

Le Fer

Des bases moléculaires à l'exploration de son métabolisme Place du BM dans l'aide à la prescription et l'interprétation du bilan martial

Isabelle AIMONE-GASTIN

Laboratoire de Biochimie-BM-Nutrition - CHRU de Nancy
U954 - Faculté de Médecine de Nancy - Université de Lorraine

i.gastin@chru-nancy.fr

Le paradoxe du Fer

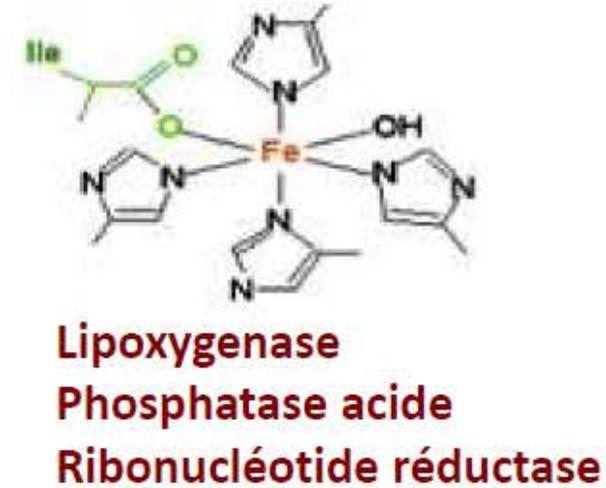
Le Fer, indispensable à la vie *et* potentiellement toxique

- Réactions métaboliques oxydatives:

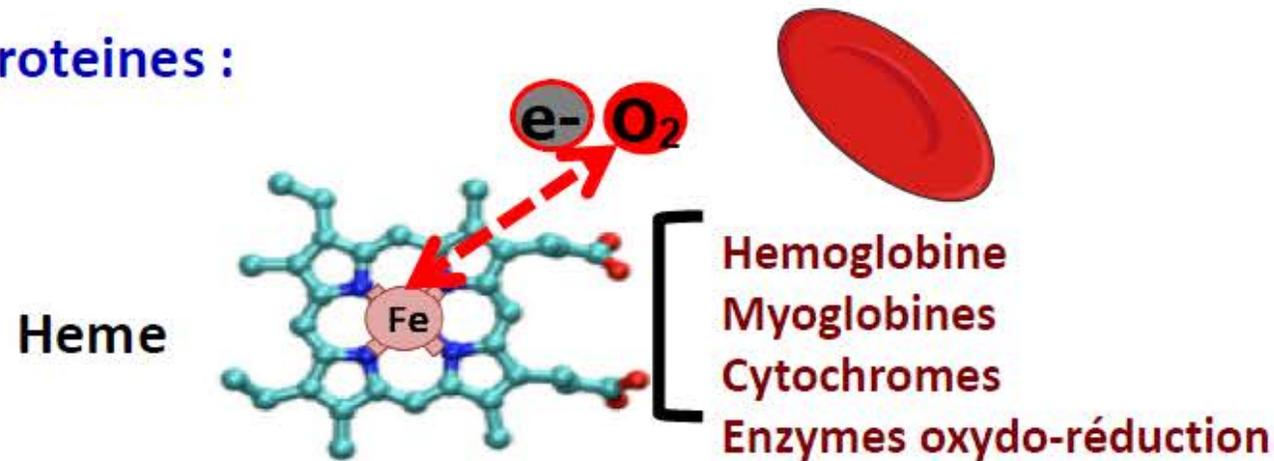
Centres fer/soufre



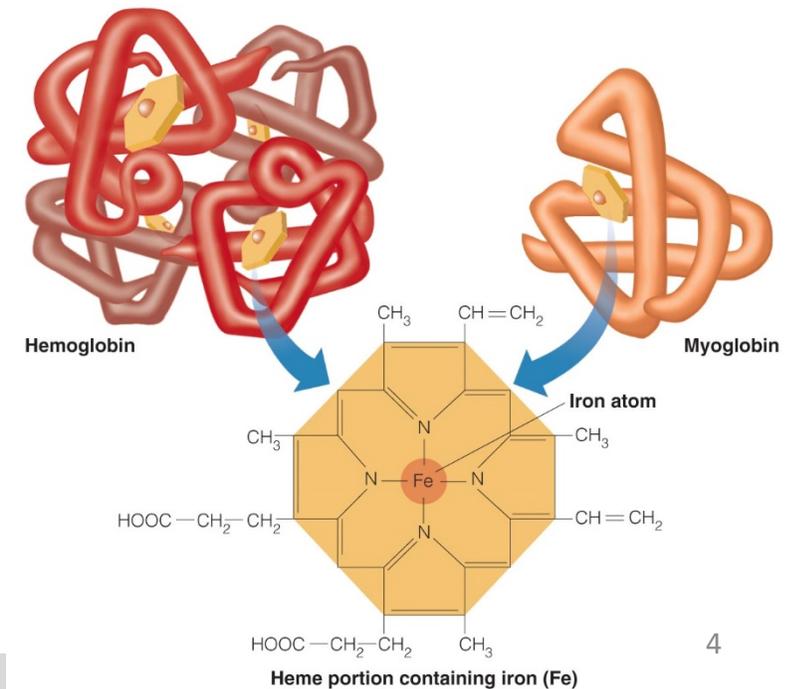
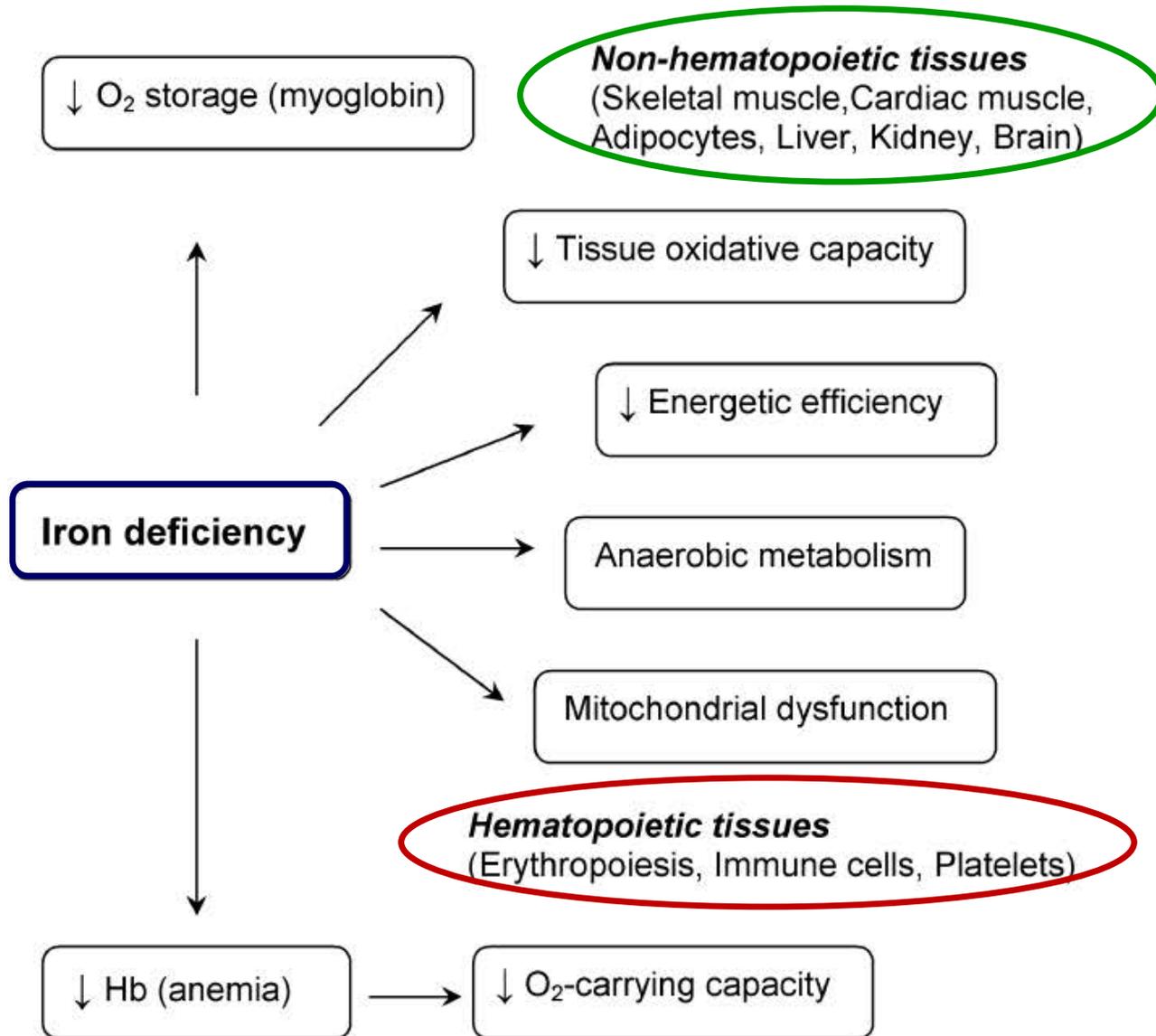
Fer cofacteur



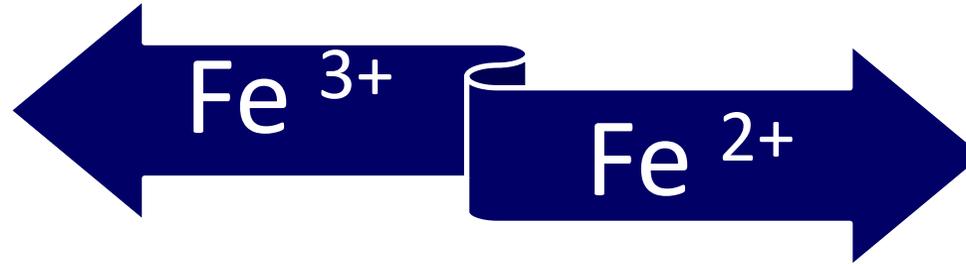
- Hemoprotéines :



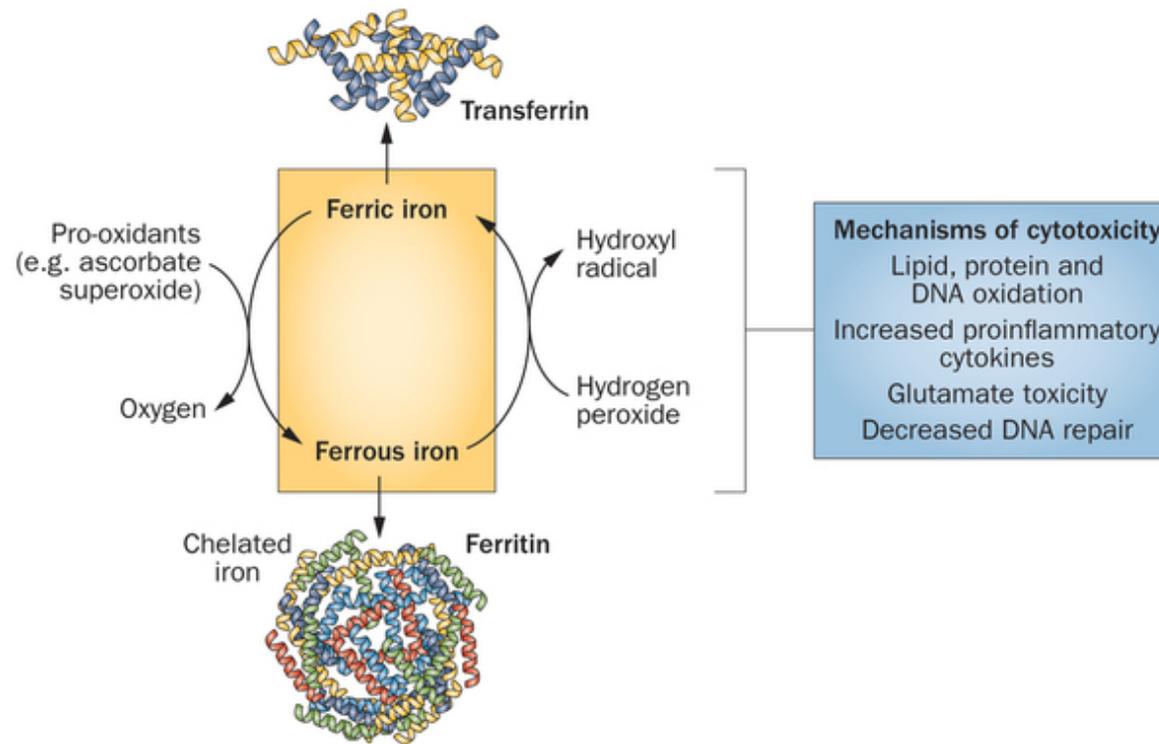
Le Fer, indispensable à la vie *et* potentiellement toxique



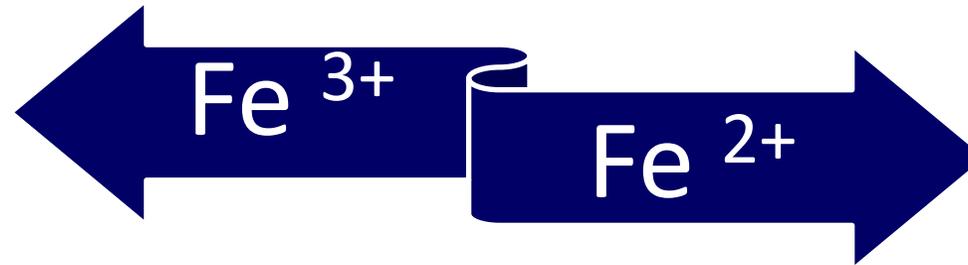
Le Fer, indispensable à la vie et potentiellement toxique



- Fer ferrique insoluble
- Lié à des protéines de transport (Tf) +++
- Fer ferreux soluble et toxique ++++
- Production RLO via réaction de Fenton



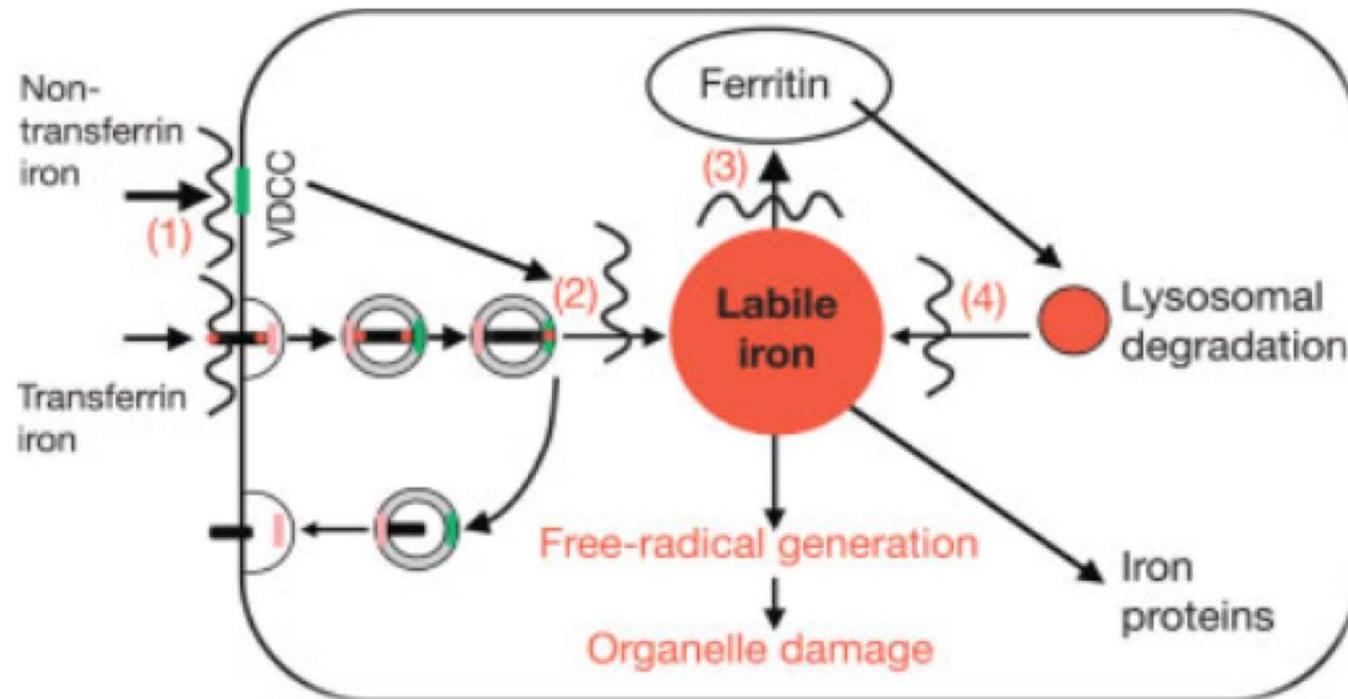
Le Fer, indispensable à la vie et potentiellement toxique



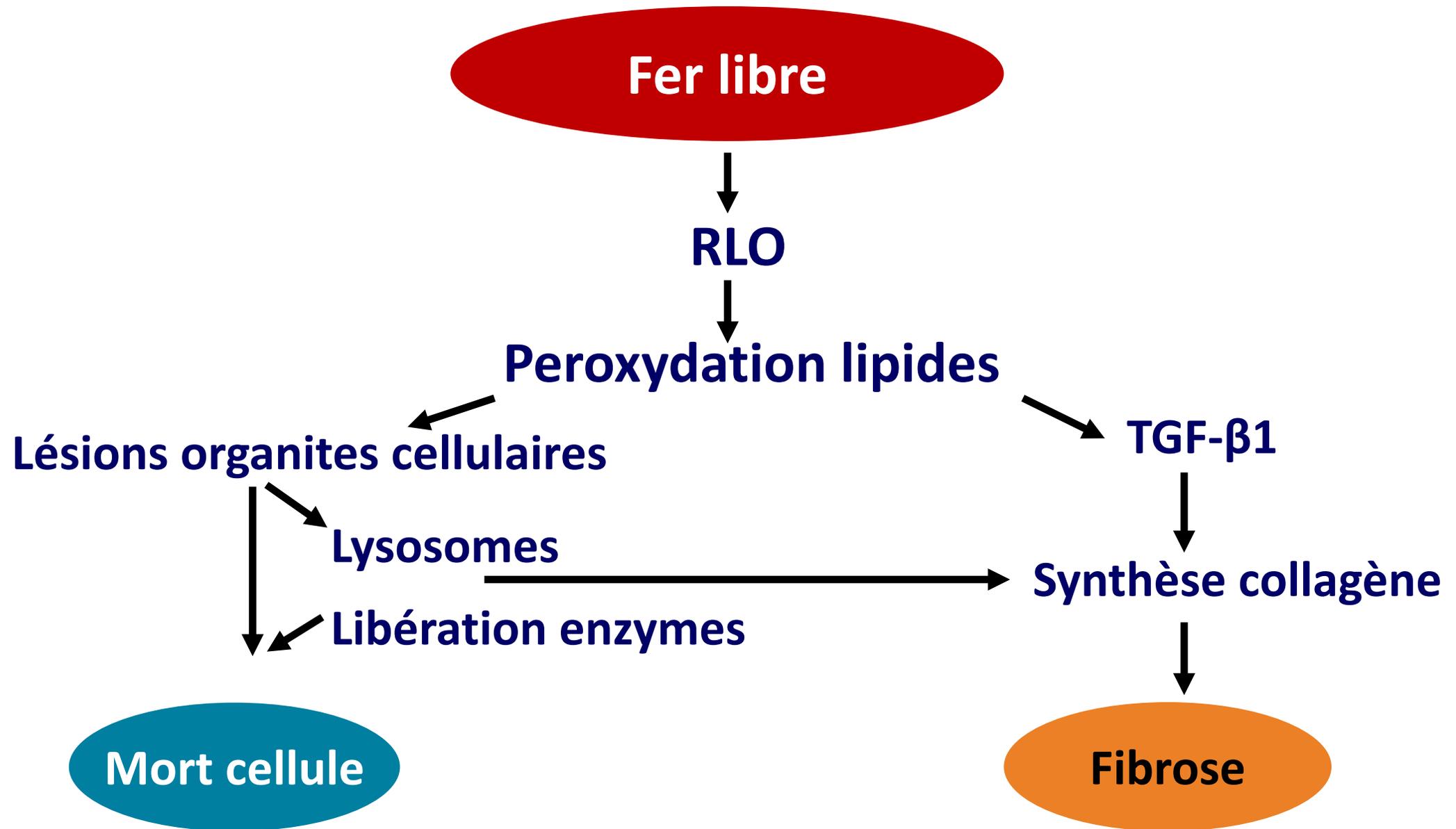
- Fer ferrique insoluble
- Lié à des protéines de transport (Tf) +++
- Fer ferreux soluble et toxique ++++
- Production RLO via réaction de Fenton

Transport non
régulé du Fer

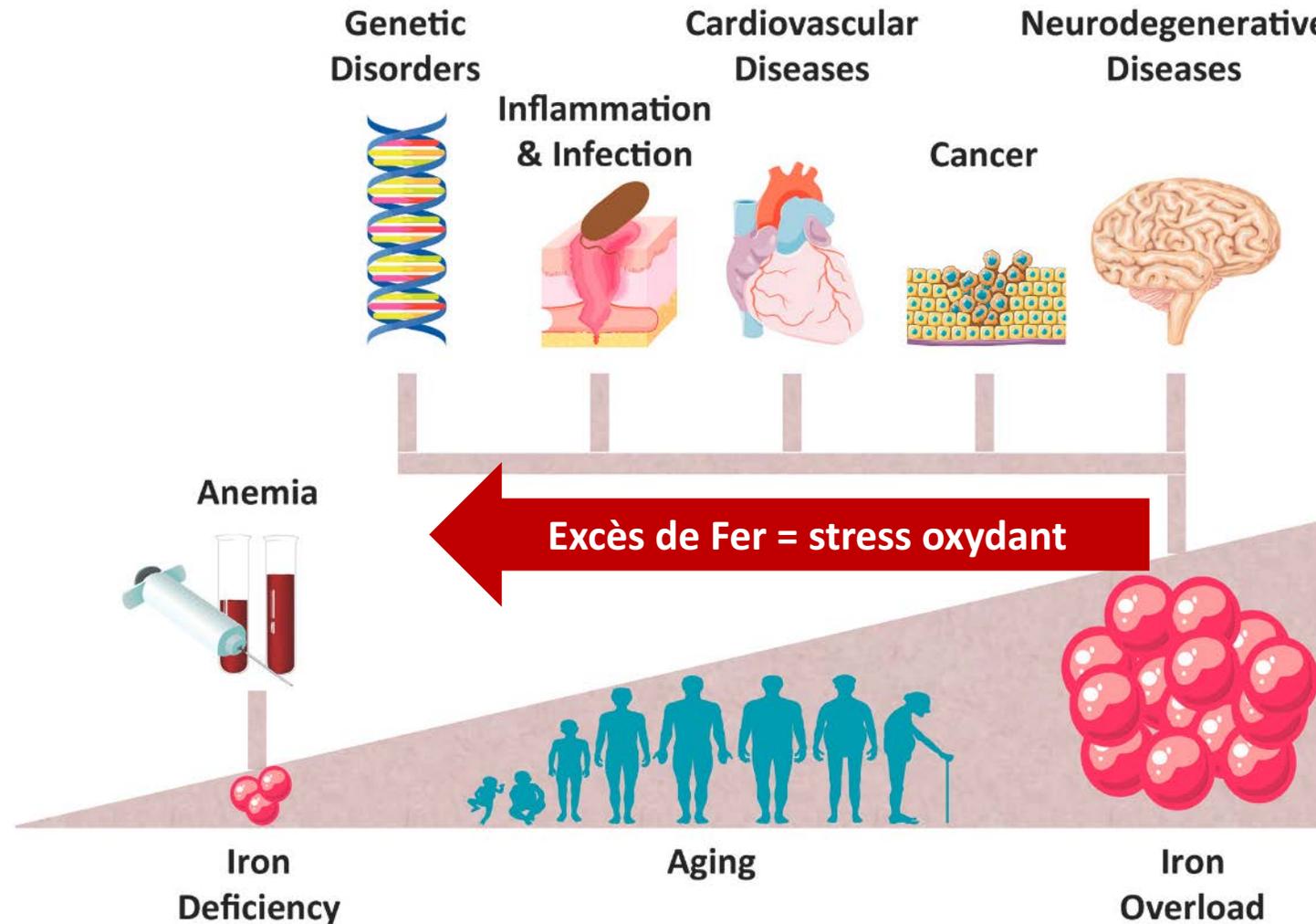
Transport
régulé du Fer



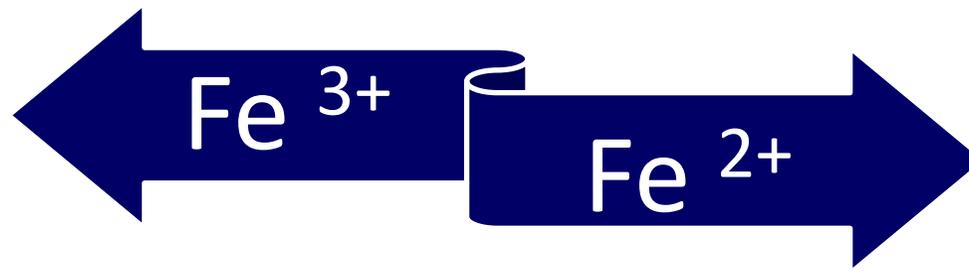
Le Fer, indispensable à la vie et potentiellement toxique



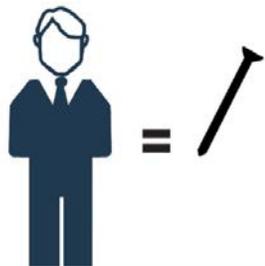
Le Fer, indispensable à la vie et potentiellement toxique



→ Métabolisme finement régulé mettant en œuvre de nombreuses protéines de transport ou stockage



Métabolisme du fer = équilibre parfait !



