

## COMMUNICATION

### Hémochromatoses : un monde en pleine mutation

MOTS-CLÉS : HÉMOCHROMATOSE. SURCHARGE EN FER. HEPCIDINE. CÉRULOPLASMINE. SAIGNÉE

#### *Hemochromatosis: a changing world*

KEY-WORDS : HEMOCHROMATOSIS. IRON OVERLOAD. HEPCIDIN. CERULOPLASMIN. BLOODLETING

Pierre BRISSOT \*

**L'auteur a bénéficié de supports financiers pour des conférences, des activités de conseil et de recherche de la part des Laboratoires Novartis.**

#### RÉSUMÉ

*Les avancées considérables dans la compréhension du métabolisme du fer ainsi que dans les domaines biochimique, génétique et d'imagerie de la surcharge en fer font qu'aujourd'hui :*

- i) Il convient de parler d'hémochromatoses (HC) au pluriel, le cadre nosologique de ces surcharges génétiques en fer englobant non seulement l'HC « classique », de loin la plus fréquente et liée au gène HFE, mais aussi les HC non liées à ce gène. Ces dernières comprennent essentiellement le groupe des HC juvéniles et l'HC par déficit en ferroportine.*
- ii) Le diagnostic de ces maladies peut se faire de manière totalement non invasive, basé sur la clinique, l'imagerie et la biologie.*
- iii) Le traitement, qui reste pour la majorité de ces affections assuré par les saignées, devrait, pour nombre d'entre elles, pouvoir bénéficier d'une approche innovante, la supplémentation en hepcidine.*

#### SUMMARY

*Due to major advances in the understanding of iron metabolism as well as in the biochemical, imaging, and genetic domains :*

\* Inserm-UMR 991, Hépatologie, Faculté de Médecine, Rennes.

*Tirés à part :* Professeur Pierre BRISSOT. Hépatologie. Faculté de Médecine, 2, Avenue du Pr. Léon Bernard 35000 Rennes ; e-mail : pierre.brissot@univ-rennes1.fr

*Article reçu le 29 janvier 2016 et accepté le 8 février 2016*

- i) The nosological framework of hemochromatosis (HC) encompasses not only HFE-HC, by far the most frequent HC form, but also non-HFE HC diseases which comprise essentially juvenile HC and the ferroportin disease.*
- ii) The diagnostic approach has become totally non invasive, based on clinical, imaging and biological data.*
- iii) The treatment remains, for most forms, based on venesections, but the innovative emerging therapeutic approach is represented by hepcidin supplementation.*

L'image habituelle de l'hémochromatose (HC) reste, pour beaucoup, celle de la « cirrhose bronzée avec diabète », syndrome décrit par la grande école médicale française du 19<sup>e</sup> siècle [1, 2] et dont la nature génétique a été démontrée par l'école rennaise en 1975 [3]. Les avancées considérables de la biochimie, de l'imagerie, et bien sûr de la génétique moléculaire, ont profondément transformé le paysage hémochromatosique qui, en même temps qu'il s'est grandement élargi, s'est notablement complexifié. L'important étant que ces progrès dans la connaissance des surcharges en fer d'origine génétique aient permis une profonde amélioration de leur approche diagnostique et l'émergence de modalités thérapeutiques très prometteuses [4].

## APPROCHE « NOSOLOGICO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE »

Le champ hémochromatosique couvre désormais plusieurs entités, en sorte qu'il convient de parler d'hémochromatoses (au pluriel) et non plus seulement d'hémochromatose (au singulier) [5, 6] (Fig. 1).

### Les hémochromatoses liées au gène *HFE*

L'hémochromatose « classique », ou HC de type 1, est de très loin la forme la plus fréquente d'HC. Elle est due à la mutation *C282Y* (*p. Cys282Tyr*, nouvelle dénomination) du gène *HFE* à l'état homozygote (*C282Y/C282Y*) [7]. Cette mutation, présente uniquement chez les Caucasiens, remonte au moins à 4000 ans avant JC, la découverte toute récente [8] de la mutation dans des squelettes irlandais datant de cette époque étant venu conforter les calculs théoriques de datation [9] ainsi que son origine celtique. La persistance, au fil du temps, d'une haute prévalence de cette mutation (au moins 1 sujet sur 10 est hétérozygote et 1 sur mille homozygote) est sans doute le reflet tardif d'un avantage sélectif originel (lutte contre l'insuffisance en fer d'origine nutritionnelle et/ou liée à des pertes excessives telles que les hémorragies de la délivrance). Donnée d'importance, l'homozygotie *C282*, si elle est nécessaire, n'est pas suffisante à l'expression de la maladie. Il a ainsi été rapporté que seulement 1 pour cent des femmes et 30 pour cent des hommes homozygotes développeraient la maladie pleinement exprimée. Toutefois, si l'on considère le pourcentage d'homozygotes présentant un trouble du métabolisme du fer justifiant la mise en route d'un traitement par saignées, il serait tout à fait significatif

