

## Troubles du métabolisme du fer

### 1. Carences en fer :

#### 1.1 Les stades :

3 stades selon l'importance de la déficience en fer :

- La simple déplétion des réserves tissulaires, caractérisée par une baisse isolée de la ferritinémie, inférieure à 12 µg/L, sans déficit de l'érythropoïèse
- La déplétion des réserves s'accompagnant d'une déficience de l'érythropoïèse.
  - À l'hypoferritinémie s'associe une baisse de la sidérémie et de la saturation de la transferrine.
  - À ce stade, plusieurs paramètres érythrocytaires sont anormaux : une diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCHM), avec une augmentation du taux de protoporphyrine érythrocytaire et une diminution du taux de ferritine érythrocytaire
- L'anémie ferriprive stricto sensu, caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine.
  - La carence martiale est de loin la cause la plus fréquente d'anémie microcytaire hypochrome sidéropénique.
  - La sidéropénie peut relever d'une insuffisance d'apport, d'une malabsorption digestive ou de pertes excessives, notamment hémorragiques, le plus souvent répétées et distillantes :

#### 1.2 Les causes :

##### a) L'insuffisance d'apport en fer :

- Fréquemment chez le **nourrisson** recevant une alimentation exclusivement lactée ne couvrant pas les besoins en fer d'un enfant de moins de 1 an
- Chez l'enfant de plus de 1 an, une alimentation pauvre en fer conduit progressivement à l'installation d'une anémie microcytaire, d'autant plus que la croissance est rapide.
- La **grossesse** multiplie par trois les besoins en fer chez la femme, puisque le foetus en prend lui-même 300 mg. De même, la lactation demande de compléter l'alimentation.
- La carence d'apport est rarissime chez l'homme adulte sous nos climats, mais elle est possible chez le vieillard isolé et socialement démuné.

##### b) Malabsorption digestive :

- Ces carences en fer sont souvent **mixtes** (par exemple : fer, protéines, vitamine B12 et/ou folates).
- Elles sont d'origine gastrique ou intestinale.
- Les régimes alimentaires trop riches en phytates (par exemple la rhubarbe), en phosphates (par exemple l'alimentation lactée) ou en tanins (par exemple le thé) ont à un degré moindre un effet similaire, en chélatant le fer.

### c) Pertes excessives :

- Hémorragies cliniquement évidentes → source de perte importante de fer
- Hémorragies minimales chroniques, distillantes, de l'ordre de 10 à 20 mL/j de sang → peuvent facilement passer inaperçues du malade. Elles s'accompagnent néanmoins à long terme d'un épuisement des réserves martiales.
- Hémorragies génitales chez la femme : parmi les causes majeures d'anémie hypochrome, qu'il s'agisse de ménorragies ou de métrorragies.
- Saignements digestifs : hémorroïdes, hernies hiatales, gastrites hémorragiques, ulcères gastro-duodénaux, varices œsophagiennes, rectocolite hémorragique, angiodysplasies intestinales, polypes coliques et cancers gastro-intestinaux.
- Dans les pays chauds, l'ankylostomiase doit être évoquée devant une anémie microcytaire.
- Epistaxis récidivantes : cause classique d'anémie microcytaire
- La perte de fer est également observée dans les hémolyses chroniques intravasculaires par hémosidérinurie et/ou hémoglobinurie.

## 2. Surcharges en fer :

### 2.1 Syndrome clinique de la surcharge en fer :

Les signes d'appel d'une surcharge en fer sont nombreux, polymorphes et peu spécifiques : asthénie, mélanodermie, ostéoarthropathie, hépatopathie, cardiomyopathie, diabète, hypogonadisme, syndrome extrapyramidal, cytolysse ou augmentation du carbohydre antigen (CA) 19-9 sérique peuvent, isolés ou diversement associés, rendre compte d'une surcharge en fer.

Il faut toutefois souligner que nombre de surcharges en fer demeurent longtemps asymptomatiques et ne sont évoquées que devant des anomalies du bilan martial découvertes de façon fortuite.

Le syndrome clinique de la surcharge en fer intéresse :

- le cœur,
- le foie,
- les glandes endocrines,
- les os
- et les articulations.

Les complications sont potentiellement graves puisqu'elles peuvent provoquer le décès des patients.

#### • Complications cardiaques :

- Elles s'expriment à un **stade tardif** de la surcharge en fer
- On peut avoir :
  - Hypertrophie ventriculaire gauche
  - Epanchement péricardique
  - Troubles du rythme ou de la conduction
  - Insuffisance cardiaque congestive
- La surcharge martiale du cœur rend compte aujourd'hui de 60 à 70 % des décès dans la thalassémie.

- **Complications hépatiques :**
  - L'excès de fer hépatocyttaire induit des **lésions de fibrose** qui peuvent évoluer vers une **cirrhose** dans les formes les plus avancées, voire de **cancers**
  - La cirrhose n'engage pas le pronostic vital à court terme, mais contribue à alourdir la morbidité chez les patients surchargés et participe aux principales causes de décès dans l'hémochromatose génétique comme dans la thalassémie.
- **Complications endocriniennes :**
  - Chez la femme → ménopause précoce
  - Chez l'homme → diminution de la libido + impuissance + atrophie testiculaire.
  - Chez les adolescents → la puberté est souvent retardée, voire absente ; les signes pubertaires progressent lentement et demeurent souvent incomplets.
  - Le fréquent **retard statural**, majoré par le retard pubertaire, paraît secondaire à une insuffisance des somatomédines puisque la sécrétion d'hormones de croissance est normale chez la plupart des malades.
  - Les signes d'hypothyroïdie manifestes ou compensés sont fréquents chez les malades surchargés en fer, de même que l'hypoparathyroïdie dont la symptomatologie peut être sévère.
  - Le **diabète insulino-dépendant** peut compliquer la surcharge en fer
    - → Il s'agit d'une complication tardive de l'hémochromatose génétique, très souvent associée à une cirrhose, dans 80 % des cas.
    - Chez les malades thalassémiques polytransfusés depuis l'enfance, ce diabète constitue une cause de mortalité par coma acidocétosique.
- **Complications ostéo-articulaires :**
  - Ostéoporose, le plus souvent asymptomatique, et arthropathie, parfois révélatrice.
  - L'atteinte caractéristique est une arthrite chronique intéressant les articulations métacarpophalangiennes dans l'hémochromatose génétique.
  - Chez les malades thalassémiques polytransfusés, l'atteinte ostéoarticulaire intéresse plus volontiers le rachis et les têtes fémorales à l'origine de fractures pathologiques et de nécroses de hanche.
- **Complications infectieuses :**
  - Enfin, la surcharge en fer serait un facteur favorisant le développement de certaines infections, notamment la tuberculose au cours de l'hémochromatose africaine.
  - De la même façon, les patients contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) semblent évoluer d'autant plus rapidement vers le stade sida de la maladie que leur degré de surcharge en fer est important.