Fer = 2,5-4 g

Entrées = Sorties \approx 1-2 mg/jour

Le Fer, un oligo-élément apporté par l'alimentation

Absorption intestinale Fer héminique >>> Fer non héminique

Aliments	Teneur en fer mg/100 g
Boudin	20-22 mg
Foies de volaille et d'agneau	10-15 mg
Agneau, bœuf, cheval , canard	2-4 mg
Poissons, fruits de mer, œuf dur, dinde, veau, porc, jambon	1-2 mg
Germes de blé, pistache, soja	6-10 mg
Lentilles, pois chiches, haricots secs, épinards	2-4 mg
Pain, petits pois, haricots verts	1-2 mg

Fer majoritairement
héminique

Coeff.
Absorb.
= 25 %

Fer non
héminique

Coeff.
Absorb.
= 5-10 %

Sources alimentaires de fer (bases de données Ciqual 2008).

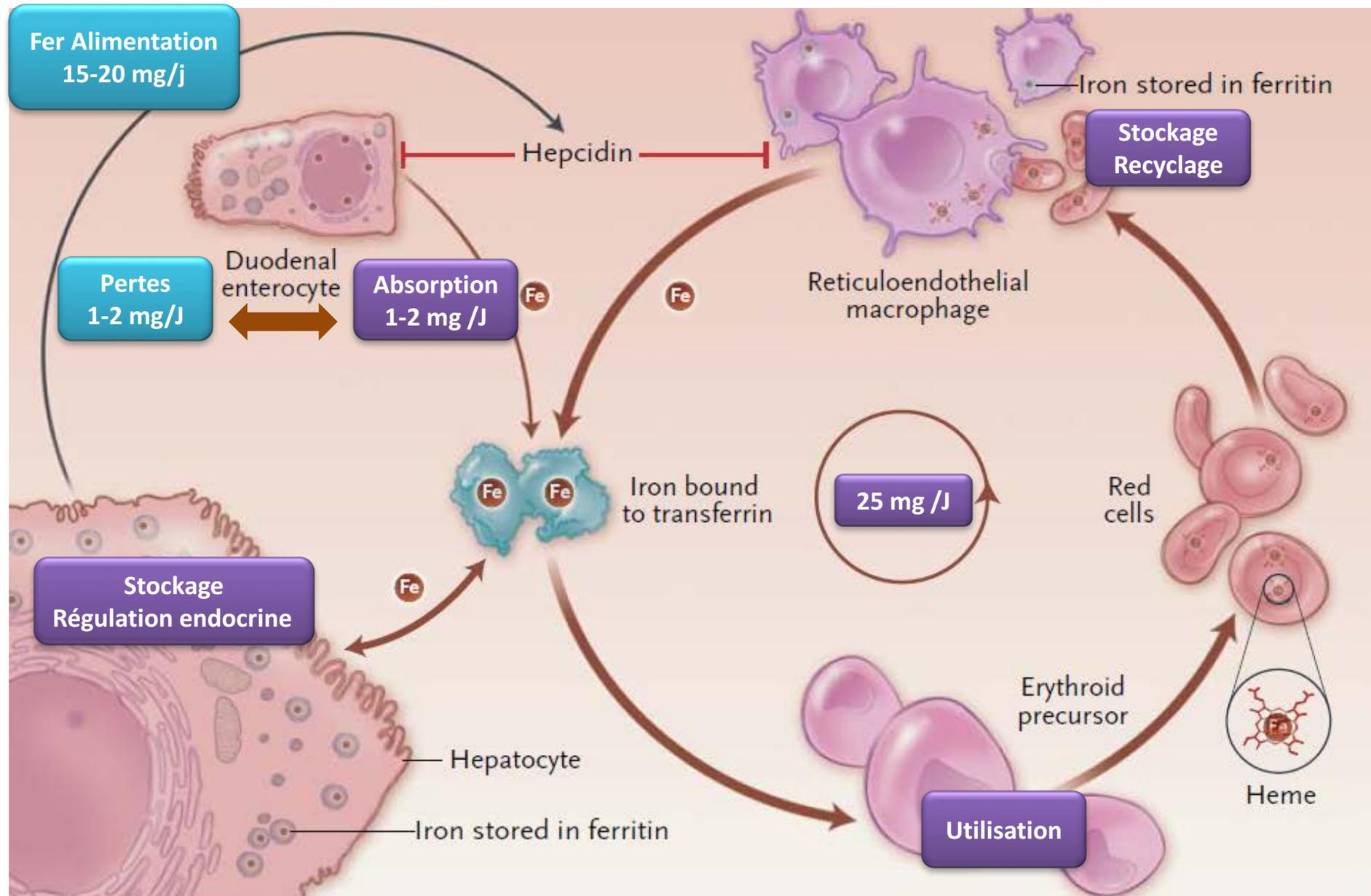
Facteurs intervenant dans l'absorption intestinale du fer non héminique

- **Facteurs inhibants** : polyphénols, tanins (thé, etc.), phytates, calcium et fibres alim.
- **Facteurs favorisants** : vitamine C, consommation associée de viande ou de poisson.

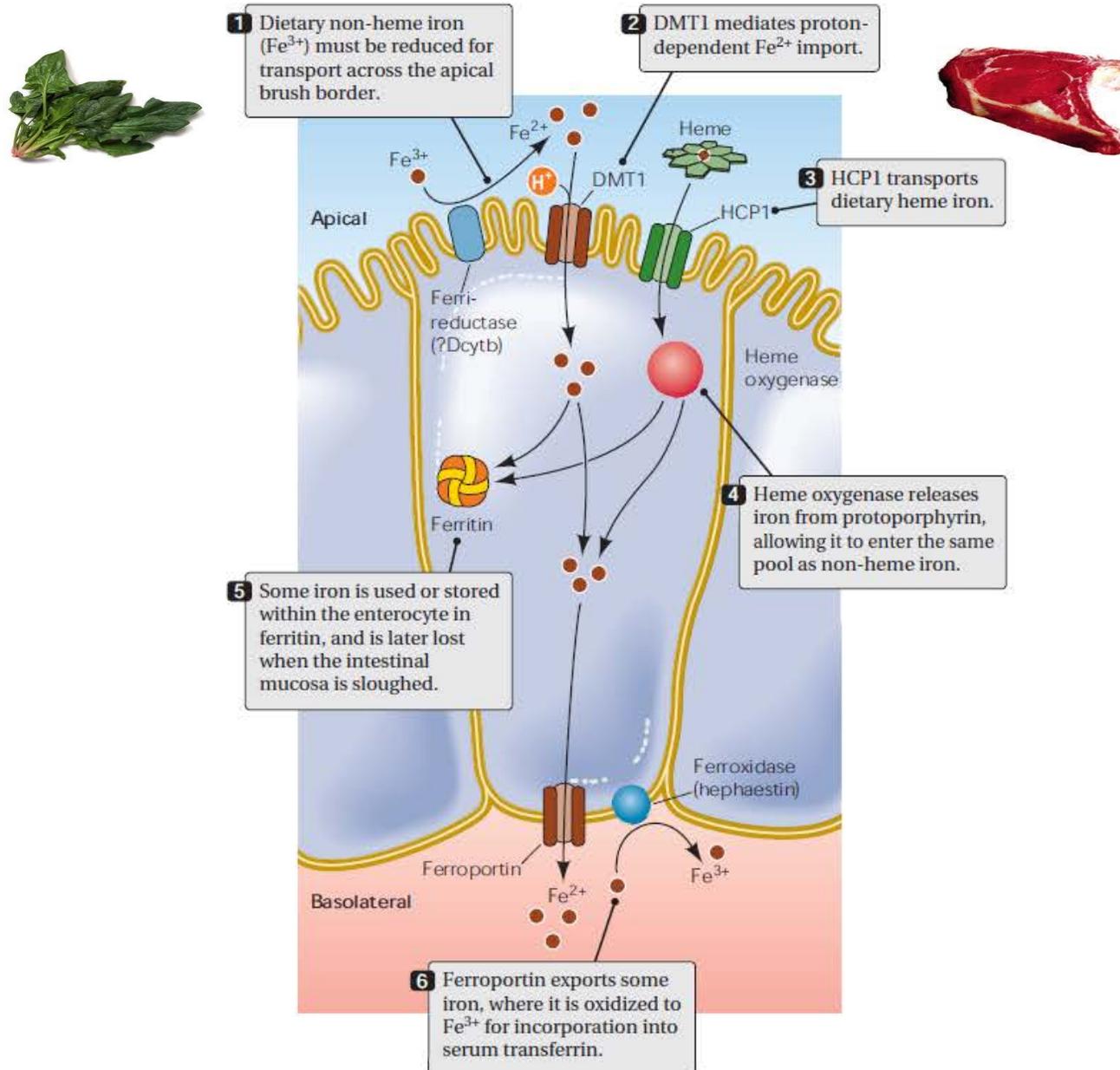


Métabolisme martial

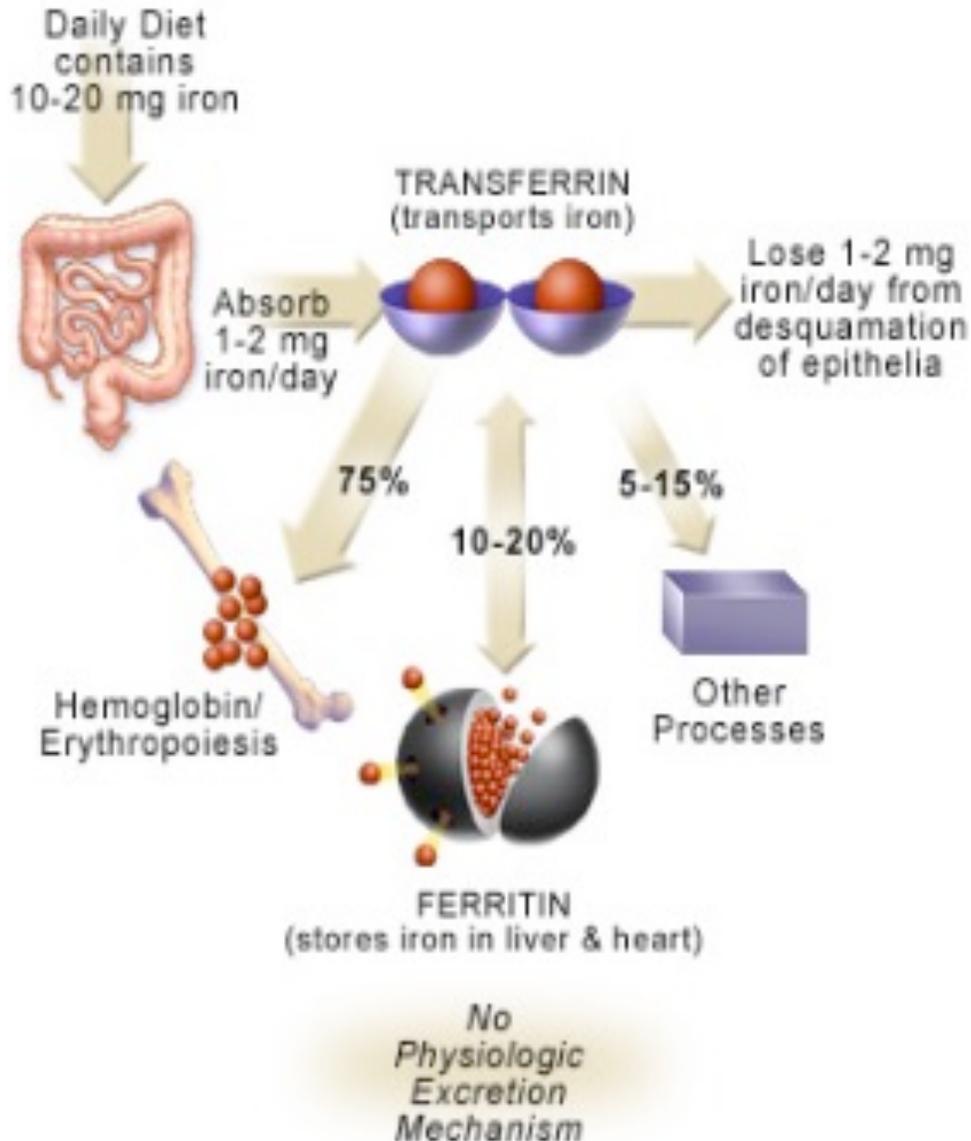
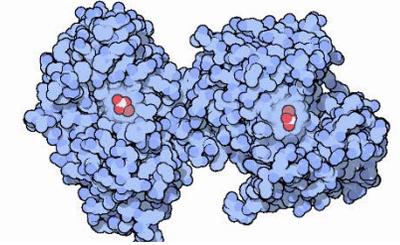
Métabolisme du fer



Entrée du fer alimentaire dans les cellules duodénales



Transport du fer dans le compartiment sanguin

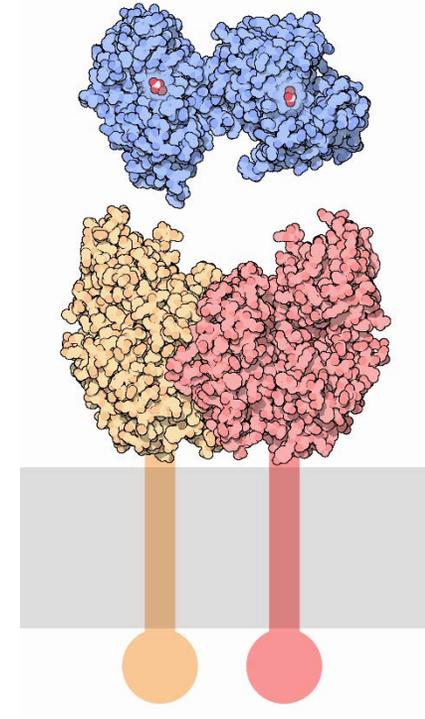
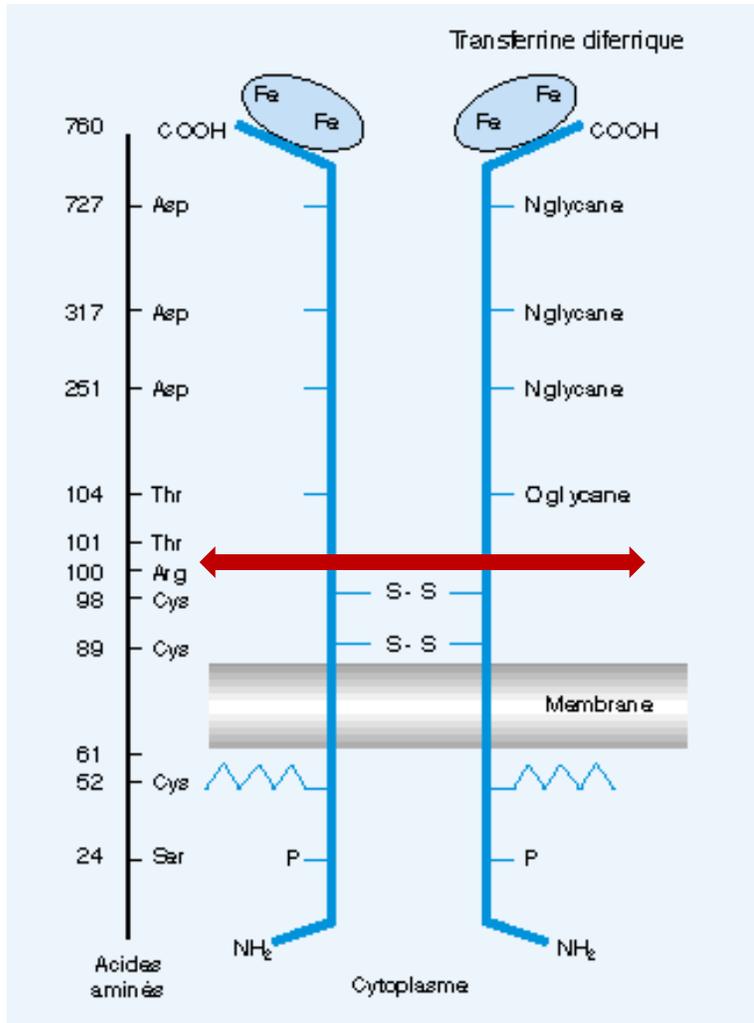


La Transferrine (Tf)

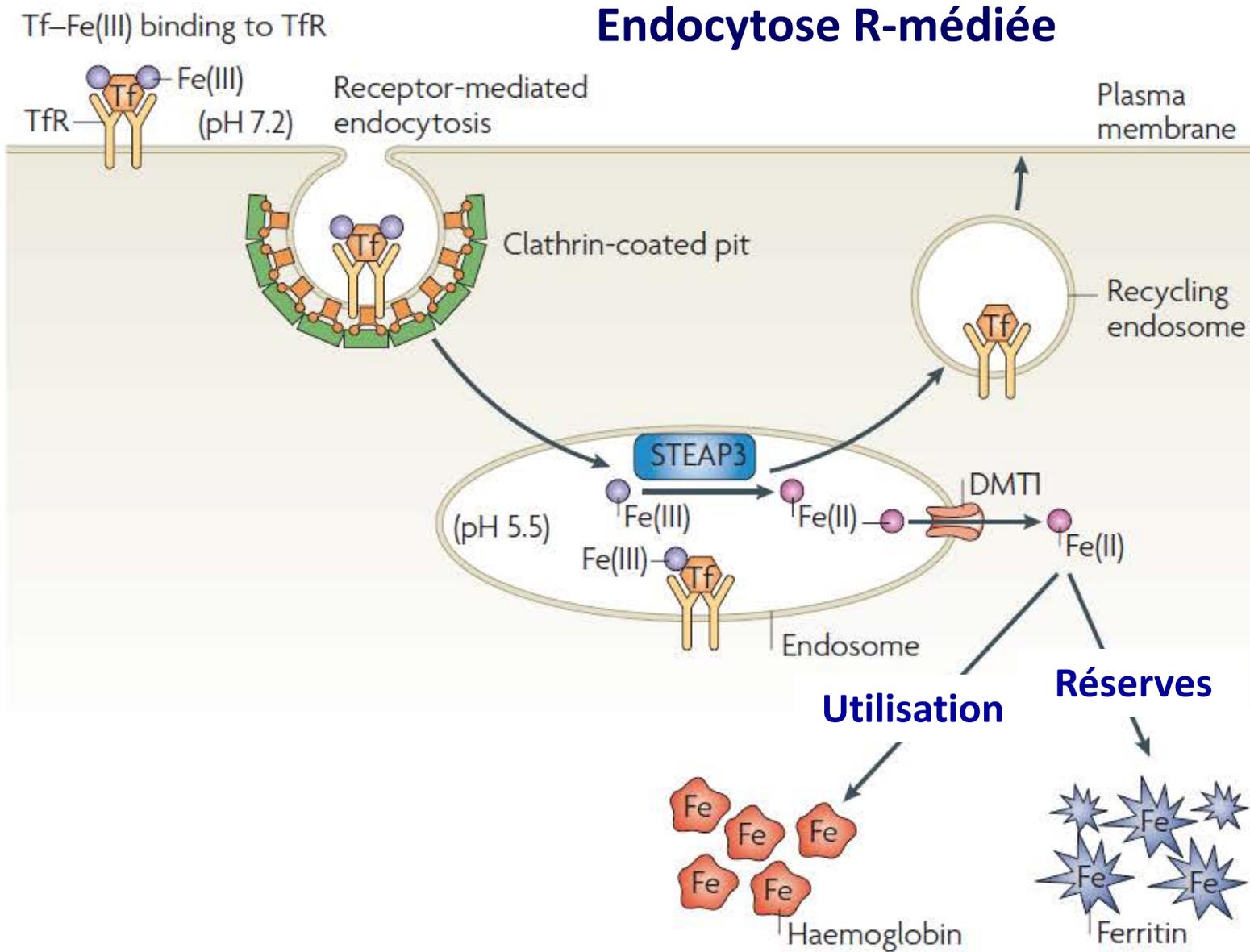
- Glycoprotéine (80 kD) de 679 AA
- 1 molécule de Tf peut lier au maximum 2 atomes de Fe^{3+}
- Lie la majorité du fer circulant sous forme ferrique (Fe^{3+}) - CST = 30%
- Gène codant = chromosome 3
- Synthèse hépatique
- $T_{1/2} = 8 \text{ J}$
- Dosage immunochimique

Les Récepteurs de la Transferrine (Tf)

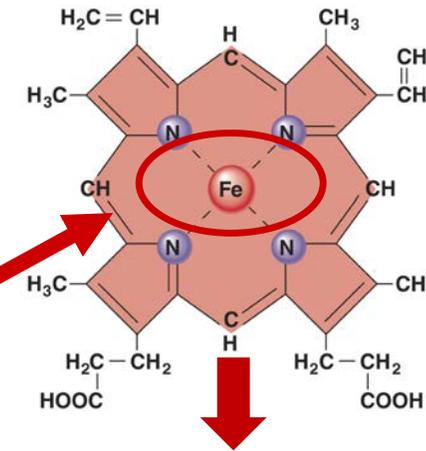
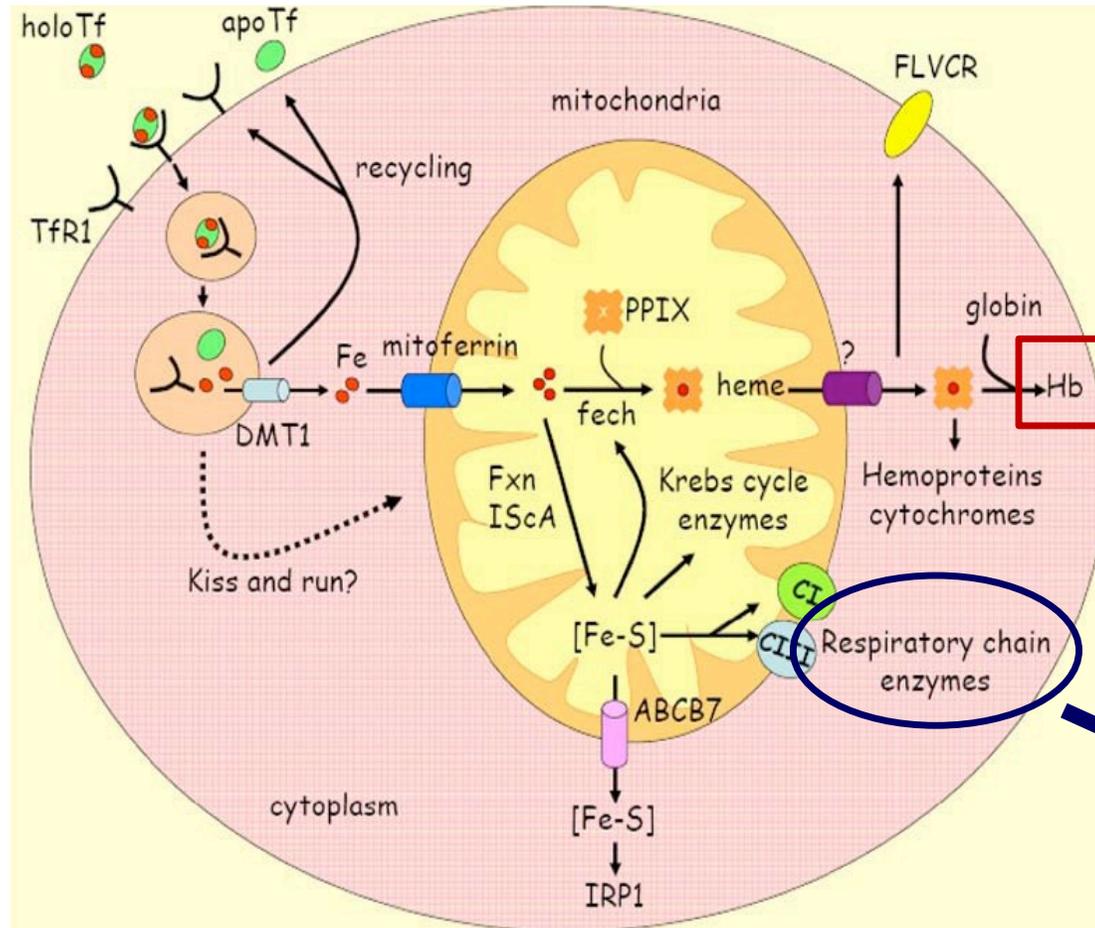
- Glycoprotéines transmembranaires constituées de 2 ss-U identiques de 95 kD.
- Chaque sous-unité de 760 AA comprenant 3 domaines
- **R1(Tf) = ubiquitaire et lie HFE**
- **R2(Tf) = Foie**
- **Régulation post-transcriptionnelle**
- **Récepteur soluble circulant Rs(Tf)**
= **forme tronquée** (protéolyse) = dosage immunochimique



Entrée du fer dans les cellules utilisatrices



Utilisation du fer par les cellules et impact des carences



↓ Fer
 ↓ Synthèse Hb
 Anémie microcytaire
 hypochrome
 ↓ Transport de l'O₂

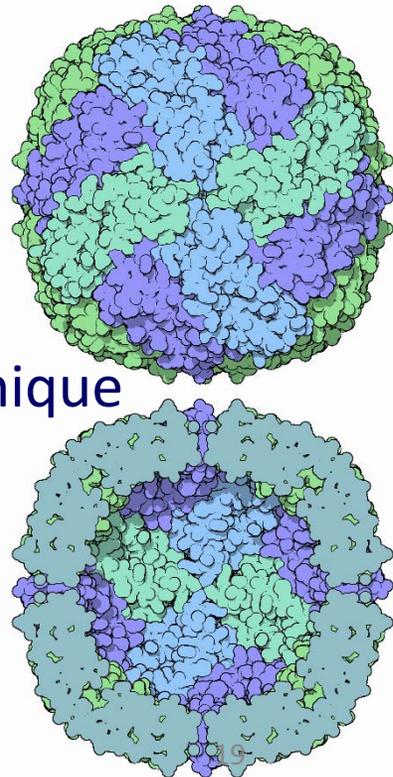
+
 ↓ Fer
 ↓ Capacité oxydative
 tissulaire

=
 = ↓ capacité de travail
 (efficacité E, endurance...)