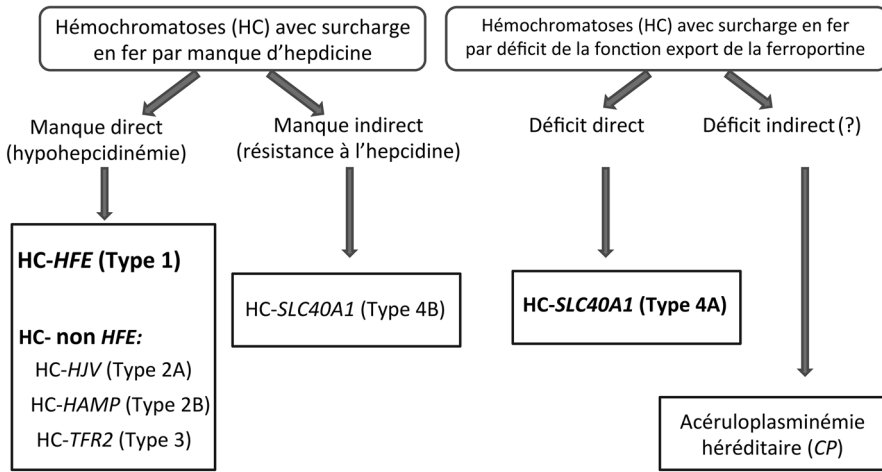


FIG. 1. — Nouveau cadre nosologique des hémochromatoses. *HJV* : gène de l'hémojuvéline (aussi dénommé *HFE2*) ; *HAMP* : gène de l'hepcidine ; *TFR2* : gène du récepteur de la transferrine de type 2 ; *SLC40A1* : gène de la ferroportine ; *CP*, gène de l'acéruлоplasminémie héréditaire.

puisque de l'ordre de 50 pour cent. Une des grandes questions actuelles est de déterminer les facteurs acquis ou génétiques modulant, en plus ou en moins, l'expression phénotypique de l'homozygotie hémochromatosique. Parmi les facteurs acquis, les événements de la vie gynéco-obstétricale ainsi que la surcharge pondérale sont des facteurs atténuant le phénotype. Parmi les facteurs génétiques, la présence d'une mutation du promoteur de l'hepcidine [10], le polymorphisme *GNPAT* [11] augmenteraient la surcharge en fer et celui de *PCSK7* [12] favoriserait la fibrose hépatique hémochromatosique (mais non celle d'origine alcoolique). Autre caractéristique très particulière pour une maladie génétique, l'HC s'exprime tardivement, ç.à.d. à l'âge adulte vers 30-40 ans chez l'homme, et 40-50 ans chez la femme. Ce retard d'expression phénotypique est sans doute multifactoriel, lié à la lenteur du processus d'accumulation du fer, à la forte capacité hépatique à stocker le fer, et à l'importance des demandes physiologiques en fer au cours de la croissance. Il n'est d'ailleurs pas exclu que la prédisposition génétique à la surcharge en fer puisse, encore aujourd'hui, représenter chez le sujet jeune un certain avantage, notamment sur le plan de la croissance [13] voire de la performance sportive [14].

D'exceptionnelles hémochromatoses liées à *HFE* ne sont pas en rapport avec une homozygotie *C282Y*. Ainsi, certaines formes d'hétérozygotie composite associant la mutation *C282Y* et une autre mutation rare peuvent donner lieu à un phénotype pleinement exprimé de la maladie [15]. Il ne s'agit toutefois pas de l'habituelle forme d'hétérozygotie composite *C282Y/H63D* (ou p.*His 63Asp*, nouvelle dénomination) dont on sait désormais que, si elle peut donner lieu à une élévation de la SatTf, elle n'est pas susceptible à elle seule de produire une surcharge en fer viscérale

cliniquement significative [16]. Cette hétérozygotie composite semble surtout un cofacteur d'hyperferritinémie dans des situations cliniques associant syndrome métabolique ou alcoolisme. Il n'est d'ailleurs plus conseillé d'effectuer la recherche de cette mutation *H63D* en pratique clinique.

### **Les hémochromatoses non liées au gène *HFE***

Les mutations en cause. Elles impliquent des chromosomes autres que le chromosome 6 siège des mutations *HFE*. I) L'HC de type 2 A. est due à des mutations du gène de l'hémojuvéline (*HJV*) (chromosome 19) [17]. Ii) L'HC de type 2B est due à des mutations du gène de l'hepcidine (*HAMP*) (chromosome 1) [18]. Iii) L'HC de type 3 est due à des mutations du gène du récepteur 2 de la transferrine (*TFR2*) (chromosome 7) [19]. Iv) L'HC de type 4, seule HC à transmission dominante, est en rapport avec des mutations du gène de la ferroportine (*SLC40A1*) (chromosome 2) [20, 21]. V) L'acéruplasminémie héréditaire (AH) [22], due à des mutations du gène de la céruloplasmine (*CP*) (chromosome 3), partage nombre de caractéristiques des autres HC.

La rareté de ces HC. La prévalence de survenue d'une HC cliniquement exprimée a été récemment estimée à 1/5000 000 pour l'HC 2A, 1/180 000 000 pour l'HC 2B, 1/6000 000 pour l'HC 3. Quant à l'HC de type 4, elle serait présente avec une prévalence proche de celle de l'hémochromatose *HFE* (1/1300), sans doute du fait de la nature dominante de la transmission [23]. Bien que rares, ces HC non liées à *HFE* ne se limitent nullement aux Caucasiens [24].

## **APPROCHE MÉCANISTIQUE**

### **Mécanismes de la surcharge en fer (Fig. 2)**

#### ***Le manque en hepcidine***

Il est le mécanisme impliqué dans la majorité des HC puisqu'il est en cause non seulement dans les HC liées à *HFE* mais aussi dans les HC de types 2, 3 et dans certaines formes d'HC de type 4.

