

TROP DE FER

Transfusion CRS Neuchâtel Jura
03.11.2023

Dre Özlem HIZARCI

Objectif de la présentation

- l'introduction
- Surcharge en fer
- Hémochromatose
- La surcharge en fer & Hémochromatose et don du sang
- Conclusion

Introduction

- Pendant plusieurs décennies la carence en fer et l'anémie ferriprive ont été au centre de l'attention des médecins
- A partir de 1996, des nouvelles découvertes génétiques sur **l'hémochromatose** héréditaire, nous avons pu observer une attention croissante vers l'excès en fer et, en conséquence, pour l'hyperferritinémie.
- Le dosage de la ferritine sérique est donc devenu aujourd'hui un examen, de plus en plus demandé.

Le métabolisme du fer

« Sans fer, rien ne fonctionne dans l'organisme humain »

- Le fer est un **oligo-élément**
- En biochimie, les oligo-éléments sont des éléments alimentaires dont le corps a besoin en quantités infimes pour son bon fonctionnement et son développement.

Le métabolisme du fer

Les protéines critiques pour le métabolisme du fer:

- **Transferrine (Tf)**
- Récepteur de la transferrine (TfR)
- **Ferritine (Ft)**
- Protéines régulatrices du fer 1 et 2 (IRP1 et IRP2)
- Transporteur de métaux divalents 1 (DMT1)
- Ferroportine
- Hephaestine
- Céruloplasmine
- Protéines de liaison poly (rC) 1 et 2 (PCBP1 et PCBP2)
- **Hepcidine**
- HFE
- TFR2
- Hémojuvéline
- Protéines morphogénétiques osseuses (BMP)
- Matriptase 2/TMPRSS6
- Cytochrome B duodéal
- STEAP3,
- La ferrique NCOA4, le co-activateur du récepteur nucléaire 4

.....

Métabolisme du fer

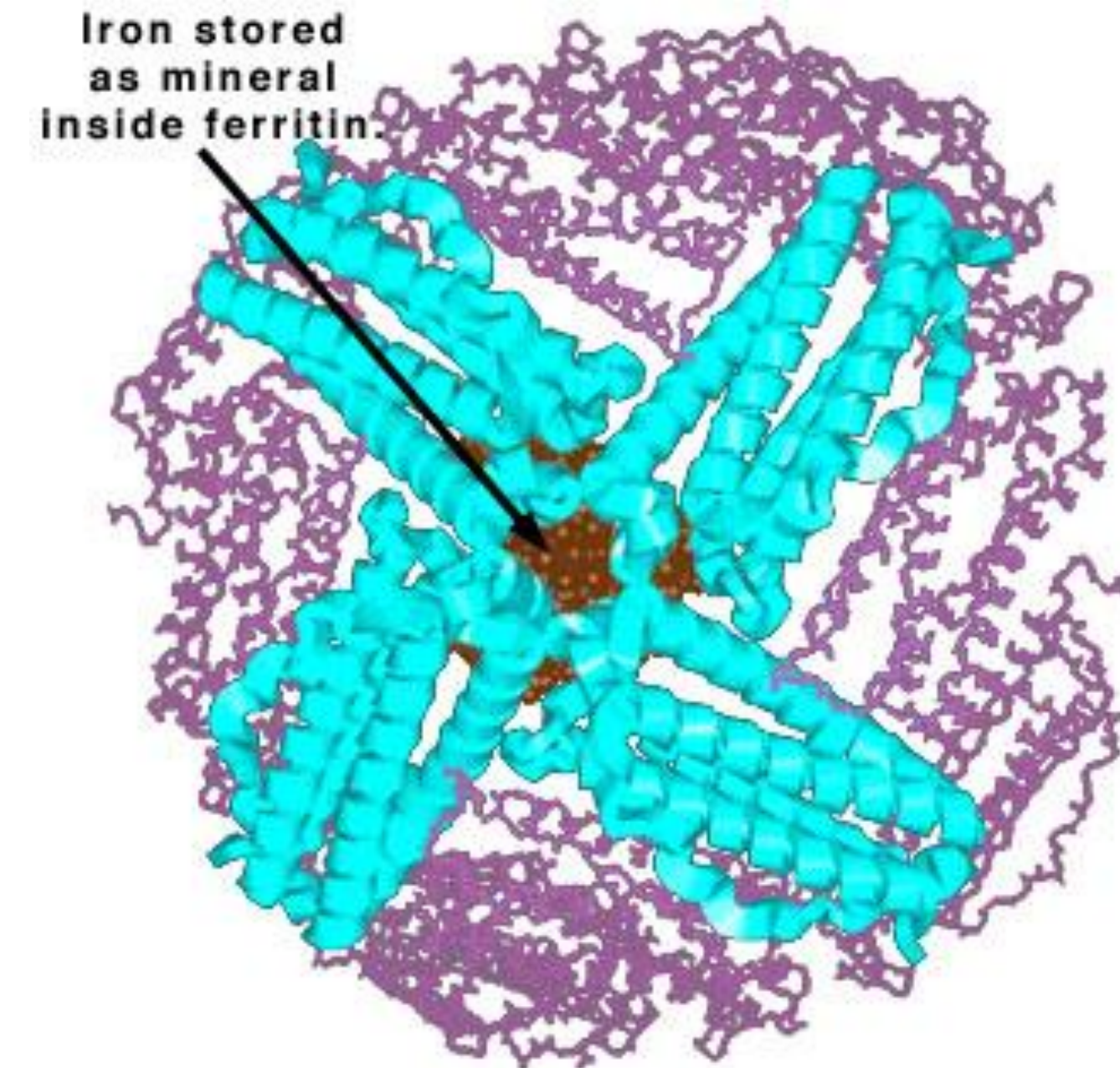
La ferritine

- La ferritine est la principale protéine de réserve du fer.
- Elle permet de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins.

Valeurs normales :

Homme : 30-400 ng/ml

Femme : 13-150 ng/ml



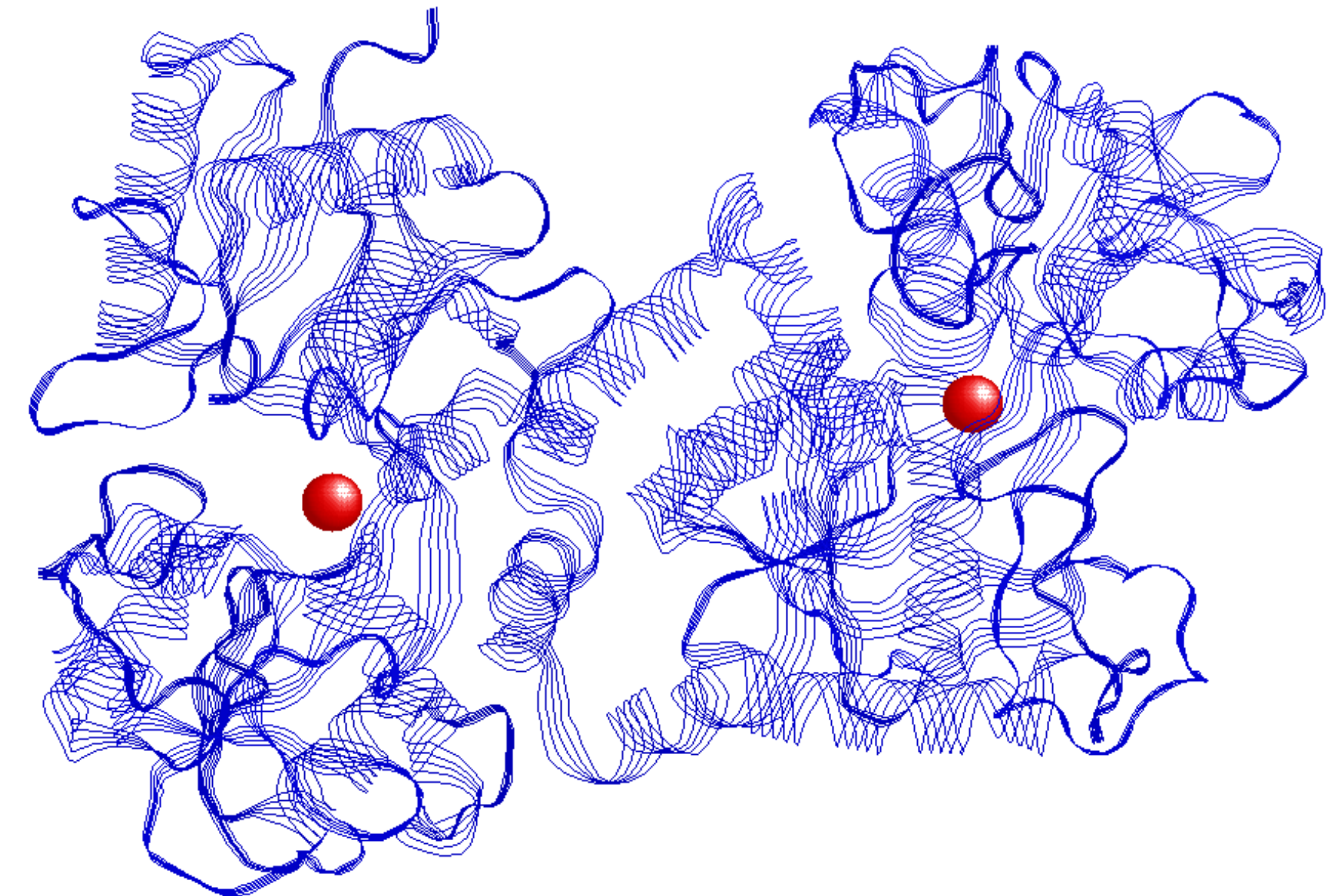
HEMOCHROMATOSE

Transferrine & la saturation de la transferrine

La transferrine est une protéine produite par le foie et qui sert au transport du fer dans la circulation

Le fer, sous sa forme complexée à la transferrine, est alors non toxique pour l'organisme

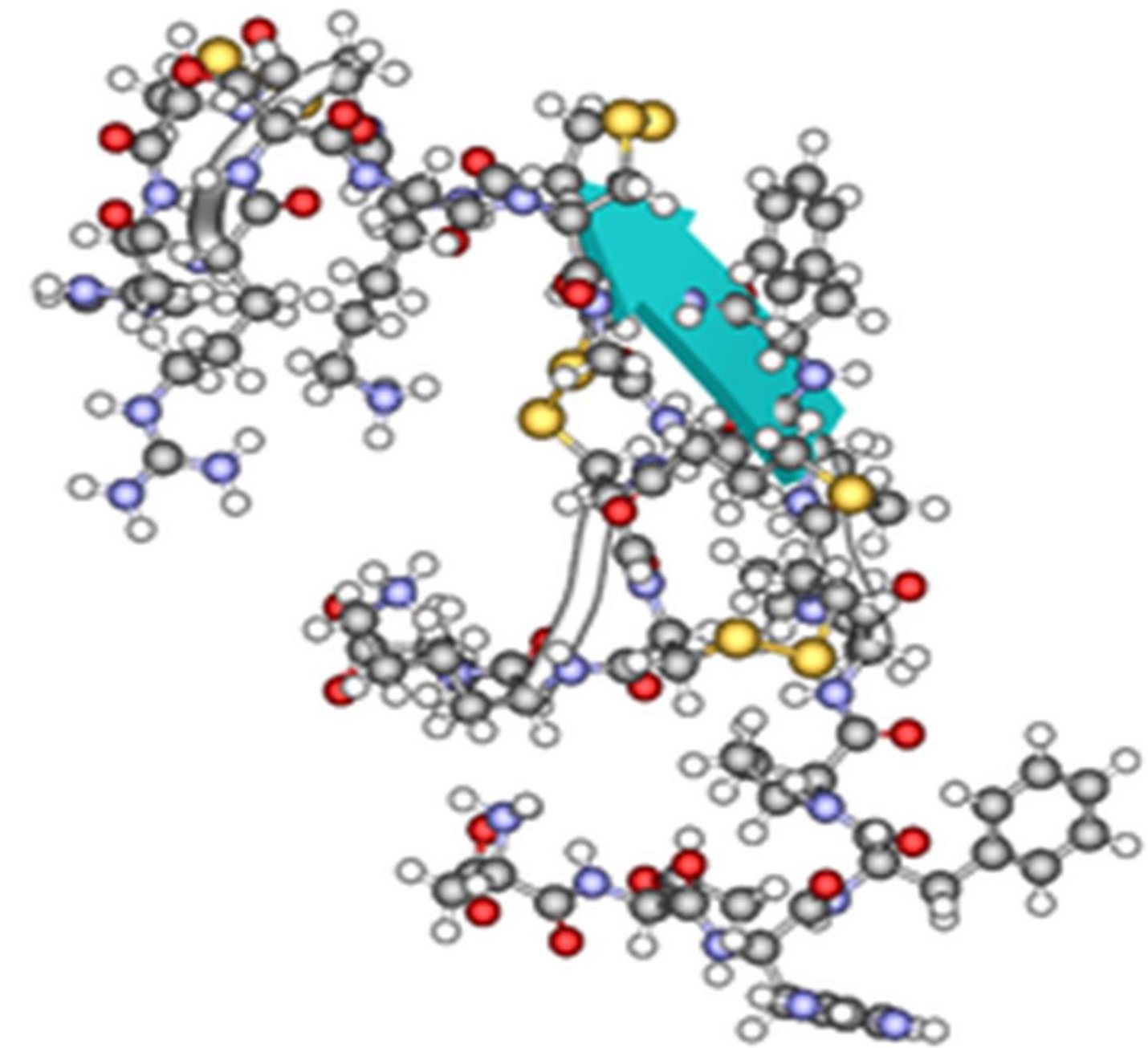
La saturation de la transferrine indique la quantité de fer lié à la transferrine (20 et 45 % chez un sujet sain)



Métabolisme du fer

Hepcidine et fer

L'hepcidine est un régulateur puissant du métabolisme du fer, synthétisée par les hépatocytes (foie)



Métabolisme du fer

- Un faible niveau d'hepcidine > **serait à l'origine d'une surcharge en fer** en favorisant l'absorption digestive de fer et la libération de fer à partir des macrophages.
- À l'inverse, un niveau élevé d'hepcidine > **serait responsable d'une carence fonctionnelle en fer** par limitation de la captation de fer par l'organisme et d'une rétention de fer dans les macrophages, (des anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques).

Métabolisme du fer

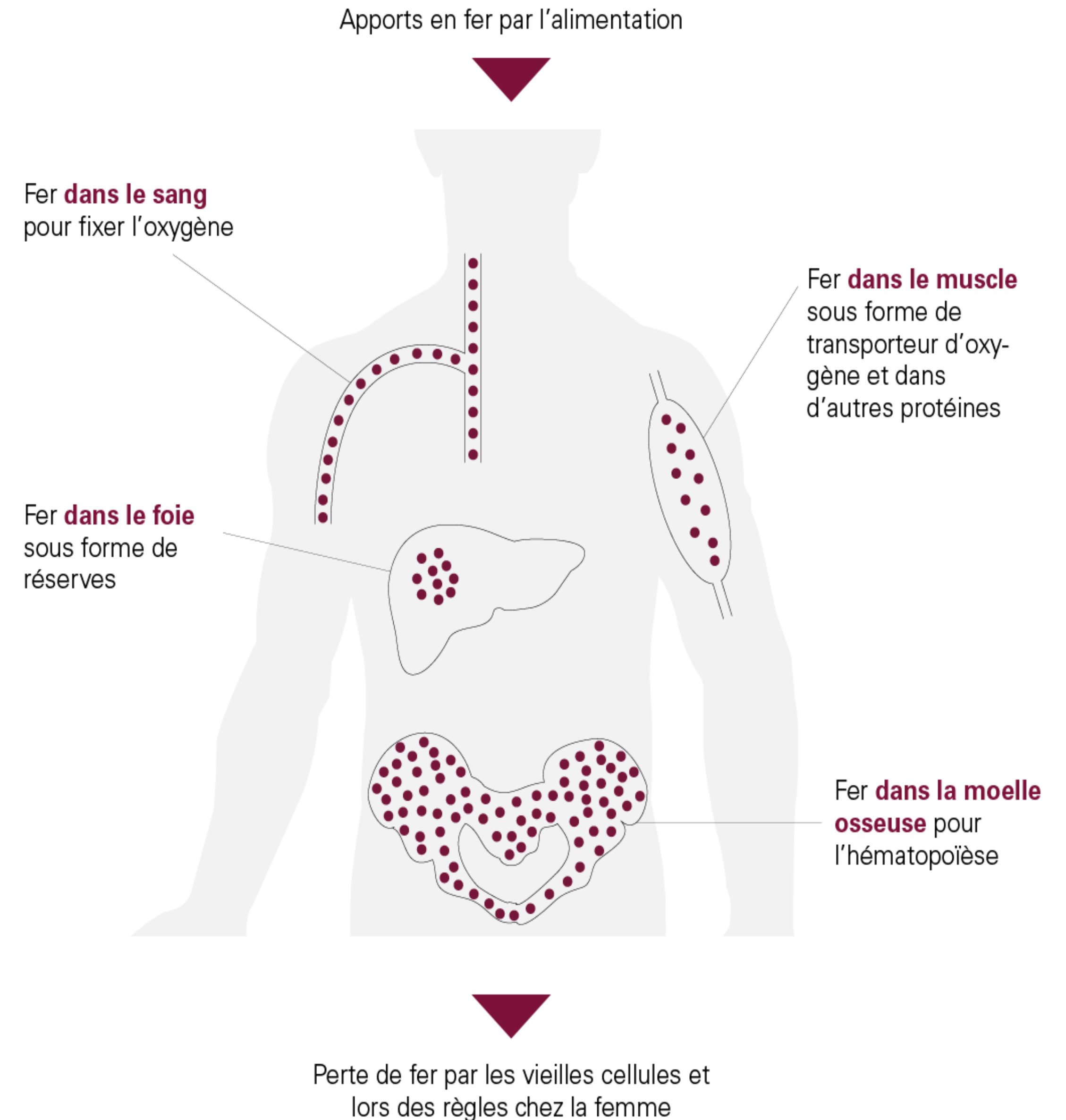
Le **stock en fer** global de l'organisme est d'environ **4 g** chez l'homme adulte en **situation normale**.