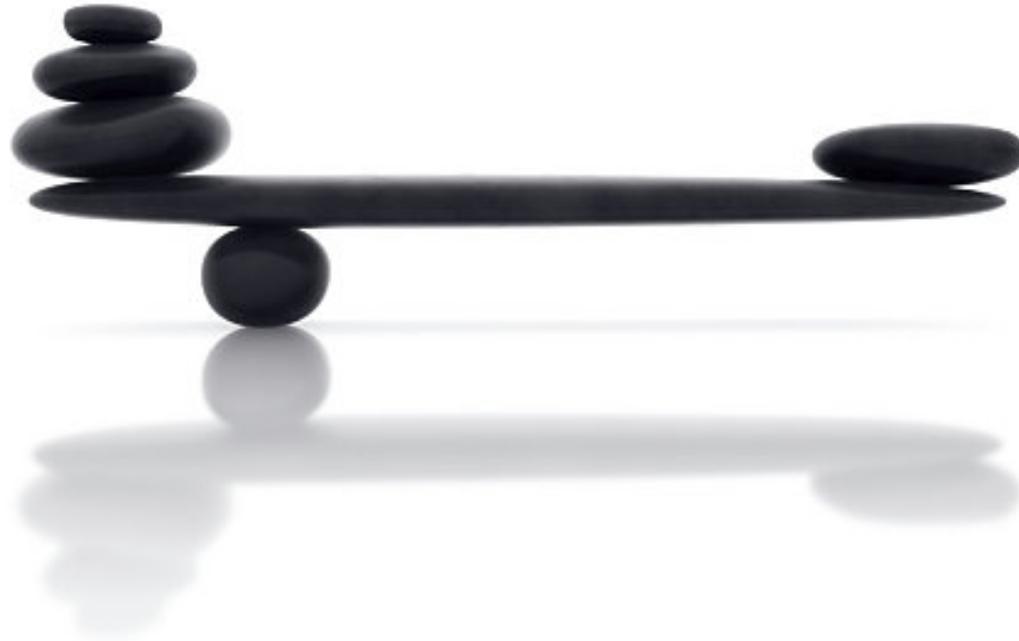
Mise en réserve du Fer dans les cellules

La(es) Ferritine(s)

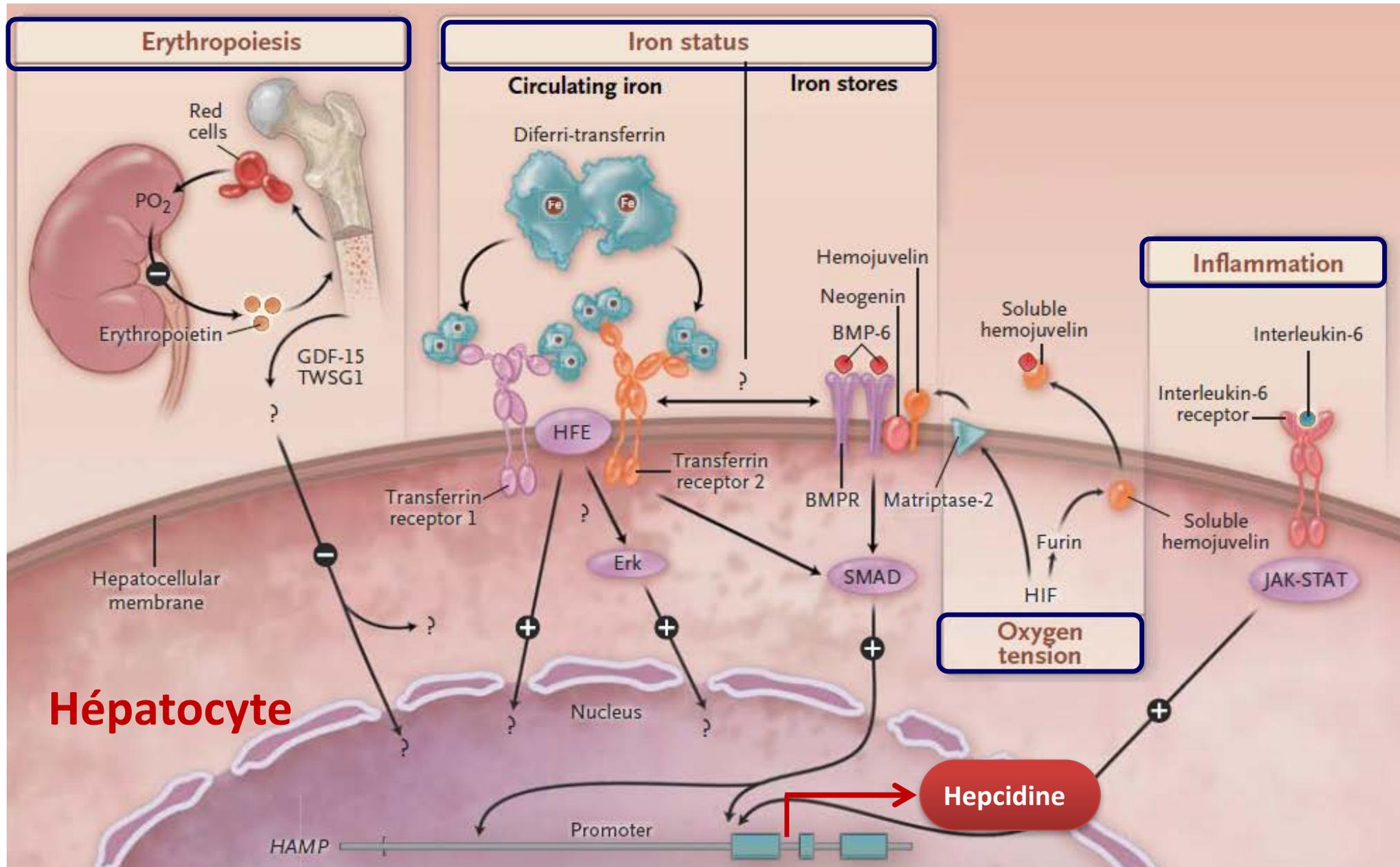
- **Coquille protéique** = hétéropolymère de **24 ss-U** et centre = **4500 atomes Fe³⁺**
- Deux types de chaînes polypeptidiques = **H** (heart ou heavy) et **L** (liver ou light) -
Variation du **rapport H/L tissu-spécifique**
 - ss-U H activité ferroxidase (Fe²⁺ → Fe³⁺)
 - ss-U L catalyse la formation du noyau Fe³⁺
- Synthèse ubiquitaire – **Stockage majoritairement hépatique**
- **Ferritine sérique** = composée principalement de ss-U L - Dosage immunochimique



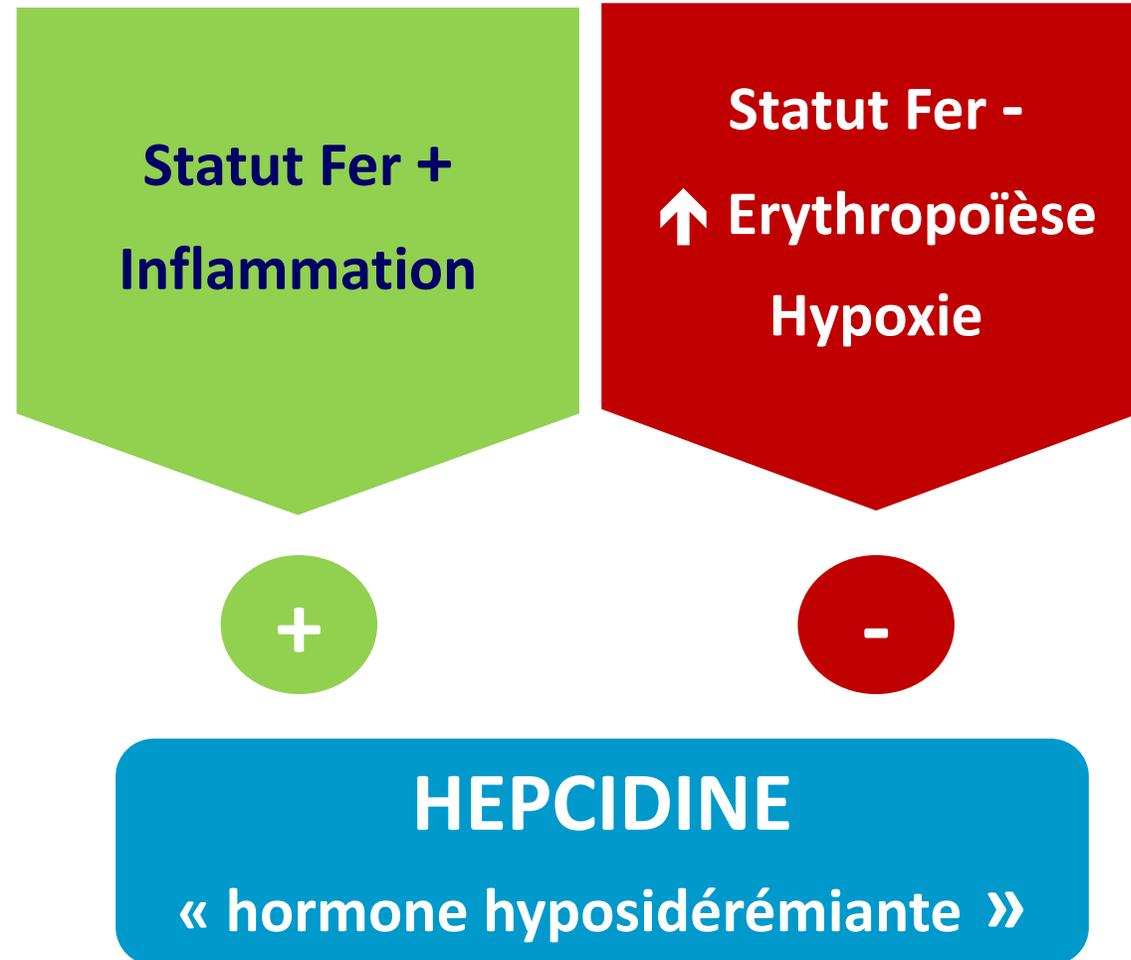
Régulation du métabolisme martial



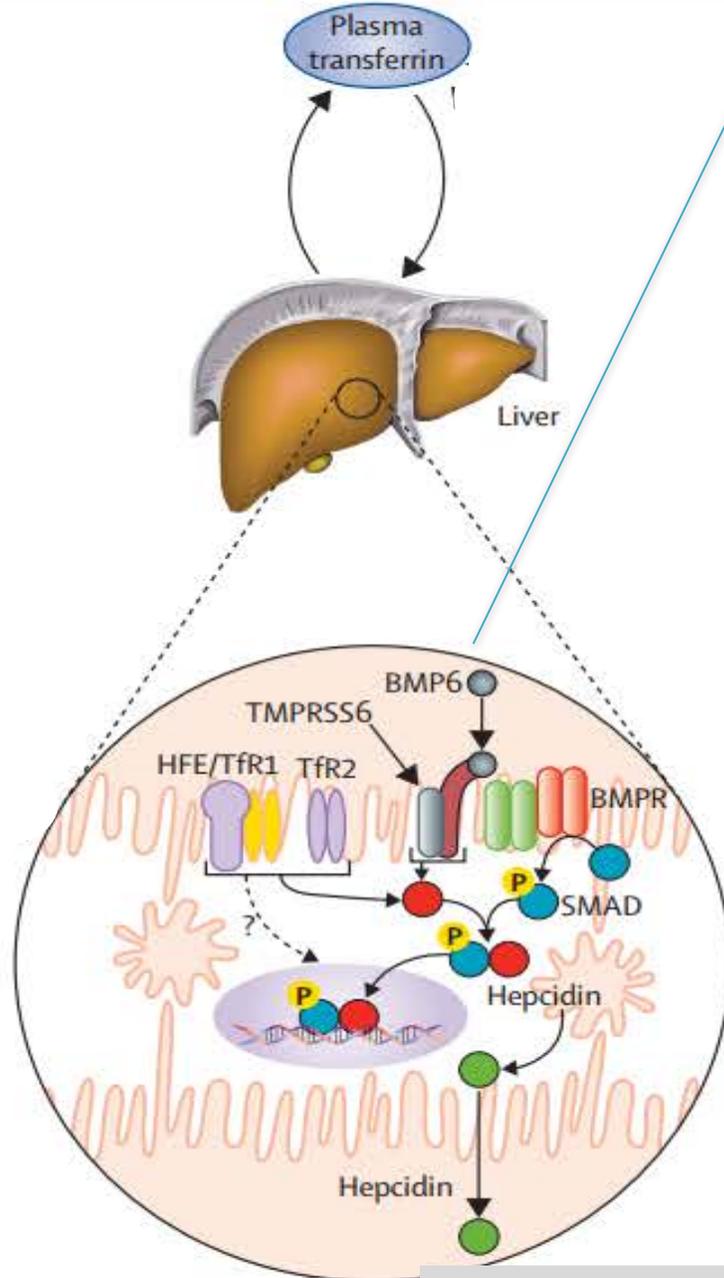
Homéostasie du fer à l'échelle de l'organisme = HEPCIDINE



Homéostasie du fer à l'échelle de l'organisme= HEPCIDINE



Homéostasie du fer à l'échelle de l'organisme= HEPCIDINE



L'hépatocyte est sensible au statut martial

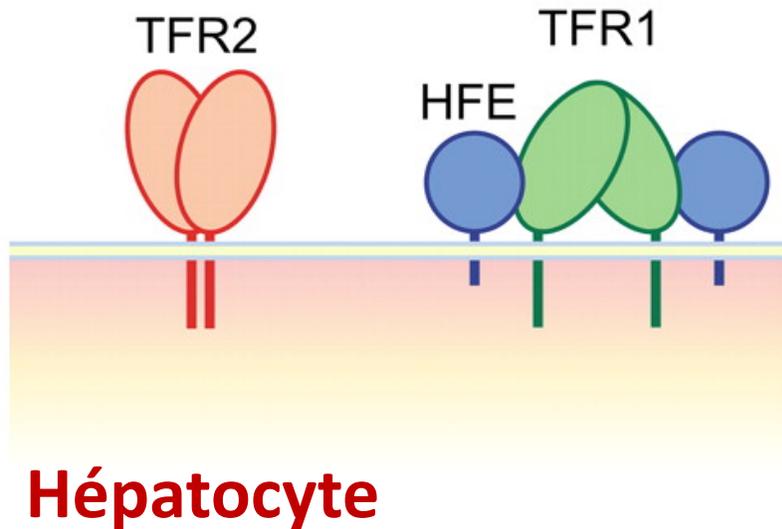
- Au fer circulant (Tf diférique-RTf)
- Au fer stocké (BMP6)



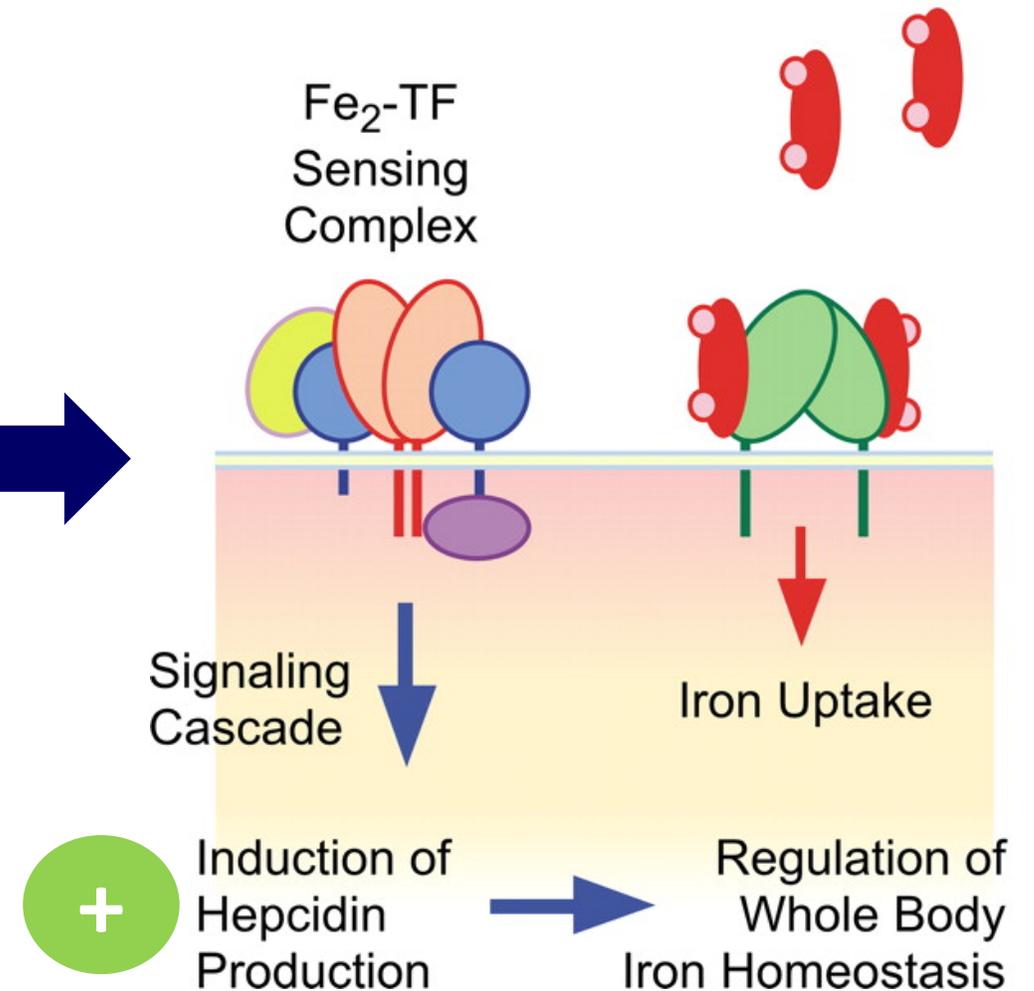
Hépatocyte

Homéostasie du fer à l'échelle de l'organisme = Tf-R(Tf)-HFE et HEPCIDINE

BASAL STATE



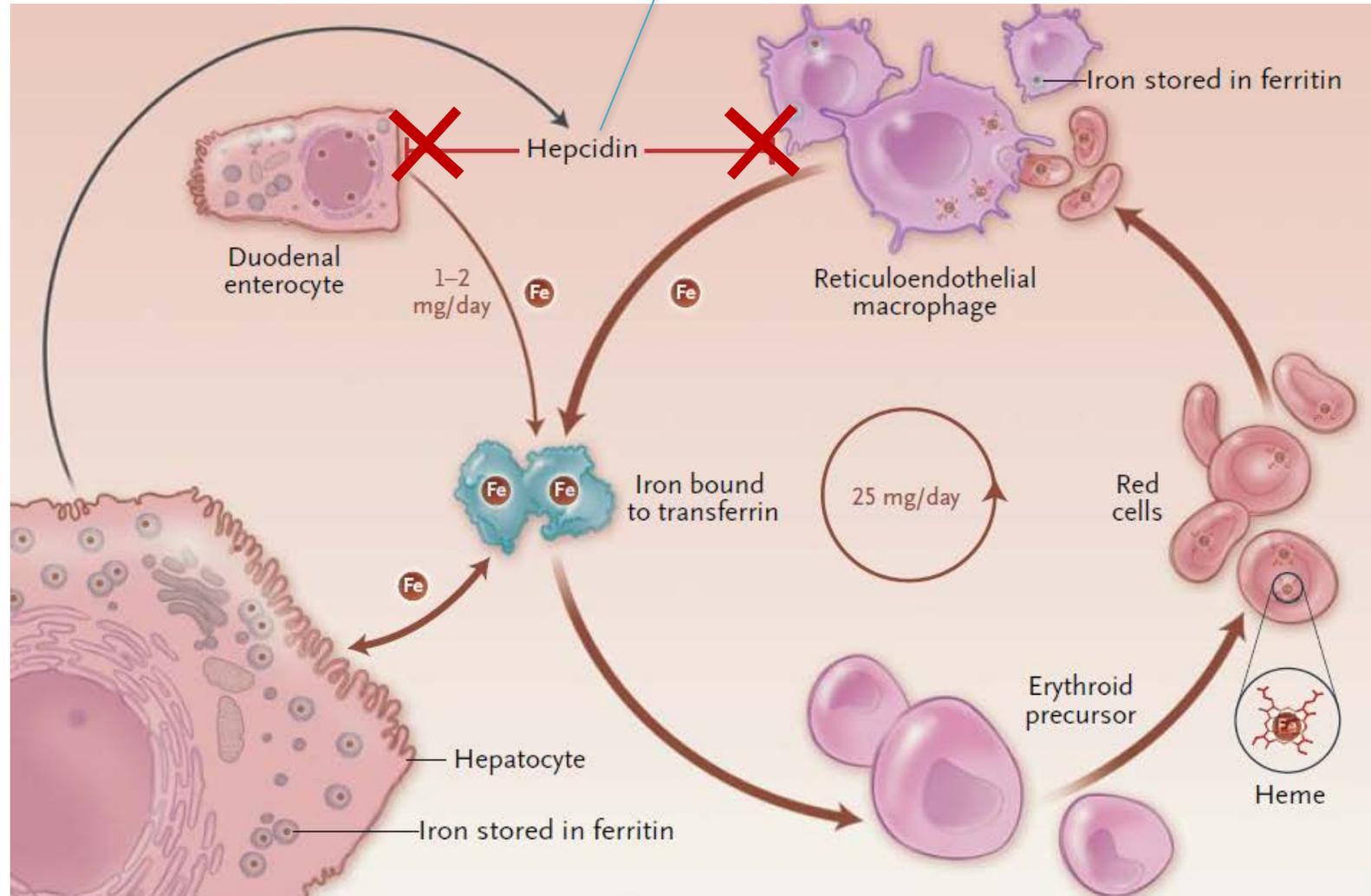
NORMAL Fe HOMEOSTASIS



Homéostasie du fer à l'échelle de l'organisme= HEPCIDINE

Macrophage (SRE) Entérocyte

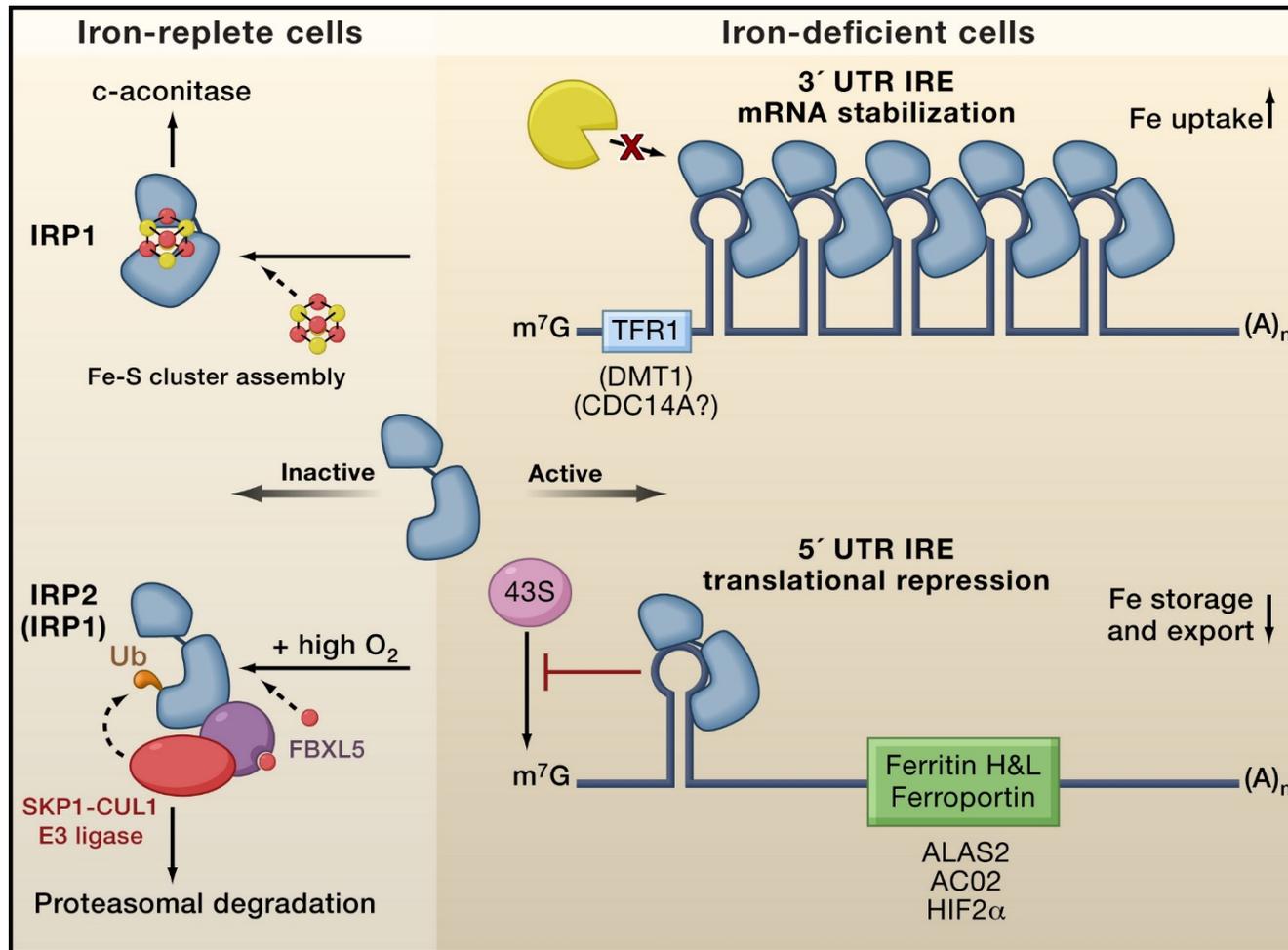
L'hepcidine réduit la libération du fer à partir des macrophages et des monocytes (**trapping**) + entérocytes