Le plus souvent le manque en hepcidine est la conséquence de son défaut de production (déficit quantitatif en hepcidine). Ce défaut de production est évident dans l'exceptionnelle HC 2B puisque c'est le gène même de l'hepcidine qui est atteint. Pour les HC1 (*HFE*), 2A (*HJV*) et 3 (*TFR2*), les mutations en cause sont responsables, par des cascades moléculaires de mieux en mieux connues, et impliquant notamment une désactivation plus ou moins marquée de la voie de signalisation cellulaire BMP/SMAD, d'une diminution de synthèse par les hépatocytes de l'hepcidine. L'hepcidine est l'hormone de régulation systémique du fer [25-27]. Une baisse de sa synthèse hépatique est suivie d'une diminution de sa concentration plasmatique, laquelle favorise le développement d'une hypersidérémie du fait de la

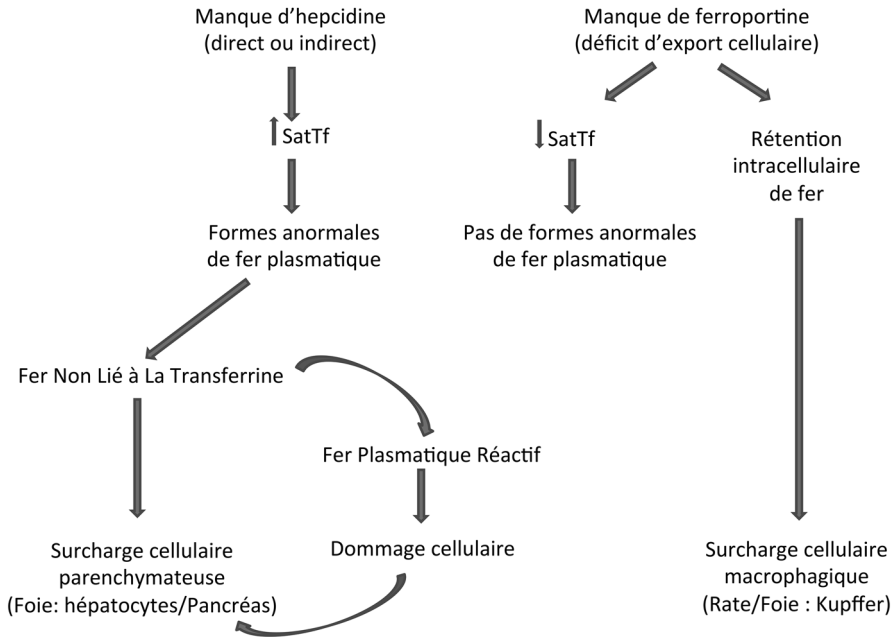


FIG. 2. — Physiopathologie de la surcharge en fer et de ses conséquences au cours des hémochromatoses. SatTf : saturation de la transferrine plasmatique ; Kupffer : cellules macrophagiques hépatiques.

stimulation de l'activité ferroportine, seule protéine membranaire connue pour assurer l'export cellulaire du fer. Cette augmentation de l'arrivée de fer dans le plasma résulte d'une part d'une sortie duodénale accrue du fer alimentaire, d'autre part d'une augmentation de la sortie du fer splénique, fer qui provient de la dégradation normale des globules rouges dans le cadre de l'érythrophagocytose. L'hypersidérémie chronique qui en résulte conduit à une augmentation du taux de saturation de la transferrine (SatTf), protéine qui assure le transport physiologique du fer dans le plasma et dont la saturation en fer est normalement de moins de 45 %. Cette élévation de la SatTf est à l'origine de l'apparition dans le plasma d'une nouvelle forme de fer circulant, appelée fer non lié à la transferrine (FNL) [28], dont la cinétique est très différente de celle du fer transferrinique. En effet, alors que le fer lié à la transferrine a pour destinée essentielle la moelle osseuse afin de contribuer à la synthèse des globules rouges, le FNL est, lui, très avidement capté par les cellules parenchymateuses, et particulièrement par celles du foie et du pancréas. Sachant l'absence de possibilités significatives pour l'organisme humain d'éliminer le fer intracellulaire, une surcharge se constitue progressivement. Dans ce type d'HC, la surcharge cellulaire en fer sera donc avant tout parenchymateuse (et en premier lieu hépatocytaire) cependant que le système réticulo-endothélial (c'est-à-

dire macrophagique) sera épargné (signifiant notamment absence d'excès sidérique splénique, la rate ayant au contraire tendance à se « vider » de son fer).

La privation en hepcidine peut aussi être due, bien que rarement, à une résistance cellulaire à l'hepcidine circulante, hepcidine par ailleurs quantitativement et qualitativement normale. Ce qui se produit est une inactivité de l'hepcidine du fait de mutations du gène de la ferroportine qui altèrent non pas la fonction de la ferroportine dans l'export cellulaire du fer mais son autre fonction, celle de « récepteur » de l'hepcidine. L'effet produit pour la cellule est comparable à celui survenant lorsqu'existe une hepcidino-déficience quantitative (hypohepcidinémie). Ces mutations responsables d'un état réfractaire à l'hepcidine définissent l'HC de type 4B [29] dont le phénotype est proche de celui des HC 1, 2 et 3.

### ***Le défaut d'activité ferroportine***

La surcharge cellulaire en fer est, dans ce cas, non la conséquence, comme dans l'hepcidino-déficience, d'un excès d'afflux de fer plasmatique dans la cellule parenchymateuse mais d'un défaut de sortie du fer intracellulaire (avant tout macrophagique) dans le plasma. Autrement dit, l'excès en fer résulte d'une rétention du fer dans la cellule. Il s'en suit que le taux de fer plasmatique (et donc de SatTf) est abaissé avec un risque d'impact sur la capacité médullaire à produire les globules rouges.

L'HC de type 4A est typiquement concernée par ce mécanisme. Sont ici en cause des mutations du gène de la ferroportine qui altèrent la fonction d'export cellulaire du fer (non celle de « récepteur » vis-vis de l'hepcidine comme dans l'HC 4B).

