

# Hémochromatose

## Philippe Sogni

EPU – Mars 2016

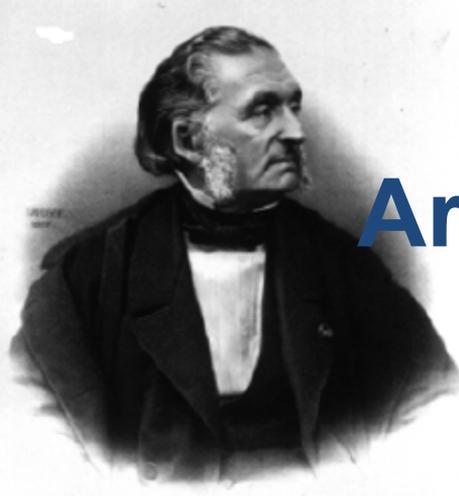
# Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.

## Affiliations

- INSERM USM20 – Institut Pasteur;
  - Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
  - Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin
- 

## Liens d'Intérêts

- Aucun avec ce sujet
- Board français, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche, Janssen, AbbVie, Mayoly-Spindler



# Armand Trousseau (1801 – 1867)

---

Hôtel-Dieu de Paris – 1865 – Salle Sainte Agnès

Homme d'environ 40 ans

Jaunisse, foie dur (cirrhose)

Syndrome polyuro-polydipsique (diabète grave)

Coloration anormale de la peau

→ Décès

# Histoire de l'hémochromatose

Auteurs	Année	Découverte
Trousseau	1865	1° cas décrit
Troisier	1871	2° cas décrit
Von Recklinghausen	1889	« hémochromatose »
Sheldon	1935	311 cas décrits
Davis	1950	Biopsie hépatique et saignées
McDonald	1960	Familial ou alcool
Bomford & Williams	1976	Bénéfice de la saignée
Simon	1977	Lié à HLA
Niederau	1985	Bénéfice diagnostic précoce
Edwards	1988	Prévalence élevée
Feder	1996	Mutation C282Y
Nicolas	2001	Rôle de l'hepcidine

# Hémochromatose

---

- Maladie connue depuis longtemps
- Maladie génétique la plus fréquente de l'adulte
- Maladie autosomale récessive
- Responsable d'une altération de la qualité de vie et d'une augmentation de la morbi-mortalité
- Méthodes de dépistage et de diagnostique simples
- Traitement préventif et curatif efficace



# Plan

---

- Symptômes cliniques et dépistage
- Diagnostic, prise en charge et suivi du patient
- Pour aller plus loin...

# Plan

---

- **Symptômes cliniques et dépistage**
- Diagnostic, prise en charge et suivi du patient
- Pour aller plus loin...

# Expression clinique précoce

## Atteinte générale

- Asthénie physique et psychique (42 à 65 ans)
- Manifestations générales (douleurs articulaires, fièvres...)

## Atteinte ostéo-articulaire

- Arthrite chronique de 2e et 3e métacarpo-phalangiennes
- Autres : interphalangiennes proximales, genoux, poignets...
- Crises de pseudo-goutte
- Rx : ostéopathie sous-chondrale et chondrocalcinose
- Chondrocalcinose

**Penser à faire un bilan martial !**

# Expression clinique tardive

## Atteinte hépatique

Hépatomégalie (rarement signes d'HTP ou d'IHC)

Bilan hépatique normal (ALAT < 3 x N)

Risque de carcinome hépatocellulaire

## Atteinte endocrinienne

Diabète insulino-dépendant

Hypogonadisme hypogonadotrope

## Atteinte cardiaque

Souvent infra-clinique (ECG, écho-doppler cardiaque)

Troubles du rythme puis insuffisance cardiaque

Risque de la vitamine C ?

## Signes cutané-phanériens

Mélanodermie

Autres : ichtyose, koïlonychie, diminution de pilosité

# Hémochromatose

## Altération QOL

- Atteinte articulaire
- Fatigue
- Douleurs diffuses
- Atteintes endocriniennes
- Régime et traitements du diabète
- Saignées (initialement)

## ➔ morbi-mortalité

- Carcinome hépatocellulaire
- Autres complications de la cirrhose
- Complications du diabète
- Atteinte cardiaque

# Expression de la maladie

Stades	Anomalie génétique	Surcharge en fer		Symptômes	Maladie grave
		↑ sat.	↑ sat. et ferritinémie		
V	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	-
III	+	+	+	-	-
II	+	+	-	-	-
I	+	-	-	-	-

Age →

# Expression de la maladie

Stades	Anomalie génétique	Surcharge en fer		Symptômes	Maladie grave
		↑ sat.	↑ sat. et ferritinémie		
V	+	+	+	-	+
IV	+	+	+	-	-
III	+	+	-	-	-
II	+	+	-	-	-
I	+	-	-	-	-

Age →

**Penser à faire un bilan martial !**

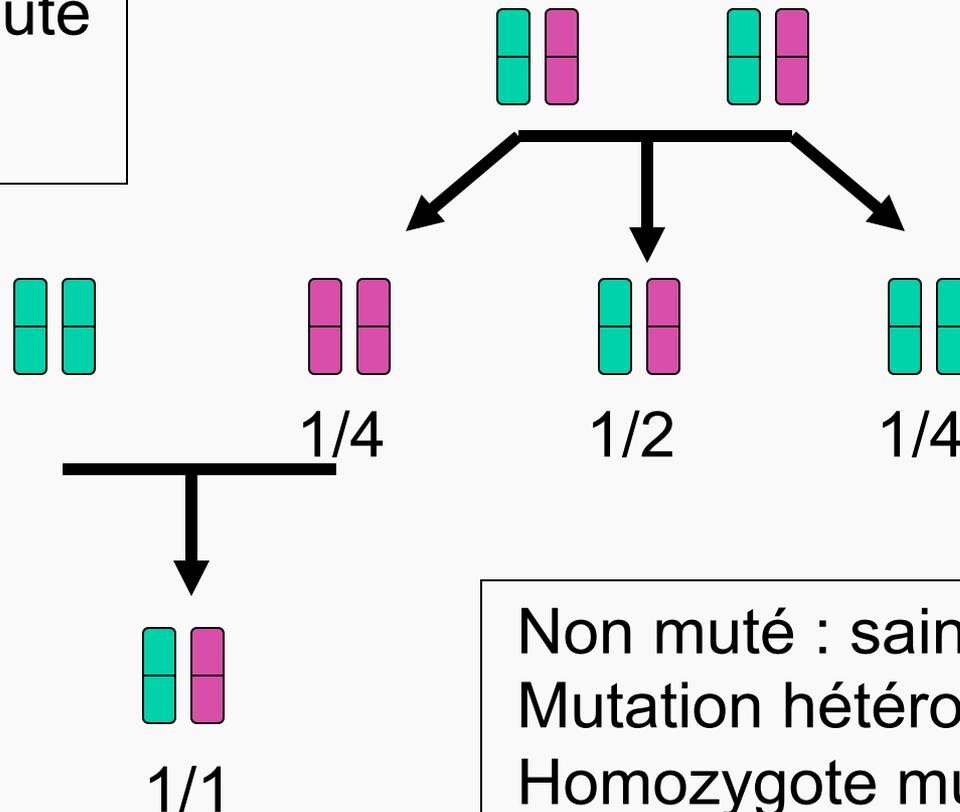
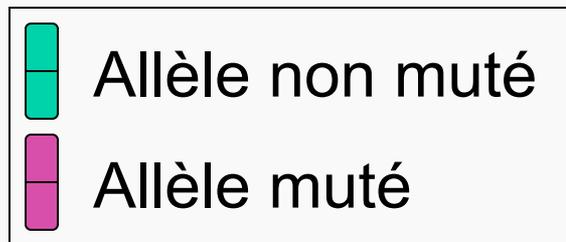
# Expression de la maladie

Stades	Anomalie génétique	Surcharge en fer		Symptômes	Maladie grave
		↑ sat.	↑ sat. et ferritinémie		
V	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	-
III	+	+	+	-	-
II	+	+	-	-	-
I	+	-	-	-	-

Age →

**Dépistage familial !**

# Transmission autosomale récessive



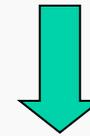
Non muté : sain  
Mutation hétérozygote : sain  
Homozygote muté : à risque

# Dépistage des apparentés : méthode

---

Réglementation stricte  
Consentement informé et signé  
Communication du résultat au médecin prescripteur qui rapportera le résultat au patient (devant donner lieu à un conseil génétique)  
Le patient (et non son médecin) doit prévenir les apparentés

Parents au 1° degré



Test génétique

# Dépistage des apparentés

## Ce qu'il ne faut pas faire !

---

- Prescrire directement une enquête génétique aux apparentés sans consultation préalable

**NON**

- Prescrire un test génétique au conjoint pour éviter de le faire chez les enfants

**NON**

- Prescrire un test génétique aux enfants avant leur majorité

**NON**

# Plan

---

- Symptômes cliniques et dépistage
- **Diagnostic, prise en charge et suivi du patient**
- Pour aller plus loin...