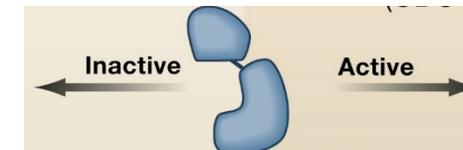
Homéostasie du fer à l'échelle de la cellule : IRP-IRE

↑ Fer intra cellulaire

↓ Fer intra cellulaire



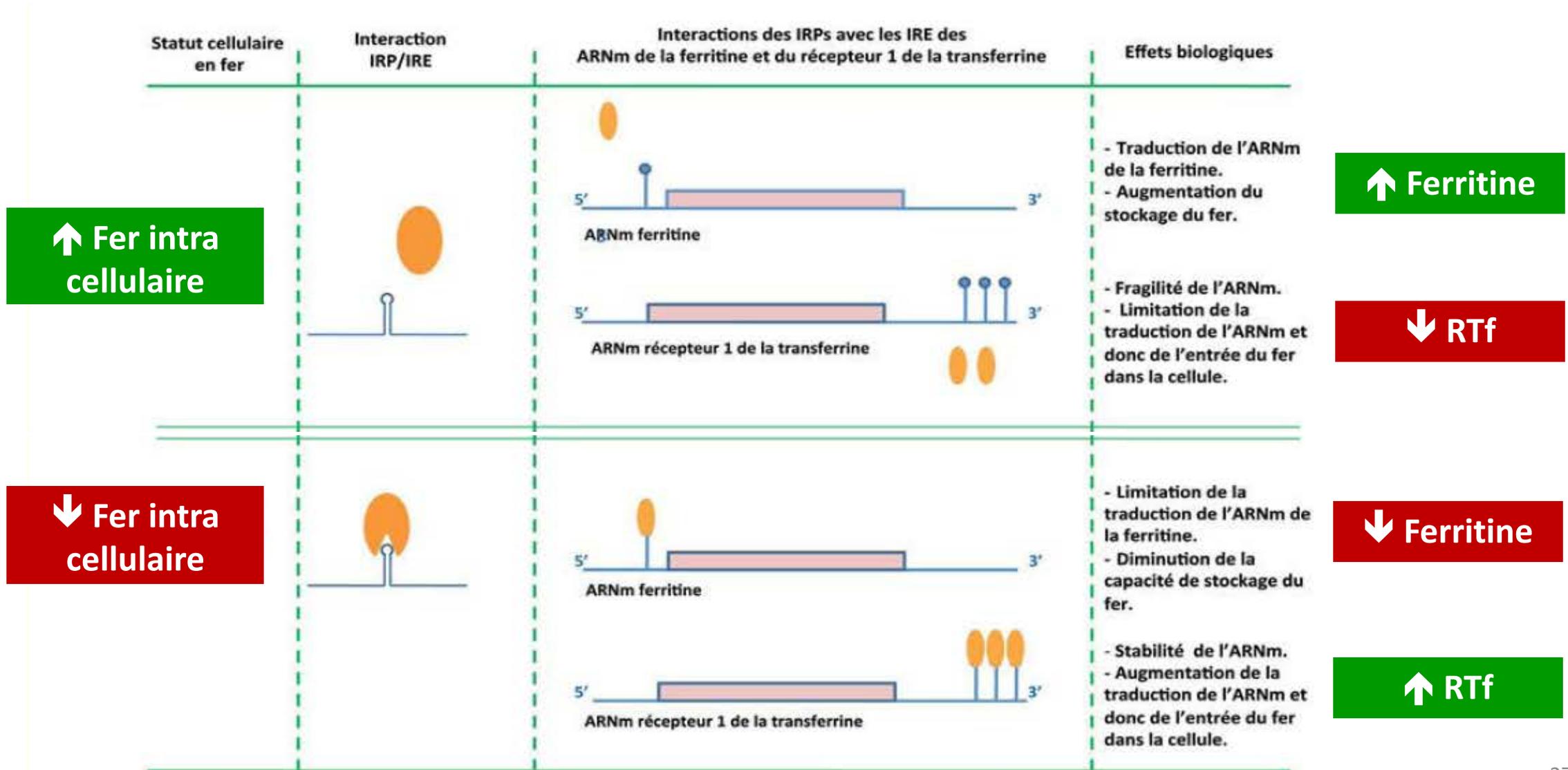
- La protéine cytosolique IRP (iron regulatory protein) se lie ou non à une séquence tige-boucle d'un ARNm = IRE (iron responsive element)



- La régulation par le couple IRP-IRE dépend directement du pool labile en Fer

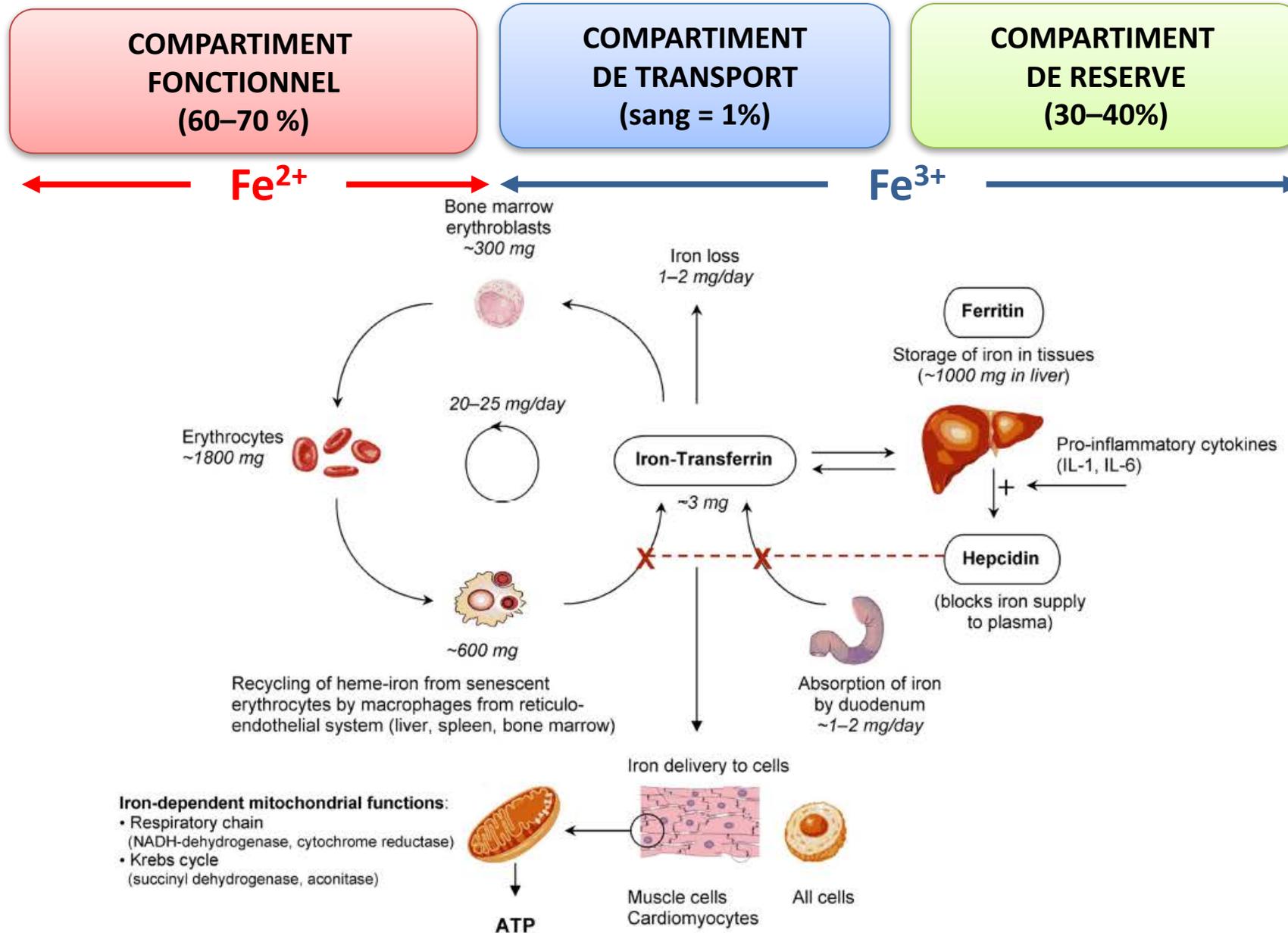
Homéostasie du fer à l'échelle de la cellule : IRP- IRE

Régulation post-transcriptionnelle

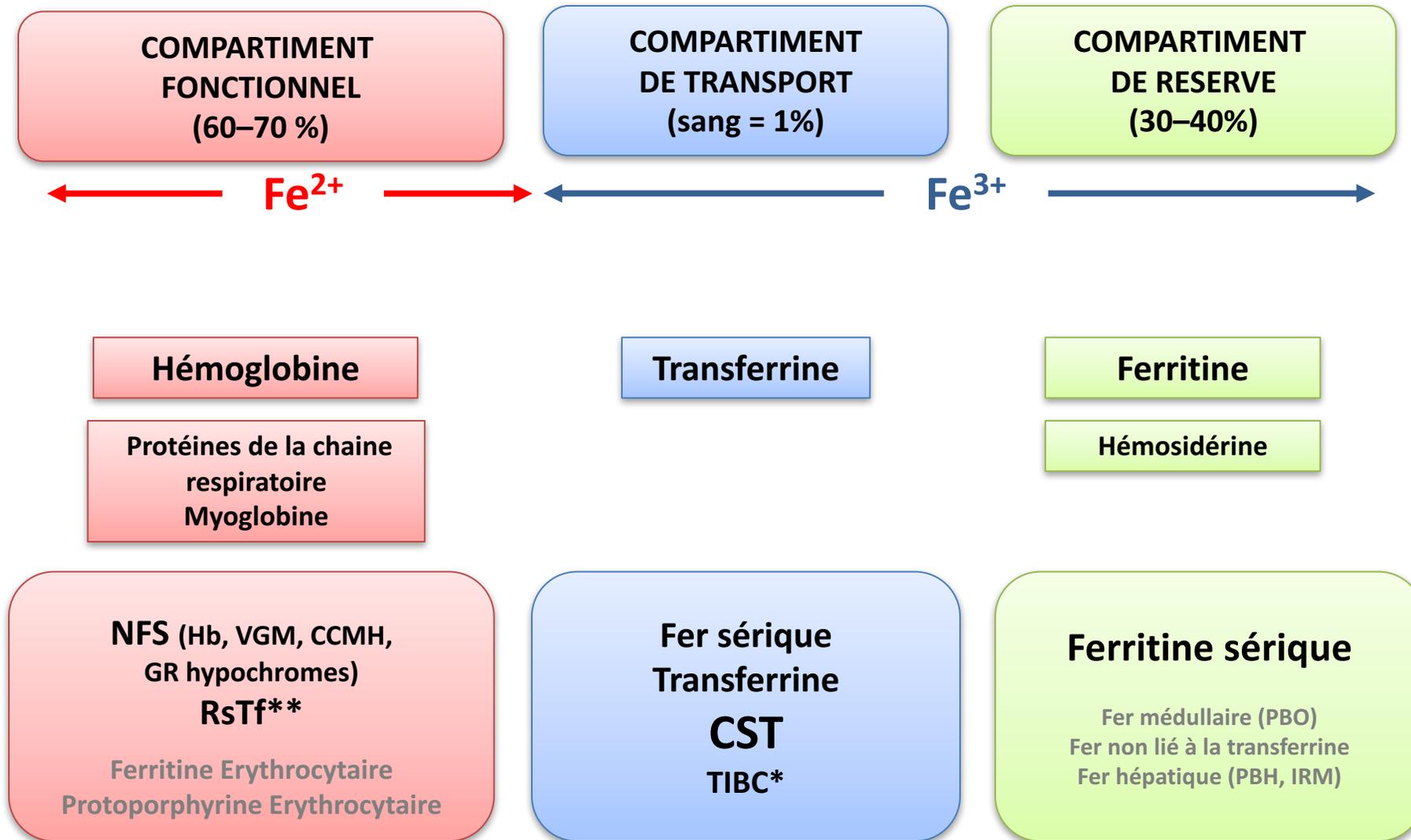


Exploration biochimique du métabolisme martial

LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL



LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL



*Total iron-binding capacity = Capacité totale de fixation du fer

** Récepteur soluble de la transferrine

LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL

COMPARTIMENT
DE RESERVE

Ferritine sérique
(immunoturbidimétrie
/immunonéphélométrie)

VR dépendent de l'âge/sexe

- $< 15 \mu\text{g/L}$ → carence +++
- $> 300 \mu\text{g/L}$ → surcharge

Les valeurs de référence peuvent varier en fonction âge/sexe/fournisseur de kit

H = 30 - 300 $\mu\text{g/l}$

F = 20 - 200 $\mu\text{g/l}$

↑ [Ferritine]_{sang}

- **Surcharge martiale +++...mais aussi**
- Syndrome inflammatoire
- Cytolyse (hépatique-musculaire) - Hémolyse +++
- Alcoolisme
- Tumeurs malignes
- Hyperthyroïdie
- Syndrome dysmétabolique
- Syndrome Cataracte-Hyperferritinémie Héréditaire

↓ [Ferritine]_{sang}

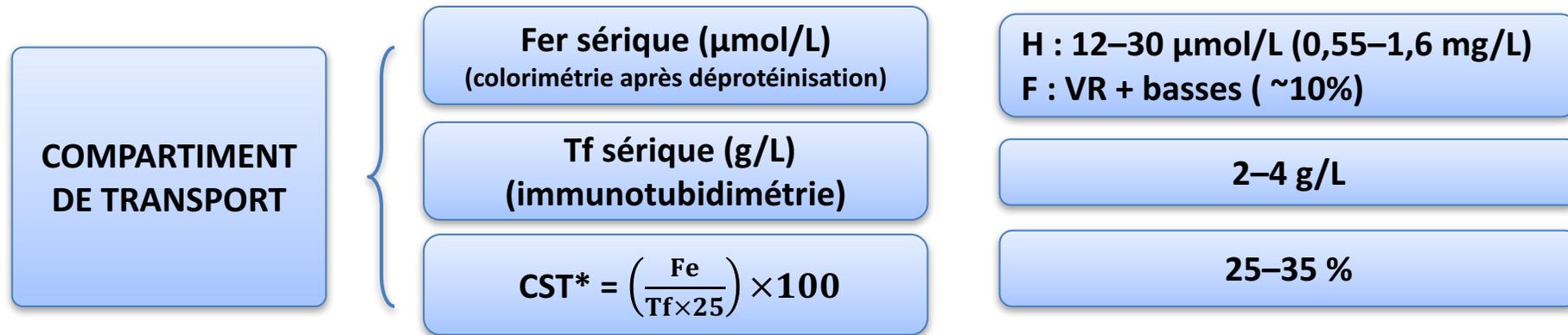
**Pathognomonique de la
carence martiale +++**

Seuil décisionnel variable en
fonction des sources

Examens biologiques utiles à l'interprétation d'une hyperferritinémie

CRP, ASAT, ALAT, NFS, réticulocytes, CPK...

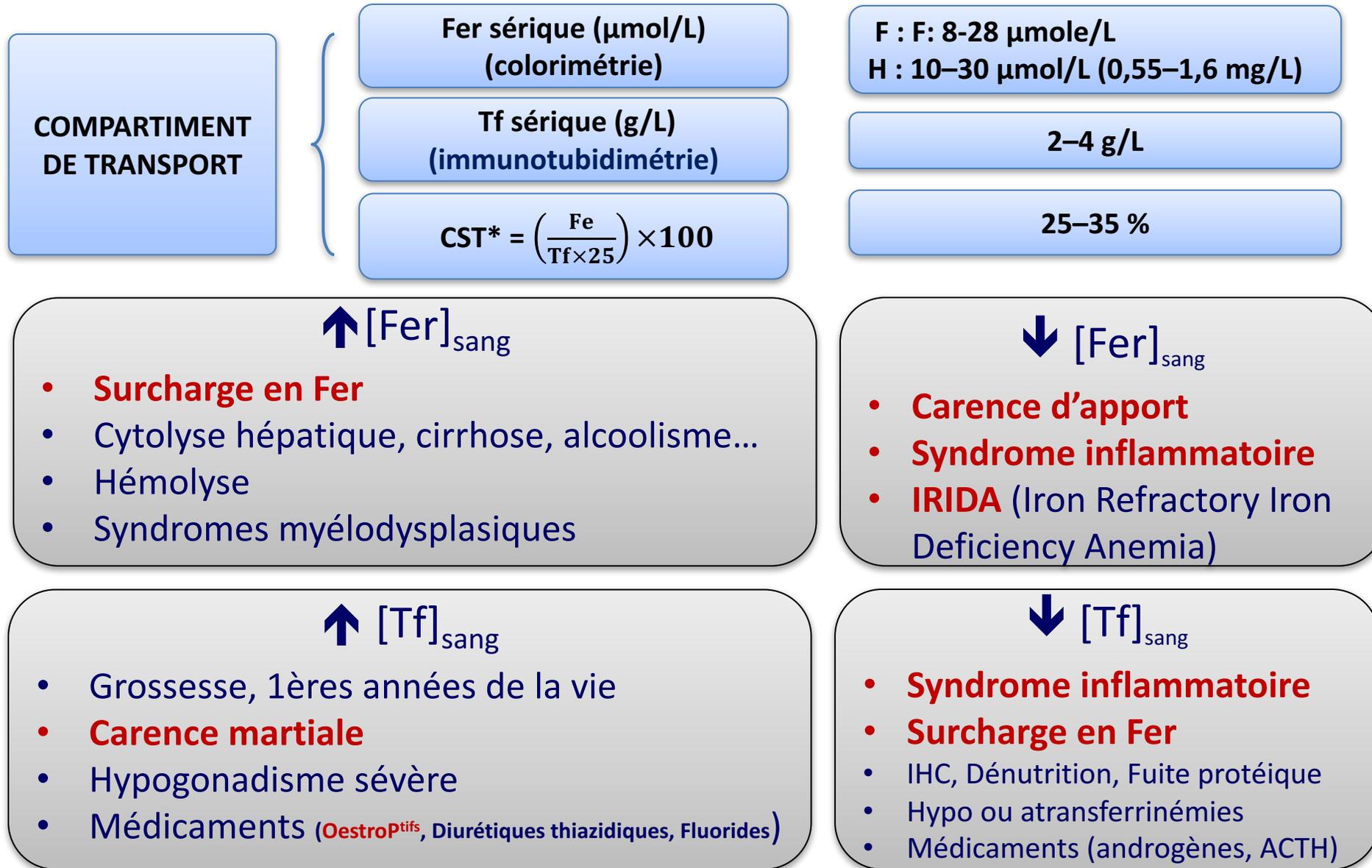
LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL



Le dosage du Fer doit systématique être associé à celui de la Tf → calcul du CST

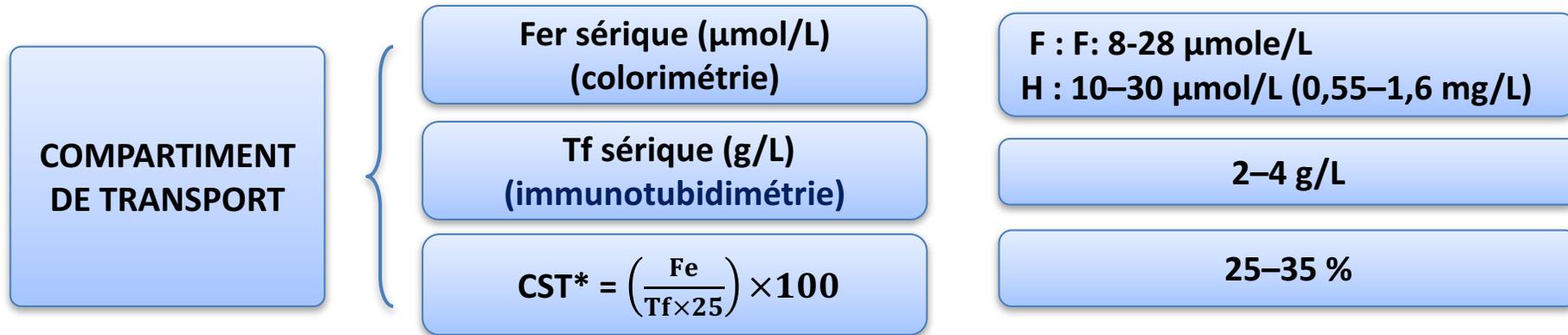
- Pvts hémolysés à rejeter +++
- Pvts sur TS (sérum) (certains anticoagulants étant des chélateurs du fer)
- Pvts réalisés à 8H du matin (variations nyctémérales de la [Fe] sérique de 30 à 40 %)
- Pvts à jeun conseillés (apports Fer alimentaires font varier la [Fe] sérique)
- Pvts réalisés en DH de tout Tt supplémentation Fer

LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL



* Coefficient de saturation de la transferrine

LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL



↑ $[\text{CST}]_{\text{sang}}$

- **Surcharge en Fer +++**
- Cytolyse ou IHC
- Transfusion ou Fer IV

↓ $[\text{CST}]_{\text{sang}}$

- **Carence martiale**
- **Anémie « inflammatoire » ou anémie des maladies chroniques**

LES OUTILS ACTUELS D'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL

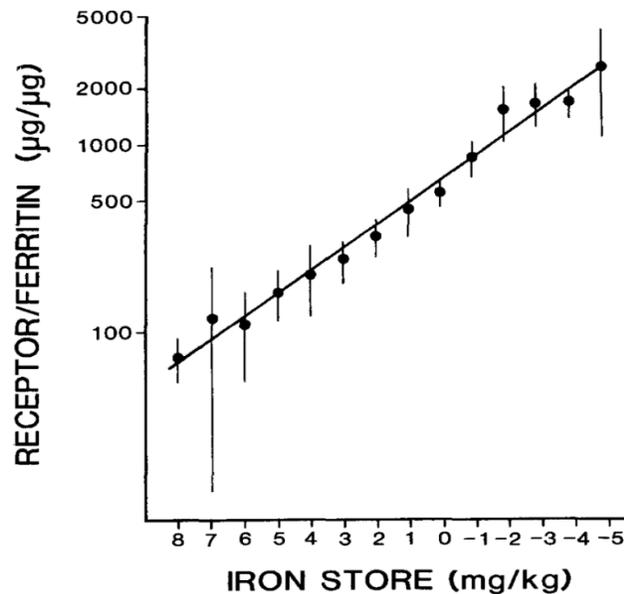
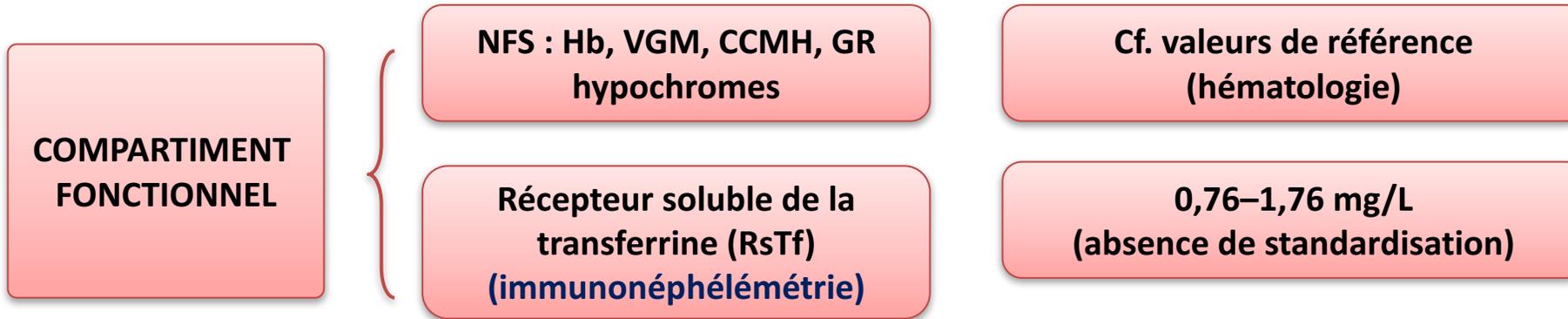
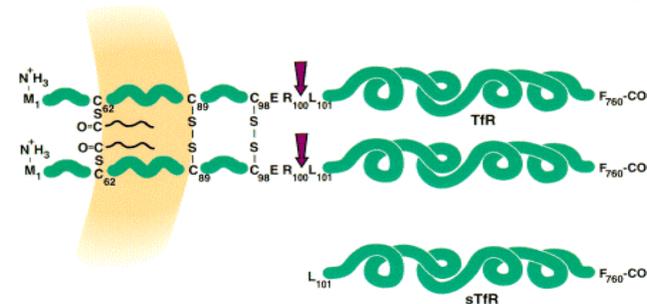


Fig 6. Ratio of serum receptor:ferritin during phlebotomy. The vertical bars represent ± 2 SE.



