

Suivi et traitement d'une hémochromatose

Objectifs Pédagogiques

- Quelle est la définition d'une hémochromatose ;
- Connaître la classification des hémochromatoses ;
- Traiter et savoir surveiller un malade qui a une hémochromatose.

Hémochromatose : définition et classification

Définition

L'hémochromatose peut être définie comme une surcharge chronique en fer d'origine génétique. La surcharge en fer peut aller du simple excès tissulaire sans conséquences cliniques jusqu'aux situations de surcharge massive, susceptibles d'affecter des organes très divers et d'engager le pronostic vital. Quant à l'origine génétique, elle correspond à une mutation originelle qui est soit liée au gène HFE, soit, situation beaucoup plus rare, non liée à ce gène.

Classification clinique

Hémochromatose de Type 1 [1]

C'est la forme, de loin la plus fréquente, d'hémochromatose. Elle est due à une mutation majeure du gène HFE localisé sur le bras court du chromosome 6 et appelée C282Y (nouvelle nomenclature : p.Cys282Tyr). S'agissant d'une maladie récessive, deux mutations C282Y, l'une reçue du père, l'autre de la mère, sont requises pour que la maladie se développe. Il importe de rappeler que l'homozygotie C282Y est une condition nécessaire

mais non suffisante pour que se développe une surcharge en fer et qu'il a été récemment rapporté que seulement une femme homozygote sur 100 et un peu plus d'un quart des hommes homozygotes développaient un excès en fer pathologique durant leur vie [2].

Hémochromatose de Type 2 [3,4]

C'est une pathologie rare touchant l'adolescent ou l'adulte de moins de 30 ans, également appelée hémochromatose juvénile où dominent les atteintes cardiaque et endocrinienne. Elle est due à des mutations des gènes de l'hémojuvéline (chromosome 1) ou de l'hepcidine (chromosome 19) qui correspondent respectivement aux hémochromatoses 2A et 2B.

Hémochromatose de Type 3 [5]

Elle est exceptionnelle, mimant l'hémochromatose de type 1 de l'adulte, mais pouvant aussi s'exprimer chez le sujet jeune. Elle est due à des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2 (RTf2) (chromosome 7).

Hémochromatose de Type 4 [6]

Moins rare que les types 2 et 3, elle est en rapport avec des mutations du gène de la ferroportine (chromosome 2) et est aussi appelée « maladie de la ferroportine ». Seule hémochromatose à transmission dominante, elle présente deux phénotypes : i) la forme la plus fréquente (hémochromatose 4A) se caractérise par une surcharge en fer macrophagique avec fer sérique et saturation de la transferrine normaux (ou bas) ; ii) l'autre forme (hémochromatose 4B) a un tableau superposable à l'hémochromatose de type 1.

P. Brissot, C. Le Lan,
E. Berdou-Jacquet

Acéruplasminémie [7] (ou hypocéruplasminémie [8]) héréditaire

En rapport avec des mutations du gène de la céruloplasmine (chromosome 3), responsables d'une inhibition totale de la production de la protéine et/ou de son activité ferroxidase ; cette affection se traduit par une surcharge en fer associée à une anémie et à des signes neurologiques.

Les autres surcharges génétiques

Rarissimes, elles correspondent à des entités de description soit ancienne telle que l'atransferrinémie héréditaire [9] soit récente, telles les surcharges par mutation du gène DMT1 [10] ou de la glutarédoxine [11].

Classification physiopathologique

Si l'on considère les 5 principales entités, elles peuvent être classées en 2 grands groupes selon le mécanisme sous-tendant le développement de la surcharge en fer. Cette classification est importante à considérer car elle explique nombre d'aspects de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades hémochromatosiques [1].

La déficience en hepcidine

L'hepcidine, essentiellement produite par le foie [12], est l'hormone principale de régulation du métabolisme du fer [13].

