

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Cochin - Service Médecine Interne du Pr Le Jeune
27, rue du Faubourg Saint Jacques - 75014 PARIS

80^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

Sous la présidence du Professeur Jean CABANE

SURCHARGE ET DEFICIT EN FER EN 2014

Organisateur :

Olivier ROSMORDUC

Vendredi 17 Janvier 2014

9 h 00 – 17 h 00

**Amphithéâtre Baudens
Ecole du Val de Grâce
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

Avec l'aimable participation des laboratoires



MATINEE

- 8 h 30** **Accueil des participants**
- 9 h 00** **Régulation du fer : aspects moléculaires**
Sophie Vaulon, ICGM Cochin Inserm, Paris
- 9 h 30** **Régulation du fer : aspects génétiques**
Gérald Le Gac, CHU, Brest
- 10 h 00** **Métabolisme du fer : quels tests biochimiques en 2014 ?**
Hervé Puy, Bichat, Paris
- 10 h 30** **Hémochromatose C282Y : Prise en charge en 2014**
Pierre Brissot, CHU, Rennes
- 11 h 00** PAUSE-CAFÉ
- 11 h 30** **Hémochromatose liée à la ferroportine**
Philippe Sogni, Cochin, Paris
- 12 h 00** **Hépatosidérose dysmétabolique : une maladie générale ?**
Yves Deugnier, CHU, Rennes

12 h 30 Séance solennelle

Conférence : Didier Sicard : “Jusqu’où assister la fin de vie ?”

APRES-MIDI

- 14 h 30** **Transplantation hépatique et hémochromatose**
Yvon Calmus, Saint-Antoine, Paris
- 15 h 00** **Surcharges en fer liées à une anémie hémolytique**
Frédéric Galactéros, Henri Mondor, Créteil
- 15 h 30** **Carences martiales : mécanismes moléculaires**
Carole Beaumont, Inserm Bichat, Paris
- 16 h 00** **Synthèse et Take Home Messages**
Olivier Rosmorduc, Saint-Antoine, Paris

REGULATION DU FER : ASPECTS MOLECULAIRES

*Sophie Vaulon,
ICGM Cochin Inserm, Paris*

REGULATION DU FER : ASPECTS GENETIQUES

*Gérald Le Gac,
CHU, Brest*

La reconnaissance du caractère multigénique de l'hémochromatose à l'aube des années 2000 a conduit à l'identification de quatre formes rares de surcharges en fer primaires, associées aux gènes codants l'hémojuvéline (*HJV*), l'hepcidine (*HAMP*), le second récepteur à la transferrine (*TFR2*) et la ferroportine (*SLC40A1*). En parallèle des travaux réalisés chez la souris et à partir de différents modèles cellulaires, il a alors été possible de rendre compte de l'ensemble des situations physiopathologiques de l'hémochromatose. Ces différentes situations se concentrent autour de l'action hyposidérémiant de l'hepcidine, qui contrôle la libération du fer contenu dans les macrophages, les entérocytes et les hépatocytes en provoquant la dégradation de la seule protéine exportatrice de fer connue chez les mammifères: la ferroportine.

L'identification plus récente de différentes mutations du gène *TMPRSS6* chez des patients présentant un phénotype d'anémie par carence martiale réfractaire au traitement par voie orale (IRIDA: Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia) a, quant à elle, révélé le rôle d'une sérine protéase membranaire (Matriptase-2) dans le contrôle négatif de la synthèse hépatique d'hepcidine.

L'exposé montre que, malgré toutes ces découvertes, la question de la variabilité phénotypique dans l'hémochromatose suscite encore de nombreuses interrogations. Il pose aussi la question de l'intérêt des tests fonctionnels pour démontrer la causalité des nouveaux variants et proposer des études structure-fonction originales.

Références

Saliou P, Le Gac G, Mercier AY, Chanu B, Guéguen P, Mérour MC, Gourlaouen I, Autret S, Le Maréchal C, Rouault K, Nousbaum JB, Férec C, Scotet V. Evidence for the High Importance of Co-Morbid Factors in HFE C282Y/H63D Patients Cared by Phlebotomies: Results from an Observational Prospective Study. *PLoS One*. 2013 Dec 5;8(12):e81128.