RsTf = indépendant de l'inflammation et de la cytolysse

Le rapport $R_s(Tf)$ /ferritine est corrélé aux stocks de fer de l'organisme (ferritine)

TAKE HOME MESSAGES

COMPARTIMENT DE RESERVE

- Une ferritine sérique diminuée est synonyme de carence martiale
- Une ferritine normale ne permet pas toujours d'exclure une carence martiale (inflammation, cytolyse...)
- Une ferritine augmentée en dehors de tout contexte inflammatoire ou cytolytique doit toujours être explorée

COMPARTIMENT DE TRANSPORT

- Le CST* peut être utile en cas de suspicion de carence martiale
- Le CST* est utile en cas de suspicion de surcharge martiale

COMPARTIMENT FONCTIONNEL

Le dosage des RsTf est un dosage qui garde son intérêt, en 2^{ème} intention, dans l'appréciation de la carence martiale lorsque la ferritinémie est ininterprétable

Iron....

Can't live without enough of it
Can't live with too much of it

Déficiência en Fer

1. **Carence martiale** : *anémie ferriprive*
2. **Anémies inflammatoires** : *anémie des maladies chroniques*
3. **Anémies mixtes**

Surcharge en Fer

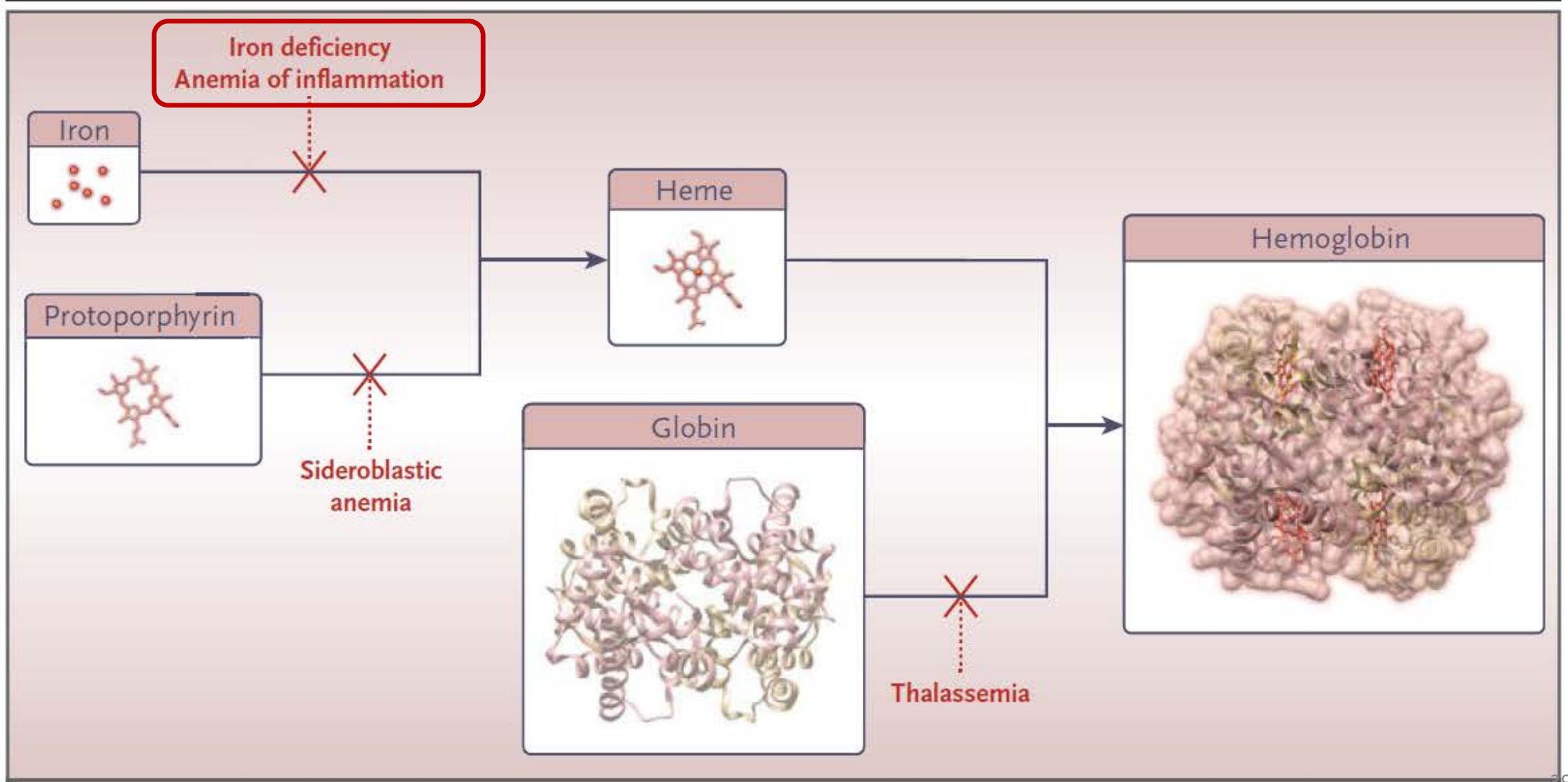
1. **Non génétiques**
2. **Génétique** : *Hémochromatose(s)*

Trop peu de Fer.....

Déficiences en Fer

1. **Carence martiale** : *anémie ferriprive*
2. **Anémies inflammatoires** : *anémie des maladies chroniques*
3. **Anémies mixtes**

Du déficit en Fer à l'anémie microcytaire



Carence martiale

— *Type de description : anémie ferriprive* —

Déficit et Carence martiale

**Un problème de santé publique (OMS)
= 2 milliards de personnes concernées**

La carence martiale - les populations à risque

	Prevalence (%)
Iron deficiency	
Children (<2 years) ²³	9.0
Children (3–5 years) ²⁴	4.5
Adolescent girls (12–19 years) ²⁴	15.6
Women (20–49 years) ²⁴	15.7
Pregnant women and girls (12–59 years) ²⁵	18.0
Iron deficiency anaemia	
General population ²⁶	12.2
Hospital-based population ²⁷	23.0

Table 1: Prevalence of anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia

La carence martiale - les populations à risque

	Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées	Femmes	Hommes
	18-39 ans	≥ 40 ans	Ensemble		18-74 ans	
Anémie ¹ (en %)	6,5	4,9	5,7	2,6	4,5	1,9
Statut en fer (en %)						
<i>Déplétion totale des réserves²</i>	16,3	10,3	13,5	0,4	8,7	1,3
<i>À risque de déplétion³</i>	33,1	16,9	25,5	5,7	18,1	2,6
Anémie ferriprive ⁴ (en %)	2,3	3,7	3,0	0,0	1,9	0,5

1. Hémoglobine < 12 g/dl (femmes) et < 13 g/dl (hommes).

2. Ferritine sérique < 15 µg/l.

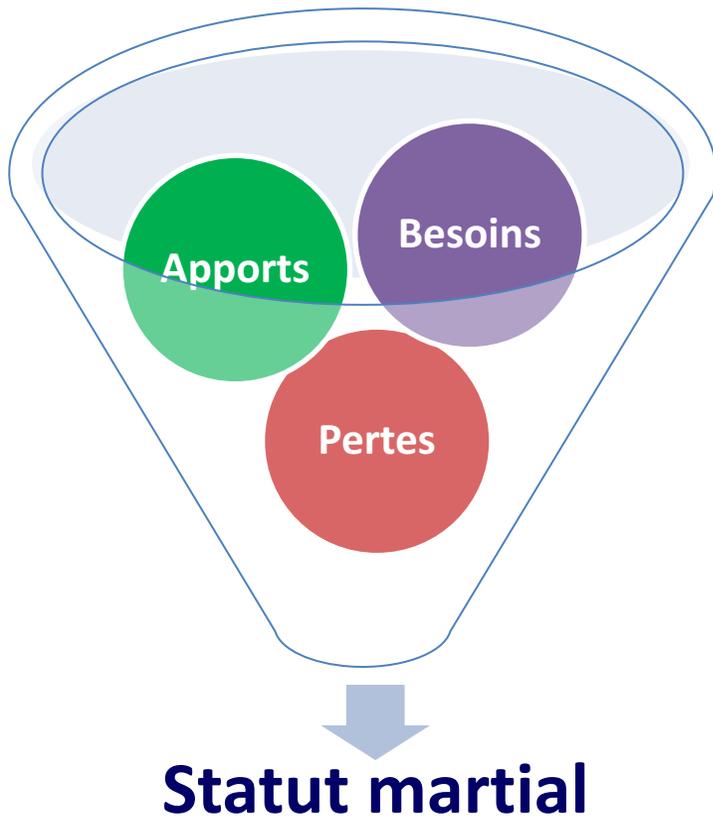
3. 15 µg/l ≤ ferritine sérique < 30 µg/l.

4. Anémie et déplétion totale des réserves en fer.

Champ : France métropolitaine (hors Corse), population âgée de 18 à 74 ans résidant en ménage ordinaire.

Sources : Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007.

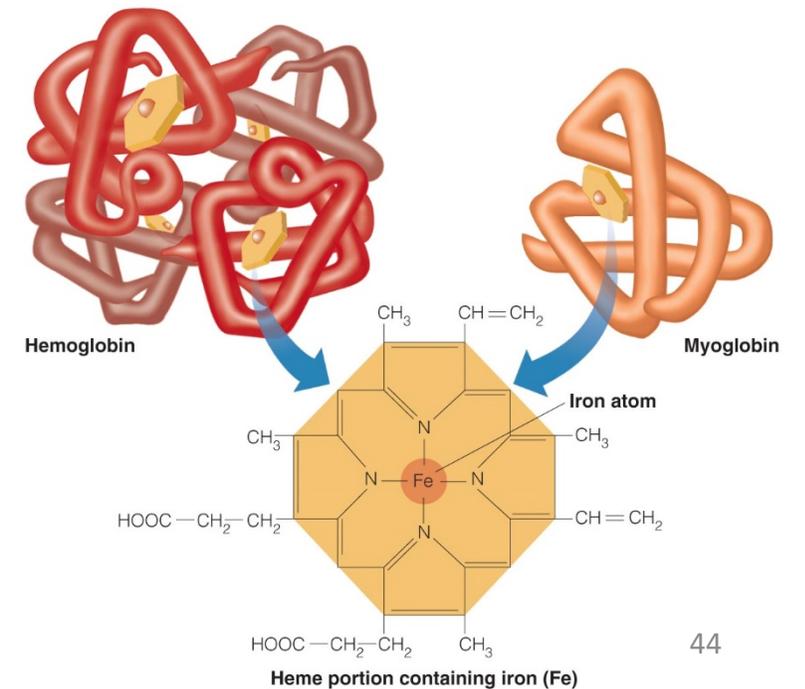
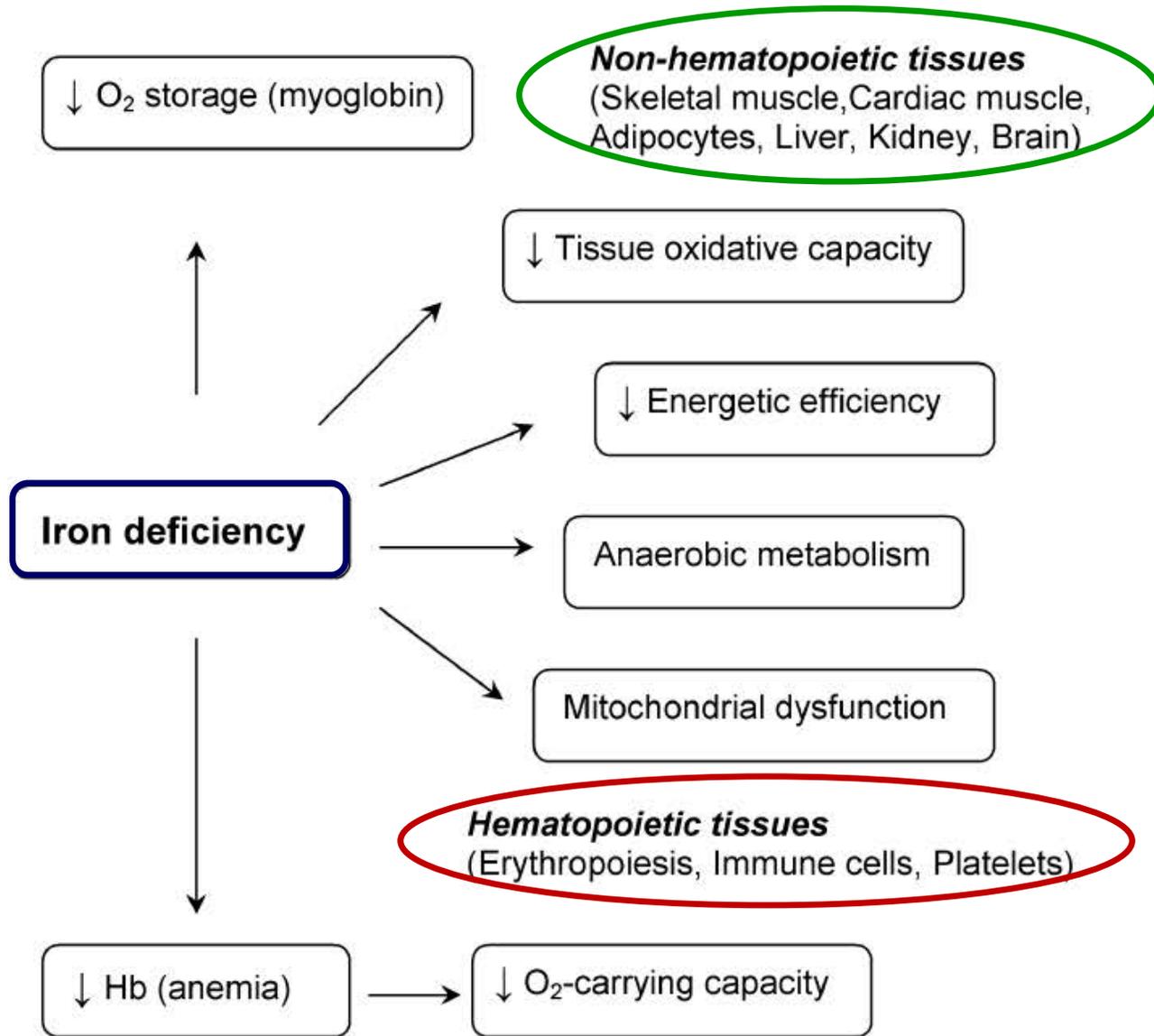
La carence martiale - de nombreuses étiologies



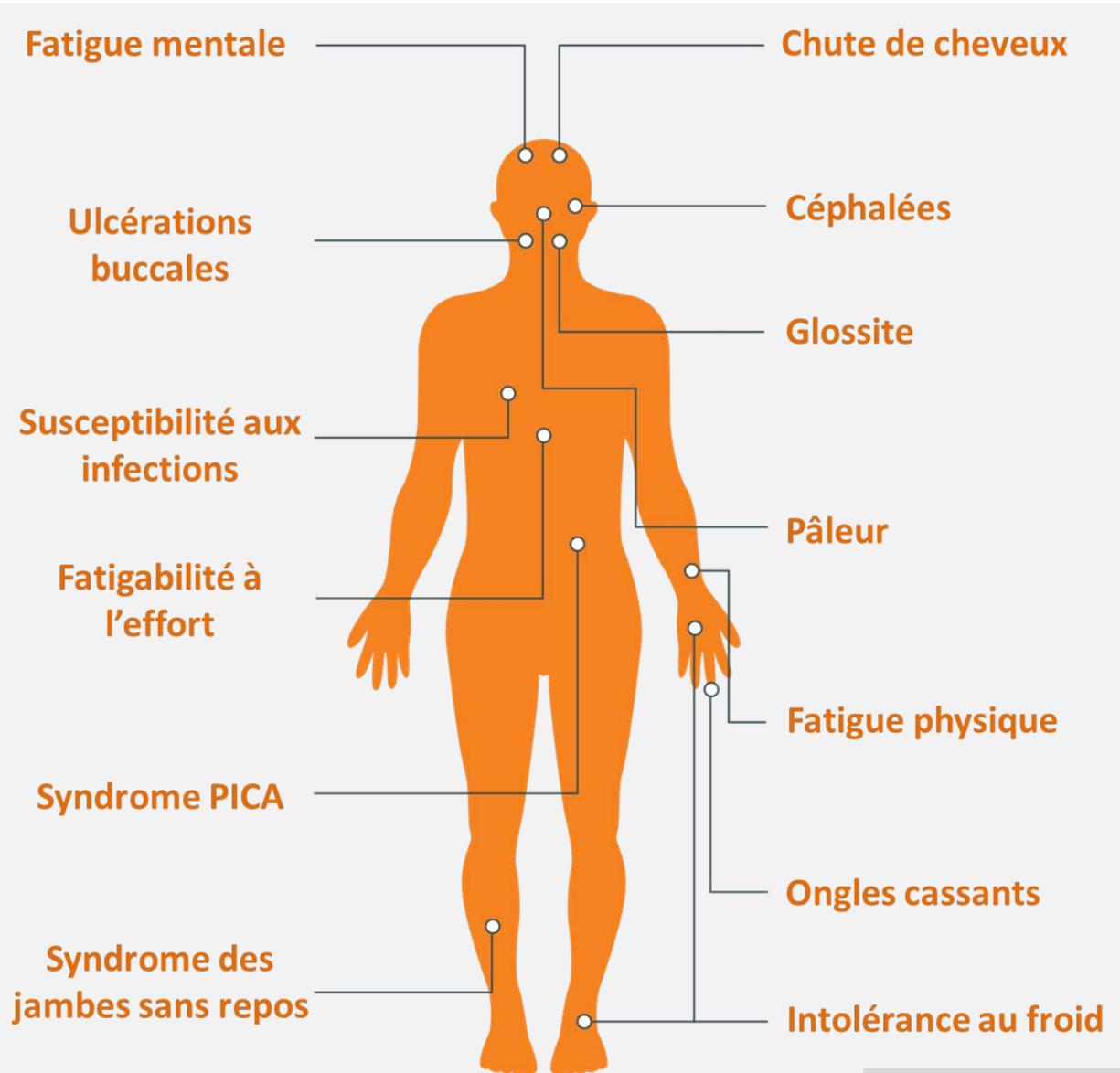
Cause	Example
Physiologic	
Increased demand	Infancy, rapid growth (adolescence), menstrual blood loss, pregnancy (second and third trimesters), blood donation
Environmental	
	Insufficient intake, resulting from poverty, malnutrition, diet (e.g., vegetarian, vegan, iron-poor)
Pathologic	
Decreased absorption	Gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery, <i>Helicobacter pylori</i> infection, celiac sprue, atrophic gastritis, inflammatory bowel diseases (e.g., ulcerative colitis, Crohn's disease)*
Chronic blood loss	Gastrointestinal tract, including esophagitis, erosive gastritis, peptic ulcer, diverticulitis, benign tumors, intestinal cancer, inflammatory bowel diseases, angiodysplasia, hemorrhoids, hookworm infestation, obscure source Genitourinary system, including heavy menses, menorrhagia, intravascular hemolysis (e.g., paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia with cold antibodies, march hemoglobinuria, damaged heart valves, microangiopathic hemolysis) Systemic bleeding, including hemorrhagic telangiectasia, chronic schistosomiasis, Munchausen's syndrome (e.g, self-induced hemorrhages)
Drug-related	Glucocorticoids, salicylates, NSAIDs, proton-pump inhibitors
Genetic	Iron-refractory iron-deficiency anemia
Iron-restricted erythropoietic	Treatment with erythropoiesis-stimulating agents, anemia of chronic disease, chronic kidney disease*

* Inflammatory conditions may be associated with iron deficiency. NSAIDs denotes nonsteroidal antiinflammatory drugs.