En cas d'hémochromatose de type 1, 2 ou 3, les mutations en cause sont à l'origine d'une cascade d'événements moléculaires, utilisant en particulier la voie BMP (Bone Morphogenetic Protein)/SMAD [14] aboutissant à un

■ P. Brissot (✉), C. Le Lan, E. Bardou-Jacquet
Service des Maladies du Foie, Inserm U-522,
centre de référence des surcharges en fer rares d'origine génétique, CHU Pontchaillou, F-35033 Rennes
E-mail : pierre.brissot@univ-rennes1.fr

défaut de production hépatique [15] de l'hepcidine. La diminution de concentration plasmatique d'hepcidine qui en résulte est à l'origine d'une augmentation de la sidérémie. Cette hypersidérémie est due à la fois à une hyperabsorption duodénale du fer alimentaire et à un excès de libération du fer splénique qui provient de la dégradation physiologique des globules rouges sénescents dans le cadre de l'érythrophagocytose. La conséquence de cette hypersidérémie est l'accumulation progressive de fer dans les principaux parenchymes (foie, pancréas, cœur) compte tenu de l'absence de mécanismes efficaces, chez l'homme, d'élimination du fer viscéral excédentaire.

Dans l'hémochromatose de type 4B (maladie de la ferroportine de type B), les mutations en cause perturbent la fonction de récepteur de l'hepcidine qui est assurée par la ferroportine à l'état physiologique. Il s'ensuit une situation d'hepcidino-résistance qui équivaut à un déficit « relatif » en hepcidine (l'hepcidine plasmatique n'est pas diminuée dans sa concentration mais devient inefficace) en sorte que le phénotype de cette affection mime celui des hémochromatoses par insuffisance de production hépatique de l'hepcidine.

La déficience en ferroportine

Elle est en cause dans 2 types de surcharges génétiques. Ici, les mutations responsables altèrent l'autre fonction de la ferroportine, à savoir l'export cellulaire du fer. Il s'ensuit un « piègeage » du fer à l'intérieur des cellules et une diminution secondaire de la concentration plasmatique du fer.

- Hémochromatose de type 4A (maladie de la ferroportine de type A). Sachant que la ferroportine est particulièrement exprimée au niveau des macrophages, la surcharge cellulaire touche principalement le système réticulo-endothélial (macrophages spléniques et cellules de Kupffer au niveau hépatique).
- A (ou hypo) céruloplasminémie. Elle est responsable d'une déficience en activité ferroxidase qui assure

l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, prérequis de la captation du fer par la transferrine circulante. Cette déficience serait à son tour à l'origine d'une dégradation excessive de la ferroportine entravant la sortie cellulaire du fer [16].

Suivi et prise en charge thérapeutique [17,18]

Hémochromatose de type 1 (liée au gène HFE)

Les modalités pratiques de prise en charge du sujet homozygote pour C282Y ont été précisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le cadre de recommandations professionnelles accessibles sur le site : www.has-sante.fr [19]. L'originalité de la démarche a consisté en l'adoption préalable d'une classification de l'expression phénotypique de l'homozygotie C282Y en 5 grades. Le stade 0 correspond à l'absence de toute expression clinico-biologique, le stade 1 à une simple augmentation du taux de saturation de la transferrine (Cs-Tf) (> 45 %, en fait souvent > à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme), le stade 2 à l'augmentation conjointe des taux de saturation de la transferrine et de ferritinémie (> 300 µg/L chez l'homme et > 200 µg/L chez la femme) sans toutefois de signes cliniques. Les stades 3 et 4 correspondent à l'apparition de signes cliniques, lesquels pour le stade 3 affectent la qualité de vie (asthénie chronique, impuissance, arthropathies) et pour le stade 4 compromettent le pronostic vital (cirrhose avec le risque de carcinome hépatocellulaire, diabète insulino-dépendant, cardiomyopathie). La prise en charge du sujet homozygote pour C282Y se doit dès lors d'être adaptée au grade d'expression qu'il présente.

Nature du bilan à effectuer chez le sujet C282Y/C282Y en fonction du stade d'expression phénotypique

Aux stades 0 et 1

(absence d'hyperferritinémie)

Aucun examen exploratoire particulier n'est recommandé en supplément de

l'examen clinique et du bilan martial (CS-Tf et ferritinémie) standard.

Aux stades 2, 3 et 4

En plus de l'examen clinique et du bilan martial, le bilan doit se porter en 4 grandes directions : i) Le foie : transaminases avec réalisation d'une échographie hépatique si hépatomégalie clinique et/ou hypertransaminasémie ; ii) Les gonades : chez l'homme recherche de signes cliniques d'hypogonadisme et contrôle de la testostéronémie ; iii) L'os, avec, en cas de cofacteurs d'ostéoporose tels que hypogonadisme, ménopause ou cirrhose, réalisation d'une ostéodensitométrie ; iv) Le cœur (notamment pour les stades 3 et 4) : échocardiographie.

