

# Hémochromatose liée à la ferroportine

## Philippe Sogni

Société Médicale des Hôpitaux de Paris  
17 janvier 2014

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

Instituts  
thématiques  **Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

 **institut cochin**  
CENTRE DE RECHERCHE

Hôpitaux Universitaires Paris Centre  
 **COCHIN**  
**BROCA**  
**HÔTEL-DIEU**

 **UNIVERSITÉ  
PARIS DESCARTES**

# **Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.**

## **Affiliations**

- Institut Cochin, CNRS (UMR 8104), INSERM U-1016;
- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin

---

## **Déclaration Publique d'Intérêts**

- Aucun avec ce sujet
- Board français, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough / MSD, Roche, Janssen, Mayoly-Spindler
- Co-investigateur dans des études industrielles : Bristol-Myers Squibb, Roche, Schering-Plough / MSD, Boehringer Ingelheim, Tibotec, Vertex, Janssen, Abbott

# Plan

---

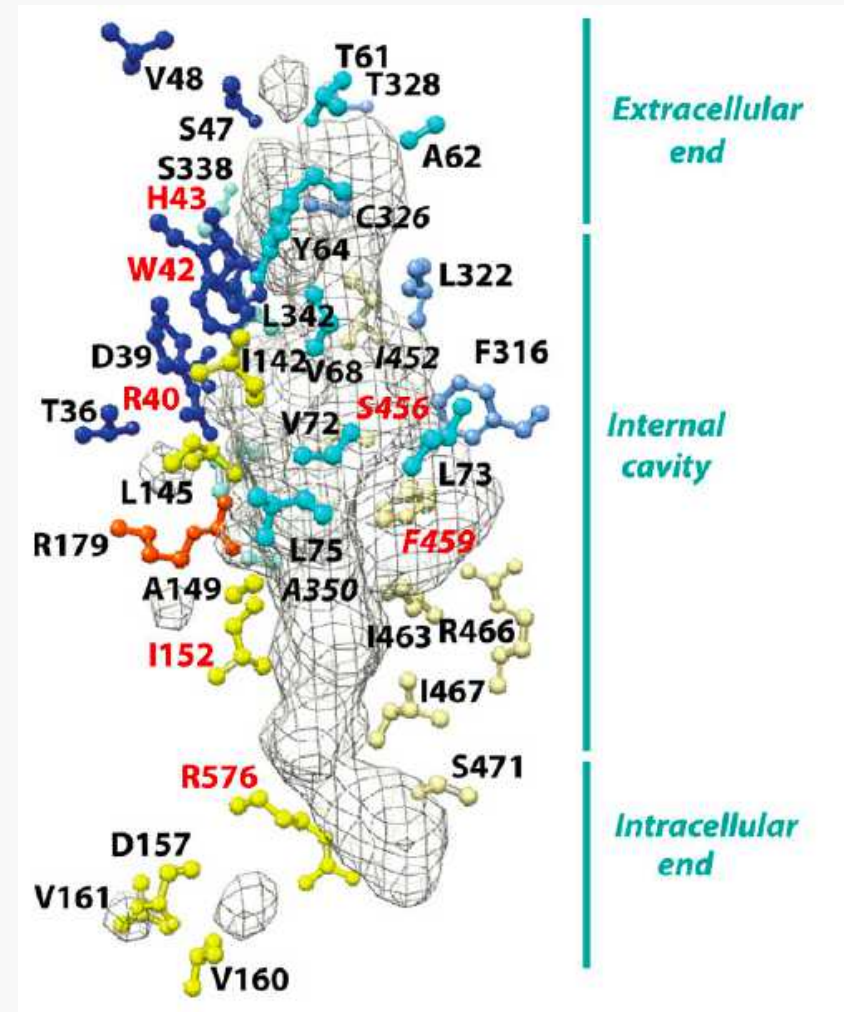
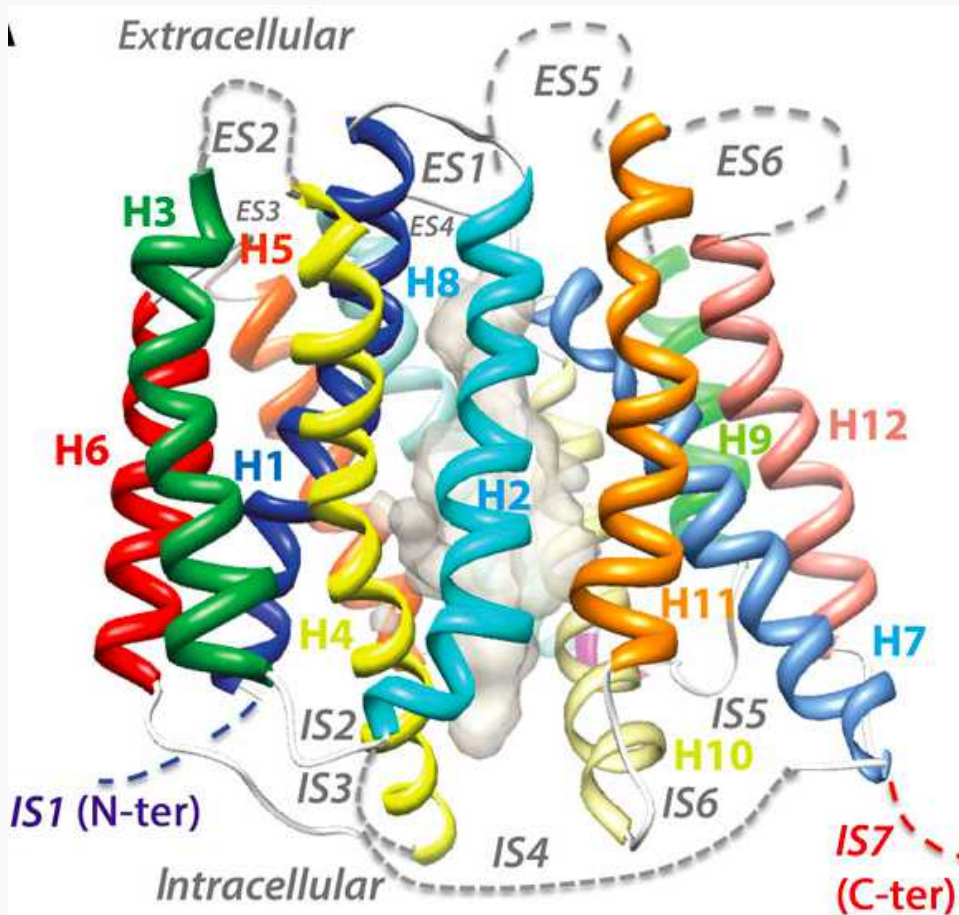
- La ferroportine en physiologie
- L'hémochromatose liée à la ferroportine
- En pratique
- Autres questions



