

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014-2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 19 février 2015 à POITIERS
par Monsieur LOUINEAU Simon
né le 08 janvier 1988

L'hémochromatose : retour sur l'évaluation thérapeutique officinale

Composition du jury :

Président : Monsieur Bernard FAUCONNEAU, Professeur des Universités

Membres : Madame RIOUX-BILAN Agnès, Maître de conférences

Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, Maître de conférences associé

Madame MARION Monique, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame PAGE Guylène, Professeur des Universités

Liste des enseignants en pharmacie

Année universitaire 2014-2015

Professeurs des Universités-praticiens hospitaliers des disciplines pharmaceutiques :

COUET William (81) Pharmacie clinique
MARCHAND Sandrine (81) Pharmacologie, Pharmacocinétique

Professeurs des Universités des disciplines pharmaceutiques :

CARATO Pascal (86) Chimie thérapeutique
FAUCONNEAU Bernard (86) Toxicologie
GUILLARD Jérôme (86) Pharmacochimie
IMBERT Christine (87) Parasitologie et Mycologie médicale
OLIVIER Jean-Christophe (85) Pharm. galénique et Biopharm. - pharm. indust.
PAGE Guylène (87) Biologie cellulaire, Biothérapeutiques
RABOUAN Sylvie (85) Sc. physico-chimiques, chimie physique
SARROUILHE Denis (86) Physiologie humaine
SEGUIN François (85) Biophysique

Maîtres de conférences des Universités-praticiens hospitaliers des disciplines pharmaceutiques :

BARRA Anne (82) Immunologie
DUPUIS Antoine (81) Pharmacie clinique
RAGOT Stéphanie (81) Droit et Economie de la santé
THEVENOT Sarah (81) Hygiène, Hydrologie et Environnement

Maîtres de Conférences des Universités des disciplines pharmaceutiques :

BARRIER Laurence (87) Biochimie générale et clinique
BODET Charles (87) Bactériologie
BON Delphine (85) Biophysique
CHARVET Caroline (86) Physiologie, Anatomie humaine
DEBORDE-DELAGE Marie (85) Sc. physico-chimiques
DEJEAN Catherine (86) Pharmacologie générale et clinique
DELAGE Jacques (85) Biomathématiques, Biophysique
FAVOT-LAFORGE Laure (87) Biologie cellulaire et moléculaire
GIRARDOT Marion (86) Biologie végétale et Pharmacognosie

GREGOIRE Nicolas (86) Pharmacologie et Pharmacométrie
HUSSAIN Didja (85) Pharmacotechnie, Biopharmacie
INGRAND Sabrina (86) Toxicologie
MARIVINGT-MOUNIR Cécile (86) Pharmacochimie (chimie organique)
PAIN Stéphanie (86) Toxicologie
RIOUX-BILAN Agnès (87) Biochimie
TEWES Frédéric (85) Chimie et Pharmacotechnie
THOREAU Vincent (87) Biologie cellulaire et moléculaire
WAHL Anne (85) Chimie analytique

Maîtres de Conférences associés – Officine

DELOFFRE Clément, (86) Officine (pharmacie)
HOUNKANLIN Lydwin (86) Officine (pharmacie)

Professeur du 2nd degré

DEBAIL Didier (11) Anglais

Maître de langue

PERKINS Marguerite (11) Anglais

Remerciements

Au Professeur Guylène PAGE, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, pour ses précieux conseils et sa disponibilité. Merci pour votre patience pendant la rédaction de ce travail, je vous suis sincèrement reconnaissant.

A mon président de jury, Professeur Bernard FAUCONNEAU, ainsi qu'aux autres membres du jury, Docteur Agnès RIOUX-BILAN et Docteur Lydwyn HOUNKANLIN. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monique MARION, également membre du jury, qui m'a encadré tout au long de mon stage officinal. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, merci pour ta bonne humeur et ton sourire. Je suis touché par ta présence aujourd'hui.

A mes amis, Marius, Benoit, Clément et les autres, merci pour ces années inoubliables. Je ne vais enfin plus entendre votre fameuse question : « Alors, t'en es où dans ta thèse ? »...

A ma famille, merci pour votre soutien tout au long de ces années.

A Mathilde, ma sœur, ce seul lien fait que je te porte un amour inconditionnel, et à Daniel, mon beau frère, merci à vous deux de nous avoir offert ce cadeau de la vie, la petite Ambre.

A mes grands parents, merci d'avoir pris soin de moi toutes ces années, vous m'avez tant apporté, merci de l'amour que vous me témoignez.

A Maily, ma petite amie, un immense merci, tu es ma motivation de chaque jour. Tu as beaucoup participé à ce travail, sans toi, tout aurait été bien plus difficile. Merci de m'avoir toujours soutenu dans les moments de doutes et de stress. Je te remercie aussi pour le bonheur que tu m'apportes, ce qui contribue largement à ma réussite. Anh yêu em !

Maman, Papa, cette thèse je vous l'offre, merci pour votre amour, votre courage, votre soutien infaillible. Je vous dois tout. Vous vous êtes battus pour m'offrir ces études, vous êtes les parents que je rêvais d'avoir.

Toi maman, merci pour l'incroyable travail de relecture que tu as bien voulu fournir tout au long de mes études, merci de m'avoir supporté pendant les semaines de révision ; avec du recul, je me demande comment tu as pu faire pour être si calme avec moi, merci d'avoir pris soin de moi chaque jour de ma vie.

Toi papa, mon modèle, tu es une vraie école de la vie, je suis fier de ce que tu es. Merci pour ton bon sens, tes conseils et pour les valeurs que tu m'as enseignées notamment celles du travail bien fait. Un simple merci me semble bien trop faible.

Sommaire

Liste des enseignants en pharmacie.....	2
Remerciements	4
Liste des figures et tableaux	9
Liste des abréviations	10
Introduction	12
I. Hémochromatose.....	13
I.1 Découverte.....	13
I.2 Différents types d'Hémochromatose	18
I.2.1 Hémochromatose de type 1.....	18
I.2.2 Hémochromatose de type 2.....	19
I.2.3 Hémochromatose de type 3.....	19
I.2.4 Hémochromatose de type 4.....	19
I.3 Origine de la maladie.....	20
I.4 Génétique moléculaire	22
II. Epidémiologie.....	22
III. Physiopathologie	23
III.1 Métabolisme du fer	23
III.1.1 Généralités sur le fer	23
III.1.2 Apports, besoins et élimination du fer.....	24
III.1.3 Répartition du fer chez l'adulte	24
III.1.4 Absorption du fer et métabolisme cellulaire.....	25
III.1.5 Régulation du métabolisme du fer.....	26
IV. Symptômes et complications.....	32
IV.1 Signes précoces : phase symptomatique	32
IV.1.1 Asthénie.....	32

IV.1.2	Douleurs rhumatismales.....	33
IV.1.3	Atteinte hépatique	33
IV.1.4	Troubles cardiaques	33
IV.1.5	Autres	34
IV.2	Signes tardifs et complications	34
IV.2.1	Complications hépatiques	34
IV.2.2	Complications ostéo-articulaires	34
IV.2.3	Atteintes endocriniennes	36
IV.2.4	Atteintes cutanées	39
IV.2.5	Complications cardiovasculaires	39
V.	Diagnostic.....	39
V.1	Démarche diagnostique.....	39
V.2	Bilan initial et suivi de la maladie.....	42
V.2.1	Bilan initial	42
V.2.2	Examens complémentaires.....	43
V.2.3	Surveillance et suivi	43
V.3	Diagnostics différentiels	45
V.4	Conseil génétique	46
VI.	Traitement	47
VI.1	Les phlébotomies ou saignées	47
VI.2	Erythrophérèse.....	49
VI.3	Chélateur de fer	50
VI.3.1	Effets indésirables	50
VI.3.2	Interactions médicamenteuses.....	51
VI.3.3	Mises en garde	51
VI.3.4	Contre-indications	51

VI.4	Traitement des complications	52
VI.4.1	Complications hépatiques	52
VI.4.2	Complications ostéo-articulaires	52
VI.4.3	Complications endocriniennes.....	53
VI.4.4	Atteintes cutanées	53
VI.4.5	Complications cardiaques.....	53
VI.4.6	Conseils hygiéno-diététiques.....	53
VI.5	Perspectives thérapeutiques	54
VI.5.1	Espoir avec l'hepcidine	54
VI.5.2	Iron Coli.....	57
VII.	Etude sur l'éducation thérapeutique officinale appliquée pour l'hémochromatose	60
VII.1	Mise en place et objectifs de l'étude	60
VII.2	Résultats de l'étude.....	63
VII.2.1	Caractéristiques des patients	63
VII.2.2	Education thérapeutique officinale	65
VII.3	Résultats sur l'évaluation de l'éducation thérapeutique transmise aux patients atteints de diabète.....	67
VII.3.1	Caractéristiques des patients	69
VII.3.2	Education thérapeutique officinale	69
VII.4	Discussion, conclusion	71
	Bibliographie	74
	Serment de Galien	89
	Résumé	90

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Fréquence allélique pour la mutation HFE C282Y en Europe	21
Figure 2 : Absorption intestinale du fer.....	25
Figure 3 : Régulation du métabolisme du fer au niveau cellulaire	27
Figure 4 : Régulation du métabolisme du fer au niveau de l'organisme.....	28
Figure 5 : Structure de la protéine HFE	30
Figure 6 : Rôle de la voie de signalisation BMP6-HJV-SMAD dans la régulation de l'hepcidine.	31
Figure 7 : Diagnostic hémochromatose héréditaire	40
Figure 8 : Régulation du fer par le facteur de transcription FUR en absence et en présence de fer chez <i>E. Coli</i>	58
Figure 9 : Régulation du fer par le facteur de transcription FUR et l'ARN RhyB agissant comme un inverseur génétique	59
Figure 10 : Circonstance de la découverte de la maladie chez les 55 patients	63
Figure 11 : Principaux symptômes chez les patients interrogés.....	64
Figure 12 : Principaux médicaments utilisés chez les 55 patients	65
Figure 13 : Education thérapeutique à l'officine pour l'hémochromatose	66
Figure 14 : Education thérapeutique à l'officine chez 100 patients diabétiques	70
Tableau 1 : Principales étapes de la découverte de l'hémochromatose	14
Tableau 2 : Les différents types d'hémochromatose.....	18
Tableau 3 : Surveillance et suivi du patient selon les recommandations de l'HAS	43
Tableau 4 : Actes et prestations prise en charge par la Sécurité sociale dans le cadre d'une ALD pour l'hémochromatose liée au gène HFE	45

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALAS : Amino-leuvulinate-synthase

ALAT/ASAT : Alanine Aminotransférase/Aspartate Aminotransférase

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

BMP : Bone Morphogenetic proteins

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CST : Coefficient Saturation Transferrine

Dcytb : Duodenal cytochrome b

DMT : Divalent Metal Transporter

ECG : Electrocardiogramme

EFS : Etablissement Français du Sang

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

FSH : Follicle Stimulating Hormone

FUR : Ferric Uptake Regulation

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

HAMP : Hepsidin Antimicrobial Peptide

HAS : Haute autorité de Santé

HFE : High FE, Protéine de l'hémochromatose humaine

HH : Hémochromatose Héritaire

HJV : Hémojuvéline

HLA : Human Leukocyte Antigen

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRP/IRE : Iron Regulatory Protein/Iron Responsive Element

LEAP 1 : Liver Expressed Antimicrobial Protein

LH : Luteinizing Hormone

MCP : articulation MétaCarpo-Phalangienne

NTBI : Non Transferrin Bound Iron

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

STEAP : 6 transmembrane epithelial antigen of the prostate

T3/T4 : Triiodothyronine/Thyroxine

TFR : Récepteur de la transferrine

TGF : Transforming Growth Factor

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

Introduction

L'Hémochromatose héréditaire peut se définir par une surcharge en fer due à une anomalie du métabolisme du fer d'origine génétique. C'est la maladie génétique la plus fréquente dans les populations originaires du nord de l'Europe ; en effet, elle touche une personne sur 300, environ 200 000 personnes en France.

Cependant, cette pathologie reste encore trop méconnue dans l'environnement médical et donc sous diagnostiquée. Chaque année, environ 2000 personnes meurent de cette maladie, un dépistage précoce est nécessaire pour une prise en charge rapide et optimale.

Le pharmacien d'officine est un acteur privilégié pour repérer les patients susceptibles d'être atteints de cette maladie.

Tout d'abord, nous décrirons les étapes primordiales qui ont abouti à la découverte de cette pathologie et nous aborderons ensuite les différents types d'hémochromatose. Par la suite, après un bref rappel sur le métabolisme du fer, nous nous attarderons sur la physiopathologie de la maladie et les symptômes les plus courants.

La démarche diagnostique sera également décrite ainsi que les traitements principaux et les espoirs thérapeutiques.

Enfin, grâce à une étude réalisée chez un groupe de patients hémochromatosiques, nous étudierons la place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique. Ceci sera confronté à une étude réalisée chez des patients diabétiques.

I. Hémochromatose

I.1 Découverte

L'hémochromatose héréditaire est une maladie génétique autosomale récessive liée à une anomalie du métabolisme du fer conduisant à une surcharge en fer dans différents organes tels que le foie, le pancréas, le cœur, les glandes endocrines, les articulations, la peau... C'est la maladie génétique la plus fréquente en France et dans la population caucasienne [1] et malgré tout, très peu connue de la plupart des professionnels de santé. Elle est décrite comme une maladie à pénétrance incomplète. Le diagnostic est souvent tardif entre 40 et 60 ans car la maladie est longtemps asymptomatique. Les symptômes les plus courants sont variables d'un patient à l'autre et ne sont pas spécifiques de la pathologie.

Le fer, assimilé au dieu Mars, fut très tôt recommandé par la pharmacopée antique pour soigner les blessures de guerre sous forme de concoctions et autres préparations. De multiples propriétés curatives lui sont attribuées mais il était indiqué principalement dans la chlorose. Ce terme apparaît au milieu du XVI^{ème} siècle, il doit son nom à la teinte verdâtre de la peau des patients. Cette maladie désignait un état morbide avec altération de l'état général accompagné de troubles alimentaires ou psychiatriques touchant particulièrement les adolescentes et les jeunes femmes. Cette maladie fut décrite à l'époque comme la maladie des vierges [2].

La présence de fer dans le sang a été montrée pour la première fois en 1713 [3] dans les cendres de sang. Cependant, plus de deux siècles se sont écoulés avant que la ferritine ne soit décrite [4] et que les principes de base de l'hémochromatose soient découverts.

La découverte de cette pathologie est le fruit du travail de nombreux scientifiques (Tableau 1).

Year	Discovery	Researchers
1554	First description of "chlorosis"	Lange
1713	Human blood shown to contain iron	Lemery & Geoffroy
1865	A case of "bronze diabetes and cirrhosis" is described	Trousseau
1871/1882	Hypertrophic pigmentary cirrhosis and diabetes	Troisier-Hanot & Chauffard
1889	The term "hemochromatosis" is coined to describe bronze-colored organs and tissues at autopsy	Von Recklinghausen
1935	Hemochromatosis is hypothesized to be hereditary and related to iron metabolism	Sheldon
1937	The first iron protein (ferritin) is identified and crystallized	Laufberger
1937	First study on the role of intestinal absorption in iron metabolism	Widdowson & McCance
1946	An iron-binding protein (transferrin) is identified in human plasma	Schade & Caroline
1950	Blood letting reported as a treatment for hemochromatosis	Davis & Arrowsmith
1950	Liver biopsy reported as a tool for diagnosing hemochromatosis	Davis & Laurens
1951	First report of juvenile hemochromatosis	Plattner, Nussbaumer, & Rywlin
1951	Radioiron studies of intestinal absorption in hemochromatosis	Alper & Bothwell
1955	First comprehensive review on hemochromatosis	Finch & Finch
1961	Hemochromatosis as a variant of alcoholic cirrhosis and nutritional siderosis	MacDonald
1963	Intestinal iron absorption shown to be regulated at the enterocyte/blood interface	Crosby
1969	Phlebotomy reported to improve survival in hemochromatosis	Williams & Sherlock
1975	Hemochromatosis is shown to be a hereditary autosomal recessive HLA-linked disease	Simon
1976	First description of the translational control of ferritin	Zahringer & Munro
1983	First description and characterization of iron-mediated oxidative damage in hemochromatosis	Bacon & Recknagel
1985	Survival and causes of death reported in a large series of hemochromatosis patients	Niederau & Strohmeyer
1987	"Iron responsive elements" are found in the mRNA of ferritin	Aziz & Munro-Hentze & Klausner
1988	First large population screening study using blood iron measures in HLA-linked hemochromatosis	Edwards & Kushner
1989	Defective iron retention by reticuloendothelial macrophages is described in hemochromatosis	Fillet
1991	Increased iron absorption in hemochromatosis linked to increased mucosal iron transfer to the plasma	McLaren
1994	Molecular and cellular basis of hepatic fibrogenesis in hemochromatosis are described	Pietrangelo
1996	Identification of the gene mutated in HLA-linked hemochromatosis: <i>HFE</i>	Feder & Wolf
1997	Divalent metal transporter 1 (DMT1)—the first mammalian transmembrane iron transporter—is identified	Fleming & Andrews-Gunshin & Hediger
1999	Description of non-HFE-related hemochromatosis in adults (later identified as ferroportin disease)	Pietrangelo
1999	Identification of transferrin-receptor 2 (TfR2) gene	Kawabata
2000	Description of TfR2-associated hemochromatosis	Camaschella & Gasparini
2000	Description of liver-expressed antimicrobial protein (hepcidin) in human	Krause & Adermann
2000	Identification of ferroportin1 (MTP-1; IREG-1) gene	Abboud & Hallie-Donovan & Zon
2001	Description of ferroportin-associated iron overload ("ferroportin disease")	Montosi & Pietrangelo-Njajou & Heutink
2001	Hepcidin expression in the liver is linked to iron	Pigeon & Loreal
2002	Decreased hepcidin levels documented in HFE null mice	Ahmad & Fleming
2000-06	Documentation of the penetrance of HFE-associated hemochromatosis	Kushner-Beutler-Olynyk-Powell
2003	Description of hepcidin-associated hemochromatosis	Roetto & Camaschella
2003	Decreased hepcidin expression documented in human HFE-related hemochromatosis	Bridle & Anderson-Gehrke & Stremmel
2004	HJV gene isolated and HJV-related hemochromatosis reported	Papanikolaou
2005	Hepcidin is shown to cause FPN degradation in vitro: a model for regulation of iron homeostasis in vivo	Nemeth & Kaplan
2004-08	Low progression rate of HFE-related hemochromatosis is documented	Olynyk-Andersen & Nordestgaard-Allen
2006	HJV/BMP signaling shown to regulate hepcidin and iron metabolism	Babitt & Lin
2006	A model for iron sensing based on HFE/TfR2 interaction is proposed	Goswami & Andrews
2009	ER stress controls hepcidin expression and iron metabolism in vivo	Vecchi & Pietrangelo
2009	BMP6 shown to be the key endogenous regulator of iron metabolism	Andriopoulos, Corradini, Xia & Babitt-Meynard & Roth
2009	BMP6 signalling shown to be impaired in HFE null mice	Corradini & Babitt-Kautz & Roth

Tableau 1 : Principales étapes de la découverte de l'hémochromatose [1]

En 1865, l'hémochromatose fut décrite d'une autopsie d'un patient diabétique par un médecin français, Armand Trousseau. La première description d'un patient hémochromatosique est la suivante : *"C'était le cas du malade que vous avez vu au n°3 de la salle Sainte Agnès ... entré le 24 mars dernier ; j'avais été frappé par sa maigreur et son état de fièvre ... âgé de 28 ans ..., privé d'ouvrage ..., réduit à se faire porteur de journaux... Cinq semaines plus tard, soif ardente, perte de l'appétit ... démarche chancelante, figure triste, langue sèche et râpeuse, saignements de nez. Son foie était volumineux, remarquablement dur ; il débordait les fausses côtes de trois travers de doigts et envahissait l'épigastre. Il n'était ni bosselé, ni douloureux. Le pouls était à 112, petit ..., la peau chaude et sèche ... Il buvait neuf à dix litres de liquide et rendait une quantité équivalente d'urines ... Nous avons affaire à un diabète sucré. Je prescrivis 10 g de craie lavée par jour ... j'essayai les aspirations d'oxygène ... sans amélioration ... Deux jours plus tard, il mourait dans un état de "confusion" après cinq semaines de maladie ... Il est bon d'ajouter que cet homme m'avait frappé dès son entrée par la coloration presque bronzée de son visage et la couleur noirâtre de son pénis. A l'autopsie ... le foie avait doublé de volume ... le lobe gauche s'étendait jusqu'à la rate ... granuleux, couleur d'un gris jaunâtre uniforme, sa densité considérable ... Il avait une cirrhose hypertrophique. Il "criait" sous le scalpel ... et la coupe était granuleuse ... Au microscope, les cellules hépatiques ... avaient augmenté de volume et de nombre ».* ([5] et <http://www.hemochromatose.fr>).

En 1867, Perls arriva à mettre en évidence l'hémosidérine grâce à une coloration obtenue par réaction au ferrocyanide de potassium ; cette méthode se réalise en deux étapes : dans un premier temps, il y a libération du fer contenu dans le tissu grâce à l'acide chlorhydrique puis dans un second temps, après une réaction *in situ* avec le ferrocyanide de potassium, il y a production d'un précipité coloré insoluble appelé ferrocyanide ferrique ou bleu de Prusse. Il appliqua, par la suite, cette réaction, à une variété de tissus [6].

En 1871 et 1882, Victor Hanot et deux autres médecins français, Charles Emile Troisier [7] et Anatole Chauffard [8], qualifièrent la pathologie connue de nos jours, sous le nom de « diabète bronzé et cirrhose pigmentaire hypertrophique » et jusqu'au milieu du vingtième siècle, la pathologie fut attribuée à un diabète, une hémolyse, des toxines ou encore des désordres métaboliques.

Elle fut ensuite nommée par Von Recklinghausen sous le terme d'hémochromatose en 1889 [9] décrit dans son ouvrage « Uber heamochromatose ». En effet, il identifia un excès de fer dans certains tissus après autopsie de personnes souffrant d'hémochromatose. Il pensait, à tort, que le pigment contenant le fer provenait du sang (due à une hémorragie ou une hémolyse).

Plus tard, en 1935, Sheldon [10], gérontologue, décrit la nature multi viscérale de ce syndrome et suggère sa prédominance chez les hommes. Il suppose que l'anomalie est héritée et il rejette certaines causes comme un diabète, une infection, une intoxication ou encore l'alcoolisme. C'est le premier à évoquer une anomalie du métabolisme du fer à caractère héréditaire.

Les décades suivantes permirent de fournir plus d'informations sur la régulation du fer [11], et, dans les années 1950 les saignées furent introduites pour le traitement de l'hémochromatose [12].

En 1951, le premier cas d'hémochromatose juvénile fut rapporté [13], pathologie qui sera mieux comprise par la suite.