L'A.H. pourrait, au moins partiellement, relever d'un mécanisme similaire. En effet, l'activité d'export du fer de la ferroportine serait impactée par l'altération de l'activité ferroxidase plasmatique liée aux mutations du gène de la céruloplasmine. Or, cette activité ferroxidasique est essentielle pour la sortie dans le plasma du fer notamment intra-macrophagique (c'est-à-dire particulièrement splénique). Toutefois, cette explication n'est pas pleinement satisfaisante car, dans l'AH, si, comme attendu, la sidérémie (et la SatTf) sont abaissées conduisant souvent à une anémie, la répartition viscérale de la surcharge en fer ne cadre pas avec un mécanisme de défaut d'export du fer macrophagique. En effet, l'excès de fer concerne avant tout le secteur parenchymateux hépatique et épargne la rate. Le profil phénotypique de l'AH emprunte donc à la fois des aspects de déficit en ferroportine (dans sa propriété d'export du fer) pour ce qui est de la baisse plasmatique du fer (et de la SatTf), et de déficit en hepcidine (pour ce qui est de la répartition du fer entre le foie et la rate) [4]. La spécificité de l'atteinte viscérale de l'AH est l'existence d'une surcharge en fer cérébrale responsable de signes neurologiques.

### **Mécanismes de la toxicité du fer**

La toxicité du fer est attribuée à une composante du FNLT, appelée fer réactif plasmatique (FPR) ou labile plasma iron (LPI) [30-32]. En effet, lorsque la SatTf excède 75 %, une partie du FNLT est dotée d'une forte propension à produire

des espèces radicalaires oxygénées qui sont toxiques pour les cellules, toxicité ciblée sur la membrane plasmique, les membranes des organites intracellulaires y compris le noyau. Le FPR représente donc une forme potentiellement toxique du fer circulant.

## APPROCHE DIAGNOSTIQUE [33]

### Importance clinique de deux nouveaux concepts : le syndrome d'hepcidino-déficience et celui de ferroportino-déficience

Le syndrome d'hepcidino-déficience. Il se traduit par l'association d'une hypersidérémie avec élévation de la SatTf, une surcharge hépatique parenchymateuse, l'absence de surcharge splénique, et la présence attendue de lésions viscérales liées à la présence de FPR.

Le syndrome de ferroportino-déficience (au sens d'altération de la fonction d'export cellulaire du fer exercée par la ferroportine). Il s'oppose point par point au syndrome précédent : hyposidérémie, baisse de la Sat Tf, surcharge macrophagique avant tout splénique et modérément hépatique (les macrophages du foie ou cellules de Kupffer étant sensiblement moins nombreux que les hépatocytes), relativement peu de dommages viscéraux pour l'HC 4A) étant donné l'absence de FPR.

### La stratégie diagnostique

**L'étape clinique.** Elle doit rester primordiale, guidée par les points d'appel et le terrain.

Les points d'appel. Ils sont extrêmement polymorphes et peuvent se présenter isolément ou être diversement associés : asthénie chronique, impuissance, douleurs articulaires, ostéoporose, mélanodermie, diabète, hépatomégalie, troubles du rythme cardiaque, voire insuffisance cardiaque. Des signes neurologiques peuvent aussi être en cause (cas de l'AH). L'hyperferritinémie est certainement le plus fréquent des signes d'appel biologiques (en particulier pour l'HC 4A dont l'expression clinique est globalement peu marquée). Quant au fer et la satTf, ils peuvent être soit augmentés (cas le plus fréquent) soit diminués (avec même anémie microcytaire).

Le terrain. Il est un élément de forte orientation diagnostique. Quelques exemples :

- Une surcharge en fer chez un *non* Caucasien ne peut correspondre à une HC liée à *HFE* (garder toutefois à l'esprit la possibilité de mixité ethnique).
- Une surcharge en fer importante chez un sujet de moins de 30 ans évoque avant tout une HC non liée à *HFE*. Rappelons qu'un tableau d'HC juvénile oriente vers une HC 2A ou 2B (cette dernière forme étant toutefois rarissime). En ce cas, ce sont les atteintes endocrinienne (insuffisance hypothalamo-hypophysaire), cardiaque et hépatique qui sont souvent au devant de la scène.

- Une surcharge en fer avec hyposidérémie (et baisse de la SatTf) oriente vers une HC type 4A ou une AH (anémie fréquente en ce dernier cas).
- Une surcharge en fer avec signes neurologiques doit faire évoquer une AH.

### ***L'étape biologique « martiale »***

Que le point d'appel ait été ou non biologique, la prise en compte des paramètres plasmatiques du fer est un temps incontournable du diagnostic. Bien que les nouveaux paramètres tels que le FNLT, le FPR et l'hepcidine puissent être dosés dans le plasma, ils restent actuellement surtout des outils de recherche clinique limités à des laboratoires spécialisés. C'est en fait le binôme ferritine et SatTf qui constitue le socle du diagnostic biologique d'HC.

#### ***Apport de l'hyperferritinémie [34, 35]***

- Deux aphorismes doivent régir l'interprétation d'une hyperferritinémie :
  - i) Toute surcharge viscérale en fer donne lieu à une hyperferritinémie ;
  - ii) Toute hyperferritinémie est loin de signifier surcharge en fer. Toutefois, la relation de causalité reste encore trop souvent établie, notamment par les patients qui déclarent volontiers que la raison de leur consultation est la découverte de « trop de fer » alors que c'est d'une hyperferritinémie dont il s'agit le plus fréquemment.
- Il convient donc d'être rigoureux dans l'interprétation d'une augmentation du taux de ferritine plasmatique, en éliminant la responsabilité si fréquente d'un syndrome métabolique mais aussi d'une inflammation, d'un alcoolisme ou d'une cytolyse. Les hyperferritinémies génétiques non liées à une surcharge en fer (en particulier le syndrome ferritine-cataracte) sont, quant à elles, exceptionnelles.
- Une fois écartées ces différentes situations, l'existence d'une hyperferritinémie peut être considérée comme le reflet d'une surcharge en fer viscérale, et son taux comme celui de l'intensité de cette surcharge. La surcharge est considérée comme modérée entre les limites supérieures des normales (300  $\mu\text{g/L}$  chez l'homme-200  $\mu\text{g/l}$  chez la femme) et 500  $\mu\text{g/L}$ , importante entre 500 et 1000, et majeure au-delà).