3 g: hémoglobine (des globules rouges)

1 g: foie, muscles, enzymes

La personne avec hémochromatose en a au moins

15 à 60 grammes au moment du diagnostic!!!



Métabolisme du fer

Toxicité

Le fer peut être aussi toxique pour les cellules

- ❖ Le fer, sous sa forme complexée à la transferrine, est non toxique pour l'organisme.

POINT FORT:

- ❖ Le métabolisme du fer a une triple stabilité : au niveau du stock total en fer de l'organisme, au niveau de la distribution de ces stocks entre les différents organes, et au niveau des formes chimiques de fer, afin d'en minimiser la toxicité.

Métabolisme du fer

Une diminution de la ferritine signale une carence en fer

Cette carence peut être due à un régime végétarien. On observe aussi une diminution de la quantité de ferritine en cas d'hémorragies gynécologiques, chez les donneurs de sang et les patients sous hémodialyse.

Une augmentation de la ferritine signale une surcharge en fer

Hémochromatose, tumeurs (foie, poumon, pancréas, sein, rein), maladies du sang (leucémies aiguës, maladie de Hodgkin), syndromes infectieux et inflammatoires, cytolyse (hépatites aiguës)...

Surcharge en fer

« Affection causée par *l'accumulation chronique de fer* » due à diverses causes:

- La surcharge en fer primaire (hémochromatose primaire/héréditaire)
- Surcharge en fer secondaire :

Surcharge en fer

Surcharge en fer secondaire

- La transfusion répétitive
- Érythropoïèse inefficace (Thalassémie, anémie falciforme, anémie sidérolitique héréditaire, anémie des maladies chroniques)
- Consommation excessive d'alcool (alcool augmente l'absorption du fer)
- Cytolyse
- Inflammation
- Syndrome métabolique
- Hépatopathie (maladie chronique du foie)
- Syndrome ferritine cataracte (quelques patients au SRNJTS)
- Acéruéléoplasminémie
- Atransferrinémie congénitale

Qu'est-ce que l'hémochromatose ?

- Les hémochromatoses sont un **groupe de maladies héréditaires** autosomiques récessives, se **caractérisant par une surcharge de fer** (hémosidérose) dans les organes principalement **le foie, le cœur, le cerveau, les articulations et le pancréas.**
- La maladie peut être fatale, mais elle est facile à traiter si le diagnostic se fait tôt, soit avant que l'excédent de fer endommage les organes.



HEMOCHROMATOSE

La découverte d'un lien entre **l'Hepcidine (protéine limitant l'absorption du fer)** et le fer par une équipe de l'Unité de recherche INSERM de Rennes (U522) montre une avancée majeure de la recherche dans la découverte de nouvelles thérapeutiques.



HEMOCHROMATOSE

Historique

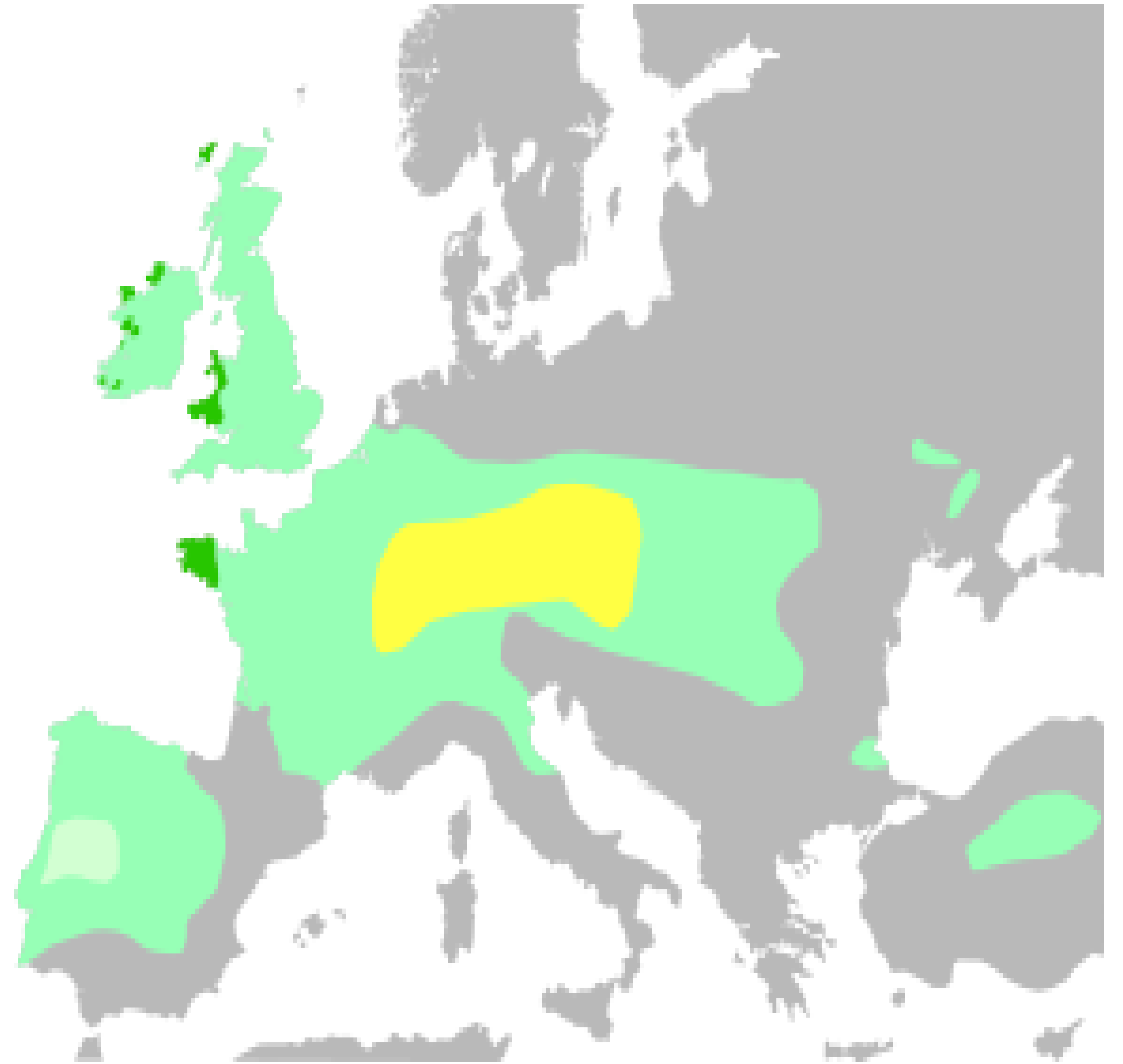
La forme la plus fréquente de la maladie est **l'hémochromatose héréditaire HFE (ou de type 1)**

- ❖ L'origine génétique de cette maladie est mise en évidence par Marcel Simon et ses collaborateurs à Rennes en 1976.
- ❖ L'hémochromatose de type I est due à une mutation du **gène HFE** situé sur le locus p21.3 du **chromosome 6**.
- ❖ Cette mutation HFE C282Y a été découverte aux États-Unis en 1996 par l'équipe du professeur John N. Feder.

HEMOCHROMATOSE

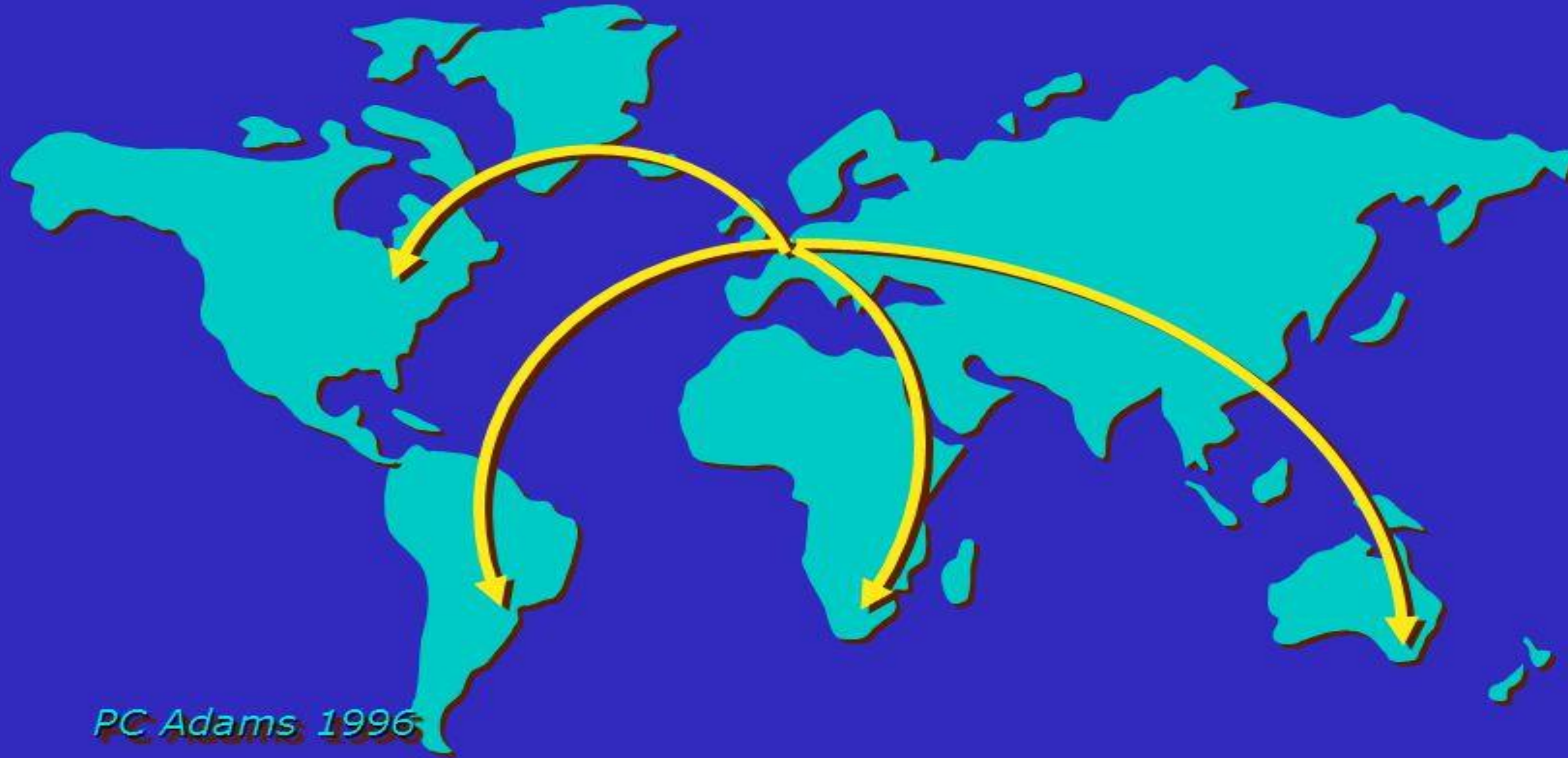
Prévalence

Elle est donc souvent décrite comme **une mutation celtique** dont on pense que l'origine se situe dans la Préhistoire à l'époque du Néolithique dans une population celte située autrefois **en Europe centrale** et dont la diffusion vers l'ouest et le nord de l'Europe s'est produite par les mouvements de population.



HEMOCHROMATOSE

Migrations des celtes



HEMOCHROMATOSE

- **Maladie affecte surtout les individus d'Europe du Nord**
- 1/100 en Irlande
- 1/300 en France



HEMOCHROMATOSE

- **Et en CH:**
- Une personne sur 10 à 12 est un porteur sain d'un gène défectueux et 1 sur 400 à 600 personnes souffre d'hémochromatose

Si vous êtes un adulte dont les deux parents sont **d'origine celtique** ou de l'Europe du Nord, vous pouvez être à risque pour l'hémochromatose héréditaire.

- L'homme est plus souvent atteint que la femme dans une proportion de 3 hommes pour 1 femme.

CLASSIFICATION HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE

Lignes directrices cliniques de l'ACG : Hémochromatose héréditaire
The American Journal of Gastroenterology 114(8):p 1202-1218, août 2019

Table 2. Categories of HH

Classification	Genes involved and location	Inheritance	Protein function	Clinical manifestations
Type 1A HH (homozygote)	<i>HFE</i> on 6p21.3 Mutations in <i>HFE</i> : 1. C282Y	AR	Involved in hepcidin synthesis via BMP6, interaction with TFR1.	Arthropathy, skin pigmentation, liver damage, diabetes mellitus, endocrine dysfunction, cardiomyopathy, hypogonadism.
Type 1B HH (compound heterozygote)	<i>HFE</i> on 6p21.3 Mutations in <i>HFE</i> : 1. C282Y 2. H63D	AR	Involved in hepcidin synthesis via BMP6, interaction with TFR1.	Arthropathy, skin pigmentation, liver damage, diabetes mellitus, endocrine dysfunction, cardiomyopathy, hypogonadism.
Type 1C HH	<i>HFE</i> on 6p21.3 Mutations in <i>HFE</i> : 1. S65C	AR		Possible elevations in serum iron/ferritin, no evidence of tissue iron deposition.
Type 2A juvenile HH	<i>HJV</i> (hemojuvelin) on 1p21	AR	Involved in hepcidin synthesis, BMP co-receptor.	Earlier onset, <30 years old, hypogonadism and cardiomyopathy are prevalent.
Type 2B juvenile HH	<i>HAMP</i> (hepcidin) on 19q13	AR	Downregulation of iron efflux from erythrocytes.	Earlier onset, <30 years old, hypogonadism and cardiomyopathy are prevalent.
Type 3 HH	<i>TFR2</i> (transferrin receptor 2) on 7q22	AR	Involved in hepcidin synthesis, interaction with transferrin.	Arthropathy, skin pigmentation, liver damage, diabetes mellitus, endocrine dysfunction, cardiomyopathy, hypogonadism.
Type 4A HH (FPN disease)	<i>SLC40A1</i> (FPN) on 2q32 Loss of function for FPN excretion	AD	Duodenal iron export.	Iron deposition in the spleen is very common, lower tolerance to phlebotomies and may have anemia.
Type 4B HH (nonclassical FPN disease)	<i>SLC40A1</i> (FPN) on 2q32 Gain of function, FPN cannot be internalized after hepcidin binding	AD	Resistance to hepcidin.	Fatigue, joint pain.

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; FPN, ferroportin; *HAMP*, hepatic antimicrobial protein; HH, hereditary hemochromatosis.