# Ferroportine – représentation 3D

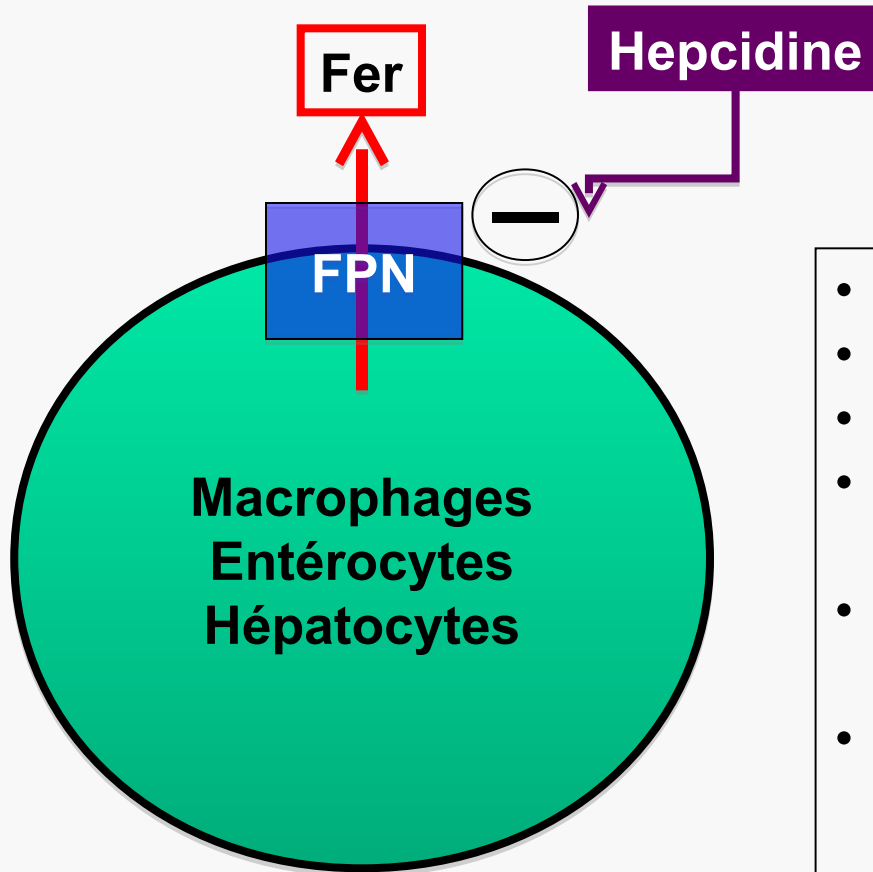
Vue dans le plan de la membrane

Pore de la ferroportine



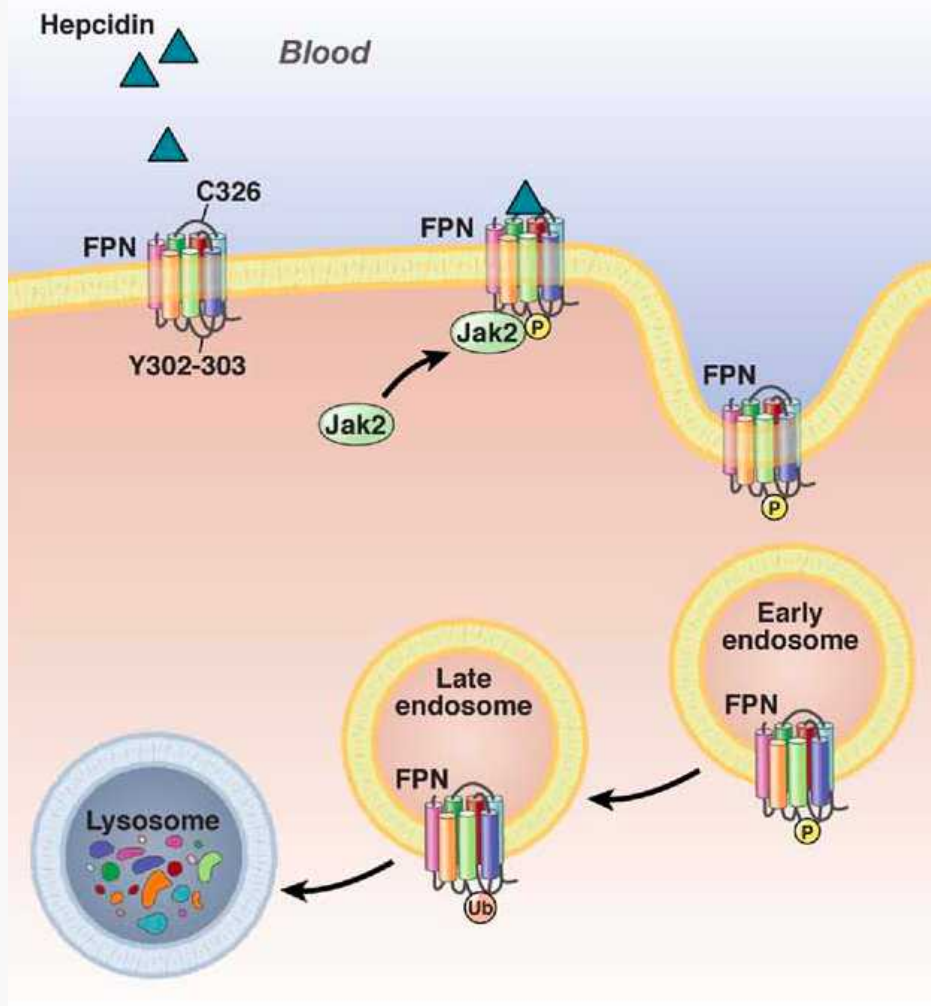
Le Gac G et al. Hum Mutat 2013

# Ferroportine



- Ferroportine (FPN; *SLC40A1*)
- Identifiée en 2000 (IREG1, MTP1)
- Protéine transmembranaire
- Protéine d'export du Fer (intra-cellulaire vers plasma)
- Seule protéine ayant ce rôle connue chez les mammifères
- Expression sur la membrane des macrophages, entérocytes, hépatocytes et cellules placentaires

# Ferroportine – régulation par hepcidine



Liaison hepcidine circulante et ferroportine (domaines 7-8 / C326)



Tyr-phosphorylation JAK2-dépendante sur résidus 302-303 (cytosolique)



Internalisation et dégradation

# Régulation de la ferroportine

Niveau de régulation	Facteurs de régulation	Conséquences
Transcriptionnel	Hypoxie - anémie	↑ Fpn
	Hème - métaux	↑ Fpn
	Inflammation	↓ Fpn
Post-transcriptionnel	IRE (5'-mRNA)	↑ Fpn
Post-traductionnel	Hepcidine	↓ Fpn
	Non-hepcidine	↓ Fpn

# Hémochromatose liées à la ferroportine

Hémochromatose	Chromosome	Gène	Transmission
1	6	HFE	Récessif
2A	1	Hémojuvéline	Récessif
2B	19	Hepcidine	Récessif
3	7	TFR2	Récessif
4	2	Ferroportine (SLC40A1)	Dominant