### 2.2 Biologie de la surcharge en fer :

La biologie martiale courante (fer sérique, saturation de la transferrine et ferritinémie) doit être interprétée de manière rigoureuse car :

- hypersidérémie, élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) et hyperferritinémie ne témoignent pas toujours, loin s'en faut, d'une surcharge en fer
- surcharge en fer n'est absolument pas synonyme d'hémochromatose dans la mesure où ce terme désigne une affection bien précise, caractérisée par une surcharge en fer de transmission autosomique récessive HLA liée.

- En cas de suspicion de surcharge en fer, le dosage de la ferritinémie est généralement le premier examen demandé. L'absence d'hyperferritinémie permet d'écarter le diagnostic de surcharge en fer.
- À l'inverse, nombreuses sont les causes d'hyperferritinémie non liée à une augmentation du stock en fer de l'organisme.
- Ce n'est qu'après avoir éliminé ces situations qu'il est possible de considérer que l'hyperferritinémie témoigne bien d'une surcharge en fer.
- La démarche diagnostique s'appuie alors sur la détermination du CST :
  - o la normalité ou a fortiori la diminution du CST permet d'écarter avec certitude le diagnostic d'hémochromatose et dispense, en pratique, de la recherche de la mutation HFE-(C282Y) en cause dans cette affection
  - o l'augmentation du CST peut être le fait d'une hémochromatose comme d'une surcharge en fer non hémochromatosique et appelle donc la recherche de la mutation HFE-(C282Y) afin de trancher entre ces deux possibilités (lorsque ce taux est supérieur à 45 %)

## 2.3 Étiologies des surcharges en fer

### 2.3.1 HEMOCHROMATOSE GENETIQUE : Hémochromatose de type 1

#### a) Généralités :

- **Maladie héréditaire**, de transmission **autosomique récessive**.
- Fréquence des porteurs hétérozygotes du gène muté = environ 10 % de la population
- Grande fréquence chez les sujets de race blanche (5 ‰)
- C'est la **première maladie génétique en France**. Elle atteint 1 Français sur 300, soit 200 000 patients en France, 2 200 000 en Europe, 2 000 000 aux USA.
- Maladie de révélation tardive : 30-40 ans chez l'homme et 40-50 ans chez la femme
- Maladie due à une **absorption excessive du fer** alimentaire au niveau du duodénum. Cette hyperabsorption, due à une anomalie génétique, aboutit à une accumulation progressive de fer et à une destruction de tous les organes au cours de la vie : le foie, le pancréas, le cœur, les glandes endocrines, les articulations et la peau.

#### b) Clinique : associe diversément :

- une altération de l'état général (asthénie),
- une ostéoarthropathie
- et une surcharge en fer progressive du foie (cirrhose et cancer), du pancréas (diabète) et du cœur (cardiomyopathie).

#### c) Génétique :

- Elle est liée à l'existence d'une **mutation (C 282 Y) sur le gène HFE 1** porté par les deux **chromosomes 6** et responsable d'une hyperabsorption digestive de fer.
- Le produit de ce gène est une protéine transmembranaire de 343 résidus, correspondant à une nouvelle molécule HLA de classe I et une mutation entraînant le remplacement d'une cystéine par une tyrosine à la position 282 (C282Y) a été retrouvée à l'état homozygote chez 70 à 100 % des malades atteints d'hémochromatose.
- Cette mutation empêche la formation d'un pont disulfure dont l'intégrité est nécessaire à la structure secondaire et tertiaire du domaine d'interaction avec la b-2-microglobuline et ne permet pas l'adressage de la protéine à la membrane plasmique.

- Une deuxième mutation ponctuelle entraînant le remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63 (H63D) a aussi été identifiée, avec une fréquence relativement importante chez des sujets normaux (17 %).
  - Le rôle de cette mutation dans le développement de la maladie, et particulièrement chez des hétérozygotes composites, n'est pas encore clair.
  - La mutation H63D n'a pas de retentissement sur l'interaction avec la b-2-microglobuline.
  - Des études de cristallographie de la protéine HFE ont montré qu'elle diffère d'une molécule HLA de classe I par le fait que le sillon qui sert de domaine de présentation des peptides dans les molécules de classe I est particulièrement étroit et non fonctionnel
- Il existe aussi des formes juvéniles d'hémochromatose, de pronostic plus sévère, qui ne sont pas liées au chromosome 6 et dont on ne connaît pas la cause.

### **d) Localisation et fonction de la protéine HFE :**

- Le gène HFE est situé le bras court du chromosome 6 à proximité des gènes HLA de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. (chrom 6 p 21.3)
- Bien que le rôle de la protéine HFE dans le contrôle de l'absorption intestinale du fer ne soit pas encore parfaitement élucidé, il est intéressant de constater que des souris ayant une inactivation des gènes de la b-2-microglobuline par recombinaison homologue ont une accumulation progressive de fer dans les hépatocytes et ont perdu la capacité de réduire l'absorption intestinale du fer lorsque les réserves en fer sont augmentées.
- Ces travaux confirment l'implication des molécules HLA de classe I non classiques dans le contrôle de l'absorption intestinale du fer, mais n'apportent que peu de renseignements sur la fonction de la protéine HFE.
- Les premières indications sont venues de travaux récents montrant une interaction de haute affinité entre la protéine HFE et le récepteur à la transferrine, et la formation d'un complexe ternaire entre la transferrine, son récepteur et la molécule HFE.
- Cette interaction pourrait soit diminuer l'affinité de la transferrine pour son récepteur, soit réguler le nombre des récepteurs qui sont adressés à la membrane plasmique, soit enfin réguler l'internalisation du complexe de la transferrine et de son récepteur.

