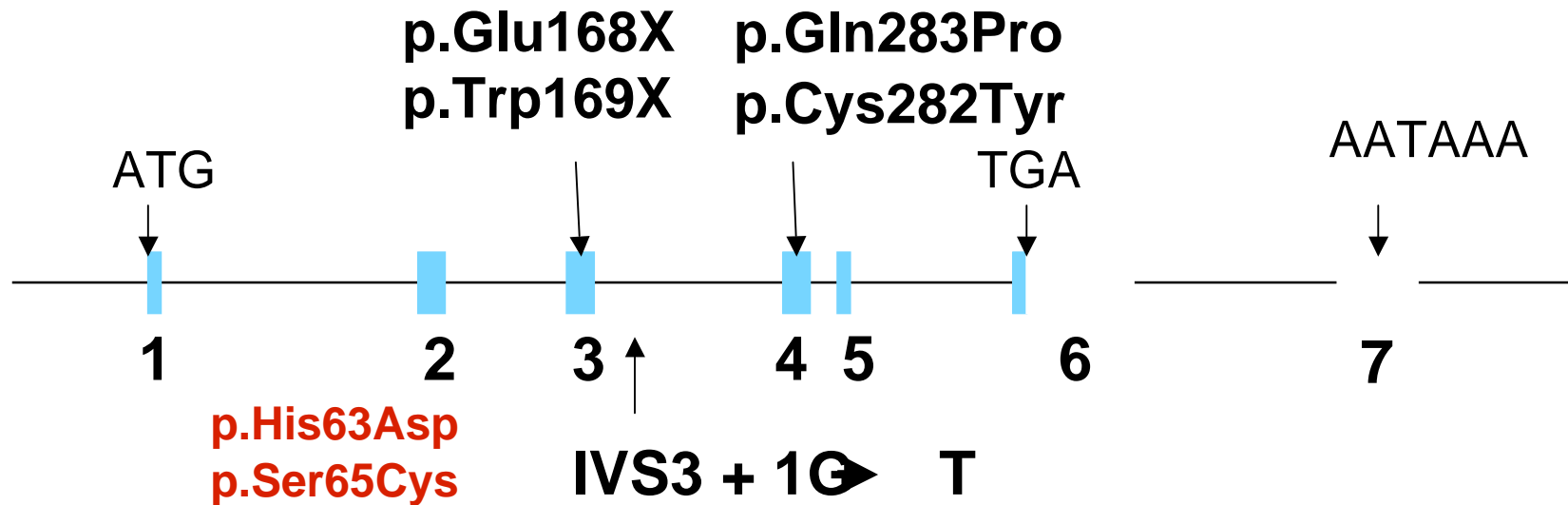
Pénétrance (faible)
maladie estimée à
5% à 64 ans pour
C282Y

**ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS C282Y +/-
DE PLUS DE 30 ANS EN France (2006)
(Extrapolation registre Languedoc Roussillon)**

	France (blancs)	France (tous)
Allele frequence (C282Y +/-)	0,045	0,045
Population totale > 30 ans	43 158 095	43 158 095
White 85%	36 684 38	43 158 095
q2	0,002025	0,002025
Nbre attendu de C282Y +/-	74 286	87 395

	Nbre malades (blancs)	Nbre malades (total)
Pénétrance 10 %	7 429	8 740
Pénétrance 30 %	22 286	26 218
Pénétrance 50 %	37 143	43 696