En fonction des données obtenues, le patient sera orienté vers des consultations spécialisées. Il est rappelé que le risque de complications viscérales et métaboliques est particulièrement présent pour des taux de ferritinémie ≥ 1 000 µg/L. Il est à noter que la place de la biopsie hépatique (PBH) ne se situe plus, depuis le test HFE, au niveau du diagnostic d'hémochromatose HFE lui-même (lequel est établi sur la seule conjonction d'une surcharge en fer et d'une homozygotie C282Y) et que son indication principale demeure la recherche d'une cirrhose dont la mise en évidence modifiera les modalités de suivi du patient. Une cirrhose doit être suspectée dès qu'existent une hépatomégalie et/ou une cytolysé et/ou une ferritinémie > 1000 µg/L d'autant qu'existeraient des facteurs de co-morbidité (alcool, stéatose...). Cette indication de la PBH à visée de connaissance du degré de fibrose demeure elle-même à situer face à d'autres approches non invasives de la fibrose hépatique telles que les marqueurs sanguins de fibrose et l'élastométrie hépatique. Quant à la place de l'IRM comme méthode de quantification directe de la charge hépatique en fer (grâce à un algorithme disponible sur : www.radio.univ-rennes1.fr), elle pourrait se situer

essentiellement lorsque les marqueurs sériques de charge en fer, et tout particulièrement la ferritinémie, risquent d'être surestimés par des situations confondantes telles que l'alcoolisme ou le dysmétabolisme.

Modalités du suivi selon le stade d'expression de l'homozygotie c282y

- Au Stade 0 (Cs-Tf et ferritine normaux) : interrogatoire, examen clinique et bilan martial sérique sont recommandés tous les 3 ans ;
- Au stade 1 (simple élévation du Cs-Tf) : interrogatoire, examen clinique et bilan martial sérique annuels ;
- Aux stades 2, 3 et 4 : ces stades justifiant la mise en route des saignées, se reporter aux modalités de suivi de celles-ci. Bien sûr, chaque atteinte viscérale éventuelle (arthropathie, cirrhose, diabète, troubles cardiaques) fera l'objet d'un suivi propre indépendant de son étiologie.

Prise en charge thérapeutique

Elle ne concernera ici que l'élimination de la surcharge en fer elle-même, le traitement symptomatique des complications viscérales de la maladie ne comportant pas de spécificité.

Les saignées constituent le traitement de référence. Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients et la régression (variable) de certaines complications associées à la surcharge martiale. Ce traitement permet d'éviter l'installation de complications irréversibles (en dépendance toutefois du degré d'observance).

Indications du traitement déplétif

C'est à partir du stade 2, soit lorsque le sujet homozygote pour C282Y présente une augmentation du taux de ferritinémie (> 300 µg/L chez l'homme et à 200 µg/L chez la femme), qu'il y ait des signes cliniques (= stade 3 ou 4) ou non (= stade 2), que l'indication de la réalisation de saignées se trouve posée.

Avant de les engager, il convient naturellement de s'assurer de l'absence de contre-indications. Ces contre-indications peuvent être permanentes (toute pathologie susceptible de menacer la santé du patient à l'occasion de la saignée, anémie sidéroblastique et autre anémie centrale non carencielle, thalassémie majeure, cardiopathies sévères ou décompensées non dues à l'hémochromatose) ou temporaires (anémie par carence martiale < 11 g/dl, hypotension artérielle - pression artérielle systolique < 100 mm Hg-, artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs, des antécédents d'ischémie aiguë artérielle d'origine thrombotique d'un membre ou d'accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois), fréquence cardiaque < 50 ou > 100 battements/min, la grossesse, un réseau veineux très insuffisant ou inaccessible (membre supérieur), la survenue d'une pathologie intercurrente entraînant une altération de l'état général.