### **e) Mécanisme de la surcharge en fer :**

Ces mutations génétiques sont responsables de la **disparition de l'hepcidine** (hormone du fer) qui règle l'absorption du fer au niveau du tube digestif. En effet, un sujet normal possède une réserve de 5 g de fer, répartis entre l'hémoglobine des GR, la myoglobine des muscles, la ferritine et l'hémosidérine contenue dans le foie, la moelle osseuse. Tous les jours, 20 mg de fer sont apportés par l'alimentation, mais seuls 1 à 2 mg sont absorbés grâce à l'hepcidine, le reste est rejeté dans le tube digestif, la sueur, l'urine. Ce fer absorbé est transporté par une protéine, la transferrine, chargée à 30% de sa capacité, jusqu'à la moelle osseuse où il entre dans la composition de l'hémoglobine. Sur ce fer de l'hémoglobine se fixe l'oxygène des poumons.

Chez les patients atteints d'HH, l'absence d'hepcidine du fait de l'anomalie génétique, fait que 5 à 8 mg sont absorbés tous les jours. La transferrine transporte donc une plus grande quantité de fer (80 à 100%), on dit qu'elle est **saturée à 80-100%**. Le fer absorbé en excès s'accumule tous les jours un peu plus dans tous les organes (foie, pancréas, cœur, articulations...) et les détruit petit à petit. De ce fait, le taux de ferritine (qui représente le stock de fer) augmente au fur et à mesure et passe de 300 ng/ml à 1 000 ng/ml, puis 3 000, 5 000...avec l'âge, ce qui correspond à une surcharge en fer de 10 à 40 g qu'il faudra faire disparaître par des saignées. En effet, contrairement aux autres

métalloïdes, le fer qui a pénétré dans l'organisme ne ressort jamais. Il n'y a pas de régulation du métabolisme du fer d'où la maladie.

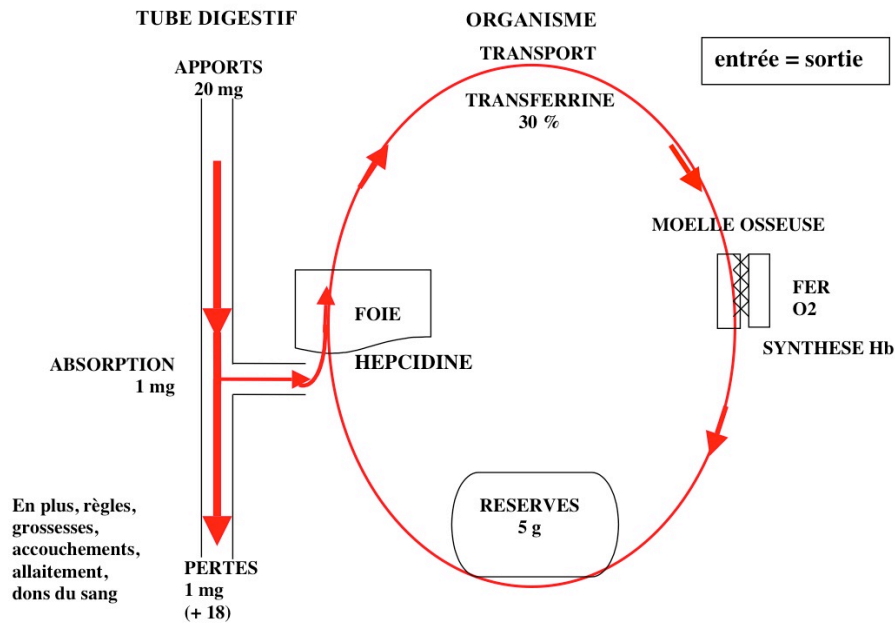


Fig. 1 : METABOLISME NORMAL DU FER (absorption réglée par l'hepcidine, hormone du fer)

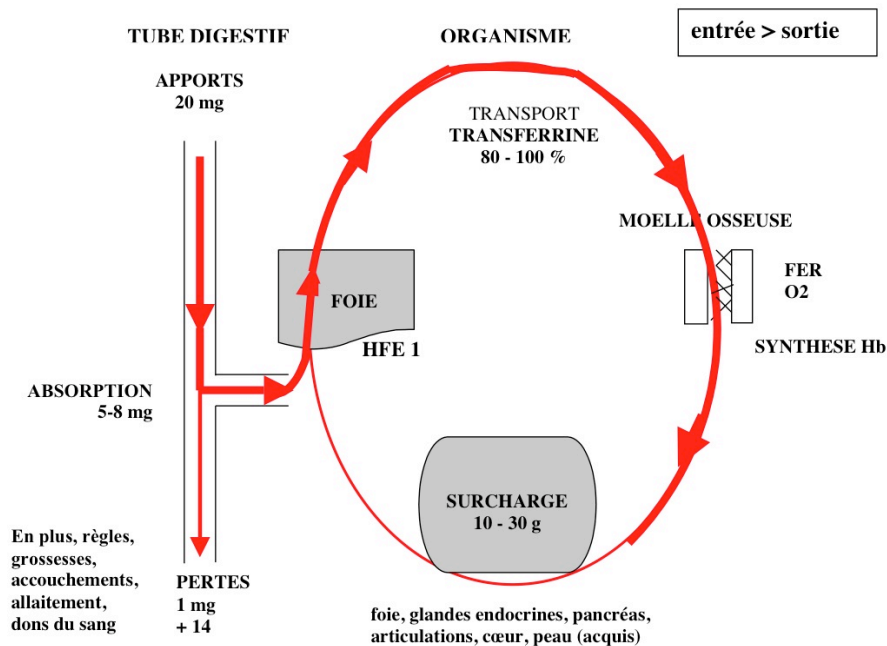


Fig. 2 : HEMOCHROMATOSE (disparition d'hepcidine par anomalie du gène HFE1)

### f) Diagnostic :

Les signes cliniques seront d'autant plus graves que le patient sera plus âgé, c'est-à-dire qu'il aura accumulé de grandes quantités de fer (30-40 g par exemple). Il faut donc faire un **diagnostic précoce** à l'âge de 25-35 ans et non à 50-70 ans comme cela se voit, lorsque le fer aura détruit les organes.

