

Hémochromatose Génétique

Pr Nathalie Ganne - Carrié
11 décembre 2017



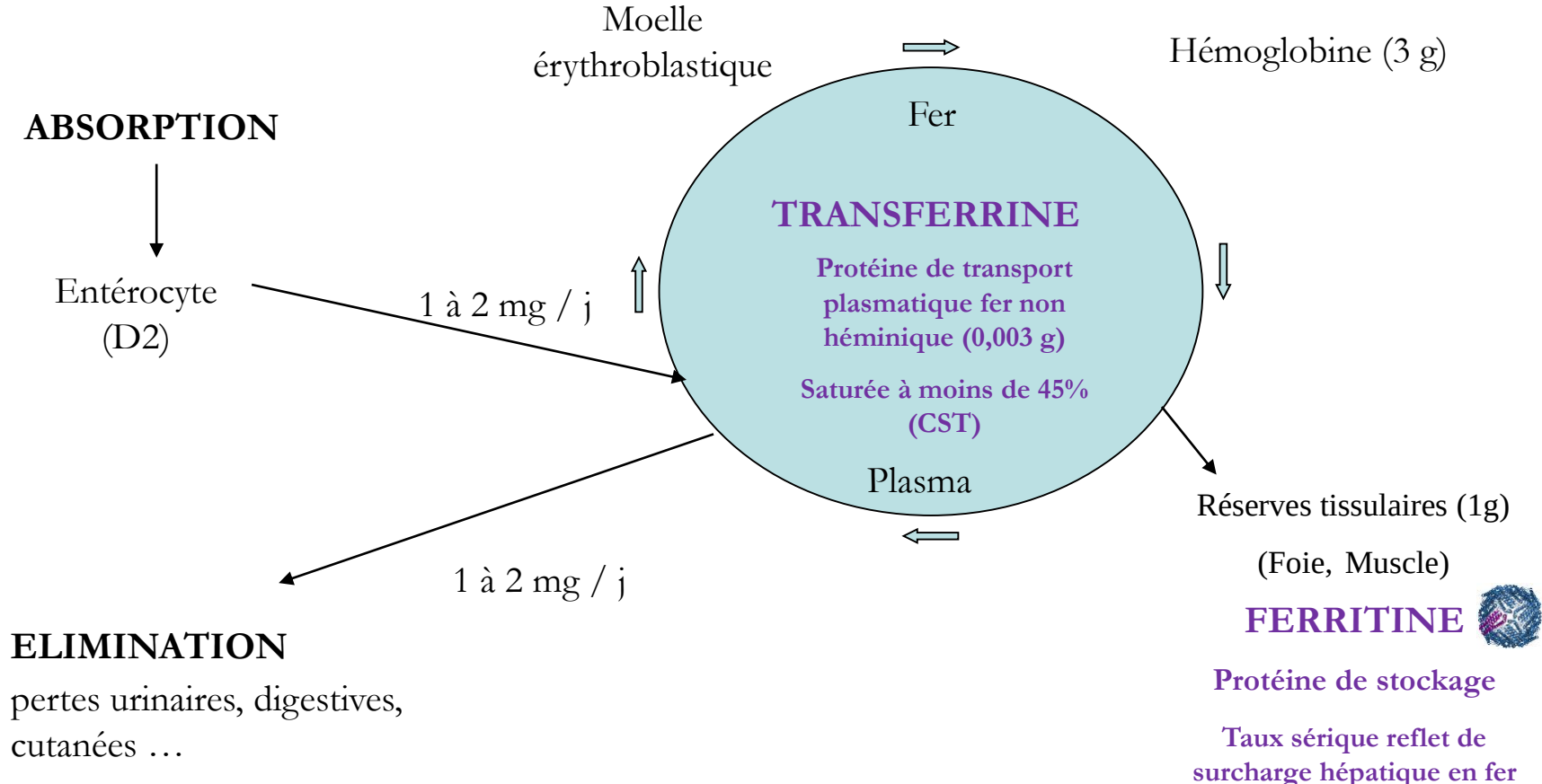
Métabolisme physiologique du fer

APPORTS ALIMENTAIRES

(15 à 20 mg/ jour)

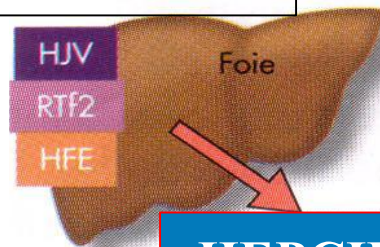
UTILISATION

Stock en fer
de l'organisme : 4 g

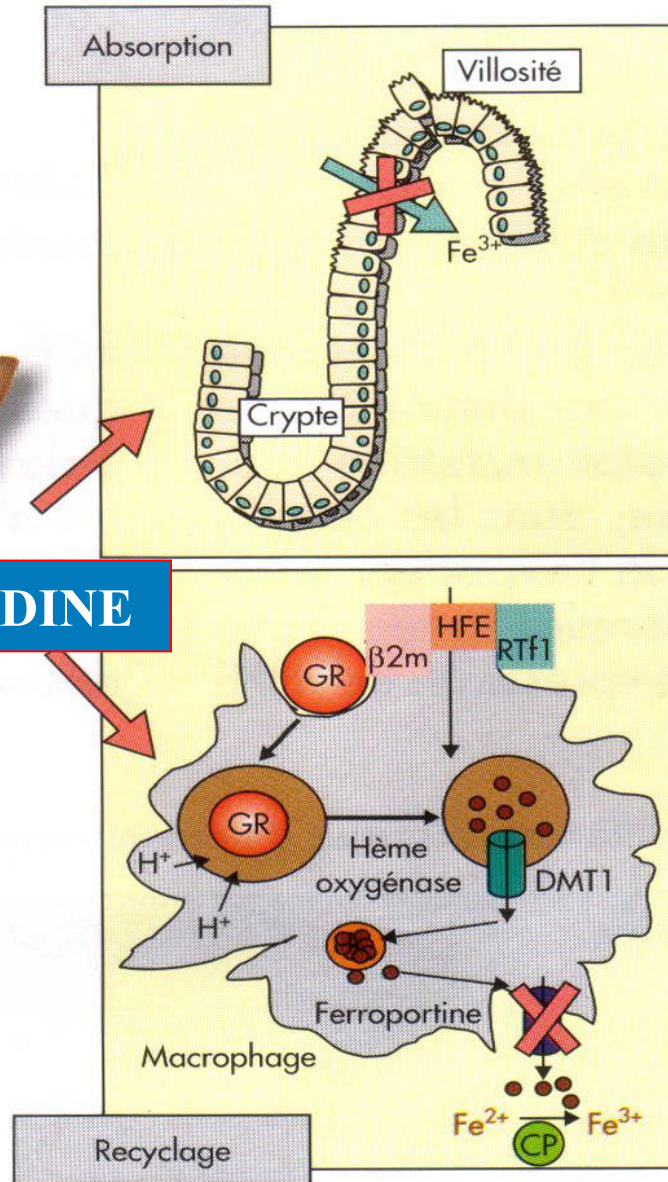


Métabolisme physiologique du fer

En réponse à un excès de fer,
le foie synthétise l'**Hepcidine**
hormone, qui est au fer,
ce que l'insuline est au glucose