# Diagnostic

---

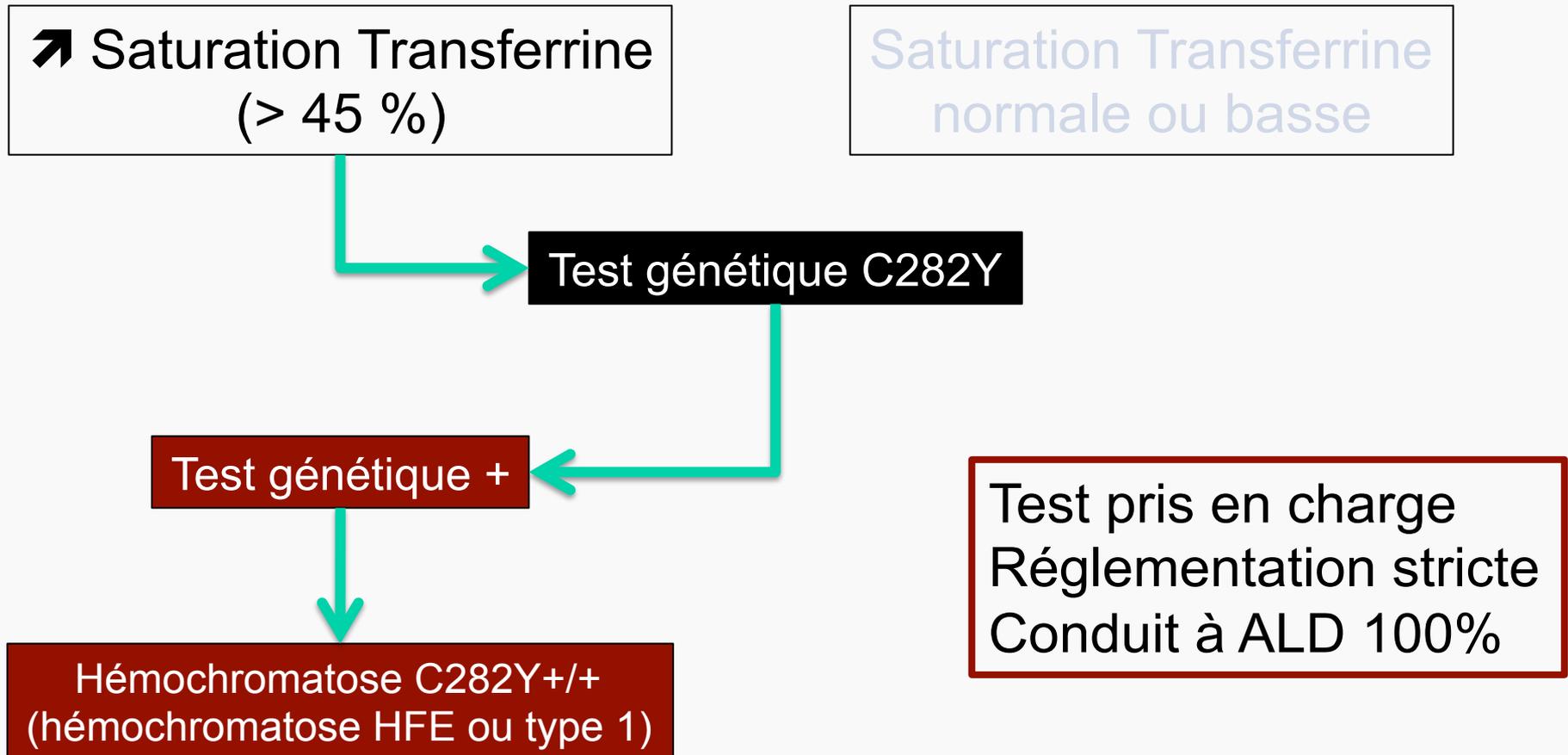
- Circonstances du diagnostic
  - Asymptomatique et biologie normale (enquête familiale)
  - Anomalies du bilan martial
    - ↗ coefficient de saturation de la transferrine
    - ↗ coef. de saturation et ferritinémie
  - Symptômes
  - Complications

# Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine (1) ?

➤ Saturation Transferrine  
(> 45 %)

Saturation Transferrine  
normale ou basse

# Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine (2) ?



# Hémochromatose

**1 prise de sang à faire =  
2 tests biologiques**

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

\* B55 = 15 €

° Peut être normale (chez la femme avant la ménopause...)

# Hémochromatose

---

**Confirmation du diagnostic (100%)**



**Recherche du gène HFE 1**

(80 à 180 €)



**C282Y homozygote (> 85%)**

Test C282Y remboursé depuis Mars 2007  
(si anomalies du bilan martial ou enquête familiale)

# Hémochromatose

## Maladie congénitale la plus fréquente de l'adulte d'origine caucasienne

- ~ Hémochromatose : 3 /1.000
- ~ Hypercholestérolémie familiale : 1 /1.000
- ~ Mucoviscidose : 0,5 /1.000
- ~ Déficit en alpha-antitrypsine : 0,3 /1.000
- ~ Phénylcétonurie : 0,1 /1.000

**Sexe : 1 femme / 2 hommes**

**Pénétrance incomplète : homme < 50%; femme < 20% (importance des co-facteurs)**

# Qui traiter ?

---

Toute personne avec une hémochromatose (C282Y +/-) et une surcharge en fer

- Avec anomalie du bilan martial
- Avec ou sans manifestation clinique
- Avec ou sans complication

# Qui traiter ?

Stades	Anomalie génétique	Surcharge en fer		Symptômes	Maladie grave
		↑ sat.	↑ sat. et ferritinémie		
V	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	-
III	+	+	+	-	-
II	+	+	-	-	-
I	+	-	-	-	-

Age	→	
	surveillance	saignées

↔

# Saignées

---

## Phase initiale :

300 à 500 ml/semaine

Durée de quelques mois à 3 ans

Buts à atteindre :

1. Efficacité : ferritinémie 50 µg/l
2. Tolérance : absence d'anémie

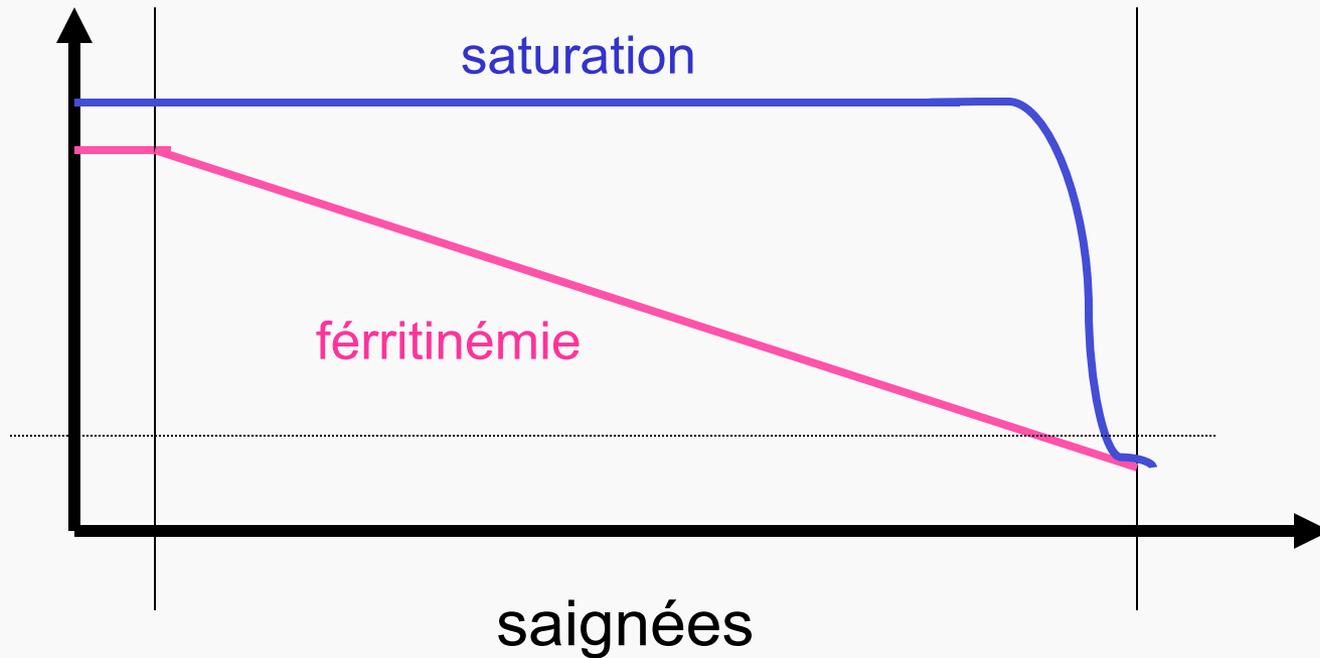
## Phase d'entretien :

A vie

Variable (300 à 500 ml tous les mois à tous les 6 mois)