Modalités pratiques de réalisation et de suivi des saignées

- Volume des saignées : le volume de sang maximal à prélever recommandé varie avec le poids (7 ml/kg) sans dépasser 550 ml par saignée. Ce volume doit être adapté à la tolérance du patient, à son âge, à son état de santé (notamment à sa fonction cardiaque).
- Fréquence et durée des saignées : En phase d'induction (correspondant à l'élimination de l'excès en fer), la fréquence est en règle hebdomadaire mais doit être adaptée à l'importance de la surcharge en fer et à la tolérance du traitement, la fréquence pouvant ainsi aller de 2 à 4 saignées par mois. La durée est fonction de l'atteinte de l'objectif qui est l'obtention d'un taux de ferritinémie ≤ 50 µg/L. En phase d'entretien (correspondant à l'évitement de la reconstitution de la surcharge), il est recommandé d'effectuer une saignée régulièrement tous les 2, 3 ou 4 mois (à adapter en fonction des patients)

afin de maintenir la ferritinémie stable ≤ 50 µg/L. La durée est théoriquement illimitée, le traitement déplétif ne traitant bien sûr nullement la prédisposition génétique à la surcharge en fer.

- Lieu des saignées. Les saignées peuvent être réalisées en centre hospitalier, dans un Etablissement Français du Sang, en cabinet médical ou hospitalier. La prise en charge à domicile : i) peut être proposée en cas d'éloignement du patient d'une structure de soins habilitée ou à la demande de celui-ci, par exemple en vue d'une amélioration attendue de son observance ; ii) est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie décompensée, de mauvais état général, d'antécédents de malaises à l'occasion de prélèvements sanguins ayant nécessité l'intervention d'un médecin ; iii) concerne essentiellement la phase d'entretien ; iv) peut être acceptée en phase d'induction mais uniquement après que les 5 premières saignées ont été effectuées dans une des structures de soins précédentes (car les éventuels problèmes de tolérance générale se situent habituellement au début de la mise en route du traitement déplétif) ; v) implique une surveillance constante par l'IDE et la possibilité d'intervention rapide d'un médecin ; v) doit s'accompagner de l'élaboration d'un projet thérapeutique écrit entre les différents partenaires médicaux et paramédicaux assurant la prise en charge du patient. Le carnet de suivi, élaboré par la CNAM-TS, constitue à cet égard un outil précieux.
- Tarif des saignées. La prise en charge des saignées dans le cadre d'une hospitalisation de jour n'est plus autorisée. Il est très important que les tarifs pratiqués pour une saignée soient revalorisés et harmonisés au plan national, quel que soit le lieu de sa réalisation.
- Suivi des saignées : i) Au plan de l'efficacité : en phase d'induction, il

est recommandé que le contrôle de la ferritinémie soit mensuel (toutes les 4 saignées) jusqu'à l'atteinte de la borne supérieure de la normalité soit 300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme. Au-dessous de ces valeurs, un contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées est recommandé. En pratique, ces contrôles sont réalisés sur la tubulure en dérivation de la poche. En phase d'entretien, la ferritinémie est à contrôler toutes les 2 saignées quel que soit l'espacement de celles-ci. Au plan de la tolérance : cliniquement, une évaluation est conseillée comportant au minimum la vérification de la bonne tolérance de la saignée précédente, de l'absence de contre-indications pour une nouvelle saignée et un contrôle de la pression artérielle. Biologiquement, une hémoglobinémie < 11 g/dl doit conduire à la suspension des saignées : pour la phase d'induction, il n'a pas été obtenu de consensus sur la fréquence optimale de contrôle de l'hémoglobinémie (il peut être néanmoins proposé de se calquer sur la fréquence des contrôles de ferritinémie). En phase d'entretien, le contrôle d'hémoglobinémie doit être réalisé au maximum dans les 8 jours précédant la saignée (au mieux, pour le confort du patient, immédiatement avant la réalisation de la saignée)

Conseil génétique

Sont ici rappelées les grandes lignes de cette prise en charge telles que recommandées par l'HAS.

Lorsqu'une hémochromatose génétique HFE a été découverte chez un malade, il convient de l'informer personnellement sur la maladie et de lui préciser les avantages et les inconvénients d'une démarche de dépistage pour les membres de sa famille et des probabilités pour chacun d'entre eux d'être homozygote ou d'être malade.

Il est recommandé d'informer tous les membres de la fratrie du probant sur

l'opportunité d'entreprendre la réalisation d'examen biologiques (marqueurs du fer) ou génétiques (test HFE). Parallèlement, il est conseillé d'informer sur l'opportunité de dépister les enfants majeurs et les parents naturels du probant. L'information des apparentés relève du seul probant.