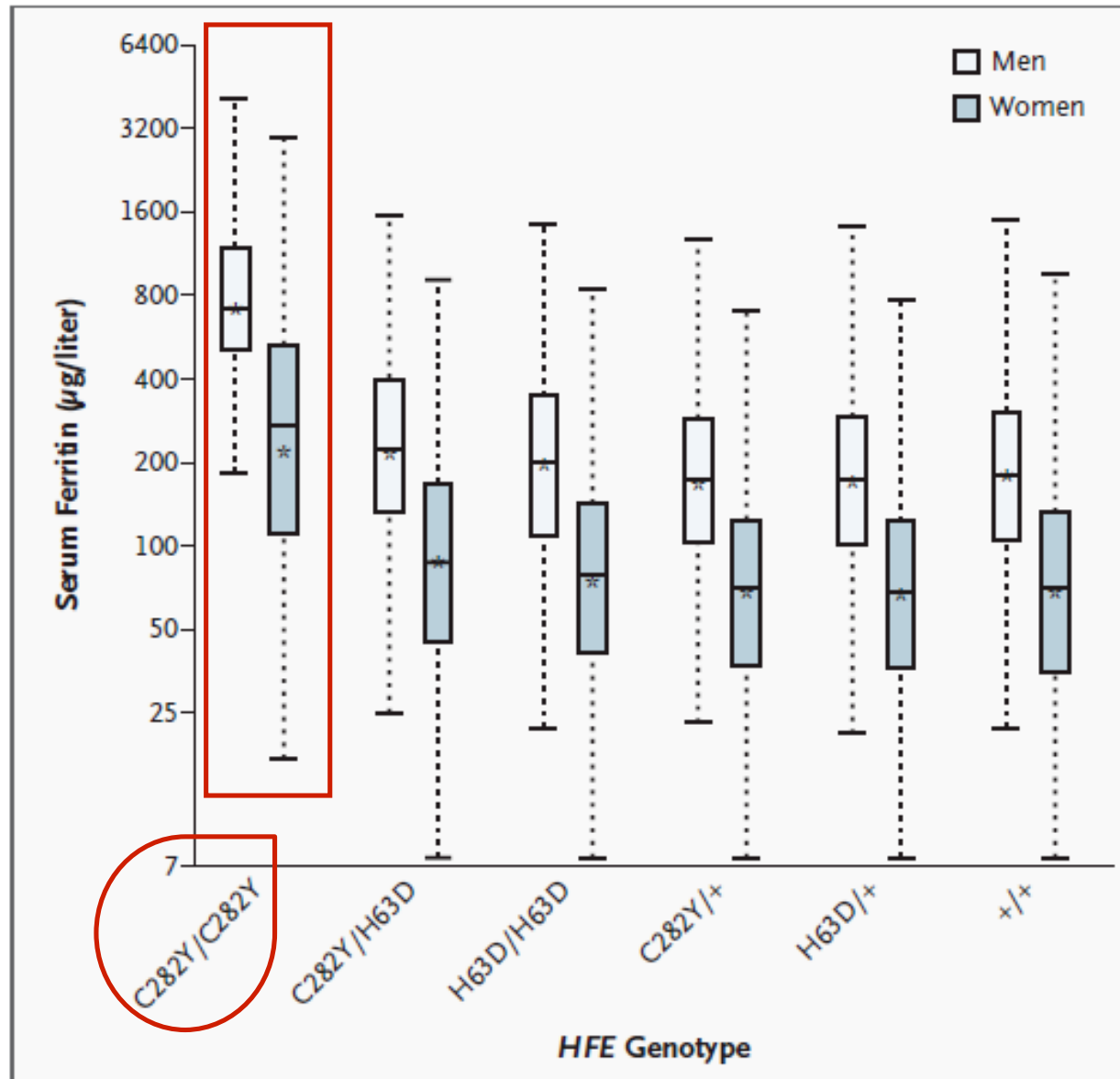
Autres mutations de HFE1



- E168X (1,16%) et W169X (0,2%) – Nord de l'Italie

- mutations privées

Ferritinémie en fonction du type de mutation HFE (Amérique du nord)



Polymorphismes de HFE1

- **p.His63Asp (H63D):**

- Exclusive de p.Cys282Tyr

- Fréquence : 16 %

- C282Y/H63D: 2,5%

- Susceptibilité à la surcharge en fer

- Surcharge en fer < homozygotes p.Cys282Tyr

~~Hémochromatose type I~~

- **p.Ser65Cys (S65C) :**

- Fréquence : 3,3 %

- p.Cys282Y / p.Ser65Cys : données ?

Sommaire

1. Métabolisme du fer:

- Fer dans l'organisme
- Absorption duodénale du fer
- Fer et cellules cibles
- Régulation du fer