But à maintenir : ferritinémie 50 µg/l

# Suivi des saignées : phase initiale



# Saignées : en pratique

---

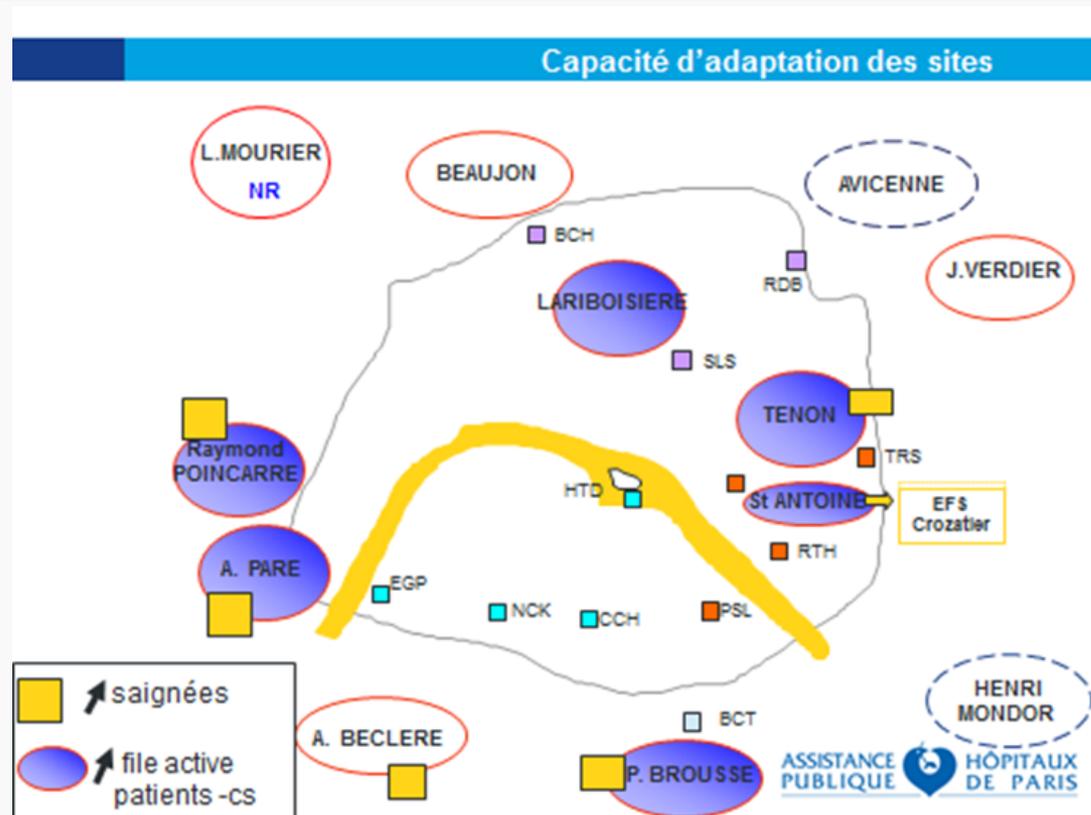
- Non à jeun
- Boire suffisamment
- Adapter le volume, adapter la durée, adapter la fréquence
- Patch d'Emla®

# Saignées : où les réaliser

---

- En structure hospitalière publique (cotation consultation + AMI)
- Structure privée
- Don du sang aménagé (EFS)
- Infirmier(e) diplômé(e) d'Etat (cabinet ou à domicile)

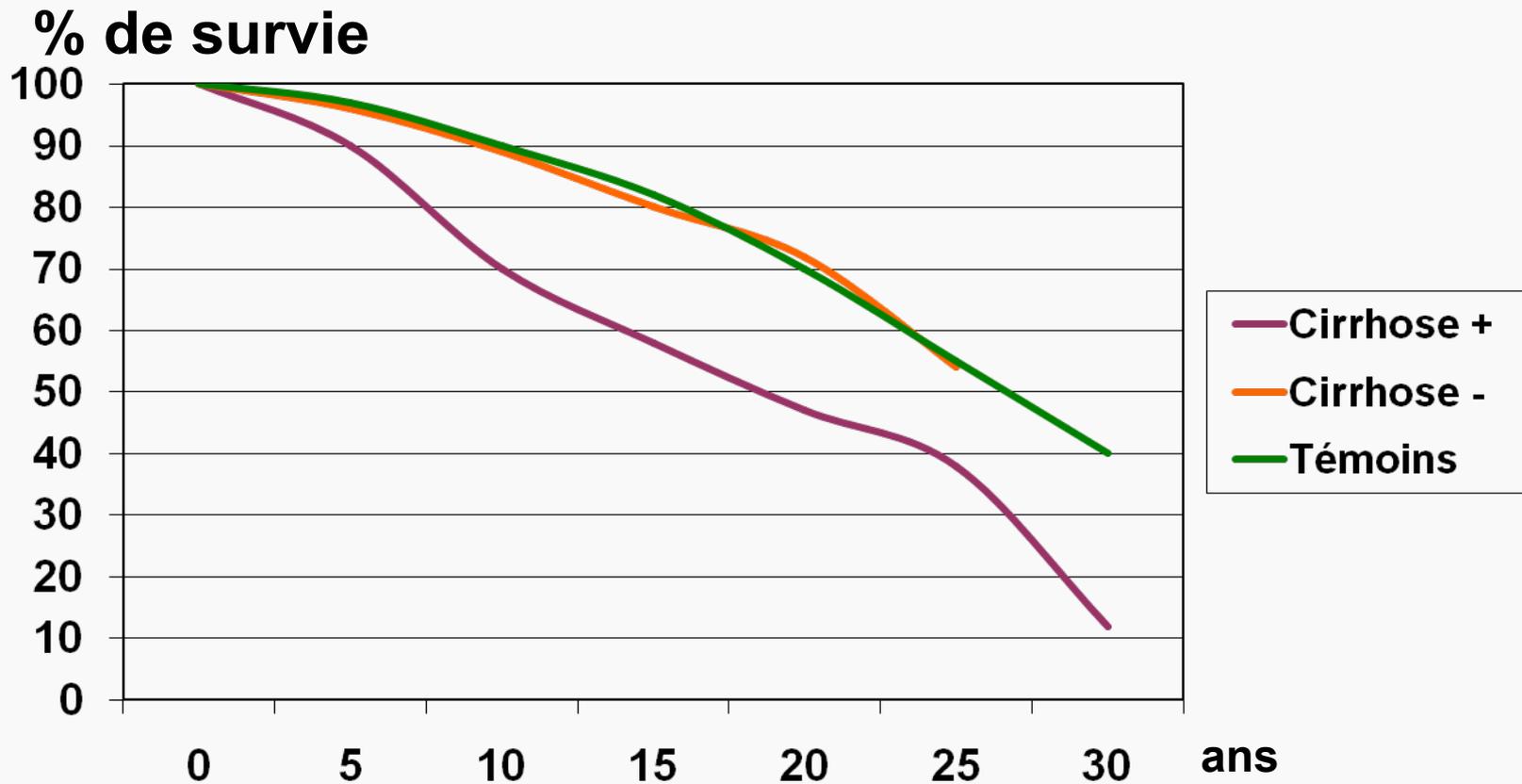
# AP-HP (enquête collégiale)



ARS Ile-de-France : Nécessité d'un réseau de santé pour informer et organiser la prise en charge et les saignées

# Efficacité des saignées (1)

Prévention de la cirrhose = Prévention de la mortalité



# Efficacité des saignées chez les patients stade IV ou V

↘ morbidité et ↘ mortalité

## Bonne efficacité

Fatigue, manifestations générales, douleurs abdominales, hyperpigmentation, transaminases

## Efficacité moyenne

Arthralgies, diabète (↓ besoins en insuline ou ↓ intolérance aux hydrates de carbone), signes ECG, troubles sexuels, cirrhose (prévention du risque de CHC)

# Autres traitements

---

- Eviction (ou limitation) de l'alcool
- Syndrome métabolique (poids, activité physique...)
- Vaccination contre hépatite B et A
- Vitamine C, thé vert, évictions alimentaires ???

# Saignées

---

1. Préviennent la mortalité
2. Diminuent les complications
3. Doivent être poursuivies à vie
4. D'autant plus efficaces que débutées tôt

# Plan

---

- Symptômes cliniques et dépistage
- Diagnostic, prise en charge et suivi du patient
- **Pour aller plus loin...**
  - Les outils
  - Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie
  - Comment ça marche : les hémochromatoses

# LES OUTILS

# Les outils à notre disposition



1. Ferritinémie
2. Saturation de la transferrine
3. Test génétique de l'hémochromatose
4. Mesure CIH en Fer (PBH / IRM)

→ Quelle fiabilité ?