- Le diagnostic de l'HH doit être fait à 25-35 ans chez un sujet trop jeune pour avoir :
  - De la fatigue permanente ou à l'emporte-pièce
  - Des douleurs articulaires surtout des 2e et 3e doigts (poignée de main douloureuse)
  - Des troubles sexuels (de l'érection, de la libido, aménorrhée)
  - Des troubles cardio-respiratoires au moindre effort
  - Une hypertransaminasémie ou une hyperglycémie

### Il faut demander trois tests biologiques :

- **La saturation de la transferrine** (à jeun) :
  - à 60, 80 et même 100% de fer est le super signe diagnostique à condition que l'analyse soit faite à jeun
- **La ferritinémie** (stock de fer) :
  - en général très élevée en fonction de la surcharge en fer (sauf chez la jeune femme réglée ou chez certains donneurs de sang réguliers)
  - Il faut éliminer un état inflammatoire, des cancers, les cirrhoses, le syndrome polymétabolique...
- **Le gène HFE 1** si ces deux premiers tests sont anormaux.

Le fer sérique a peu d'intérêt car son dosage est peu sensible et variable dans la journée. En fait, la certitude diagnostique est la découverte des mutations du gène HFE1 (C282Y, H63D).

### Le diagnostic établi, un bilan général est souhaitable, même à 25-35 ans. Il comprend :

- L'IRM pour apprécier la surcharge en fer du foie.
- La ponction biopsie du foie est abandonnée sauf s'il s'agit de cirrhose.
- La recherche d'un diabète sucré.
- La recherche de lésions osseuses.
- La recherche de lésions cardiaques.

### • Malheureusement le diagnostic d'HH est fait à 50-70 ans :

→ c'est-à-dire à la phase de complications souvent irréversibles.

- La fatigue est devenue permanente, intense, obligeant à l'arrêt de l'activité professionnelle, à l'invalidité et à l'état dépressif.
- Les lésions ostéo-articulaires sont graves chez 2/3 des patients, très douloureuses, mimant une polyarthrite rhumatoïde avec des accès de synovite, ou de pseudo-goutte.
  - A la radiologie, on peut distinguer des aspects d'arthropathie sous-chondrale, de chondrocalcinose, de déminéralisation osseuse.
- L'ostéoporose s'accroît en raison de la ménopause précoce.
- L'atteinte hépatique est fréquente chez **95% des malades**.
  - Les transaminases peuvent être normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la normale).
  - Le diagnostic de cirrhose doit être envisagé lorsque la ferritine est supérieure à 1000 ng/ml, les plaquettes inférieures à 200x10<sup>9</sup>/l et les ASAT supérieures à 50 UI/l.
  - L'alcoolisme, parfois surajouté, multiplie par 9 la fréquence de la cirrhose.
  - L'hépatocarcinome survient dans 10% des cas sur cirrhose. Une surveillance tous les 6 mois par l'alpha foeto-protéine et l'échographie hépatique est recommandée.
- Le diabète sucré survient chez **40 à 60% des HH**. Il est souvent insulino-nécessitant. La destruction des cellules β du pancréas par le fer, diminue la sécrétion d'insuline de façon irréversible. L'insulino-résistance due à la cirrhose hépatique aggrave encore le diabète.

- **L'atteinte cardiaque** s'observe chez **15% des malades**. L'importance du dépôt de fer dans le myocarde conditionne les manifestations cliniques depuis les troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter ou fibrillation ventriculaire), jusqu'à la cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque. Une cardiomyopathie constrictive est parfois observée.
- **La mélanodermie** à ce stade est présente chez **90% des malades**.
  - L'hyperpigmentation gris verdâtre est due à la stimulation de la mélanogenèse dans la couche basale de l'épiderme par l'hémosidérine.
  - Il existe des déformations des ongles, une diminution de la pilosité, une finesse de la peau et des signes cutanés d'insuffisance hépatique.
- Parmi les **autres désordres endocriniens**, l'accumulation de fer dans l'antéhypophyse diminue la sécrétion de FSH et LH avec comme conséquence un hypogonadisme.
  - Chez l'homme, l'impuissance sexuelle et l'atrophie testiculaire s'associent à une diminution de la testostérone.
  - Chez la femme, le déficit hormonal peut provoquer une ménopause précoce vers l'âge de 40 ans.

Il faut savoir que l'hémochromatose HFE1 a une **gravité variable** (ou pénétrance), ce qui explique ses complications. Certains malades ont peu de complications (fatigue, douleurs articulaires), d'autres associent plusieurs complications graves, décrites ci-dessus. Les raisons de cette extrême variabilité sont liées à des facteurs environnementaux favorisant l'absorption du fer (tels que la vitamine C), des facteurs intercurrents (alcool, virus hépatotropes), des facteurs génétiques (autres gènes associés). **La pénétrance est estimée entre 10 et 50%** suivant les auteurs.

- **Actuellement le diagnostic d'hémochromatose génétique repose sur :**
  - **une suspicion clinique :** asthénie chronique, arthropathie, atteintes hépatique et cutanée, cardiopathie, hypogonadisme
  - **des dosages biologiques :**
    - fer sérique supérieur à 25 mmol/l
    - coefficient de saturation de la transferrine > à 60% chez l'homme, 50% chez la femme
    - hyperferritinémie
  - **et la recherche de la mutation C282Y à l'état homozygote :** si la mutation C282Y est retrouvée à l'état homozygote → diagnostic d'HH posé

- **Biopsie hépatique :**

La place de la biopsie hépatique est maintenant réservée aux patients :

- ayant une hépatomégalie
- des ASAT élevées
- une ferritinémie supérieure à 1000 µg/l
- ou une hépatopathie associée (intoxication alcoolique, infection chronique par les virus des hépatites B ou C ...).

La biopsie hépatique confirme le dépôt parenchymateux marqué d'hémosidérine.

Au stade tardif, se constitue une **cirrhose**, avec apparition de nodules de régénération et d'une sclérose annulaire pouvant évoluer vers un CHC

## **g) Traitement :**



Le traitement de l'hémochromatose génétique est fondé sur la pratique de saignées régulières.