En 1961, MacDonald [14] conclut, incorrectement, que l'hémochromatose et la surcharge en fer sont la conséquence de l'alcoolisme et d'autres facteurs nutritionnels. Cependant, l'alcool peut augmenter l'absorption du fer et accélérer les troubles hépatiques dans l'hémochromatose. Dans la plupart des organes cibles, on retrouve des dommages cellulaires, une mort cellulaire et une fibrose due à un excès de production de radicaux libres liés à la surcharge en fer.

En 1975, Simon de Rennes, établit son caractère génétique, lié au système HLA, locus A3 sur le bras court du chromosome 6 et confirme donc le caractère héréditaire de cette pathologie longtemps remis en question [15].

En 1996, un américain, Feder, découvrit deux mutations faux sens dans le CMH classe 1 sur le bras court du chromosome 6 du gène *HFE* (High Fe) responsable de l'Hémochromatose héréditaire (HH).

En 1998, un modèle murin d'inactivation du gène *HFE* fut mis au point afin de mieux comprendre cette pathologie [16].

Par la suite, des cas d'HH furent identifiés mais non associés à la mutation *HFE* particulièrement dans le sud de l'Europe. En 1999, plusieurs patients avec une surcharge en fer furent identifiés, cependant, la transmission était autosomale dominante et le fer était accumulé dans les cellules réticuloendothéliales plutôt que dans les cellules parenchymateuses [17] ; deux ans plus tard, ce phénotype fut associé à une mutation du gène codant pour la ferroportine [18].

En 1999, un second récepteur pour la transferrine fut identifié [19] et l'année suivante, les mutations du « Transferrin receptor protein 2 (TFR2) » ont été rapportées chez des personnes souffrant d'hémochromatose non liée à l'*HFE* [20].

Au début des années 2000, l'hepcidine (de l'anglais : hepatic bacteriocidal protein), une hormone peptidique circulante contrôlant la libération de fer dans le sang fut identifiée [21,22]. En 2003, Roetto & Camaschella décrivent l'hepcidine dans l'hémochromatose [23] et Bridle & Anderson-Gerkhe & Stremmel mirent en évidence la diminution d'expression de l'hepcidine dans l'hémochromatose due à la mutation touchant le gène *HFE* chez l'Homme [24,25].

En 2009, des chercheurs découvrent la protéine BMP6 (Bone Morphogenetic Protein 6) et son rôle dans le métabolisme du fer en tant que facteur de croissance activateur de l'hepcidine [26,27].

I.2 Différents types d'Hémochromatose

Les différents types d'hémochromatose décrits ci-dessous sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 1. Principales entités génétiques individualisées
ST = Saturation de la transferrine ; AR = autosomal récessif ; AD = autosomal dominant.

	Défaut génétique	Gène/protéine	Transmission	Population
Type 1 (HFE)	Chromosome 6	• HFE	AR	• Celtique (C282Y) • Partout (H63D)
Type 2 (a + b)	Chromosome 1 + 19	• Hémojuvéline • Hépéidine	AR	• Forme juvénile ; < 30 ans • Insuffisance gonadotrope et cardiaque
Type 3	Chromosome 7	• Récepteur de la transferrine de type 2	AR	• Europe du sud ; > 30 ans ; • Quelques familles méditerranéennes
Type 4	Chromosome 2	• Ferroportin disease	AD	• Europe du sud
	Type A : surcharge des macrophages avec ST normale-basse et saignées souvent mal tolérées (anémie) Type B : surcharge des hépatocytes : ressemble à type 1 mais AD			

Tableau 2 : Les différents types d'hémochromatose [28]

I.2.1 Hémochromatose de type 1

Elle également connue sous le nom d'hémochromatose héréditaire ou classique ; elle est de loin la plus fréquente, à transmission autosomale récessive, due à la mutation du gène *HFE* sur le chromosome 6 (p21.3). Il existe différentes mutations :

-*mutation C282Y* : chez les sujets hémochromatosiques, la fréquence des homozygotes C282Y suit un gradient nord-ouest/sud-est. L'expressivité clinique de la maladie varie d'un patient à un autre et différents facteurs comme le sexe, les facteurs environnementaux ont un impact non négligeable. L'hétérozygotie simple est retrouvée très fréquemment dans certaines régions comme la Bretagne.

- *mutation H63D et S65C* : l'hétérozygotie composite C282Y/H63D ou plus rarement C282Y/S65C est présente chez environ 2,5% de la population générale. Le génotype hétérozygote composite aurait une pénétrance très faible. Exceptionnellement, l'homozygotie H63D serait en cause dans l'hémochromatose. La mutation H63D tout comme la mutation C282Y est largement répandue dans la population générale et peut aller jusqu' à 24% chez les Caucasiens. Cependant la mutation S65C est plus rare : environ 3,2% dans la population générale.

De plus, quatre autres hémochromatoses ont été identifiées sur des données cliniques, biochimiques et sur des caractéristiques génétiques ; elles sont beaucoup plus rares.

I.2.2 Hémochromatose de type 2

Elle est plus connue sous le nom d'hémochromatose juvénile ; il en existe 2 types : le type 2A autosomal récessif dû à la mutation du gène codant pour l'hémojuvéline sur le chromosome 1 (q2.1) et le type 2B également autosomal récessif causé par la mutation du gène *HAMP* codant pour l'hepcidine sur le chromosome 19 (q1.3) ; ces deux protéines ont un rôle majeur dans l'homéostasie du fer. La maladie se manifeste par une sévère surcharge en fer et par des complications organiques avant l'âge de 30 ans. Les complications sont semblables à celles observées dans l'HH mais l'hypogonadisme et la cardiomyopathie sont les symptômes les plus couramment observés [29]. La défaillance cardiaque et les arythmies sévères sont souvent les causes de décès en l'absence de traitement. C'est une maladie rare avec moins de 100 cas décrits mais semble plus fréquente en Italie et en Grèce que dans le reste de l'Europe.

I.2.3 Hémochromatose de type 3

Ce type est semblable phénotypiquement à l'HH ; cependant, il est lié à la mutation du gène *TFR2* [20] codant pour le récepteur à la transferrine de type 2 sur le chromosome 7 (q2.2). C'est une pathologie très rare (moins de 50 cas recensés), à transmission autosomique récessive et décrite chez des sujets d'origine italienne, sicilienne, portugaise, française mais aussi en Asie. La clinique est proche de l'HH ; en revanche la surcharge en fer apparaît plus précocement vers 30 ans aussi bien pour les hommes que pour les femmes. La maladie évolue moins vite que le type 1.

I.2.4 Hémochromatose de type 4

C'est la plus fréquente des hémochromatoses non liée à la mutation du gène *HFE* (environ 200 cas décrits), le mode de transmission est autosomique dominant, la mutation touche le gène *SLC40A1* codant pour la ferroportine sur le chromosome 2 (q3.2). La ferroportine

permet l'exportation du fer hors de la cellule ; on la retrouve au niveau hépatique, splénique et dans le syncytiotrophoblaste. La ferritinémie est souvent très élevée et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) varie entre 30 et 100%. Il existerait 2 classes de mutations touchant la ferroportine [30] :

- Forme A : des mutations modifiant la fonction exportatrice de la ferroportine au niveau des macrophages et des hépatocytes mais peu au niveau des entérocytes. Ceci entraîne une accumulation de fer anormale dans les macrophages. C'est la forme la plus commune, généralement asymptomatique, mais une atteinte hépatique peut apparaître avec l'âge. Le CST est normal/bas et la ferritinémie augmentée.

- Forme B : des mutations ne modifiant pas la fonction exportatrice de la ferroportine mais sa régulation par l'hepcidine. En effet, elle va présenter une résistance soit partielle soit totale à l'hepcidine d'où une libération importante de fer vers le compartiment plasmatique. Cette forme ressemble à l'HH avec un CST élevé et une accumulation de fer surtout au niveau du foie mais une transmission autosomale dominante.

I.3 Origine de la maladie

Appelée au début « hémochromatose idiopathique », c'est la découverte d'un lien étroit entre l'hémochromatose idiopathique et les antigènes tissulaires HLA A et B qui permit de confirmer le caractère héréditaire de cette pathologie en localisant le gène de l'hémochromatose sur le bras court du chromosome 6[15]. Il est vite devenu évident que l'hémochromatose héréditaire impliquait un haplotype étendu qui incluait des gènes *HLA A, B, et DR*.

En 1980, il a été proposé que la mutation retrouvée dans l'hémochromatose ait pour origine une population Celte d'Europe centrale et qu'elle s'est ensuite propagée à travers l'Europe par un mouvement de population [31] ; les migrations ultérieures ont confiné les celtes dans l'Europe Occidentale.

D'autres équipes suggérèrent que la conquête des Vikings a joué un rôle significatif dans la dissémination du gène [32,33].

Les prédictions de Marcel Simon ont été confirmées par l'étude de la fréquence de la mutation du gène *HFE C282Y* dans le monde. Il y eut probablement une mutation unique (*HFE C282Y*) sur un chromosome portant l'haplotype HLA A3-B7 puis elle s'est ensuite propagée dans l'Europe. Les fréquences les plus élevées pour cette mutation sont retrouvées en Irlande, Grande Bretagne, Scandinavie et en Bretagne (Figure 1). Le lieu et la date de cette mutation unique restent cependant incertains. Plusieurs estimations de l'âge de la mutation ont été faites, la dernière [34] placerait celle-ci à l'époque du Néolithique (Préhistoire) il y a environ 4000 ans ou même avant. La période du Néolithique en Europe a marqué le passage de l'économie des chasseurs-cueilleurs du Mésolithique qui avaient une alimentation riche en viande rouge à celle des agriculteurs du Néolithique dont l'alimentation se composait essentiellement de céréales donc appauvrie en fer. La mutation n'est pas seulement liée à un haplotype HLA conservé ; elle a également été sélectionnée pour protéger les hétérozygotes d'une carence martiale quand la diminution de la teneur en fer de l'alimentation du néolithique est apparue.



Figure 1 : Fréquence allélique pour la mutation *HFE C282Y* en Europe [35]

I.4 Génétique moléculaire

Chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire, deux mutations ponctuelles dans le gène *HFE* ont été identifiées [36]. La protéine HFE, codant pour une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, est responsable de la régulation de l'hépcidine, hormone régulatrice du fer [37].

La mutation faux sens C282Y où il y a remplacement en position 282 d'une cystéine par une tyrosine est la plus fortement associée à l'hémochromatose héréditaire. Approximativement, 80 à 85 % des patients affectés sont homozygotes pour la mutation C282Y [38]. Cependant, seulement 10% de ces homozygotes ont les manifestations cliniques ou organiques de l'hémochromatose ; en effet, la plupart des personnes positives pour l'hémochromatose héréditaire sont asymptomatiques ([37] et <http://www.irondisorders.org>).

La seconde mutation H63D du gène *HFE* correspond au remplacement en position 63 d'une histidine par un acide aspartique. Les sujets hétérozygotes composites, H63D/C282Y ou homozygotes pour H63D présentent également des paramètres anormaux en ce qui concerne le fer ou encore une augmentation des dépôts de fer dans le foie mais ces patients ont généralement des comorbidités [39,40,41].

II. Epidémiologie

La prévalence génétique correspond ici au nombre de sujets porteurs de la mutation. La prévalence des sujets homozygotes pour C282Y prédisposant à l'apparition de la maladie se situerait entre 3 et 8 pour mille [42].

Cependant la pénétrance, qui est la probabilité pour un sujet porteur de ce génotype délétère d'exprimer la maladie, serait incomplète et l'expressivité variable ; la difficulté majeure réside à la définition des critères d'expression de cette pathologie.

Elle représente la première maladie génétique en France soit environ 200 000 personnes mais aussi 2 200 000 en Europe, 2 000 000 aux Etats-Unis.

La prévalence de l'hémochromatose génétique varie considérablement d'une région à l'autre du monde. En France, on estime qu'elle touche 1/200 à 1/1000 personnes selon les régions, la Bretagne et le Gard étant les départements les plus touchés. L'hémochromatose HFE n'existe pas ou peu dans les populations du sud-est asiatique, en Amérique Latine, chez les populations noires et dans les îles du Pacifique [43].

L'hétérozygotie composite est décrite chez 2 à 3 % des Européens [42].

Dans l'hémochromatose HFE de type 1, 80 à 85% des cas seraient liés à l'homozygotie, les autres cas étant liés aux facteurs environnementaux et à d'autres mutations génétiques.

L'homme est plus souvent atteint que la femme avec une proportion de 3 hommes pour une femme. Le plus souvent, les symptômes apparaissent après 40 ans mais des formes d'hémochromatose juvénile peuvent débuter entre 5 et 30 ans.

Le fait d'être homozygote pour C282Y est fréquent chez les patients qui ont un diabète, une chondrocalcinose, une porphyrie cutanée et/ou une maladie hépatique [38]. Comparée à la population générale, une personne avec une maladie hépatique a une probabilité 5 à 10 fois augmentée d'être homozygote pour C282Y.

III. Physiopathologie

III.1 Métabolisme du fer

III.1.1 Généralités sur le fer

Le fer est un élément fondamental du métabolisme cellulaire car il joue un rôle clé dans le transport de l'oxygène et la respiration cellulaire. Il intervient aussi comme cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques. Il est à la fois vital pour l'Homme mais aussi toxique en excès : en effet, le fer ferreux à l'état libre peut entraîner la production de radicaux libres qui altèrent l'ADN et les membranes cellulaires [44].

III.1.2 Apports, besoins et élimination du fer

Normalement, une alimentation équilibrée couvre largement les besoins en fer car les apports sont de l'ordre de 10 à 25 mg par jour. Les apports ont été estimés à 16 mg/j chez la femme réglée et 9 mg/j chez l'homme adulte [45]. Le fer est apporté soit sous forme héminique (viande rouge) ou sous forme non héminique (végétaux, œuf). Seule une faible partie des apports alimentaires sont absorbés (environ 10 à 20 %) : en effet, l'absorption du fer est saturable. Il n'existe pas de mécanisme de régulation de l'excrétion de fer, celle-ci va se faire essentiellement au niveau de l'absorption du fer.

Les pertes sont faibles, de l'ordre de 1 à 2 mg par jour, et représentées par la desquamation des entérocytes, de la peau et en moindre quantité par la bile et les urines. Les pertes de sang sont aussi source de pertes de fer notamment chez la femme en période d'activité génitale.

III.1.3 Répartition du fer chez l'adulte

La répartition du fer chez l'adulte comprend 3 compartiments : fonctionnel, de transport et de réserve. La quantité de fer varie selon le sexe de l'individu, environ 3,5 grammes chez la femme et 4 grammes chez l'homme.

La plupart du fer est retrouvé dans le compartiment fonctionnel (70%) lié à l'hémoglobine et à la myoglobine (7 à 10%). Il permet d'assurer le fonctionnement cellulaire et des voies métaboliques.

Le compartiment de transport est très peu important (0,1%) mais permet les échanges avec les autres compartiments ; le fer, dans la circulation sanguine, est lié principalement à la transferrine, protéine synthétisée par les hépatocytes et pouvant lier le fer ferrique. Dans les conditions physiologiques, la transferrine est saturée au tiers de sa capacité. L'expression du gène de la transferrine est activée par une carence en fer. Dans certaines pathologies comme les surcharges ferriques, une autre forme de fer circulant peut apparaître : le fer non lié à la transferrine (NTBI) qui apparaît dès que la transferrine ne peut fixer le fer en excès. Ce fer labile pénètre facilement dans les cellules par diffusion facilitée, il est toxique et responsable d'une surcharge tissulaire et de dommages importants pour la cellule [46].

Le compartiment de réserve (25%) représente le fer présent dans les macrophages et les hépatocytes associé à la ferritine pouvant lier de nombreux atomes de fer. Le fer lié à la ferritine est facilement mobilisable si besoin. La concentration plasmatique en ferritine est un bon reflet de l'état des réserves en fer de l'organisme. L'hémosidérine est une forme de stockage du fer : c'est un ensemble de molécules de ferritine dégradées et agrégées en structures insolubles et pouvant s'associer à des atomes de fer [47].

III.1.4 Absorption du fer et métabolisme cellulaire

L'absorption du fer va se faire au niveau des entérocytes matures au sommet des villosités intestinales (Figure 2).

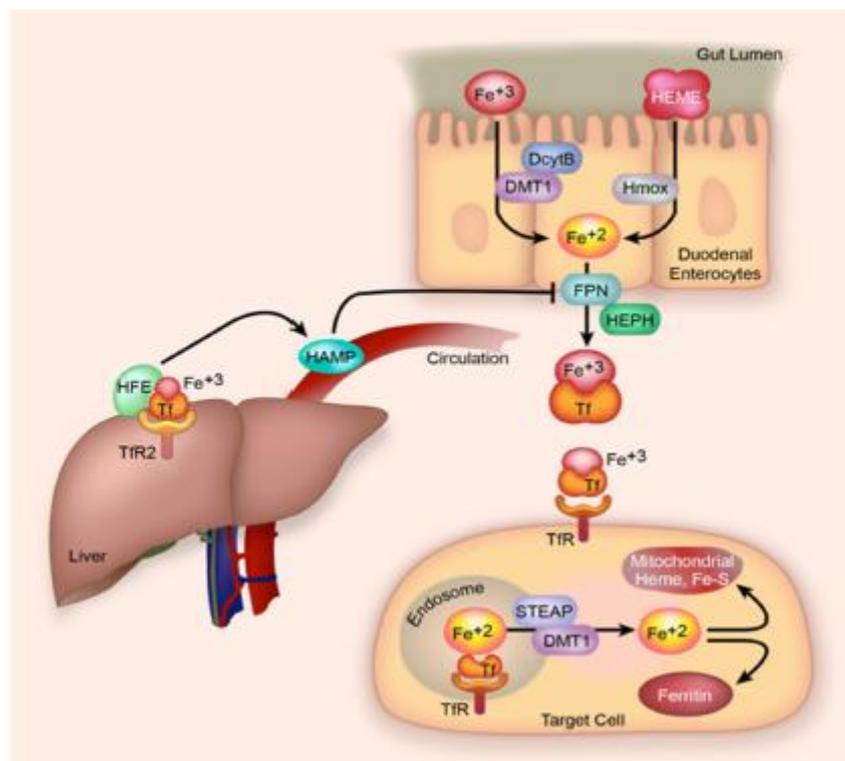


Figure 2 : Absorption intestinale du fer [48]

- Le fer héminique est directement absorbé sous forme d'hème et libéré par l'hème oxygénase [48,49].
- Le fer alimentaire non héminique est réduit sous forme de fer ferreux Fe^{2+} par une ferriréductase liée à la membrane cellulaire appelée DCYTB ou CYBRD1 (duodenal cytochrome b) puis internalisé dans l'entérocyte grâce à un transporteur DMT1 (divalent metal transporter 1) [48,49].

Certains composants alimentaires vont pouvoir augmenter ou diminuer l'absorption du fer. Par exemple, les polyphénols présents dans les tannins du thé et du café en moindre quantité peuvent diminuer l'absorption intestinale par chélation du fer c'est pour cela que la prise de thé est recommandée au cours du repas chez les hémochromatosiques. Cependant, l'acide ascorbique, l'histidine, le β -carotène peuvent augmenter l'absorption intestinale par réduction du fer.

Le fer peut ensuite être utilisé par la cellule et être stocké sous forme de ferritine. En cas de besoin, le fer va être pris en charge par la ferroportine, transporteur situé au pôle basolatéral de l'entérocyte, où il va être oxydé grâce à l'héphaestine (HEPH figure 2) sous forme de fer ferrique Fe^{3+} pour être pris en charge par la transferrine au niveau plasmatique [48,49].

Deux molécules de fer se lient à la transferrine, le complexe est reconnu à la surface de différents types de cellules exprimant soit le récepteur de type 1 soit le récepteur de type 2 à la transferrine (TFR1 ou TFR2). Le TFR1 est ubiquitaire et son expression est régulée par le système IRE/IRP développé ci-dessous tandis que le TFR2 est exprimé seulement au niveau hépatique. Ce dernier n'est pas régulé par le système IRE/IRP et l'affinité de la transferrine pour TFR2 est bien moindre que pour TFR1 [48,49].

Dans la plupart des cellules, après endocytose de TFR1 et acidification de l'endosome, le fer est libéré, réduit par STEAP (6 transmembrane epithelial antigen of the prostate) et entre dans le cytosol grâce à DMT1 où il est utilisé pour l'hème ou pour la synthèse de la protéine fer soufre participant à la chaîne respiratoire mitochondriale. Le fer en excès est séquestré par la ferritine (Figure 2).

III.1.5 Régulation du métabolisme du fer

III.1.5.1 Au niveau cellulaire

La régulation est contrôlée par le couple IRE/IRP [49] au niveau post-transcriptionnel en fonction de la teneur en fer labile. Ce fer libre peut se lier à des protéines régulatrices du fer (IRP) qui elles-mêmes peuvent reconnaître des motifs nucléotidiques situés en 3' ou 5' des ARNm codant pour les protéines clés du métabolisme du fer (Figure 3A) [50].

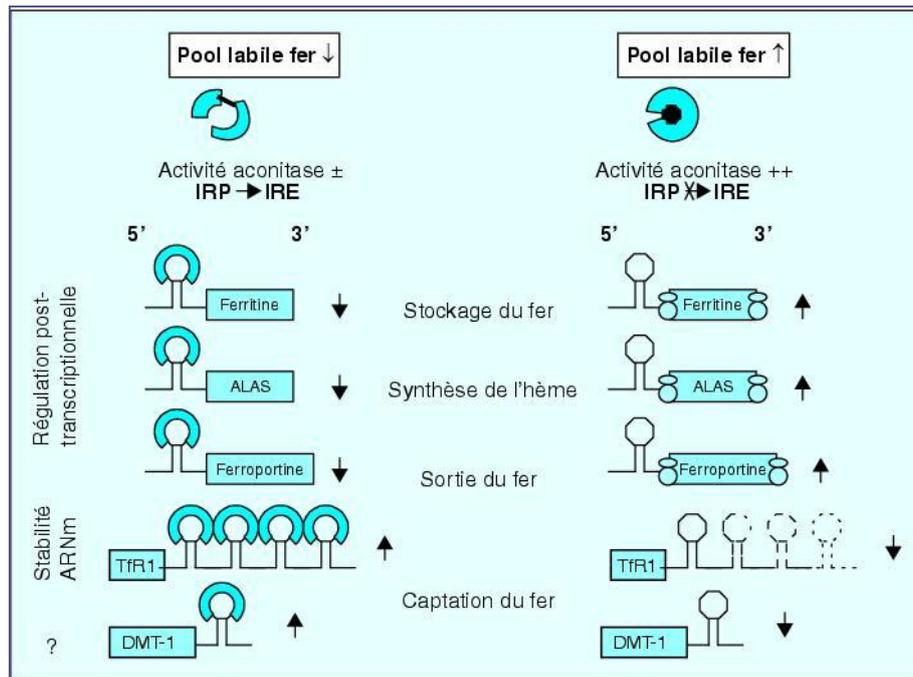


Figure 3 : Régulation du métabolisme du fer au niveau cellulaire [50]

- *Pool labile de fer faible* : l'IRP perd son activité aconitase, il n'est pas lié au fer et peut donc se fixer sur l'IRE (élément de réponse au fer) en 5' des gènes codant pour la ferritine, l'Amino Leuvulinate Synthase (ALAS) et de la ferroportine pour bloquer leur transcription et en 3' de TFR1 et de DMT1 en favorisant leur transcription et traduction, ce qui permet l'afflux de fer dans la cellule. Ce système permet à la cellule de s'adapter à un déficit en fer en augmentant l'entrée du fer dans la cellule et en diminuant la synthèse de ferritine car le stockage devient inutile dans ce cas.