Brissot P et al. Trends Mol Med 2011



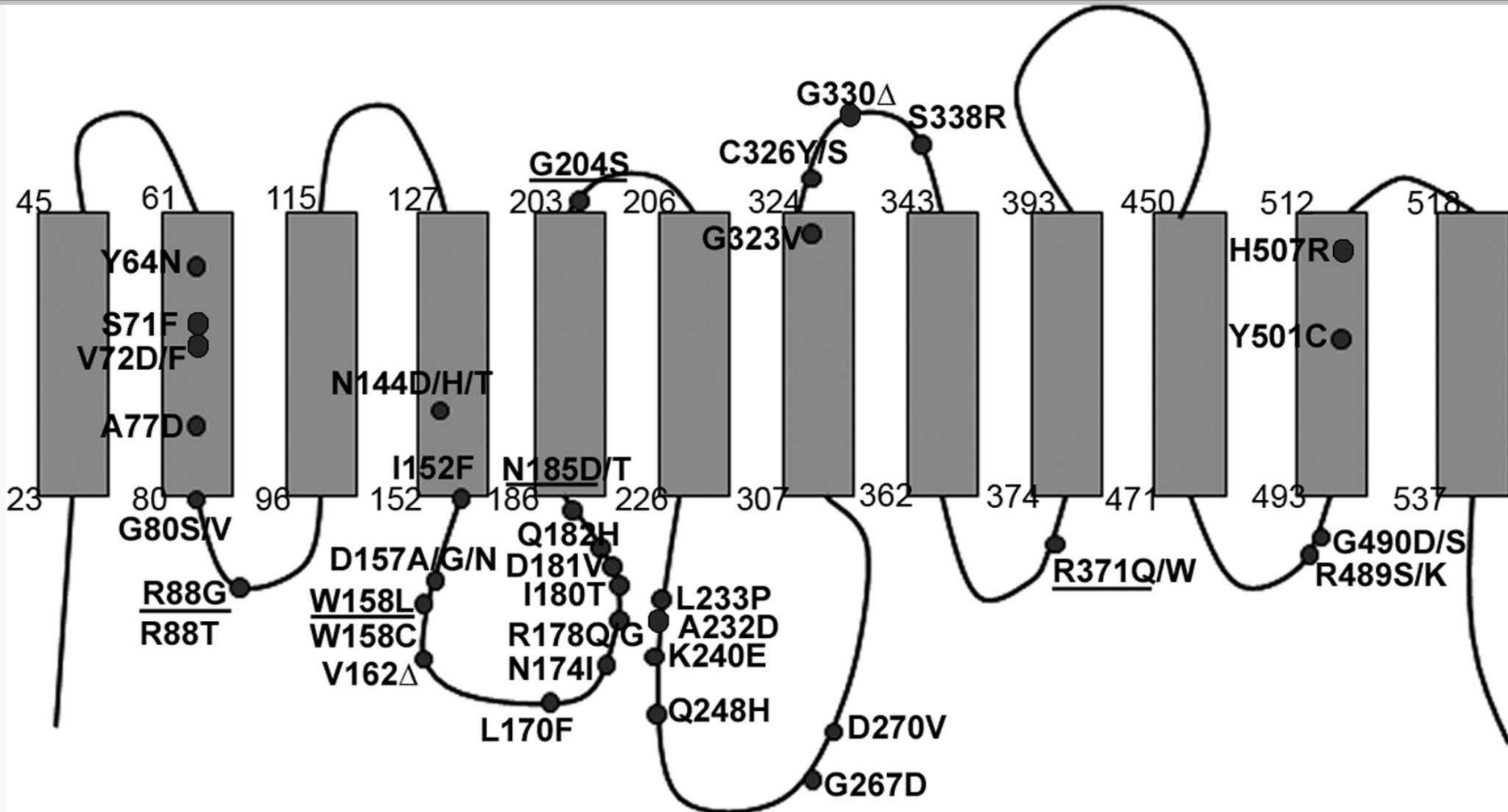
# Hémochromatose liées à la ferroportine

---

- Maladie rare à transmission dominante et pénétrance incomplète (élevée)
- Génétiquement hétérogène
- Non limitée aux caucasiens
- 2 expressions phénotypiques possibles