- **Les saignées :**

Cette technique est simple, efficace, bien tolérée, peu coûteuse. Elle comporte deux phases :

- **Le traitement d'attaque** → pour éliminer la surcharge en fer :
  - Saignées hebdomadaires de 400 à 500 ml en moyenne
  - Durant 1 à 2 ans en fonction de la surcharge en fer
  - La soustraction des globules rouges, riches en fer, oblige l'organisme à puiser dans les réserves de fer pour former de nouveaux érythrocytes.
  - Chaque saignée permet de soustraire environ 200 à 250 mg de fer.
  - La tolérance clinique est excellente. L'efficacité du traitement déplétif sera évaluée par la surveillance de la ferritinémie et la tolérance biologique par le taux d'hémoglobine qui doit rester supérieur à 11 g/dl.
  - L'objectif est d'obtenir une ferritinémie  $\leq 50$  ng/ml.
- **Le traitement d'entretien** → pour éviter la ré-accumulation du fer :
  - Doit être poursuivi « à vie » pour maintenir la ferritinémie  $\leq 50$  ng/ml.
  - Tous les 1 à 3 mois
  - L'efficacité est d'autant plus spectaculaire que le traitement est précoce (30-35 ans).
  - L'asthénie, la mélanodermie, les troubles cardiaques s'atténuent et peuvent disparaître. En revanche, les douleurs articulaires et le diabète disparaissent plus difficilement lorsqu'ils sont installés.
  - Lorsque la déplétion ferrique a été obtenue, le traitement d'entretien est déterminé par l'état clinique et l'évolution des paramètres biologiques (FS et ferritine sérique).
- Les saignées visent l'obtention puis le maintien des critères de désaturation suivants :
  - fer  $< 20$   $\mu\text{mol/L}$ ,
  - saturation de la transferrine inférieure à 30 %
  - ferritinémie  $< 50$  ng/mL.

- **Les chélateurs du fer :**

- Ne sont utilisés que dans les rares cas de contre-indications aux saignées (anémie associée en particulier).
- Traitements astreignants, lourds et coûteux, dont les effets secondaires ne sont pas négligeables.
- L'arrivée sur le marché du Déférasirox EXJADE® constitue une nouvelle donne thérapeutique. Ce médicament, désormais officiellement indiqué dans les surcharges en fer transfusionnelles et qui remplace de fait la desferrioxamine (Desféral®), présente l'intérêt d'une réelle efficacité par une simple prise orale quotidienne. Sous réserve, que sa tolérance (qui doit particulièrement être surveillée au plan de la fonction rénale) s'avère acceptable en situation de surcharge génétique, le déférasirox pourrait trouver une indication dans les hémochromatoses de type 1 en renforcement des saignées lors du traitement d'induction (=phase d'élimination de la surcharge) voire en remplacement des saignées d'entretien

- **L'érythro-aphérèse :**

- Permet de prélever uniquement les globules rouges et d'éliminer le fer qu'ils contiennent. Ainsi, de 500 à 1000 mg de fer peuvent être éliminés à chaque séance.

- Ce traitement nécessite un appareillage complexe (séparateur de cellules) ce qui en restreint l'accès et n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale.

Au stade de cirrhose décompensée, avec ou sans hépatocarcinome, la transplantation hépatique est le seul traitement effectif de l'HH.

Il n'y a aucun régime alimentaire à suivre. Il faut éviter de prendre du fer ou de la vitamine C sous forme pharmaceutique. Il est recommandé de boire du thé.

**Thérapeutiques du futur :** La découverte de l'hepcidine, peptide impliqué dans la régulation de l'absorption digestive du fer, constitue peut-être un espoir thérapeutique.

#### **h) Dépistage familial :**

La découverte d'un cas d'HH (proband) doit déclencher une enquête familiale (ascendants, collatéraux et descendants).

- **Certaines règles sont imposées :**

- Le malade suspect doit **signer** la recherche demandée par le médecin, seul le médecin recevra le résultat du test. Il ne peut avertir que le patient.
- Chez les ascendants, il vaut mieux prescrire un taux de saturation et de ferritine car les manifestations sont déjà présentes.
- Chez les frères, sœurs, le test génétique est fait d'emblée avec les deux autres tests car on peut être porteur du gène sans avoir d'hyperferritinémie.
- **Seul le proband a le droit de contacter les membres de sa famille**, mais des difficultés peuvent apparaître : mésentente familiale, problème de filiation, danger de porter à la connaissance des employeurs, ou assurances, banques, inquiétude pour la transmission aux petits-enfants.
- Dans ces cas faire le test au conjoint. Si négatif, les enfants seront hétérozygotes et n'auront pas la maladie ; si positif, les surveiller l'âge de 20-25 ans (saturation de la transferrine et ferritinémie).

La Haute Autorité de Santé conseille vivement le dépistage familial (remboursé par la SS).

- **Méthode :**

- Recherche de signes phénotypiques cliniques et biologiques de surcharge en fer
- Recherche de la mutation C282Y

Si la mutation C282Y n'est pas retrouvée à l'état homozygote, le diagnostic d'hémochromatose peut être, en France et en l'état actuel de nos connaissances, raisonnablement écarté. (Avant d'évoquer une exceptionnelle hémochromatose non marquée par la mutation C282Y, il convient de rechercher attentivement une autre cause de surcharge en fer)

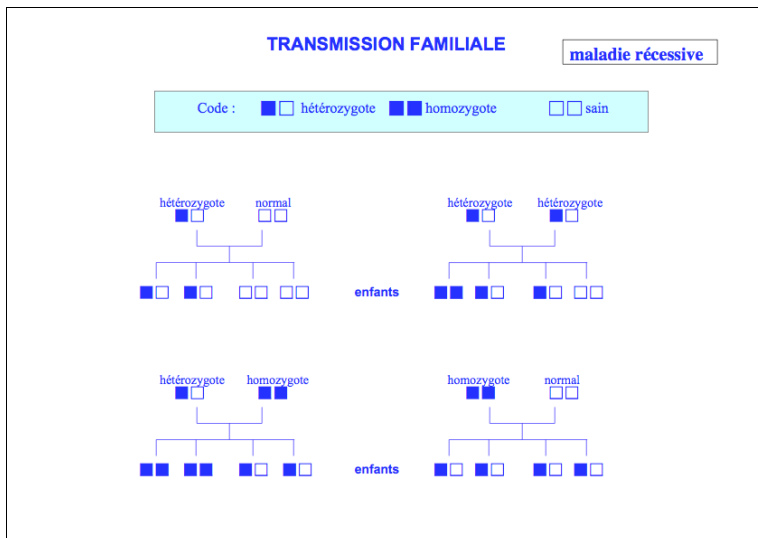


Tableau 1 : Seuls les homozygotes (■ ■) ont la maladie

### 2.3.2 SURCHARGES NON HÉMOCHROMATOSIQUES :

Elles sont le fait de troubles héréditaires du métabolisme du fer et de surcharges acquises dites secondaires.