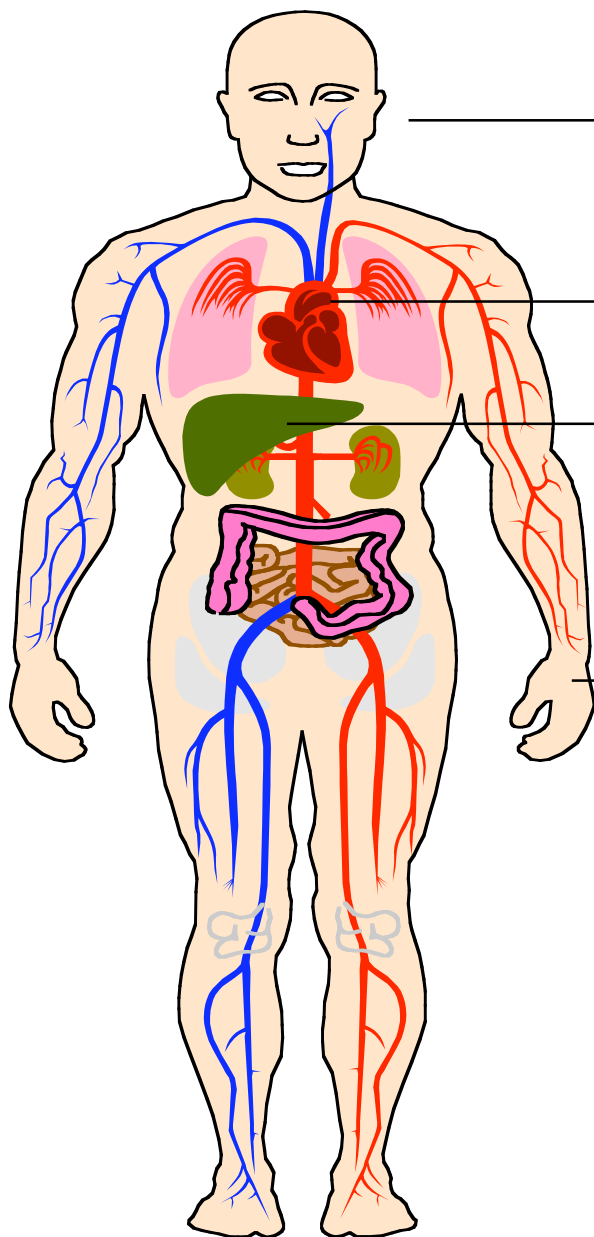
2. Surcharges en fer:

- Etiologies
- Surcharges héréditaires

3. Hémochromatose HFE:

- Stades évolutifs
- Diagnostic
- Traitement
- Dépistage

HEMOCHROMATOSE : TABLEAU CLINIQUE



→ **Mélanodermie**

→ **Cardiopathie**

→ **Cirrhose** → **Hépatocarcinome**

→ **Arthralgies**



Atteintes endocriniennes
 multiples: diabète...

HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

Le diagnostic doit être fait précocement

chez un homme (30 ans) ou une femme (35 ans)

« trop jeune pour avoir »

- une fatigue chronique
- des troubles sexuels (érection, libido, aménorrhée)
- des douleurs articulaires (poignée de main douloureuse, chevilles, genoux ...)
- un essoufflement, une arythmie cardiaque
- transaminases et glycémie augmentées

Expression variable des surcharges en fer

- **Facteurs génétiques:**
 - Pénétrance variable
 - Mutations associées (composites...)
- **Excès de fer d'expression variable:**
 - Type de mutation
 - Expression retardée chez la femme ou le donneur de sang
- **Facteurs environnementaux:**
 - Alcool
 - Virus
 - hépatotropes...