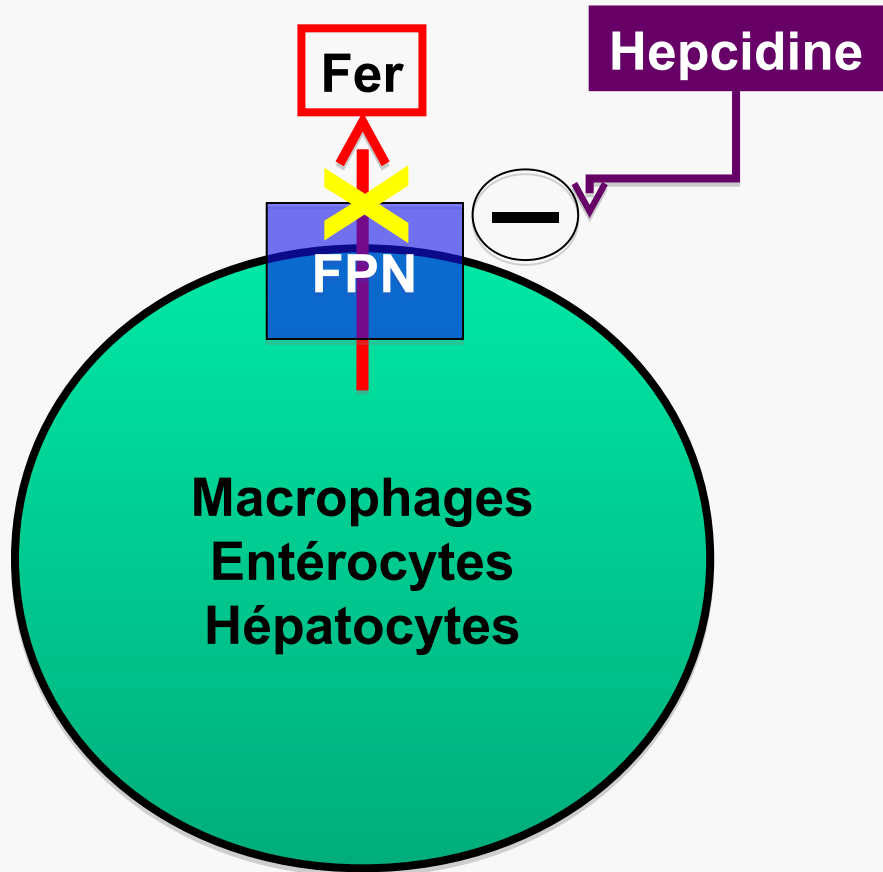
Brissot P et al. Trends Mol Med 2011

# Ferroportine – mutations connues



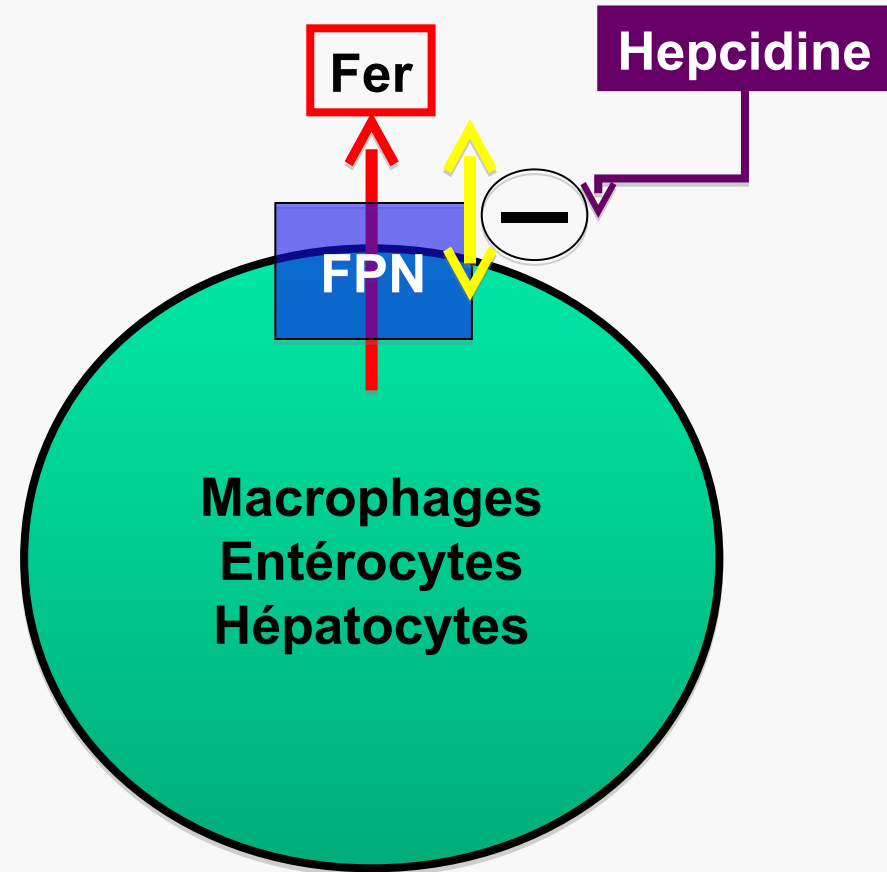
Liu XB et al. Blood Cells Mol Dis 2005  