#### ***Apport du taux de SatTf***

- Il est essentiel pour l'orientation étiologique de l'HC, permettant de suspecter, en cas d'élévation, une HC par manque en hepcidine (HC 1, 2, 3, 4B) et, en cas de baisse, une HC de type 4A ou une AH.
- Il comporte également une certaine valeur pronostique dans la mesure où un taux supérieur à 75 % est très en faveur de la présence de fer toxique circulant (FPR).

### ***L'étape d'imagerie***

Bien que la combinaison des signes cliniques et biologiques soit déjà en elle-même de grande valeur diagnostique, la visualisation par IRM [36] de la charge viscérale en fer permet :



- i) d'apporter la preuve directe de l'excès viscéral en fer (hépatique, splénique, pancréatique, hypophysaire, cérébrale) ;
- ii) de quantifier cette surcharge, et
- iii) de fournir un élément d'orientation physiopathologique, et donc aussi étiologique, précieux par l'analyse de la répartition respective de la surcharge entre le foie et la rate. Ainsi, deux profils principaux d'imagerie sont possibles :
  - a) surcharge en fer hépatique marquée (foie « noir » en T2) sans surcharge splénique (rate « blanche ») : aspect évocateur d'hepcidino-déficience (HC1, 2, 3, 4B) mais observé aussi dans l'AH ;
  - b) aspect de surcharge en fer splénique marquée (rate « noire ») avec surcharge hépatique modérée (foie « gris »), évocateur d'une HC 4A.

### ***L'étape de biologie génétique***

Guidée par les informations recueillies lors des trois précédentes étapes [16], l'identification des mutations en cause se fait par l'intermédiaire soit de laboratoires accrédités « généralistes » pour ce qui est de la mutation C282Y, soit, pour les autres mutations, par des laboratoires de génétique moléculaire spécialisés appartenant au mieux à des structures labellisées de type centres de référence ou de compétence. L'arrivée de la technologie de haut débit NGS (Next Generation Sequencing) est un progrès significatif du fait de sa puissance pour reconnaître des mutations connues mais aussi pour identifier des mutations nouvelles. Elle pose cependant de délicats problèmes d'interprétation quant au caractère délétère ou non de ces nouvelles mutations, ouvrant la voie d'un nécessaire recours à des études fonctionnelles complexes.

Au total, le diagnostic d'HC est devenu totalement non invasif, ne nécessitant plus le recours à une biopsie hépatique. Les seules indications restantes de la biopsie sont les cas de contre-indication à l'IRM, ou surtout la recherche d'une cirrhose hépatique dont la découverte modifiera le suivi (conduisant à un contrôle systématique biannuel du taux d'AFP plasmatique et de l'aspect échographique hépatique, à la recherche d'un carcinome hépatocellulaire en émergence). Toutefois, même dans cette indication de bilan de fibrose, la PBH doit faire face à la concurrence montante de la technique élastographique (Fibroscan®) [37] et des marqueurs sanguins de fibrose (Fibrotect®, Fibromètre®) [38].

## **APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE L'EXCÈS EN FER (Fig. 3)**

### **HC avec hepcidino-déficience**

#### ***Rôle majeur de la saignée*** [39]

Cette procédure thérapeutique, apparemment d'un autre temps, reste, de fait, tout à fait actuelle dans cette indication. Elle est de plus, mieux comprise, dans ses aspects de

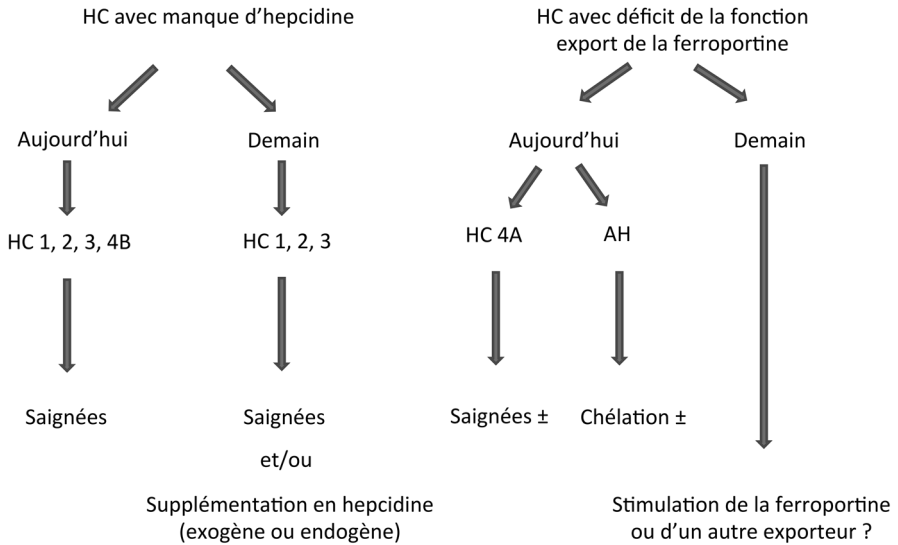


FIG. 3. — Stratégie thérapeutique des hémochromatoses. HC 1 : hémochromatose de type 1 (gène *HFE*) ; HC 2 : type 2 (gène *HJV* ou *HAMP*) ; HC 3 : type 3 (gène *TFR2*) ; HC 4A : type 4A (gène ferroportine *SCL40A1*) ; HC 4B : type 4B (gène ferroportine *SCL40A1*) ; AC : acéruloplasminémie héréditaire (gène *CP*)

bonne tolérance et d'efficacité, de par les avancées dans la connaissance du métabolisme du fer. En effet, le déficit en hepcidine a pour corollaire une stimulation de l'activité ferroportine d'export cellulaire du fer, ce qui favorise, après l'acte de saignée, la sortie du fer dans le plasma à partir des sites de stockage (ce fer est destiné à retourner à la moelle osseuse pour fabriquer des globules rouges de remplacement).