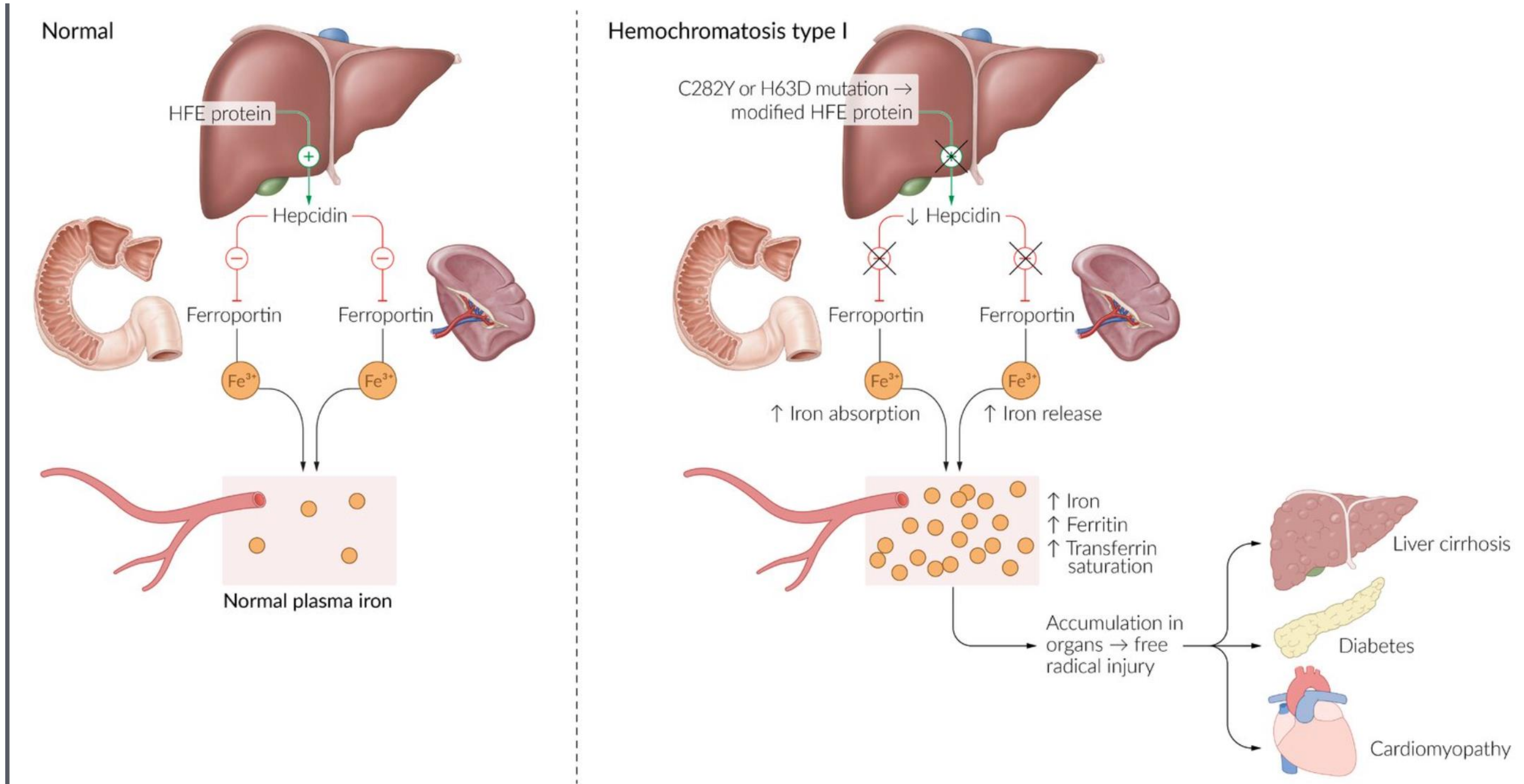
HEMOCHROMATOSE

Physiopathologie / Hémochromatose génétique liée à HFE

- **La protéine HFE** (de l'anglais *High*, « élevé », et du symbole de l'élément fer, Fe) est la **protéine de l'hémochromatose humaine** codée par **le gène HFE** situé sur le chromosome 6 humain.
- L'homéostasie du fer est régulée par le gène HFE.
- HFE régule les niveaux d'hépcidine (protéine qui réduit le transport du fer des cellules vers la circulation sanguine via la protéine de transport de la ferroportine).
- La mutation de ce gène est responsable de l'hémochromatose de type 1
- **Anomalie du gène HFE** (homozygote) → ↓ synthèse d'hépcidine par le foie → activité non régulée la ferroportine dans les entérocytes → ↑ absorption intestinale du fer → accumulation de fer dans tout l'organisme → dommages aux organes affectés

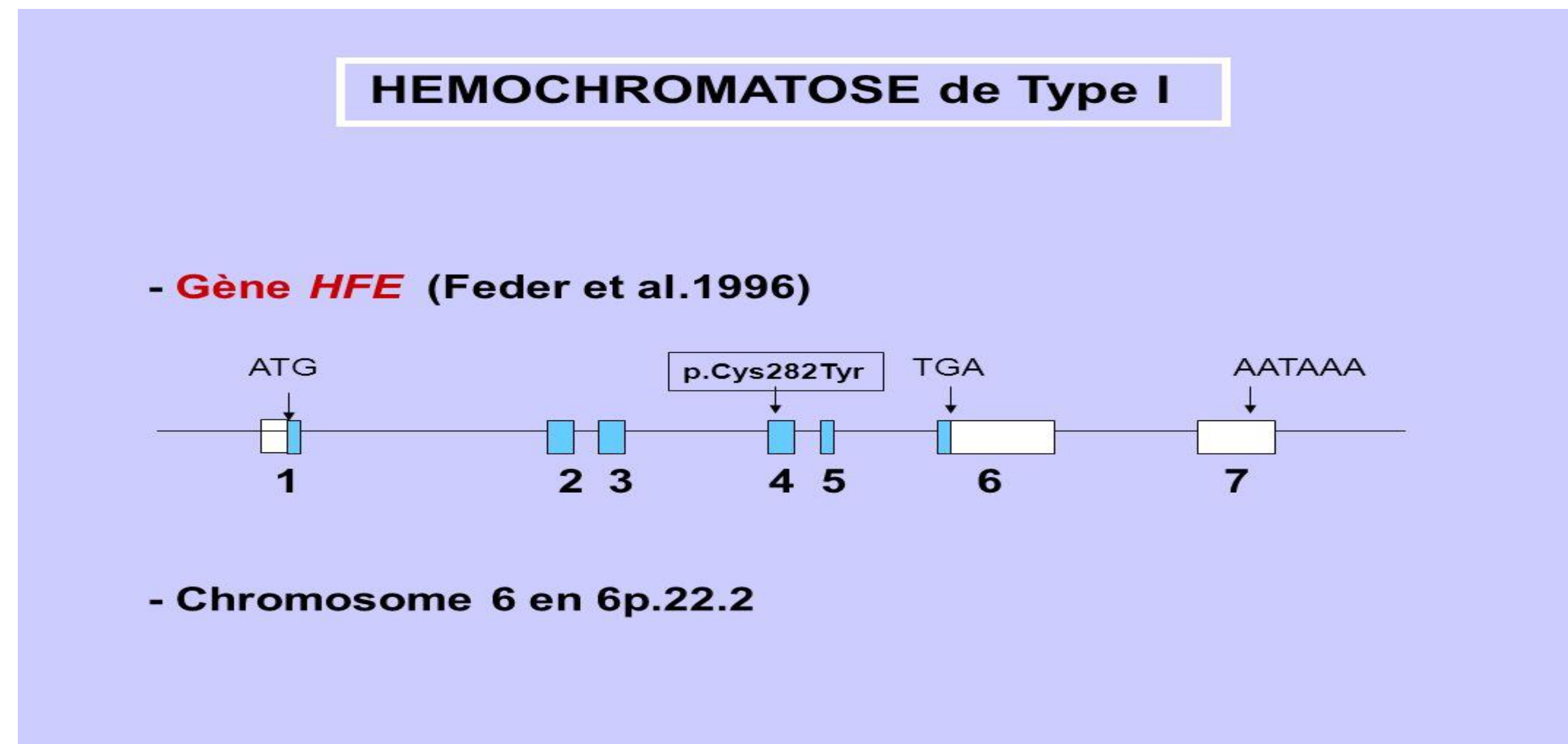
HEMOCHROMATOSE

- Physiopathologie / Hémochromatose génétique liée à HFE



HEMOCHROMATOSE

- **80%** des cas d'hémochromatose sont causés par des mutations du gène HFE, appelées les mutations **C282Y** et **H63D**
- La mutation C282Y: Remplacement en position 282 d'une cystéine par une tyrosine
- La mutation H63D : Remplacement en position 63 d'une histidine par un acide aspartique



HEMOCHROMATOSE

- Les gens qui ont 2 copies du gène défectueux ont **la maladie (homozygote)**

C282Y/C282Y

- Les gens qui ont seulement une copie du gène défectueux (et qui ont donc aussi un gène normal) sont dits « **porteurs** » de la maladie, ou **hétérozygotes**.

C282Y/-

- Les individus porteurs développent rarement l'hémochromatose; cependant, les enfants de deux parents porteurs peuvent hériter de deux copies du gène défectueux et développer la maladie.

HEMOCHROMATOSE

Développement de la maladie

- Cela prend un certain temps.
- Les hommes développent habituellement des maladies liées à l'hémochromatose entre 40 et 60 ans et les femmes, après la ménopause.

HEMOCHROMATOSE

Diagnostique

- Les tests initiaux doivent inclure la ferritine sérique et la saturation de la transferrine
- La ferritine sérique est cependant un test non-spécifique (*protéine de la réaction inflammatoire*): le résultat peut être élevé pour une autre raison que l'hémochromatose.
- Un niveau supérieur à 200 ng/ml pour les femmes et 300 ng/ml pour les hommes est considéré hors norme, mais il est rare que les organes soient endommagés avec des niveaux plus bas que 1000 ng/ml.
- En générale si taux de Ferritine est < 500 ng/ml on peut dire modérément élevée

HEMOCHROMATOSE

- Des niveaux élevés de FRT et de sTr peuvent être détectés longtemps avant l'apparition des symptômes.
- Si les résultats continuent d'être élevés, il faudra aller plus loin.
- Le test diagnostique qui confirmera qu'il s'agit bien d'hémochromatose héréditaire est un test de **dépistage génétique**

HEMOCHROMATOSE

Diagnostic génétique

- **Un typage génétique du gène HFE**
confirmera un diagnostic d'hémochromatose
héréditaire (mutations C282Y et H63D)



HEMOCHROMATOSE

Diagnostic génétique

Combinaisons positives possibles observables au test génétique HFE:

- ❖ **C282Y / C282Y** – homozygote pour l'hémochromatose HFE de type 1. (C'est la combinaison que possède la majorité des individus avec hémochromatose)
- ❖ **C282Y / H63D** – hétérozygote composé pour l'hémochromatose HFE de type 1.
- ❖ **H63D / H63D** – homozygote pour l'hémochromatose HFE de type 1.

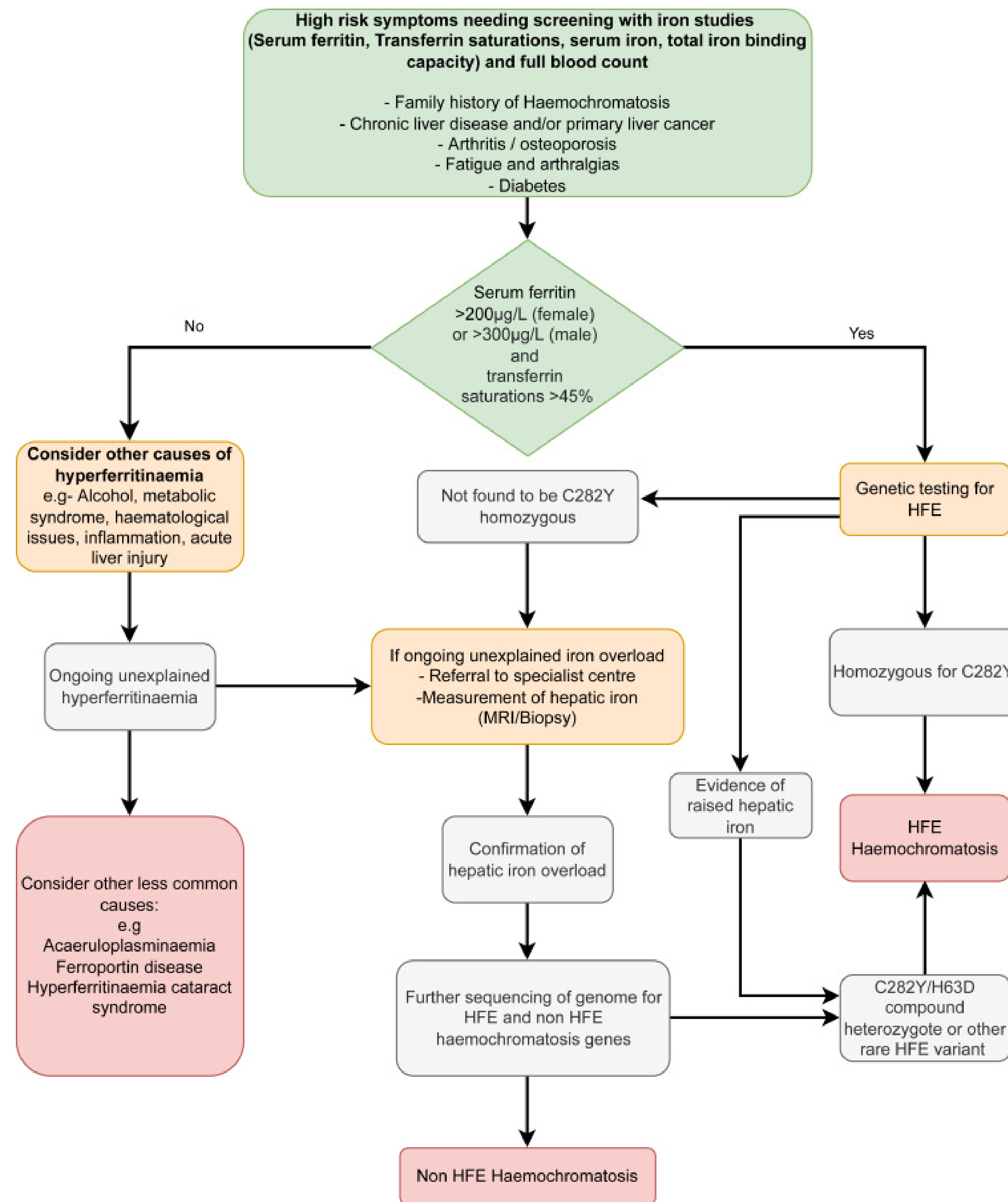
HEMOCHROMATOSE

- **Un résultat positif du génotypage HFE implique que les autres membres de la famille devraient aussi être testés.**
- Les membres de la famille immédiate (parents, frères, sœurs, enfants) sont à risque d'être porteurs sains d'une copie du gène HFE ou d'avoir hérités de deux copies anormales du gène HFE, auquel cas ils pourraient développer la maladie.

HEMOCHROMATOSE

- Si le test génétique est négatif parce que des mutations (C282Y et H63D) n'ont pas été détectées dans le gène HFE, il peut y avoir **une autre cause pour la surcharge de fer**, telle qu'une autre maladie ou encore une autre forme d'hémochromatose causée par d'autres mutations sur HFE ou sur un autre gène.
- **Une investigation médicale sera nécessaire.**

Les principales recommandations du guide EASL (European Association for the Study of Liver) 2022 pour l'approche diagnostique des patients suspectés d'hémochromatose



HEMOCHROMATOSE

Diagnostic/Autres tests possibles

- La mesure des enzymes hépatiques
- Une biopsie du foie
- L'imagerie du foie (IRM hépatique)
- FibroScan (cirrhose..)