- *Pool labile de fer augmenté* : l'IRP garde son activité aconitase et ne se fixe pas à IRE. Ceci entraîne la synthèse de ferritine, de ferroportine, et d'ALAS. Par ailleurs, il y a diminution de la synthèse de TFR1 et de DMT1. Ainsi, l'entrée du fer est limitée et l'augmentation de la synthèse de la ferritine permet un stockage du fer en excès.

III.1.5.2 Au niveau de l'organisme

Les signaux provenant des compartiments de stockage comme les hépatocytes et des sites d'utilisation, essentiellement la moelle osseuse, sont transmis à un site de contrôle central dans le foie où est régulée l'expression de l'hepcidine (Figure 4).

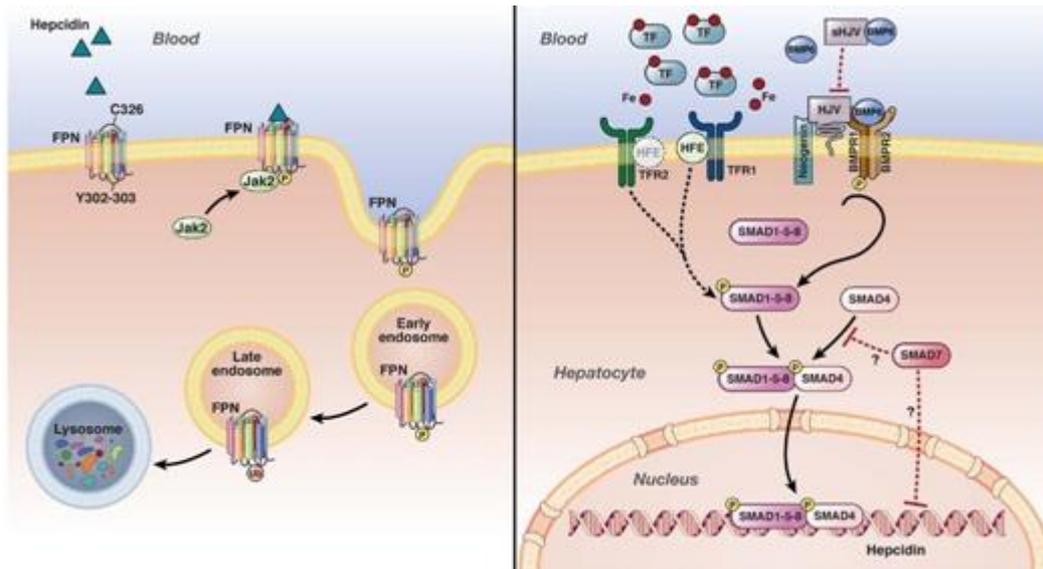


Figure 4 : Régulation du métabolisme du fer au niveau de l'organisme [1]

L'hepcidine, aussi appelé HAMP ou LEAP 1, fut isolée dans les années 2000 [21] à partir du sang humain. En 2001, le même peptide fut isolé chez l'Homme dans l'urine [22] et dans le foie de la souris [51] et renommé hepcidine. Ce même groupe de chercheurs était le premier à associer l'hepcidine au fer [51] et peu de temps après, des études sur des souris transgéniques révélèrent que l'hepcidine régula négativement la libération du fer et que la libération de fer provenait des macrophages [52,53,54]. C'est une protéine de 25 acides aminés retrouvée dans le plasma et l'urine décrite initialement pour ses propriétés antimicrobiennes au niveau de sa partie C terminale. Ce peptide est composé de 8 cystéines engagées dans des ponts disulfures lui donnant une configuration tridimensionnelle jouant un rôle important dans l'activité de la molécule.

L'hepcidine régule l'homéostasie du fer en se liant à la ferroportine ; cette protéine transmembranaire codée par le gène *SLC40A1* fut identifiée en 2000 [55,56,57].

Grâce à des études *in vitro* et *in vivo*, il a été montré que l'hepcidine supprime l'activité de la ferroportine [58,59,60]. L'interaction entre l'hepcidine et la ferroportine va entraîner l'internalisation de cette dernière et sa dégradation ce qui va diminuer la capacité des cellules à transférer le fer dans le compartiment plasmatique (Figure 4, schéma de gauche). Par la suite, si une demande en fer est nécessaire par exemple pour la synthèse d'hémoglobine, la production d'hepcidine est réduite, la ferroportine est ré-exprimée à la surface des cellules cibles et le transport sanguin du fer reprend. Des signaux provenant de la moelle osseuse, lors de l'augmentation de l'érythropoïèse sont les plus probables pour

expliquer la diminution de synthèse hépatique d'hépcidine. Une carence en fer, une hypoxie, une anémie inhibent aussi la synthèse de l'hépcidine [61].

Dans des études réalisées chez la souris, la sérine protéase TMPRSS6 ou matriptase 2, exprimée principalement dans le foie, également apparaît essentielle, car elle va bloquer la transcription du gène *HAMP* lors d'une carence en fer ce qui augmente l'absorption du fer [62]. Chez l'Homme, la perte de matriptase 2 conduit à une augmentation inappropriée d'hépcidine, une anémie ferriprive et l'absence de réponse à une supplémentation orale en fer [63].

Les BMPs sont des protéines membres de la superfamille des TGF- β [64] qui jouent également un rôle important dans la production d'hépcidine ; en effet, une fois liées à leurs récepteurs, une cascade de phosphorylation intracellulaire des protéines Smad se produit et, ces protéines phosphorylées vont interagir avec la protéine Smad4 dans le cytoplasme (Figure 4, schéma de droite). Cette interaction entraîne la translocation de ce complexe dans le noyau et il y a activation de la transcription du gène de l'hépcidine. Une famille de co-récepteurs, appelés RGMs pour « repulsive guidance molecules », dont HJV fait partie [65], contrôle les effets de BMPs. Plusieurs variants de BMPs peuvent stimuler la synthèse d'hépcidine *in vitro* mais le plus important serait BMP6 [26,27]. Les signaux engendrés par la fixation BMP6 à son récepteur entraînent une régulation positive pour l'expression de l'hépcidine ; cependant, il existe une forme soluble de HJV qui entre en compétition avec la forme membranaire dans la signalisation des BMPs. Quand une surcharge en fer apparaît, l'expression de la protéine BMP6 est augmentée ce qui va entraîner la transcription d'hépcidine. Chez la souris, plusieurs études ont été réalisées : l'administration de fer a montré une augmentation de la signalisation de BMP. De plus, l'administration de BMP augmente l'expression d'hépcidine et diminue la concentration sérique en fer [66,67,68]. Chez la souris, la surexpression de Smad 7 inhiberait l'activation de l'hépcidine médiée par BMP [69]. Les souris sans BMP6 présentent une expression d'hépcidine diminuée et une surcharge de fer dans les tissus comme ce qui est observé dans l'hémochromatose [26,27]. Ces données suggèrent fortement que BMP6 est un régulateur endogène de l'expression d'hépcidine et du métabolisme du fer *in vivo*. HFE n'est pas requis pour la régulation transcriptionnelle de BMP6 en réponse à une augmentation en fer mais la perte de HFE réduit le signal de BMP6 *in vitro* et *in vivo* [70,71]. La forme soluble de HJV est inhibée quand

la concentration extracellulaire en fer augmente pour permettre une transcription active d'hepcidine [72]. La matriptase 2 pourrait réguler négativement l'expression d'hepcidine en clivant la protéine membranaire HJV [73].

La régulation d'hepcidine fait également intervenir HFE qui va interagir avec un récepteur à la transferrine TFR1 [74]. HFE est une protéine de 343 acides aminés et présente des ressemblances avec des molécules du CMH de classe I du système HLA. La structure est composée de 3 domaines externes α_1 , α_2 et α_3 , un domaine transmembranaire et un fragment cytosolique (Figure 5). La mutation C282Y perturbe un pont disulfure dans HFE nécessaire à sa liaison avec la β_2 microglobuline et à l'expression normale de la protéine à la surface cellulaire.

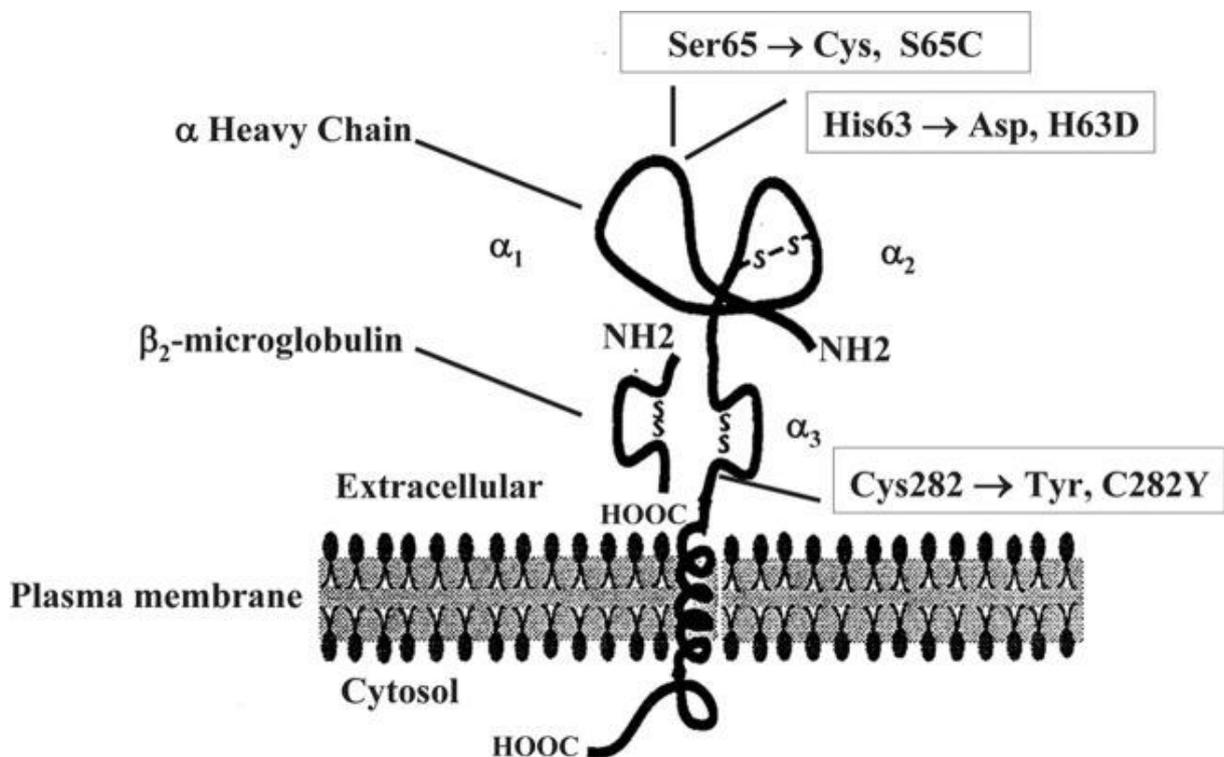


Figure 5 : Structure de la protéine HFE [37]

Pendant longtemps, on pensait que la perturbation de l'interaction HFE-TFR1 qui se produit dans l'hémochromatose était la cause de l'entrée anormale de fer dans les cellules intestinales mais cette théorie fut abandonnée [75] ; il semble à présent que le complexe HFE-TFR1 puisse réguler l'expression de l'hepcidine. Chez la souris mutée pour HFE [76] et chez l'Homme [24,25], il y a réduction de la synthèse d'hepcidine. Cependant, lorsque HFE est mutée seulement dans les entérocytes, il n'y a pas de diminution de sa synthèse [77] ce

qui signifie que l'expression d'hepcidine est régulée négativement par une mutation de HFE spécifique des hépatocytes [78]. Contrairement à TFR1, TFR2 est hautement exprimé dans le foie et son expression n'est pas affectée par des concentrations intracellulaires en fer élevées. La perte de fonction de TFR2 chez la souris [79] et chez l'Homme [20] est associée à une surcharge hépatique en fer importante. Comme TFR1, TFR2 interagit avec HFE ; ce complexe pourrait réguler l'expression d'hepcidine en réponse à une augmentation de la saturation de la transferrine dans le sang [80,81]. La transferrine et HFE sont en compétition pour la liaison à TFR1. Lors d'une augmentation de la saturation de la transferrine, il y a dissociation entre HFE et TFR1 qui peut se fixer à TFR2. C'est l'association entre HFE liée à la transferrine et TFR2 qui pourrait être le signal lors d'une augmentation de la teneur en fer dans le sang pour réguler l'expression d'hepcidine *via* le complexe BMP/HJV ou un système distinct impliquant MAPK/ERK (Figure 6).

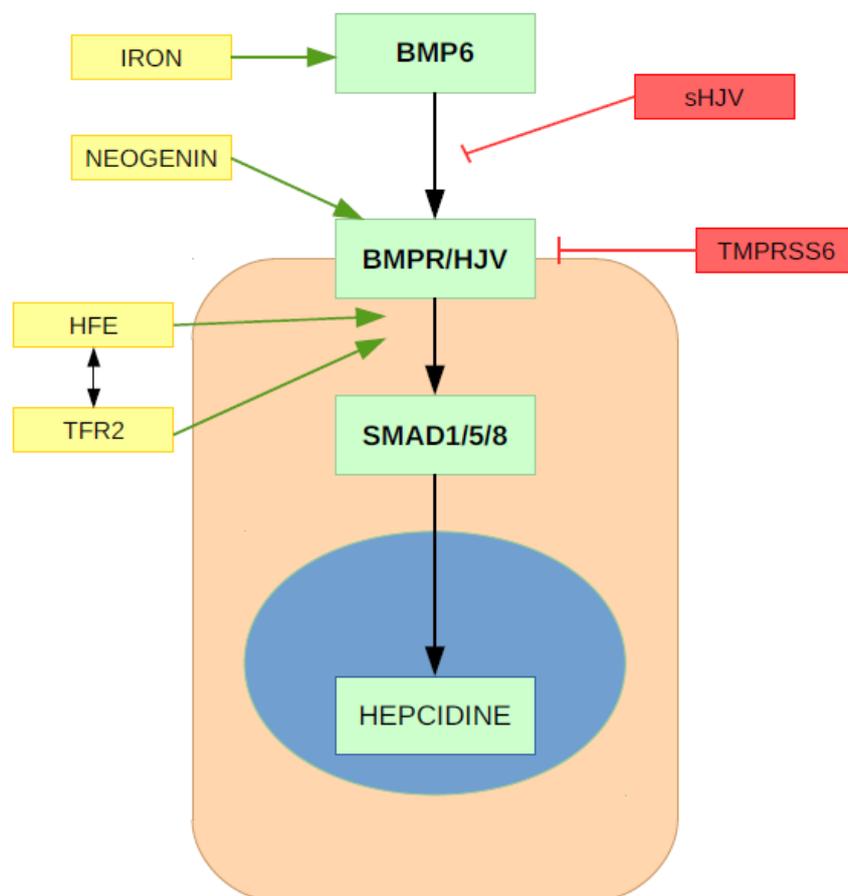


Figure 6 : Rôle de la voie de signalisation BMP6-HJV-SMAD dans la régulation de l'hepcidine.

Si l'un des composants entrant en jeu dans la régulation du fer fait défaut, l'hepcidine ne sera pas produite à un taux adéquat pour répondre à une augmentation de la concentration sérique en fer ; de plus, la libération du fer ne sera pas contrôlée ce qui va entraîner une surcharge en fer et une hémochromatose. Chez la souris, la mutation de HJV [82,83], BMP6 [26,27], HFE [76], TFR2 [79], Smad4 [66] et/ou HAMP [84] conduit à réduire la synthèse d'hepcidine et induit une surcharge en fer mimant l'hémochromatose.

IV. Symptômes et complications

L'hémochromatose héréditaire évolue habituellement en 3 phases [85,86]. En effet jusqu' à 20 ans, il y a accumulation de fer dans l'organisme sans manifestations cliniques (**Phase 1**). Quand des symptômes apparaissent (**Phase 2**), ils sont vagues et non spécifiques ; de plus, les patients présentent rarement la **triade classique** comportant **cirrhose, diabète et pigmentation bronzée de la peau**. Les symptômes sont rarement présents avant 40 ans. La « règle des 3A » avec asthénie, arthralgies, atteinte hépatique (augmentation des transaminases) correspondant souvent à des symptômes précoces doit faire rechercher une hémochromatose. Chez la femme, les menstruations retardent l'accumulation du fer d'où les premiers symptômes souvent après la ménopause. Il existe des manifestations précoces mais lorsque le diagnostic est retardé, il apparaît des complications tardives (**Phase 3**) pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

IV.1 Signes précoces : phase symptomatique

IV.1.1 Asthénie

En effet, chez de nombreux patients, est retrouvée une fatigue chronique marquée qui peut être physique, psychique ou sexuelle avec altération de l'état général [87]. Cette fatigue est tout d'abord physique et lentement progressive puis devient psychique. Une fatigue chronique inexplicquée, avec parfois une composante sexuelle chez l'homme, peut être la seule traduction clinique de l'hémochromatose.

Dans une étude réalisée sur 2851 patients de 20 pays différents souffrant d'hémochromatose [88], une fatigue extrême a été retrouvée dans 45,5% des cas et la

dépression dans 20,8%. Cette fatigue peut aller jusqu'au malaise. Par contre, plusieurs études sélectionnant une population souffrant d'un syndrome de fatigue chronique n'ont pas mis en évidence une augmentation des patents homozygotes pour C282Y [89,90,91].

IV.1.2 Douleurs rhumatismales

La proportion exacte de patients présentant des atteintes articulaires est inconnue : elle varie de 24 à 81% selon les études. Ces douleurs seraient inaugurales dans 1/3 des cas. Elles sont localisées d'abord au niveau des mains et des doigts puis gagnent d'autres parties du corps ; elles touchent particulièrement les articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes de l'index et du majeur ; une poignée de main douloureuse est caractéristique. Cependant, dans la plupart des études de patients avec arthrose, la prévalence de la mutation C282Y à l'état homozygote n'excède pas celle de la population contrôle [92]. Chez les patients ayant une arthrose des 2^{ème} et 3^{ème} articulations métacarpo-phalangiennes (MCP2 et MCP3), une augmentation du polymorphisme allélique touchant HFE est retrouvée sans élévation du nombre d'homozygotes pour la mutation C282Y.

IV.1.3 Atteinte hépatique

Relativement rare au début, cependant, une légère hépatomégalie peut être notée ainsi qu'une augmentation des transaminases. Dans une étude, a été retrouvée une élévation des enzymes hépatiques chez 30% des patients ayant la mutation C282Y [93]. Toute augmentation chronique des transaminases, mais inférieure à 3 fois la norme supérieure, sans autres causes associées peut traduire une hémochromatose et doit donc être explorée [94].

IV.1.4 Troubles cardiaques

Au début, un essoufflement pour un effort minime peut se faire ressentir ainsi que des extrasystoles ce qui annonce le début des troubles du rythme. Des modifications de l'ECG ne sont pas rares.

IV.1.5 Autres

D'autres signes bien que non spécifiques peuvent apparaître relativement tôt comme une perte de poids, des troubles sexuels, une intolérance au glucose ou un diabète débutant.

IV.2 Signes tardifs et complications

IV.2.1 Complications hépatiques

Dans le foie, le fer siège principalement dans les hépatocytes mais aussi, accessoirement, dans le tissu conjonctif et les cellules de Kupffer. Au début, la surcharge ferrique est pure et prédomine au niveau périportal. A ce stade, cela se traduit par une hépatomégalie pouvant toucher plus particulièrement le lobe gauche, elle est rarement associée à une hypertension portale [95]. Les tests hépatiques sont rarement perturbés mais parfois les transaminases peuvent être augmentées mais généralement moins de 3 fois la normale avec une prédominance sur les ALAT [96].

Ensuite, la surcharge s'étend dans tout le lobule et s'accompagne d'une fibrose puis d'une véritable cirrhose. La vitesse de constitution de la fibrose et de la cirrhose est méconnue mais ce risque est majoré par une stéatose liée à un excès pondéral, par l'âge, le tabagisme ou une hépatite chronique.

Dans 15 à 36% des cas, il se développe un carcinome hépatocellulaire [97,98,99].

Même si le traitement des patients diminue l'atteinte tissulaire et améliore le taux de survie, le risque de transformation en carcinome peut malgré tout persister une fois la cirrhose déclarée. Une surveillance semestrielle par le dosage de l'alphafoetoprotéine et une échographie hépatique est recommandée.

IV.2.2 Complications ostéo-articulaires

IV.2.2.1 Complications articulaires

Comme vu précédemment, l'index au niveau de la MCP2 et le majeur au niveau de la MCP3 sont les plus souvent touchés. D'autres articulations comme les articulations interphalangiennes de la main peuvent être touchées mais souvent en association avec MCP2 et

MCP3. Une tendance plus élevée à l'implication de certaines articulations du carpe (scaphoïde-trapèze-trapézoïde) est notée [100]. Si une chondrocalcinose est retrouvée soit dans le cartilage articulaire soit dans le fibrocartilage associé à une arthrose des MCP2 et MCP3, cela pourrait augmenter la spécificité pour l'hémochromatose héréditaire.

Les grosses articulations comme les hanches, poignets, chevilles, coudes, épaules, genoux sont également des sites touchés lors de l'hémochromatose [101].

Elles peuvent se présenter sous la forme de douleurs arthrosiques ou au contraire d'une polyarthrite qui ressemble à la pseudo goutte ou dans quelques cas à une polyarthrite chronique invalidante. Ces complications peuvent diminuer franchement la qualité de vie et les douleurs apparaissent le plus souvent lors de la mobilisation de l'articulation. Plus rarement, les douleurs peuvent être constantes et aiguës avec une articulation chaude et une peau rouge : crise de pseudo goutte due à la chondrocalcinose ; l'arthrose dans l'hémochromatose est généralement considérée comme non inflammatoire car malgré la fréquence de chondrocalcinose, la crise de pseudo goutte reste rare.