Lorsqu'un dépistage familial est envisagé, il est recommandé d'accompagner systématiquement tout test génétique d'un dosage du CS-Tf et d'un dosage de la ferritinémie.

Chez un sujet hétérozygote pour la mutation C282Y, aucun suivi n'est nécessaire sauf anormalité des paramètres biologiques indiquant une surcharge martiale.

La confirmation génétique chez les parents n'interviendra qu'en fonction des résultats des premiers tests biologiques et après confirmation de leur valeur supérieure à la normale.

Dans la mesure où aucune mesure thérapeutique n'est attendue chez le sujet mineur, il n'est pas légitime de réaliser chez lui un bilan, que ce soit sous forme d'un dépistage biologique ou plus encore d'un dépistage génétique.

Autres hémochromatoses

Seules seront indiquées, à grands traits, les particularités de la prise en charge de ces surcharges génétiques en fer non liées au gène HFE.

Surcharges génétiques par déficit en hepcidine (hors hémochromatose de type 1)

Prise en charge diagnostique

Elle peut correspondre à 2 principaux types de situations : i) Une forte surcharge en fer chez un sujet de moins de 30 ans avec élévation de la saturation de la transferrine et déposition parenchymateuse du fer en l'absence d'homozygotie C282Y. Trois recherches génétiques doivent alors être faites : une mutation du gène de l'hémojuvéline (hémochromatose 2A), une mutation du gène de l'hepcidine (hémochromatose 2B), et une mutation du gène du récepteur de la transferrine

de type 2 (hémochromatose de type 3) ; ii) Un tableau mimant, chez un sujet de plus de 30 ans, une hémochromatose de type 1 et toujours sans homozygotie C282Y : il peut alors s'agir d'une hémochromatose de type 3 ou d'une mutation du gène de la ferroportine (hémochromatose de type 4 dans sa forme B).

Prise en charge thérapeutique

Les saignées restent la thérapeutique de référence, le recyclage du fer à partir des zones de stockage se faisant aisément (puisque la protéine d'export, la ferroportine, n'est pas affectée). En cas de surcharge massive, comme il est observé dans les hémochromatoses juvéniles, l'adjonction d'un chélateur oral du fer (déférasirox, Exjade®) doit être considérée afin de raccourcir la phase d'induction.

Surcharges génétiques par déficit en ferroportine

Prise en charge diagnostique

La marque commune de ces affections est que la surcharge viscérale en fer, qui affecte surtout le secteur macrophagique, s'associe à une saturation de la transferrine normale ou basse voire, comme dans l'acéruoplasminémie, à une authentique anémie. Deux autres éléments sont bien à part : i) le caractère dominant de la transmission dans la maladie de la ferroportine (hémochromatose de type 4) de sorte que les ascendants du premier degré ont souvent une hyperferritinémie franche contrastant avec une saturation de la transferrine normale ou basse ; ii) l'existence de signes neurologiques (syndrome extrapyramidal, troubles psychiques) au cours de l'acéruoplasminémie.

Lorsque qu'une surcharge génétique en fer par déficit en ferroportine est suspectée, il convient d'abord de doser la céruloplasminémie et, si celle-ci n'est pas effondrée, de demander la recherche d'une mutation du gène de la ferroportine.

Prise en charge thérapeutique

Ici, le traitement par saignées pose problème. C'est surtout le cas dans l'acéruoplasminémie où l'existence d'une anémie contre-indique ce traitement. C'est, à un moindre degré, aussi le cas dans la maladie de la ferroportine (hémochromatose 4 A) car, du fait même de l'altération de la fonction d'export de la ferroportine, le recyclage du fer à partir des sites de stockage ne se fait que médiocrement, exposant les sujets saignés au développement d'une anémie. C'est donc dans ces 2 situations que le recours au déférasirox devrait trouver sa place, de manière isolée dans l'acéruoplasminémie et, en cas de maladie de la ferroportine, soit en substitution de saignées soit en adjonction à elles. Pour ces différentes surcharges génétiques en fer non liées au gène HFE, le Centre de Référence et les Centres de Compétence, récemment créés, constituent une aide précieuse à leur prise en charge tant diagnostique (en particulier, aide à la sélection et à la réalisation des recherches génétiques spécifiques) que thérapeutique (proposition de mise en route d'un traitement chélateur et aide à la réalisation des enquêtes familiales).