HEMOCHROMATOSE

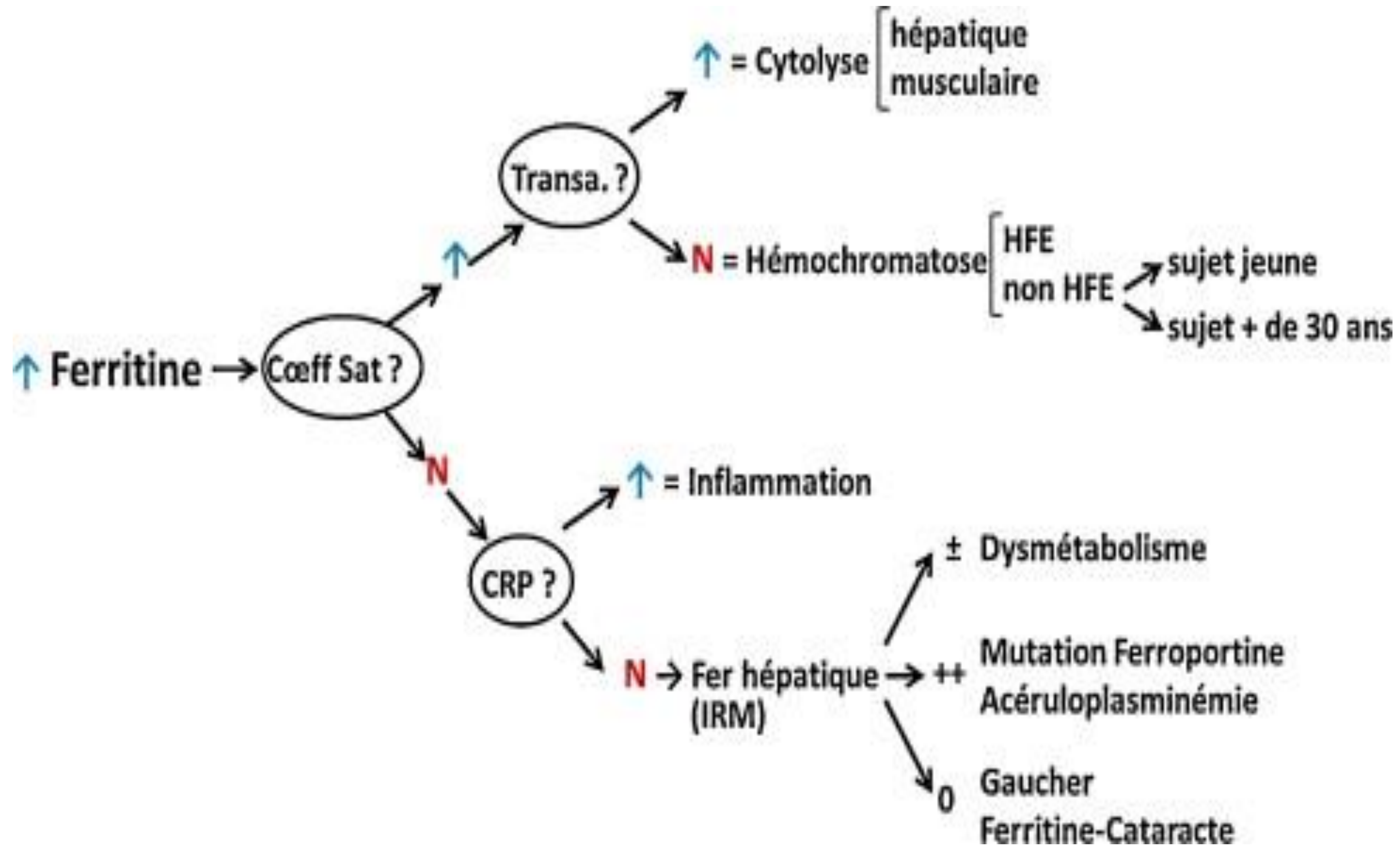
Diagnostic différentiel

FERRITINE

La saturation de la transferrine



HEMOCHROMATOSE



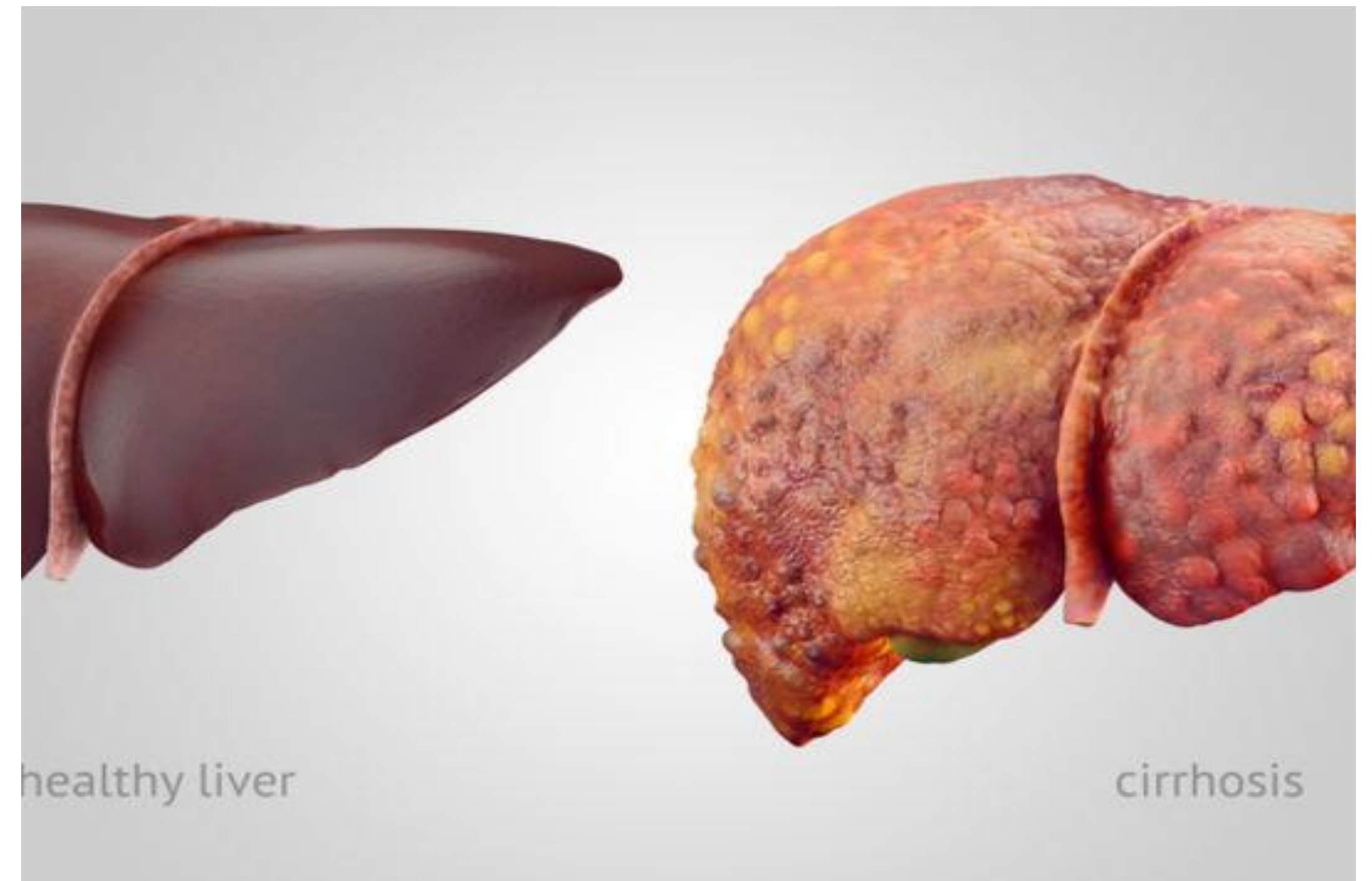
HEMOCHROMATOSE

Signes précoces / symptômes (en ordre de fréquence décroissant)

- **L'hémochromatose est asymptomatique dans 75 % des cas.**
- fatigue chronique
- douleur et raideur dans les articulations de la main, en particulier les jointures à la base du pouce, de l'index et du majeur
- douleurs abdominales de l'hypochondre droit, hépatomégalie et les enzymes hépatiques élevées
- perte de libido et/ou dysfonction érectile chez l'homme
- perte de libido et menstruations irrégulière et/ou ménopause prématurée chez la femme
- teint de peau basané ou grisâtre, comme de l'ardoise
- manifestation de diabète (type 2) et/ou de niveau élevé de glucose
- troubles du rythme cardiaque
- problèmes de la thyroïde (hypothyroïdie)
- trouble de personnalité, sautes d'humeur, colère ou dépression

HEMOCHROMATOSE

- Le foie est l'organe le plus fréquemment touché
- Une **atteinte hépatique** touchant 95% des patients.
- En effet, lorsque la ferritine est supérieure à 1000 ng/ml et que les aspartate aminotransférases (ASAT : enzyme du foie) sont supérieures à 50 UI/l, le diagnostic d'une **cirrhose** hépatique est à envisager.
- Le **carcinome hépatocellulaire (CHC) !!**



Stades de sévérité de l'hémochromatose HFE 1

- **Stade zéro (phase asymptomatique)**

Il est caractérisé par une absence de toute expression phénotypique.

La saturation de la transferrine (ST) est inférieure à 45 % et la ferritinémie est normale.

- **Stade 1 (une phase préclinique)**

Augmentation ST (>45 %) sans élévation de la ferritinémie au-delà de la normale (< 300 µg/l chez l'homme et < 200 µg/l chez la femme).

Sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique.

- **Stade 2 (phase préclinique)**

Augmentation ST (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme)

Sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique.

- **Stade 3**

Augmentation ST (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme)

Expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie : **asthénie, impuissance, signes ostéoarticulaires, diabète, hépatopathie débutante, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie.**

- **Stade 4**

Augmentation ST (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme)

Expression clinique qui correspond à des symptômes compromettant le pronostic vital : **cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisant.**

HEMOCHROMATOSE

- La variation selon les patients de la **gravité des complications** faisant suite à l'hémochromatose héréditaire est liée aux **facteurs environnementaux régulant l'absorption du fer** (la vitamine C par exemple), **aux facteurs aggravants** (alcool, hépatites virales) ainsi qu'au **patrimoine génétique**.
- *Ce qui explique que certains malades peuvent présenter une simple fatigue ou des douleurs articulaires, tandis que d'autres montrent de multiples complications graves.*

HEMOCHROMATOSE

Traitement

- Le traitement de cette affection est resté relativement inchangé depuis qu'il a été décrit pour la première fois en 1865 avec la phlébotomie (saignée thérapeutique) testée pour la première fois en 1947
- **Simple, efficace, bien toléré, peu coûteux.**
- Il comporte deux phases :
- **Le traitement d'attaque** (phase d'induction) pour éliminer la surcharge en fer.
- **Le traitement d'entretien** (phase d'entretien) pour éviter la ré-accumulation du fer.



HEMOCHROMATOSE

- **Le traitement d'attaque pour éliminer la surcharge en fer:**
- Il consiste en général à pratiquer des saignées hebdomadaires de 400 à 500 ml en moyenne, durant 1 à 2 ans en fonction de la surcharge en fer.
- La soustraction des globules rouges, oblige l'organisme à puiser dans les réserves de fer pour former de nouveaux érythrocytes.
- Chaque saignée permet de soustraire environ 200 à 250 mg de fer.
- La tolérance clinique est excellente.
- L'efficacité du traitement déplétif sera évaluée par la surveillance de la ferritinémie et la tolérance biologique par **le taux d'hémoglobine qui doit rester supérieur à 11 g/dl.**
- L'objectif est d'obtenir une ferritinémie ≤ 50 ng/ml



HEMOCHROMATOSE

Le traitement d'entretien pour éviter la ré-accumulation du fer:

- Le traitement par saignées doit être poursuivi « à vie » pour maintenir la ferritinémie ≤ 50 ng/ml (ou minimum <100 ng/ml)
- L'efficacité est d'autant plus spectaculaire que le traitement est précoce (30-35 ans).



HEMOCHROMATOSE

Les chélateurs du fer:

- Ne sont utilisés que dans les rares cas de contre-indications aux saignées (anémie associée en particulier)
- Il s'agit de traitements lourds et coûteux, dont les effets secondaires ne sont pas négligeables

L'érythro-aphérèse:

- Permet de prélever uniquement les globules rouges et d'éliminer le fer qu'ils contiennent
- Ainsi, de 500 à 1000 mg de fer peuvent être éliminés à chaque séance.
- Ce traitement nécessite un appareillage complexe (séparateur de cellules)

La transplantation hépatique

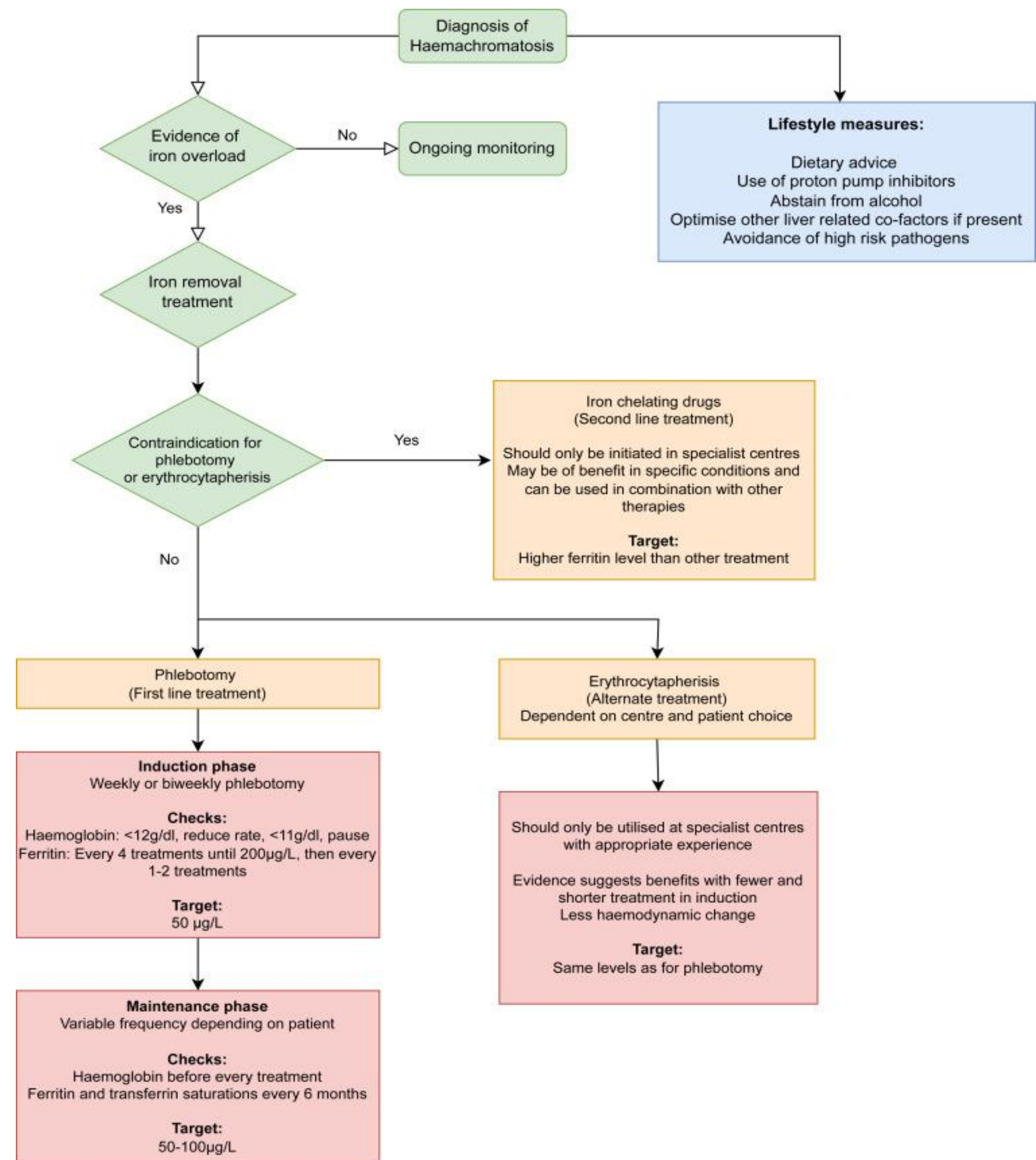
- Au stade de cirrhose décompensée, avec ou sans hépato carcinome, la transplantation hépatique est le seul traitement effectif de l'HH.

HEMOCHROMATOSE

Amélioration au fil du temps

- La fatigue et la dépression semblent s'améliorer
- Le fonctionnement du foie peut s'améliorer, mais pas la cirrhose. Les patients atteints de cirrhose doivent avoir des tests de dépistage pour l'hépatome (tumeur du foie) tout au long de leur vie (alpha-1-fœtoprotéine (AFP))
- Le diabète et la fonction cardiaque peuvent s'améliorer légèrement.
- L'amélioration des symptômes arthritiques est variable, mais il ne semble pas y avoir d'amélioration pour certaines complications hormonales, par exemple l'impuissance.
- Cependant, même s'il n'y avait aucun progrès, le traitement par saignées en vaut la peine ne serait-ce que pour éviter la progression de la maladie au niveau des organes déjà endommagés.

La prise en charge de l'hémochromatose selon les recommandations du guide EASL (European Association for the Study of Liver /2022)



HEMOCHROMATOSE

CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES

Alimentation:

- Il n'y a aucun régime alimentaire à suivre mais:
- La viande rouge et notamment les abats est celle qui contient le plus de fer; il s'agirait donc d'un bon point de départ pour ceux qui désirent diminuer leur consommation de fer.
- Il n'est pas nécessaire de ne plus en manger du tout, mais tout simplement d'en manger moins souvent.



HEMOCHROMATOSE

- Il est conseillé de ne pas prendre de suppléments de fer, ni de suppléments de multivitamines contenant du fer.
- Il faut éviter de prendre de la vitamine C sous forme pharmaceutique (La présence de *vitamine C* favorise l'*absorption* du *fer*)



HEMOCHROMATOSE

Limiter la consommation d'alcool

- L'alcool augmente l'absorption du fer
- Chez les patients présentant une surcharge en fer , la consommation d'alcool augmente considérablement le risque de progression de la fibrose hépatique et de la cirrhose .