HEPCIDINE



Diminution
de l'absorption
du fer

Diminution
du fer
plasmatique
et tissulaire

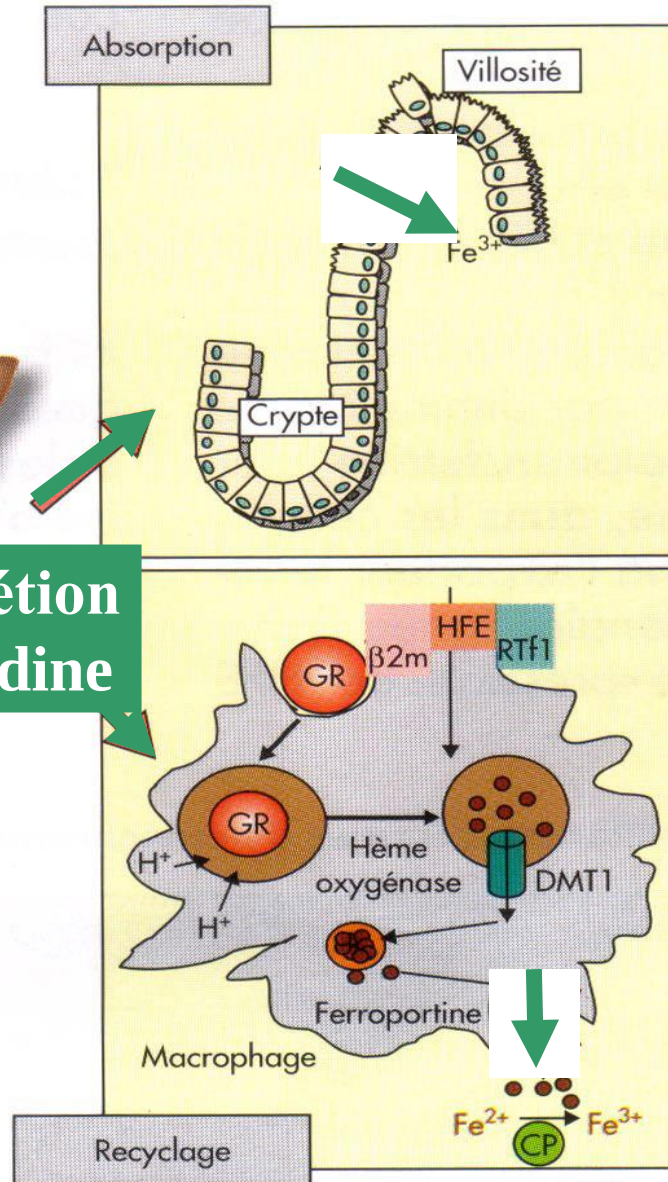
Hémochromatose Génétique HFE

- **Forme la plus fréquente**
(représente 96% des hémochromatoses génétiques en France)
- **Transmission autosomique récessive**
Homozygotie pour la mutation majeure C282 Y (Chr 6)
- **Pénétrance incomplète et expressivité variable**
(pénétrance : 50% chez la femme, 95% chez l'homme)
- **la plus fréquente des maladies génétiques en France**
 - ✓ **Prévalence homozygotes** **0,3% (3/ 1000)**
 - ✓ **Prévalence des hétérozygotes** **7,6% (1/ 300)**

Physiopathologie de l'Hémochromatose Génétique HFE

**Hémochromatose
HFE**
(Homozygotie C282Y)

↓ **sécrétion
Hepcidine**



**Perte de
régulation de
l'absorption
intestinale
du fer**

**Accumulation
de fer
(sang et tissus)**

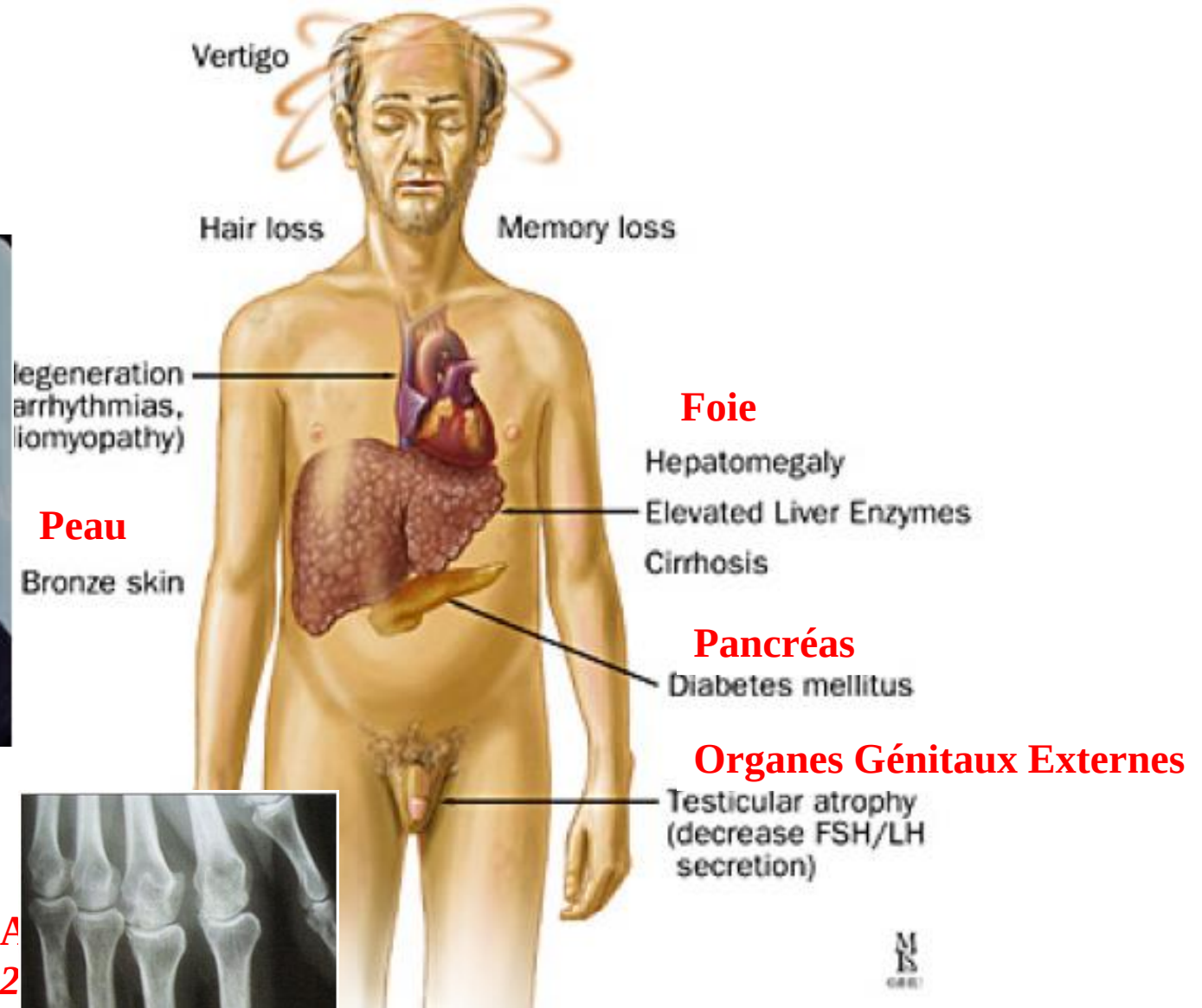


Circonstances de découverte de l'Hémochromatose Génétique HFE

- **Anomalies biologiques 70%**
- **Arthralgie 40- 50 %**
- **Asthénie 20%**
- **Dépistage génétique 20%**