Au total, le suivi et la thérapeutique des surcharges génétiques en fer bénéficient grandement des organisations de santé mises sur pied soit dans un passé semi-récent (Haute Autorité de Santé) pour l'hémochromatose de type 1 soit tout récemment (Centres de Référence et de Compétences) pour les formes de surcharges génétiques en fer non liées à HFE.

Remerciements : Association Fer et Foie, Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose (FFAMH), Contrat Européen EuroIron1 (LSHM-CT-2006-037296).

Références

1. Brissot P, Troadec MB, Bardou-Jacquet E, Lan CL, Jouanolle AM, Deugnier Y, Loreal O. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev* 2008;22:195-210.
2. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30.
3. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
4. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, Andres L, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
5. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, Majorano N, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-5.
6. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32:131-8.
7. Mittal B, Doroudchi MM, Jeong SY, Patel BN, David S. Expression of a membrane-bound form of the ferroxidase ceruloplasmin by leptomeningeal cells. *Glia* 2003;41:337-46.
8. Kono S, Suzuki H, Takahashi K, Takahashi Y, Shirakawa K, Murakawa Y, Yamaguchi S, et al. Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. *Gastroenterology* 2006;131:240-5.
9. Knisely AS, Gelbart T, Beutler E. Molecular characterization of a third case of human atransferrinemia. *Blood* 2004;104:2607.
10. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, Priwitzerova M, Indrak K, Ponka P, Divoky V, et al. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2005;105:1337-42.
11. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, Levi S, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2007;110:1353-58.
12. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811-9.
13. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-5.
14. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-30.
15. Vujic Spasic M, Kiss J, Herrmann T, Galy B, Martinache S, Stolte J, Grone HJ, et al. Hfe acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *Cell Metab* 2008;7:173-8.
16. De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, Jeong SY, David S, Musci G, Kaplan J. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin. *Embo J* 2007;26:2823-31.
17. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:36-41.
18. Brissot P, De Bels F. [Management of hemochromatosis linked to HFE gene]. *Presse Med* 2007;36:1295-1300.
19. HAS. French recommendations for management of HFE hemochromatosis. Haute Autorité de Santé 2005; www.has-sante.fr.

Les 5 points forts

- ❶ Surcharge en fer chronique génétique, le plus souvent par hepcidino-déficience
- ❷ Prise en charge Hémochromatose HFE (= Type1) : www.has-sante.fr
- ❸ Saignées : option thérapeutique principale
- ❹ Chélation orale (déférasirox) : en voie de positionnement
- ❺ Bilan familial : toujours essentiel

Questions à choix multiples

Question 1

En cas d'homozygotie C282Y avec élévation du taux de saturation de la transferrine mais normalité de la ferritinémie, le rythme recommandé du suivi de la ferritinémie est :

- A. Tous les ans
- B. Tous les 2 ans
- C. Tous les 3 ans
- D. Tous les 4 ans
- E. Tous les 5 ans

Question 2

Le rythme de surveillance de la ferritinémie au cours du traitement d'induction d'un patient atteint d'une hémochromatose de type 1 est :

- A. Tous les mois, jusqu'à un taux de ferritinémie de 50 µg/L
- B. Tous les 2 mois puis, lorsque la ferritinémie devient inférieure à 300 µg/L chez l'homme et à 200 µg/L chez la femme, toutes les 2 semaines, jusqu'à un taux de ferritinémie de 50 µg/L.
- C. Tous les 3 mois, jusqu'à un taux de ferritinémie de 100 µg/L.
- D. Tous les 4 mois, jusqu'à un taux de ferritinémie de 50 µg/L.
- E. Tous les mois puis, lorsque la ferritinémie devient inférieure à 300 µg/L chez l'homme et à 200 µg/L chez la femme, toutes les 2 semaines, jusqu'à un taux de ferritinémie de 50 µg/L.

Question 3

Au cours de la forme habituelle de la maladie de la ferroportine (hémochromatose 4 A) :

- A. Le fer se dépose surtout dans les hépatocytes
- B. L'insuffisance en hepcidine est à l'origine de la surcharge en fer
- C. La transmission se fait sur le mode récessif
- D. L'hyperferritinémie contraste avec un taux de fer sérique (ou un coefficient de saturation de la transferrine) normal ou bas
- E. Les saignées sont en règle excellentement tolérées