Détivaud L et al. Hum Mutat 2013

# Sous-type A “loss of function”



Phénotype classique (4A)

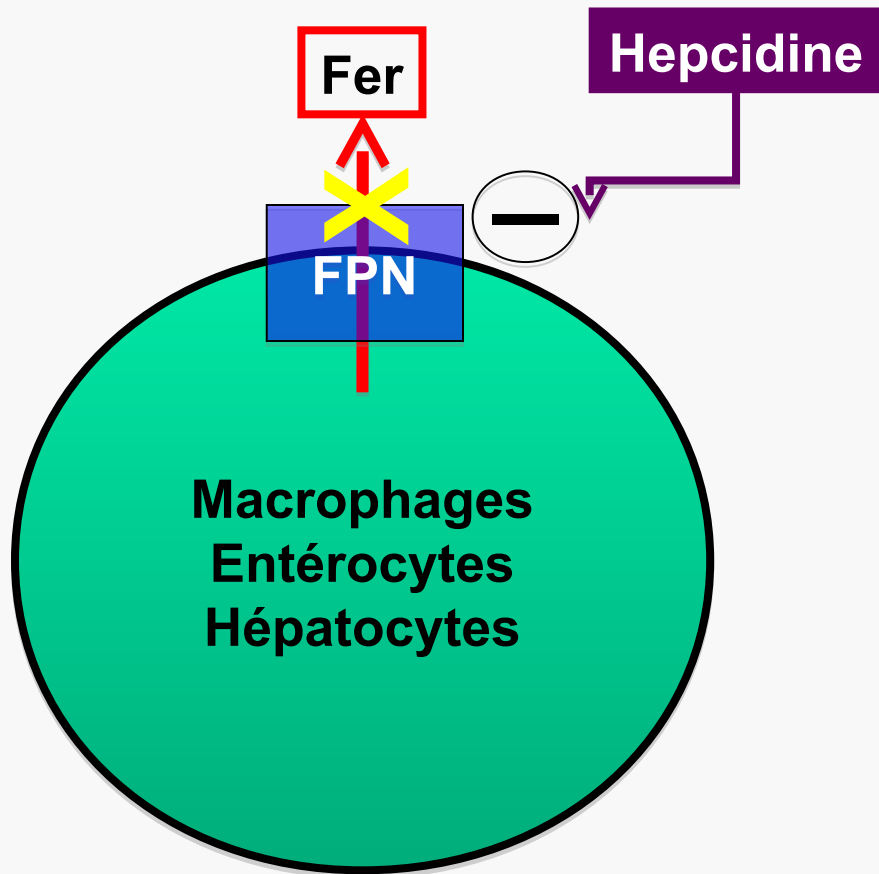
# Sous-type B “gain of function”



Phénotype non-classique (4B)