Hémochromatose C282Y +/-

5 phases d'évolution

0. Asymptomatique et inapparente

- Mutation génétique C282Y

1. Asymptomatique, avec élévation saturation transferrine

- CS-Tf > 45-50%

2. Asymptomatique avec élévation ferritinémie :

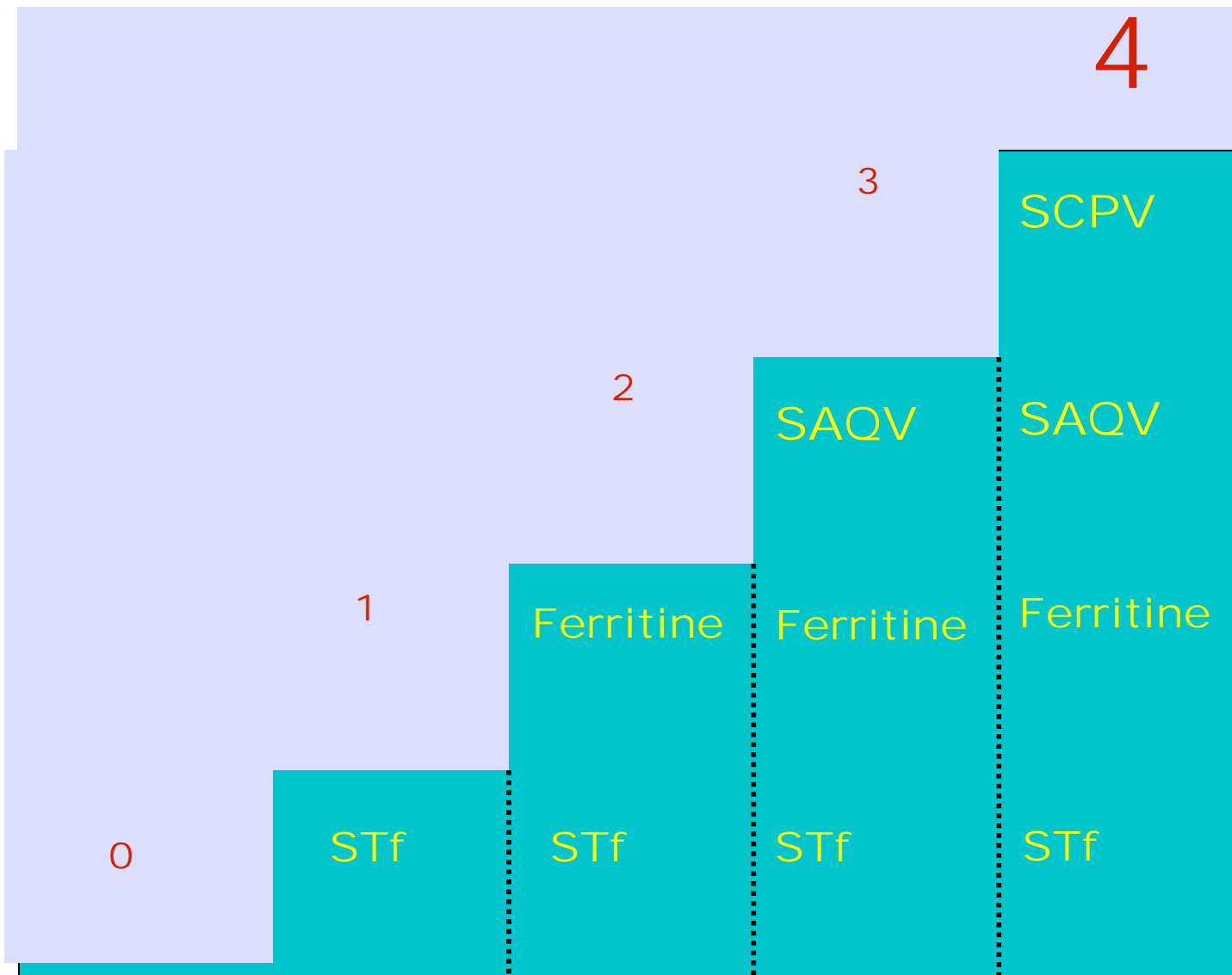
- CS-Tf > 50%
- H: > 300 ng/ml, F: > 200 ng/ml

3. Symptomatique avec altération qualité de vie

- Effets délétères de la surcharge progressive en fer
- Symptômes d'appel, arthropathies

4. Compliquée avec lésions d'organes et risque vital

- Myocardiopathies: TR, insuffisance cardiaque
- Cirrhose, CHC
- Diabète insulino-dépendant



>45
%

>300 H

>200 F

Recommandations HAS 2005

D'après Jouanolle A.M., Rennes

DIAGNOSTIC HEMOCHROMATOSES

2 tests biologiques

	Normal	Hémochromatose
Saturation de la transferrine (*)	25 – 45 (%)	> 50
Ferritinémie	20 – 300 (ng/ml)	> 300