### Rôle limité de la chélation

Bien que l'on dispose désormais de chélateurs du fer efficaces par voie orale (type déférasirox) [40], leurs indications (qui demeurent hors AMM) dans l'HC restent rares, se limitant aux exceptionnels cas d'impossibilité (physique ou psychologique) de recours aux saignées ainsi qu'aux rares situations d'hémochromatose juvénile où le caractère massif de la surcharge en fer et la sévérité des complications viscérales peuvent justifier d'associer la chélation aux saignées.

### Rôle futur de la supplémentation en hepcidine

Si l'HC 4B sort de cette indication (du fait d'un état de résistance à l'hepcidine), il n'en est pas de même pour les HC 1, 2 et 3 pour lesquelles l'avenir thérapeutique est

de recourir à une approche non plus uniquement symptomatique mais physiopathologique vis-à-vis de l'excès en fer. Ces affections correspondant à une hypohépcinémie constitutionnelle, la supplémentation en hepcidine est censée rétablir un métabolisme normal du fer. On peut ainsi espérer d'une part faciliter l'élimination du fer lors de la phase d'induction des saignées, d'autre part, une fois la surcharge éliminée, en empêcher la reconstitution, ç.à.d ne plus recourir au saignées d'entretien (ou du moins les espacer). Cette orientation thérapeutique innovante n'est pas de la science-fiction. En effet, il a été montré qu'il était possible de contrecarrer le développement de la surcharge en fer chez des souris génétiquement modifiées pour développer une hémochromatose [41]. Chez l'homme [42], deux approches sont théoriquement possibles, sous réserve de la démonstration de leur faisabilité, de leur tolérance et de leur efficacité :

- i) la stimulation endogène de la production d'hepcidine par des composés oraux qui restent à identifier et/ou à tester ;
- ii) la supplémentation exogène par administration (probablement sous-cutanée) d'hepcidine (ou de mini-hepcidines) de synthèse.

#### **HC avec ferroportino-déficience (HC 4A)**

##### ***Rôle mitigé de la saignée***

Les saignées restent indiquées dans cette situation mais avec un rythme plus modéré que dans les HC avec hepcidino-déficience. En effet, l'altération du recyclage du fer (liée au déficit de la fonction d'export cellulaire de la ferroportine) expose, si les saignées sont trop abondantes et/ou fréquentes, à un risque d'anémie [43].

##### ***Rôle indéterminé de la chélation***

Rapportée ponctuellement efficace [44], la chélation n'a pas fait l'objet d'essais cliniques permettant d'en juger la tolérance et l'efficacité.

***Rôle hypothétique de l'activation de la ferroportine.*** S'agissant d'une protéine membranaire, les approches d'une telle activation à visée thérapeutique restent à définir.

#### **Cas particulier de l'AH**

Les saignées sont contre-indiquées étant donné l'existence (ou le fort risque) d'anémie.

La chélation a été ponctuellement rapportée efficace vis-à-vis de la surcharge hépatique voire cérébrale [45, 46].

Seule une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant la surcharge en fer dans cette affection permettra d'identifier des cibles thérapeutiques appropriées.

## **APPROCHE PREVENTIVE DE LA MALADIE**

### **Dépistage individuel**

Il repose sur une meilleure connaissance de la surcharge en fer et de ses symptômes par les médecins (et les patients) permettant à la fois d'en évoquer la possibilité de manière précoce, et d'en rechercher l'existence dans le cadre des nombreux « bilans de santé » effectués. En effet, ces bilans, s'ils comportent nombre de paramètres biologiques de grande utilité, font le plus souvent l'impasse sur le contrôle de la ferritine et de la SatTf.

### **Dépistage familial**

Il est bien sûr essentiel dans ces affections génétiques mais bien difficile à réaliser de manière satisfaisante compte tenu de la rareté de véritables centres de dépistage familial dédiés aux surcharges génétiques en fer.

### **Dépistage de population**

Il ne se pose que dans le cas de l'HC de type 1. Prenant en compte, outre sa forte prévalence, la facilité du diagnostic (désormais non invasif) et l'existence, exceptionnelle pour une maladie génétique, d'un traitement simple, bien toléré et efficace, les efforts doivent se poursuivre afin que tout sujet caucasien adulte autour de la trentaine puisse bénéficier d'un contrôle de la ferritine et de la SatTf.

Les progrès théoriques et pratiques ont donc été considérables ces dernières années dans le domaine des surcharges génétiques en fer, et ont permis une amélioration sensible de la prise en charge des patients concernés par ces affections. Il convient d'accentuer le partenariat entre les chercheurs, les médecins, les patients et les autorités de santé, afin d'amplifier les succès enregistrés avec, comme seul but, de faire disparaître les drames humains que génèrent ces maladies lorsqu'elles sont méconnues, ou trop tardivement diagnostiquées et donc traitées.

## **RÉFÉRENCES**

- [1] Trousseau A. Glycosurie, diabète sucré. *Clin Med Hotel-Dieu (Paris)*. 185;2:663-98.
- [2] Troisier. Diabète sucré. *Bull Soc Anat (Paris)*. 1871;44:231-5.
- [3] Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. [Letter: Idiopathic hemochromatosis associated with HL-A 3 tissular antigen]. *Nouv Presse Med*. 1975 May 10 ; 4(19):1432.
- [4] Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):505-15.
- [5] Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Loreal O. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med*. 2011 Dec;17(12):707-13.