Il est vraisemblable que la mutation C282Y (à l'état hétérozygote) et une seconde mutation HFE-H63D (à l'état hétéro- ou homozygote) en modulent l'expression.

#### a) Troubles héréditaires du métabolisme du fer :

##### Surcharges néonatales :

- Hémochromatose néonatale :

- Il s'agit d'une affection rare et souvent fatale caractérisée par une insuffisance hépatique précoce liée à une cirrhose avec **surcharge en fer massive**.
- L'excès de fer concerne également les parenchymes cardiaque, rénal et endocrinien mais respecte les phagocytes mononucléés.
- Une anomalie du transport transplacentaire du fer pourrait en être responsable.
- Le gène HFE ne semble pas en cause.

- Syndrome de Zellweger (ou syndrome hépato-cérébro-rénal) :

- Cette affection autosomique récessive associe une hypotonie, des anomalies du faciès et des reins polykystiques.
- Dans certains cas, une surcharge en fer est présente dans le foie (avec ou sans fibrose), la rate, les reins et les poumons.

##### Hémochromatose juvénile : Hémochromatose de type 2

- Cette affection rare réalise un tableau phénotypique complet et grave d'hémochromatose. (l'évolution clinique est beaucoup plus sévère)
- Elle se révèle vers l'âge de 20 ans, le plus souvent par une décompensation cardiaque volontiers favorisée par la prise de vitamine C.
- Il a été récemment démontré qu'elle n'était pas liée aux mutations actuellement connues sur le gène HFE.
- En l'absence de traitement, les malades meurent le plus souvent d'insuffisance cardiaque.
- Le locus de l'hémochromatose juvénile est localisé sur le chromosome 1q21, mais le gène n'a pas encore été identifié.

### A (ou hypo-) transferrinémie héréditaire :

- Il s'agit d'une affection autosomique récessive exceptionnelle caractérisée par un défaut de synthèse de transferrine
- La carence en transferrine est responsable d'une surcharge parenchymateuse en fer liée, en partie, à une hyperabsorption digestive de fer et d'une anémie hypochrome et microcytaire nécessitant des transfusions qui aggravent la surcharge.
- L'anomalie moléculaire en cause dans la maladie humaine est inconnue.

### Acéruloplasminémie héréditaire :

- Il s'agit d'une affection autosomique récessive exceptionnelle, liée à une mutation du gène de la céruloplasmine et caractérisée par une surcharge parenchymateuse en fer touchant le foie, le pancréas (diabète) et le système nerveux central (rétinite pigmentaire, syndrome extrapyramidal et troubles des fonctions supérieures jusqu'à la démence).
- En l'absence de céruloplasmine, dont l'activité ferroxidasique règle, à l'état normal, la sortie cellulaire du fer, le fer reste bloqué dans les cellules et s'y accumule.
- Biologiquement, la maladie réalise un tableau d'hyperferritinémie à fer sérique et saturation de la transferrine bas associée à un effondrement de la céruloplasminémie.
- Elle se révèle à l'âge adulte, généralement par un diabète. Les soustractions sanguines induisent rapidement une anémie, si bien que le seul espoir thérapeutique réside dans l'administration d'un chélateur du fer.

### Surcharge en fer africaine :

- Fréquente dans certaines populations bantoues d'Afrique du Sud
- Cette affection, qui réalise un tableau proche de celui de l'hémochromatose, est la conséquence d'un apport alimentaire excessif de fer.
- Elle est toutefois sous-tendue par une prédisposition génétique non HLA et non HFE liée.
- Les atteintes organiques de cette surcharge en fer sont rares ; en revanche, les complications infectieuses et, notamment la tuberculose, sont plus fréquentes.

## b) Surcharges acquises :

### Apport excessif en fer :

- Quelle que soit sa voie d'administration, per os, intramusculaire ou transfusionnelle (200 mg de fer par culot globulaire), l'apport régulier et prolongé de fer peut être responsable d'une surcharge en fer et induire un tableau phénotypique complet d'hémochromatose.
- Il est possible, mais non démontré, que la présence sous-jacente des mutations HFE soit un facteur favorisant l'accumulation du fer.

### Surcharges post-transfusionnelles :

- Tous les malades atteints d'affections hématologiques traités par la transfusion sanguine régulière de concentrés érythrocytaires sont exposés aux risques de la surcharge martiale transfusionnelle.
- Il s'agit principalement de la thalassémie majeure et de certaines formes de myelodysplasies
- Il en est de même chez les malades atteints d'affections hématologiques, transfusés abondamment avant et pendant la réalisation d'une transplantation médullaire allogénique.
- Chez ces derniers patients, lorsque la transplantation permet d'obtenir un taux d'hémoglobine suffisant, il est recommandé de faire des saignées régulières pour réduire la surcharge en fer.
- Tous les patients polytransfusés doivent recevoir un **traitement chélateur du fer**.
- Actuellement, le seul médicament actif qui peut et doit être utilisé est la **Déféroxamine DESFERALT®**
  - o Début qd la ferritine s'élève aux alentours de 1 000 µg/L

- Voie SC : perfusion de 8 a 10 heures/j
- Poso : 40 a 50 mg/kg/j
- Objectif : maintien ferritine entre 500 et 1000 µg/L.