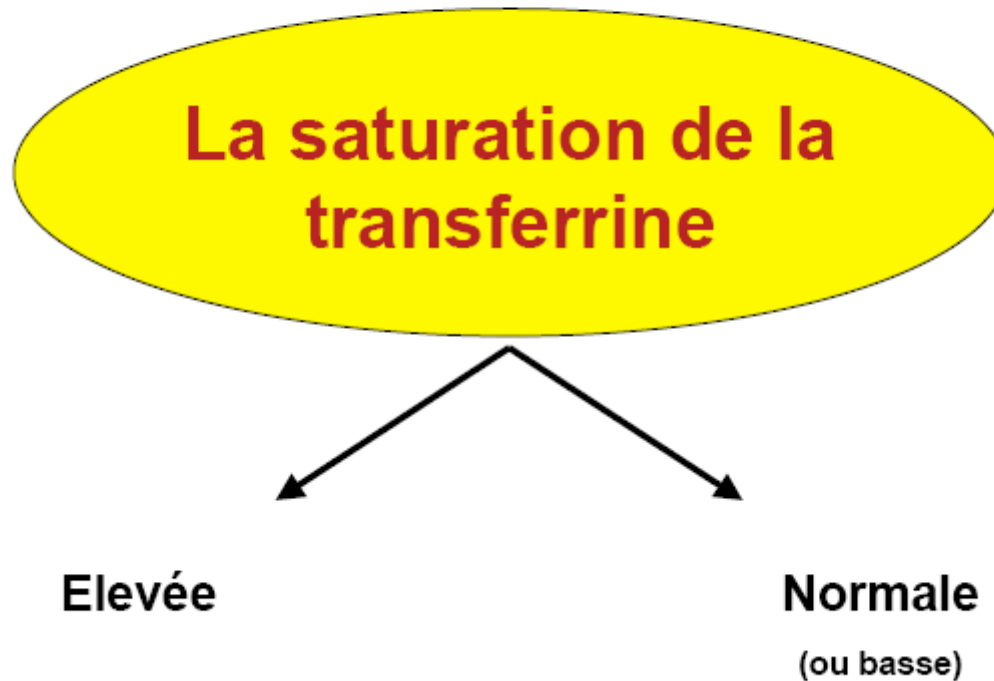
1 test génétique

gène HFE1 muté en C282Y homozygote (90%)