- Diabète 10%
- ↓ libido/ troubles érection 5%
- Mélanodermie 2%
- Complication 2% (cardiaque, hépatique)

Organes Cibles de la surcharge en fer

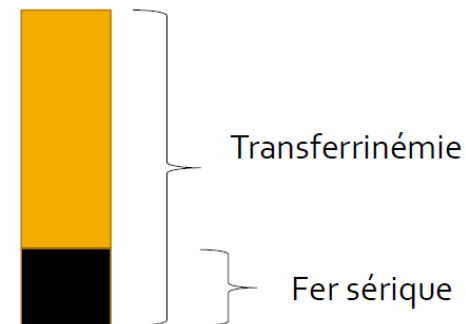
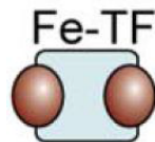


Diagnostic



Coefficient de saturation de la transferrine

CST = fer sérique / transferrinémie N < 45%



À jeun le matin (variation nycthémérale)

A contrôler sur 2ème prélèvement (fluctuations)

Diagnostic



↗ **Saturation Transferrine**
(> 45 %)

Saturation Transferrine
normale ou basse

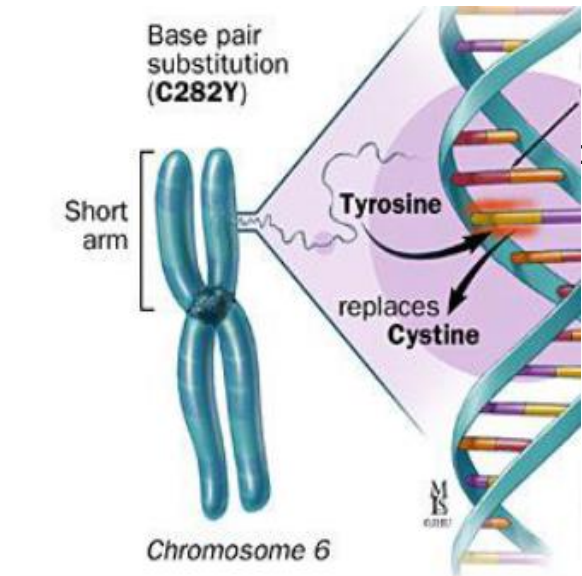
Test génétique C282Y

Homozygotie C282Y

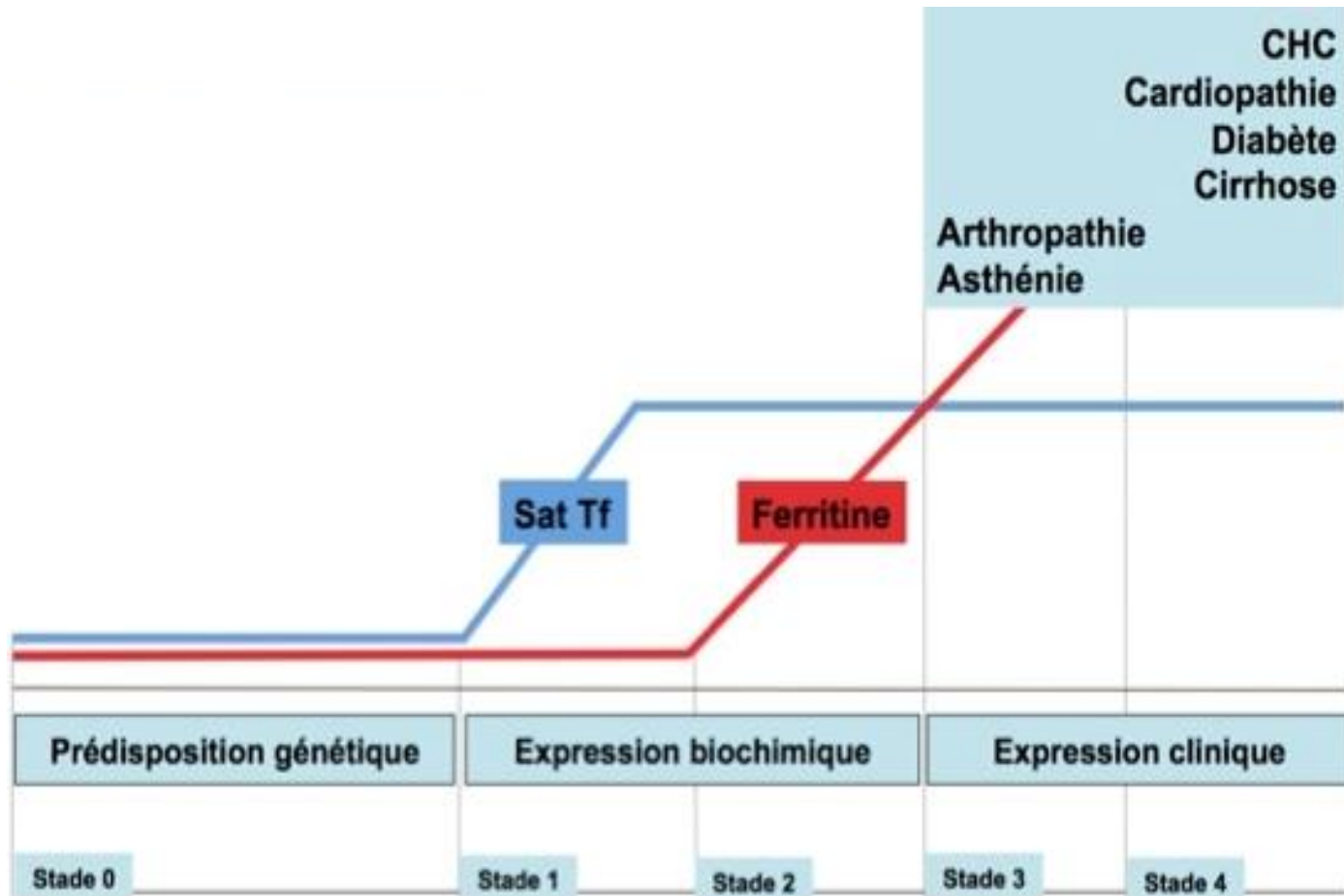
Hémochromatose C282Y+/+

ALD 17

“maladies métaboliques héréditaires
nécessitant un traitement prolongé spécialisé”



5 Stades évolutifs de l'hémochromatose génétique HFE



5 Stades évolutifs de l'hémochromatose génétique HFE

	stade 0 100%	stade 1 75%	stade 2 50%
saturation transferrine > 45%			
ferritine > 200-300 µg/l			
Signes mineurs			
Complications			
	phase pré clinique		