Le Gac G, Ka C, Joubrel R, Gourlaouen I, Lehn P, Mornon JP, Férec C, Callebaut I. Structure-function analysis of the human ferroportin iron exporter (SLC40A1): effect of hemochromatosis type 4 disease mutations and identification of critical residues. *Hum Mutat*. 2013 Oct;34(10):1371-80.

Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, Férec C, Robson KJ. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Hum Genet*. 2010 Sep;128(3):233-48.

Le Gac G, Gourlaouen I, Ronsin C, Géromel V, Bourgarit A, Parquet N, Quemener S, Le Maréchal C, Chen JM,

Férec C. Homozygous deletion of HFE produces a phenotype similar to the HFE p.C282Y/p.C282Y genotype. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5238-40.

Le Gac G, Scotet V, Ka C, Gourlaouen I, Bryckaert L, Jacolot S, Mura C, Férec C. The recently identified type 2A juvenile haemochromatosis gene (HJV), a second candidate modifier of the C282Y homozygous phenotype. *Hum Mol Genet*. 2004 Sep 1;13(17):1913-8.

Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Férec C, Frébourg T. Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two siblings of north French descent. *Br J Haematol*. 2004 Jun;125(5):674-8.

Le Gac G, Jacolot S, Scotet V, Quere I, Mura C, Férec C. HAMP as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2835-40.

Scotet V, Mérour MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Raguénes O, Le Gac G, Mura C, Nousbaum JB, Férec C. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol*. 2003 Jul 15;158(2):129-34.

METABOLISME DU FER : QUELS TESTS BIOCHIMIQUES EN 2014 ?

*Hervé Puy,
Bichat, Paris*

HEMOCHROMATOSE C282Y : PRISE EN CHARGE EN 2014

*Pierre Brissot,
CHU, Rennes*

Que d'avancées dans le domaine depuis la description princeps de Trousseau... il y a près d'un siècle et demi !

1. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

C'est l'hypohepcidinémie, en relation avec la mutation C282Y (du gène HFE) à l'état homozygote, qui constitue le mécanisme basal de l'hyperabsorption digestive de fer. L'hypersidérémie et l'augmentation du taux de saturation de la transferrine plasmatique, qui en résultent, sont à l'origine de la formation de fer non lié à la transferrine qui a une double conséquence : d'une part la constitution de la surcharge en fer au niveau parenchymateux, d'autre part la toxicité cellulaire du fer.

Fait d'importance, l'homozygotie C282Y est une condition nécessaire mais non suffisante au développement de la maladie hémochromatose (ç.à.d. d'un phénotype d'hepcidino-déficience pleinement exprimé). De nombreux autres facteurs, acquis ou génétiques, sont en effet susceptibles de modifier l'expressivité de cette homozygotie.

Donnée également essentielle, une simple hétérozygotie C282Y ne peut être rendue responsable d'un phénotype cliniquement exprimé d'hepcidino-déficience. Il convient alors de rechercher soit une mutation HFE associée rare soit des mutations non HFE (définissant les hémochromatoses de type 2, 3 ou 4).

2. ASPECTS DIAGNOSTIQUES

La donnée nouvelle est la possibilité d'un diagnostic non invasif, basé sur :

- La clinique, qui ne doit jamais être oubliée...
- La biologie, avec trois étapes successives :
 - i) le repérage de l'augmentation de la saturation de la transferrine plasmatique ;
 - ii) la recherche de l'homozygotie C282Y ;
 - iii) l'évaluation du taux de ferritinémie qui permet de quantifier l'excès tissulaire en fer (sous réserve d'une interprétation rigoureuse de ce paramètre).

- L'imagerie (« IRM FER ») qui contribue à affirmer et quantifier l'excès tissulaire en fer chaque fois que le taux de ferritinémie est susceptible d'être modifié par différents facteurs associés qui lui feraient perdre sa bonne corrélation avec le stock de fer de l'organisme. Donnée nouvelle, l'IRM a aussi un rôle dans le typage nosologique de la surcharge en fer, en montrant que la rate est dépourvue de tout excès en fer (comme dans les hémochromatoses de types 2 et 3 mais à la différence de ce qui serait observé en situation d'hémochromatose de type 4 ou de surcharge en fer d'origine transfusionnelle).