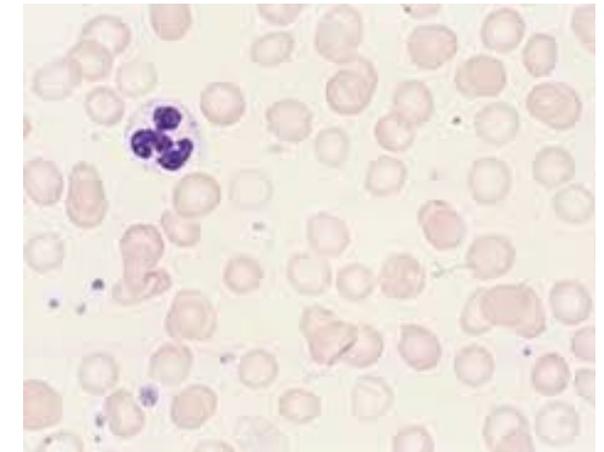
La carence martiale - de nombreux impacts moléculaires



La carence martiale - de nombreux impacts clinico-biologiques

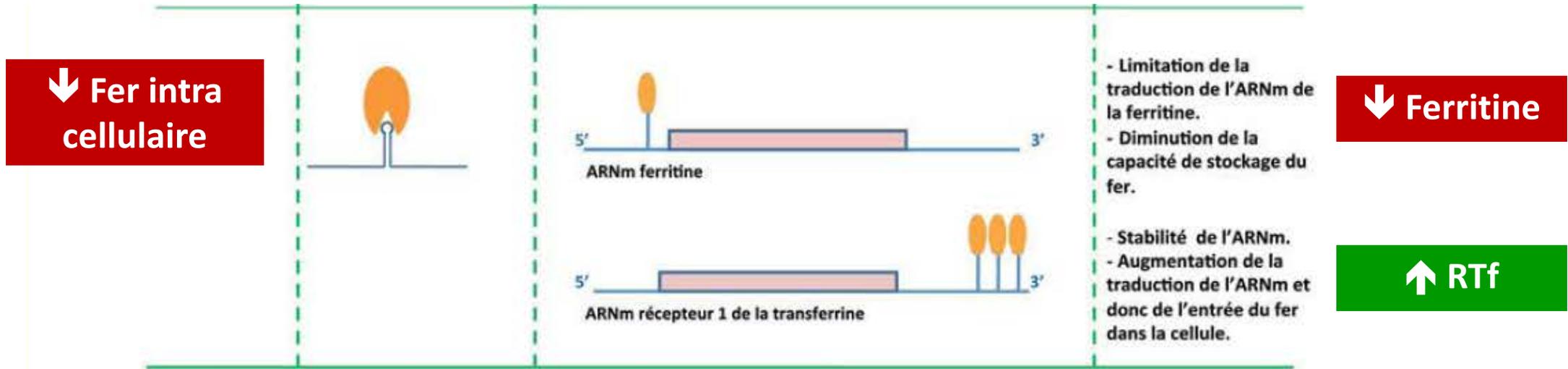


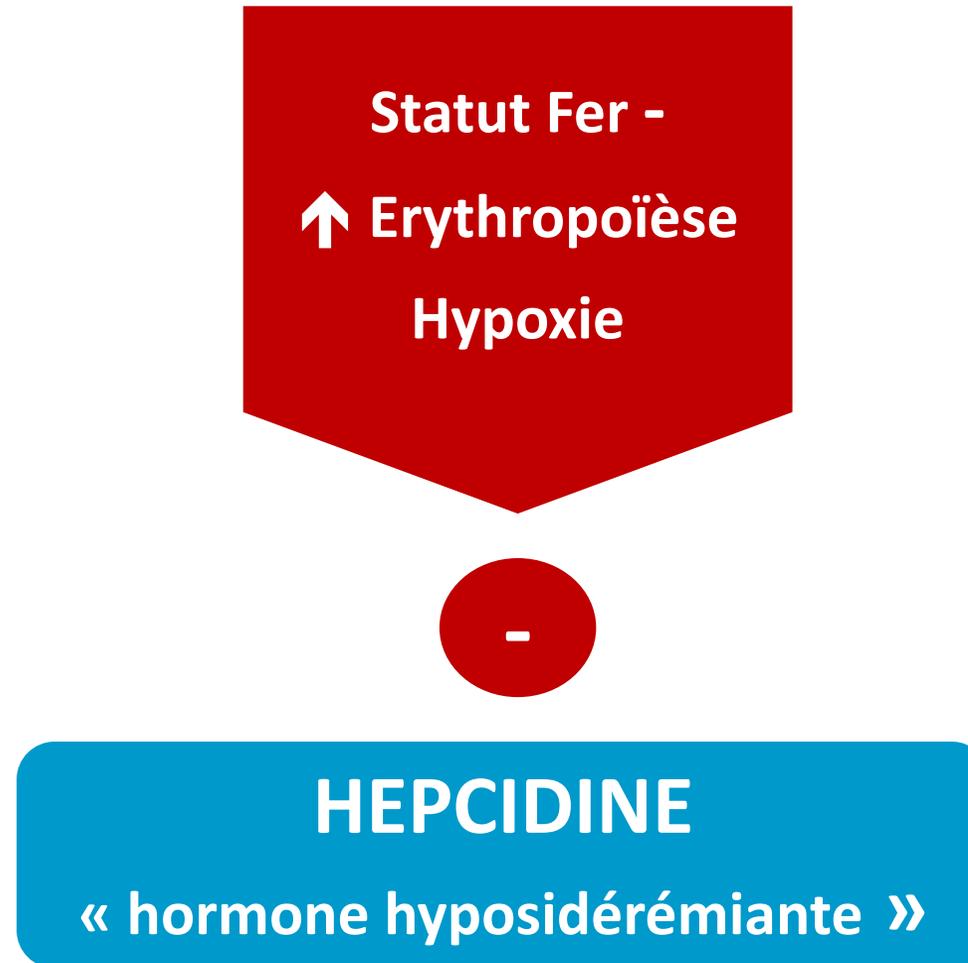
- **Anémie microcytaire hypochrome**
- **Développement cognitif et psychomoteur**
- **Fonctions immunitaires**
- **Aggravation du pronostic** (Chirurgie CV, Réa, IRC)



Homéostasie du fer à l'échelle de la cellule : IRP- IRE

Régulation post-transcriptionnelle





Exploration biologique de la carence martiale à l'anémie ferriprive

	Carence infra-clinique	Carence mineure	Carence majeure	Anémie carencielle
Ferritine	↓	↓	↓	↓↓
RsTF	N puis ↑	↑	↑	↑↑
CST	N	↓	↓	↓↓
Transferrine	N	N	↑	↑
Fer	N	N	N	↓
NFS	N	N	N	Perturbée

Take home message
Ferritine ↓ = marqueur fiable et précoce de la carence martiale

Diagnostic biologique d'une carence en fer - HAS 2011

Diagnostic biologique d'une carence en fer :
en première intention, doser la ferritine seule

La recherche d'une carence martiale est une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies non macrocytaires, identifiées grâce à un hémogramme.

À réaliser



Ferritine
OUI

La **ferritine** est l'examen de **première intention** pour rechercher une carence en fer. Si son taux est diminué, il s'agit d'une carence martiale : il est inutile de doser un autre marqueur du métabolisme du fer.

À ne pas réaliser, car injustifié



Fer seul
NON
Fer + ferritine
NON

Il n'est pas pertinent de prescrire, ni d'effectuer :

- le dosage du fer seul, car il est moins informatif que celui de la ferritine ;
- ou le dosage du fer en plus du dosage de la ferritine, car il n'apporte aucune information supplémentaire.

Carence martiale - la question des seuils de ferritinémie reste posée...

Pour la carence martiale absolue < 12 µg/l (HAS 2011)

< 15 µg/l (nombreuses autres publications)

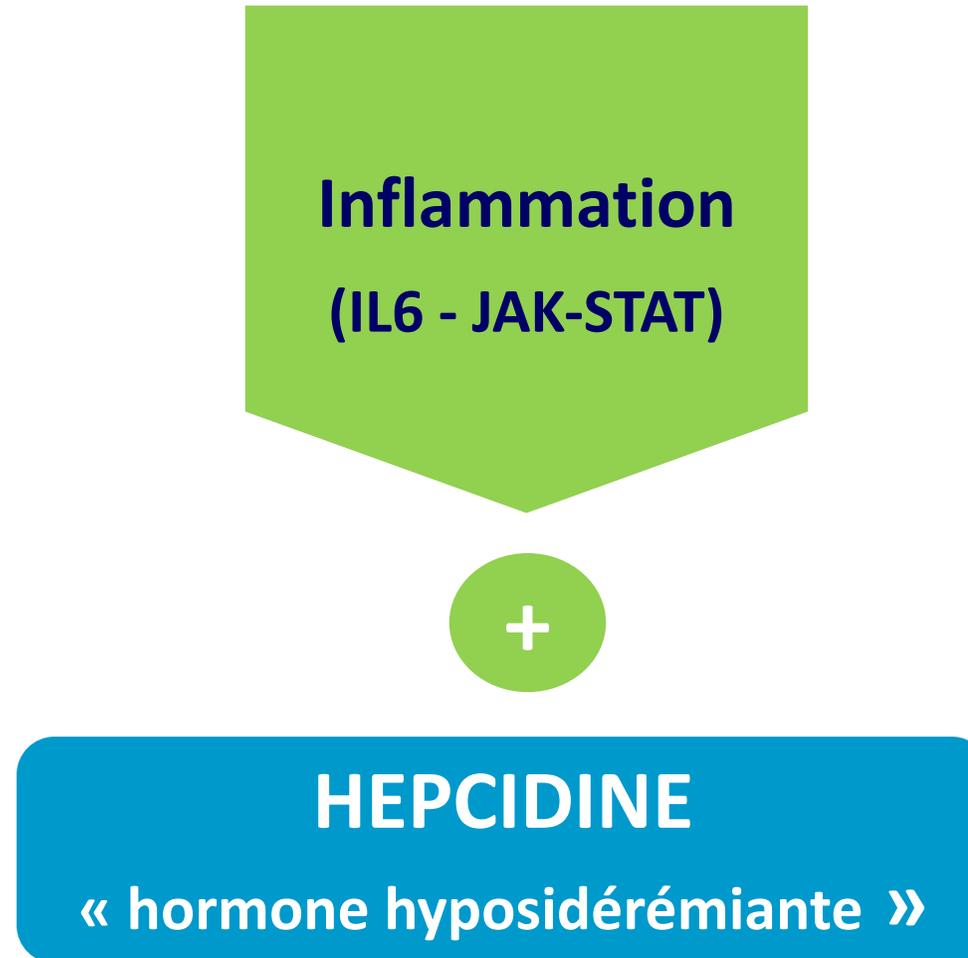
Dépend de situations pathologiques parfois complexes

Ferritine (µg/l) - (CST %)	CMA (carence martiale absolue)
Anesthésie	< 30
Gastroentérologie	< 30 - (<16%)
Oncologie	< 30 - (<15-20%)
Néphrologie	< 100 - (< 20%)
Cardiologie	< 100

Seuils ???

Anémies inflammatoires

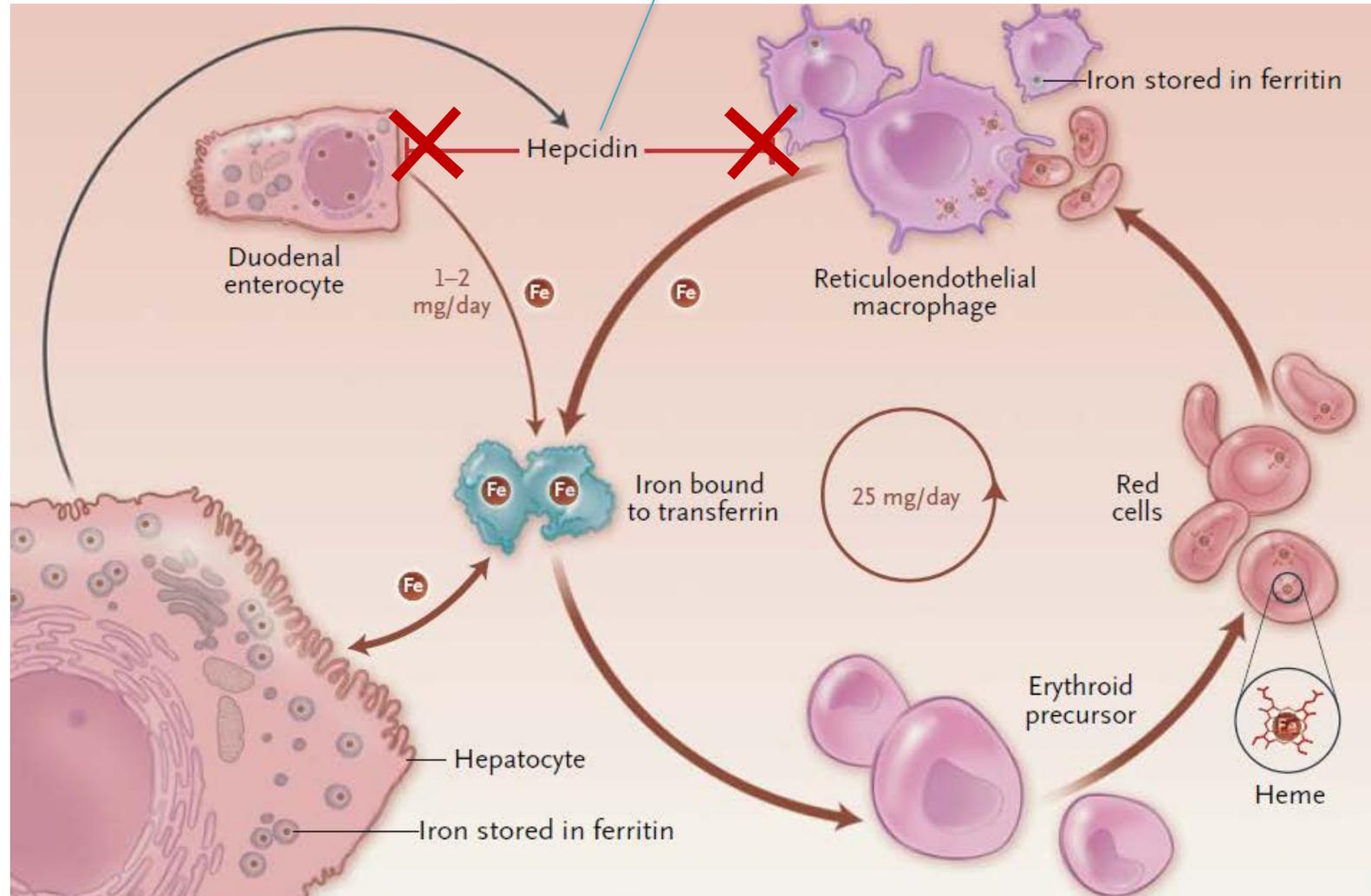
— *Type de description : anémie des maladies chroniques* —



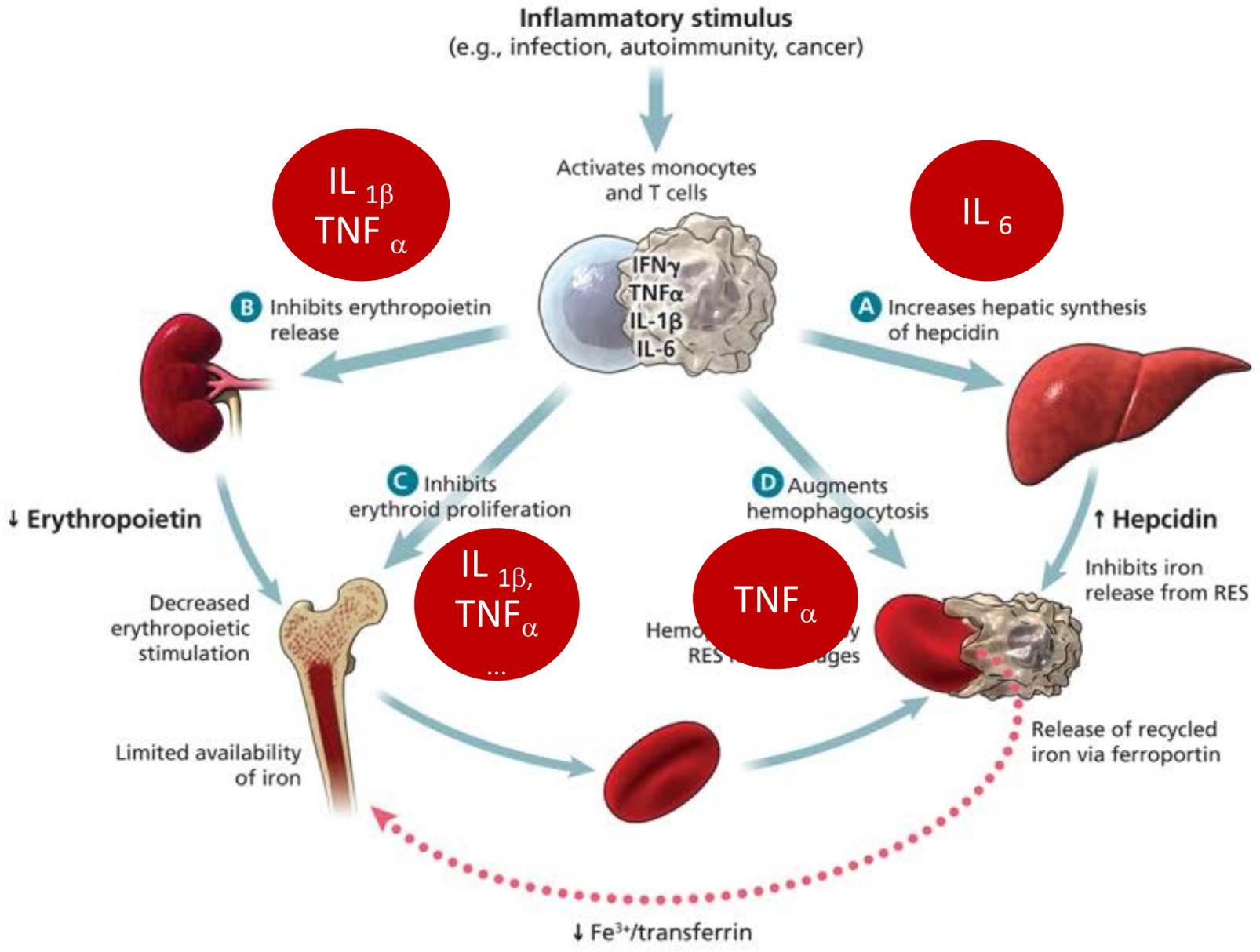
Anémie inflammatoire - ↑ Hepsidine et séquestration de Fer

Macrophage (SRE) Entérocyte

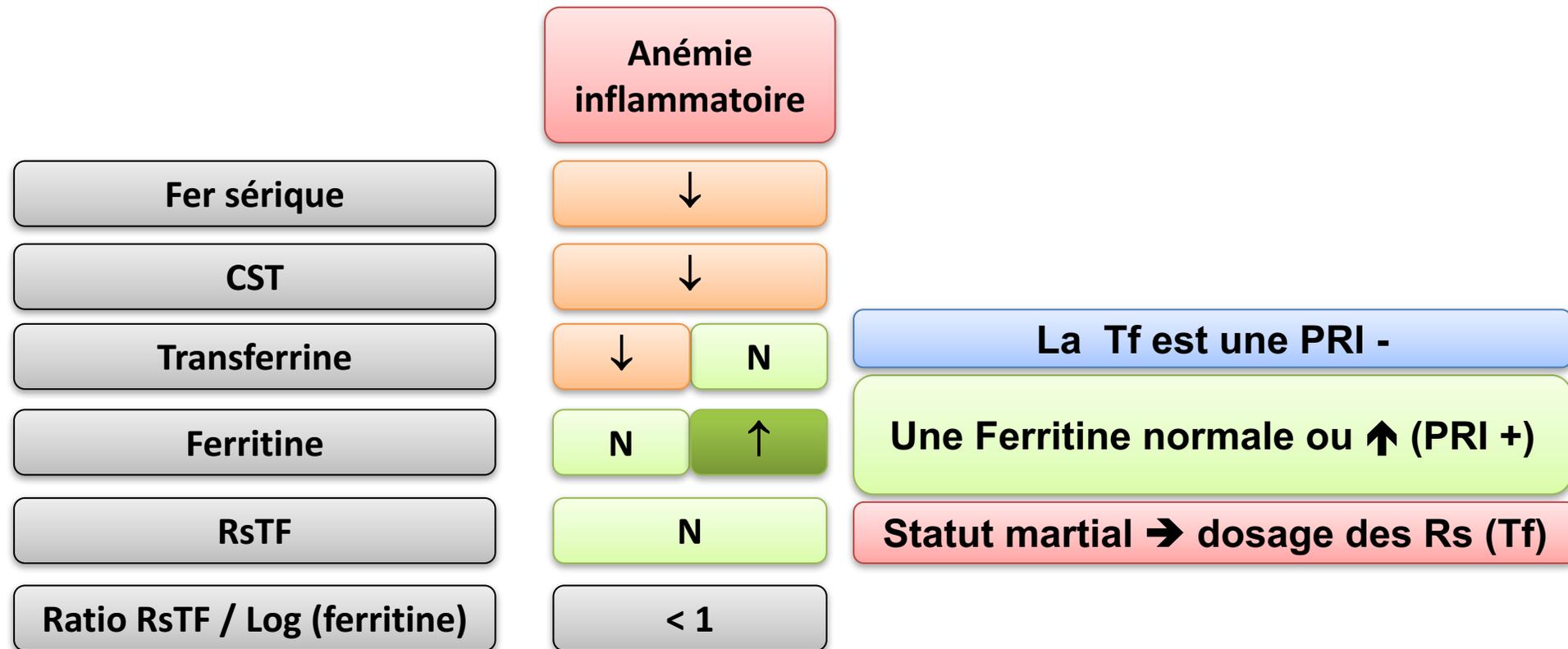
L'hepcidine réduit la libération du fer à partir des macrophages et des monocytes (**trapping**) + entérocytes



Physiopathologie de l'anémie des maladies chroniques dite « A. inflammatoire »



Exploration biologique de l'anémie des maladies chroniques dite « A. inflammatoire »



Take home message

Ferritine N ou ↑ ne permet pas d'exclure une carence martiale

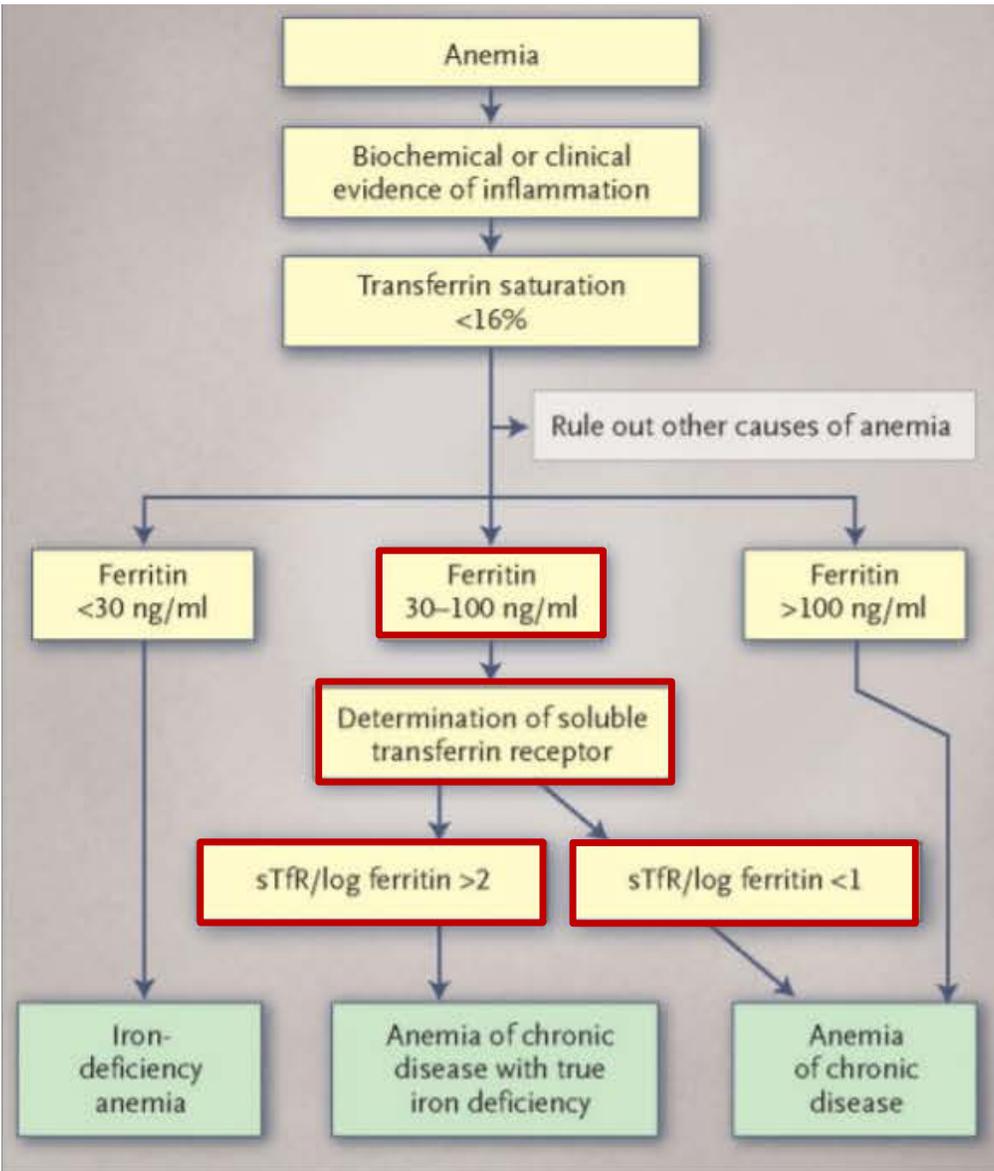
Anémies mixtes

(carence martiale + inflammation)

Exploration biologique des anémies inflammatoires, ferriprives et mixtes

	Anémie inflammatoire	Anémie ferriprive	Anémie Mixte
Fer sérique	↓	↓	↓
CST	↓	↓	↓
Transferrine	↓	↑	↓
Ferritine	N	↓	↓
RsTF	N	↑	N
Ratio RsTF / Log (ferritine)	< 1	> 2	> 2

Un exemple d'algorithme décisionnel pour le diagnostic différentiel entre l'anémie par carence martiale, l'anémie des maladies chroniques (inflammatoire) et les formes mixtes



Iron deficiency anaemia

Anthony Lopez, Patrice Cacoub, Iain C Macdougall, Laurent Peyrin-Biroulet

Anaemia affects roughly a third of the world's population; half the cases are due to iron deficiency. It is a major and global public health problem that affects maternal and child mortality, physical performance, and referral to health-care professionals. Children aged 0–5 years, women of childbearing age, and pregnant women are particularly at risk. Several chronic diseases are frequently associated with iron deficiency anaemia—notably chronic kidney disease, chronic heart failure, cancer, and inflammatory bowel disease. **Measurement of serum ferritin, transferrin saturation, serum soluble transferrin receptors, and the serum soluble transferrin receptors–ferritin index are more accurate than classic red cell indices in the diagnosis of iron deficiency anaemia.** In addition to the search for and treatment of the cause of iron deficiency, treatment strategies encompass prevention, including food fortification and iron supplementation. Oral iron is usually recommended as first-line therapy, but the most recent intravenous iron formulations, which have been available for nearly a decade, seem to replenish iron stores safely and effectively. Hepcidin has a key role in iron homeostasis and could be a future diagnostic and therapeutic target. In this Seminar, we discuss the clinical presentation, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and acute management of iron deficiency anaemia, and outstanding research questions for treatment.