# Fiabilité des outils (1) ?

## Ferritinémie



Valeurs normales de la ferritine<sup>1</sup> :

- Homme : 30 – 300 µg/l
- Femme : 15 – 200 µg/l

à adapter (dosage non influencé par le jeune) :

- Homme
- Femme non ménopausée (règles, grossesse, allaitement)
- Femme ménopausée
- Origine ethnique<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Beaton & Adams. Ann Hepatol 2012

<sup>2</sup>Harris et al. Arch Intern Med 2007

# Fiabilité des outils (2) ?

## Coefficient de saturation de la transferrine

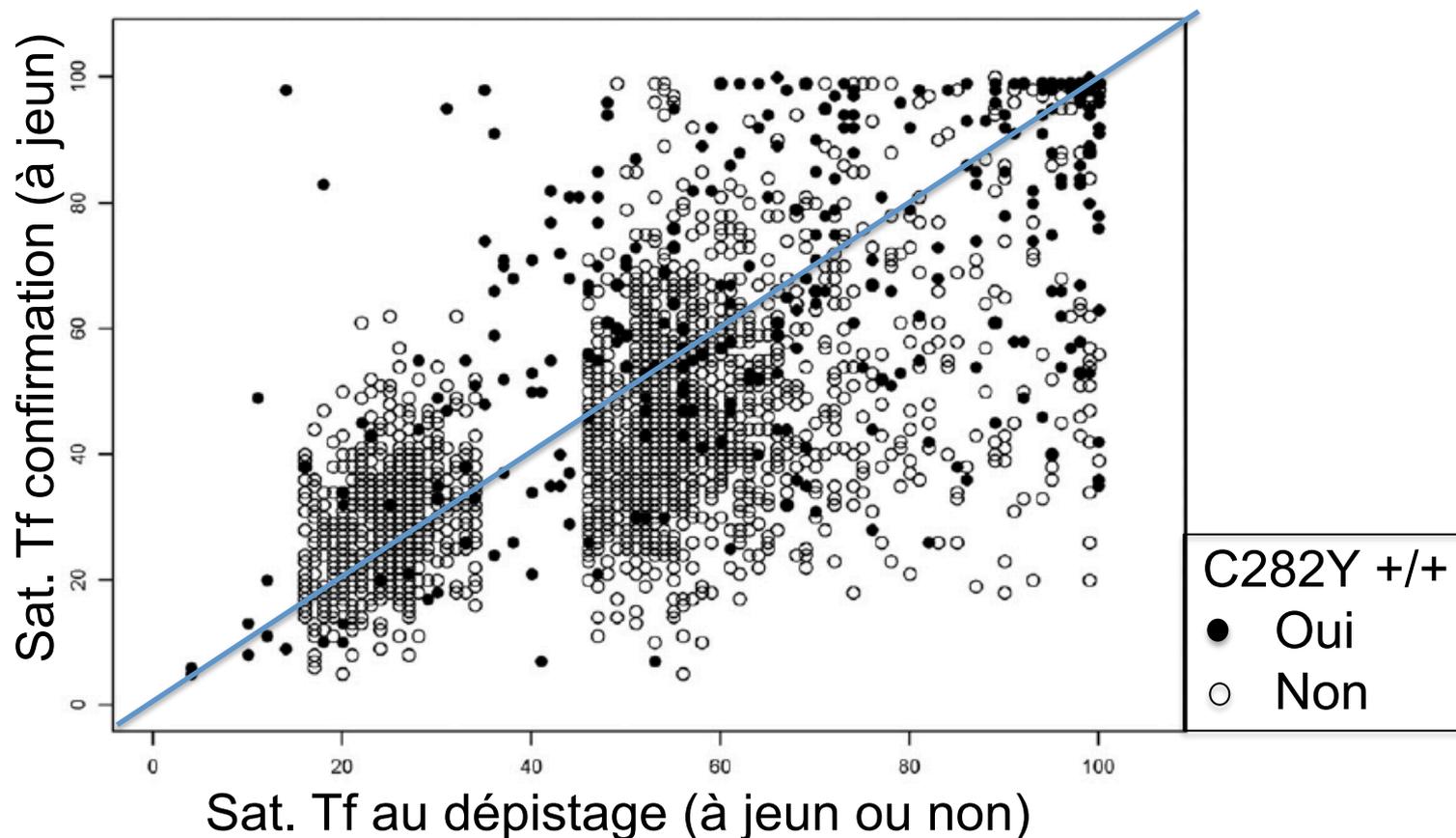


### Saturation de la transferrine

- Si saturation ↗ : à re-tester à jeun ?

# Variabilité de la saturation de la transferrine

101.168 patients dépistés (209 C282Y +/+) : Sat. Tf, ferritine, IBC, génétique



# Fiabilité des outils (3) ?

## Mesure de la concentration intra-hépatique en fer



### **Ponction biopsie hépatique**

- Concentration ( $\mu\text{mol/g}$  de foie sec)
- Index en fer : concentration / âge (normale  $< 2$ )
- Coloration de Perls (localisation hépatocytaire, Küpferienne ou mixte)