Evaluation du retentissement viscéral

- **Ferritine** : proportionnelle à surcharge viscérale
Normale dans les stades pré-cliniques (ie stades 0 et 1)
→ **pas d' autre examen complémentaire si ferritine normale**

	▪ <i>Pas de symptôme</i> ▪ <i>CS-Tf < 45 %</i> ▪ <i>Ferritinémie normale</i>	▪ <i>Pas de symptôme</i> ▪ <u><i>CS-Tf > 45 %</i></u> ▪ <i>Ferritinémie normale</i>
STADES	STADE 0	STADE 1
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	Pas d'examens complémentaires	

5 Stades évolutifs de l'hémochromatose génétique HFE

	stade 0 100%	stade 1 75%	stade 2 50%	stade 3 25%	stade 4 < 10%
saturation transferrine > 45%					
ferritine > 200-300 µg/l					
Signes mineurs					
Complications					
	phase pré clinique			phase clinique	

Evaluation du retentissement viscéral

→ bilan complémentaire si ferritine élevée (ie stades 2 à 4)

	▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ <u>Hyperferritinémie</u>	▪ <u>Phase d'expression clinique</u> ▪ CS-Tf > 45 % ▪ <u>Hyperferritinémie</u>
STADES	STADE 2	STADES 3 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	▪ Rechercher une atteinte : - pancréatique (glycémie à jeun) ; - hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ; - cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ; - gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ; - osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose. ▪ Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/l}$).	

Evaluation du retentissement viscéral

	▪ <i>Pas de symptôme</i> ▪ <i>CS-Tf > 45 %</i> ▪ <i><u>Hyperferritinémie</u></i>	▪ <i><u>Phase d'expression clinique</u></i> ▪ <i>CS-Tf > 45 %</i> ▪ <i>Hyperferritinémie</i>
STADES	STADE 2	STADES 3 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	▪ Rechercher une atteinte : - pancréatique (glycémie à jeun) ; - hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ; - cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ; - gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ; - osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose. ▪ Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/l}$).	

- **évaluation de la surcharge hépatique en fer**
- **évaluation de la fibrose hépatique si besoin**

Evaluation de la surcharge hépatique en fer

• Ferritine : Eponge et réservoir de fer

- Protéine découverte en 1930
- Protéine composée de 24 sous-unités : H ou L
- Protéine cytosolique (mitochondriale et nucléaire) et extracellulaire (L)
- 1 molécule de ferritine $\leftrightarrow$ 4500 atomes de Fer
- Activité ferroxydase : $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$

Taux sériques

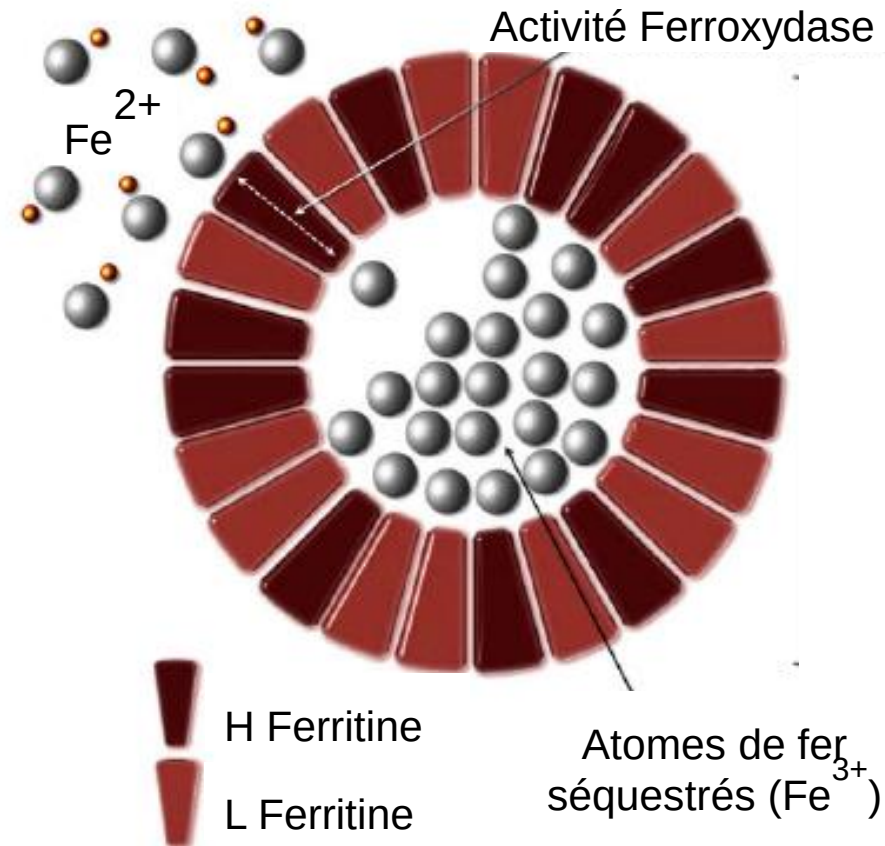
- Normes variables selon âge et sexe

Femme en période d'activité génitale < 100 ng/ ml

Femme ménopausée < 200 ng/ ml

Homme < 300 ng/ ml

- Proportionnels à la surcharge viscérale en fer



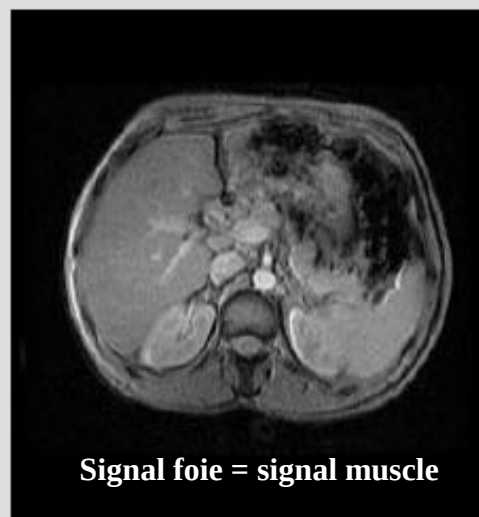
Knovich MA et al. Blood Rev 2009

Chrichton & Declercq. Biochim Biophys Acta 2010

Wang W et al. Biochim Biophys Acta 2010

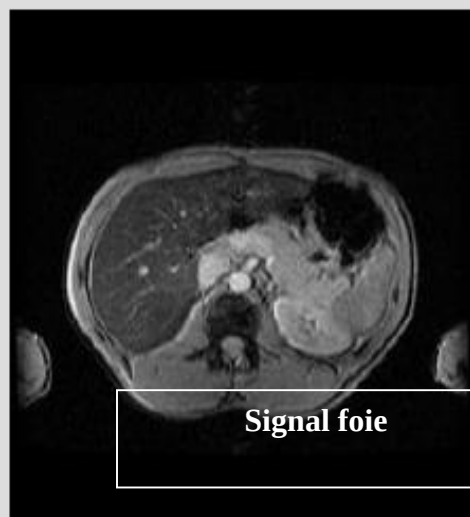
Evaluation de la surcharge hépatique en fer