HEMOCHROMATOSE

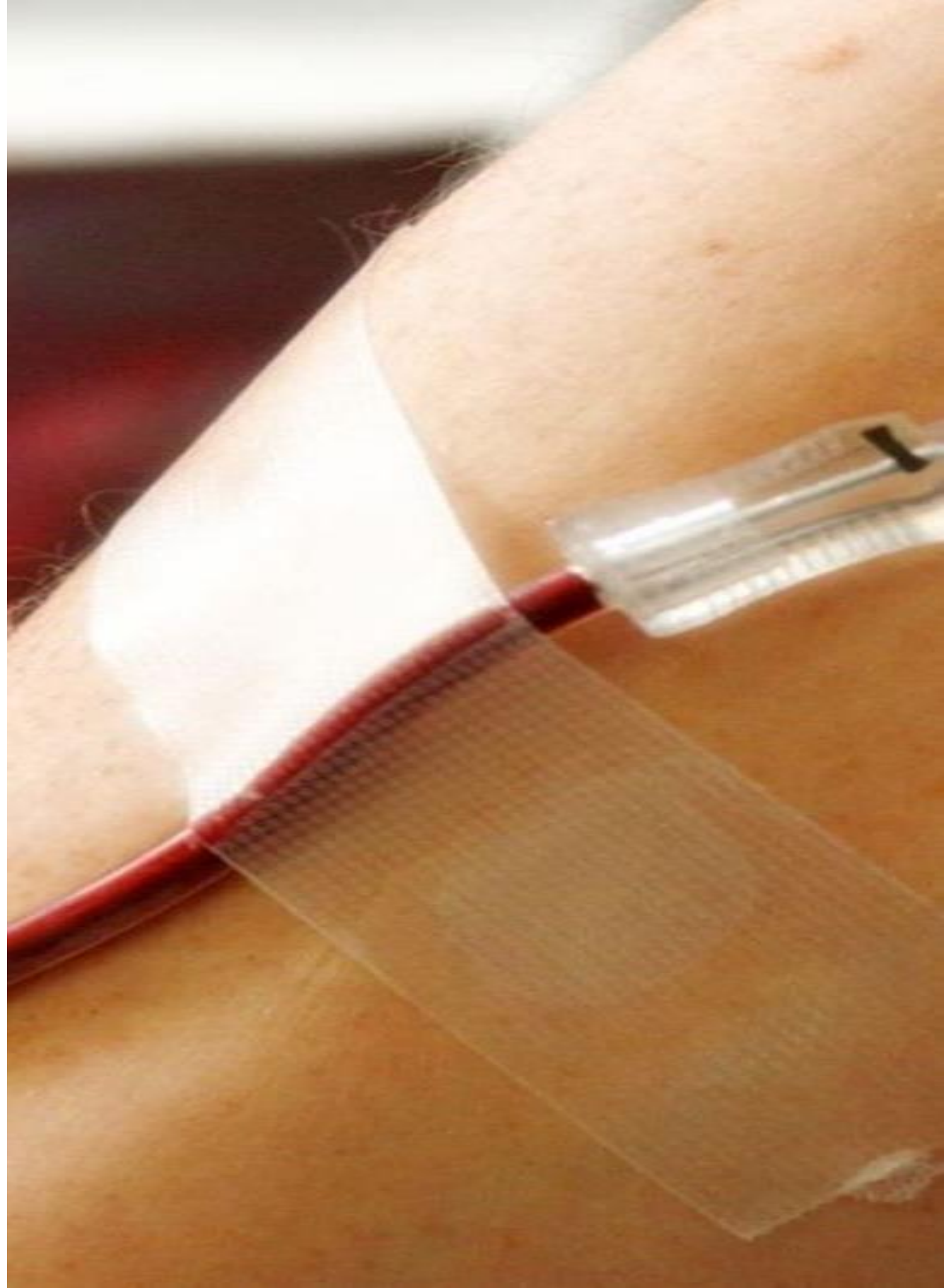
Les fruits de mer

- Les fruits de mer crus, surtout les huîtres, peuvent contenir une bactérie appelée vibrio vulnificus qui **se nourrit de fer**.
- Les **infections** causées par **V. vulnificus** conduisent à une **cellulite** ou une **septicémie**
- Celle-ci peut causer la mort chez les individus qui ont une surcharge de fer



Saignées thérapeutiques

« **SRNJTS** »

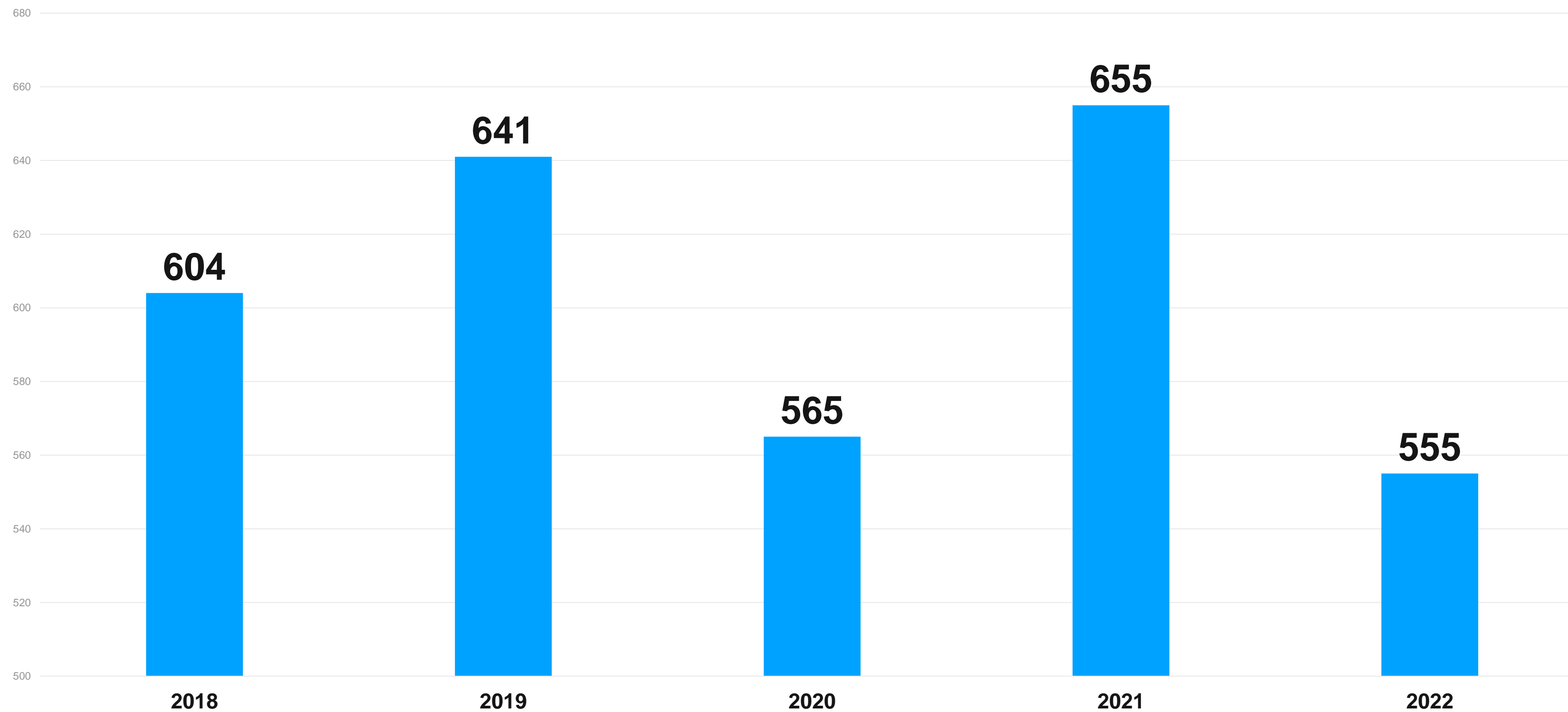


Saignées thérapeutiques

Transfusion CRS Neuchâtel Jura

Saignées / la moyenne: 604 / année

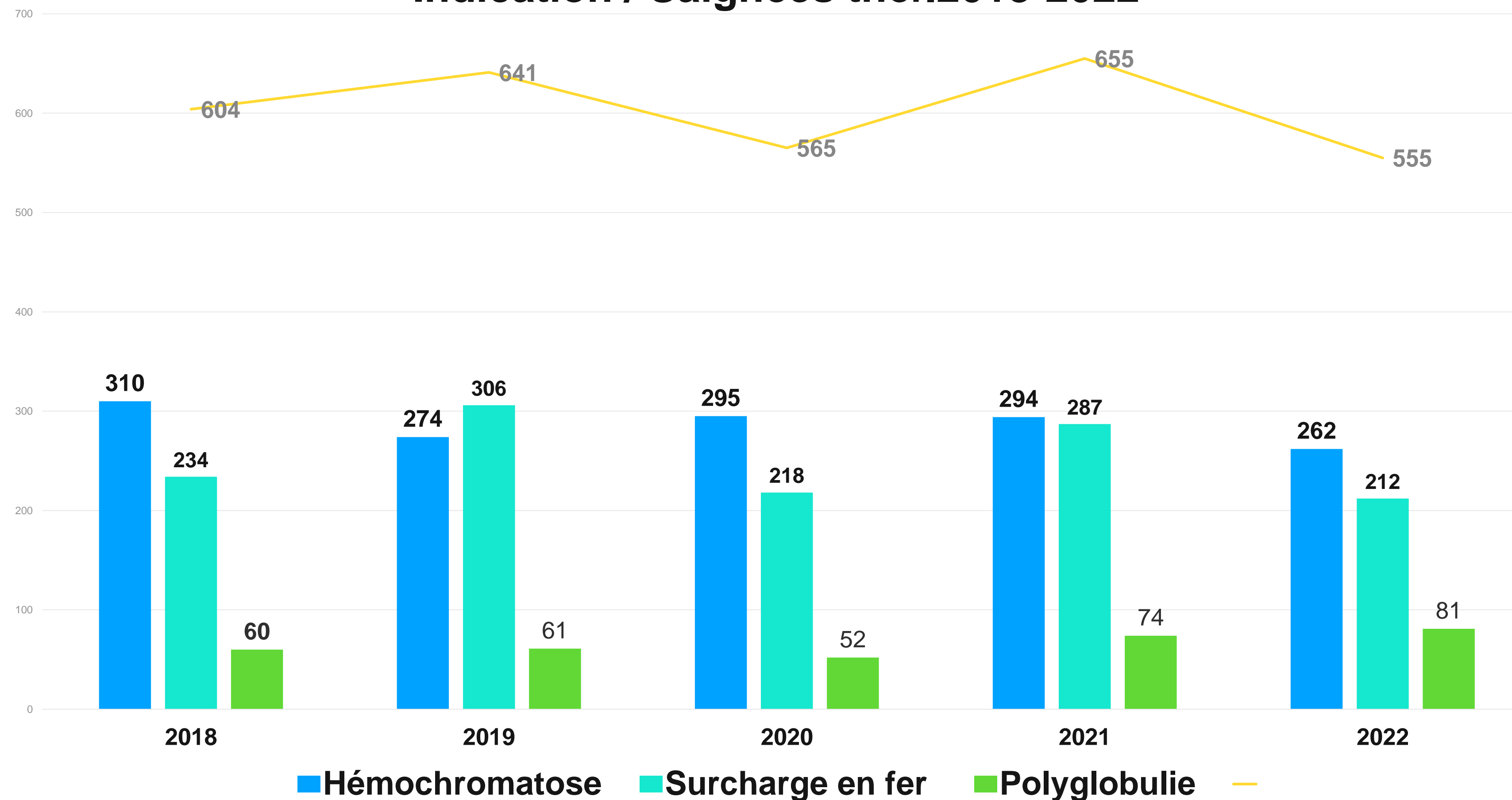
Saignées thérapeutiques / 2018-2022



Saignées thérapeutiques

Transfusion CRS Neuchâtel Jura

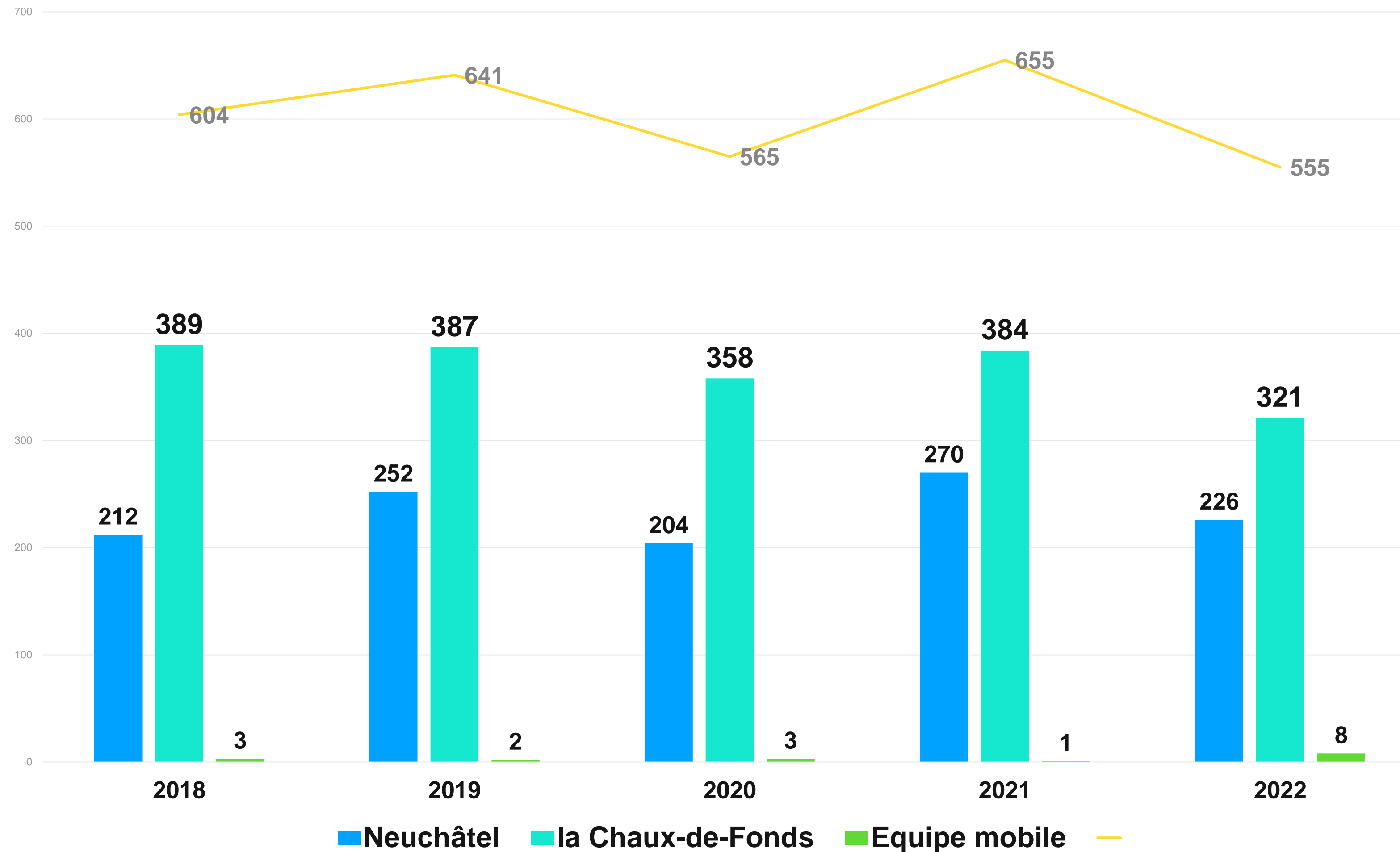
Indication / Saignées thér.2018-2022



Saignées thérapeutiques

Transfusion CRS Neuchâtel Jura

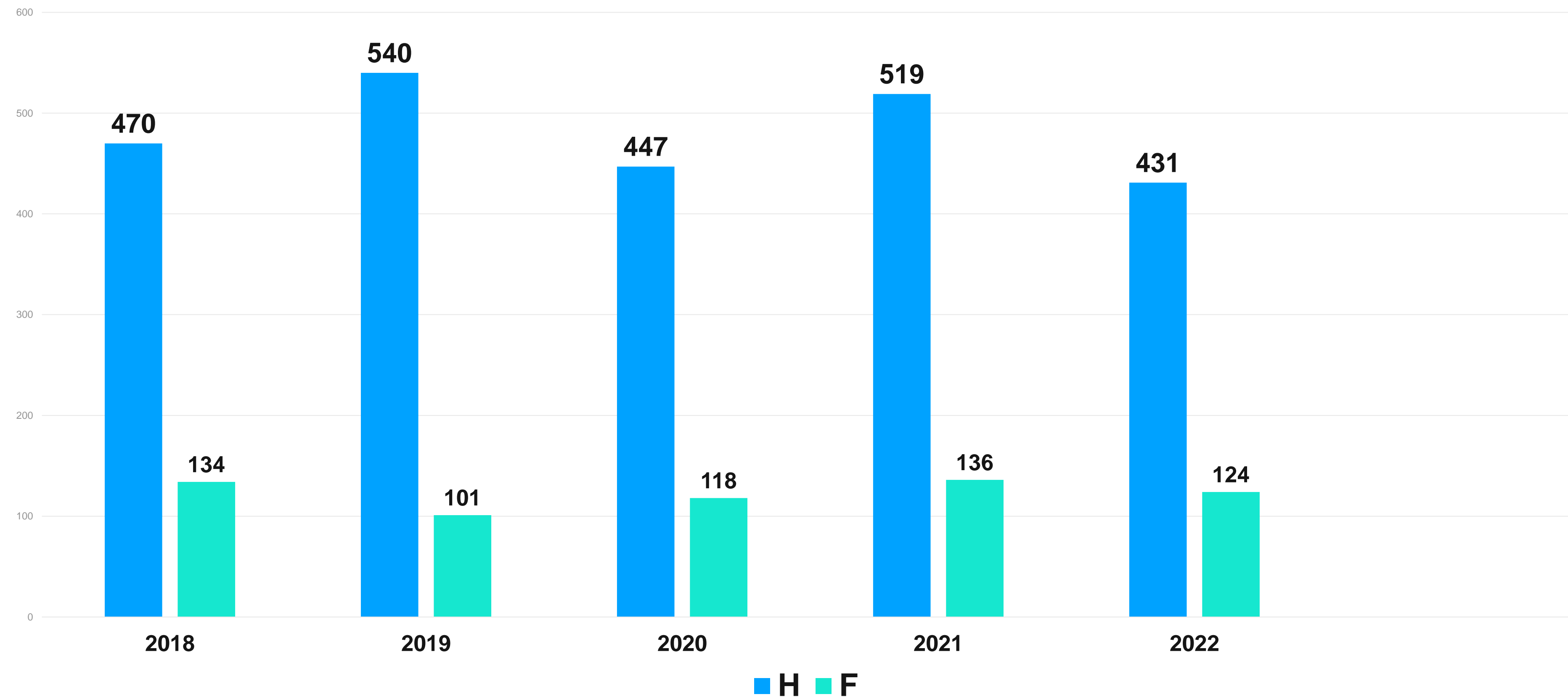
Lieu / Saignées thérapeutiques /2018-2022