- [6] Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Heparin. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1240-51 e4.
- [7] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature genetics*. 1996 Aug;13(4):399-408.
- [8] Cassidy LM, Martiniano R, Murphy EM, Teasdale MD, Mallory J, Hartwell B, et al. Neolithic and Bronze Age migration to Ireland and establishment of the insular Atlantic genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 12;113(2):368-73.
- [9] Distante S, Robson KJ, Graham-Campbell J, Arnaiz-Villena A, Brissot P, Worwood M. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet*. 2004 Sep;115(4):269-79.
- [10] Island ML, Jouanolle AM, Mosser A, Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. A new mutation in the hepcidin promoter impairs its BMP response and contributes to a severe phenotype in HFE related hemochromatosis. *Haematologica*. 2009 May;94(5):720-4.
- [11] McLaren CE, Emond MJ, Subramaniam VN, Phatak PD, Barton JC, Adams PC, et al. Exome sequencing in HFE C282Y homozygous men with extreme phenotypes identifies a GNPAT variant associated with severe iron overload. *Hepatology*. 2015 Apr 23.
- [12] Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R, Gallati S, Osterreicher C, et al. Evaluation of genome-wide loci of iron metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 15;23(14):3883-90.
- [13] Cippa PE, Kravenbuehl PA. Increased height in HFE hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):785-6.
- [14] Hermine O, Dine G, Genty V, Marquet LA, Fumagalli G, Tafflet M, et al. Eighty percent of French sport winners in Olympic, World and Europeans competitions have mutations in the hemochromatosis HFE gene. *Biochimie*. 2015 Sep 28.
- [15] Cezard C, Rabbind Singh A, Le Gac G, Gourlaouen I, Ferec C, Rochette J. Phenotypic expression of a novel C282Y/R226G compound heterozygous state in HFE hemochromatosis: Molecular dynamics and biochemical studies. *Blood cells, molecules & diseases*. 2013 Aug 14.
- [16] Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2015 Jul 8.
- [17] Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2004 Jan;36(1):77-82.
- [18] Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2003 Jan;33(1):21-2.
- [19] Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*. 2000 May;25(1):14-5.
- [20] Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. 2001 Aug;108(4):619-23.
- [21] Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nature genetics*. 2001 Jul;28(3):213-4.
- [22] Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathology*. 2015 Feb;35(1):83-90.

- [23] Wallace DF, Subramaniam N. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2015 ; Pubmed ahead of print.
- [24] Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, Loreal O, Jouanolle AM, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: Pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013 Dec 6.
- [25] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001 Mar 16;276(11):7811-9.
- [26] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001 Jul 17;98(15):8780-5.
- [27] Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011 Apr 28; 117(17):4425-33.
- [28] Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loreal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et biophysica acta.* 2012 Mar;1820(3):403-10.
- [29] Sham RL, Phatak PD, West C, Lee P, Andrews C, Beutler E. Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with a novel ferroportin mutation and unique clinical features. *Blood cells, molecules & diseases.* 2005 Mar-Apr; 34(2):157-61.
- [30] Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood.* 2003 Oct 1; 102(7):2670-7.
- [31] Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best practice & research Clinical haematology.* 2005 Jun;18(2):277-87.
- [32] Le Lan C, Loreal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Laine F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood.* 2005 Jun 1;105(11):4527-31.
- [33] Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec 16:1-12.
- [34] Brissot P CT, Loréal O, Ropert M, Jouanolle A-M. L'hyperferritinémie: un signe fréquent, à gérer avec méthode. *Feuilles de Biologie.* 2015;327:29-36.
- [35] Sogni P, Buffet C. [Clinical evaluation of a hyperferritinemia]. *Presse Med.* 2013 Apr;42(4 Pt 1):405-10.
- [36] 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 Jan 31;363(9406):357-62.
- [37] Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int.* 2015 Jun;35(6):1731-8.
- [38] Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(1):16-29.
- [39] Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion.* 2011 Jun;51(6):1331-8.
- [40] Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology.* 2010 Nov;52(5):1671-779.
- [41] Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood.* 2012 Nov 1;120(18):3829-36.

- [42] Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1667-76.
- [43] Le Lan C, Mosser A, Ropert M, Detivaud L, Loustaud-Ratti V, Vital-Durand D, et al. Sex and acquired cofactors determine phenotypes of ferroportin disease. *Gastroenterology*. 2011 Apr; 140(4):1199-207 e1-2.
- [44] Unal S, Piperno A, Gumruk F. Iron chelation with deferasirox in a patient with de-novo ferroportin mutation. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Apr;30:1-3.
- [45] Loreal O, Turlin B, Pigeon C, Moisan A, Ropert M, Morice P, et al. Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights. *J Hepatol*. 2002 Jun;36(6):851-6.
- [46] Suzuki Y, Yoshida K, Aburakawa Y, Kuroda K, Kimura T, Terada T, et al. Effectiveness of oral iron chelator treatment with deferasirox in an aceruloplasminemia patient with a novel ceruloplasmin gene mutation. *Internal medicine*. 2013;52(13):1527-30.

*Remerciements.* L'auteur adresse ses remerciements à l'ensemble des équipes médicales, paramédicales, et de recherche se consacrant, au CHU de Rennes, aux surcharges génétiques en fer afin d'améliorer la prise en charge des malades. Il exprime également toute sa reconnaissance aux associations de patients hémochromatosiques dont l'Association Hémochromatose-Ouest, membre de la FFAMH (Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose). Il dédie cet article à la mémoire de ses Maîtres, les Professeurs Marcel Simon et Michel Bourel, pionniers rennais de l'hémochromatose.