- Ferritine : proportionnelle à surcharge viscérale
- **IRM hépatique +++**
hyposignal T2 par rapport au muscle paravertébral,
proportionnel à la concentration hépatique en fer



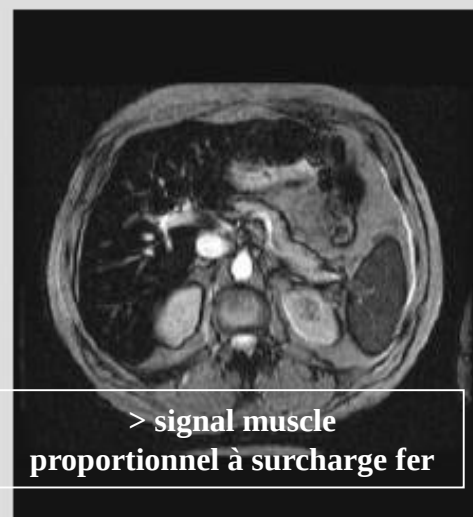
Pas de surcharge

SHF < 36 $\mu\text{mol/g}$



Surcharge modérée

36 < SHF < 200

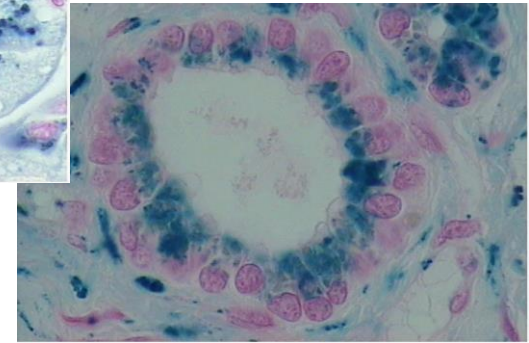
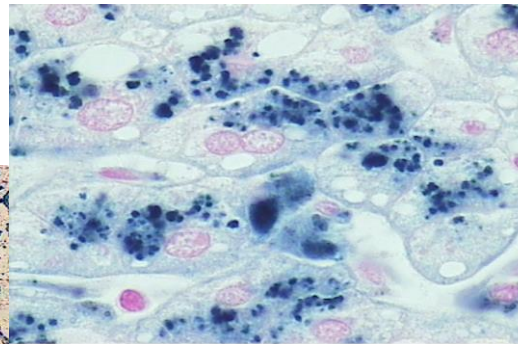
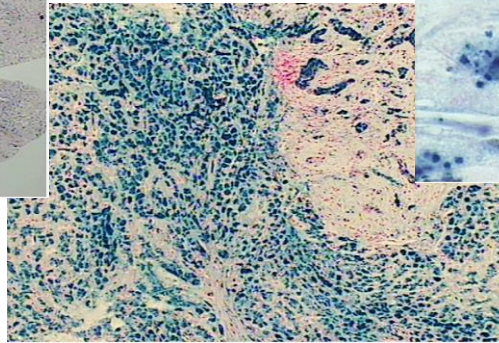
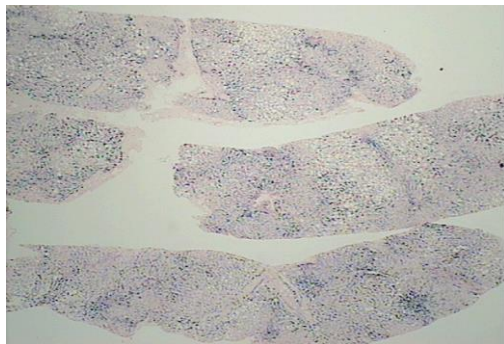


Surcharge importante

SHF > 200 $\mu\text{mol/g}$

Evaluation de la surcharge hépatique en fer

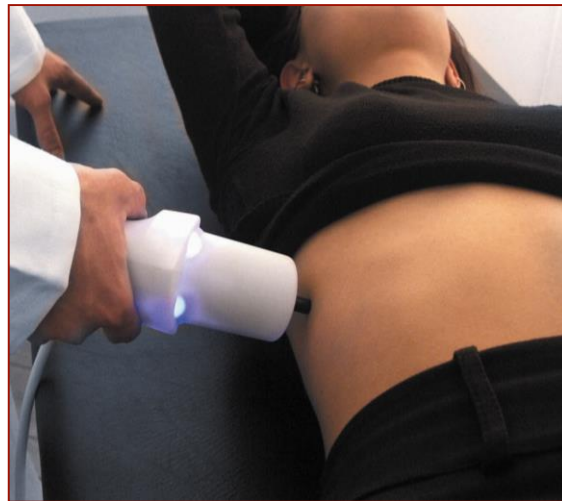
- **Ferritine** : proportionnelle à surcharge viscérale
- **IRM hépatique** +++
hyposignal proportionnel à la concentration hépatique en fer
- **Ponction Biopsie Hépatique**
 - coloration de Pearls (hépatocytes, macrophages, cholangiocytes)
 - Place restreinte dans cette indication depuis avènement IRM
 - Permet également d'évaluer la fibrose hépatique



Evaluation de la Fibrose hépatique

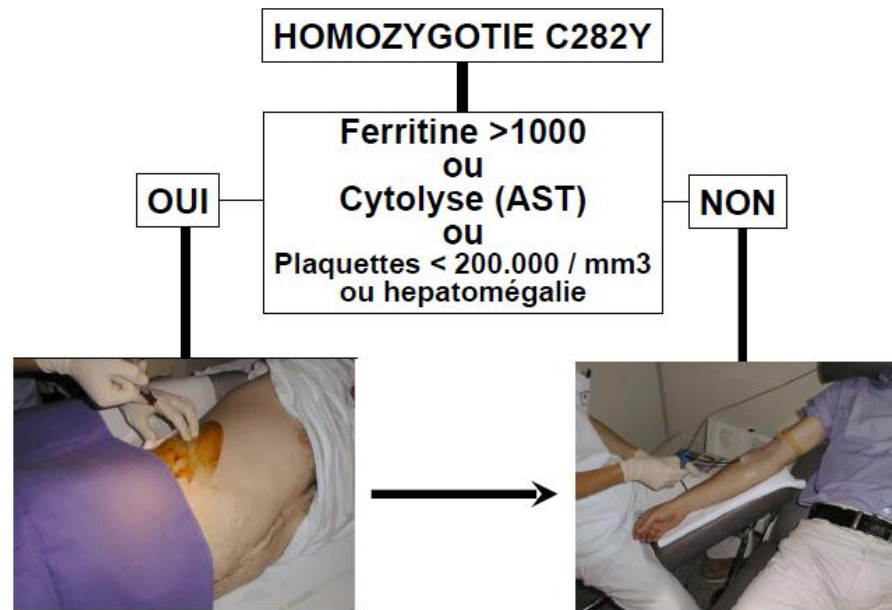
- **Elasticité hépatique (Fibroscan)**

- Élasticité hépatique proportionnelle à fibrose hépatique (VHC, VHB ...)
- Méthode non invasive non encore reconnue/ cotée par la CPAM pour HFE
- Valeurs seuils
 - 6,3 – 6,4 kPa VPP 51,3% VPN 100%
 - 13,1 – 13,9 kPa VPP 100% VPN 93,5%
- Pourrait éviter plus de la moitié des biopsies de foie