### Syndrome polymétabolique :

- Syndrome récemment décrit chez des sujets non alcooliques d'âge mûr, essentiellement masculins.
- Association d'une surcharge hépatique en fer et d'un contexte dysmétabolique particulier associant surpoids (avec répartition androïde des graisses) et/ou dyslipidémie (hypertriglycéridémie, essentiellement) et/ou intolérance aux hydrates de carbone, voire diabète non insulino-dépendant.
- Ce syndrome est souvent pris à tort pour une hémochromatose alors que la mutation C282Y n'y est jamais en cause à l'état homozygote. Toutefois, deux tiers des patients atteints d'hépatosidérose dysmétabolique sont porteurs de l'une et/ou de l'autre des mutations HFE.
- Le traitement déplétif chez de tels sujets n'est pas obligatoire dans la mesure où la surcharge ne fait pas courir les risques viscéraux d'une hémochromatose.

### Maladies chroniques du foie :

La présence d'anomalies des paramètres sériques de charge en fer au cours des hépatopathies chroniques est fréquente. Elle témoigne inconstamment d'une réelle surcharge en fer.

#### • Maladie alcoolique du foie :

- Une surcharge en fer modérée (< 100 µmol/g) est signalée chez un tiers des sujets alcooliques.
- L'alcool pourrait intervenir directement par l'induction d'une hyperabsorption du fer et surtout indirectement par la richesse en fer de certaines boissons alcoolisées et par l'induction d'une carence en folates, d'une désialylation de la transferrine, d'un syndrome polymétabolique ou d'une cirrhose.
- Le rôle favorisant des mutations HFE est possible mais non démontré.

#### • Hépatite chronique virale C :

- Il existe, dans le tiers des cas d'hépatite chronique virale C, une augmentation des paramètres sériques de charge en fer qui, fréquemment, s'associe à une hépatosidérose. Cette dernière est le plus souvent mésoenchymateuse.
- L'augmentation de la charge hépatique en fer serait un facteur de moindre réponse au traitement antiviral. Toutefois, la déplétion martiale, bien que réduisant la cytololyse, n'a aucun effet significatif sur la virémie.

#### • Cirrhose :

- Quelle que soit son étiologie, elle est susceptible de se compliquer au cours de son évolution d'une surcharge en fer progressive qui peut, au stade terminal de la maladie, en imposer pour une hémochromatose.

#### • Carcinome hépatocellulaire (CHC) :

- Le suivi de sujets cirrhotiques montre que le risque de CHC est plus élevé lorsque initialement la ferritinémie est augmentée.
- Surtout, il existe, dans le foie non tumoral de sujets atteints de CHC, qu'ils soient ou non cirrhotiques, une charge en fer significativement augmentée par rapport à des foies témoins.
- Ces données vont à l'appui d'un rôle (co)carcinogène du fer par ailleurs fortement étayé par de nombreux travaux expérimentaux et épidémiologiques.

### Dysérythroïèses :

- Les dysérythroïèses, quelle qu'en soit la cause (thalassémies, anémies sidéroblastiques héréditaires ou acquises, anémie dysérythroïétique congénitale), peuvent induire, avant toute transfusion, une surcharge en fer par hyperabsorption digestive de fer réactionnelle à l'état d'érythroïèse inefficace qui les caractérise.
- Ce type de surcharge mime biologiquement et histologiquement l'hémochromatose
- Les mutations HFE pourraient en favoriser la constitution.
- Au cours de la thalassémie majeure qui demeure la cause la plus fréquente de surcharge secondaire en fer, l'hyperabsorption de fer et les besoins transfusionnels (en moyenne 200 à 300 mL/kg/j, soit 0,25 à 0,40 mg/kg/j de fer) concourent à la constitution précoce de la surcharge.
- Tous les marqueurs sériques de charge en fer sont augmentés.
- Le traitement repose sur des mesures diététiques visant à limiter l'apport et l'absorption du fer (consommation de thé) et, surtout, les chélateurs :
  - o La déféroxamine demeure l'agent thérapeutique le plus largement utilisé.
  - o Poso de 2 à 4 g, perfusée en SC à l'aide d'une pompe portable pendant une douzaine d'heures, plusieurs jours par semaine, sur plusieurs mois.
  - o → permet de diminuer ou de contrôler le stock en fer. Il augmente la survie des patients en améliorant leurs fonctions cardiaque et pancréatique.

## 3 Pathologies associées à une répartition anormale du fer :

### 3.1 États inflammatoires :

Les états inflammatoires chroniques s'accompagnent de désordres du métabolisme du fer qui ont des similitudes avec la carence en fer.

- L'anémie de l'inflammation : ou « anémie des maladies chroniques »
  - Survient chez les patients atteints de maladies infectieuses, inflammatoires et de K
  - L'anémie est normocytaire ou microcytaire, souvent modérée.
  - Elle s'accompagne d'une diminution du FS et de la transferrine circulante et d'une augmentation de la ferritine sérique.
  - Plusieurs mécanismes : une insuffisance de l'érythroïèse secondaire à une diminution de la croissance des précurseurs érythroïdes, une production inadéquate d'érythroïétine ; un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges ; une rétention du fer dans le système réticuloendothélial.
  - Ces désordres sont secondaires à une augmentation de la production de cytokines intervenant dans la réponse inflammatoire comme le TNF $\alpha$ , l'interleukine 1 et les interférons.
  - Le seul traitement efficace contre l'anémie inflammatoire est de supprimer la cause de l'inflammation ; la prescription de fer est inutile et sans effet.

### 3.2 Porphyries :

- Les porphyries sont des maladies métaboliques dues à un déficit de la chaîne de synthèse d'hème.
- Chaque porphyrie correspond à une réduction de l'activité enzymatique d'une des enzymes et le phénotype clinique dépend des précurseurs de l'hème qui s'accumulent et de l'organe où a lieu l'excès de production.

- Les porphyries sont transmises sur le mode autosomique dominant, à l'exception de la porphyrie érythropoïétique ou maladie de Günther, qui est une forme récessive.

**Les porphyries hépatiques :** se manifestent le plus souvent sous forme de crises aiguës avec des symptômes neurologiques plus ou moins graves, à l'exception de la porphyrie cutanée symptomatique, dont le symptôme principal est une photosensibilité cutanée.