Saignées thérapeutiques

Transfusion CRS Neuchâtel Jura

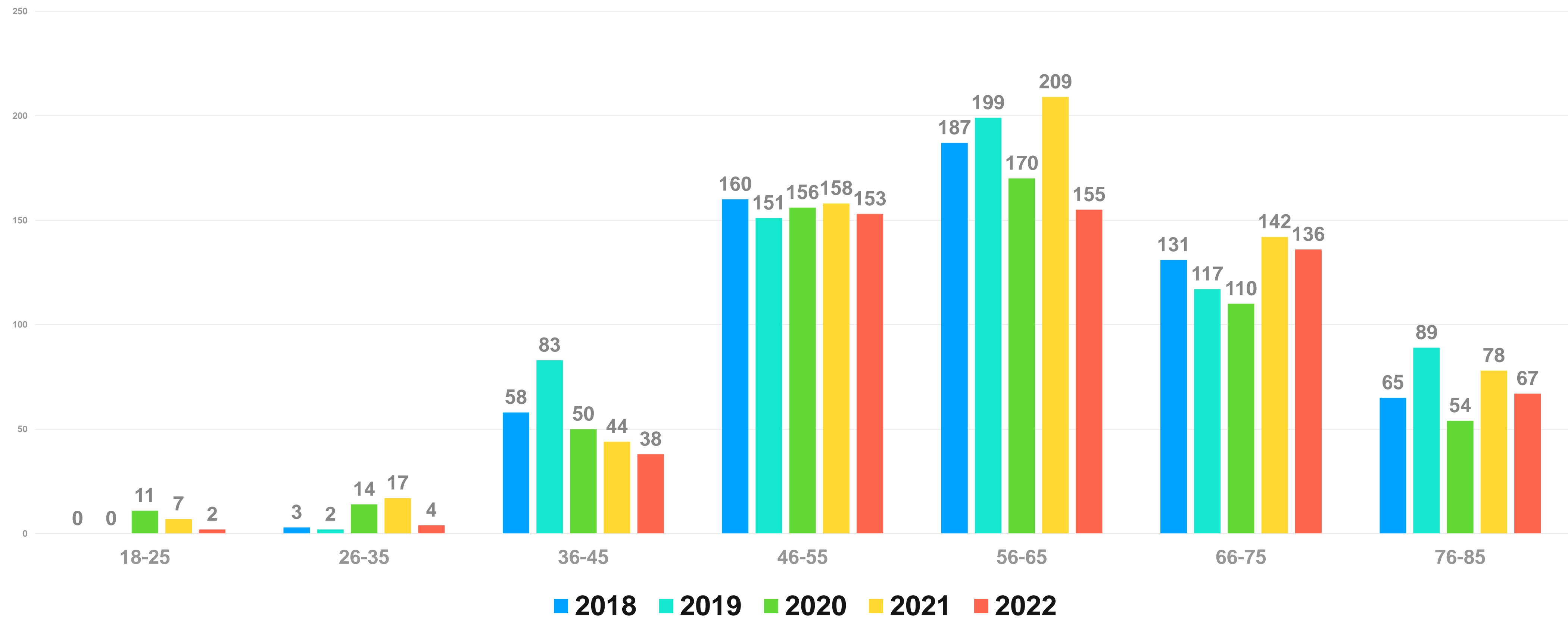
Sexe / saignées thérapeutiques / 2018-2022



Saignées thérapeutiques

Transfusion CRS Neuchâtel Jura

Âge / saignées thérapeutiques /2018-2022



HEMOCHROMATOSE

Le rôle du don de sang

- **Besoins en sang dans la société**
- **Liens entre hémochromatose et don de sang**

SURCHARGE EN FER & HEMOCHROMATOSE

Don du sang

Chapitre 17 B: Critères d'aptitude / T CH CRS

Hémochromatose;

- *Accepter les donneurs porteurs du gène de l'hémochromatose, en l'absence de surcharge martiale (délai normal entre les dons).*
- *Accepter en cas de prédisposition génétique avec diagnostic d'hémochromatose sans participation d'organes significative (exception faite de l'arthropathie).*
- *Statut après traitement par saignées possible. Absence d'élévation de la ferritine. Intervalles de dons normaux.*
- *CID si lésions viscérales (excepté l'arthropathie) nécessitant un traitement par saignées*

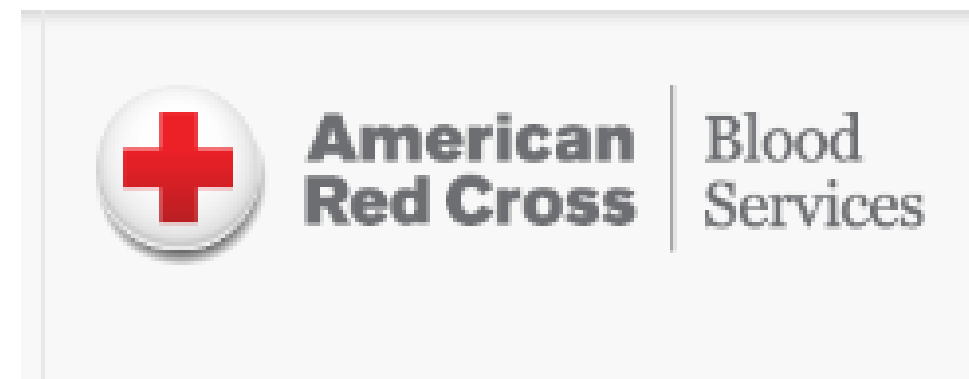
HEMOCHROMATOSE

Don du sang / SRNJTS

- Des médecins traitants nous adressent des patients souffrant de surcharge en fer et/ou d'hémochromatose pour des saignées thérapeutiques.
- Pour certains d'entre eux, répondant aux critères d'aptitude au don de sang de T-CH CRS, une fois leur taux de ferritine normalisé, peuvent donner leur sang comme donneur.
- A chaque don de sang, en plus des contrôles habituels, leur taux de ferritine est contrôlé et leur dossier est actualisé par le médecin du centre.
- Nous informons par courrier les donneurs et leur médecin traitant de l'évolution.

HEMOCHROMATOSE

Don du sang / USA



- *September 12, 2022*
- On Aug. 1, the American Red Cross started accepting individuals with hereditary hemochromatosis (HH) as blood donors provided they meet all other provided they meet all other **blood donor eligibility criteria**, including donation intervals.

HEMOCHROMATOSE

Don du sang / France

- **L'hémochromatose génétique n'est pas une contre-indication au don de sang.**
- En cas d'indication de déplétions sanguines thérapeutiques, le don de sang est autorisé, sur proposition d'un médecin de l'Établissement français du sang ou du Centre de transfusion sanguine des armées, sous réserve d'une information éclairée du donneur et de son consentement, et dans le respect des conditions suivantes le prélèvement est fait sur un site transfusionnel comprenant un centre de santé ; le prélèvement est fait en collaboration avec l'équipe médicale assurant le suivi du patient ; le don respecte les critères de sélection fixés par le présent arrêté.
- **Le médecin peut décider de déroger aux dispositions relatives aux intervalles entre deux dons et au nombre de dons par an.**

L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE N'EST PLUS UNE CONTRE-INDICATION AU DON DE SANG

Mme Roselyne BACHELOT, Ministre de la Santé, a arrêté les décisions suivantes concernant les critères de sélection des donneurs de sang, décisions parues au Journal Officiel du 18 janvier 2009 et qui entreront en vigueur trois mois après leur parution.

**JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE n° 0015 du 18 janvier 2009 page
1067 texte n° 23**

HEMOCHROMATOSE

Don du sang / UK

JPAC Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee

[Donor Selection Guidelines](#)
[Whole Blood and Components](#)
[Haemochromatosis](#)

<i>Obligatory:</i>	Refer to a 'Designated Clinical Support Officer' if: Therapeutic venesection has been required or is planned.
<i>Discretionary:</i>	<ol style="list-style-type: none">1. If the donor does not currently require therapeutic venesection, and has not been venesected in the past, accept. Previous blood donation is not considered to be the same as clinical venesection.2. If the donor has been approved to donate by a DCSO and is otherwise eligible to donate, accept. Minimum intervals between donations for approved donors will be determined by individual blood services.
<i>See if Relevant:</i>	Cardiovascular Disease Liver Disease Diabetes Mellitus Hormone Replacement Therapy
<i>Additional Information:</i>	<p>Genetic Haemochromatosis (GH) is an inherited condition that can cause the body to accumulate too much iron. The standard treatment for GH is removal of blood through venesection. Individuals with GH will usually be monitored for iron overload through their GP or hospital clinic, and will be offered venesection if required.</p> <p>Blood from an individual with GH is safe for transfusion as long as the donor meets all other donor selection criteria. However, it is important that GH patients are not under any additional pressure to donate blood. They must be under the care of an appropriate physician who can offer alternative venesection facilities if the donor is unable to donate. For this reason any patient with GH who has been venesected or who currently requires venesection must be approved by a 'Designated Clinical Support Officer' prior to acceptance.</p> <p>Someone who has a diagnosis of GH following genetic testing but who has no iron overloading may be advised by their physician to donate blood, as this will reduce the likelihood of venesection being needed in the future. Donors in this situation can be accepted without DCSO referral, as long as they have not been venesected in clinic.</p>
<i>Reason for change:</i>	Clarification of when referral to DCSO is required prior to donation.
<i>Donor Information:</i>	<p>If you wish to obtain more information regarding a personal medical issue please contact your National Help Line.</p> <p>Please do not contact this web site for personal medical queries, as we are not in a position to provide individual answers.</p>

HEMOCHROMATOSE

Don du sang / USA

The European Association for the Study of the Liver (EASL) a (juin 2022) publié de nouveaux guides de pratique clinique pour l'investigation et la prise en charge de l'hémochromatose, en remplacement du document précédent publié en 2010.



Journal of
Clinical and Experimental
Hepatology

Articles Publish Topics About Contact

REVIEW ARTICLE | [VOLUME 13, ISSUE 4, P649-655, JULY 2023](#) [Download Full Issue](#)

Guideline Review: European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on Haemochromatosis

[James Liu Yin](#) # • [Christopher Cussen](#) # • [Christopher Harrington](#) • [Pierre Foskett](#) • [Kishor Raja](#) • [Aftab Ala](#)   • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: November 10, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.11.003> •

Résumé des principaux changements apportés aux nouvelles lignes directrices de pratique clinique de l'EASL sur l'hémochromatose (2022)

Principaux changements apportés aux lignes directrices mises à jour

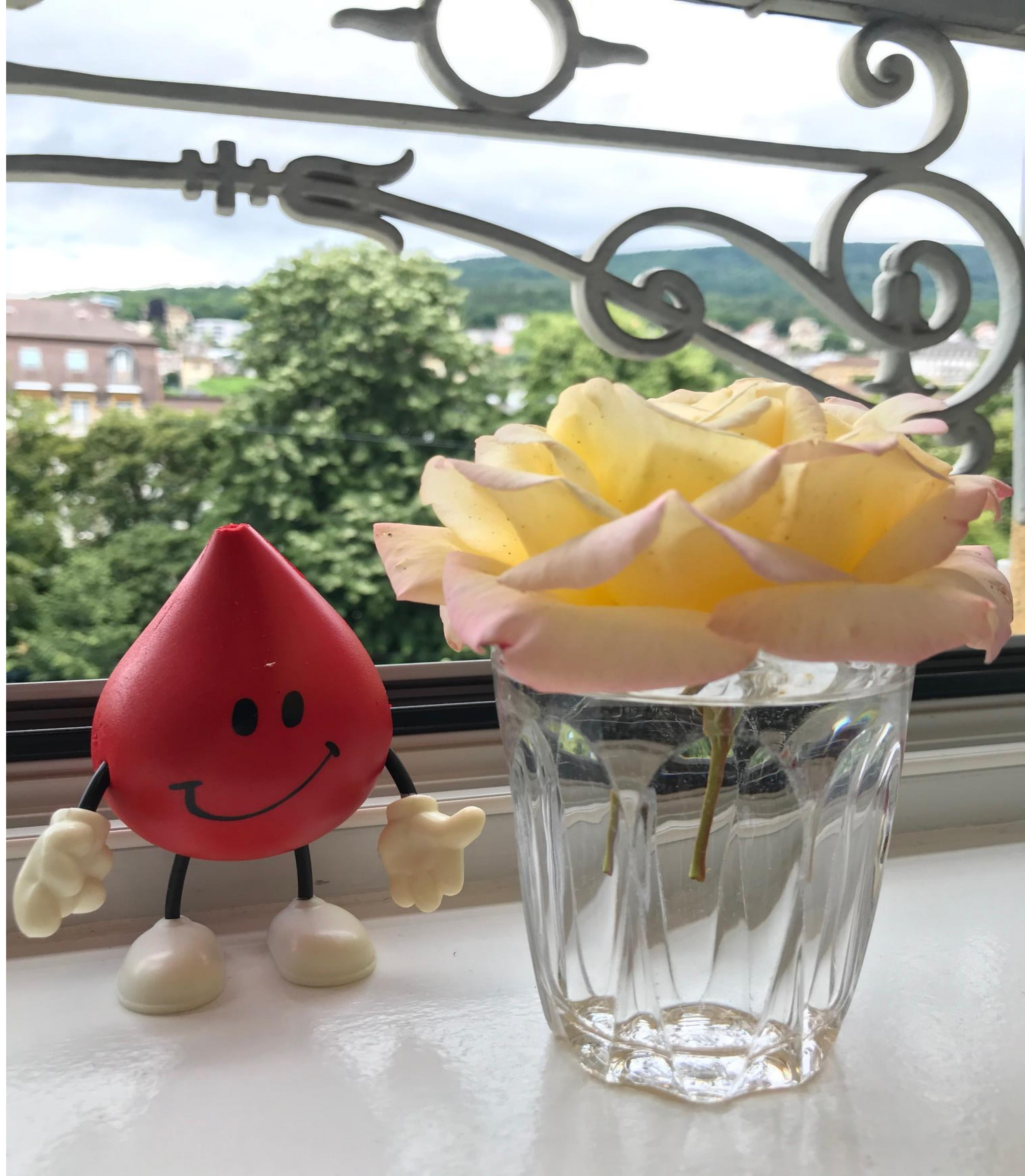
- Le test génétique pour H63D n'est plus recommandé
- Les concentrations d'hepcidine ne doivent pas être utilisées systématiquement comme outil de diagnostic
- La biopsie hépatique n'est plus recommandée pour diagnostiquer une surcharge hépatique en fer
- Manque de données probantes justifiant l'utilisation des saturations de la transferrine pour guider la surveillance
- Le résultat d'une élastographie transitoire de $<6,4$ kPa peut exclure la présence d'une fibrose avancée
- Sensibilisation accrue à l'hémochromatose non HFE
- Le dépistage du CHC doit inclure les patients atteints de fibrose de transition, de METAVIR F3 (preuves faibles) et d'Ishak de stade 4 à 5
- L'erthrocytaphérèse est un traitement alternatif acceptable à la phlébotomie, lorsqu'il est disponible
- La ferritine cible pour la phase d'induction est de $50 \mu\text{g/L}$, la phase d'entretien de 50 à $100 \mu\text{g/L}$
- Mise à jour des lignes directrices spécifiques pour l'hémochromatose pendant la grossesse

HEMOCHROMATOSE

Conclusion

- Le don de sang bénéficie donc à la fois au donneur qui souffre d'hémochromatose et à ceux qui reçoivent le sang
- Il est important de noter que le don de sang doit être effectué sous surveillance médicale et conformément aux recommandations du médecin du patient atteint d'hémochromatose et du médecin du centre de transfusion.
- Le respect des directives médicales est essentiel pour assurer la sécurité des donneurs et celle des receveurs

**MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION**



HEMOCHROMATOSE

Don du sang

Le don de sang peut offrir plusieurs avantages aux patients atteints d'hémochromatose.