# Sous-type A

## “loss of function”



Accumulation de fer dans les cellules et surtout dans les macrophages



- ↗ ferritinémie
- N ou ↘ coefficient de saturation de la transferrine

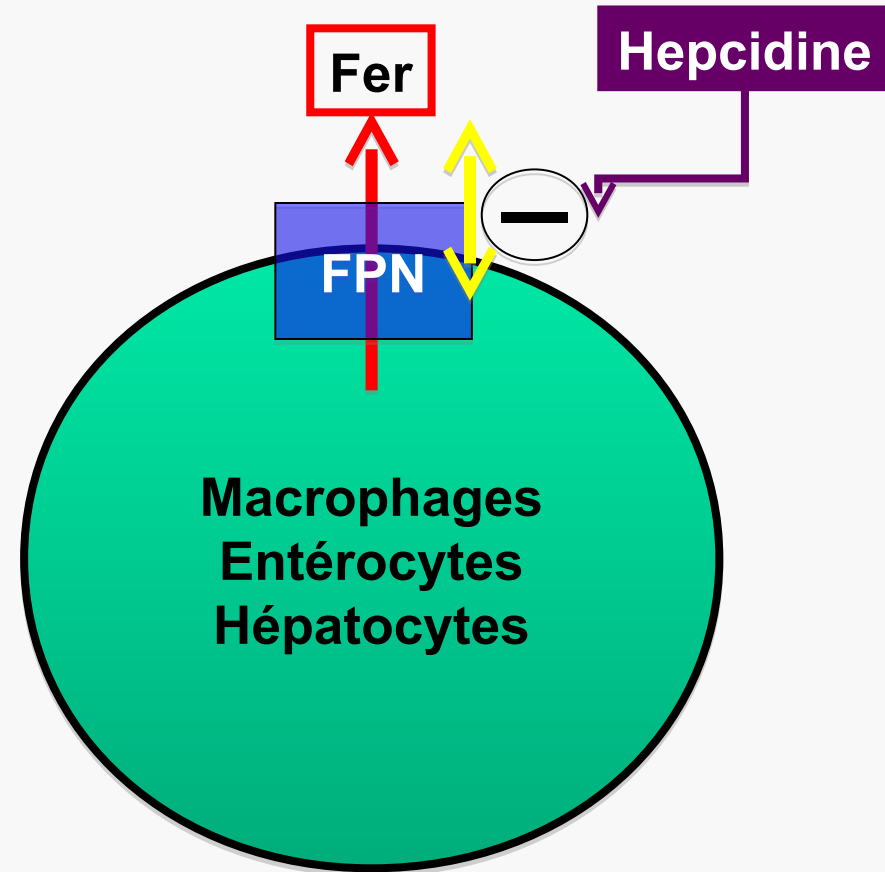
Phénotype classique (4A)

# Sous-type B “gain of function”

Perte de sensibilité à l'effet  
inhibiteur de l'hepcidine



- ↗ ferritinémie
- ↗ coefficient de saturation de la transferrine



Phénotype non-classique (4B)

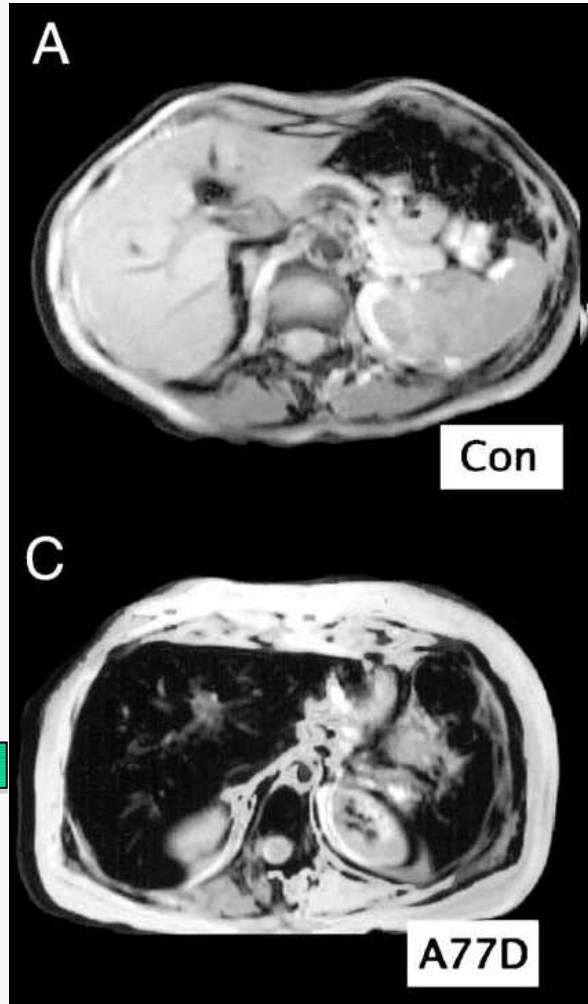


# Caractéristiques des patients

	Phénotype classique	Phénotype non classique	p
Age	37 ± 19	44 ± 19	0,047
Ferritinémie (µg/l)	1839 ± 1532	3219 ± 2291	0,004
Sat transferrine (%)	30 ± 9	82 ± 13	<0,001
Hémoglobine (g/l)	138 ± 14	149 ± 10	0,001
Concentration intrahépatique en fer (µmol/g)	200 ± 169	501 ± 266	0,001
Fibrose : F0F1 / F2F3F4	22 / 2	12 / 5	ns