Le mécanisme précis responsable des lésions tissulaires au niveau des articulations touchées reste inconnu même si la surcharge en fer est un déterminant majeur dans l'arthrose. Les dépôts de fer dans les tissus formant l'articulation pourraient augmenter la concentration en pyrophosphates et détruire les chondrocytes.

L'arthrose dans l'hémochromatose héréditaire ne répond pas habituellement aux saignées mais un contrôle rigoureux du fer à un âge précoce pourrait produire de meilleurs résultats.

Plusieurs signes radiologiques existent comme une arthropathie sous chondrale avec un pincement de l'interligne articulaire, microgéodes, condensation sous chondrale avec des possibilités de chondrocalcinose.

IV.2.2.2 Complications osseuses

Lors de la découverte d'une ostéoporose, il faut penser à rechercher une hémochromatose et donc à doser les paramètres sériques du fer en particulier le CST et la ferritinémie. Dans une étude datant de 1997, la mesure de la densité minérale osseuse par Double Energy X Ray Absorptiometry a mise en évidence une ostéopénie et une ostéoporose respectivement chez 74.2% et 29% des patients ayant une hémochromatose [102]. La prévalence des

fractures ostéoporotiques périphériques ou rachidiennes dans l'hémochromatose héréditaire pourrait atteindre 20% [103]. Les mécanismes entraînant ces complications osseuses ne sont pas très clairs. Une possible toxicité directe du fer sur les ostéoblastes a été évoquée [104] mais également le rôle de l'hypogonadisme a été proposé mais non démontré par d'autres études [102,105]. Le dépistage précoce de l'hémochromatose ainsi que la prise en charge préventive de l'ostéoporose chez la personne âgée diminue le risque de perte osseuse de manière significative.

Sur les radiographies du bassin et de la colonne vertébrale, une décalcification osseuse apparaît due à une fuite calcique et à une déminéralisation. Une activité physique régulière ainsi que des règles hygiéno-diététiques limitent les risques de fractures ostéoporotiques.

IV.2.3 Atteintes endocriniennes

IV.2.3.1 Diabète

Dans une étude de 2010, la prévalence du diabète a été évaluée à 13% et l'intolérance au glucose à 15% chez des patients avec une hémochromatose [106]. Dans une autre étude datant de 2006 regroupant des patients homozygotes de plus de 40 ans, la prévalence pour le diabète était de 23% et l'intolérance au glucose de 30% après un test oral de tolérance au glucose et également un test intraveineux [107]. De nombreuses raisons peuvent expliquer la variabilité de ces résultats. Tout d'abord, les génotypes HFE n'entraînent pas tous une surcharge en fer ; de plus, le développement du diabète est aussi en relation avec l'âge qui apparaît généralement après 45 ans. Depuis l'apparition des tests génétiques en 1996, une diminution de la prévalence du diabète a été montrée [108] en relation avec un dépistage précoce de la maladie ; inversement, une augmentation de la prévalence d'intolérance au glucose après l'introduction des tests génétiques est notée. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence la relation entre la concentration en ferritine et le risque de diabète de type 2 [109].

Lors d'une surcharge ferrique, une augmentation de la concentration en fer est observée dans les cellules humaines β ce qui est toxique pour ces cellules [110]. Chez des souris HFE^{-/-}, une augmentation de la concentration en fer dans les îlots de Langerhans apparaît mais aussi une diminution d'insuline et une apoptose des cellules β [111]. Ces souris avaient une

diminution de leur capacité à sécréter l'insuline et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Les mêmes observations ont également été rapportées chez l'Homme [107]. La dysfonction des ilots est probablement le résultat du stress oxydatif dans ce modèle murin car le fer contribue à la génération de radicaux libres par réaction avec le peroxyde d'hydrogène. Le fer en excès peut perturber le trafic du manganèse, indispensable pour une activité optimale de la superoxyde dismutase [112], métalloprotéine essentielle dans le système de défense contre les radicaux libres. En effet, chez des souris hémochromatosiques, une supplémentation en manganèse limite les troubles causés par les radicaux libres.

Les données regroupées chez l'Homme et chez l'animal suggèrent que le défaut de sécrétion d'insuline apparaît en premier dans le diabète retrouvé dans l'hémochromatose. Par la suite, le développement du diabète est accéléré par différents facteurs qui aboutissent à l'insulinorésistance comme l'obésité car les patients sont incapables de pallier à la demande augmentée d'insuline résultant d'une dysfonction des cellules β . Ceci est différent du diabète de type 2 classique et de la surcharge ferrique suite à des transfusions répétées dans la mesure où, dans ces deux cas, une insulinorésistance puis une augmentation de la sécrétion d'insuline est notée [113].

L'adipoectine, protéine sécrétée par le tissu adipeux présente un lien causal avec la sensibilité à l'insuline [114], elle va augmenter l'action de l'insuline pour favoriser l'utilisation des graisses et des sucres par les muscles et le foie. Chez l'Homme et l'animal, une forte teneur en adipoectine est retrouvée lors de l'hémochromatose et une faible teneur lors d'une surcharge en fer non liée à l'hémochromatose ce qui expliquerait l'augmentation de la sensibilité à l'insuline dans l'HH alors qu'une insulinorésistance apparaît lors de surcharges ferriques post-transfusionnelles [115] ; cette constatation est expliquée par une expression élevée de ferroportine dans les adipocytes. Lors d'une surcharge en fer, il apparaît une augmentation d'hepcidine et le fer s'accumule dans les tissus exprimant la ferroportine y compris le tissu adipeux entraînant une régulation négative sur l'adipoectine. Au contraire, dans l'hémochromatose, la diminution d'hepcidine entraîne l'augmentation d'expression de la ferroportine, de l'exportation du fer, mais aussi la diminution de fer dans les cellules exprimant la ferroportine malgré la surcharge en fer dans l'organisme.

Des atteintes micro-angiopathiques apparaissent également dans l'HH comparables à celles observées lors du diabète de type 2. Il a été montré que le fait d'avoir la mutation C282Y était un facteur de risque pour le développement d'une rétinopathie diabétique [116] lors d'un diabète de type 2. De plus, dans une population de diabétique de type 2, une plus haute prévalence de néphropathies existe chez les patients ayant la mutation C282Y par rapport à ceux sans mutation du gène HFE [117].

En résumé, il s'agit d'un diabète indépendant du diabète de type 1 ou de type 2. Le fer s'accumulant dans les cellules β entraîne une insulopénie par destruction des cellules. A cela, une insulino-résistance peut s'ajouter surtout quand une cirrhose se développe. Le diabète est instable et difficile à traiter et devient vite insulino-requérant entraînant de possibles complications micro et macro-angiopathiques [118].

IV.2.3.2 Hypogonadisme

Le dépôt de fer au niveau de l'hypophyse entraîne un hypogonadisme hypogonatotrophique ce qui est le trouble endocrinien le plus souvent rencontré après le diabète chez les sujets souffrant d'hémochromatose. Cependant, les complications rencontrées sont de plus en plus rares en raison du dépistage précoce ; en effet, McDermott et Walsh observent un hypogonadisme seulement chez 6.4% des sujets ayant une hémochromatose héréditaire ce qui est faible par rapport à un grand nombre d'études antérieures [119].

L'atteinte de l'axe hypophysio-gonadique doit être soulignée : chez l'homme, une impuissance sexuelle, une baisse de la libido et une atrophie testiculaire peuvent être les premiers signes annonciateurs et ils s'associent à une diminution de la testostérone. Ce tableau peut se compléter d'une gynécomastie. Chez la femme, le déficit hormonal peut provoquer une aménorrhée secondaire sans bouffées de chaleur. Ce hypogonadisme est d'origine centrale car une baisse des gonadotrophines hypophysaires -LH et FSH- après stimulation par GnRH témoigne de la toxicité du fer sur les cellules hypophysaires. La dépilation, les cheveux fins et cassants sont en rapport avec l'hypogonadisme.

Les autres troubles endocriniens tels que l'hypothyroïdie ou l'insuffisance surrénalienne sont exceptionnels.

IV.2.4 Atteintes cutanées

Une mélanodermie apparaît généralement tardivement et conduit à une coloration grisâtre des téguments intéressant les zones découvertes du corps comme le visage mais aussi les grosses articulations, les cicatrices et les parties génitales. Une pigmentation ardoisée est souvent visible sur la muqueuse buccale, le palais et les conjonctives.

Cette stimulation gris-verdâtre est due à la stimulation de la mélanogénèse dans la couche basale de l'épiderme par l'hémosidérine et non par un dépôt de fer.

Une atrophie de la peau est également présente avec un aspect squameux ou en écailles de poisson (ichtyose), une raréfaction des cheveux et des poils pubiens, des anomalies touchant les ongles (coloration blanche, aplatissement ou incurvation) [120].

IV.2.5 Complications cardiovasculaires

L'imprégnation cardiaque en fer est progressive et se fait de l'épicarde à l'endocarde ; des troubles du rythme sont observés avec une fibrillation auriculaire mais aussi une insuffisance cardiaque avec cardiomégalie et atteinte de la fonction ventriculaire en échographie : c'est une cardiomyopathie dilatée rarement constrictive qui se manifeste par un dysfonctionnement systolique ou diastolique [121].

La sévérité de l'atteinte myocardique n'est pas corrélée à celle des autres organes.

Au cours de l'hémochromatose héréditaire, le risque de mort par cardiopathie est 300 fois supérieur à celui d'une population normale [122].

V. Diagnostic

V.1 Démarche diagnostique

Dans un premier temps, la mesure du taux de ferritine sérique ainsi que le coefficient de saturation de la transferrine (CST) doivent être déterminés chez des patients avec une symptomatologie typique, chez des patients asymptomatiques mais avec un bilan martial perturbé et /ou une maladie hépatique avérée et chez les patients du premier degré par rapport à un membre de la famille avec cette pathologie. Le CST est obtenu par le calcul du

rapport de la concentration en fer sérique sur la capacité totale de fixation du fer, il s'exprime en pourcentage (Figure 7).

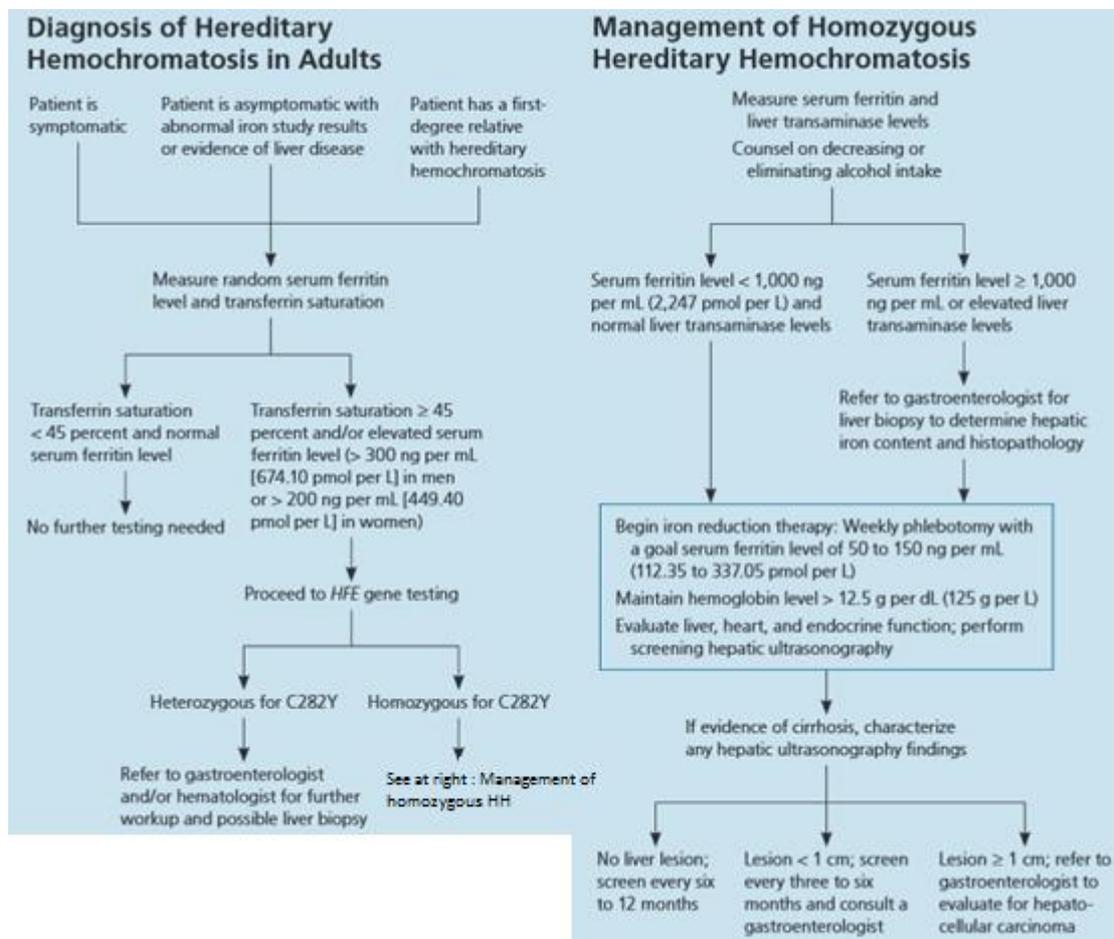


Figure 7 : Diagnostic hémochromatose héréditaire [37], (<http://www.irondisorders.org>)

Si le CST est inférieur à 45% et/ou la ferritine normale, une exclusion de l'hémochromatose est fortement envisageable. Cependant, si le CST est supérieur à 45% et/ou la ferritine supérieure à 300 ng/mL chez l'homme et à 200 ng/mL chez la femme, il faudra reconformer le résultat. L'augmentation du CST est le test le plus sensible pour identifier l'hémochromatose [85].

De plus une augmentation de la ferritine sérique est observée en relation avec la surcharge ferrique. Le dosage de la ferritine sérique est réalisé par immunochimie. L'augmentation du fer sérique et de la ferritinémie ne sont pas spécifiques de l'hémochromatose. La transferrine est diminuée dans la plupart des cas.

Le dosage de l'hepcidine sérique, principalement utilisé en recherche, est un élément diagnostique important. Des méthodes utilisant la spectrométrie de masse ou ELISA sont disponibles.

Ensuite, pour confirmer le diagnostic, il faudra rechercher la mutation C282Y homozygote sur du sang total par PCR après avoir obtenu le consentement écrit de la personne (Figure 7).

Si la mutation homozygote C282Y est retrouvée, une orientation vers un spécialiste est nécessaire ; en effet, il faudra déterminer la teneur hépatique en fer. Depuis 2004, la ponction biopsie hépatique (PBH) est remplacée par l'IRM hépatique, méthode non invasive, pour évaluer la surcharge hépatique. La PBH permet d'évaluer le pronostic de gravité de l'hémochromatose. Si la ferritinémie est supérieure à 1000 ng/mL avec une hépatomégalie ou les transaminases perturbées, l'orientation vers un gastroentérologue est indispensable afin de réaliser une PBH [123] car le risque de fibrose hépatique est important.

Dans tous les cas où la mutation homozygote est retrouvée, il faudra :

- Réaliser des saignées pour avoir une concentration sérique en ferritine entre 50 et 150 ng/mL.
- Maintenir une concentration d'hémoglobine supérieure à 125 g/L.
- Réaliser des examens complémentaires cardiaques, hépatiques, endocriniens, osseux.

Si une cirrhose est découverte, une échographie devra régulièrement être réalisée afin de surveiller l'évolution de la taille des lésions éventuelles pouvant aboutir à un carcinome hépatocellulaire. De même, un dosage de l'alphafoetoprotéine est également recommandé pour détecter un éventuel carcinome.

Dans le cas où une mutation hétérozygote pour C282Y est retrouvée, le patient sera orienté vers une gastroentérologue ou un hématologue pour des examens complémentaires.

V.2 Bilan initial et suivi de la maladie

V.2.1 Bilan initial

L'interrogatoire est un élément important car il va permettre de savoir si le patient présente des facteurs de risque comme une consommation d'alcool, une hépatite B ou C, des habitudes alimentaires favorisant l'accumulation de fer. Il permet également de connaître les éventuels symptômes du patient. L'examen clinique fait également partie du bilan initial : une hépatomégalie, des troubles cardiovasculaires, ... sont recherchés. L'examen biologique couplé à l'examen clinique va permettre de déterminer le stade de la maladie. Il existe 5 stades selon la HAS (<http://www.has-sante.fr> – HAS. Actes et prestations - ALD 17).

- Stade 0 : pas d'expression phénotypique, ferritinémie normale et CST inférieur à 45% correspondant à la phase asymptomatique.
- Stade 1 : CST supérieur à 45%, ferritinémie normale correspondant à la phase préclinique.
- Stade 2 : CST supérieur à 45%, ferritinémie augmentée sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique correspondant à la phase préclinique.
- Stade 3 : idem stade 2 mais expression clinique pouvant avoir une conséquence néfaste sur la qualité de vie avec une asthénie, une impuissance, des troubles cardiovasculaires au niveau du rythme, une mélanodermie, une atteinte ostéoarticulaire, un diabète, une atteinte hépatique débutante.
- Stade 4 : idem stade 3 avec une expression clinique pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme une cirrhose avancée ou un carcinome hépatocellulaire, un diabète insulino-requérant, une insuffisance cardiaque diastolique.

V.2.2 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont réalisés à partir du stade 2 (Tableau 3).

TABLEAU I. ÉLÉMENTS STANDARD DE PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE				
ÉVALUATION INITIALE : INTERROGATOIRE, EXAMEN CLINIQUE, BILAN MARTIAL (FERRITINÉMIE & CS-Tf)				
	▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf < 45 % ▪ Ferritinémie normale	▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Ferritinémie normale	▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie	▪ Phase d'expression clinique ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie
STADES	STADE 0	STADE 1	STADE 2	STADES 3 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	Pas d'examens complémentaires		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechercher une atteinte : <ul style="list-style-type: none"> - 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 μg/l). 	
TRAITEMENT	Pas de traitement		<p>Traitement dépletif par saignée (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase d'induction par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne \leq 50 μg/l. ▪ Phase d'entretien par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie \leq 50 μg/l. <p>Traitement des complications à adapter en fonction de la clinique.</p>	
SUIVI	<p>Tous les 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf 	<p>Chaque année :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ À chaque saignée : interrogatoire et évaluation clinique. ▪ En phase d'induction : 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. ▪ En phase d'entretien : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobininémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée. ▪ Suspendre les saignées en cas d'hémoglobininémie < 11 g/dl. <p>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire et cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</p>	

Tableau 3 : Surveillance et suivi du patient selon les recommandations de l'HAS.
(http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_hfe-1_-_finale.pdf. *Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1)*. 2005)

- Ostéoarticulaires : radiographie et ostéodensitométrie
- Cardiovasculaires : ECG, échographie et IRM
- Pancréatiques : glycémie à jeun, HbA1c
- Hépatiques : dosage ASAT et ALAT, échographie, IRM et éventuellement PBH
- Endocriniens : mesure taux testostérone sanguin et recherche signes cliniques hypogonadismes, mesure des paramètres thyroïdiens : T3, T4, TSH.

V.2.3 Surveillance et suivi

Selon le consensus formalisé de la HAS datant de Juillet 2005 (<http://has-sante.fr> *Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1)*. 2005), le suivi du patient va dépendre du stade de la maladie (Tableau 3) :

- Stade 0 : tous les 3 ans, un examen clinique, un interrogatoire, un dosage du CST et de la ferritinémie seront effectués.
- Stade 1 : les mêmes examens qu'au stade 0 se feront tous les ans.
- Stades 2, 3 et 4 : lors de chaque saignée, un examen clinique et un interrogatoire seront réalisés. En phase d'induction, le contrôle de la ferritinémie sera mensuel jusqu' à atteindre le seuil de 300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme. En dessous de ce seuil, le contrôle de la ferritinémie se réalisera toutes les 2 saignées. En phase d'entretien, la ferritinémie sera contrôlée toutes les 2 saignées. Une surveillance de l'hémoglobine est indispensable : en-dessous de 11 g/dL, les saignées seront suspendues.

Pour les stades 3 et 4, un suivi des complications sera adapté en fonction de la clinique : 2 fois par an un dosage de la glycémie à jeun et des transaminases doit être réalisé. Pour le suivi des lésions hépatiques, une échographie et un dosage de l'alphafoetoprotéine réguliers sont recommandés.

Le remboursement des prestations par la sécurité sociale se fait dans le cadre de l'ALD 17 (Tableaux 4) : « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé » (<http://www.has-sante.fr> – HAS. Actes et prestations-ALD 17).

- Professionnel de santé

Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste	Tous les patients
Hépatogastro-entérologue	Tous les patients
Recours selon besoin : notamment en fonction du stade ou de l'existence de complications	
Professionnels	Situations particulières
Rhumatologue	
Endocrinologue	
Cardiologue	
Médecin interniste	
Généticien(ne)	
Radiologue	
Hématologue	
Infirmier(ère)	Traitement à domicile

- Examens biologiques

Examens	Situations particulières
Hémogramme y compris plaquettes	Bilan initial (stades 2, 3 et 4), suivi
Transaminases (ASAT, ALAT)	Bilan initial (stades 2, 3 et 4), suivi si anomalie initiale
Glycémie	Bilan initial (stades 2, 3 et 4), suivi si anomalie initiale
Coefficient de saturation de la transferrine	Bilan initial, suivi (stades 0 et 1)
Ferritinémie	Bilan initial, suivi
Testostérone (sang)	Bilan initial : homme (stades 3 et 4)

- Actes techniques

Actes	Situations particulières
Échographie hépatique	Bilan initial : stades 3 et 4 Suivi, si fibrose significative
Échographie cardiaque	Bilan initial : stades 3 et 4 Suivi sur avis spécialisé
Ostéodensitométrie	Bilan initial, stades 2, 3 et 4, en présence de cofacteurs d'ostéoporose
IRM hépatique	Bilan initial, stades 2, 3 et 4, en cas de cofacteurs d'hyperferritinémie (alcool, syndrome métabolique, etc.) sur avis d'un spécialiste en hépatologie
Ponction biopsie hépatique	Suspicion de cirrhose

Tableau 4 : Actes et prestations prise en charge par la Sécurité sociale dans le cadre d'une ALD pour l'hémochromatose liée au gène HFE (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald17_lap_hemochromatose_web.pdf HAS. Actes et prestations-ALD 17)

V.3 Diagnostics différentiels

Deux grands cas de figure existent :

- Hyperferritinémie à coefficient de saturation élevé :

1. Cytolyse : cette lyse cellulaire peut être hépatique et/ou musculaire (cardiaque ou périphérique)
2. Ethylisme chronique mais pas toujours associé à une surcharge ferrique
3. Transfusions massives et dyserythropoïèse
4. Hémochromatoses non liées à HFE

- Hyperferritinémie à coefficient de saturation normal ou faible :

1. Syndrome inflammatoire souvent sans surcharge en fer
2. Hépatosidérose dysmétabolique associant une surcharge pondérale, une dyslipidémie, un diabète de type 2, une hypertension artérielle et une hyperuricémie.