Voici comment le don de sang peut être bénéfique pour ces patients :

- **Réduction du fer excessif:** Lorsqu'un patient donne du sang, il élimine une quantité significative de fer contenu dans les globules rouges, contribuant ainsi à réduire les niveaux de fer dans son corps.
- **Prévention des complications:** En réduisant les niveaux de fer, le don de sang peut aider à prévenir ou à ralentir le développement de ces complications potentielles.
- **Soulagement des symptômes:** Les symptômes de l'hémochromatose peuvent varier en fonction de la gravité de la maladie
- **Amélioration de la qualité de vie**
- **Bon état de santé général :** Les patients atteints d'hémochromatose sont généralement surveillés de près par des professionnels de la santé, ce qui signifie qu'ils sont conscients de leur état de santé. Ils subissent des analyses régulières pour mesurer leur taux de fer sérique et ajuster les saignées thérapeutiques en conséquence. En conséquence, ils sont généralement en bonne santé et en mesure de donner du sang.
- **Besoin fréquent de saignées :** Les patients atteints d'hémochromatose ont besoin de saignées régulières pour gérer leur état, généralement une fois toutes les quelques semaines. Cette fréquence élevée signifie qu'ils peuvent contribuer de manière constante aux réserves de sang, ce qui est particulièrement utile pour les banques de sang.

- Collaboration entre les associations de patients et les centres de don de sang
- La collaboration entre les associations de patients et les centres de don de sang est essentielle pour promouvoir la collecte de sang, sensibiliser le public aux besoins en matière de dons de sang et offrir un soutien aux patients qui dépendent de transfusions sanguines. Voici quelques points clés sur cette collaboration :
- Sensibilisation du public : Les associations de patients peuvent jouer un rôle crucial dans la sensibilisation du public aux besoins en matière de dons de sang. Ils peuvent organiser des campagnes d'information, des événements de sensibilisation et des activités de communication pour encourager les gens à donner leur sang.
- Soutien aux patients : Les associations de patients peuvent offrir un soutien aux personnes atteintes de maladies nécessitant des transfusions sanguines, telles que les patients atteints de cancer, les personnes souffrant de troubles sanguins et d'autres maladies graves. Ils peuvent fournir des ressources, des informations et une assistance émotionnelle pour aider les patients à faire face à leur condition.
- Collecte de sang ciblée : Les associations de patients peuvent travailler en étroite collaboration avec les centres de don de sang pour organiser des collectes de sang ciblées, en particulier pour les groupes sanguins rares ou pour les patients nécessitant des transfusions fréquentes. Cela contribue à garantir un approvisionnement adéquat en sang pour ces groupes.

HEMOCHROMATOSE

Don du sang

Précautions à prendre pour les donneurs atteints d'hémochromatose / des conseils:

- Consultez votre médecin
- Donnez seulement si votre fer est bien contrôlé
- Informez le personnel du centre de transfusion en cas de problème de santé
- Respectez les directives médicales
- Surveillez les symptômes : Soyez attentif aux symptômes de surcharge en fer, tels que la fatigue excessive, les douleurs articulaires, la peau bronzée ou d'autres symptômes inhabituels. Informez immédiatement votre médecin et le personnel du centre de transfusion.
- Évitez les compléments de fer
- Respectez les règles de la banque de sang : Assurez-vous de respecter les critères de donneur de sang établis par la banque de sang, qui peuvent varier en fonction de votre emplacement.

- Témoignages de patients : Les témoignages de patients qui ont bénéficié de transfusions sanguines peuvent être des outils puissants pour encourager d'autres personnes à faire don de leur sang. Les associations de patients peuvent aider à recueillir et à partager ces témoignages pour montrer l'impact positif des dons de sang.
- Plaidoyer : Les associations de patients peuvent plaider en faveur de politiques et de pratiques qui favorisent la collecte de sang, la sécurité des transfusions et l'accès équitable aux transfusions sanguines. Ils peuvent travailler avec les autorités de santé et les centres de don de sang pour faire avancer ces questions.
- Formation : Les centres de don de sang peuvent former les membres des associations de patients sur les normes de sécurité, les protocoles de collecte de sang, et d'autres aspects du processus de don de sang. Cela garantit que les membres des associations sont bien informés et peuvent contribuer de manière efficace à la promotion des dons de sang.
- Collaboration dans les situations d'urgence : En cas de catastrophes naturelles, d'urgences médicales majeures ou d'autres situations où les besoins en sang sont accrus, les associations de patients et les centres de don de sang peuvent travailler ensemble pour mobiliser rapidement des donneurs et répondre à la demande de sang.
- La collaboration entre les associations de patients et les centres de don de sang est une approche holistique qui profite à la collecte de sang, à la sensibilisation du public et au soutien des patients. Elle contribue à sauver des vies et à améliorer la qualité de vie des personnes qui dépendent de transfusions sanguines pour leur traitement médical.

Le métabolisme du fer

Sources du fer

I-Source endogène :

La principale source de fer biodisponible

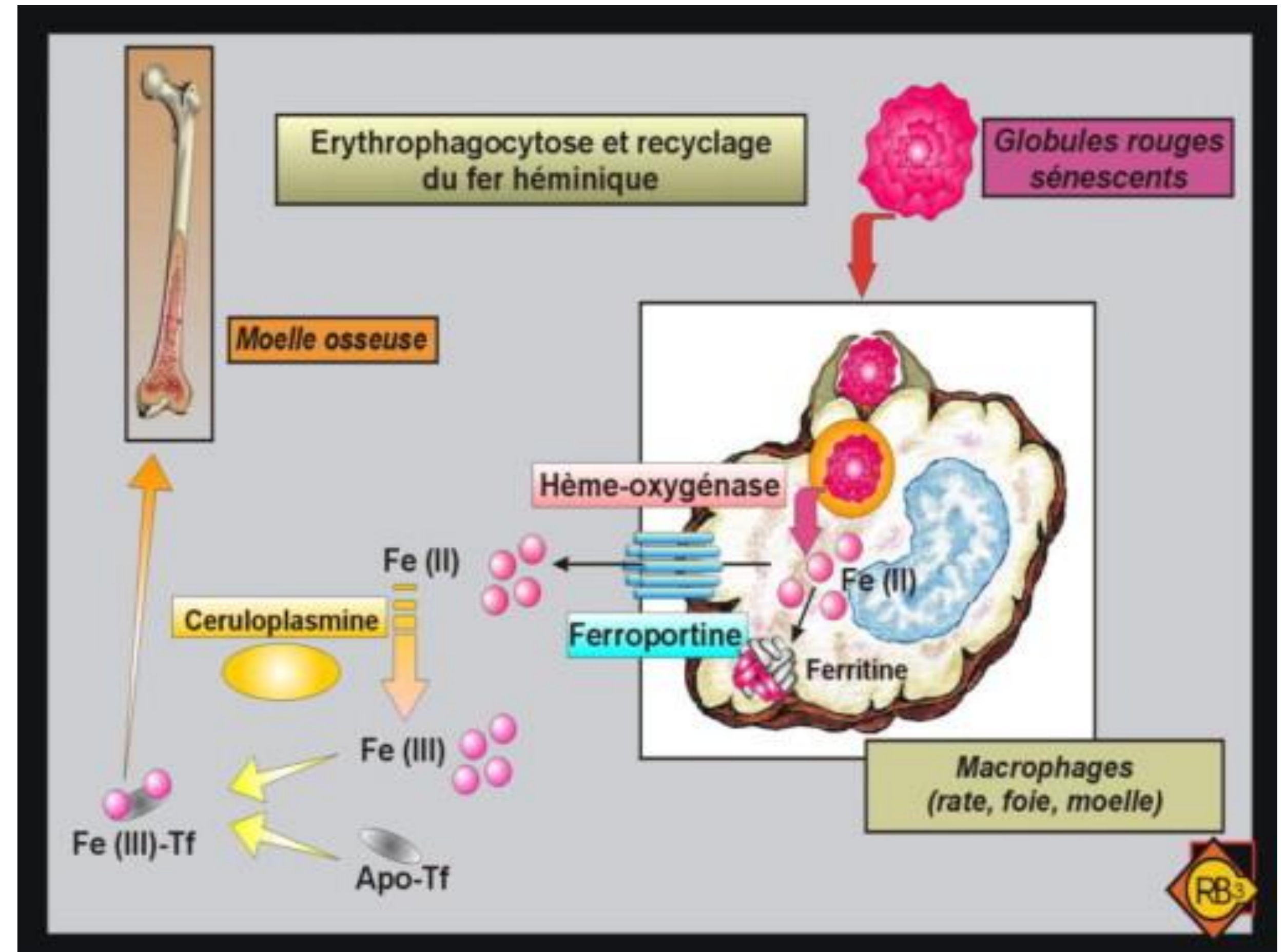
circulant est endogène, provenant du recyclage

du fer de l'hémoglobine des globules rouges

lors de leur dégradation par les macrophages

(érythrophagocytose) de la **rate**, du **foie** et de la

moelle osseuse .



Le métabolisme du fer

Sources du fer

II- Source exogène

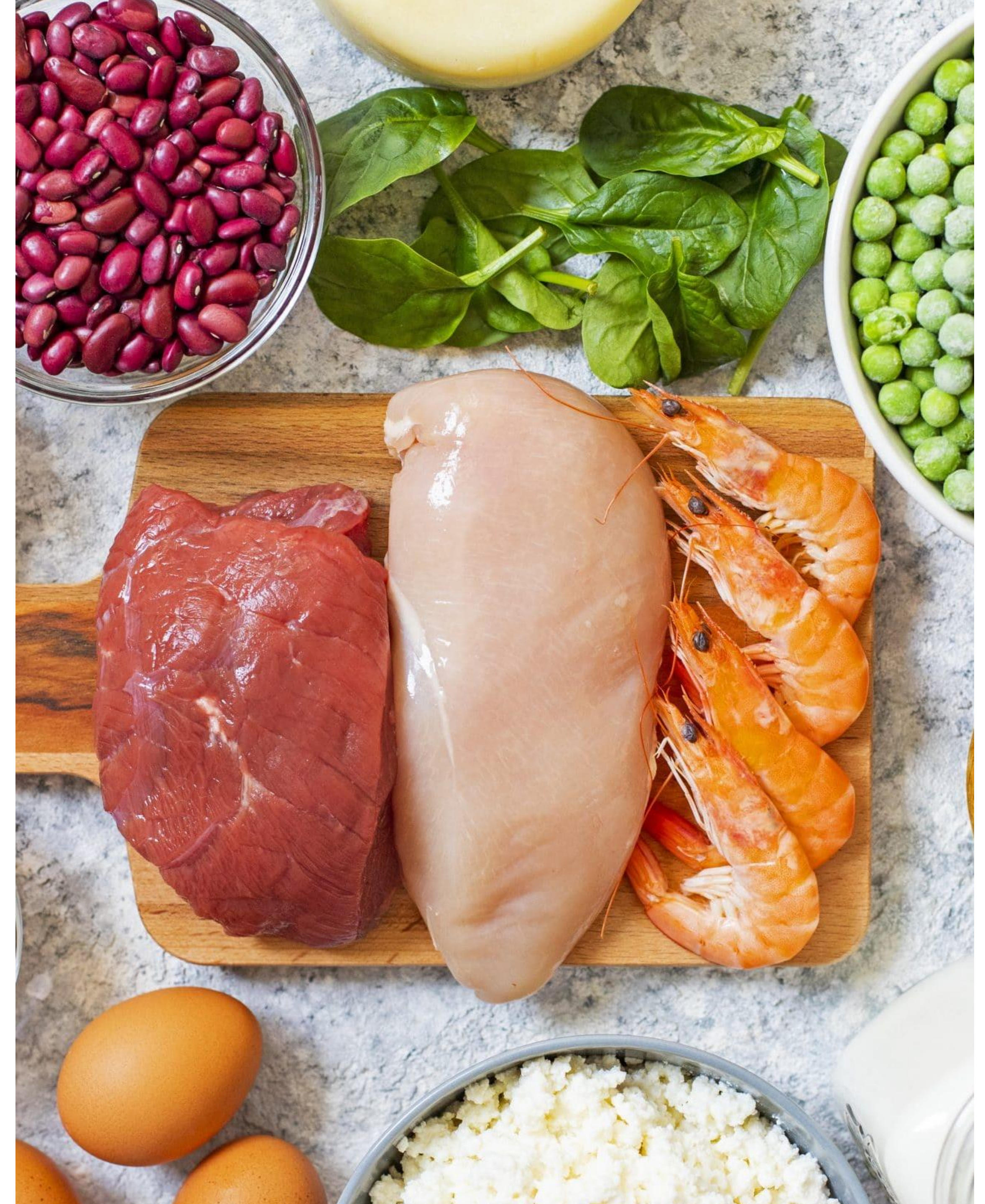
Le fer exogène, qui provient de l'absorption digestive du fer alimentaire au niveau duodénal.



Le métabolisme du fer

Sources du fer

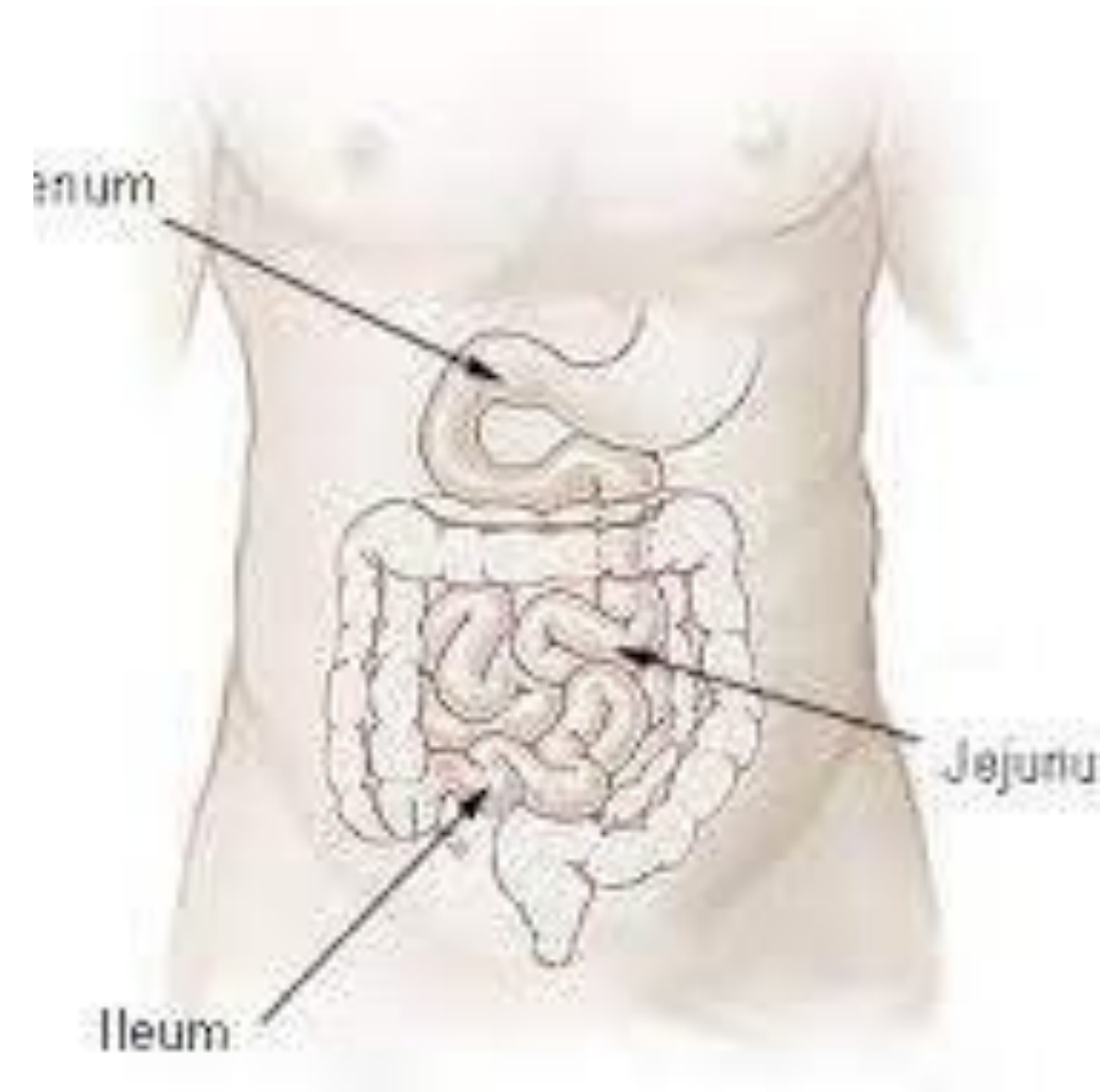
- Les sources nutritionnelles de fer apportent ce métal sous deux formes moléculaires au niveau de la lumière intestinale :
- Le fer héminique;
 - ✓ (incorporé dans la structure de l'hème) entre dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine et de certains enzymes
 - ✓ Provient des **aliments d'origine animale**, comme la viande, les crustacés, le poisson et la jaune d'œuf..
 - ✓ 70 % du fer de l'organisme est sous forme héminique,
- Le fer non héminique;
 - ✓ provient principalement des **aliments d'origine végétale** (exemple : cacao en poudre, lentilles)...