**Fer mobilisable**

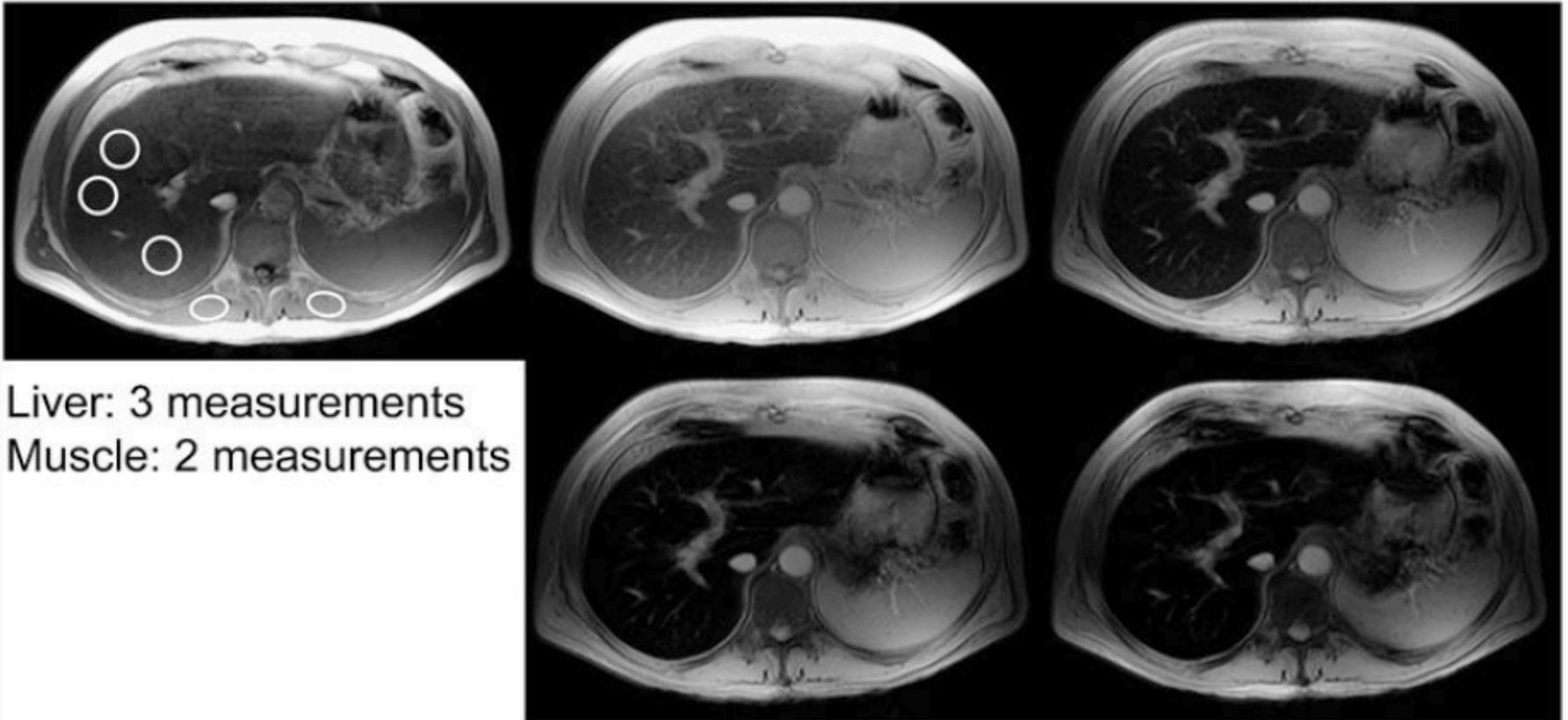
**IRM hépatique**

# IRM et CIH Fer

TE=4ms, flip=90°

TE=4ms, flip=20°

TE=9ms, flip=20°



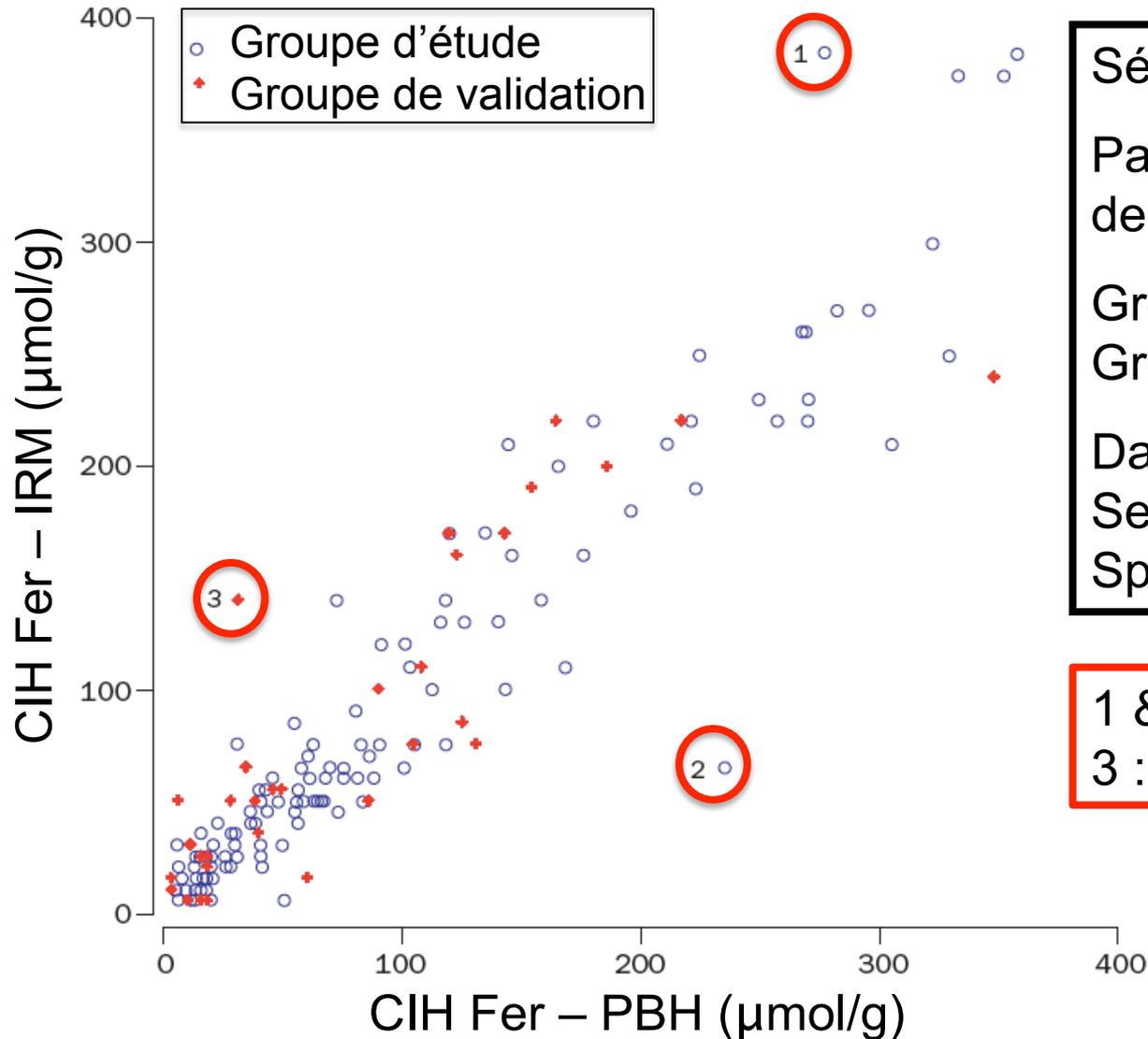
Liver: 3 measurements  
Muscle: 2 measurements

TE=14ms, flip=20°

TE=21ms, flip=20°

Sirlin & Reeder. Magn Reson Imaging Clin N Am 2010  
Gandon et al. Lancet 2004

# IRM & CIH Fer



Séquences T2, IRM 1,5 Tesla

Patients VHC + ou diagnostic de surcharge en fer

Groupe d'étude : 139

Groupe de validation : 35

Dans le groupe validation

Sensibilité = 89 %

Spécificité = 80 %

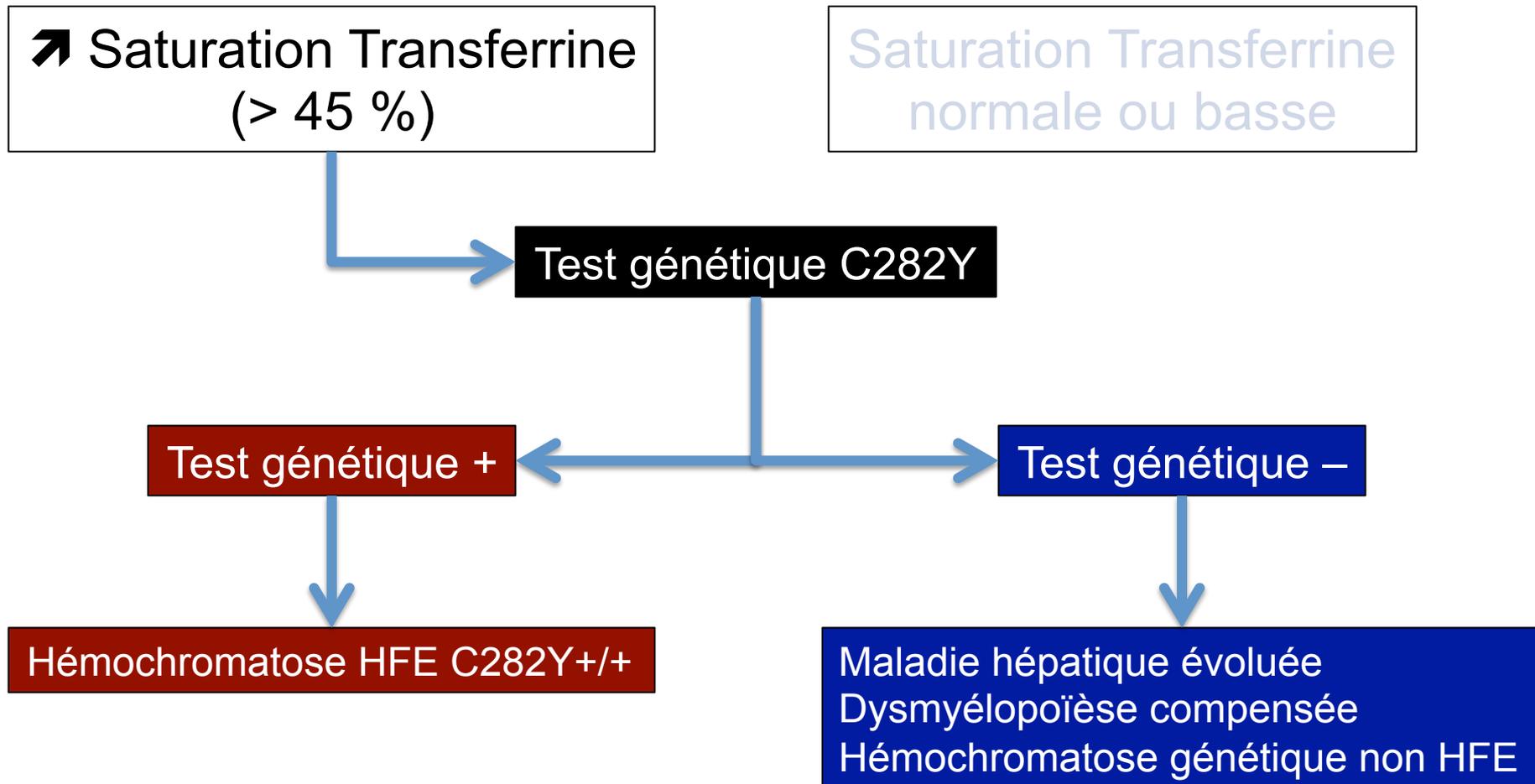
1 & 2 : cirrhose

3 : erreur de la biopsie

Gandon et al. Lancet 2004

# **DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPER-FERRITINÉMIE**

# Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine (1) ?



# Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine (2) ?

➔ Saturation Transferrine  
Test génétique –

Maladie hépatique évoluée  
Dysmyélopoïèse compensée  
Hémochromatose génétique non HFE

IRM du foie  
avec mesure de CIHF

CIHF < 100  $\mu\text{mol/g}$

Maladie hépatique évoluée  
Dysmyélopoïèse compensée

CIHF > 120  $\mu\text{mol/g}$

Hémochromatose génétique non HFE  
(Maladie hépatique évoluée)  
(Dysmyélopoïèse compensée)

# Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine (3) ?

➔ Saturation Transferrine

Saturation Transferrine normale ou basse

Ce n'est pas une hémochromatose HFE (test génétique inutile)

Syndrome métabolique  
Syndrome inflammatoire  
Lyse cellulaire (hépatique, musculaire, érythrocytaire, médullaire)  
Consommation excessive d'alcool  
Causes génétiques rares  
Autres (cancers, dysthyroïdies, maladie de Gaucher...)

# Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine (4) ?

Saturation T  
normale

Syndrome métabolique  
Syndrome inflammatoire  
Lyse cellulaire (hépatique, myocytaire, médullaire)  
Consommation excessive d'alcool  
Causes génétiques  
Autres (cancer, maladie de Gaucher...)