Evaluation de la Fibrose hépatique

- **Elasticité hépatique (Fibroscan)**
 - Élasticité hépatique proportionnelle à fibrose hépatique
 - Méthode non invasive non encore reconnue/ cotée par la CPAM pour HFE
- **Ponction Biopsie Hépatique**
 - Permet d'évaluer la fibrose hépatique et d'affirmer le diagnostic de cirrhose
 - Reste théoriquement parfois indiquée (*en attention validation Fibroscan*)



Evaluation de la Fibrose hépatique

Patient C282Y homozygote avec initialement

- Ferritinémie < 1000 ng/ml ET
- Transaminases normales ET
- Absence de consommation excessive d'alcool

OUI

Pas de biopsie du foie

Fibrose
≤ F2

NON

Élastographie par FibroScan[®]

FibroScan[®]
< 6,4 kPa

FibroScan[®]
intermédiaire
ou non valide

Biopsie du foie

FibroScan[®]
≥ 13,9 kPa

Fibrose
F3-F4

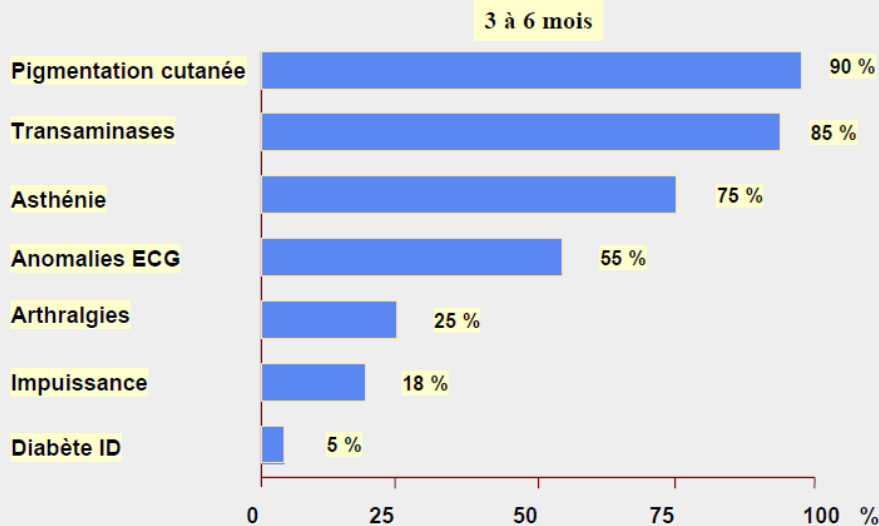
Traitement

- **Soustractions veineuses (saignées) +++**

- Traitement de référence
- Efficacité démontrée sur
 - survie des patients
(sous mortalité cardio vasc et par cancer si ferritine < 1000)
 - régression de certaines complications



Efficacité du traitement par saignées



Niederau, Gastroenterology, 1996

Amélioration de la fibrose hépatique

Biopsies séquentielles chez malades saignés

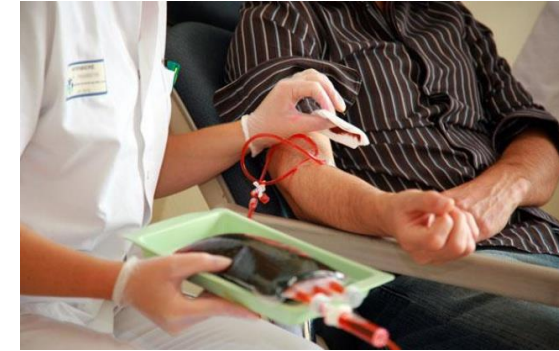
- Amélioration de 2 points de fibrose chez 1 malade sur 2
- 85% amélioration si F3
- 43% amélioration si F4

Falize et al, Hepatology 2006

... mais peu ou pas d'effets sur les manifestations articulaires

Traitement (modalités)

- **Soustractions veineuses (saignées) +++**
 - **dès le stade 2 ie $\uparrow$ ferritine**
 - Deux phases thérapeutiques
 - Phase d'induction :
7 ml /kg sans dépasser 550 ml/ semaine
Objectif : $\downarrow$ ferritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$
 - Phase d'entretien :
350 à 500 ml tous les 2 à 4 mois
(tq ferritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$)
Maintien à vie