## DISCUSSION

### M. Claude JAFFIOL

*L'hémochromatose est la plus fréquente des maladies héréditaires avec un pronostic évolutif sévère. La précocité du diagnostic est essentielle pour prévenir des complications irréversibles. Ne devrait-on pas conseiller chez l'adulte jeune un dépistage systématique par le dosage de la ferritine et la mesure de saturation de la transferrine pour un coût modéré ?*

L'hémochromatose est en effet une maladie fréquente, potentiellement grave, aisément diagnostiquable de manière non effractive (il n'est plus besoin de recourir à une ponction-biopsie hépatique), bénéficiant —ce qui est exceptionnel pour une maladie génétique— d'un traitement (les saignées) tout à la fois simple, peu coûteux, bien toléré et efficace ... à condition qu'il soit engagé suffisamment tôt. Sachant que cette affection reste cliniquement latente jusqu'à l'âge adulte jeune, il serait essentiel —et c'est le « combat » des Associations de patients depuis de nombreuses années— que tout sujet Caucasien puisse bénéficier d'un dosage de saturation de la transferrine et de la ferritine vers l'âge de 30 ans (en prévoyant en outre, idéalement, chez la femme, de renouveler ces contrôles par exemple dans les 5 années suivant la ménopause).

### M. Jacques-Louis BINET

*Quels sont les effets adverses du traitement par l'hepcidine ?*

Merci de votre question. Il est encore tôt pour y répondre de manière documentée, car le tout premier essai clinique chez des patients surchargés en fer ne vient que de débiter aux Etats-Unis. Outre le mode d'administration, peu pratique, car recourant, pour le moment, à des injections sous-cutanées répétées, une difficulté sera de « calibrer » au

mieux les doses administrées de manière à restaurer, puis à maintenir, une hepcidinémie normale, afin d'éviter notamment un excès d'hepcidinémie qui pourrait « dépasser le but » et conduire à une anémie. Il conviendra aussi de s'assurer que le type d'hepcidine utilisé ne donne pas lieu à des réactions immuno-allergiques.

**M. André KAHAN**

*Pouvez-vous nous préciser les interactions hepcidine-ferroportine ? Existe-t-il des différences d'actions/fonctions de la ferroportine (rate, intestin, foie, etc.) ?*

Hepcidine et ferroportine sont deux protéines « intimement » liées : d'une part la ferroportine possède une fonction de « récepteur » vis-à-vis de l'hepcidine circulante, qui conduit secondairement à une dégradation de la ferroportine intracellulaire ; d'autre part la ferroportine exerce une action de protéine « exportatrice » (dans le plasma) du fer intracellulaire. En pratique, une augmentation du taux d'hepcidinémie est donc responsable (via son internalisation par couplage à la ferroportine, suivie d'une dégradation de la ferroportine intracellulaire, elle-même à l'origine d'une baisse d'activité de la ferroportine dans sa fonction d'export) d'une diminution du passage dans le sang du fer intracellulaire ; en outre, en cas de mutations du gène de la ferroportine qui altèrent la fonction de récepteur de l'hepcidine, il se produit un état de résistance cellulaire vis-à-vis de l'hepcidine, à l'origine d'une surcharge en fer qui mime celle des hémochromatoses liées à un déficit quantitatif de production hépatique de l'hepcidine.

*Pouvez-vous commenter l'intérêt ou les difficultés du dosage de l'hepcidine ?*

Le dosage plasmatique de l'hepcidine est possible mais difficile (il s'agit d'un tout peptide peptide de 25 acides aminés, de conformation très particulière). Deux types de techniques peuvent être utilisées : la spectrométrie de masse, peu envisageable pour un diagnostic pratique, et la technique ELISA qui est, elle, plus accessible, et fiable à condition d'être précisément calibrée. L'intérêt de ce dosage reste aujourd'hui essentiellement du domaine de la recherche clinique. Je ne suis pas convaincu qu'il deviendra un test très utilisé en pratique clinique car, outre les difficultés techniques du dosage, les taux d'hepcidinémie sont rapidement fluctuants et, ce, sous l'influence de nombreux facteurs. Il est ainsi possible que le recours au dosage de l'hepcidinémie se limite à des situations très particulières, un peu comme pour le dosage de l'insulinémie, rejoignant la notion plus générale que « l'hepcidine est au fer ce que l'insuline est au glucose »...

**M. Charles LAVERDANT**

*Une surcharge en fer est observée chez environ 30 % des alcooliques chroniques. Curieusement, on a minimisé le contenu martial des boissons alcooliques ou encore un déficit en acide folique responsable d'une augmentation intestinale du fer, voire un shunt porto-cave, etc. On sait aujourd'hui, comme il vient d'être indiqué, qu'une surcharge en fer importante chez un alcoolique est le plus souvent le témoin d'une hémochromatose génétique associée.*

*Dans ces conditions le concept « d'hémochromatose secondaire » à un alcoolisme chronique peut-il encore être discuté ?*

Je serais enclin, sur le plan terminologique, à réserver le terme d'hémochromatose aux surcharges en fer de nature génétique, les autres situations correspondant à des surchar-



ges en fer acquises. La place de l'alcoolisme par rapport à la surcharge en fer est très particulière. Outre les facteurs que vous indiquez qui sont susceptibles de contribuer à un excès de fer, la notion nouvelle est que l'alcool conduirait à une hypo-hepcidinémie, elle-même à l'origine d'une surcharge en fer. Cette donnée rejoint sans doute le débat qui eut lieu sur la nature génétique ou non de l'hémochromatose : en effet, on comprendrait ainsi pourquoi l'expression phénotypique d'une authentique hémochromatose liée au gène *HFE* pourrait être amplifiée par son association à un alcoolisme chronique.