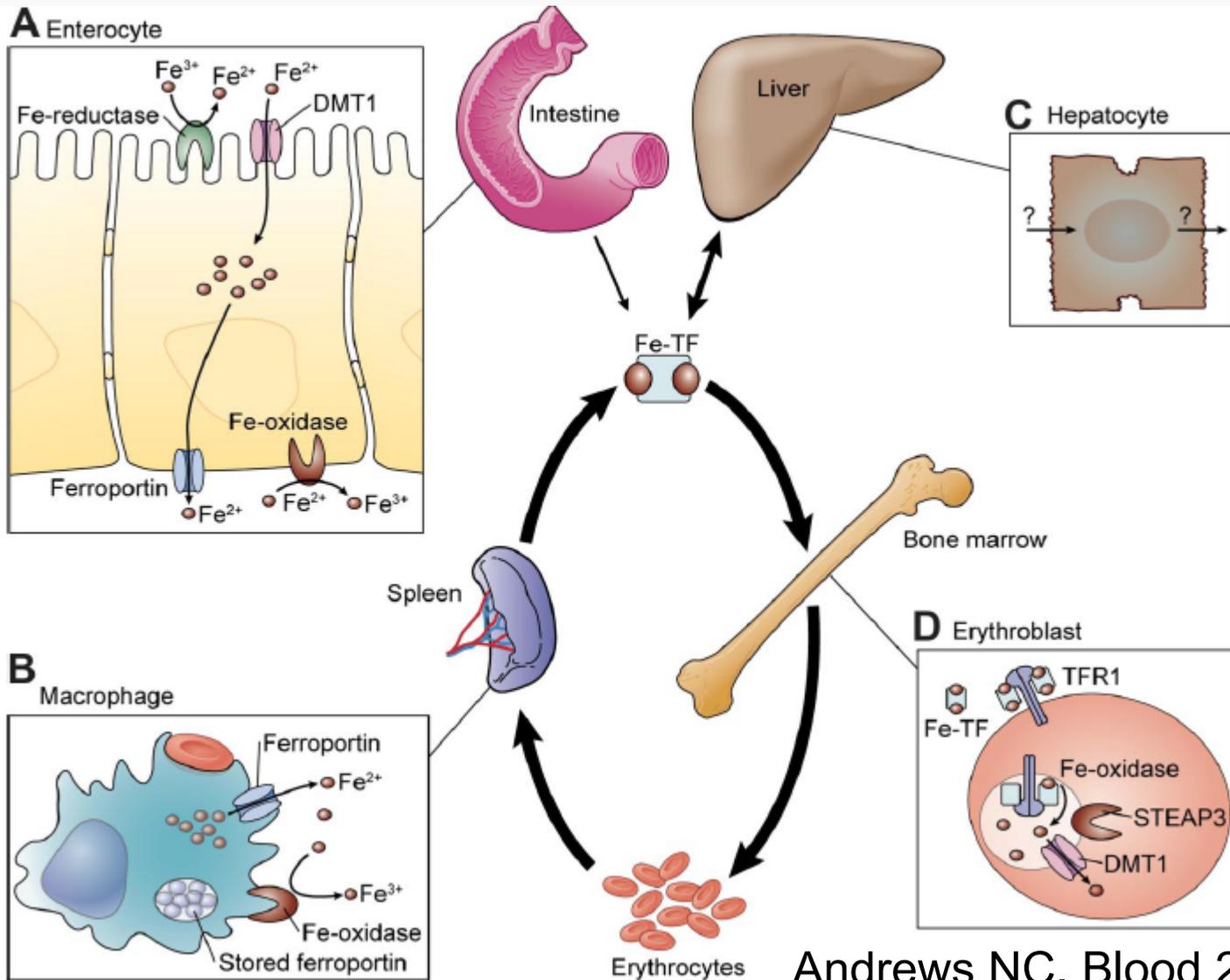
**Ne pas faire de saignée aux patients avec un syndrome métabolique**

IRM du foie  
avec mesure de CIHF  
si Ferritinémie >> normale\*

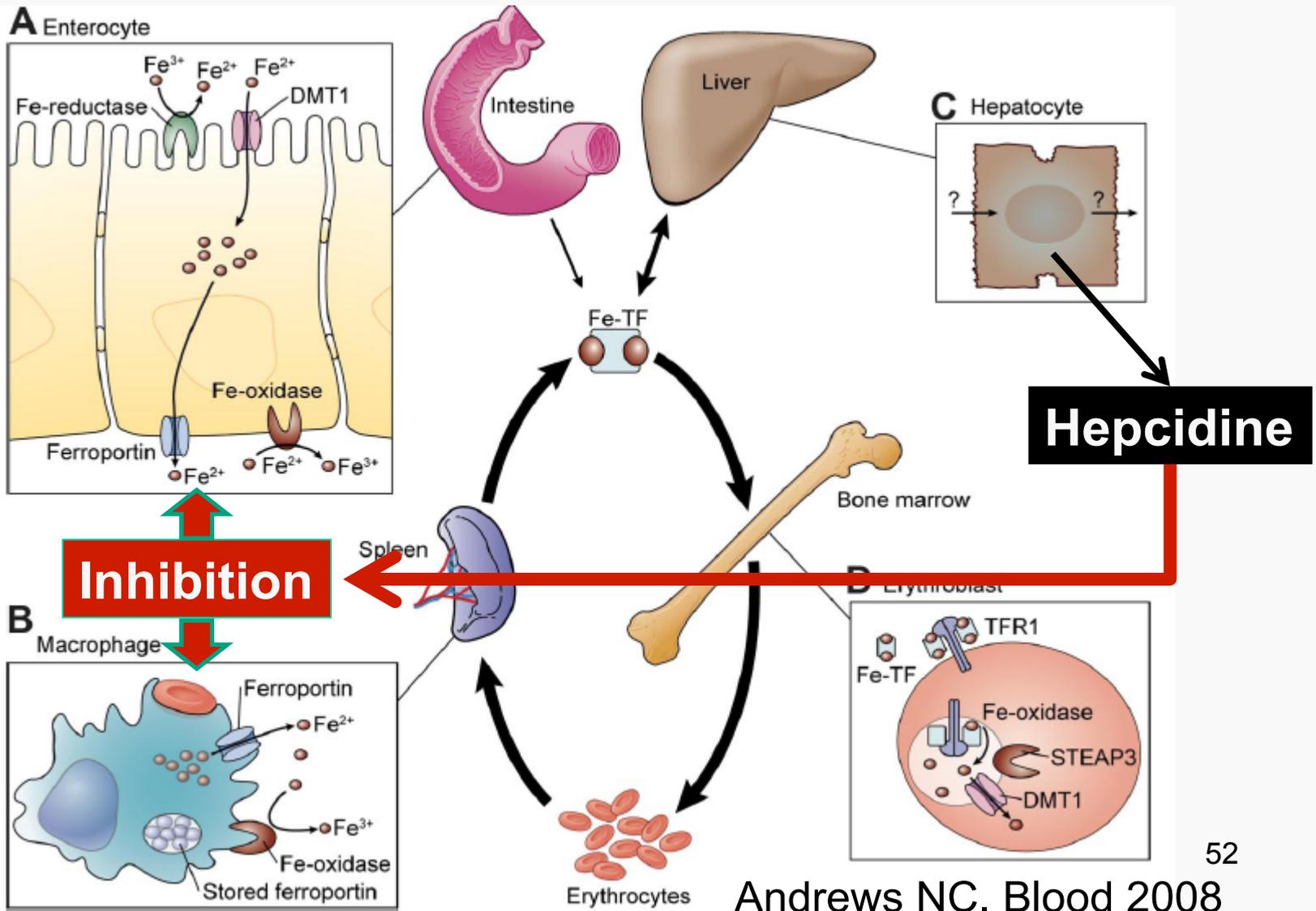
\* Seuil ferritine :  
750 ? 1000 ?