# Intérêt de l'IRM

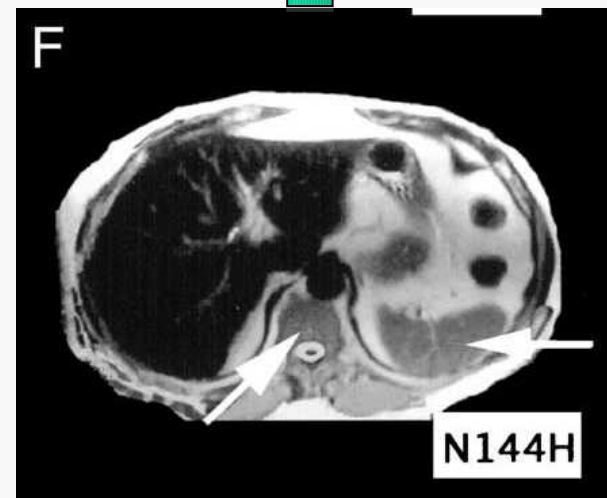
IRM : Séquences pondérées en T2



Contrôle  
•Ferritine 185 ng/ml  
•CIHF 20  $\mu\text{mol/g}$

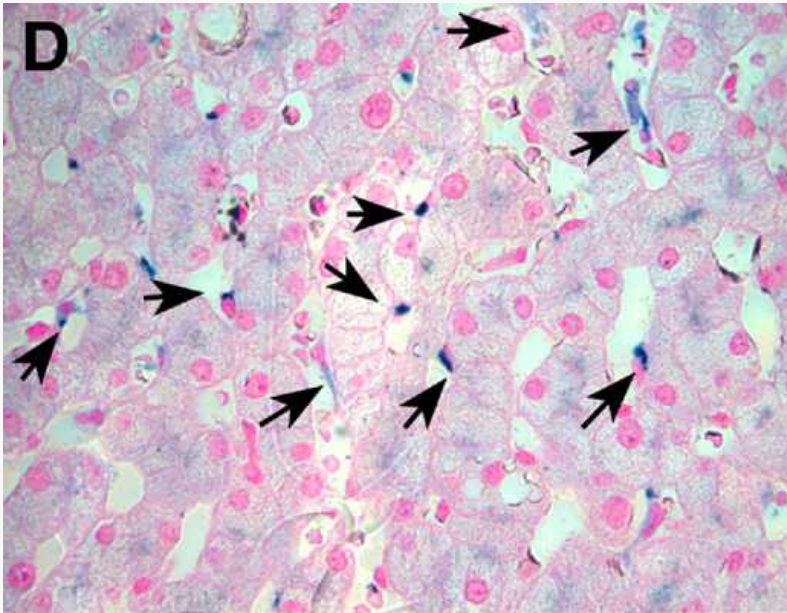
Phénotype non classique  
•Ferritine 1554 ng/ml  
•CIHF 275  $\mu\text{mol/g}$

Phénotype classique  
•Ferritine 2620 ng/ml  
•CIHF 200  $\mu\text{mol/g}$



# Intérêt de la biopsie hépatique

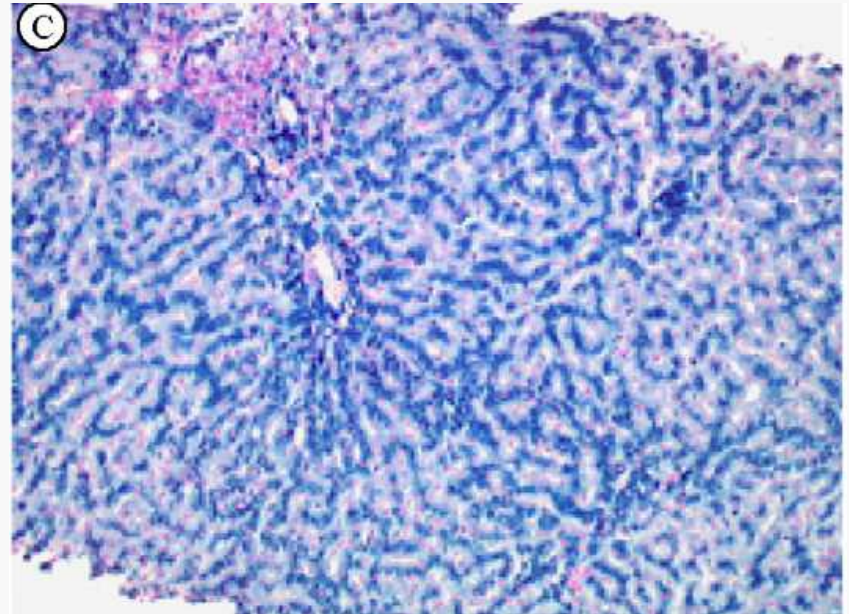
## Phénotype classique



Surcharge en fer prédominant  
au niveau des cellules de Kupffer

Pietrangelo A.  
Gastroenterology 2010

## Phénotype non classique



Surcharge en fer intra-hépatocyttaire

Rosmorduc O et al.  
Gastroenterol Clin Biol 2008

# Hémochromatose liée à la ferroportine

## Bon pronostic en l'absence de cofacteurs

- Phénotypes classiques
- Phénotypes non classiques

<b>Cirrhose</b>	<b>sexe</b>	<b>âge</b>	<b>Coef. Sat . Tf</b>	<b>cofacteurs</b>
Njajou 2001	H	76	40 %	Alcool
Wallace 2004	H	32	99 %	Sarcoïdose
Sham 2005	H	35	?	?
Le Lan 2011	H	43	83 %	Alcool / obésité

Njajou OT et al. Nat Genet 2001

Wallace DF et al. J Hepatol 2004

Sham RL et al. Blood Cells Mol Dis 2005

Le Lan C et al. Gastroentérologie 2011

# En pratique

## Comment faire le diagnostic d'hémochromatose liée à la ferroportine ?

### Phénotype classique (4A)

- Ferritinémie > 1000
- Sat TF < 45 %
- Contexte familial (dominant)
- En l'absence d'autres causes (inflammation, syndrome métabolique...)