3. ASPECTS THERAPEUTIQUES

- La soustraction sanguine (« saignée ») restera encore longtemps le « pilier » du traitement déplétif tant sa pertinence physiopathologique est grande dans le contexte d'hepcidino-déficience.
- Le recours au chélateur oral déférasirox est cependant une voie possible « hors AMM » en tant qu'alternative aux saignées si celles-ci sont contre-indiquées, ou comme traitement complémentaire des saignées en situation de surcharge massive et menaçante.
- La perspective d'avenir, qui n'est plus de la science-fiction, étant la supplémentation en hepcidine qui permettra le retour d'un métabolisme du fer normal.

Oui, nous sommes donc bien loin de la description de la « cirrhose bronzée avec diabète ». Mais, sans elle, rien n'eût été possible...

Références

- . Brissot P et al. Iron disorders of genetic origin. Trends in Molecular Medicine. 2011 ; 17 :707-13.
- . Bardou-Jacquet E et al. Non-HFE haemochromatosis : pathophysiological and clinical aspects. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. (Epub ahead of print).

Pierre BRISSOT, Zeineb BEN ALI, Marie-Pascale BEAUMONT-EPINETTE, Martine Ropert, Edouard BARDOU-JACQUET
Service des Maladies du Foie, Centre National de Référence des Surcharges en Fer Rares d'Origine Génétique et Inserm U-991 – CHU Pontchaillou - Rennes

HEMOCHROMATOSE LIEE A LA FERROPORTINE

*Philippe Sogni,
Cochin, Paris*

La ferroportine est une protéine transmembranaire responsable de la sortie du fer de la cellule vers le plasma et exprimée au niveau des macrophages, des entérocytes et des hépatocytes. L'hémochromatose liée à la ferroportine ou hémochromatose de type 4 est due à une mutation du gène *SLC40A1*. C'est une maladie de caractérisation récente (2001) faisant suite à la caractérisation de la ferroportine en 2000. Elle est rare, à transmission autosomique dominante et de pénétrance incomplète. C'est une maladie hétérogène à la fois d'un point de vue génétique et phénotypique qui associe hyperferritinémie et surcharge en fer au niveau des macrophages et éventuellement des hépatocytes. Deux sous-types sont décrits. Le sous-type A est la forme la plus fréquente qui correspond à des mutations entraînant une perte de fonction de la protéine (« loss of function »). Elle est responsable d'une accumulation de fer essentiellement dans les macrophages (rate et cellules de Kupffer). L'hyperferritinémie est associée à un coefficient de saturation de la transferrine normal ou bas. L'IRM montre une surcharge en fer importante dans la rate et à un degré moindre dans le foie. L'évolution est habituellement bénigne sans atteinte tissulaire. Une atteinte hépatique tardive a cependant pu être décrite. Les saignées peuvent être mal tolérées avec un risque de survenue d'anémie. Le sous-type B correspond à des mutations qui entraînent une perte de sensibilité à la régulation négative de l'hepcidine (« gain of function »). L'hyperferritinémie est associée dans ce cas à un coefficient de saturation de la transferrine élevé et l'expression phénotypique est similaire à celui des hémochromatoses liées à un déficit en hepcidine incluant l'hémochromatose classique HFE. Des cas pédiatriques ont été décrits. Le traitement repose sur la réalisation des saignées.

Philippe Sogni

Université Paris Descartes ; INSERM U-1016 et

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, service d'Hépatologie, hôpital Cochin ; Paris.

HEPATOSIDEROSE DYSMETABOLIQUE : UNE MALADIE GENERALE ?