**COMMENT ÇA MARCHE ?**

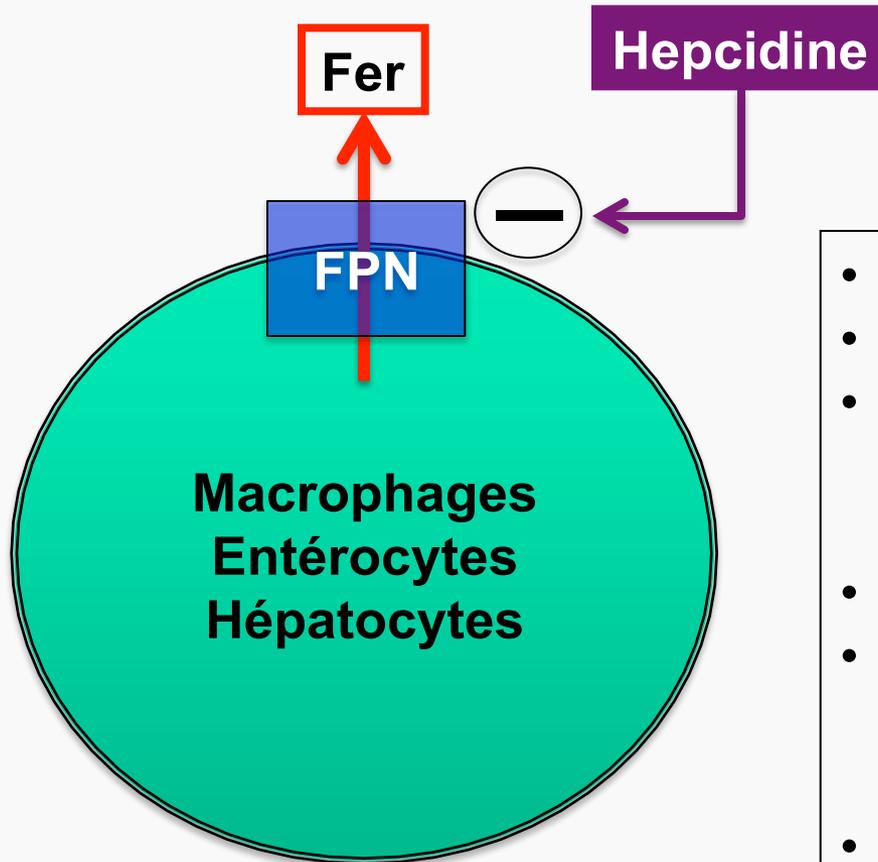
# Métabolisme du fer



# Métabolisme du fer

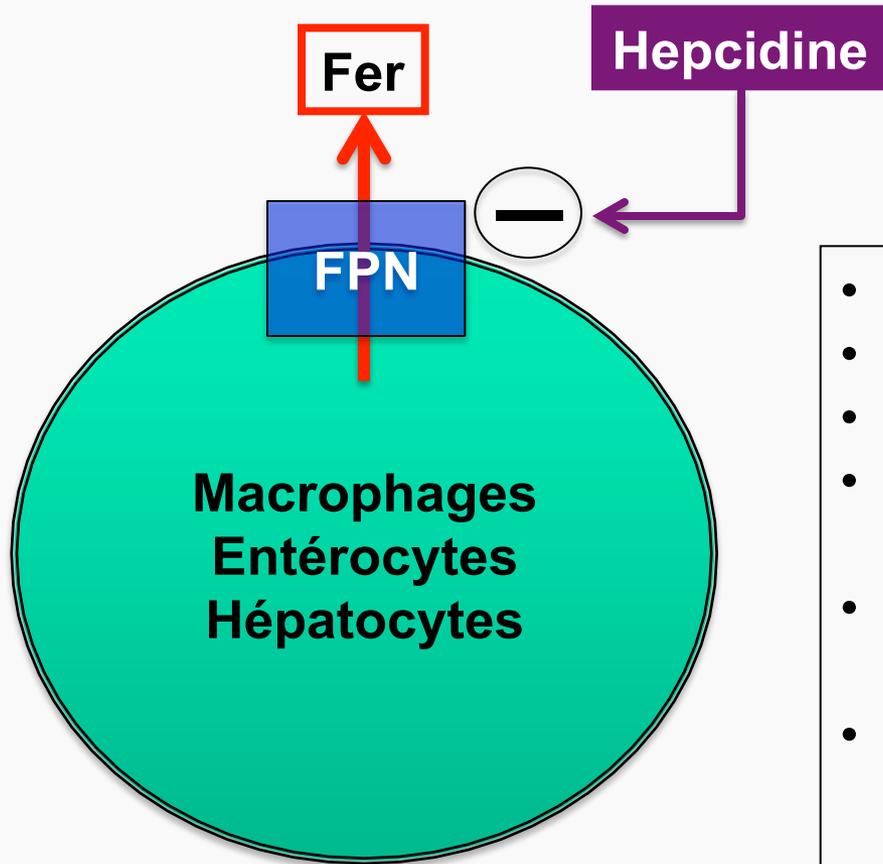


# Hepcidine



- Hepcidine (HAMP)
- Identifiée en 2000 / rôle 2001
- Gène HAMP (19q13.1) → pré-prohepcidine (84 AA) prohepcidine (60 AA) → libération hepcidine
- Petit peptide 25 AA circulant
- Synthèse par hépatocytes (tubule rénal, adipocytes, neutrophiles, monocytes, rétine)
- Effet inhibiteur

# Ferroportine



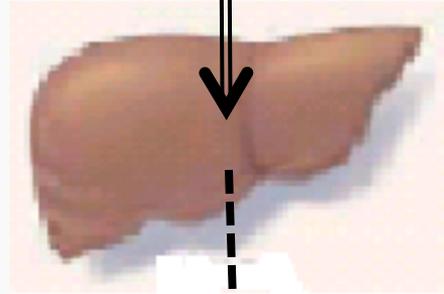
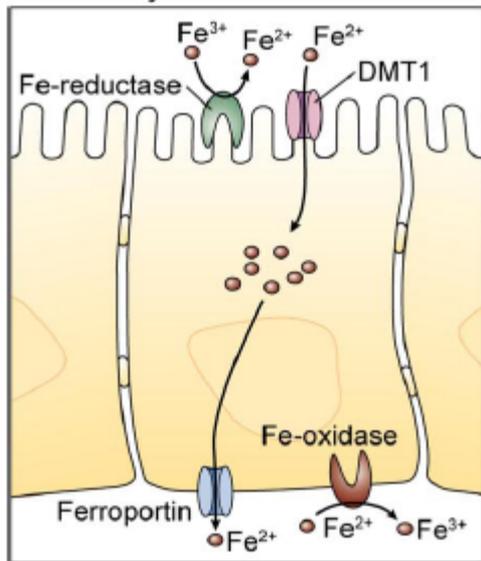
- Ferroportine (FPN; *SLC40A1*)
- Identifiée en 2000 (IREG1, MTP1)
- Protéine transmembranaire
- Protéine d'export du Fer (intracellulaire vers plasma)
- Seule protéine ayant ce rôle connue chez les mammifères
- Expression sur la membrane des macrophages, entérocytes, hépatocytes et cellules placentaires

# LES HÉMOCHROMATOSES

# Physiopathologie

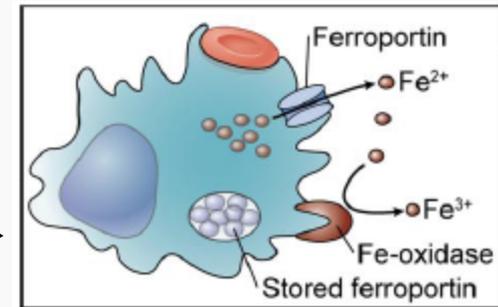
## Hémochromatose HFE ou type 1 (1)

### entérocyte Mutation HFE (type 1)



↓ **Hepcidine**

### macrophage



↑ activité de la Ferroportine

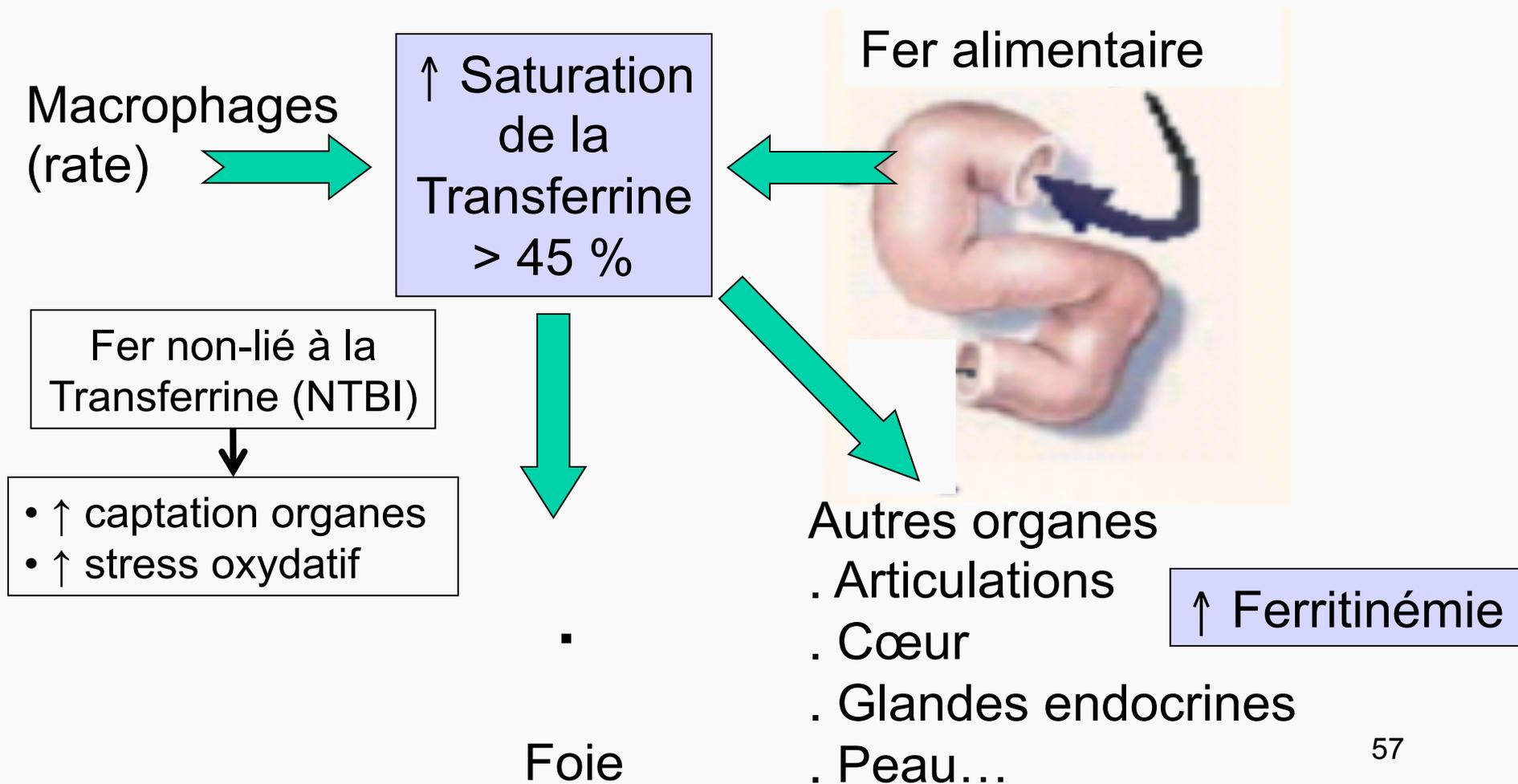
↑ activité de la Ferroportine

↑ absorption intestinale du Fer

↑ relargage du Fer  
par macrophages

# Physiopathologie

## Hémochromatose HFE ou type 1 (2)



# Hémochromatoses

## Anomalies de l'axe hepcidine – ferroportine

Hémochromatose	Localisation	Gène	Transmission
1	6p21.3	HFE	Récessive
2A	1p21	Hémojuvéline	Récessive
2B	19q13	Hepcidine	Récessive
3	7q22	TFR2	Récessive
4A	2q32	Ferroportine (SLC40A1)	Dominante
4B			