Lancet 2016; 387: 907–16

Published Online

August 25, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)

Department of Hepato-Gastroenterology and Inserm U954, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France (A Lopez MD, Prof L Peyrin-Biroulet MD); Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, Paris, France (Prof P Cacoub MD); Inflammation-Immunopathology-Biotherapy

Synthèse

Ann Biol Clin 2017 ; 75 (1) : 9-18

Apport du dosage de l'hepcidine pour le diagnostic et le suivi de pathologies associées à une anémie

Added value of hepcidin quantification for the diagnosis and follow-up of anemia-related diseases

Thibaud Lefebvre¹
Sigismond Lasocki²
Martine Fénéant-Thibault³
Pierre-Jean Lamy⁴
Séverine Cunat⁵
Madeleine Ropert-Bouchet⁶
Patricia Aguilar-Martinez⁵
Sylvain Lehmann^{7,8,9}
Constance Delaby^{7,8,9}
Groupe de travail « Intérêts cliniques du dosage de l'hepcidine » de la Société française de biologie clinique

¹ Centre français des porphyries, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine site Louis Mourier, APHP, Colombes ; Inserm U1149, Centre de recherche sur l'inflammation,

Résumé. L'hepcidine est responsable du maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme, en modulant l'absorption intestinale du fer et son recyclage macrophagique. Ce contrôle des flux de fer assure une disponibilité du métal suffisante pour les diverses activités auxquelles il participe (érythropoïèse, hémoprotéines, enzymes), tout en permettant d'en limiter l'accumulation toxique dans les tissus. La synthèse de l'hepcidine répond à divers stimuli : l'inflammation et le fer l'augmentent, la demande érythropoïétique, l'anémie et l'hypoxie la répriment. Cette régulation est néanmoins plus complexe dans des situations pathologiques particulières, telles que les anémies hémolytiques, les cancers ou encore l'inflammation chronique. Le dosage de l'hepcidine, en complément des tests diagnostiques actuellement disponibles et réalisés, semble être particulièrement prometteur pour le diagnostic et le suivi de l'anémie dont souffrent ces patients. Ce travail de synthèse a été réalisé dans le cadre du groupe de travail « Intérêts cliniques du dosage de l'hepcidine » de la Société française de biologie clinique.

Mots clés : hepcidine, anémie, fer, inflammation

GT SFBC « Intérêts cliniques du dosage de l'hepcidine »

Paramètre sanguin	Carence martiale vraie	Anémie inflammatoire	Carence martiale + inflammation
Ferritine	↘	↗	→ ou ↗
Saturation de la Transferrine (Tfsat)	↘	→ ou ↘	→ ou ↘
Récepteur soluble de la Transferrine (sTfR)	↗	→ ou ↘	↗
Protéine C-réactive (CRP)	→	↗	↗
Hepcidine attendue	↘	↗	→ ou ↘

Le dosage de l'hepcidinémie, en complément des analyses actuellement réalisées en routine semble particulièrement prometteur pour :

- le diagnostic, le suivi ou le traitement des pathologies complexes telles les anémies ferriprives (dans des contextes particuliers tels que les maladies inflammatoires chroniques ou le syndrome IRIDA)
- le suivi de la réponse à l'EPO ou au traitement martial

Trop de Fer.....

Surcharges martiales

1. **Surcharges martiales acquises**
2. **Surcharges martiales héréditaires**



Surcharges en fer acquises

Maladies avec
surcharge
acquise

Maladies +/-
surcharge
acquise

- **Dysérythroïtose**
 - Thalassémies
 - Myélodysplasies
- **Surcharges iatrogènes**
 - Fer IV (IRC sous hémodialyse)
 - Transfusions +++

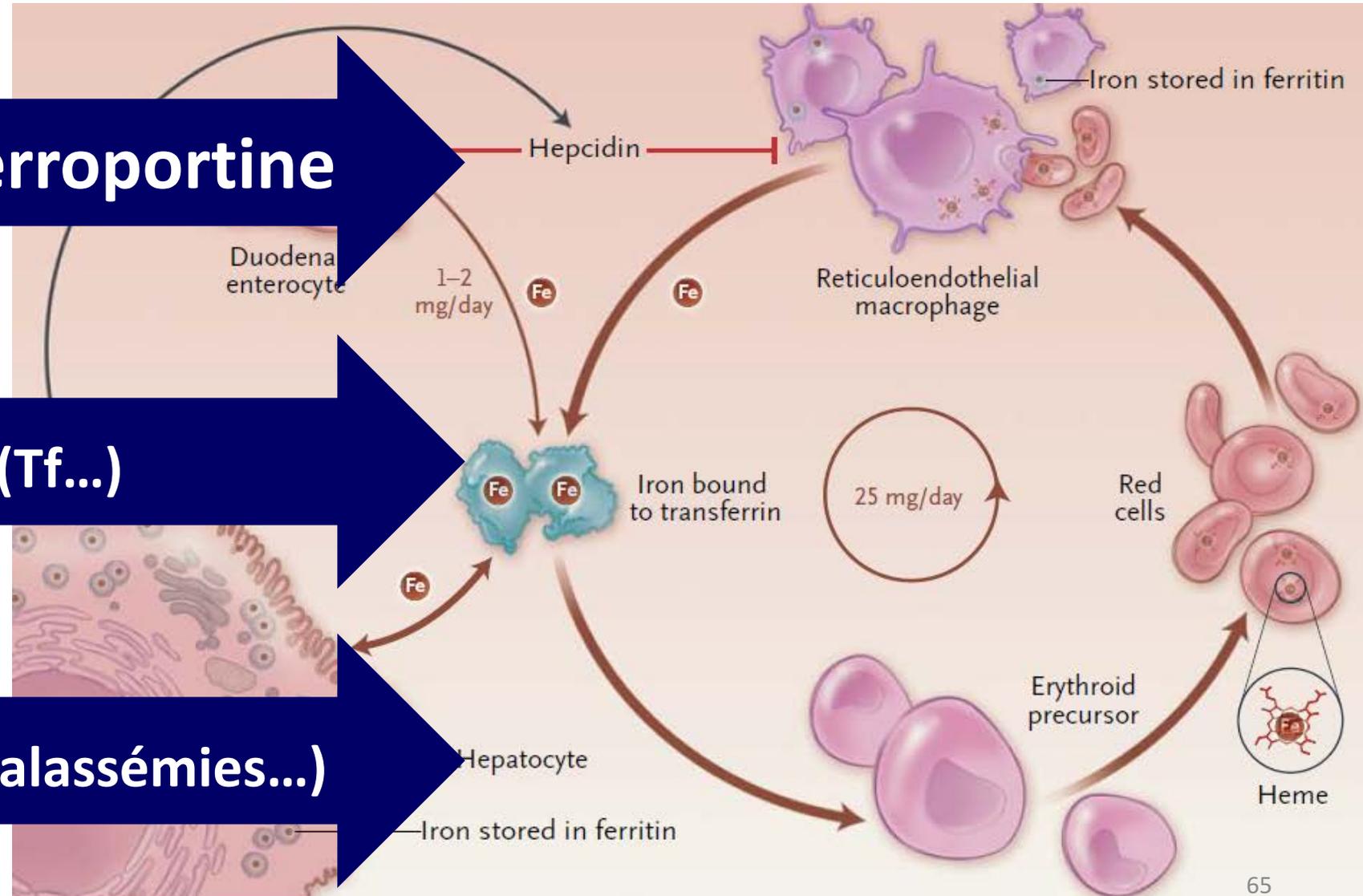
- **Hépatopathies chroniques**
 - Alcool
 - HCV
 - **NASH : hépatosidérose
dysmétabolique +++**
- **Autres...**

Surcharges en fer génétiques

Axe Hhepcidine-Ferroportine

Transport du Fer (Tf...)

Erythropoïèse (Thalassémies...)



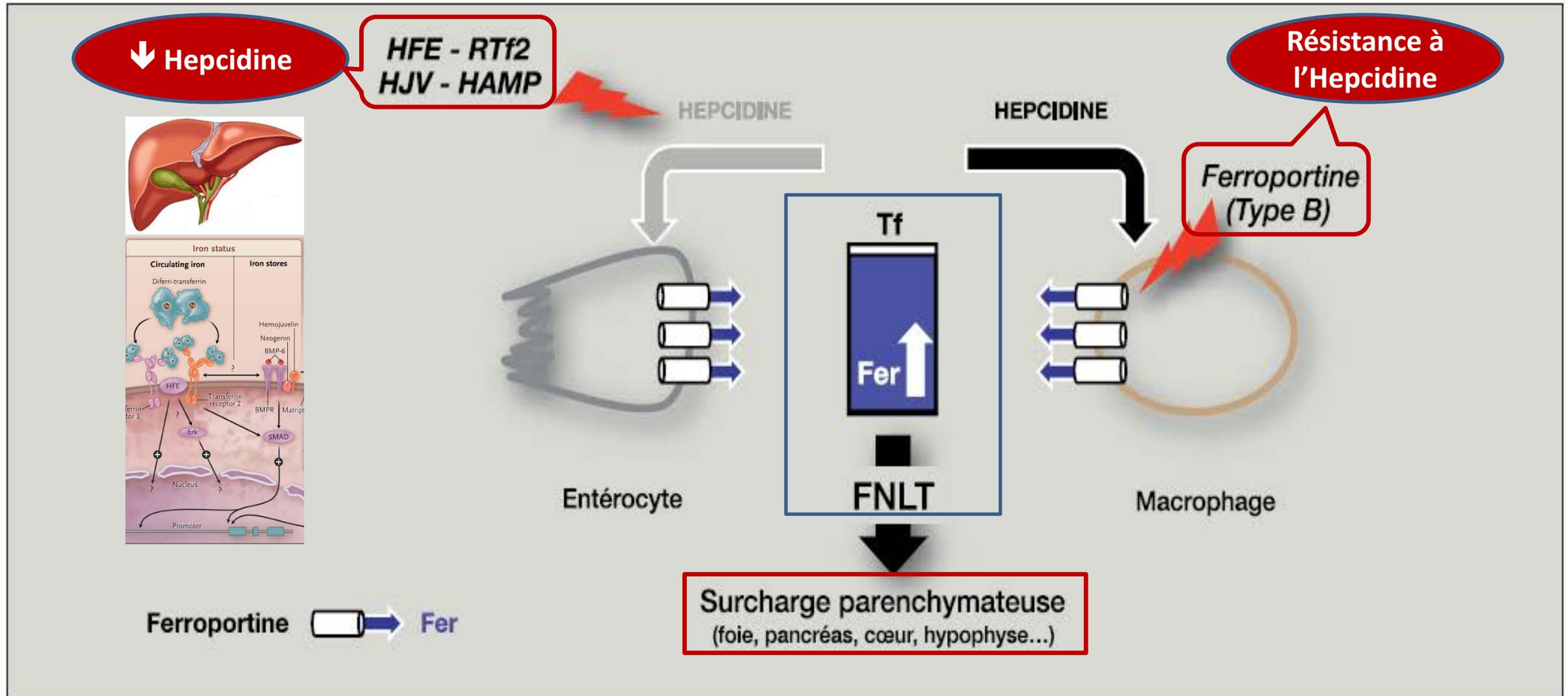
Surcharges en fer génétiques

Axe Hepcidine-Ferroportine

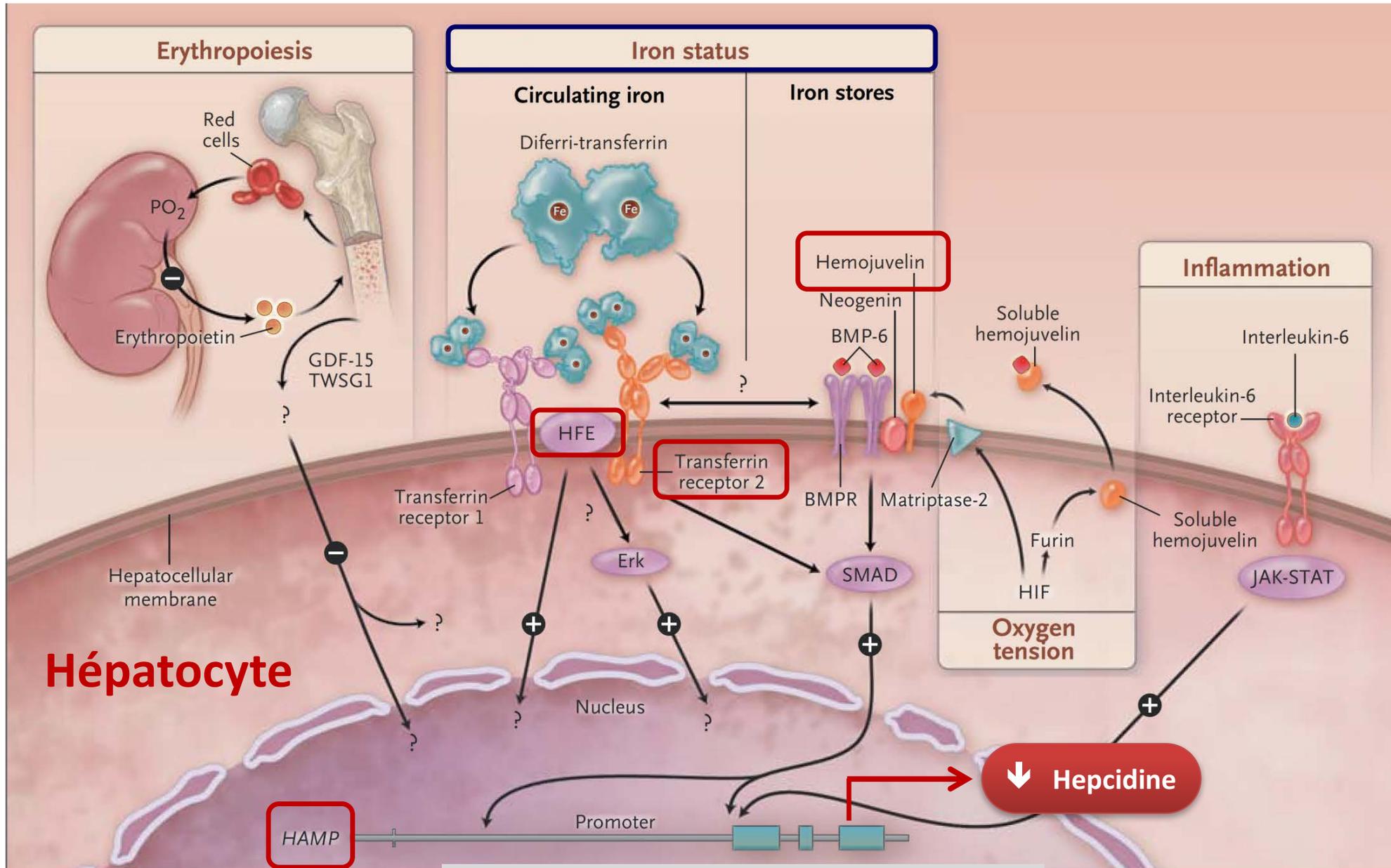
Disorder	Gene and Inheritance	Age at Presentation	Neurologic Symptoms	Anemia	Transferrin Saturation
Impaired hepcidin–ferroportin axis					
HH type I	<i>HFE</i> , AR	Adult	No	No	High
HH type IIA	<i>HFE2</i> , AR	Child to young adult	No	No	High
HH type IIB	<i>HAMP</i> , AR	Child to young adult	No	No	High
HH type III	<i>TFR2</i> , AR	Young adult	No	No	High
HH type IVA (atypical HH)	<i>FP</i> (LOF), AD	Adult	No	Variable	Low initially
HH type IVB	<i>FP</i> (GOF), AD	Adult	No	No	High

Hémochromatoses Héritaires -Axe Hepcidine-Ferroportine

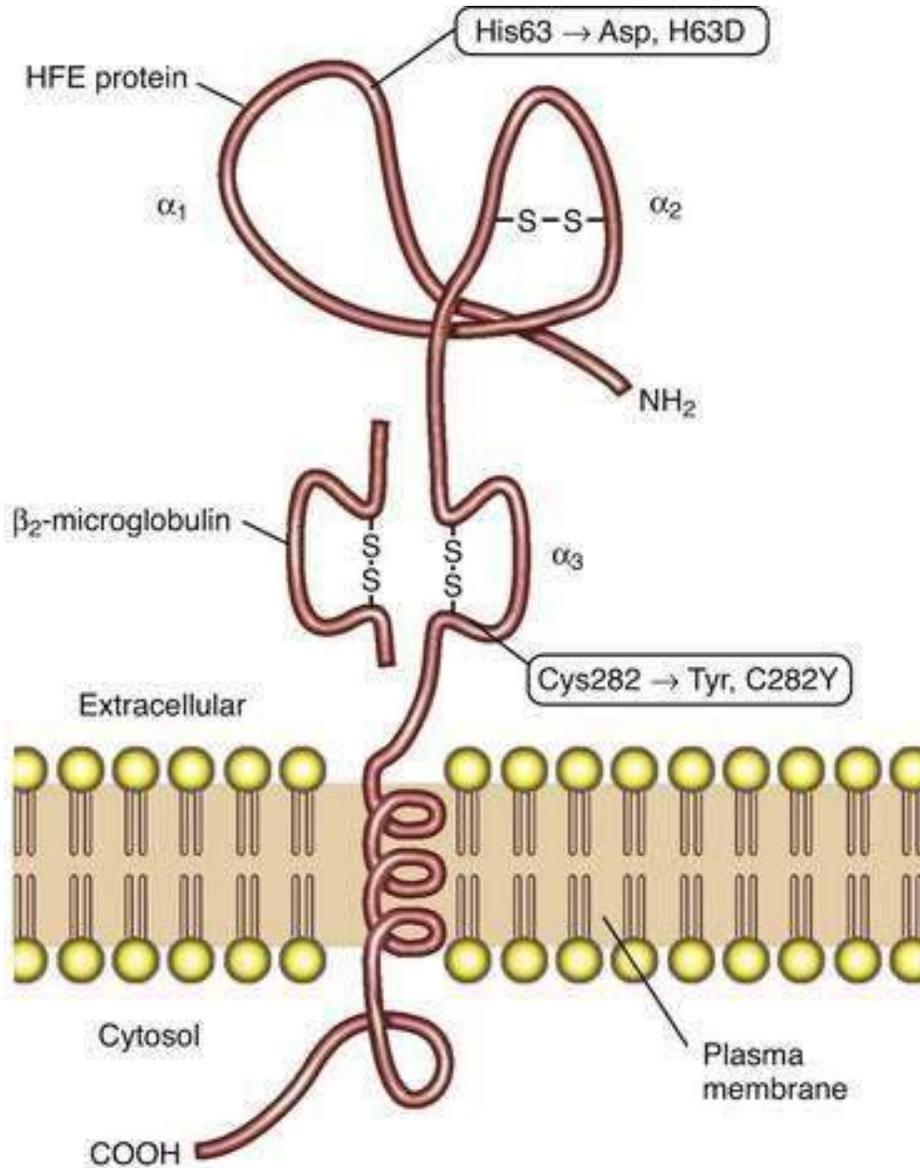
Carence en hepcidine ou Résistance à l'hepcidine



Hémochromatoses Héritaires - Carence absolue ou relative en Hepcidine



Hémochromatose Héritaire de type I - Mutations gène HFE

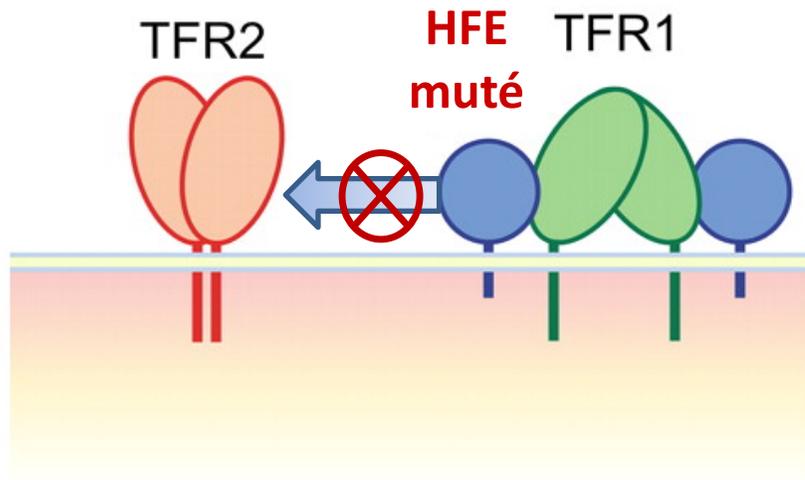


Gène HFE
= 90 % des mutations
(autosomiques recessives)

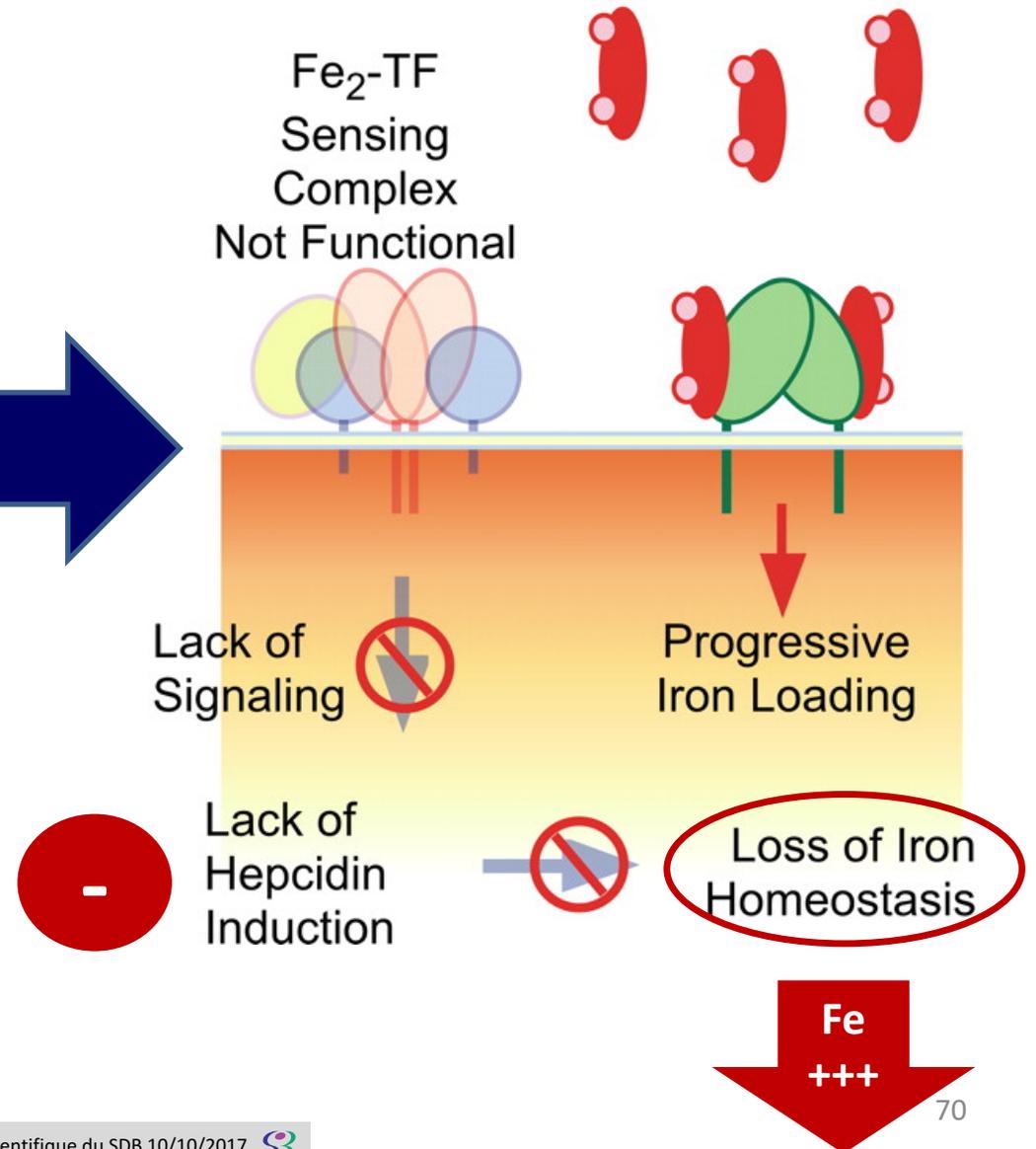
Protéine HFE
- Homozygotes C282Y +++
- Hétérozygotes composites :
C282Y-H63D