*Yves Deugnier,
CHU, Rennes*

Décrite chez des sujets non alcooliques d'âge mûr, essentiellement masculins, l'hépatosidérose dysmétabolique (HSD ou Dysmetabolic Iron Overload Syndrome [DIOS]) est définie par l'association (i) d'une surcharge hépatique en fer inexplicée et (ii) d'un contexte dysmétabolique associant surpoids (avec répartition androïde des graisses) et/ou hypertension artérielle et/ou dyslipidémie (hypertriglycémie, essentiellement) et/ou intolérance aux hydrates de carbone voire diabète non insulino-dépendant. La biologie fonctionnelle hépatique est normale ou peu perturbée (hyper gamma GT isolée ou associée à un courant cytolitique en ALAT). La saturation de la transferrine est normale ou peu augmentée. L'hyperferritinémie est souvent plus importante que ne le voudrait la seule surcharge, laquelle est, en règle, discrète (de l'ordre de 100 $\mu\text{mol/g}$ [N < 36]). Histologiquement, il s'agit d'une surcharge mixte, hépatocytaire et mésenchymateuse, avec prédominance péri-portale de sa composante parenchymateuse. Dans la moitié des cas, coexiste une stéatose, voire une stéato-hépatite et, dans 10 à 15% des cas, une fibrose en pont ou une cirrhose.

L'HSD doit être distinguée (i) de l'hyperferritinémie dysmétabolique (hyperferritinémie < 500 dans un même contexte métabolique mais sans surcharge objectivable) et (ii) de la maladie de la ferroportine (même présentation clinico-biologique, en règle plus marquée). D'où la nécessité de disposer d'une évaluation du stock en fer par IRM, biopsie hépatique voire méthode des saignées (1 L de sang = 0,5 g de fer).

La physiopathologie de l'HSD demeure incertaine. Un trouble primitif de la synthèse de l'hepcidine peut être écarté. Un impact de l'insulino-résistance sur la sortie cellulaire du fer (ferroportine) est fortement suggéré à côté de cofacteurs génétiques (mutations HFE, globine...) et d'environnement (régime...).

Le pronostic n'est pas tant au foie qu'aux anomalies métaboliques et à leurs complications cardio-vasculaires et cancéreuses, ce qui suggère bien que l'HSD est la traduction d'une maladie générale.

La prise en charge des anomalies métaboliques s'impose mais s'avère insuffisante pour évacuer la surcharge. Le traitement déplétif (300 - 400 mL / 15j) a fait la preuve de sa bonne tolérance et de son efficacité vis à vis de l'excès de fer. Son impact sur la morbidité et la mortalité reste à déterminer.

Yves Deugnier, Fabrice Lainé, Edouard Bardou-Jacquet & Caroline Jezequel
Service des maladies du foie et centre d'investigation clinique Inserm 0203
CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex

TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET HEMOCHROMATOSE

*Yvon Calmus,
Saint-Antoine, Paris*

SURCHARGES EN FER LIEES A UNE ANEMIE HEMOLYTIQUE

*Frédéric Galactéros,
Henri Mondor, Créteil*

Le développement d'une surcharge en fer secondaire dans un contexte d'anémie hémolytique procède de 2 mécanismes principaux : D'une part l'accumulation du fer issu du catabolisme des globules rouges transfusés. Et d'autre part une hyper absorption du fer dont l'ampleur est parfois supérieure à ce que l'on observe dans une hémochromatose génétique.

Les deux mécanismes peuvent coexister. L'administration inappropriée d'un traitement martial peut accélérer le processus. La coexistence d'une hémolyse et d'une façon plus générale d'une stimulation de l'érythropoïèse avec des déterminants génétiques de l'hémochromatose entraîne des formes précoces et sévères de surcharges en fer.

Certaines maladies hématologiques sont plus particulièrement concernées par la morbidité liée à la surcharge : ce sont les thalassémies intermédiaires de type α ou β , les déficits en pyruvate kinase, les dysérythropoïèses congénitales, certaines pathologies membranaires et en particulier la xérocytose héréditaire.

Les problèmes diagnostiques sont bi directionnels. La mise en évidence et la quantification de la surcharge en fer dans un contexte de maladie hémolytique bien étiquetée procède des mêmes approches que pour les surcharges en fer en général. Cependant, le taux de ferritine circulante conduit souvent à une sous-estimation du degré réel de surcharge en fer hépatique ou d'autres organes. L'examen de référence dans ce contexte est donc l'évaluation IRM de la surcharge tissulaire.

Dans l'autre sens, il faut rechercher systématiquement devant une hémochromatose sévère et précoce une maladie hémolytique sous jacente qui est parfois indétectable sur les paramètres hématologiques de base. Il faut donc systématiquement doser l'haptoglobine, la réticulocytose et éventuellement le taux du récepteur soluble de la transferrine.