3. Surcharge en fer par mutation de la ferroportine touchant en particulier les sujets noirs contrairement à l'hémochromatose héréditaire.
4. Acéruloplasminémie héréditaire : correspond à une mutation du gène de la céruloplasmine qui intervient dans la sortie du fer des cellules parenchymateuses.
5. Porphyrie cutanée tardive avec des manifestations cutanées importantes (photodermatose bulleuse) et déclenchée par certains facteurs comme l'alcool, des virus ou certains médicaments.
6. Sans surcharge viscérale en fer :
 - Maladie de Gaucher correspondant à une surcharge lysosomale avec des manifestations cliniques très variables : neurologiques, osseuses, hématologiques...
 - Syndrome hyperferritinémie-cataracte caractérisé par une cataracte de développement précoce due à une mutation dans un élément de régulation traductionnelle du gène de la sous unité L ferritine.
 - Syndrome d'activation macrophagique résultant d'une dérégulation des cytokines et d'une prolifération lympho-histiocytaire bénigne ; l'agent causal est très souvent viral mais peut être également bactérien, fongique ou parasitaire.
 - Maladie de Still qui correspond à une arthrite juvénile idiopathique.
 - Hyperthyroïdie
 - Tumeurs malignes solides ou hématologiques
 - etc.

V.4 Conseil génétique

La recherche de la mutation peut se réaliser dans deux cas :

- **Dans un contexte individuel** s'il y a découverte d'un CST supérieur à 45% après exclusion des autres causes ou lors d'un bilan orienté lorsque la clinique, la biologie, l'imagerie suggèrent une hémochromatose héréditaire.

- **Dans un contexte familial**, lors de la découverte d'un sujet malade dans la famille (proband), il est recommandé d'informer tous les membres de la fratrie ainsi que les parents

et les enfants majeurs sur l'opportunité d'entreprendre un dépistage génétique et biologique. Cette confirmation génétique sera précédée par des tests biologiques en particulier le CST mais aussi la ferritinémie. Il faut également informer les apparentés au second degré du risque en fonction des données de l'arbre généalogique. Dans certaines régions de l'ouest de la France (Bretagne par exemple), la fréquence importante de la mutation à l'état hétérozygote peut entraîner une probabilité non négligeable d'avoir un enfant homozygote. Dans ce cas, le moyen le plus simple pour s'en assurer est de faire une recherche de la mutation chez le conjoint.

La recherche de la mutation peut se faire après avoir recueillie le consentement écrit du patient.

Depuis Mai 2007, l'Assurance Maladie prend en charge la recherche de la mutation C282Y ou H63D. En cas de mutation homozygote ou hétérozygote composite confirmant le diagnostic, le test est remboursé à 100 %. Le remboursement sera de 70 % dans les autres cas.

VI. Traitement

VI.1 Les phlébotomies ou saignées

C'est le traitement classique de première intention chez les patients atteints d'hémochromatose aux stades 2, 3 et 4. Il est simple, peu coûteux, bien toléré et efficace. Une augmentation de la survie apparaît ainsi qu'une régression de certaines complications dues à la surcharge en fer. Elles permettent également d'éviter la survenue de complications irréversibles. Selon les recommandations de la HAS (<http://www.has-sante.fr> – *Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE*), il comporte deux phases :

- Le traitement d'induction :

Le but est d'obtenir rapidement une désaturation qui est bénéfique pour le patient. Ce traitement est instauré dès que la ferritinémie est supérieure à 300 µg/L chez l'homme et supérieure à 200 µg/L chez la femme ce qui correspond aux stades 2, 3 ou 4.

Les saignées peuvent être effectuées en consultations externes hospitalières ou à l'Établissement Français du Sang, dans des laboratoires d'analyse de biologie médicale. Les saignées à domicile sont également possibles par des infirmières après 5 séances en structure de soins ; en pratique, après avoir interrogé plusieurs patients, il n'est pas rare que les phlébotomies s'effectuent à domicile dès la première séance. L'infirmière doit être présente pendant toute la durée de la saignée et un médecin doit pouvoir intervenir rapidement en cas d'urgence.

Le kit de saignées est composé d'un redon de 600 mL, d'une tubulure avec un clapet anti retour, une paire de gants nitrile, un champ de soins pour la pose de l'aiguille, un garrot, un essuie main, 2 bandelettes d'adhésif pour maintenir l'aiguille et la tubulure, plusieurs compresses non tissées, un pansement en polyuréthane avec compresse intégrée. Ces kits peuvent être fournis en officine et sont remboursés à 100% dans le cadre de l'ALD.

Au début, les saignées sont réalisées sur un rythme hebdomadaire pendant 6 à 24 mois selon l'importance de la surcharge ferrique initiale. Le volume des saignées varie avec le poids (7 mL/kg) sans dépasser 550 mL, en général il est prélevé entre 400 et 500 mL soit environ 200 mg de fer, adapté selon la tolérance, l'âge, l'état de santé des patients. La durée de la soustraction sanguine est de 20 à 30 minutes. Cette phase d'induction se réalise jusqu'à obtention d'une ferritinémie inférieure à 50 µg/L. Le contrôle de taux de ferritine s'effectue généralement tous les mois donc toutes les 4 saignées en induction.

- Le traitement d'entretien :

Correspond à l'espacement des saignées tous les 2, 3 ou 4 mois afin de maintenir la ferritinémie en dessous de 50 µg/L. Le dosage de la ferritine s'effectue généralement toutes les 2 saignées en entretien. C'est un traitement qui s'effectue à vie. Une échographie abdominale est souvent réalisée semestriellement en même temps qu'une saignée.

Une surveillance de plusieurs paramètres est indispensable avant, pendant et après la saignée : fréquence cardiaque et pression artérielle avant et après, surveillance de l'état clinique du patient, hydratation correcte ou compensation veineuse si hémodynamique instable et collation, éviter apparition anémie (arrêt saignées si hémoglobine inférieur à 11 g/dl) et suivi de l'évolution de la surcharge ferrique.

Plusieurs *contre-indications permanentes* existent aux saignées :

- Les anémies sidérolastiques et autres anémies centrales non carentielles
- L'insuffisance hépatique sévère
- Les cardiopathies sévères ou décompensées non dues à l'hémochromatose
- Les thalassémies majeures

Il existe également quelques *contre-indications temporaires* :

- L'hypotension artérielle (TAS < 100 mmHg)
- Un réseau veineux insuffisant ou inaccessible
- Une grossesse
- Une fréquence cardiaque supérieure à 100 ou inférieure à 50 battements par minute
- Une AOMI ou des antécédents thromboemboliques artériels ou veineux
- Une anémie par carence martiale (< 11g/dL)
- Une pathologie intercurrente

Remarque : il faut noter que depuis Avril 2009 et l'entrée en vigueur de l'arrêté ministériel fixant les critères de sélection des donneurs de sang, l'HH n'est plus une contre indication au don du sang pour les patients au stade 0, 1 et 2 sur avis médical.

VI.2 Erythraphérèse

C'est une technique d'aphérèse utilisant un séparateur de cellules à flux discontinu ou continu qui va permettre le prélèvement d'une grande quantité d'hématies de façon sécurisée et automatisée. En effet, le sang prélevé est centrifugé et les hématies sont prélevées tandis que les autres éléments sanguins sont restitués au patient, on compense le volume de globules rouges soustraits par du sang issu de donneurs. Il est possible de

prélever 500 à 1000 mg de fer. Cette technique, malgré son coût, est très intéressante pour réduire la phase d'induction souvent longue et améliorer l'observance des patients.

VI.3 Chélateur de fer

Le seul médicament ayant l'AMM est la Déféroxamine (DEFERAL®) même si d'autres chélateurs existent. Il est utilisé seulement si le patient présente une contre-indication aux saignées ou de non-faisabilité de la soustraction veineuse (réseau veineux insuffisant). La dose journalière se situe entre 20 et 60 mg/kg quel que soit la voie d'administration.

Les différentes voies d'administration sont :

- ✓ Sous cutanée lente au moyen d'une pompe à perfusion pendant 8 à 12 heures plusieurs fois par semaine.
- ✓ Perfusion intraveineuse lors d'une transfusion sanguine
- ✓ Perfusion intraveineuse continue
- ✓ Intramusculaire

Ce médicament se comporte comme un agent chélateur des ions ferriques ; il va être capable de fixer le fer libre plasmatique ou cellulaire afin de former un complexe ferrioxamine éliminé par les urines ou les fèces.

VI.3.1 Effets indésirables

Son utilisation est limitée en raison des nombreux effets indésirables dont il est responsable :

- Très fréquent : arthralgie et myalgie, réactions au point d'injection
- Fréquent : nausées, urticaire, fièvre, modifications osseuses
- Peu fréquent : surdité neurosensorielle et acouphènes, asthme, vomissements et douleurs abdominales
- Rare : troubles visuels (scotome, rétinopathie, vision floue, diminution acuité visuelle, dyschromatopsie, c citet ), hypotension, mucormycoses.

- Très rare : affection hématologique, infection à Yersinia, choc anaphylactique, troubles neurologiques, pneumopathie infiltrante, diarrhée...

Cette liste n'est pas exhaustive et certains effets indésirables peuvent être dose-dépendants.

Une surveillance particulière visuelle et auditive est imposée au cours du traitement.

VI.3.2 Interactions médicamenteuses

- Vitamine C à doses élevées en I.V pouvant entraîner des anomalies importantes de la fonction cardiaque.

- Gallium 67 car il risque de fausser les résultats des techniques d'imagerie.

VI.3.3 Mises en garde

- Une perfusion I.V trop rapide peut entraîner une réaction vasomotrice pouvant aboutir au collapsus.

- De fortes doses de déféroxamine peuvent entraîner des troubles visuels et auditifs.

- Surveillance accrue chez les insuffisants rénaux sévères.

- Attention aux retards de croissance si les taux de ferritine sont faibles.

- Un syndrome de détresse respiratoire chez adulte traité par fortes doses I.V.

- Des infections à Yersinia peuvent apparaître sous déféroxamine.

- Une coloration rouille des urines et noire des selles apparaît à dose thérapeutique usuelle.

VI.3.4 Contre-indications

Les contre-indications comprennent une hypersensibilité à la déféroxamine, une insuffisance rénale non dialysée, une infection bactérienne évolutive. Au cours de la grossesse, son utilisation est envisagée que si nécessaire et lors de l'allaitement, il conviendra de mettre en balance le rapport bénéfice mère/risques enfant.

VI.4 Traitement des complications

L'asthénie, très fréquente chez les sujets hémochromatosiques s'estompent progressivement avec les saignées en 3 à 6 mois. Une fatigue persistante malgré des saignées régulières doit faire rechercher des complications de la maladie.

VI.4.1 Complications hépatiques

Avant le stade de la cirrhose, les phlébotomies permettent de diminuer l'atteinte du tissu hépatique et d'améliorer la survie des patients.

Au stade de cirrhose décompensée avec ou sans hépatocarcinome, seule la transplantation hépatique permet le traitement. Les indications à la transplantation sont une insuffisance hépatocellulaire, une hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes et un carcinome hépatocellulaire de petite taille.

VI.4.2 Complications ostéo-articulaires

Les complications articulaires de l'hémochromatose héréditaire ne répondent généralement pas aux soustractions sanguines mais cependant un bon contrôle de la ferritinémie chez les sujets jeunes pourrait améliorer les résultats, ceci reste à prouver.

Ces complications sont contrôlées par des antalgiques de palier 1, et 2, (rarement 3) mais également par AINS pour les formes inflammatoires. De plus, les infiltrations locales par des corticoïdes s'avèrent être très efficaces ainsi que la synoviorthèse (injection intra-articulaire d'AINS, corticoïdes, radio-isotopes). Des prothèses articulaires en particulier de hanche sont retrouvées plus chez les sujets hémochromatosiques que dans la population générale. D'autres mesures peuvent être proposées comme la kinésithérapie ou l'ergothérapie.

Le traitement de l'ostéoporose de l'hémochromatose est le même que celui de l'ostéoporose post ménopausique. Très peu de données existent pour savoir si les saignées ont un impact sur l'évolution de la masse osseuse des patients. Pour les douleurs osseuses, les mesures hygiéno-diététiques habituelles sont recommandées (arrêt alcool et tabac, activité physique, apports optimaux en calcium et vitamine D).

VI.4.3 Complications endocriniennes

Les saignées et un dépistage précoce augmente la sécrétion d'insuline mais le diabète reste présent. Cependant, à un certain point, le défaut de sécrétion d'insuline peut devenir irréversible.

Le traitement du diabète ne diffère pas du traitement habituel avec les hypoglycémiant oraux dans un premier temps puis l'insuline car ce diabète devient vite insulino-dépendant.

Le traitement de l'hypogonadisme repose sur la substitution en hormones sexuelles comme la testostérone pour permettre le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires et de la libido.

VI.4.4 Atteintes cutanées

La mélanodermie, principale atteinte cutanée, peut régresser avec la déplétion martiale.

VI.4.5 Complications cardiaques

Les médicaments utilisés peuvent faire appel à certains anti-arythmiques. Les saignées peuvent aussi améliorer le pronostic cardiaque.

VI.4.6 Conseils hygiéno-diététiques

Les pharmaciens d'officine vont être amenés à côtoyer de plus en plus de patients souffrant d'hémochromatose. Plusieurs conseils indispensables sont à prodiguer :

- Eviter de faire un régime drastique en fer car tous les aliments en contiennent, il faut conseiller une alimentation équilibrée et éviter les aliments largement supplémentés en fer (boudin noir) et vitamine C.
- Ne pas délivrer aux patients une spécialité contenant du fer ou de la vitamine C. En effet, cette dernière, ainsi que les boissons et aliments sucrés contenant du fructose et du sorbitol, augmentent l'absorption du fer et peuvent entraîner une décompensation cardiaque.
- Eviter l'alcool, les médicaments et les plantes hépatotoxiques.

- Proscrire les coquillages ou poissons crus, les produits laitiers non pasteurisés, la viande crue chez les personnes ayant des lésions hépatiques.

- Favoriser la consommation de substances qui vont inhiber l'absorption du fer :

- les acides phénoliques (café, pomme)
- les polyphénols (thé)
- les phytates (céréales complètes de maïs, riz, germe de soja, haricots)
- les oxalates (oseille, rhubarbe)
- les carbonates (certaines boissons gazeuses)

- Consommer des antioxydants pour limiter les effets des radicaux libres comme la vitamine E (huile d'olive,...), les flavonoïdes (fruits frais,...).

- Vaccin contre hépatite A et B peut être proposé par le médecin traitant ou le gastroentérologue.

- Une activité physique adaptée en fonction de l'état général du patient et l'arrêt du tabac sont fortement recommandés.

VI.5 Perspectives thérapeutiques

VI.5.1 Espoir avec l'hepcidine

La phlébotomie est en effet le traitement de choix des sujets hémochromatosiques car il est très efficace et peu coûteux ; cependant, une partie des patients ne tolèrent pas ce traitement [124]. L'alternative, dans ce cas, est le traitement par chélateurs de fer vu précédemment. De même, ces traitements peuvent entraîner des effets indésirables graves et ne peuvent donc pas être prescrits à tous les sujets [125].

Le défaut d'hepcidine étant la cause de la surcharge en fer, deux stratégies sont possibles et pourraient constituer un traitement logique de l'hémochromatose : des agents mimant les fonctions de l'hepcidine ou des agents potentialisant sa production endogène pourraient prévenir l'accumulation de fer. L'hepcidine agit seule, mais de façon insuffisante *in vivo*. Sa

synthèse est difficile et coûteuse et sa demi-vie est de quelques minutes dans la circulation sanguine [126].

VI.5.1.1 Agents mimant les fonctions de l'hepcidine

Des peptides agonistes de l'hepcidine, appelés « minihepcidines » ont été conçus en se basant sur la région de l'hepcidine qui interagit avec la ferroportine [127]. L'activité pharmacologique de l'hepcidine a été localisée au niveau des 5 acides aminés de l'extrémité N-terminale. Des acides aminés ont donc été synthétisés pour augmenter la résistance à la protéolyse ainsi que des acides gras pour augmenter la demi-vie et l'absorption. Plusieurs propriétés intéressantes ont été décrites par rapport aux 5 acides aminés naturels : clairance rénale réduite, aromaticité accrue, solubilité, résistance à la protéolyse augmentée, demi-vie augmentée [128].

L'utilisation d'une minihepcidine de synthèse (PR65) a été testée chez des souris knockout pour le gène de l'hepcidine ($Hamp^{-/-}$) [128].

PR65 a été administrée en curatif et en préventif :

- Traitement préventif :

Chez des souris knockout pour l'hepcidine (modèle murin de l'hémochromatose sévère), des injections sous cutanées soit de PR65 soit du véhicule ont été réalisées pendant 15 jours. Les résultats rapportés ont été positifs ; en effet, l'administration de PR65 prévient la surcharge hépatique en fer, diminue l'accumulation du fer dans le cœur, et il y a une redistribution du fer hépatique et splénique du parenchyme vers les macrophages. Cependant, l'utilisation de PR65 à doses élevées pourrait engendrer une anémie par carence martiale.

- Traitement curatif :

Chez des souris knockout pour l'hepcidine mais avec une surcharge ferrique préexistante, des injections de PR65 furent réalisées durant 15 jours. La redistribution du fer fut également observée mais de façon moindre que précédemment.

Ces agonistes de l'hepcidine peuvent espérer trouver leur place en prévention des surcharges en fer mais aussi en tant que traitement combiné aux phlébotomies ou aux chélateurs.

VI.5.1.2 Agents stimulant la production d'hepcidine

- *Inhibiteurs de TMPRSS6* : il a été démontré chez des souris thalassémiques que l'inactivation du gène TMPRSS6 augmente le niveau d'hepcidine, diminue la surcharge en fer et améliore l'érythropoïèse [129]. Récemment, des études employant des technologies basées sur l'ARN ont permis de diminuer le niveau de TMPRSS6.

Une équipe a utilisé des oligonucléotides antisens contre l'ARNm de TMPRSS6 [130]. Ces oligonucléotides sont des acides nucléiques simples brins qui vont se fixer sur l'ARNm du gène lors de son expression. Ceci va entraîner l'inactivation du gène car la traduction n'est possible que sous la forme simple brin.

Une autre équipe a utilisé des petits ARN interférents (siARN) contre TMPRSS6 [131]. Ce sont des petits acides nucléiques doubles brins (20-25 pb) qui sont utilisés, ils vont se lier spécifiquement à une séquence d'ARNm et ainsi empêcher l'expression de gènes. Ces petits ARN interférants contre TMPRSS6 ont été transportés par une nanoparticule lipidique au niveau du foie, lieu d'action et d'expression de TMPRSS6.

Ces 2 approches ont été testées sur des souris $HFE^{-/-}$ pendant 6 semaines et les résultats furent remarquablement similaires : l'expression de l'ARNm de l'hepcidine est doublée voire triplée contrairement aux injections contrôles. Les concentrations en fer sérique, en fer hépatique, furent diminuées par rapport au groupe contrôle. Dans la rate, les taux de fer étaient augmentés. Cependant, la réduction des concentrations en fer peut aboutir à une anémie.

- *Agonistes BMP* : il est maintenant démontré que BMP6 est le principal régulateur de la transcription d'hepcidine. Corradini *et al.* ont administré chez des souris $HFE^{-/-}$ du BMP6 exogène deux fois par jour pendant 10 jours. Une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'hepcidine est notée ainsi qu'une diminution du fer sérique et une moindre rétention de ce dernier dans la rate et l'intestin [132]. Cependant, au bout des 10 jours, aucune

diminution de la surcharge en fer au niveau du foie, cœur, pancréas ne fut observée probablement car ces souris étaient préalablement surchargées en fer. De plus, la durée du traitement était possiblement insuffisante.

- *Molécules activant la voie Stat/Smad* : la génistéine est une isoflavone connue qui serait un activateur de la transcription de l'hepcidine [133]. *In vitro*, elle favorise l'expression d'hepcidine par les voies Stat3 et BMP et non *via* les récepteurs aux œstrogènes, cibles de la génistéine. A ce jour, aucune étude n'a été réalisée chez un modèle murin.

VI.5.2 Iron Coli

En 2013, des étudiants du Génomipole d'Evry ont travaillé sur un projet baptisé « Iron Coli » pour un concours international en biologie synthétique. Ce projet avait pour but de trouver un traitement substitutif aux phlébotomies, aujourd'hui, seul traitement de l'hémochromatose, en trouvant un moyen de lutter contre l'absorption exagérée de fer au niveau intestinale. Pour cela, des gélules gastrorésistantes contenant des *E. Coli* génétiquement modifiées ont été mises au point. Cette gélule n'est pas un médicament, la base du projet est la recherche fondamentale (<http://2013.igerm.org/Team:Evry/Project>).

Un facteur de transcription a été utilisé chez *E. Coli*, il s'agit de la protéine FUR (Ferric uptake regulation) qui entraîne une régulation négative des gènes en aval. Les bactéries utilisent FUR pour stopper la production de sidérophores, chélateurs naturels du fer synthétisés lors du manque de fer dans le milieu. Au-delà d'une concentration en fer de 10^{-6} mol/L dans le milieu, FUR se lie à l'ion Fe^{2+} puis se dimérise ce qui déclenche l'activation de son mécanisme entraînant l'inhibition de la transcription de l'ARNm de RyhB impliqué dans la production de sidérophores. A l'inverse, en dessous de cette valeur, l'inhibition de la production de sidérophores par FUR est levée (Figure 8).