#### IRM

Surcharge en fer au niveau de la rate et de la moelle osseuse (moins au niveau du foie)

**Test génétique**

### Phénotype non classique (4B)

- Ferritinémie > 1000
- Sat TF > 45 %
- Contexte familial (dominant)
- En l'absence d'hémochromatose de type 1 (2 et 3)

#### IRM

Surcharge en fer prédominant au niveau du foie

**Test génétique**



# Prise en charge de l'hémochromatose liée à la ferroportine

---

- Saignées
  - Parfois mal tolérées pour phénotypes classiques (4A)
  - Idem hémochromatose type 1 pour phénotypes non classiques (4B)
- Co-facteurs
- Enquête familiale
  - Bilan martial
  - Enquête génétique

# Autres questions

---

1. Corrélation génotype-phénotype
2. Bénéfice des mutations de la ferroportine ?
3. Rôle de la ferroportine dans d'autres pathologies ?

# Corrélation génotype-phénotype

## Phénotype classique

- D157N
- D181V
- G80V
- Q182H
- R489K
- V162del
- R178Q...

## Phénotype non-classique

- C326Y
- Y64N
- V72F
- Y501C...

Pénétrance incomplète

Rôle des cofacteurs acquis ou génétiques

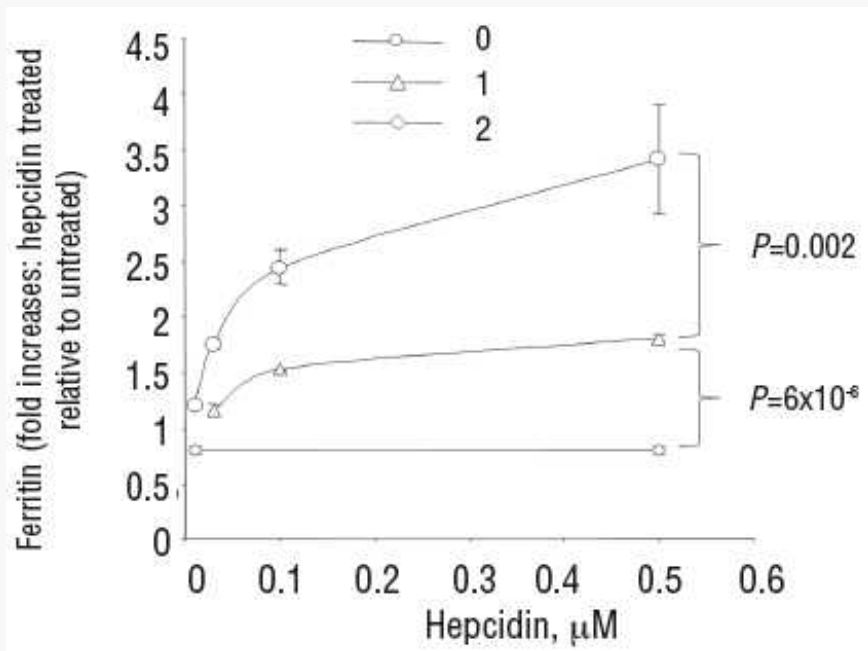
Rôle des mutations associées (HFE H63D)

# Mutations de la ferroportine

## Bénéfice possible ?

**FPN Q248H : fréquence allélique 2,2 à 13,4 % dans populations africaines**

**Macrophages humains en culture**  
(0 : sauvage; 1 : Q248H hétérozygote;  
2 : Q248H homozygote)



**Patients adultes avec drépanocytose**  
( < 5 transfusions dans leur vie)

	Hétérozygote Q248H	Sauvage	p
n	9	69	
Ferritine (ng/ml)	88 (29-273)	211 (74-602)	0,02
Sat Tf (%)	33	32	NS

Bénéfice en échographie cardiaque

# Rôle de la ferroportine dans d'autres pathologies ?

---

- Alzheimer ?
  - Raha AA et al. Acta Neuropathol Commun 2013
  - Crespo AC et al. Neurobiol Aging 2014
  - ...
- Parkinson ?



# Conclusion

## Hémochromatose liée à la ferroportine

---

- Maladie rare à transmission dominante et pénétrance incomplète (élevée)
- Génétiquement hétérogène
- 2 phénotypes
  - 4A (classique) : ferritinémie élevée et coefficient de saturation de la transferrine normal ou bas → surcharge en fer dans la rate et la moelle osseuse (bon pronostic)
  - 4B : ferritinémie élevée et coefficient de saturation de la transferrine élevé → ressemble à une hémochromatose de type 1 (pronostic dépend de la précocité des saignées)