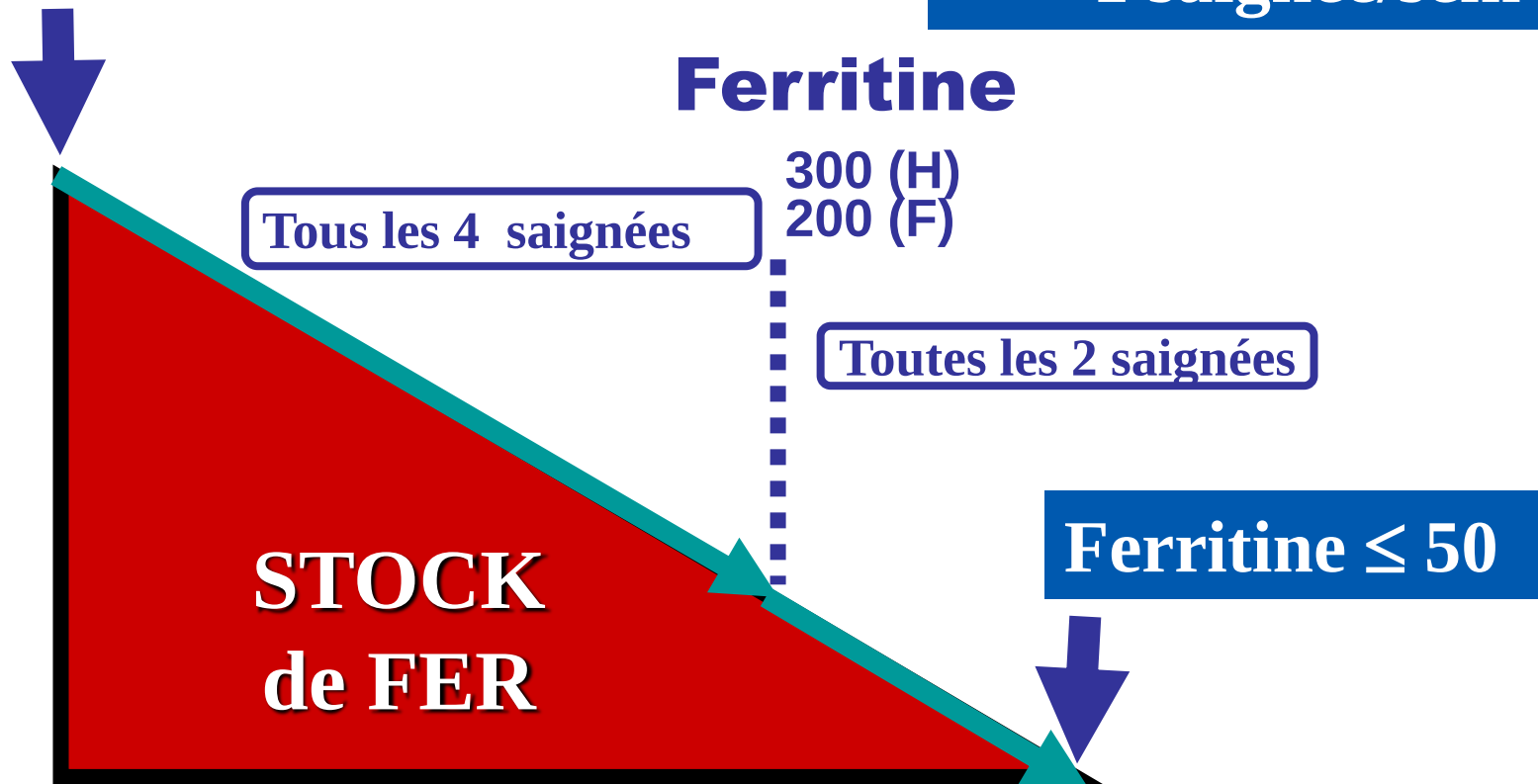


Surveillance

- tolérance : clinique (PA et pouls) et NFS/ 2 à 4 semaines
- efficacité : ferritine / 2 à 4 semaines

7ml/kg/semaine

**Phase de désaturation:
1 saignée/sem**



➔ *Phase d'entretien: 1 saignée / 2-4 mois*
Maintien ferritine < 50 ng/ml

Traitement (indications)

▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf < 45 % ▪ Ferritinémie normale	▪ Pas de symptôme ▪ <u>CS-Tf > 45 %</u> ▪ Ferritinémie normale	▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ <u>Hyperferritinémie</u>	▪ <u>Phase d'expression clinique</u> ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie
STADE 0	STADE 1	STADE 2	STADES 3 & 4
Pas de traitement		Traitement déplétif par saignée (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml) ▪ <u>Phase d'induction</u> par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne $\leq 50 \mu\text{g/l}$. ▪ <u>Phase d'entretien</u> par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie $\leq 50 \mu\text{g/l}$	
			Traitement des complications à adapter en fonction de la clinique.

N' utiliser un chélateur du fer (Desféral®) que dans les cas exceptionnels de contre-indication ou de non faisabilité des soustractions veineuses

Traitement (modalités)

Où effectuer les saignées?

- **A l'hôpital:** rarement effectués en soins externes et horaires parfois restreints pour des sujets souvent actifs.
- **Dans les sites d'EFS/centre de soin (Crozatier, Pontoise, Evry, Versailles) ou EFS associé à un centre de prise en charge des hémochromatoses (Avicenne, HEGP, Beaujon)**
- **En ville:** sur prescription médicale, effectué par un(e) infirmier(e). L'acte est coté AMI 5. Après que 5 saignées aient eu lieu en milieu hospitalier

Saignées à domicile (ou au cabinet infirmier)



Les saignées à domicile (ou au cabinet infirmier) sont l'une des modalités reconnues pour assurer le traitement déplétif des patients atteints d'hémochromatose.

Elles présentent de nombreux avantages :

- Confort pour le patient qui n'a pas (ou peu) à se déplacer
- Gain de temps pour le patient, notamment sur le plan professionnel
- Flexibilité dans le choix du moment
- Intérêt financier sociétal, notamment eu égard à l'absence de demande de remboursement de transport pour se rendre sur un lieu de saignée distant
- Développement d'une relation personnalisée patient – infirmier diplômé d'état (IDE)



Elles doivent répondre à des critères rigoureux conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé¹:



- Ne pas les pratiquer dans la phase initiale du traitement d'induction : les 5 premières saignées doivent en effet être réalisées en établissement de santé / structure de soins, de manière à bien évaluer la tolérance des soustractions sanguines
- Les réaliser dans le cadre d'un plan de soins incluant médecin généraliste, médecin spécialiste et IDE
- Ne les engager que sur la base d'une prescription médicale précise
- Ne pas les pratiquer sur un patient à jeun
- Avoir la possibilité de joindre rapidement le médecin prescripteur
- Vérification systématique, avant le début de la saignée, de l'état général du patient, de la pression artérielle et du pouls
- Présence infirmière continue durant tout le cours de l'acte
- Vérification systématique de la pression artérielle et du pouls en fin de saignée
- Indication sur le carnet de saignées (se référer au carnet de suivi 2015² de la Caisse nationale d'assurance maladie – CNAM) :
 - * De la réalisation de l'acte
 - * De toute information clinique pertinente relative au déroulement de la saignée (pression artérielle, malaise..)
- S'assurer de la prise, après la saignée, d'une quantité de boisson équivalente au volume soustrait, associée à une collation
- Assurer l'élimination du sang soustrait conformément aux bonnes pratiques de gestion des déchets biologiques

¹http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf

²<http://www.hemochromatose.org/federation-ffamh/une-structure-federative/publications/>

Traitement (modalités)

- Régime « sans fer » inutile
- Éviter alcool et vitamine C, lutter contre surpoids
- Intérêt potentiel des Inhibiteurs de la pompe à protons

Vanclooster A, Gastroenterology. 2017 Sep;153(3):678-680

- Traitement des complications viscérales
- Dépistage cancer
 - CHC (uniquement si fibrose hépatique initiale mutilante > F3)
 - autres cancers