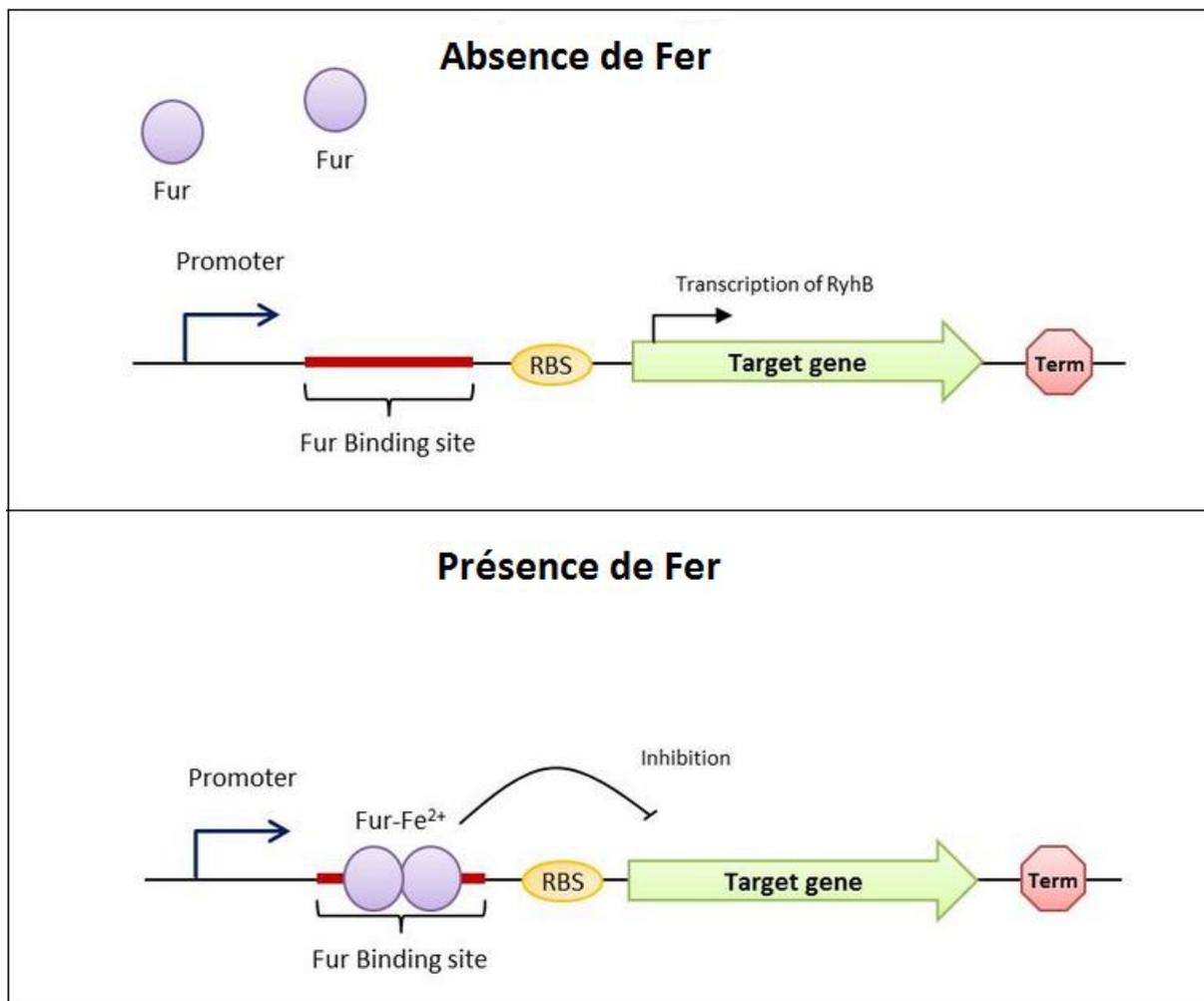


Figure 8 : Régulation du fer par le facteur de transcription FUR en absence et en présence de fer chez *E. Coli* (<http://2013.igerm.org/Team:Evry/Project>)

Dans le projet Iron Coli, le système senseur du Fer chez *E. Coli* a été associé à un système inverse pour induire la production des sidérophores lors d'un excès en Fer. Normalement, FUR se lie au fer et réprime la transcription des gènes cibles dont Ryhb impliqué dans la production de sidérophores (Figure 8). Le but était d'obtenir l'effet contraire d'où la construction d'un système moléculaire inverse pour activer l'expression de gènes en réponse au fer. **En l'absence de fer**, FUR n'est pas lié aux ions Fe²⁺ et la transcription de Ryhb est induite. Ryhb va se fixer sur son site cible au niveau du système moléculaire inverse et bloquer la synthèse des sidérophores (Figure 9). **En présence de fer**, FUR-Fe²⁺ inhibe la transcription de Ryhb ainsi le système moléculaire inverse est actif et la synthèse des sidérophores est activée (Figure 9).

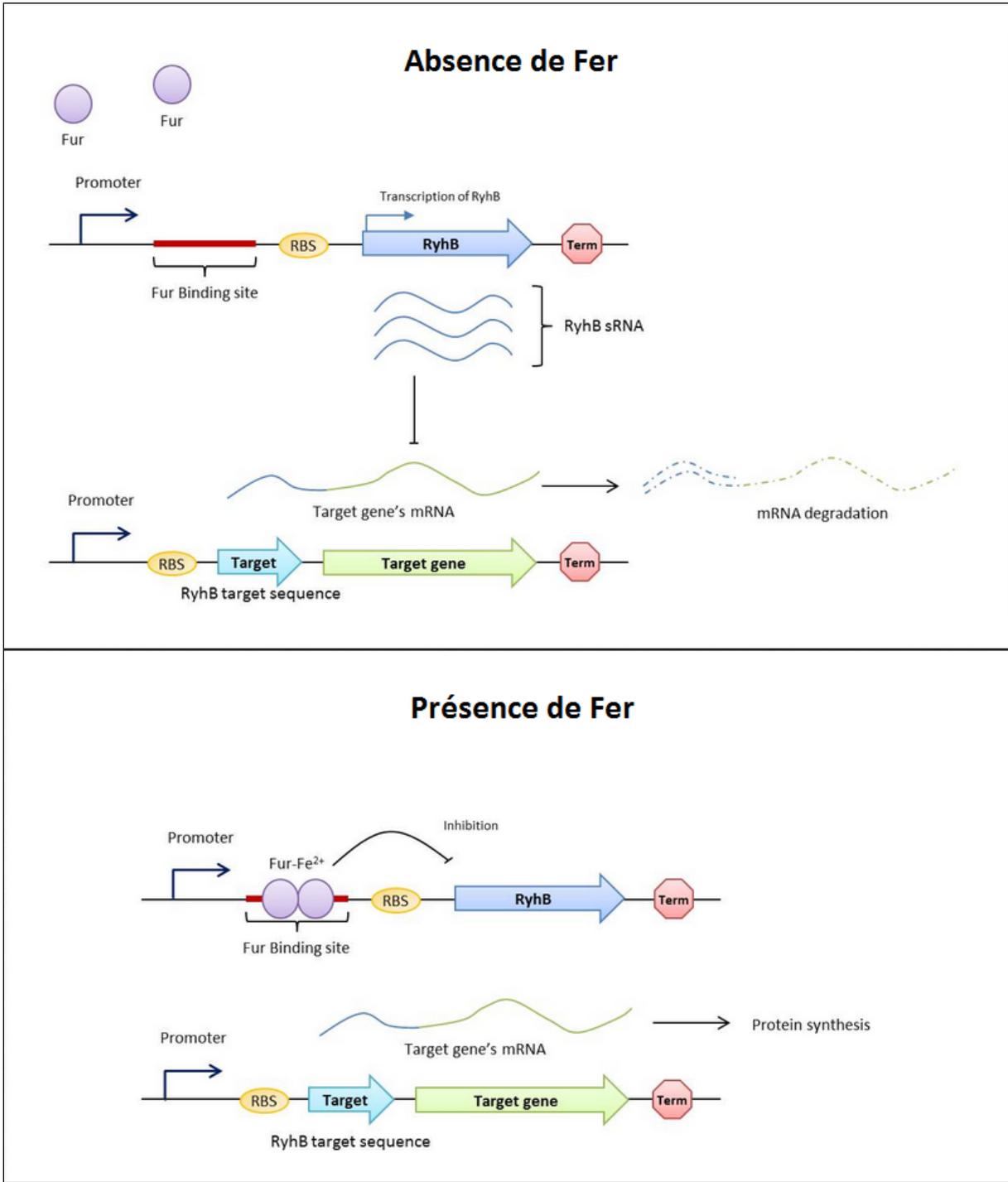


Figure 9 : Régulation du fer par le facteur de transcription FUR et l'ARN RhyB agissant comme un inverseur génétique (<http://2013.igem.org/Team:Evry/Project>)

La gélule résiste au pH acide de l'estomac et se dégrade au niveau intestinal afin de libérer les bactéries au niveau du duodénum. Dans un environnement riche en fer, ces bactéries génétiquement modifiées vont produire des sidérophores qui viendront séquestrer le fer.

Un groupe de 270 patients atteints d'hémochromatose a été interrogé par ces étudiants afin de donner une dimension clinique à leur étude. Ce questionnaire rapporte lors d'un séminaire sur cette pathologie qu'environ 75% des patients sont satisfaits de leur traitement actuel comportant des saignées. Cependant, plus de 40 % des sujets âgés de 36 à 60 ans seraient prêts à tester ce traitement dans sa phase clinique.

Les étudiants projettent de prospecter auprès de l'ANSM et des entreprises pharmaceutiques pour voir si un tel projet pourrait aboutir à l'élaboration d'un médicament.

VII. Etude sur l'éducation thérapeutique officinale appliquée pour l'hémochromatose

VII.1 Mise en place et objectifs de l'étude

Après avoir contacté la présidente de l'Association Hémochromatose France, j'ai pu rejoindre plusieurs groupes de patients atteints de la maladie sur un réseau social ; ceci m'a permis de diffuser largement les différents questionnaires en ligne sur deux mois. Le but de l'étude était d'évaluer l'éducation thérapeutique reçue à l'officine pour cette maladie.

J'ai donc proposé les deux questionnaires ci-dessous afin de mieux connaître le patient, sa pathologie et ses traitements (Questionnaire 1) et de pouvoir évaluer l'éducation thérapeutique de cette maladie dans le milieu officinal (Questionnaire 2). Ainsi, des questions ont porté sur : la maladie, les traitements, le bon usage des médicaments, les conseils nutritionnels, la prise en charge du patient.

Questionnaire 1 :

1. *Sexe*

Masculin *Féminin*

2. *Comment votre pathologie a-t-elle été découverte ?*

Dépistage *Analyse de routine* *Symptômes de l'hémochromatose*

3. *Quels sont les principaux symptômes que vous ressentez ?*

4. *Avez-vous un traitement contre l'arthrose et les poussées inflammatoires ?*
 Oui *Non*

5. *Avez-vous un traitement contre l'ostéoporose ?*
 Oui *Non*

6. *Avez-vous un traitement contre le diabète (oral et/ou insuline) ?*
 Oui *Non*

7. *Avez-vous un traitement contre les troubles endocriniens ?*
 Oui *Non*

8. *Avez un traitement contre les troubles cardiovasculaires (arythmie, tachycardie) ?*
 Oui *Non*

9. *Avez-vous ou déjà eu un traitement chélateur de fer ?*
 Oui *Non*

Questionnaire 2 :

1. *Votre pharmacien vous a-t-il informé et sensibilisé sur cette pathologie ?*
 Oui *Non*

2. *Votre pharmacien vous a-t-il aidé à comprendre la maladie et les traitements associés ?*
 Oui *Non*

3. *Insiste-t-il sur le suivi du traitement et le bon usage des médicaments ?*
 Oui *Non*

4. *Connaissez-vous les principaux effets indésirables des médicaments prescrits ?*
 Oui *Non*

5. *Vous informe-t-on à l'officine des médicaments compatibles ou non avec la maladie ?*
 Oui *Non*
6. *Les conseils nutritionnels en officine sont-ils suffisants d'après vous (diminution alcool et sucre rapide, proscrire vitamine C, pas de régime spécifique en fer, consommation accrue thé et fibres...) ?*
 Oui *Non*
7. *Votre pharmacien vous apprend-il les techniques particulières de prise de médicaments (comme injection insuline par exemple) ?*
 Oui *Non*
8. *Votre pharmacien vous aide-t-il à l'apprentissage et au suivi de l'auto-surveillance (si diabète par exemple) ?*
 Oui *Non*
9. *Avez-vous entendu parler des saignées à l'officine ?*
 Oui *Non*
10. *Votre pharmacien vous apporte t-il son soutien et son accompagnement dans la maladie ?*
 Oui *Non*
11. *Avez-vous déjà entendu parler du dépistage familial de l'hémochromatose à l'officine ?*
 Oui *Non*
12. *Votre pharmacien, vous a t-il parlé de l'association Hémochromatose France (AHF) ?*
 Oui *Non*
13. *Votre pharmacien vous informe-t-il sur les espoirs thérapeutiques pour cette maladie ?*
 Oui *Non*
14. *Existe-t-il un espace dédié à la communication avec le patient dans votre officine ?*
 Oui *Non*

15. Avez-vous des suggestions pour améliorer la prise en charge de l'hémochromatose à l'officine ?

VII.2 Résultats de l'étude

VII.2.1 Caractéristiques des patients

Un questionnaire a été réalisé chez 55 patients (36 femmes et 19 hommes), âgés entre 38 et 76 ans, souffrant d'hémochromatose, afin de mieux savoir comment la pathologie avait été découverte et quels étaient les principaux symptômes retrouvés chez ces patients.

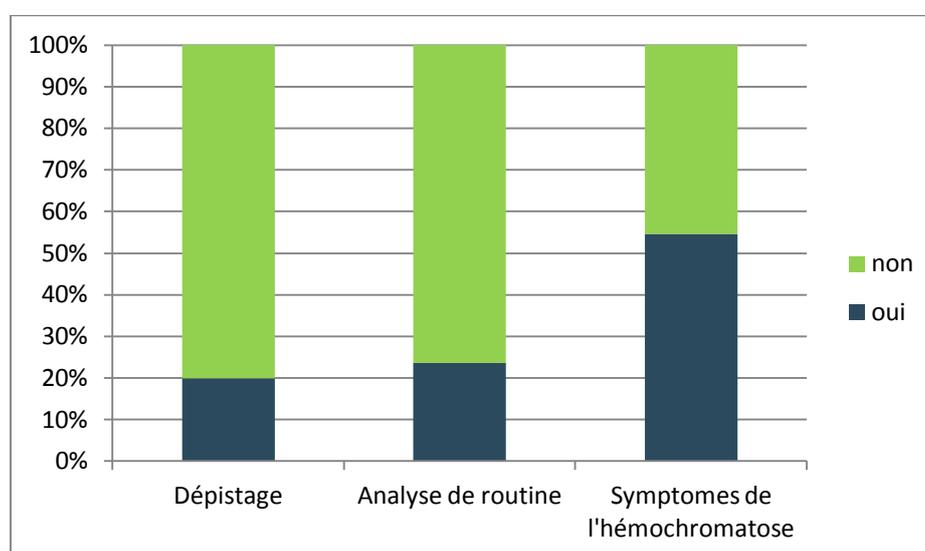


Figure 10 : Circonstance de la découverte de la maladie chez les 55 patients

Comme le montre la figure 10, c'est l'apparition de symptômes typiques de la maladie qui amènent à consulter pour plus de la moitié des patients interrogés.

Ensuite, pour environ un quart d'entre eux, les analyses sanguines de routine rapportant un bilan martial perturbé permettent d'orienter les médecins à prescrire un test pour rechercher la mutation HFE.

Enfin, le dépistage permet de détecter la maladie pour environ 20% des patients interrogés. Le dépistage familial est primordial pour cette pathologie qui reste longtemps silencieuse ; en effet, la maladie est encore trop souvent diagnostiquée au moment des symptômes. Le délai est souvent trop long entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic car cette pathologie, malgré sa fréquence, est encore peu connue dans le monde médical. Les

premiers symptômes, non spécifiques, sont rarement rattachés à une pathologie et un traitement symptomatique est alors prescrit.

Une introduction du dosage de la ferritinémie et du CST dans les bilans de santé semble être un bon moyen pour repérer les patients présentant une surcharge ferrique. Si ces paramètres sont augmentés, la proposition du test génétique HFE est alors possible. Une information et une sensibilisation auprès des professionnels de santé semblent indispensables.

Chez environ 85% des patients interrogés, une asthénie est retrouvée. Celle-ci est souvent décrite comme sévère, malgré un sommeil non perturbé, pouvant même entraîner des vertiges et des malaises. Cette fatigue importante est améliorée, selon les patients, par les phlébotomies régulières.

Pour 75 % d'entre eux, des douleurs articulaires pouvant être invalidantes sont rapportées. Elles touchent aussi bien les petites que les grosses articulations et ne sont pas améliorées par les saignées. La poignée de main douloureuse est un signe qu'il faut savoir reconnaître.

Bien que beaucoup moins fréquents, certains symptômes sont régulièrement retrouvés comme une intolérance au glucose ou un diabète, des douleurs hépatiques, une mélanodermie, un essoufflement, etc.

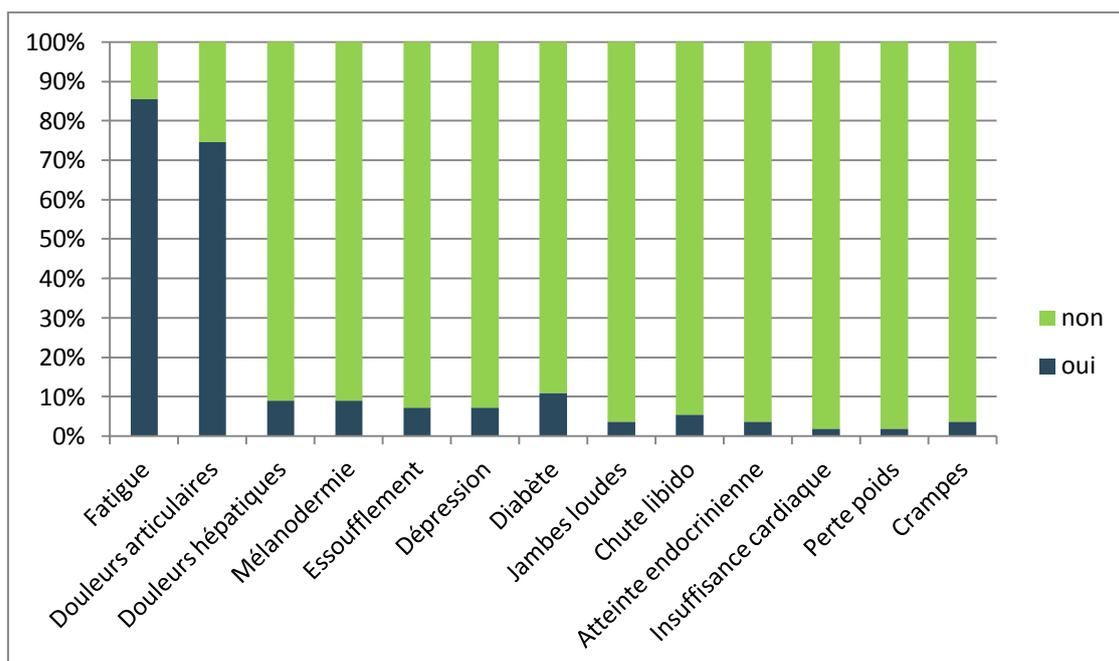


Figure 11 : Principaux symptômes chez les patients interrogés

Chez les 55 patients interrogés, comme le montre la figure 12 ci-dessous, presque 60% d'entre eux utilisent des antalgiques et/ou des anti-inflammatoires et environ 5% un traitement contre l'ostéoporose.

De plus, environ 15% des patients utilisaient un antidiabétique oral et/ou de l'insuline.

D'autres traitements sont également utilisés tels que des antiarythmiques, une supplémentation hormonale ou un chélateur de fer (DESFERAL®).

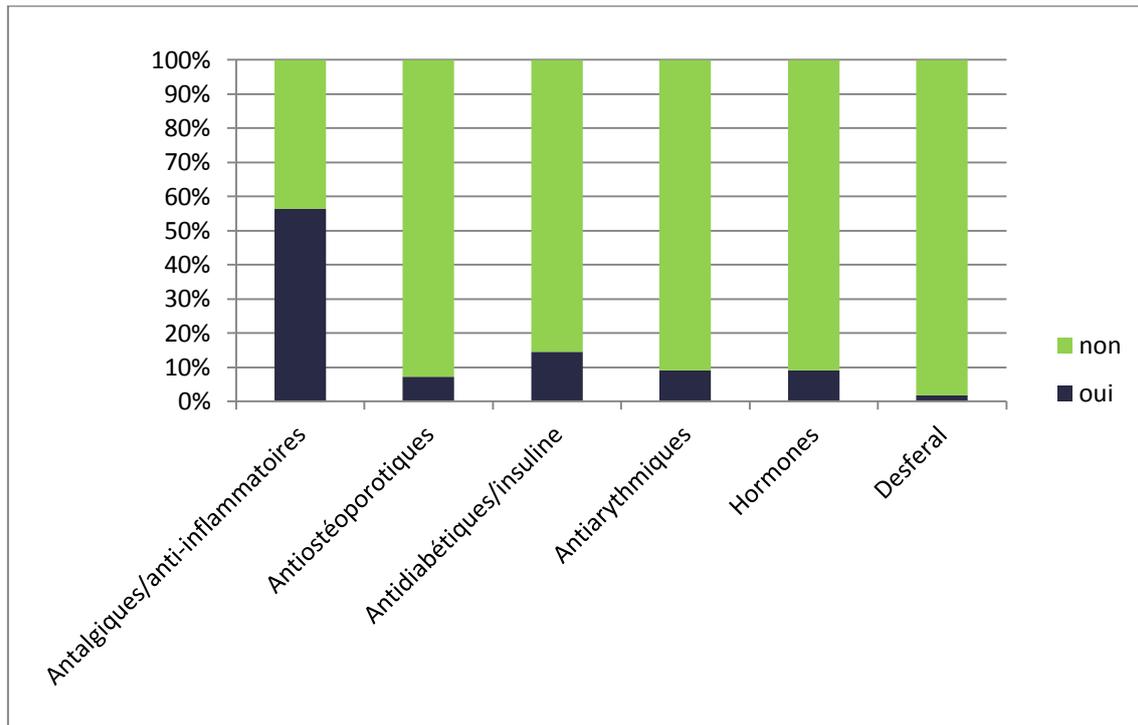


Figure 12 : Principaux médicaments utilisés chez les 55 patients

VII.2.2 Education thérapeutique officinale

Les résultats nous montrent ici que les personnes interrogées n'ont pas du tout été sensibilisées ni informées de la maladie à l'officine. De plus, très peu avaient entendu parler de l'association hémochromatose France.

Sur la thérapeutique, le patient souffrant d'hémochromatose reçoit très peu d'informations sur le bon usage des médicaments, les traitements associés et médicaments compatibles. Toutefois, 40% environ signalent la communication des effets indésirables des médicaments délivrés. Le dossier pharmaceutique est un outil à la dispensation et doit être proposé aux patients souffrant de pathologies chroniques.

Trop de patients voient le pharmacien comme quelqu'un de pressé, en effet, la communication ainsi que le soutien et l'accompagnement dans la maladie doivent être améliorés. Ceci reste essentiel dans notre métier, nous devons rester proches de nos patients. Seulement 5 % des patients interrogés savent qu'il existe un espace dédié à la communication à l'officine.

Environ 30 % des patients ont eu des conseils nutritionnels à l'officine pour limiter l'apport de fer.