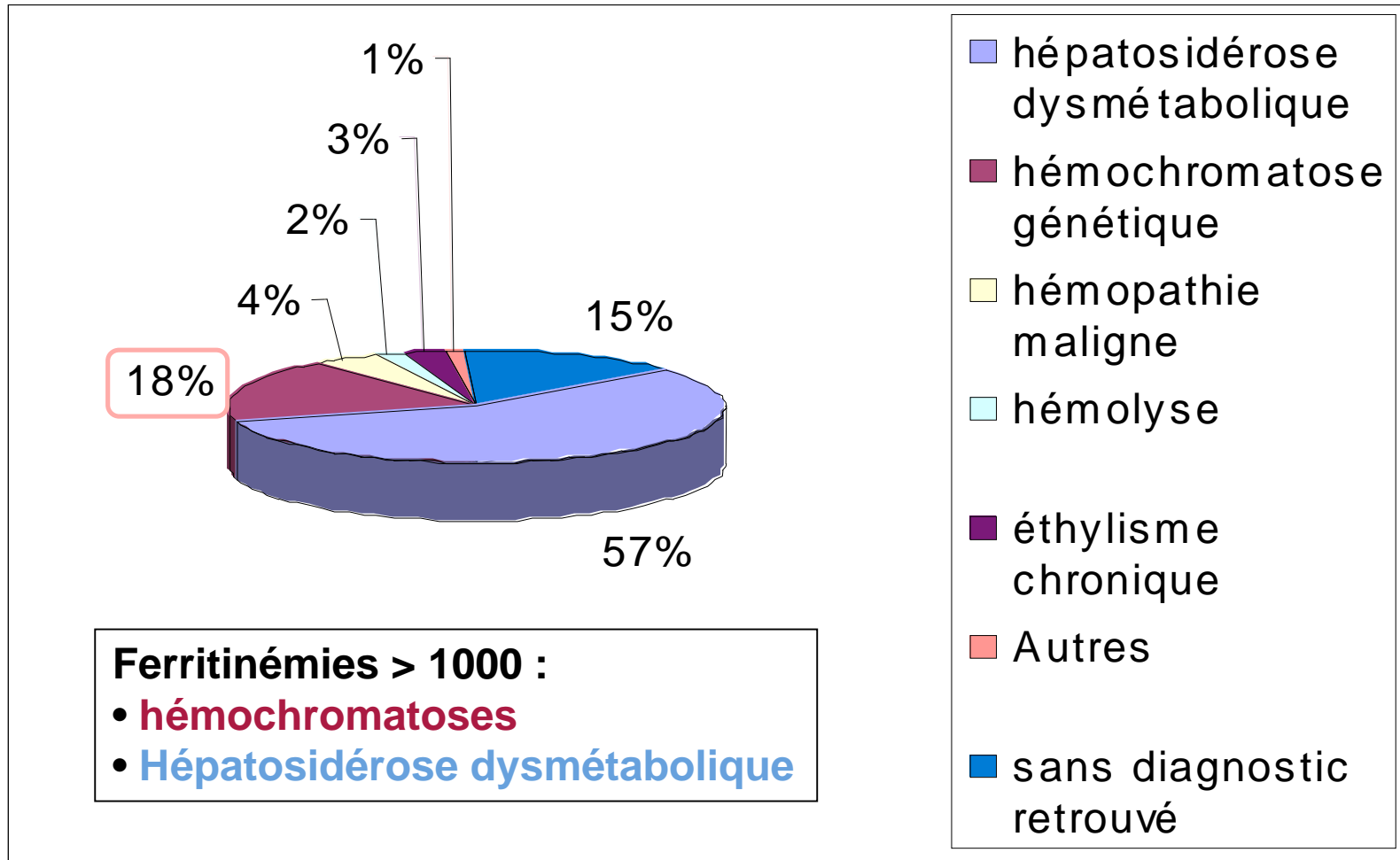
(*) B55 = 15 €

Hyperferritinémie

La clé du diagnostic

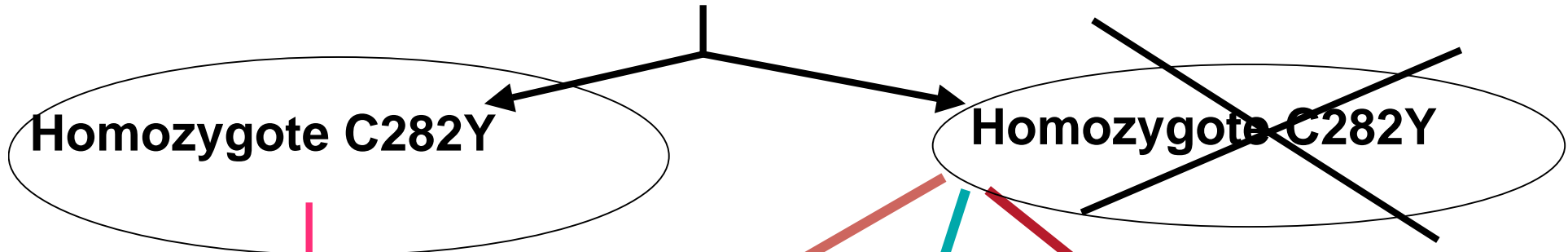


DIAGNOSTIQUE ÉTIOLOGIQUE DES HYPERFERRITINÉMIES ISOLÉES VUES EN MÉDECINE INTERNE.



DIAGNOSTIC

↑ Cs transferrine
Et/ou ↑ ferritine



HFE

Cs 45 - 65%

Cs > 65%

Cs normal, abaissé

Hétérozygotie composite HFE
Syndrome ferroportine
Syndrôme dysmétabolique

Type 2A ou 2B
Type 3 *TfR2*
Type 1 mutation?
Digénisme ?

Syndrôme ferroportine
Ft >1000 µg/L

Hyperferritinémies à saturation élevée : **Hémochromatose de type 1 (liée à HFE)**

Intérêts du dosage de la ferritine

- Quantification de la surcharge en fer
- Evaluation pronostique
- Valeur décisionnelle thérapeutique
- Suivi de l'efficacité du traitement

Bilan lésionnel des organes

Hépatique : transaminases, IRM, fibroscan

Osseux : radios, ostéodensitométrie (?)

Endocrinien : T3, T4, TSH,
cortisol,
testostérone

Cardiaque : échographie, IRM (?)