Sur le plan du ou des **mécanismes responsables de la surcharge en fer par hyper absorption** dans les maladies hémolytiques, le concept actuel retenu est l'existence de facteurs érythroïdes régulateurs, plasmatiques, capables d'inhiber la synthèse hépatique d'hepcidine. Ces facteurs régulateurs sont protéiques. Ils ne sont pas encore parfaitement identifiés mais des progrès récents ont été enregistrés dans ce domaine. Sur le plan de la physiopathologie, les mécanismes de la toxicité de la surcharge en fer ne diffèrent pas de ceux des surcharges en fer primitives. Cependant, dans certaines pathologies, et en particulier la drépanocytose, les co-morbidités peuvent en accélérer le processus. En particulier pour la cirrhose hépatique.

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation des saignées n'est pas à éliminer d'emblée. Bien que forcément moins efficace quand l'hématocrite est plus bas, elles restent une approche très prisée des patients et parfaitement bien supportée la plupart du temps. Dans certains cas, il est très possible de tirer profit du traitement par l'EPO pour augmenter l'efficacité du traitement déplétif par saignées.

L'utilisation des *chélateurs du fer* est à privilégier dans les formes très anémiques et la gamme actuelle des produits utilisables permet de faire face à la quasi-totalité des situations.

De façon prospective, des agonistes de l'hepcidine sont en début de développement, ce qui pourrait permettre un meilleur contrôle de l'hyper absorption digestive du fer.

CARENCES MARTIALES : MECANISMES MOLECULAIRES

*Carole Beaumont,
Inserm Bichat, Paris*

L'érythropoïèse journalière nécessite 20 à 25 mg de fer par jour. Ce fer provient essentiellement de la phagocytose des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires et du recyclage du fer héminique vers le plasma.

Un déficit des apports en fer pour l'érythropoïèse entraîne une anémie microcytaire hypochrome. Les formes génétiques de ces carences martiales au niveau de l'érythroblaste résultent soit d'un défaut de la voie d'acquisition du fer par les érythroblastes eux-mêmes soit d'un défaut de régulation de l'hepcidine. Cette dernière forme, appelée IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia), est la plus fréquente. Elle est due à des mutations de la Matriptase 2 (MT2) qui entraînent une expression anormalement élevée de l'hepcidine et une carence martiale. Ce gène MT2 pourrait aussi jouer un rôle de gène de susceptibilité à la carence martiale.

Carole BEAUMONT
INSERM U1149, Centre de Recherches sur l'Inflammation. Université Paris Diderot, site Bichat,
16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. carole.beaumont@inserm.fr

SYNTHESE ET TAKE HOME MESSAGES

*Olivier Rosmorduc,
Saint-Antoine, Paris*

NOTRE PROCHAINE JOURNEE

PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES ET DE L'ENVIRONNEMENT

Organisateur

Dominique CHOUDAT

aura lieu le

Vendredi 14 Mars 2014 à 9 h 00

ATTENTION ! LE LIEU SERA PRECISE ULTERIEUREMENT (COCHIN ?)

PROJET DE PROGRAMME

M A T I N

- 9 h 00** **Reconnaissance en maladie professionnelle**
Dominique Choudat, Hôpital Cochin, Paris
- 9 h 45** **Dermatoses professionnelles allergiques et irritatives**
Marie-Noëlle Crépy, Hôpital Cochin, Paris
- 10 h 30** **PAUSE-CAFÉ**
- 10 h 45** **Syndromes d'intolérance environnementale**
Lynda Bensefa-Colas, Hôpital Cochin, Paris
- 11 h 30** **Horaires atypiques**
Damien Léger, Hôpital Hôtel Dieu, Paris
- A P R È S – M I D I**
- 14 h 00** **Risques psycho-sociaux et épuisement professionnel**
Marie-Christine Soula, Hôpital Cochin, Paris
- 14 h 45** **Troubles musculo-squelettiques**
Alexis Descatha, Hôpital Raymond Poincaré, Garches
- 15 h 30** **Amiante ; les aspects médico-sociaux spécifiques**
Jean Claude Pairon, Centre hospitalier intercommunal de Créteil
- 16 h 15** **Conclusion**