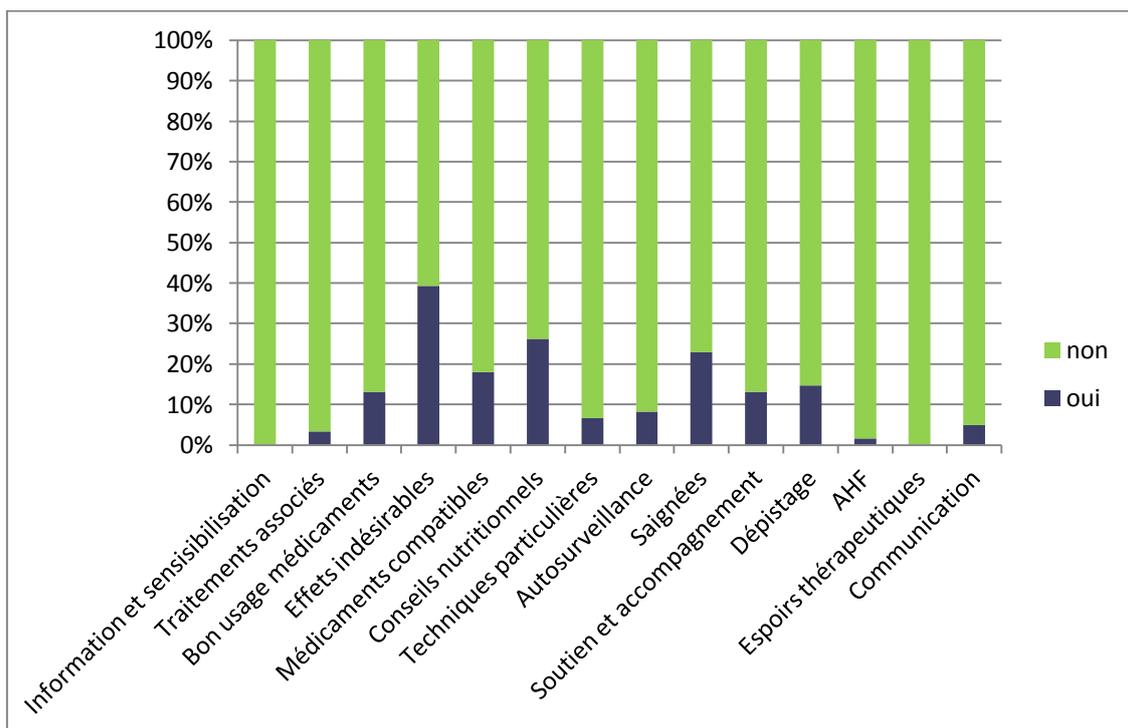


Figure 13 : Education thérapeutique à l'officine pour l'hémochromatose

Devant les résultats obtenus, nous avons souhaité évaluer le retour sur l'éducation thérapeutique officinale appliquée pour les patients diabétiques. Nous présentons ci-dessous les résultats obtenus.

VII.3 Résultats sur l'évaluation de l'éducation thérapeutique transmise aux patients atteints de diabète

Ci-dessous, le questionnaire posé aux patients atteints de diabète de type I ou II.

Sexe

Masculin *Féminin*

Quel âge avez-vous?

Quel type de diabète avez-vous ?

Votre pharmacien vous a t-il aidé à comprendre le diabète et ses traitements?

Oui *Non*

Votre pharmacien vous a t-il expliqué les modalités de prise des antidiabétiques (à jeun, ...) ?

Oui *Non*

Insiste t-il sur l'importance de l'auto-surveillance glycémique?

Oui *Non*

Connaissez-vous les effets indésirables du traitement par injection ou par voie orale?

Oui *Non*

Vous a t-il appris les techniques d'injection (si traitement par insuline)?

Oui *Non*

Votre pharmacien vous informe t-il des médicaments incompatibles avec le diabète?

Oui *Non*

Vous a t-il appris à reconnaître les signes d'hyper ou d'hypoglycémie?

Oui *Non*

Les conseils en pharmacie concernant le diabète sont ils suffisants ?

Oui *Non*

Avez-vous à l'officine de la documentation sur le diabète ?

Oui *Non*

Le pharmacien vous oriente il vers d'autres professionnels de santé si besoin (infirmiers, pédicures, médecins)?

Oui *Non*

Vous apporte t-il son soutien et son écoute ?

Oui *Non*

Connaissez-vous l'Association Française des Diabétiques?

Oui *Non*

Votre pharmacien vous a t-il parlé de l'Association Française des diabétiques?

Oui *Non*

VII.3.1 Caractéristiques des patients

Le questionnaire ci-dessus a également été diffusé sur un réseau social grâce à l'Association Française des diabétiques (AFD). Les personnes soumises à ces questions étaient au nombre de 100, dont 68 femmes et 32 hommes, âgés de 6 à 73 ans. Sur ces 100 sujets diabétiques, 39 présentaient un diabète de type 1 et 61 pour un diabète de type 2.

VII.3.2 Education thérapeutique officinale

Chez les 46 patients traités par insuline, seulement 12 ont été formés par le pharmacien pour l'injection et les conseils associés à cet acte restent incomplets.

L'étude réalisée montre que moins d'un patient sur deux a été informé des modalités de prise des antidiabétiques ainsi que des effets indésirables de ces médicaments. De plus, 65 % d'entre eux connaissent les médicaments incompatibles avec leur maladie grâce au conseil officinal.

Pour un peu plus de 55 % des patients, le pharmacien insiste sur l'importance du contrôle régulier de la glycémie à domicile afin de surveiller l'évolution de la pathologie. Pour environ 70 % ont été informés par l'équipe officinale des signes cliniques permettant de reconnaître un déséquilibre glycémique (hypo ou hyperglycémie).

Plus de 70 % des diabétiques ayant répondu à l'étude trouvent à l'officine soutien et accompagnement dans la maladie et sont orientés si nécessaire vers d'autres professionnels de santé pour une prise en charge optimale.

Seulement 35 % des patients qui ont participé à l'étude ont déjà eu à leur disposition à l'officine de la documentation concernant le diabète. La majorité des personnes connaissent l'existence de l'association française des diabétiques mais seulement 15 % d'entre elles ont été informées à l'officine.

Contrairement à l'hémochromatose, l'éducation thérapeutique pour le diabète est globalement meilleure mais des efforts restent à accomplir pour une prise en charge optimale du patient.

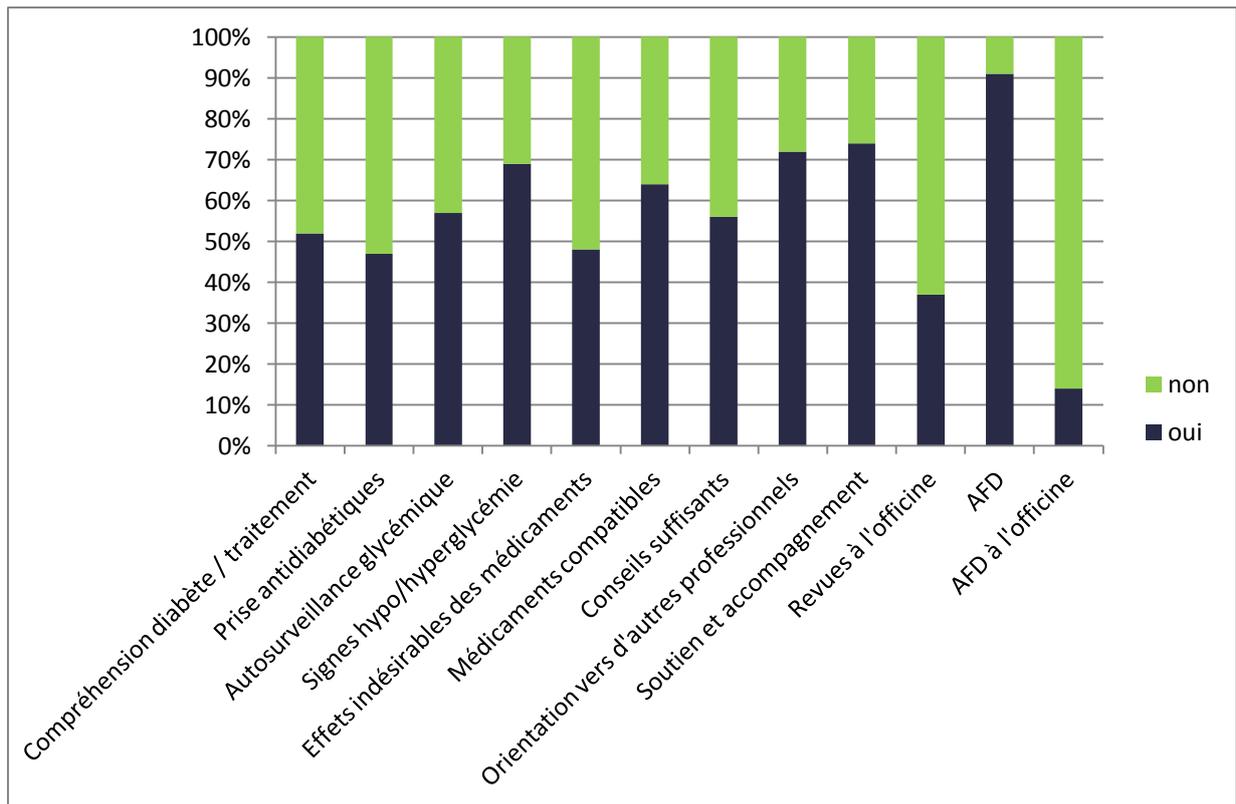


Figure 14 : Education thérapeutique à l'officine chez 100 patients diabétiques

VII.4 Discussion, conclusion

L'hémochromatose est une maladie génétique due à une absorption excessive du fer alimentaire au niveau du duodénum, dont la forme la plus commune est l'hémochromatose héréditaire associée à la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE. De part les signes cliniques très hétérogènes qu'elle engendre, la prise en charge va être multidisciplinaire et va donc impliquer de nombreux professionnels de santé (médecins généralistes et spécialistes, infirmiers, pharmaciens).

Malgré les progrès réalisés depuis quelques années, le diagnostic est encore trop tardif et donc souvent réalisé au moment des complications. Le dépistage est encore trop onéreux pour s'étendre à l'ensemble de la population.

Le traitement repose depuis de nombreuses années sur les saignées car il est bien toléré, très efficace et peu coûteux. Cependant, des espoirs existent grâce à des molécules qui vont mimer ou stimuler la production d'hépcidine. Le projet « Iron Coli » du génopole d'Evry peut aussi être intéressant à développer.

De part sa fréquence importante, il est nécessaire de sensibiliser la population et les professionnels de santé. Les patients viennent de plus en plus à la pharmacie pour être conseillés, informés avant de consulter leur médecin ; il faut être capable de repérer les personnes susceptibles d'être atteintes comme celles présentant un teint grisâtre ou ayant « une poignée de main douloureuse », il est donc nécessaire d'être à l'écoute, attentif aux informations apportées et ne pas hésiter à poser des questions sur les antécédents familiaux afin de les prendre en charge de la meilleure façon. Il n'est pas rare de voir arriver à l'officine des patients souffrant de fatigue chronique, de poussées d'arthrose. Le traitement symptomatique n'est pas toujours la solution ; en effet, les compléments alimentaires contenant de la vitamine C doivent être proscrits chez le patient hémochromatosique. En discutant avec des personnes touchées par cette maladie, certaines avaient pour prescription une supplémentation orale en fer pour leur fatigue chronique, avant la découverte de l'HH. Certes, le manque de fer est plus fréquent que l'excès, mais un bilan sanguin devrait être réalisé avec un bilan ferrique impliquant le CST d'où l'importance de sensibiliser les professionnels de santé.

Un travail très important reste à accomplir afin de faire connaître l'hémochromatose. Bien que les associations de malades d'hémochromatose organisent des campagnes de sensibilisation auprès du grand public, l'officine est un lieu très intéressant pour relayer les actions nationales de santé publique car le pharmacien est en contact permanent avec la population.

De plus, l'affichage ou la mise à disposition d'une plaquette dans les officines pourraient être un bon moyen pour faire connaître cette pathologie. Cette plaquette pourrait rappeler les principaux symptômes de l'hémochromatose afin d'interpeller les patients susceptibles d'être atteints, insister sur le dépistage et les conseils hygiéno-diététiques à respecter si hémochromatose il y a.

Une fois le diagnostic posé, le pharmacien va avoir un rôle important dans l'éducation thérapeutique du patient. Comme le montre notre étude, un travail important reste à accomplir pour une meilleure prise en charge du patient. Il va devoir donner ou rappeler les conseils hygiéno-diététiques qui sont primordiaux. Il faudra également proposer aux patients l'ouverture de son dossier pharmaceutique qui est un outil indispensable pour une prise en charge optimale.

Les spécialités contenant du fer, du sorbitol et/ou du fructose, de la vitamine C, de l'alcool devront être proscrites ainsi que les médicaments hépatotoxiques.

Le dépistage familial devra être conseillé pour prendre en charge rapidement un éventuel apparenté du premier ou du second degré.

Les kits de saignées pourront être fournis à l'officine et le pharmacien pourra participer à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) et donc être présent dans le projet de soin dans le cadre de la saignée à domicile.

Un rôle d'écoute, de soutien, d'informations en particulier sur les espoirs thérapeutiques est indispensable pour le patient et les proches. L'association est également un bon moyen pour le patient d'échanger avec d'autres sujets atteints de la même maladie, de partager des conseils, de mieux comprendre la pathologie et sa prise en charge.

Concernant le diabète, l'étude réalisée nous a permis de voir que les efforts importants réalisés dans l'éducation thérapeutique officinale se font ressentir auprès des patients

même si quelques points restent à améliorer. Cependant, pour l'hémochromatose, des outils doivent être mis à disposition de l'équipe officinale pour faire connaître cette pathologie afin d'en améliorer l'éducation thérapeutique. La médiatisation importante du diabète par rapport à d'autres anomalies du métabolisme explique également ces résultats. Des informations générales à l'officine sur les pathologies concernant les anomalies du métabolisme pourraient également être un bon moyen pour faire connaître au public des pathologies relativement fréquentes mais non médiatisées.

Chaque professionnel de santé a un rôle à jouer dans le dépistage et la prise en charge de la maladie.

Bibliographie

- [1] A Pietrangelo. (2010, Aug) Hereditary hemochromatosis : pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 139(2):393-408.
- [2] K.Y. Guggenheim. (1995) Chlorosis : the rise and disappearance of a nutritional disease. *J Nutr*. 125 : 1822-1825.
- [3] I.M. London. (1980) Iron and Heme : crucial carriers and catalysts. Wintrobe MM, ed. *Blood pure and eloquent*. 171-208.
- [4] V. Laufberger. (1937) "Sur la cristallisation de la ferritine".19, 1575-1582.
- [5] A Trousseau. (1865) Glycosurie, diabète sucré. *Clinique médicale de l'Hotel-Dieu*, 2nd edn, vol 2. 663-698.
- [6] M. Perls. (1867) Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. *Virchow's Arch Pathol Anat und Phsiol und Klin Med*. 39:42-48.
- [7] M. Troisier. (1871) Diabète sucré. 44:231-235.
- [8] V.C., Chauffard, A.M.E Hanot. (1882) Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Revue de Médecine*. 2:385-403.
- [9] F.D. Von Recklinghausen. (1889) Uber Heamochromatose. *Taggeblatt der (62) Versammlung deutscher Naturforscher and Aerzte in Heidelberg*. 324-325.
- [10] J. Sheldon. (1935) *Haemochromatosis*. Oxford University Press.
- [11] T., Savage, D.V., Bothwell, T.H. Alper. (1951) Radioiron studies in a case of haemochromatosis. *J Lab Clin Med*. 37:665-675.
- [12] D.W. Jr, Arrowsmith, W.R. Davis. (1950) The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. *J Lab Clin*. 36:814-815.
- [13] H.C., Nussbaumer, T., Rywlin, A. Plattner. (1951) Juvenile and familial

- hemochromatosis with endocrinomyocardiac syndrome. *Helv Med Acta.* 18:499-502.
- [14] R.A. MacDonald. (1961) Idiopathic hemochromatosis ; A variant of porta cirrhosis and idiopathic hemosiderosis. *Archiv Intern Med.* 107:606-616.
- [15] M., Pawlotsky, Y., Bourel, M., Faucher, R., Genetet, B. Simon. (1975) Idiopathic hemochromatosis associated with HLA 3 tissular antigen. *Nouv Presse Med.* 4:1432.
- [16] X.Y., Tomatsu, S., Fleming, R.E., Parkkila, S., Waheed, A., Jiang, J., Fei, Y., Brunt, E.M., Ruddy, D.A., Prass, C.E., Schatzman, R.C., O'Neill, R., Britton, R.S., Bacon, B.R., Sly, W.S. Zhou. (1998) HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95:2492-2497.
- [17] A., Montosi, G., Totaro, A., Garuti, C., Conte, D., Cassnelli, S., Fraquelli, M., Sardini, C., Vasta, F., Gasparini, P. Pietrangelo. (1999, Sep) Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N England J Med.* 341(10):725-732.
- [18] G., Donovan, A., Totaro, A., Garuti, C., Pignatti, E., Cassanelli, S., Trenor, C.C., Gasparini, P., Andrews, N.C., Pietrangelo, A. Montosi. (2001) Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SCL11A3) gene. *J Clin Invest.* 108:619-623.
- [19] H., Yang, R., Hiram, T., Vuong, P.T., Kawano, S., Gombart, A.F., Koeffler, H.P. Kawabata. (1999) Molecular cloning of transferrin receptor 2 ; a new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem.* 274:20826-20832.
- [20] C., Roetto, A., Cali, A., De Gobbi, M., Garozzo, G., Carella, M., Majorano, N., Totaro, A., Gasparini, P. Camaschella. (2000) The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat genet.* 25:14-15.
- [21] A., Neitz, S., Mägert, H.J., Schulz, A., Forssmann, W.G., Schulz-Knappe, P., Adermann, K. Krause. (2000, Sep) LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 480(2-3):147-150.

- [22] C.H., Valore, E.V., Warin, A.J., Ganz, T. Park. (2001, Mar) Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 276(11):7806-7810.
- [23] A., Papanikolaou, G., Politou, M., Alberti, F., Girelli, D., Christakis, J., Loukopoulos, D., Camashella, C. Roetto. (2003) Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet.* 33:21-22.
- [24] K.R., Frazer, D.M., Wilkins, S.J., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Crawford, D.H., Subramaniam, V.N., Powell, L.W., Anderson, G.J., Ramm, G.A. Bridle. (2003, Feb) Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 361(9358):669-673.
- [25] S.G., Kulaksiz, H., Herrmann, T., Riedel, H.D., Bentz, K., Valtkamp, C., Stremmel, W. Gehrke. (2003, Jul) Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis : evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. *Blood.* 102(1):371-376.
- [26] B. Jr., Corradini, E., Xia, Y., Faasse, S.A., Chen, S., Grgurevic, L., Knutson, M.D., Pietrangelo, A., Vukicevic, S., Lin, H.Y., Babitt, J.L. Andriopoulos. (2009, Apr) BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet.* 41(4):482-487.
- [27] D., Kautz, L., Darnaud, V., Canonne-Hergaux, F., Coppin, H., Roth, M.P. Meynard. (2009, Apr) Lack of the bone morphogenic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat Genet.* 41(4):478-481.
- [28] V., Lazzaro, M., Keller, F., Perren, A. Saglini. (2007, Sep) Detection of hereditary hemochromatosis. *3(123):1952-1957.*
- [29] E., Perez, A-S., Capron, D., Rochette, J. Cadet. (2005) Bases moléculaires des hémochromatoses génétiques. *Rev Med Int.* 174-176.
- [30] G., Guggenbuhl, P., Jouanolle, A-M., Loreal, O. Chalès. (2010) Les gènes des hémochromatoses. *Rev Rhum monographies.* 77:335-340.

- [31] M., Alexandre, A., Faucher, R., Genetet, B., Bourel, M. Simon. (1980) The genetics of hemochromatosis.
- [32] K.S., Ritter, B. Olsson. (1981) Idiopastisk hemokromatose. Tidsskrift for Den Norske Laegeforen. 29:101.
- [33] N., Sorensen, S.A. Milman. (1983) Idiopathic haemochromatosis. Was the ancestor a Danish Viking ? Ugeskr Laeger. 145:832-833.
- [34] Gruen, J.R. Raha-Chowdhury. (2000) Localization, allelic heterogeneity, and origin of the hemochromatosis gene. 75-90.
- [35] A.T., Pointon, J.J., Jouanolle, A.M., Rochette, J., Robson, K.J.H. Merryweather-Clarke. (2000) Geography of HFE C282Y and H63D mutations. Genet Test. 4:183-198.
- [36] J.N., Gnirke, A., Thomas, W., Tsuchihashi, Z., Ruddy, D.A., Basava, A., Dormishian, F., Domingo, R. Jr, Ellis, M.C., Fullan, A., Hinton, L.M., Jones, N.L., Kimmel, B.E., Kronmal, G.S., Lauer, P., Lee, V.K., Loeb, D.B., Mapa, F.A., et al. Feder. (1996) A novel MHC class-I-like gene is mutated in patients with hemochromatosis. Nat genet. 14:399-408.
- [37] B.R., Adams, P.C., Kowdley, K.V., Powell, L.W., Tavill, A.S. Bacon. (2011) Diagnosis and management of hemochromatosis : 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 54:328-343.
- [38] A. Pietrangelo. (2010) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 53:3–22.
- [39] E.M., Rossi, E., De Boer, W.B., Reed, W.D., Jeffrey, G.P. Lim. (2004, Dec) Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations.24(6):631-636.
- [40] A., Dixon, J.L., Ramm, G.A., Hewett, D.G., Anderson, G.J., Subramaniam, V.N., Dodemaide, J., Cavanaugh, J.A., Bassett, M.L., Powell, L.W. Walsh. (2006, Nov) The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 4(11):1403-1410.

- [41] L.C., Bertalli, N.A., Dalton, G.W., Osborne, N.J., Contantine, C.C., McLaren, C.E., English, D.R., Gertig, D.M., Delatycki, M.B., Nicoll, A.J., Southey, M.C., Hopper, J.L., Giles, G.G., Anderson, G.J., Olynyk, J.K., Powell, L.W., Allen K.J. Gurrin. (2009, Jul) HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis related morbidity. *Hepatology*. 50(1):94-101.
- [42] Y., David, V. Deugnier. (2001) Génétique et épidémiologie des hémochromatoses génétiques. *Médecine thérapeutique*. 7:346-9.
- [43] P.C., Reboussin, D.M., Barton, J.C., McLaren, C.E., Eckfeldt, J.H., McLaren, G.D., Dawkins, F.W., Acton, R.T., Harris, E.L., Gordeuk, V.R., Leiendecker-Foster, C., Speechly, M., Snively, B.M., Holup, J.L., Thomson, E., Sholinsky, P. Adams. (2005, Apr) Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N England J Med*. 352(17):1769-1778.
- [44] A., Lane, D.J. Lawen. (2013, Jun) Mammalian iron homeostasis in health and disease : uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal*. 18(18):2473-507
- [45] M. Ambroise. (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Editions TEC & DOC Paris 3ème édition. 152-299.
- [46] S.L., Krishnamurthy, D., Wessling-Resnick, M. Byrne. (2013) Pharmacology of iron transport. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 53:17-36.
- [47] P., Levi, S. Arosio. (2010, Aug) Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta*. 1800:783-792.
- [48] T., McClain, D.A. Creighton Mitchell. (2014) Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 14:488.
- [49] C.P., Shen, M., Eisenstein, R.S., Leibold, E.A. Anderson. (2012, Sep) Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1823(9):1468-1483.