Diabète : glycémie, HbA1c

Evaluation pronostique

>1000 $\mu\text{g/l}$ \Rightarrow toxicité viscérale

<1000 $\mu\text{g/l}$

Ø HMG

ASAT = N

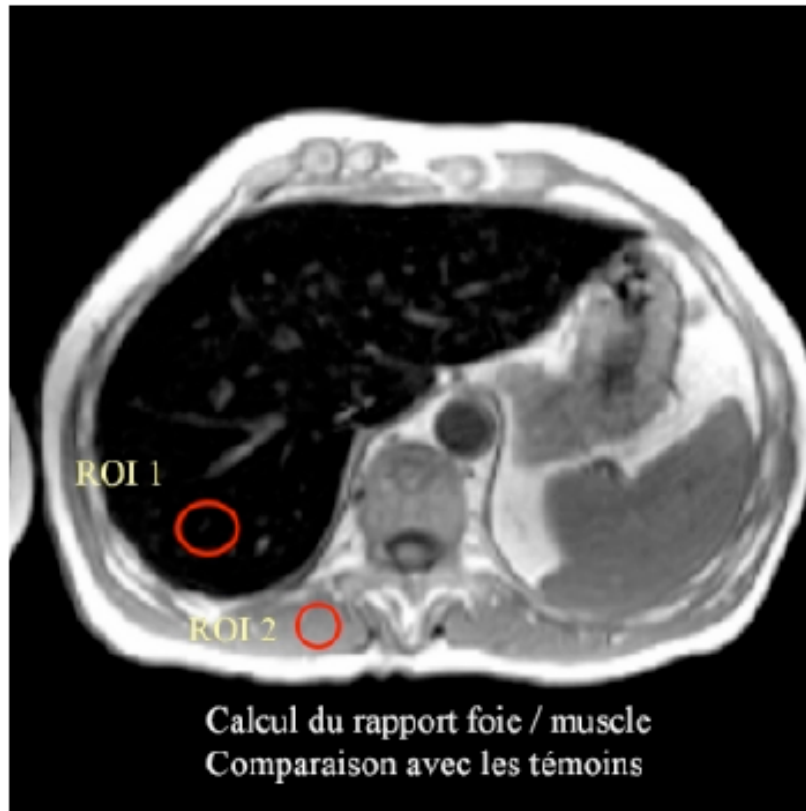


Pas de fibrose significative*

Pas de PBH*

* *Guyader et al, Gastroenterology 1998*

Quantification de la surcharge en fer



IRM



Concentration hépatique en fer
($\mu\text{mol/g}$)

CHF: N < 36 $\mu\text{mol/g}$

Index hépatique en fer = CHF/âge

- <2: faible surcharge
- >2 : surcharge importante

Biopsie hépatique rarement nécessaire

FREQUENCE Hémochromatose HFE C282Y

1 Français sur 300

(1 femme, 2 hommes)

Il y a donc:

- 200 000 « patients à risque », seuls 40 000 sont traités
- 160 000 risquent de s'aggraver tous les jours
- 20 % deviennent invalides ou meurent à 50-60 ans en fonction de la pénétrance (gravité due à l'âge, sexe, hépatites, alcool...)

Intérêt d'un diagnostic précoce, et d'un dépistage familial

HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

LE TRAITEMENT EST

Simple, peu coûteux, sûr, efficace

Les SAIGNEES (PHLEBOTOMIES)

retirent le fer contenu dans les globules rouges : 500 ml de sang contient 250 mg de fer ; les globules rouges se reforment en prenant 250 mg de fer en surcharge dans les organes.

° Première phase : éliminer la surcharge en fer

Pour 10 g de fer : 40 saignées (10 mois)

Pour 30 g de fer : 120 saignées (24 mois)

pour obtenir une ferritinémie \leq 50 ng/ml

° Deuxième phase : éviter la réaccumulation du fer

1 à 2 saignées par an

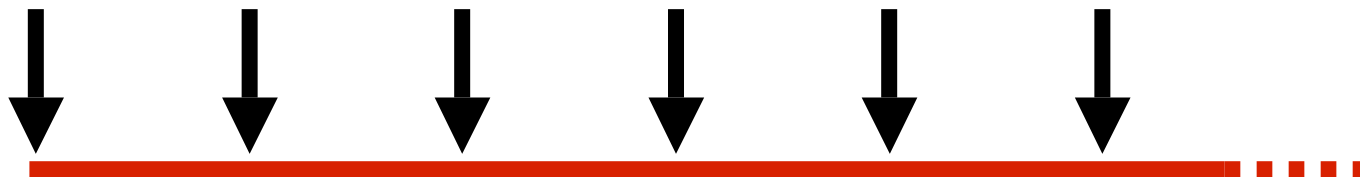
7ml/kg/semaine ($\geq 550\text{ml}$)

Objectif « attaque »



Objectif « entretien »