Dépistage Familial

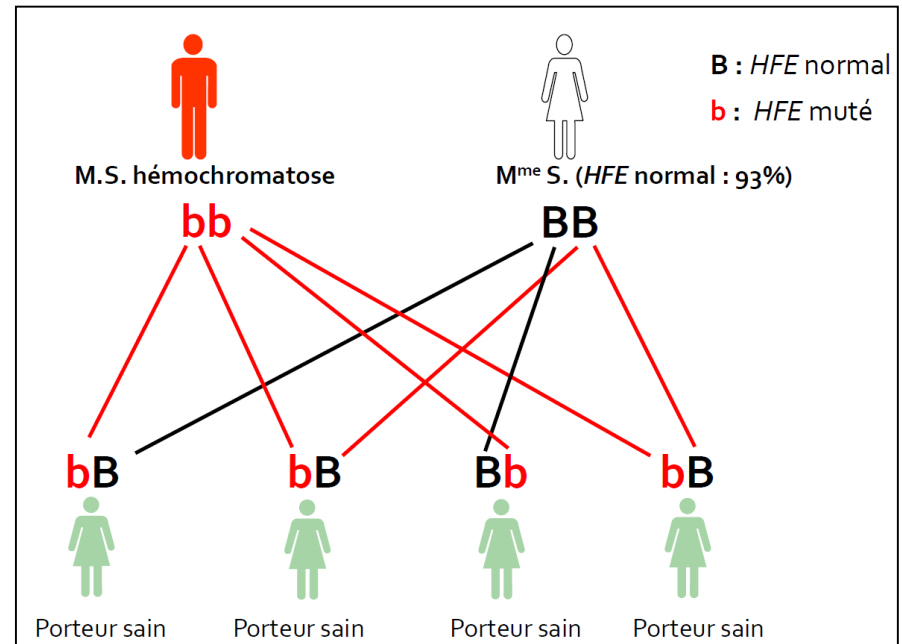
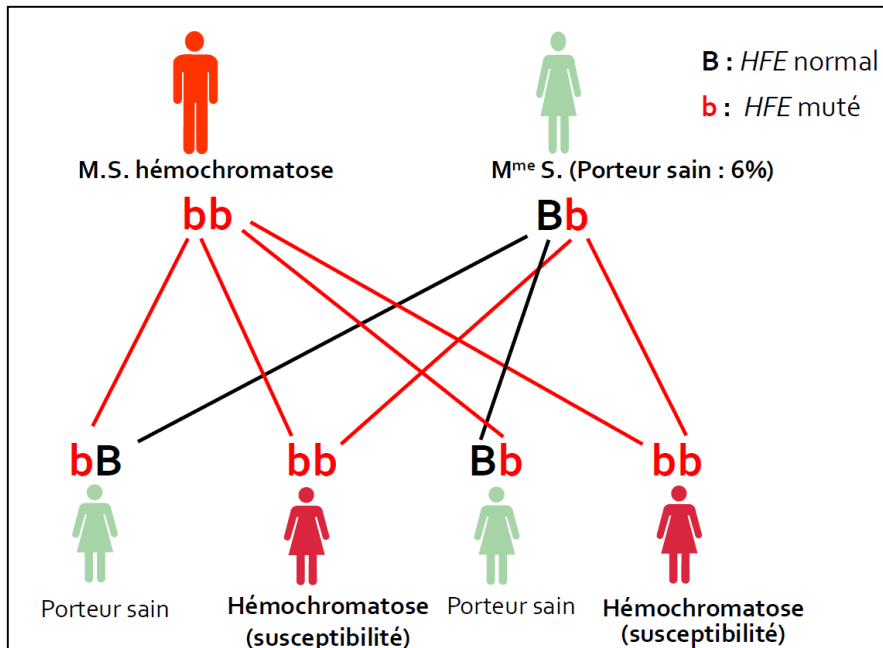
Par l'intermédiaire du probant

-Phénotypique (CST, ferritine) et génotypique (Mutation HFE)

-Membre de la famille du probant (> 18 ans)

Collatéraux : frères et sœurs +++

Enfants : dépistage direct ou indirect (par intermédiaire co-géniteur)



Surveillance

▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf < 45 % ▪ Ferritinémie normale	▪ Pas de symptôme ▪ <u>CS-Tf > 45 %</u> ▪ Ferritinémie normale	▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ <u>Hyperferritinémie</u>	▪ <u>Phase d'expression clinique</u> ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie
STADE 0	STADE 1	STADE 2	STADES 3 & 4
<u>Tous les 3 ans :</u> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf	<u>Chaque année :</u> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf	▪ <u>À chaque saignée</u> : interrogatoire et évaluation clinique. ▪ <u>En phase d'induction</u> : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de 300 µg/l chez un homme et 200 µg/l chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. ▪ <u>En phase d'entretien</u> : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobinémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée. ▪ <u>Suspendre les saignées en cas d'hémoglobinémie < 11 g/dl.</u>	
		Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)	

Diagnostics différentiels



↗ Saturation Transferrine
(> 45 %)

Saturation Transferrine
normale ou basse

Test génétique C282Y

Test génétique –

IRM du Foie
CIH Fer

CIH Fer < 100 $\mu\text{mol/g}$

CIH Fer > 120 $\mu\text{mol/g}$

Maladie hépatique évoluée
Maladie hématologique

Hémochromatose génétique **non HFE**
Maladie hématologique

Maladies génétiques

↗ ferritine et ↗ saturation transferrine

	Type	Gène	Déficit
Axe hepcidine - ferroportine	1	HFE	Hepcidine
	2A	HJV	Hepcidine
	2B	HAMP	Hepcidine
	3	TRF2	Hepcidine
	4B	SLC40A1	Ferroportine
Anomalie transport Fer	DMT1	DMT1	
	A-transferrinémie	TF	
Érythropoïèse inefficace	Thalassémie	Globine	
	Anémies sidéroblastiques congénitales	ALAS2...	
	Anémies dysérythropiétiques congénitales	DAN1...	

Quelle démarche diagnostique devant une augmentation de la ferritine ?

➤ Saturation Transferrine

Saturation Transferrine
normale ou basse

- Syndrome métabolique (complet ou incomplet)
- Syndrome inflammatoire
- Lyse cellulaire (hépatique, musculaire, érythrocytaire, médullaire)
- Consommation excessive d'alcool
- Causes génétiques rares (ferroportine, syndrome ferritine-cataracte...)
- Autres (cancers, dysthyroïdies, maladie de Gaucher...)

Ferritinémie < 750 ng/ml

Ferritinémie > 750 ng/ml

CIHF par IRM

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

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

- Reconsidérer le diagnostic
- Maladies associées ?
- Test génétique de l'hémochromatose (ferroportine ?)

Maladies génétiques

➤ ferritine et sat. transferrine normale

Causes génétiques rares

	Type	Gène	Déficit	IRM
Axe hepcidine - ferroportine	4A	SLC40A1	Ferroportine	↑
Anomalie transport Fer	A-céruléoplasmine	CP		↑
Anomalie ferritine	Hyperferritinémie - cataracte	L-ferritine (FTL)		➔

Fleming & Ponka. N Engl J Med 2012
Brissot et al. Trends Mol Med 2011

Conclusions

Comment ne pas « passer à côté » d'une hémochromatose

MALADIE :

- fréquente : 1 sujet sur 300 y est prédisposé
- facilement traitée par des saignées si diagnostiquée tôt

Souvent diagnostiquée trop tard, les complications sont irréversibles, parfois mortelles

DIAGNOSTIC :

Signes cliniques

Fatigue chronique,
douleurs articulaires,
teint grisâtre, ostéoporose,
troubles de l'érection,
diabète, augmentation
modérée des transaminases

Hyperferritinémie

- > 300 µg/L chez l'homme
- > 200 µg/L femme ménopausée
- > 100 µg/L femme non ménopausée

Bilan systématique

Au moins 1 fois dans la vie
(après 20 ans)

Coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf)

(correspond au rapport du fer sur la transferrine)

- au mieux, résultat à confirmer par un deuxième dosage -

CS-Tf normal (< 45%)

Hémochromatose écartée

CS-Tf élevé (>45%)

Demande de mutation C282Y

(avec fiche de consentement pour test génétique)

**C282Y / C282Y
(= homozygotie)**

Hémochromatose confirmée

1. Compléter bilan (ferritinémie, bilan viscéral)
2. Débuter saignées (si hyperferritinémie)
3. Engager enquête familiale

Si hétérozygotie C282Y ou absence de mutation,
rechercher une autre cause :

1. d'**hypersidérémie** : autre surcharge en fer, hémolyse, cytolyse ;
2. d'**hypotransferrinémie** : insuffisance hépatique, protéinurie, dénutrition

Si hyperferritinémie, rechercher en premier :
syndrome métabolique, inflammation, alcool