

Séance dédiée : « La route du fer »

PRÉSENTATION

Catherine BUFFET *

Cette séance est dédiée à des pathologies liées au fer, dont le métabolisme est caractérisé par une régulation fine permettant d'assurer les besoins vitaux tout en évitant une accumulation excessive dans les tissus. Sont abordées les connaissances les plus nouvelles sur ces maladies en particulier l'identification de nouvelles voies moléculaires et de nouveaux gènes.

La première communication concerne les **hémochromatoses génétiques**. En 1865, Trousseau a décrit le premier cas de cirrhose et hyperpigmentation cutanée sans faire le lien avec la surcharge en fer. Troisier décrit en 1871 le diabète bronzé, la cirrhose pigmentaire et la surcharge en fer des tissus. En 1889, Von Recklinghausen par la coloration de Perls met en évidence la présence de fer dans les tissus et parle d'hémochromatose. Royer de Véricourt décrit en 1935 un syndrome endocrinohépatocardiaque correspondant à l'hémochromatose juvénile.

La période récente a vu des progrès importants dans le domaine génétique. Marcel Simon de l'école de Rennes a démontré le caractère récessif de la transmission ainsi que le lien entre l'hémochromatose et l'AgHLA-A3, travail publié en 1977 dans le *New England Journal of Medicine*, et aussi en 1975 dans la nouvelle *Presse Médicale*. En 1996, Feder découvre la mutation C282Y la plus fréquente des hémochromatoses génétiques, qu'on appellera ultérieurement HFE1 lorsqu'on aura découvert HFE2, 3 et 4. En 2000-2001, deux équipes françaises, l'une rennaise dirigée par Christiane Guillouzo et l'autre équipe de l'institut Cochin de Gaël Nicolas et coll. montrent le rôle de l'hepcidine dans le métabolisme du fer, comparable à celui de l'insuline dans l'homéostasie du glucose.

Dans nos pays, l'hémochromatose HFE1 est la plus fréquente des maladies génétiques si on considère la fréquence de l'homozygotie C282Y, mais la pénétrance de la maladie est faible.

En 2016, il convient de parler des hémochromatoses au pluriel et Pierre Brissot qui a été depuis la création du plan national des maladies rares le directeur du centre de

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

référence des surcharges en fer génétique rares est l'expert incontournable. Il a été chef du service des maladies du foie dans les suites du Pr Michel Bourel. Il a eu de nombreuses fonctions et distinctions parmi les quelles, la présidence de l'International BioIron Society et a reçu en 2013 le prix Marcel Simon.

La deuxième communication est consacrée à l'**hyperferritinémie métabolique**. Cette entité, d'une grande fréquence est liée au syndrome métabolique. Les patients consultent soit pour une élévation des transaminases et on parle de NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Diseases) soit pour une élévation de la ferritine, entité pour laquelle il y a plusieurs dénominations. L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD), dénomination non adaptée dans tous les cas, car l'excès de fer viscéral que le terme suggère, est souvent modéré. Le terme IR-HIO (Insulin resistance hepatic iron overload) est adapté car cette hyperferritinémie métabolique est caractérisée par sa corrélation avec l'importance de l'insulinorésistance. L'hyperferritinémie métabolique est souvent à l'origine de l'indication à pratiquer des saignées, qui ne sont pas toujours justifiées, le dosage de la ferritine sanguine surestime la concentration hépatique en fer, et l'obésité protège de la surcharge en fer. Yves Deugnier de l'école de Rennes et responsable de la thématique fer et métabolismes de l'Unité Inserm CIC 1414 est le meilleur spécialiste pour traiter de ce sujet.

La troisième communication a pour thème les **anémies microcytaires rares**, d'individualisation récente, pour lesquelles de nouveaux gènes ont été identifiés. La moins rare d'entre elles, l'IRIDA (iron-refractory iron-deficiency anemia) doit être connue, en particulier des gastroentérologues. L'anémie microcytaire avec un fer sérique très diminué et une ferritine souvent diminuée évoque une origine digestive, cause évidemment la plus fréquente de ce type d'anémie. L'anémie est réfractaire à un traitement par le fer par voie orale et seule l'administration de fer par voie intraveineuse à forte dose et pendant une longue durée parvient à corriger l'hémoglobine. Cette anémie est due à des mutations du gène Tmprss6, le gène codant la matriptase-2, intervenant dans la régulation de l'hepcidine.

De nombreux autres cas d'anémies microcytaires génétiques de type sidéroblastiques ou non sidéroblastiques ont été décrits qui ont comme caractéristiques d'avoir une surcharge en fer parenchymateuse importante et parfois massive, nécessitant un traitement chélateur du fer. Parmi elles, l'acéruloplasminémie congénitale mime l'hémochromatose génétique et les hépatologues peuvent être confrontés à cette pathologie. La surcharge en fer touche le foie, le pancréas et le système nerveux central pouvant conduire à la démence. De nombreuses anémies microcytaires ont été découvertes, mais l'identification de nombreux gènes reste à découvrir.

Caroline Kannengiesser, collaboratrice du Professeur Hervé Puy chef du Centre Français des Porphyries, de l'hôpital Louis Mourier, de l'Unité Inserm UMR 1149 qui a contribué largement à l'identification de ces anémies microcytaires et a rapporté des mutations de gènes à l'origine de ces anémies fera cette troisième communication.