**La porphyrie cutanée :** qui est la forme la plus fréquente de porphyrie, représente un groupe hétérogène, incluant des formes sporadiques de survenue généralement tardive (40-50 ans) et des formes familiales qui se développent plus tôt, souvent autour ou même avant la puberté.

- Une sidérose hépatique modérée a été trouvée chez environ 80 % des patients et une augmentation de la fréquence de la mutation C282Y du gène HFE a été décrite dans les porphyries cutanées sporadiques.
- Un traitement par saignées entraîne toujours une amélioration clinique, même en l'absence de surcharge en fer initiale.
- L'inhibition de l'uroporphyrinogène décarboxylase pourrait être due à des formes radicalaires de l'oxygène dont la production est catalysée par le fer libre intracellulaire.

### 3.3 Syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie :

- Le syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie est transmis de façon autosomique dominante et, dans chaque cas, une mutation a été identifiée dans le motif IRE présent dans la partie 5' non codante de l'ARNm de la sous-unité L-ferritine.
- Association d'une ferritinémie élevée, associée à un FS et un coefficient de saturation de la transferrine normaux.
- Plusieurs mutations ponctuelles ont été identifiées
- Des taux de L-ferritine élevés ont été trouvés dans des lignées lymphoblastoïdes établies à partir de lymphocytes de malades porteurs d'une mutation, ainsi que dans des monocytes ou dans des globules rouges de malades.
- Des dosages de ferritine réalisés sur un cristallin ont montré que la synthèse de ferritine est aussi augmentée dans ce tissu
- L'augmentation de ferritine tissulaire se traduit par une élévation des taux de ferritine sérique.

## 4 Méthodes d'exploration du métabolisme du fer :

### 4.1 Méthodes d'évaluation du stock martial :

#### 4.1.1 Méthodes biochimiques :

- **Les méthodes courantes font appel à la mesure de :**
  - **Fer sérique (FS) :** les valeurs normales du FS sont de  $18 \pm 6 \mu\text{mol/L}$
  - **Capacité totale de la fixation de la transferrine :** valeur normale est de  $55 \pm 10 \mu\text{mol/L}$  (dosage fonctionnel)
  - **Coefficient de saturation de la transferrine (CST) :**
    - correspond au rapport du FS sur la capacité totale de fixation de la transferrine
    - ses valeurs normales sont de 15 à 40 % et des taux dépassant 50 % chez la femme et 55 % chez l'homme sont de bons indicateurs d'une surcharge en fer

- **Ferritine sérique :**
  - dosage immunoenzymatique
  - valeurs normales de 20 à 280 µg/L (un peu plus bas chez la femme que chez l'homme)
  - modifiée par les états d'inflammation et la cytolyse hépatique qui augmentent son taux circulant et rendent parfois son interprétation difficile.
  
- **Test à la déféroxamine :**
  - 40 mg/kg de déféroxamine perfusés en 12 heures par voie sous-cutanée
  - Provoque l'élimination urinaire de 3 à 5mg de fer dans les 24 heures suivant le début de la perfusion chez l'adulte normal.
  - Test peu utilisé en pratique qui peut être cependant intéressant pour évaluer les surcharges en fer, dont l'importance est fonction de la quantité de fer éliminée par voie urinaire.
  
- **Protoporphyrine érythrocytaire :**
  - S'accumule dans les globules rouges lorsque la synthèse de l'hème est réduite en raison d'une carence en fer.
  - Ce test n'est pas de pratique courante, mais il peut être effectué pour dépister certains états de carence en fer, notamment lorsqu'une inflammation ou une cytolyse hépatique modifient les taux de FS et/ou de ferritine.
  
- **Dosage de la sRTf :**
  - Les paramètres biochimiques utilisés pour évaluer le bilan martial ne permettent pas toujours de distinguer entre une anémie par carence en fer et une anémie associée à un état inflammatoire ou infectieux.
  - Le dosage de la sRTf a donc été proposé comme outil diagnostique permettant d'identifier une carence en fer « fonctionnel », reflétant une diminution des réserves en fer ou une rétention anormale du fer dans le système réticuloendothélial associé à une érythropoïèse accrue.
  - L'association d'une élévation des taux de sRTf et d'un hémocrite inférieur à 40 % reflète un véritable déficit en fer, même en présence de taux de ferritine sérique élevés.
  - Les valeurs normales du sRTf varient suivant les troussees commerciales mais sont de l'ordre de 5 à 25 µM.

#### 4.1.2 Méthodes biophysiques :

Des méthodes de **mesure directes non invasives** sont actuellement l'objet d'évaluation. Il s'agit de techniques utilisant la résonance magnétique nucléaire, de techniques tomodensitométriques et de biomagnétométrie (Squidt method).

Le **coefficient d'atténuation hépatique** fourni par tomodensitométrie ou résonance magnétique nucléaire du foie peut apprécier de façon spécifique l'importance de la surcharge en fer. Cependant, la mise au point de ces techniques est délicate et l'appareillage coûteux, ce qui rend la réalisation de ces méthodes peu utilisée en pratique clinique.

#### 4.1.3 Méthodes histologiques :

La **biopsie hépatique** permet de déterminer la quantité de fer par gramme de tissu sec. Ce test est volontiers utilisé en hépatologie pour affirmer le diagnostic d'hémossidérose génétique.



## 4.2 Etude isotopique de l'érythropoïèse :

L'utilisation du fer pour étudier l'érythropoïèse et les mouvements du fer vers les réserves est bien explorée par le fer 59.

L'étude de la cinétique au fer 59 dure 14 jours et nécessite un laboratoire entraîné, mais donne des renseignements précieux en cas d'anomalies complexes de l'érythropoïèse.

Trois données sont fournies par cette épreuve :

- le taux de renouvellement du fer plasmatique qui mesure la capacité de la moelle, et donc des érythroblastes, à fixer le fer ;
- la courbe d'incorporation du fer 59 dans les globules rouges circulants qui donne une idée quantitative de l'érythropoïèse dans le pourcentage maximum retrouvé dans les globules rouges et une idée qualitative (dysérythropoïèse étudiée par la forme de la courbe d'incorporation) ;
- le siège de l'érythropoïèse et la mise en réserve par les comptages externes.