Hémochromatose Héritaire type I - Mutation gène HFE

BASAL STATE



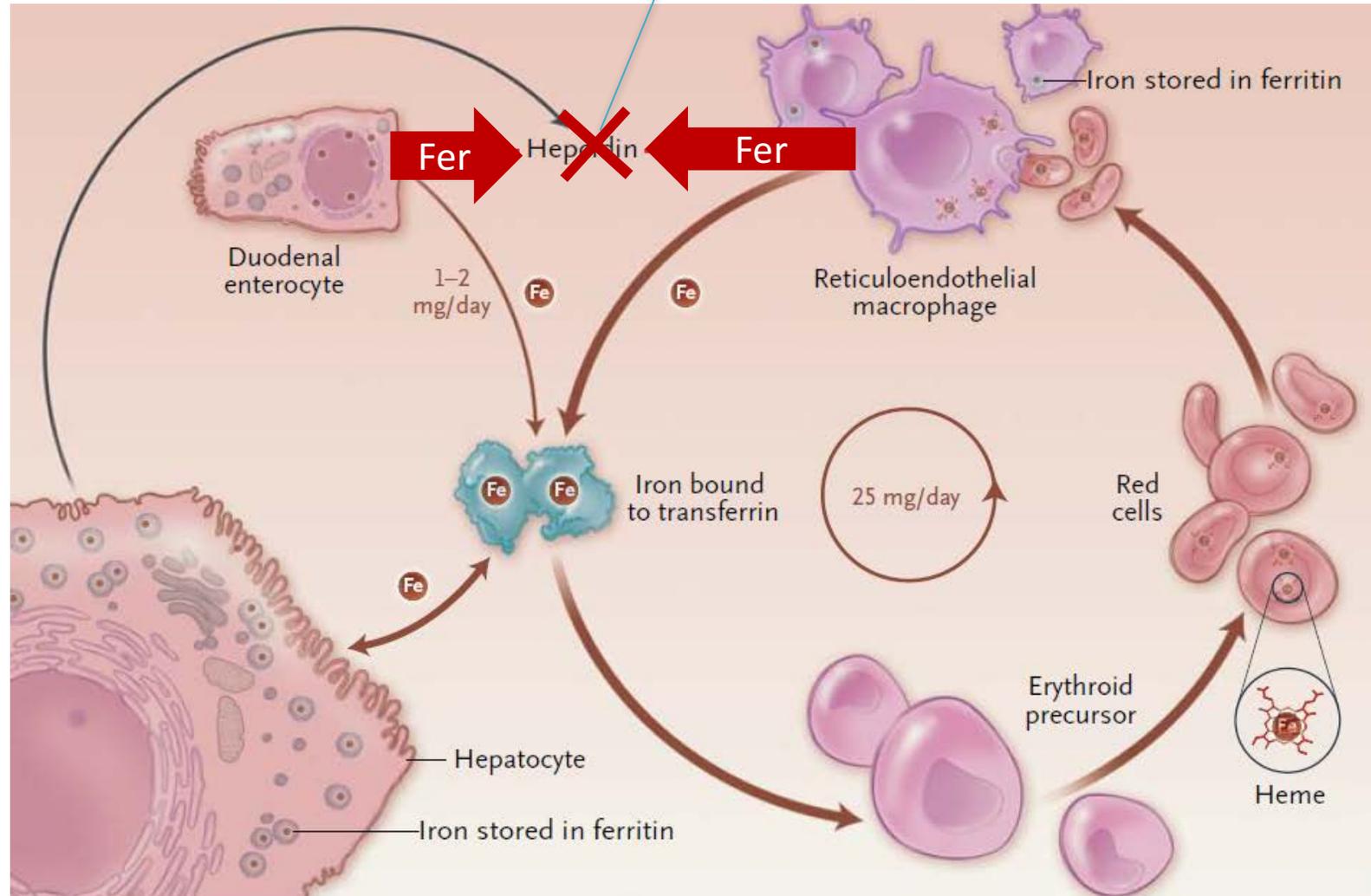
HEMOCHROMATOSIS



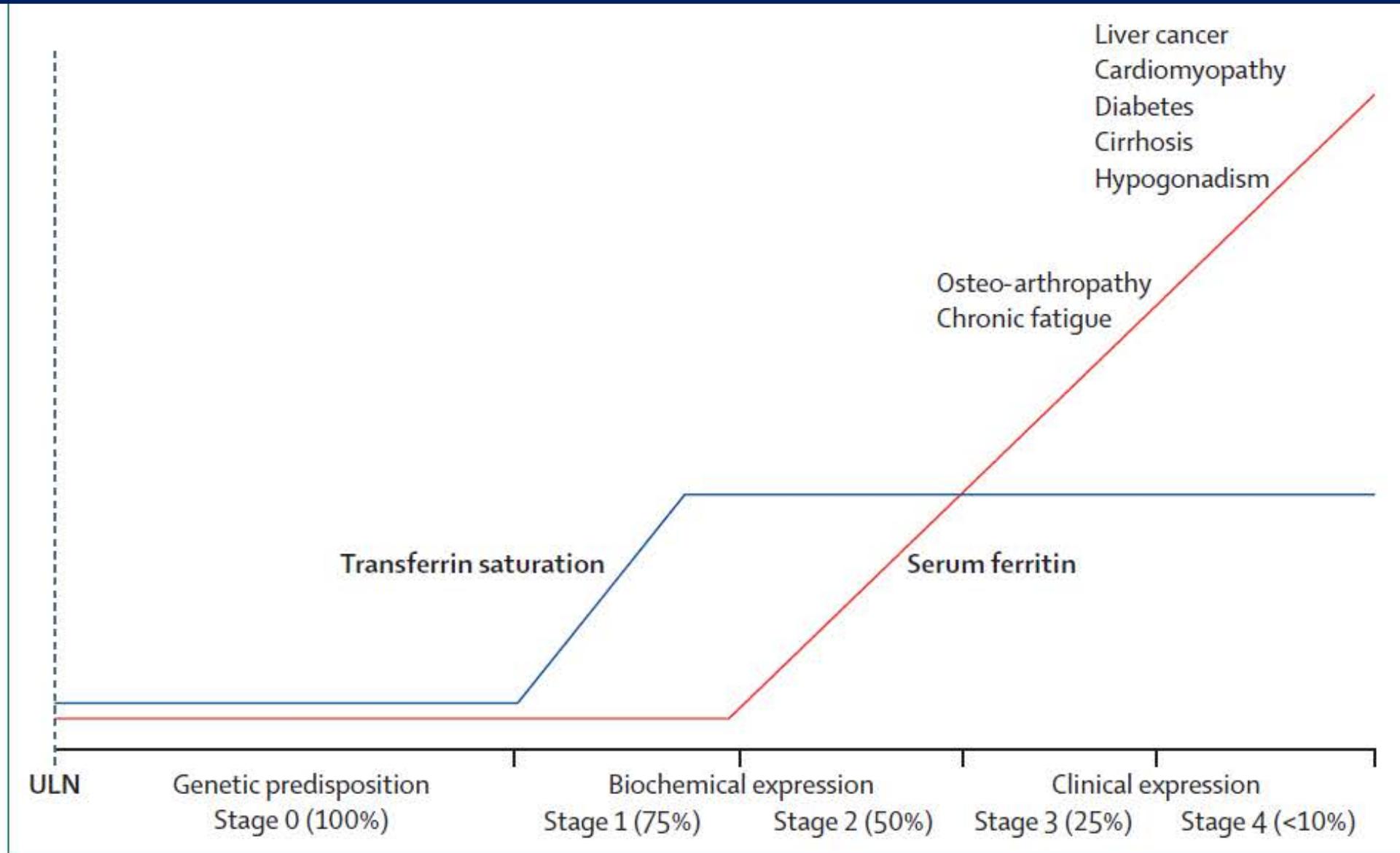
Hémochromatose Héritaire type I - Mutation gène HFE

**Macrophage (SRE)
Entérocyte**

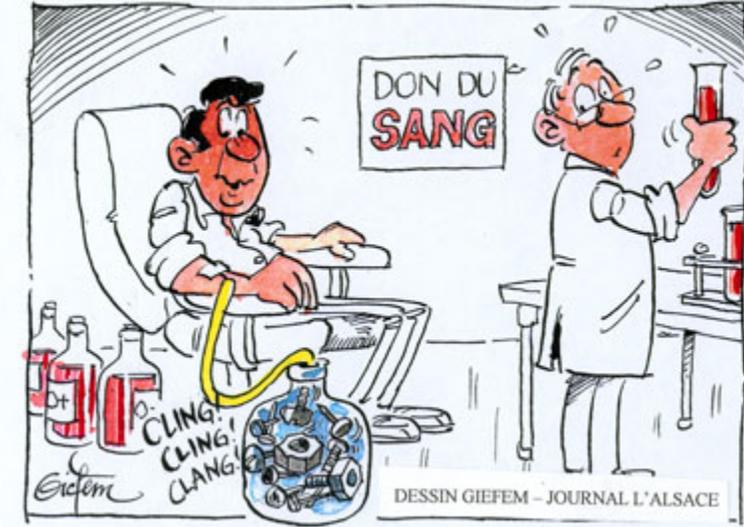
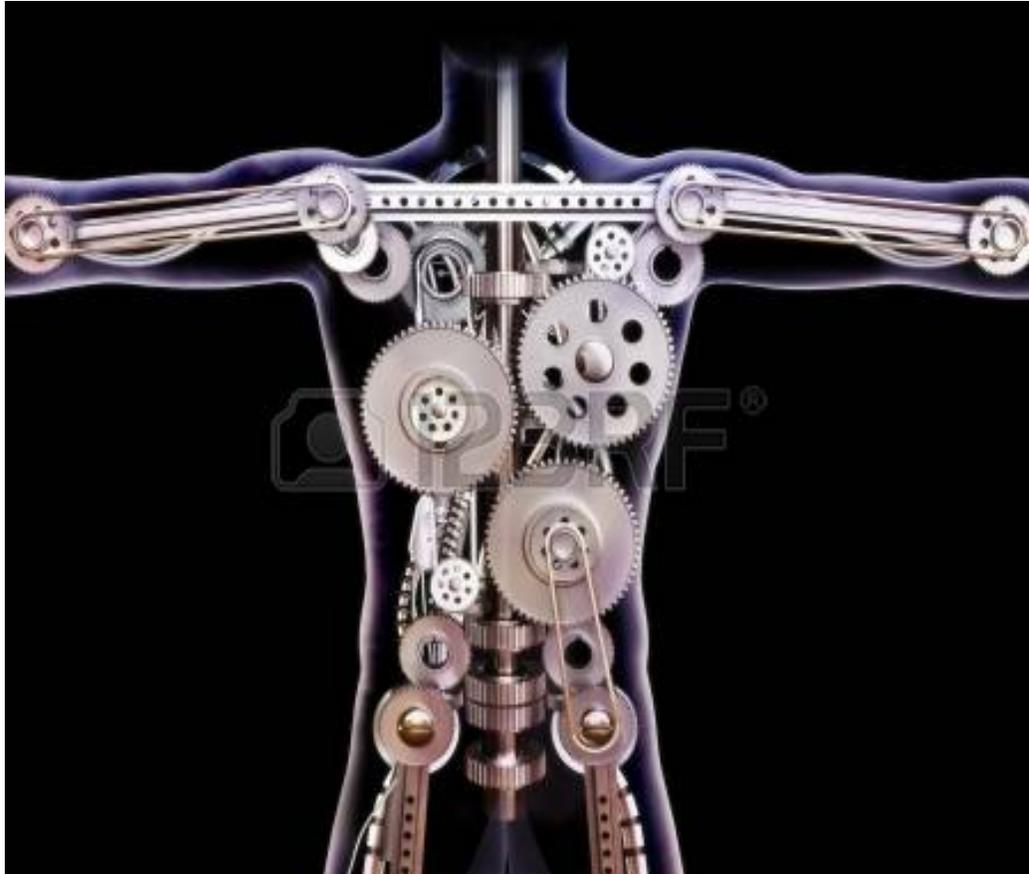
**Libération du fer à partir des
macrophages et des monocytes +
entérocytes**



Hémochromatose Héritaire HFE type I - Chronologie



Hémochromatose Héritaire HFE type I - Organes cibles



SG : asthénie

Peau : mélanodermie

Articulations : arthralgies

Atteintes endocriniennes ++

Cœur : cardiopathie

Foie : cirrhose-CHC

Prise en charge Hémochromatose HFE- HAS 2005

	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stades 3 et 4
Évaluation initiale (interrogatoire, examen clinique, bilan martial (ferritinémie & CS-Tf))	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de symptôme ■ CS-Tf < 45 % ■ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de symptôme ■ CS-Tf > 45 % ■ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de symptôme ■ CS-Tf > 45 % ■ Hyperferritinémie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Expression clinique ■ CS-Tf > 45 % ■ Hyperferritinémie
Bilan initial	Pas d'examens complémentaires		<p>Rechercher une atteinte :</p> <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 <p>Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan</p>	
Traitement	Pas de traitement		<p>Traitement déplétif par saignée (jusqu'à 7 mL/kg sans dépasser 550 mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ induction : saignée hebdomadaire jusqu'à ce que la ferritinémie devienne $\leq 50 \mu\text{g/L}$ ■ entretien : saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie $\leq 50 \mu\text{g/L}$ 	
Suivi	Tous les 3 ans <ul style="list-style-type: none"> ■ Interrogatoire ■ examen clinique ■ ferritinémie & CS-Tf 	Chaque année <ul style="list-style-type: none"> ■ Interrogatoire ■ examen clinique ■ ferritinémie & CS-Tf 	<p>À chaque saignée</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ interrogatoire et évaluation clinique ■ suspendre saignées si hémoglobine < 11 g/dL <p>En induction : en début de traitement, contrôler mensuellement la ferritinémie jusqu'à atteinte du seuil de 300 mg/L chez l'homme et 200 $\mu\text{g/L}$ chez la femme (lors des saignées). En dessous de ces valeurs, contrôler la ferritinémie toutes les 2 saignées</p> <p>En entretien : ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôler l'hémoglobine dans les 8 jours précédant la saignée</p>	

**Évaluation initiale
CST-Ferritinémie**

**Stades 2 à 4
Bilan Bio adapté**

**Stades 2 à 4
Ferritinémie < 50 $\mu\text{g/L}$**

**Suivi adapté en
fonction du stade
(Ferritinémie/CST ou Hb)**

Article original

Ann Biol Clin 2012 ; 70 (3) : 305-13

Recommandations pour la (bonne) pratique du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose liée au gène *HFE* *

**Synthèse d'une enquête réalisée auprès du réseau
national des laboratoires pratiquant le diagnostic
de maladies rares du métabolisme du fer**

*Molecular diagnosis of HFE mutations in routine laboratories
Results of a survey from reference laboratories in France*

En 2005, la HAS a recommandé de pratiquer le test génétique *HFE* devant une élévation du CST > 45 %.

Un constat

Demande d'analyse du gène *HFE* svt prescrite devant une hyperferritinémie sans détermination du CST

Article original

Ann Biol Clin 2012 ; 70 (3) : 305-13

Recommandations pour la (bonne) pratique du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose liée au gène *HFE* *

Synthèse d'une enquête réalisée auprès du réseau national des laboratoires pratiquant le diagnostic de maladies rares du métabolisme du fer

*Molecular diagnosis of HFE mutations in routine laboratories
Results of a survey from reference laboratories in France*

Deux rappels essentiels

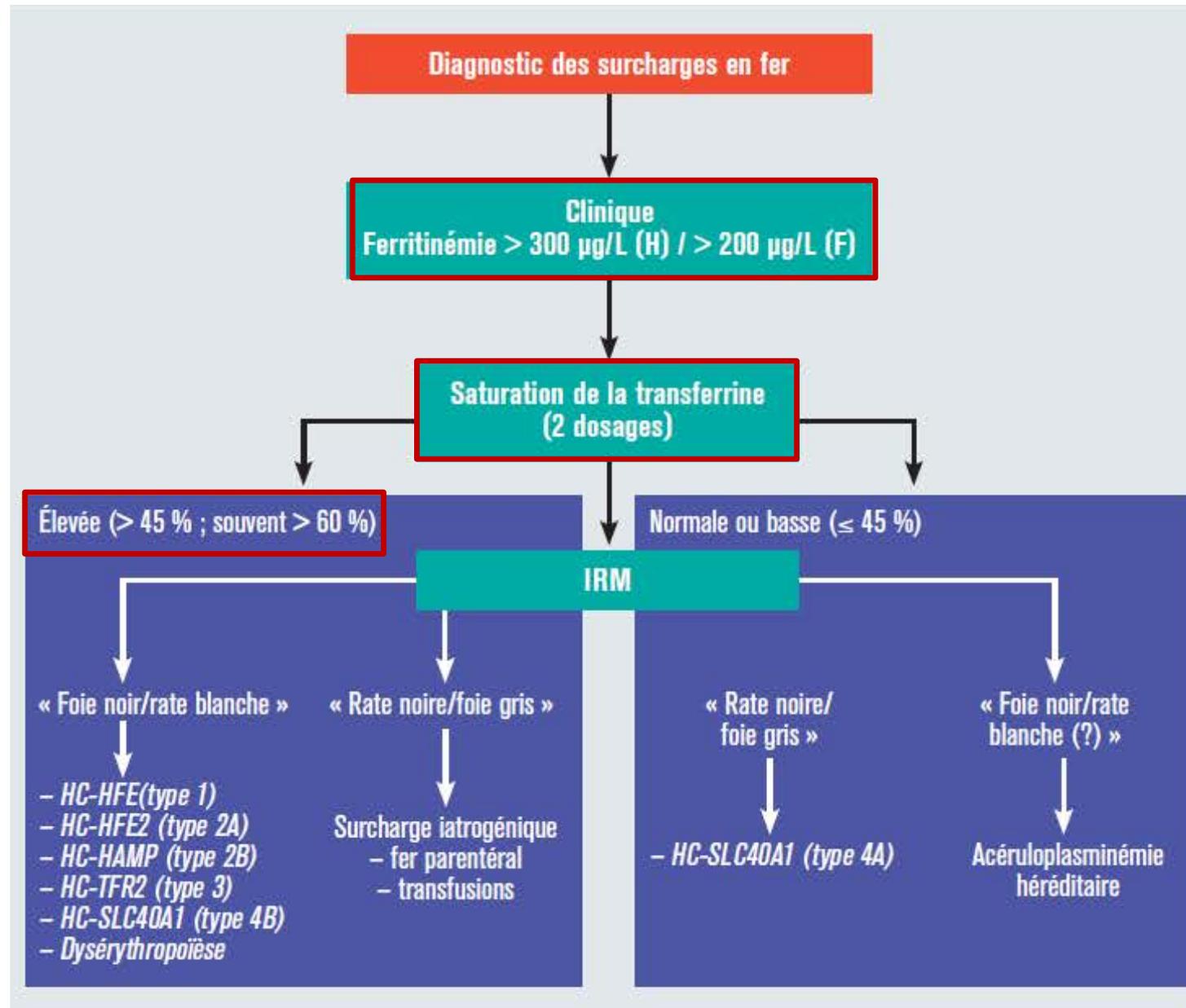
→ **> 90 % des hyperferritinémies sont secondaires** : syndrome inflammatoire, lyse cellulaire, consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique

→ **l'élévation du CST = meilleur paramètre d'orientation diagnostique de l'hémochromatose HFE** - aucun test génétique ne devrait être demandé quand le CS-Tf est normal en l'absence de tout syndrome inflammatoire.

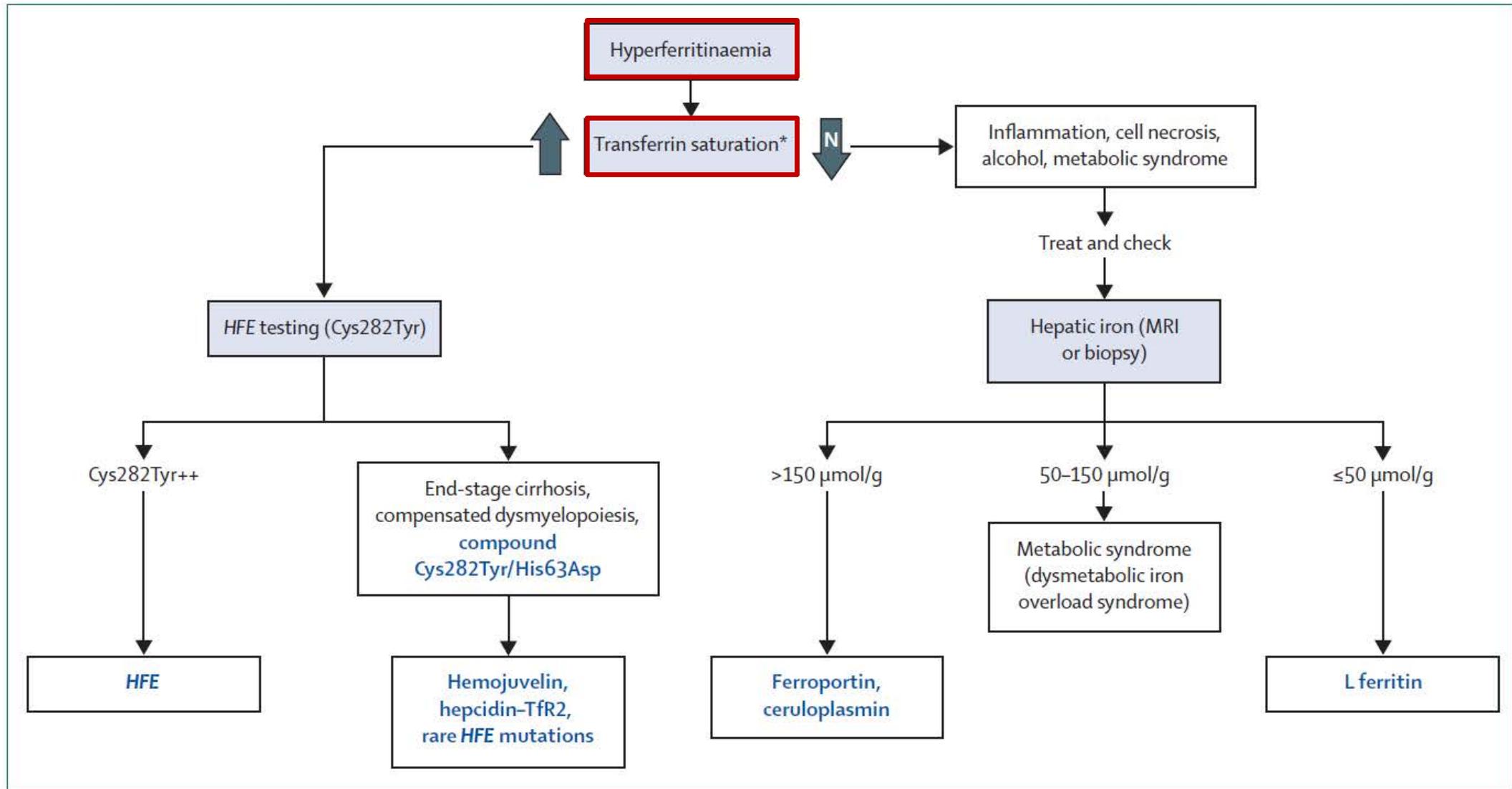
CST sous estimé dans syndrome inflammatoire (cf. CRP)

CST augmenté = non spécifique de la surcharge martiale (cytolyse, IHC, transfusions...)

Algorithme de prise en charge diagnostique surcharge martiale



Algorithme de prise en charge diagnostique surcharge martiale



Take home message

Les causes acquises d'Hyperferritinémie doivent être exclues avant de tester l'hypothèse génétique

Bilan martial – NABM 13/07/2017

1213 - Ferritine = B29

Cotation non cumulable avec celle de l'acte 1822

- **En cas de suspicion de carence martiale, cet acte est à réaliser en première intention.** Il se substitue, à l'initiative du BM, au dosage sanguin du fer et du couple fer + ferritine. Le compte rendu fera état de cette substitution.
- **En cas de découverte fortuite d'une hyperferritinémie franche, le BM peut réaliser et coter l'examen 2002 (CS-Tf), à son initiative et sur justification clinique.**

1822 - Récepteur soluble de la transferrine (RsTF) = B60

Cotation non cumulable avec celle de l'acte 1213

2002 - Coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) = B17

Le code 2002 comprend les dosages du fer et de la Tf. Le compte-rendu devra préciser le résultat de ces deux dosages ainsi que le calcul du CS-Tf. ($[\text{Fe en } \mu\text{moles/L}] / [\text{Tf en g/L} \times 25]$) ($[\text{Fe en mg/L}] / [\text{Tf en g/L} \times 1,395]$).

L'acte 2002, peut être réalisé à l'initiative du BM :

- **En 2de intention, après l'acte 1213 = contrôle de carence martiale**
- **En 1ère intention, en cas de suspicion de surcharge en fer ou terrain hémochromatosique.**

Cette recherche est prise en charge par l'assurance maladie dans les seules indications suivantes :

- **cadre individuel** : A la suite d'un bilan général, au cours duquel une augmentation du CST est observée (CS-Tf supérieur à 45%, confirmé sur un deuxième prélèvement).
- **cadre familial** : Chez les sujets ayant un parent au premier degré porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des sujets mineurs et des mères ménopausées, ou ne désirant plus avoir d'enfant.

Conclusion

Homéostasie du Fer