Ferritine ≤ 50

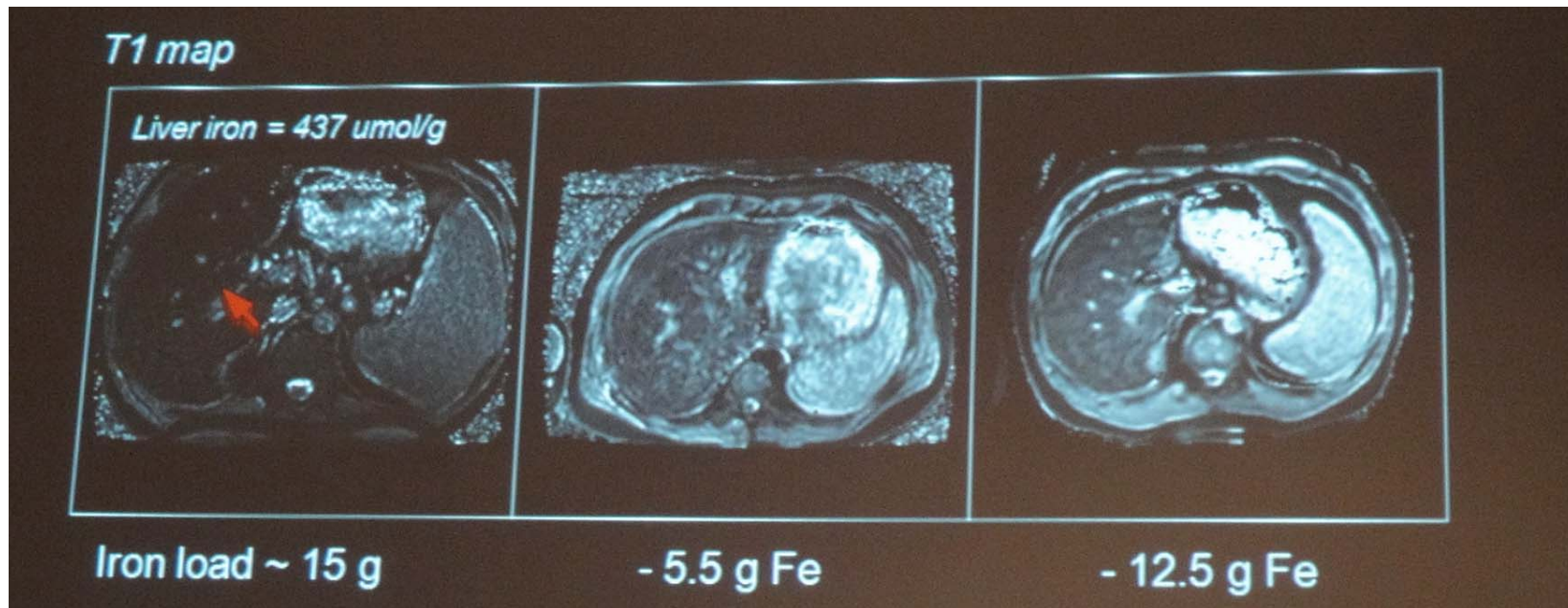


D'après Jouanolle A.M., Rennes

IRM hépatique

Evolution de la surcharge en fer après saignées

Jeune homme C282Y +/-



Hémochromatose génétique C282Y +/-

Dépistage

- **Moyens:**
 - CS-Tf et ferritinémie
 - **Confirmation génétique** : mutations HFE
 - **IRM hépatique**: quantification fer (alternative PBH)
- **Cibles:**
 - **Familial**: apparentés (1er degré) des probants (malades) identifiés
 - **Individuel**: symptômes d'appel (≥ 30 ans)
 - *Association Hémochromatose France*
 - **Dépistage systématique (population générale)** à l'étude (CS-Tf + C282Y): étude pilote régionale

Hémochromatose en résumé

- **Des anomalies génétiques d'expression variable**
- **Un dépistage qui s'organise: « patients à risque » à surveiller (surcharge en fer)**
- **Une maladie grave que l'on peut prévenir ou atténuer par les saignées**
- **Des signes d'appel à rechercher chez « les malades » avant qu'il ne soit trop tard...**
- **Des tests diagnostiques simples et remboursés: *SaTf*, *ferritinémie*, *test génétique (C282Y)***
- **Une recherche active avec des progrès diagnostiques et thérapeutiques en perspective (hepcidine)**



ASSOCIATION HEMOCHROMATOSE FRANCE

www.hemochromatose.fr

COMITE EXECUTIF

- **Président :**
 - Pr Henri MICHEL (Nîmes)
- **1er Vice-Président :**
 - C LAPIERRE
- **2ème Vice-Président :**
 - M POIVEY
- **Secrétaire :**
 - H ORIOL
- **Secrétaire-Adjoint :**
 - JP VERGNES
- **Trésorier :**
 - E DILIEN
- **Relations internationales :**
 - Dr Daniel SEIFER (St Cloud)

COMITE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE

- Pr Y. DEUGNIER (Rennes)
- Pr P. COUZIGOU (Bordeaux)
- Pr F. BLANC (Montpellier)
- Pr D. LARREY (Montpellier)
- Pr F. GALACTEROS (Paris, Henri Mondor)
- Dr J.M. FAURIEL (Charleville-Mézières)
- Pr J.D. de KORWIN (Nancy)
- Pr Ph. SOGNI (Paris)
- Dr P. MARTINEZ (Montpellier)



*Dans la vie faut pas s'en faire
y en faut assez du fer
Mais point trop n'en faut...*

de Korwin JD, ALS, 20-05-2010, Nancy