Brissot P et al. Trends Mol Med 2011

Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

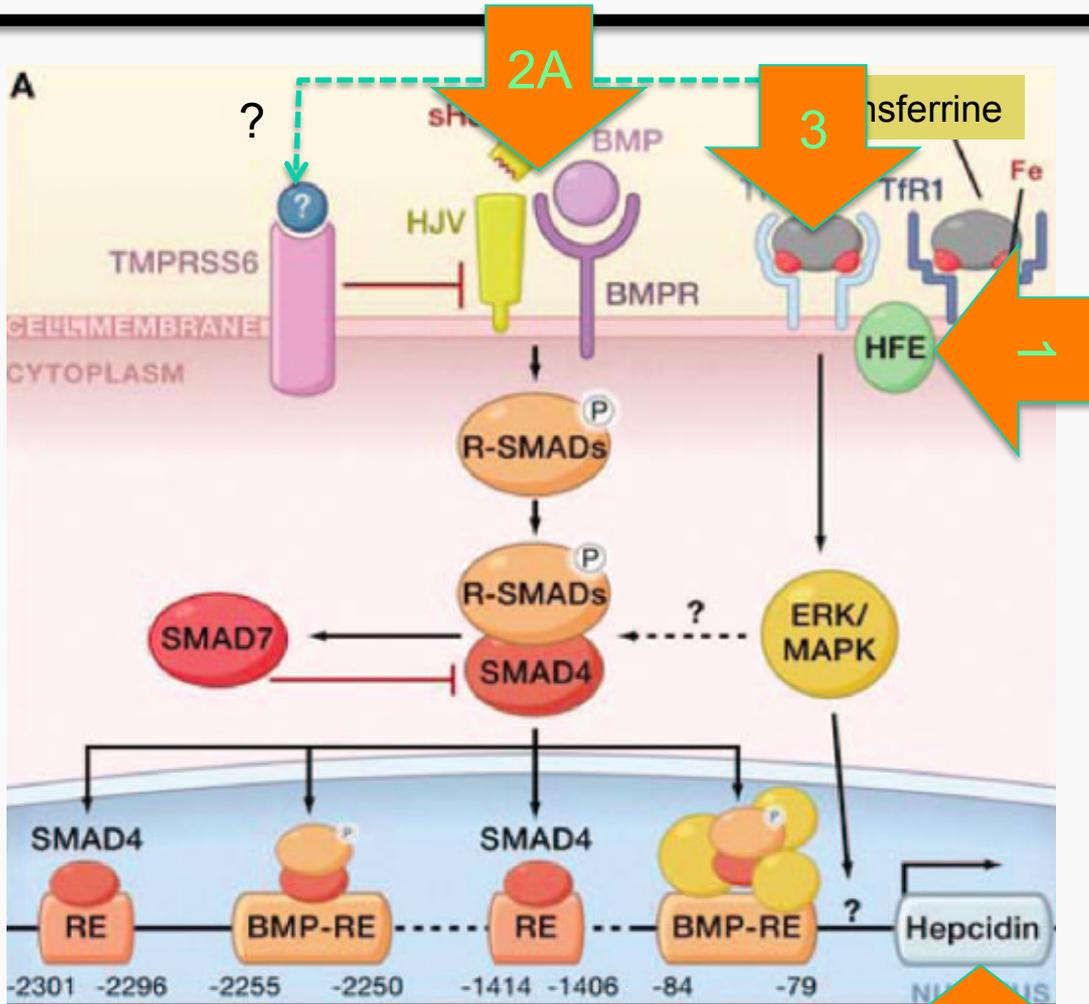
# Hémochromatoses

## Anomalies de l'axe hepcidine – ferroportine

Hémochromatose	Phénotype	Mécanisme
1	Classique	↘ activation hepcidine
2A	Juvenile	Inactivation co-récepteur BMP
2B	Juvenile	Absence d'hepcidine fonctionnelle
3	Précoce	↘ activation hepcidine
4A	Macrophagique	↘ export cellulaire de fer
4B	Classique	Résistance à l'hepcidine

Camaschella C. Hematology 2013  
Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

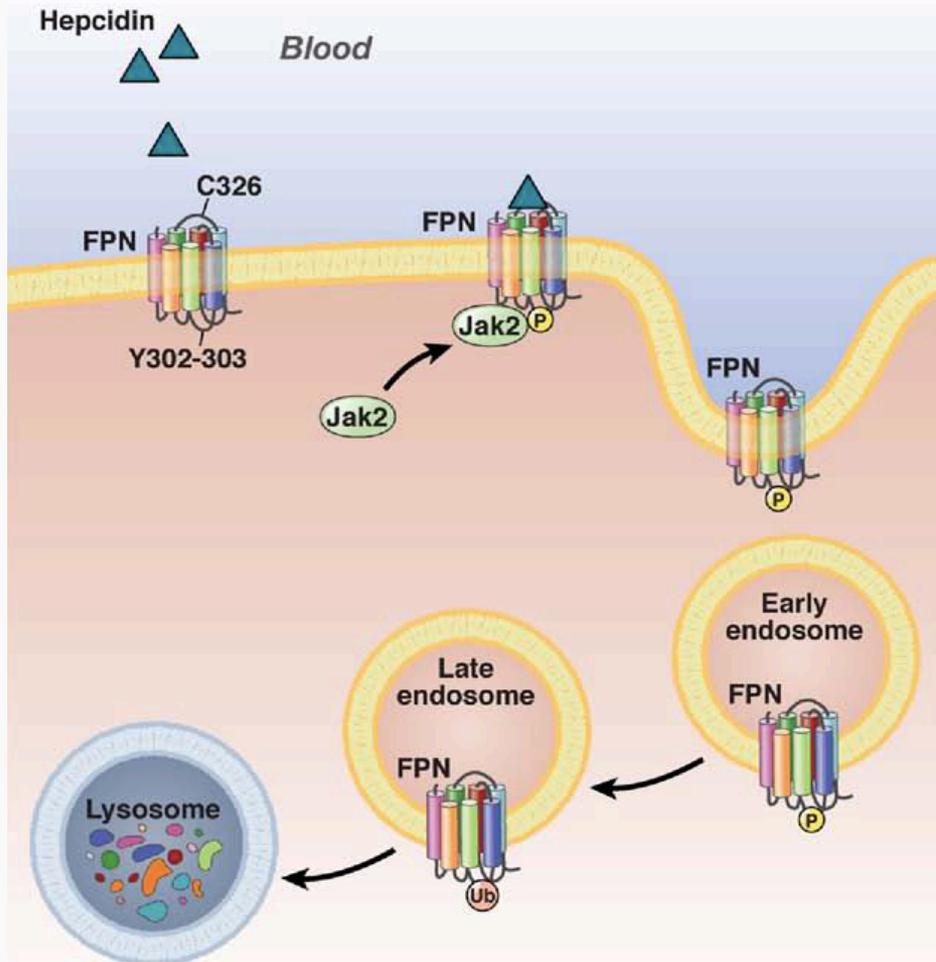
# Hémochromatoses 1, 2A, 2B et 3



Liaison entre BMP6 et le complexe BMP en présence du co-récepteur HJV → cascade d'activation SMAD

Fer circulant élevé → Déplacement de HFE de TFR1 vers TRF2

# Hémochromatoses 4A et 4B



4B

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



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



4A

Internalisation et dégradation

# Hémochromatoses 1, 2A, 2B, 3

Hémochromatose	Manifestations cliniques	Hepcidine circulante
1	Classique	↘
2A	Avant 30 ans	↘
2B	Idem mais diabète et atteinte cardiaque plus fréquents	0
3	Classique (début plus précoce)	↘

Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

Bergamaschi G et al. Haematologica 2009

# Hémochromatoses 4A et 4B

Hémochromatose	Manifestations cliniques	Hepcidine circulante
4A	Habituelles mais mauvaise tolérance des saignées	↗
4B	Idem hémochromatose 1	↗

Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

Bergamaschi G et al. Haematologica 2009

# Conclusions

---

- Faire le diagnostic : c'est facile
  - Bilan martial comme un bilan lipidique ?
  - Y penser en cas de symptômes non spécifiques
  - Enquête familiale (test génétique)
- Hémochromatose : ↘ QOL et ↗ morbi-mortalité
- Traitement efficace : saignées
  - D'autant plus efficace que débuté tôt
- Axe hepcidine – ferroportine : les hémochromatoses