- [50] S., Feki, M., Kaabachi, N. Omar. (2006, Nov-Dec) Iron metabolism, overview and recent insights. *Ann Biol Clin.* 64(6):523-34.
- [51] C., Llyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., Loréal, O. Pigeon. (2001, Mar) A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 276(11):7811-7819.
- [52] B., Pigeon, V., Inoue, Y., Inoue, J., Gonzales, F.J., Leroyer, P., Gilot, D., Boudjema, K., Guguen-Guillouzo, C., Brissot, P., Loréal, O., Llyin, G. Couselaud. (2002, Oct) C/EBP alpha regulates hepatic transcription of hepcidin, an antimicrobial peptide and regulator of iron metabolism. Cross-talk between C/EBP pathway and iron metabolism. *J Biol Chem.* 277(43):41163-41170.
- [53] G., Bennoun, M., Devaux, I., Beaumont, C., Grandchamp, B., Kahn, A., Vaulont, S. Nicolas. (2001, Jul) Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci.* 98(15):8780-8785.
- [54] G., Bennoun, M., Porteu, A., Mativet, S., Beaumont, C., Grandchamp, B., Sirito, M., Sawadogo, M., Kahn, A., Vaulont, S. Nicolas. (2002, Apr) Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci.* 99(7):4596-4601.
- [55] S., Haile, D.J. Abboud. (2000) A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 275:19906-19912.
- [56] A., Brownlie, A., Zhou, Y., Shepard, J., Pratt, S.J., Moynihan, J., Paw B.H., Drejer, A., Barut, B., Zapata, A., Law, T.C., Brugnara, C., Lux, S.E., Pinkus, G.S., Pinkus, J.L., Kingsley, P.D., Palis, J., Fleming, M.D., Andrew, N.C., Zon L.I. Donovan. (2000, Feb) Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature.* 403(6771):776-781.
- [57] A.T., Marciani, P., Rolfs, A., Brennan, K., Wehr, K., Barrow, D., Miret, S., Bomford, A., Peters, T.J., Farzaneh, F., Hediger, M.A., Hentze, M.W., Simpson, R.J. McKie. (2000, Feb) A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral

- transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*. 5(2):299-309.
- [58] E., Tuttle, M.S., Powelson, J., Vaughn, M.B., Donovan, A., Ward, D.M., Ganz, T., Kaplan, J., Nemeth. (2004, Dec) Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 306(5704):2090-2093.
- [59] E., Preza, G.C., Jung, C.L., Kaplan, J., Waring, A.J., Ganz, T., Nemeth. (2006, Jan) The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin : structure-function study. *Blood*. 107(1):328-333.
- [60] I., Ward, D.M., Langelier, C., Vaughn, M.B., Nemeth, E., Sundquist, W.I., Ganz, T., Musci, G., Kaplan, J. De Domenico. (2007, Jul) The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 18(7):2569-2578.
- [61] G., Chauvet, C., Viatte, L., Danan, J.L., Bigard, X., Devaux, I., Beaumont, C., Kahn, A., Vaulont, S. Nicolas. (2002, Oct) The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 110(7):1037-1044.
- [62] X., She, E., Gelbart, T., Truksa, J., Lee, P., Xia, Y., Khovananth, K., Mudd, S., Mann, N., Moresco, E.M., Beutler, E., Beutler, B. Du. (2008, May) The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*. 320(5879):1088-1092.
- [63] K.E., Heeney, M.M., Campagna, D.R., Aydinok, Y., Pearson, H.A., Hartman, K.R., Mayo, M.M., Samuel, S.M., Strouse, J.J., Markianos, K., Andrews, N.C., Fleming, M.D. Finberg. (2008, May) Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia. *Nat Genet*. 40(5):569-571.
- [64] E., Babitt, J.L., Lin, H.Y. Corradini. (2009) The RGM/DRAGON family of BMP co-receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 20:389-398.
- [65] G., Samuels, M.E., Ludwig, E.H., MacDonald, M.L., Franchini, P.L., Dubé, M.P., Andres, L., MacFarlane, J., Sakellaropoulos, N., Politou, M., Nemeth, E., Thompson, J., Risler, J.K., Zaborowska, C., Babakaiff, R., Radomski, C.C., et al. Papanikolaou. (2004, Jan) Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome1q-linked juvenile

- hemochromatosis. *Nat Genet.* 36(1):77-82.
- [66] R.H., Li, C., Xu, X., Zheng, Y., Xiao, C., Zervas, P., Cooperman, S., Eckhaus, M., Rouault, T., Mishra, L., Deng, C.X. Wang. (2005, Dec) A role of Smad4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab.* 2(6):399-409.
- [67] J.L., Huang, F.W., Wrightinf, D.M., Xia, Y., Sidis, Y., Samad, T.A., Campagna, J.A., Chung, R.T., Schneyer, A.L., Woolf, C.J., Andrews, N.C., Lin, H.Y. Babitt. (2006, May) Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvenil regulates hepcidin expression. *Nat Genet.* 38(5):531-539.
- [68] J.L., Huang, F.W., Xia, Y., Sidis, Y., Andrews, N.C, Lin, H.Y. Babitt. (2007, Jul) Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest.* 117(7):1933-1939.
- [69] K., Casanovas, G., Ragab, A., Breitkopf, K., Müller, A., Boutros, M., Dooley, S., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U. Mleczo-Sanecka. (2010, Apr) SMAD7 controls iron metabolism as a potent inhibitor of hepcidin expression. *Blood.* 115(13):2657-2665.
- [70] E., Garuti, C., Montosi, G., Ventura, P., Andriopoulos, B. Jr, Lin, H.Y., Pietrangelo, A., Babitt, J.L. Corradini. (2009, Oct) Bone morphogenetic protein signaling is impaired in an HFE knockout mouse model of hemochromatosis. *Gastroenterology.* 137(4):1489-1497.
- [71] L., Meynard, D., Bessin-Fournier, C., Darnaud, V., Al Saati, T., Coppin, H., Roth, M.P. Kautz. (2009, Sep) BMP/Smad signaling is not enhanced in Hfe-deficient mice despite increased Bmp6 expression. *Blood.* 114(12):2515-2520.
- [72] L., Goldberg, Y.P., Ganz, T. Lin. (2005) Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvenil. *Blood.* 106:2884-2889.
- [73] L., Pagani, A., Nai, A., De Domenico, I., Kaplan, J., Camaschella, C. Silvestri. (2008, Dec) The serine protease matriptase-2 inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvenil. *Cell Metab.* 8(6):502-511.

- [74] J.N., Penny, D.M., Irrinki, A., Lee, V.K., Lebrón, J.A., Watson, N., Tsuchihashi, Z., Sigal, E., Bjorkman, P.J., Schatzman, R.C. Feder. (1998, Feb) The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(4):1472-1477.
- [75] A. Pietrangelo. (2004, Jun) Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N England J Med*. 350(23):2383-2397.
- [76] K.A., Ahman, J.R., Migas, M.C., Waheed, A., Britton, R.S., Bacon, B.R., Sly, W.S., Fleming, R.E. Ahmad. (2002, Nov-Dec) Decreased liver hepcidin expression in the Hfe knockout mouse. *Blood Cells Mol Dis*. 29(3):361-366.
- [77] M., Kiss, J., Herrmann, T., Kessler, R., Stolte, J., Galy, B., Rathkolb, B., Wolf, E., Stremmel, W., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U. Vujic Spasic. (2007, May) Physiologic systemic iron metabolism in mice deficient for duodenal Hfe. *Blood*. 109:4511-4517.
- [78] M., Kiss, J., Herrmann, T., Galy, B., Martinache, S., Stolte, J., Gröne, H.J., Stremmel, W., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U. Vujic Spasic. (2008) HFE acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *Cell Metab*. 7:173-178.
- [79] R.E., Ahmann, J.R., Migas, M.C., Waheed, A., Koeffler, H.P., Kawabata, H., Britton, R.S., Bacon, R.S., Sly, W.S. Fleming. (2002, Aug) Targeted mutagenesis of the murine transferrin receptor-2 gene produces hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(16):10653-10658.
- [80] T., Andrews, N.C. Goswami. (2006) Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem*. 281:28494-28498.
- [81] P.J., Toran, P.T., Giannetti, A.M., Bjorkman, P.J., Andrews, N.C. Schmidt. (2008, Mar) The transferrin receptor modulates hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*. 7(3):205-214.
- [82] F.W., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Fleming, M.D., Andrews, N.C. Huang. (2005, Aug) A

- mouse model of juvenile hemochromatosis. *J Clin Invest.* 115(8):2187-2191.
- [83] V., Salie, R., Arber, S. Niederkofler. (2005, Aug) Hemojuvenil is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest.* 115:2180-2186.
- [84] L., Lesbordes-Brion, J.C., Lou, D.Q., Bennoun, M., Nicolas, G., Kahn, A., Canonne-Hergaux, F., Vaulont, S. Viatte. (2005, Jun) Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice. *Blood.* 105(12):4861-4864.
- [85] P., Guyader, D., Pigeon, C., Laine, F., Loreal, O. Brissot. (2001) Physiopathologie et diagnostic de l'hémochromatose. *Médecine thérapeutique.* 7:350-5.
- [86] B.K., Covey, C.J. Crowover. (2013, Feb) Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 87(3):183-190.
- [87] G., Guggenbuhl, P. Chalès. (2003) Quand et comment dépister une hémochromatose génétique ? *Rev Rhum.* 573-581.
- [88] S.M., Preston, B.L., Jewell, S.A., Barton, J.C., Edwards, C.Q., Adams, P.C., Yip, R. McDonnell. (1999, Jun) A survey of 2851 patients with hemochromatosis : symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 106(6):619-624.
- [89] E., Capron, D., Perez, A.S., Crepin, S.N., Arlot, S., Ducroix, J.P., Dautréaux, M., Fardellone, P., Leflon, P., Merryweather-Clarke, A.T., Livesey, K.J., Pointon, J.J, Rose, P., Harcourt, J, Emery, J., Sueur, J.M., Feyt, R., Robson, J., Rochette, J Cadet. (2003, Feb) A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med.* 253(2):217-224.
- [90] D.W., Aalbers, N., Elving, L.D., Bleijenberg, G., Swanink, C.M., Van Der Meer, J.W. Swinkels. (2002) Primary haemochromatosis : a missed cause of chronic fatigue syndrome? *Neth J Med.* 60:429-433.
- [91] D., Francois, S., Nove-Josserand, R., Durupt, S., Durieu, I., Morel, Y., Rousset, H. Vital Durand. (2004, Sep) Haemochromatosis screening in 120 patients complaining with

- persistant fatigue. Rev Med Interne. 25(9):623-628.
- [92] G., Grignolo, M.C., Buffrini, L., Monteforte, P. Rovetta. (2002) Prevalence of C282Y mutation in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthritis. Int J Tissue React. 24:105-109.
- [93] F., Ryan, E., Barrett, S., Crowe, J. Gleeson. (2004) Clinical expression of hemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. Eur J Gastroenterol Hepatol. 16:859-863.
- [94] P., Guyader, D., Loreal, O., Laine, F., Guillygomarc'h, A., Moirand, R., Deugnier, Y. Brissot. (200) Clinical aspects of hemochromatosis. Transfus Sci. 23 : 193-200.
- [95] J.P., Erlinger, S. Benhamou, *Maladie du foie et des voies biliaires - Broché.*: Medecine-Sciences, Flammarion, 3 janvier 2008. 64-65.
- [96] W. Berrebi, *Hépatologie Gastro-entérologie - Broché.*: Estem, 2006. p.183.
- [97] R.A., Bain, C., Siskind, V., Schofield, F.D., Webb, S., Axelsen, E.M., Halliday, J.W., Bassett, M.L., Powell, L.W. Bradbear. (1985, Jul) Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and over chronic nonalcoholic liver diseases. J Natl Cancer Inst. 75(1):81-4.
- [98] Y.M., Guyader, D., Crantock, L., Lopez, J.M., Turlin, B., Yaouanq, J., Jouanolle, H., Campion, J.P., Launois, B., Halliday, J.W., et al. Deugnier. (1993, Jan) Primary liver cancer in genetic hemochromatosis : a clinical, pathological and pathogenic study of 54 cases. Gastroenterology. 104(1):228-34.
- [99] S., Mandelli, C., Piperno, A., Cesana, B., Francanzani, A.L., Fraquelli, M., Bianchi, P.A., Fiorelli, G., Conte, D. Fargion. (1992, Apr) Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. Hepatology. 15(4):655-9.
- [100] L., Francanzani, A.L., Rossi, V., Rampini, C., Pulixi, E., Varenna, M., Fargion, S., Sinigaglia, L. Valenti. (2008, Jan) The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly

- associated with iron overload. *J Rheumatol.* 35(1):153-8.
- [101] R., Harth, M., Kertesz, A., Bell, D. Faraawi. (1993) Arthritis in haemochromatosis. *J Rheumatol.* 20:448-52.
- [102] L., Fargion, S., Fracanzani, A.L., Binelli, L., Battafarano, N., Varenna, M., Piperno, A., Fiorelli, G. Sinigaglia. (1997, Sep) Bone and joint involment in genetic haemochromatosis : role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol.* 24(9):1809-13.
- [103] T., Stiel, D., Posen, S. Diamond. (1989) Osteoporosis in hemochromatosis. Iron excess. Gonadal deficiency or other factors? *Ann Med Int.* 110:430-36.
- [104] E.D. Weinberg. (2006) Iron loading : a risk factor for osteoporosis. *Biometals.* 19:633-5.
- [105] P., Deugnier, Y., Boisdet, J.F., Rolland, Y., Perdriger, A., Pawlotsky, Y., Chalès, G. Guggenbuhl. (2005, Dec) Bone mineral density in men with haemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporosis Int.* 16(12):1809-14.
- [106] M., Finucane, F.M., Brennan, A.M., Norris, S., Pacini, G., Nolan, J.J. Hatunic. (2010, Mar) Effect of iron overload on glucose metabolism in patients with hereditary hemochromatosis. *Metabolism.* 59(3):380-4.
- [107] D.A., Abraham, D., Rogers, J., Brady, R., Gault, P., Ajioka, R., Kushner, J.P. McClain. (2006, Jul) High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia.* 49(7):1661-9.
- [108] E.P., McDermott, J.H., Murphy, M.S., Sen, S., Walsh, C.H. O'Sullivan. (2008, Sep) Declining prevalence of diabetes mellitus in hereditary haemochromatosis the result of earlier diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 81(3):316-20.
- [109] A., Voutilainen, S., Virtanen, J.K., Mursu, J., Tuomainen, T.P. Aregbesola. (2013, Jul) Body iron stores and the risk of type 2 diabetes in middle-aged men. *Eur J Endocrinol.* 169(2):247-53.

- [110] M., Endo, H., Hagiwara, S., Miwa, A., Noda, M. Kishimoto. (2010) Immunohistochemical findings in the pancreatic islets of a patient with transfusional iron overload and diabetes : case report. *J Med Invest.* 57:345-9.
- [111] R.C., Jouihan, H.A., Ajioka, R.S., Hazel, M.W., Jones, D.L., Kushmer, J.P., McClain, D.A. Cooksey. (2004, Nov) Oxidative stress, beta-cells apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology.* 145(11):5305-12.
- [112] H.A., Cobine, P.A., Cooksey, R.C., Hoagland, E.A., Boudina, S., Abel, E.D., Winge, D.R., McClain, D.R. Jouihan. (2008, Mar-Apr) Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis. *Mol Med.* 14(3-4):98-108.
- [113] J.M., Lopez-Bermejo, A., Ricart, W. Fernandez-Real. (2002) Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 51:2348-54.
- [114] N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., Eto, K., Yamashita, T., Kamon, J., Satoh, H., Yano, W., Froguel, P., Nagai, R., Kimura, S., Kadowaki, T., Noda, T. Kubota. (2002, Jul) Disruption of adipopectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 277(29):25863-6.
- [115] J.S., Gao, Y., Simcox, J.A., Huang, J., Thorup, D., Jones, D., Cooksey, R.C., Gabrielsen, D., Adams, T.D., Hunt, S.C., Hopkins, P.N., Cefalu, W.T., McClain, D.A. Gabrielsen. (2012, Oct) Adipocytes iron regulates adipopectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 122(10):3529-40.
- [116] B., Globocnik Petrovic, M., Makuc, J., Hawlina, M., Petrovic, D. Peterlin. (2003) A hemochromatosis-causing mutation C282Y is a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *J Hum Genet.* 48:646-9.
- [117] R., Novials, A., Sanchez, M., Villa, M., Ingelmo, M., Recasens, M., Ascaso, C., Bruguera, M., Gomis, R. Oliva. (2004, Jul) The HFE gene is associated to an earlier age of onset and to the presence of diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2. *Endocrine.*

24(2):111-4.

- [118] V. Kerlan. (2008) Diabète et hémochromatose. *Med Mal Metab.*
- [119] J.H., Walsh, C.H. McDermott. (2005) Hypogonadism in Hereditary Hemochromatosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 90:2451-2455.
- [120] U., Preu, E., Tuschy, U., Senf, L., Herre, K. Schmidt. (1984, Apr) Idiopathic hemochromatosis - diagnosis and therapy. *39(8):152-60.*
- [121] A., Child, J., Perloff, J., Figueora, W., Schelbert, H., Engel, T. Dabestani. (1988) Cardiac abnormalities in primary hemochromatosis. *Ann NY Acad Med.* 526:234-44.
- [122] C., Fischer, R., Sonnenberg, A., Stremmel, W., Trampisch, H.J., Strohmeyer, G. Niederau. (1985) Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 313:1256-62.
- [123] P., Brissot, P., Powell, L.W. Adams. (2000) EASL international consensus conference on haemochromatosis. *J Hepatol.* 33:485-504.
- [124] J.C. Barton. (2007) Chelation therapy for iron overload. *Curr Gastroenterol Rep.* 9:74-82.
- [125] J.B. Porter. (2009) Optimizing iron chelation strategies in beta-thalassaemia major. *Blood Rev.* 23 Suppl 1:S3-S7.
- [126] J.J., Krzyzanski, W., Wang, Y.M., Li, H., Rose, M.J., Ma, M., Wu, Y., Hinkie, B., Perez-Ruixo, J.J. Xiao. (2010) Pharmacokinetics of anti-hepcidin monoclonal antibody Ab 12B9m and hepcidin in cynomolgus monkeys. *AAPS.* 12:646-57.
- [127] G.C., Ruchalaa, P., Pinon, R., Ramos, E., Quiao, B., Peralta, M.A., Sharma, S., Waring, A., Ganz, T., Nemeth, E. Preza. (2011, Dec) Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. *J Clin Invest.* 121(12):4880-8.

- [128] E., Ruchala, P., Goodnough, J.B., Kautz, L., Preza, G.C., Nemeth, E., Ganz, T. Ramos. (2012, Nov) Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood*. 119:5021-9.
- [129] A., Pagani, A., Mandelli, G., Lidonnici, M.R., Silvestri, L., Ferrari, G., Camaschella, C. Nai. (2012, May) Deletion of Tmprss6 attenuates the phenotype in a mouse model of beta-thalassemia. *Blood*. 119(21):5021-9.
- [130] S., Casu, C., Gardenghi, S., Booten, S., Aghajan, M., Peralta, R. Guo. (2013, Apr) Reducing Tmprss6 ameliorates hemochromatosis and beta-thalassemia in mice. *J Clin Invest*. 123(4):1531-41.
- [131] P.J., Toudjarska, I., Sendamarai, A.K., Racie, T., Milstein, S., Bettencourt, B.R., Hettinger, J., Bumcrot, D., Fleming, M.D. Schmidt. (2013, Feb) An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe ^{-/-} mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia. *Blood*. 121(7):1200-8.
- [132] E., Schmidt, P.J., Meynard, D., Garuti, C., Montosi, G., Chen, S., Vukicevic, S., Pietrangelo, A., Lin, H.Y., Babitt, J.L. Corradini. (2010, Nov) BMP6 treatment compensates for the molecular defect and ameliorates hemochromatosis in HFE knockout mice. *Gastroenterology*. 139(9):1721-9.
- [133] A.W., Nguyen, N.H., Gibert, Y., Motola, S., Buckett, P., Wessling-Resnick, M., Fraenkel, E., Fraenkel, P.G. Zhen. (2013, Oct) The small molecule genistein increases hepcidin expression in human hepatocytes. *Hepatology*. 58(4):1315-25.

Serment de Galien

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.

Résumé

L'hémochromatose, maladie génétique liée à une anomalie du métabolisme du fer, entraîne son accumulation dans les différents tissus de l'organisme. Il existe plusieurs types d'hémochromatose mais la plus fréquente correspond à celle touchant le gène codant pour la protéine HFE connue sous le nom d'hémochromatose héréditaire. C'est une pathologie très fréquente car elle touche environ une personne sur 300 en France. Le déficit en hepcidine est la cause principale de cette anomalie métabolique.

Les symptômes sont très variables d'un patient à un autre et non spécifiques. Très souvent, les premiers signes sont une asthénie persistante, des douleurs articulaires avec le signe de « la poignée de main douloureuse », des troubles sexuels avec diminution de la *libido* ainsi que des signes cardiovasculaires tels que des essoufflements pour un effort minime ou des extrasystoles. Un diagnostic tardif peut faire apparaître des complications importantes comme des troubles ostéo-articulaires, des troubles endocriniens avec un diabète et un hypogonadisme, une mélanodermie, une insuffisance cardiaque, des troubles hépatiques pouvant aboutir à une cirrhose voire au carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic, souvent tardif, en raison de la symptomatologie aspécifique, comprend le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine. La confirmation est réalisée par la recherche de la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE grâce à un test génétique. Une fois le diagnostic posé, le dépistage doit être proposé aux apparentés du probant pour la prise en charge optimale d'éventuels cas.

Les phlébotomies constituent encore de nos jours le traitement de 1^{ère} intention, elles peuvent même être réalisées à domicile pour améliorer l'observance et le confort du patient. Des espoirs thérapeutiques se développent avec des agents mimant les fonctions de l'hepcidine ou stimulant sa production. Le projet « Iron coli » réalisé par les étudiants du génopole d'Evry pourrait constituer un traitement d'avenir.

Notre étude sur l'évaluation de l'éducation thérapeutique officinale dans l'hémochromatose montre de nombreuses faiblesses qui peuvent être corrigées pour atteindre un retour aussi positif que celui observé dans le diabète. L'information, l'écoute du patient, la bonne formation de l'équipe officinale ne pourra qu'améliorer la prise en charge des patients atteints de cette maladie. Le pharmacien d'officine, de par sa proximité avec la population, peut devenir un acteur privilégié pour le dépistage et pour l'éducation thérapeutique de l'hémochromatose.

Mots clefs : hémochromatose héréditaire, dépistage, saignées, hepcidine, éducation thérapeutique.