Le métabolisme du fer

Absorption digestive du fer

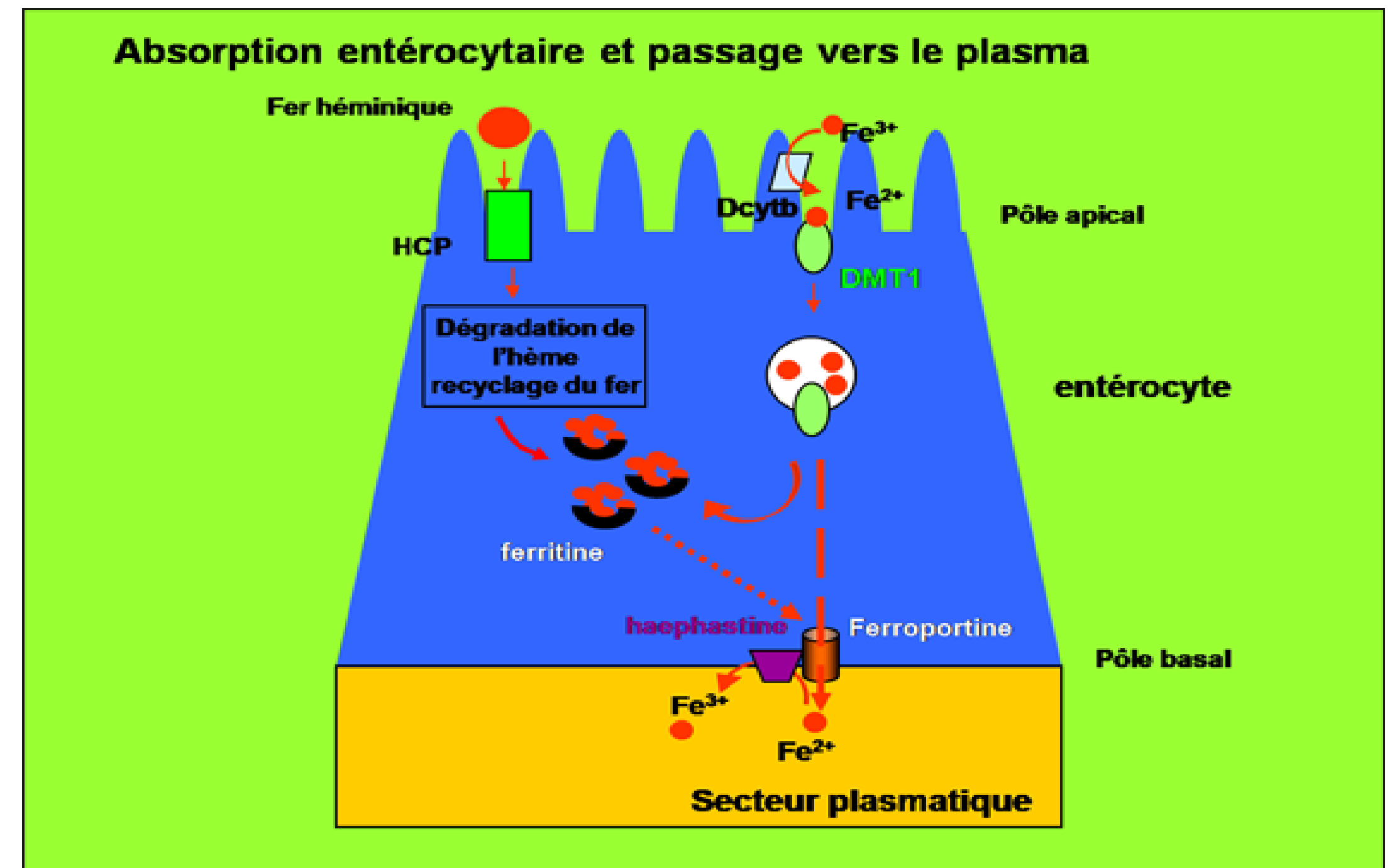
L'absorption intestinale du fer se déroule au niveau des **entérocytes** différenciés du **duodénum** et du **haut jéjunum**.



Métabolisme du fer

Absorption du fer héminique

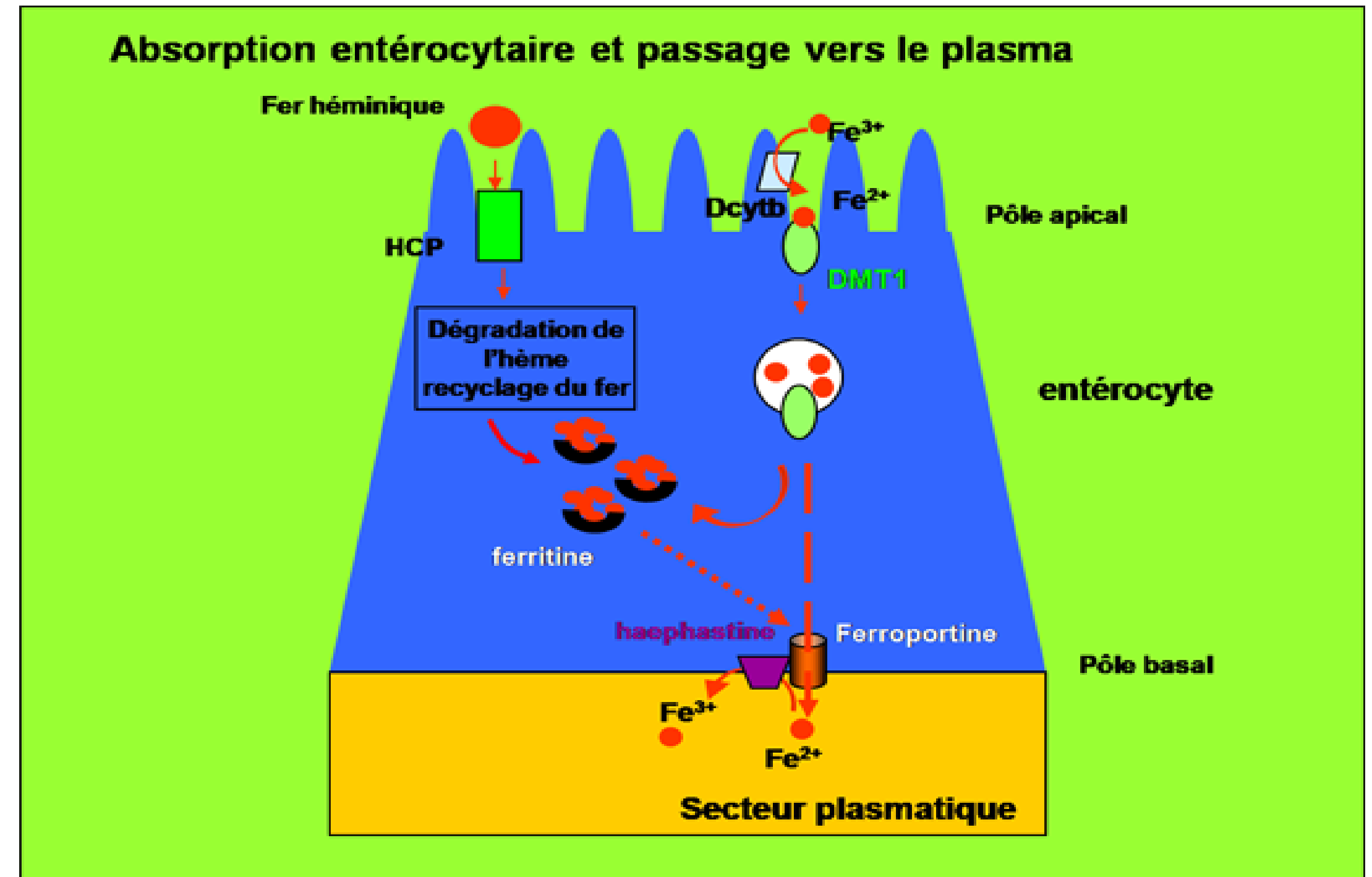
L'absorption du fer héminique fait intervenir un transporteur membranaire spécifique, HCP1 (hème carrier protéine 1).



Métabolisme du fer

Absorption du fer non héminique

- ❖ Le fer ferrique (Fe^{3+}), contenu dans la lumière digestive, est dans un premier temps réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) par des réductases localisées sur la membrane apicale des entérocytes, dont la protéine DCYTB (duodénal cytochrome B).
- ❖ Une fois réduit, le fer ferreux de la lumière de l'intestin est pris en charge par le transporteur DMT1 (divalent métal transporter 1).



Métabolisme du fer

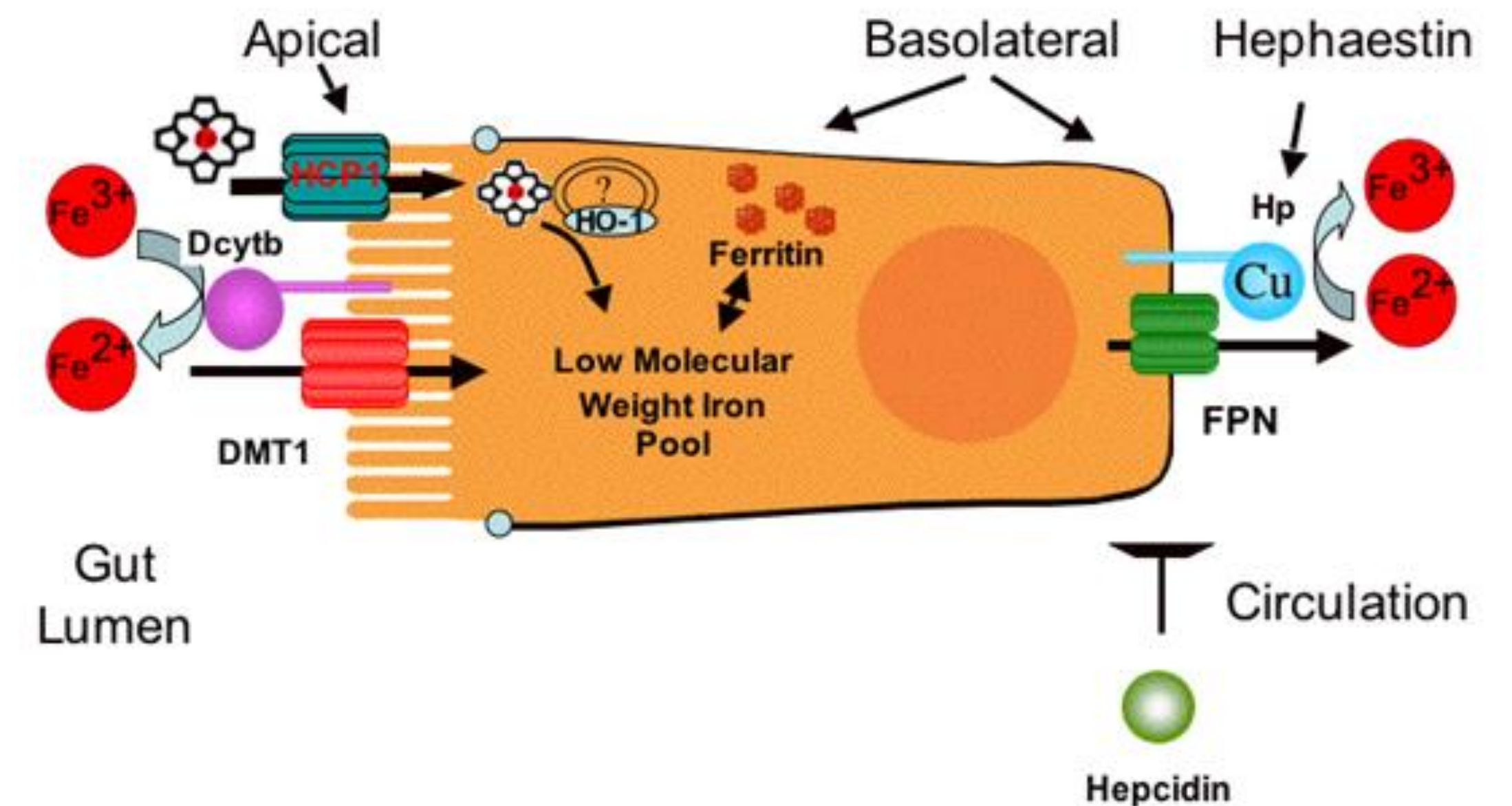
Export du fer transitant par l'entérocyte

Le couple ferroportine-héphaestine, localisé au pôle basal de l'entérocyte, est impliqué dans l'export entérocytaire du fer.

La ferroportine est l'exporteur du fer ferreux. Le taux de cette protéine est augmenté dans l'intestin lors de situations d'accroissement des besoins en fer, (l'hypoxie ou une carence en fer)

L'héphaestine est une ferroxidase qui permet l'oxydation de fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} , après l'export du fer par la ferroportine, forme sous laquelle le fer peut alors être pris en charge par la transferrine plasmatique.

Iron Transport through the Enterocyte



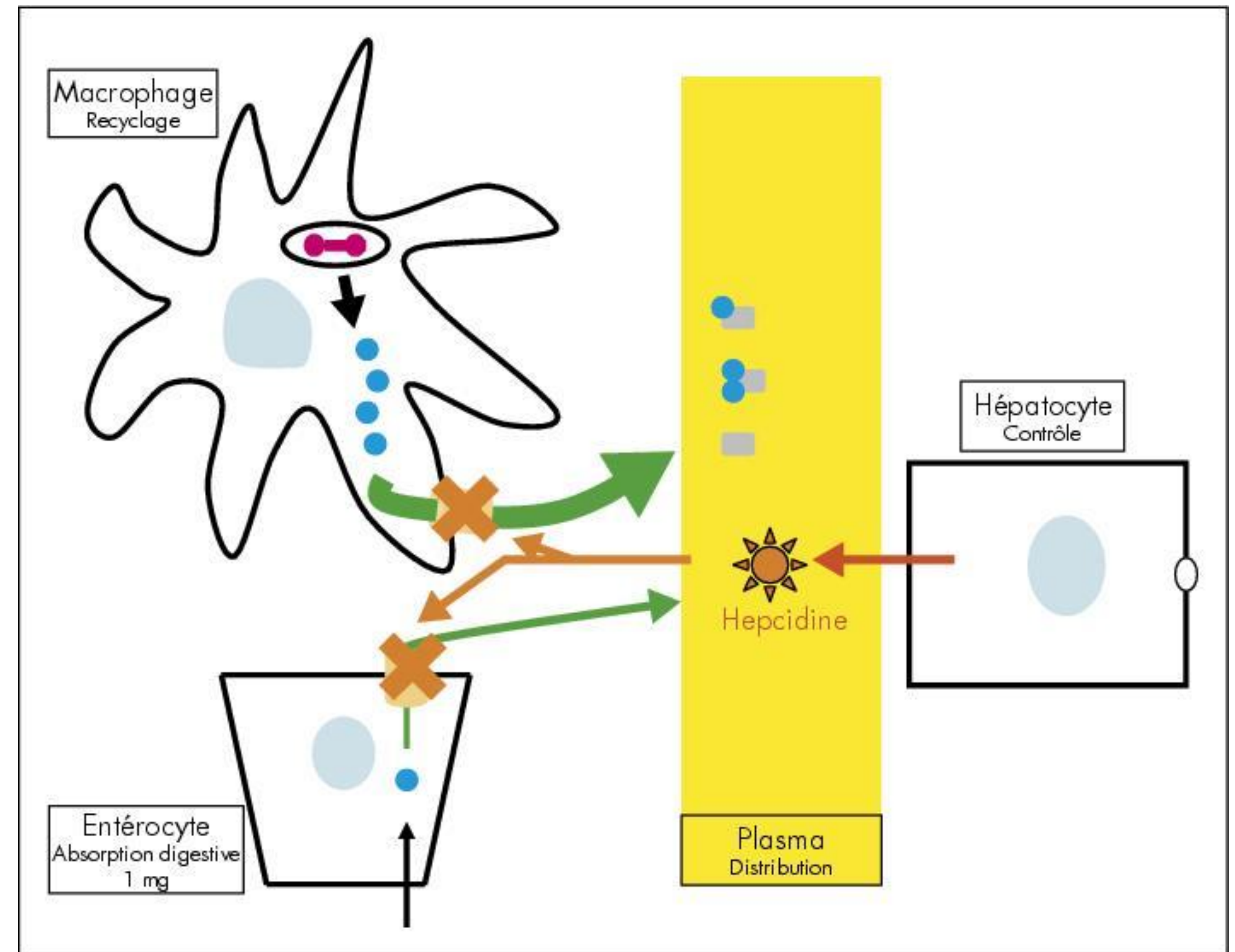
Métabolisme du fer

Mode d'action de l'hepcidine:

L'hepcidine réduit la quantité de fer dans la circulation en empêchant sa sortie des cellules, particulièrement des entérocytes et des macrophages.

Le déficit en hepcidine entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer

L'hepcidine a la capacité de se lier à la ferroportine (l'exporteur de fer) et d'induire son internalisation et sa dégradation par le lysosome, conduisant à un ralentissement de l'export de fer, avec pour conséquence directe une baisse du taux de fer sérique.



Métabolisme du fer

Stockage

Le fer se répartit quantitativement dans l'organisme entre:

- des sites d'utilisation
- des sites de stockage

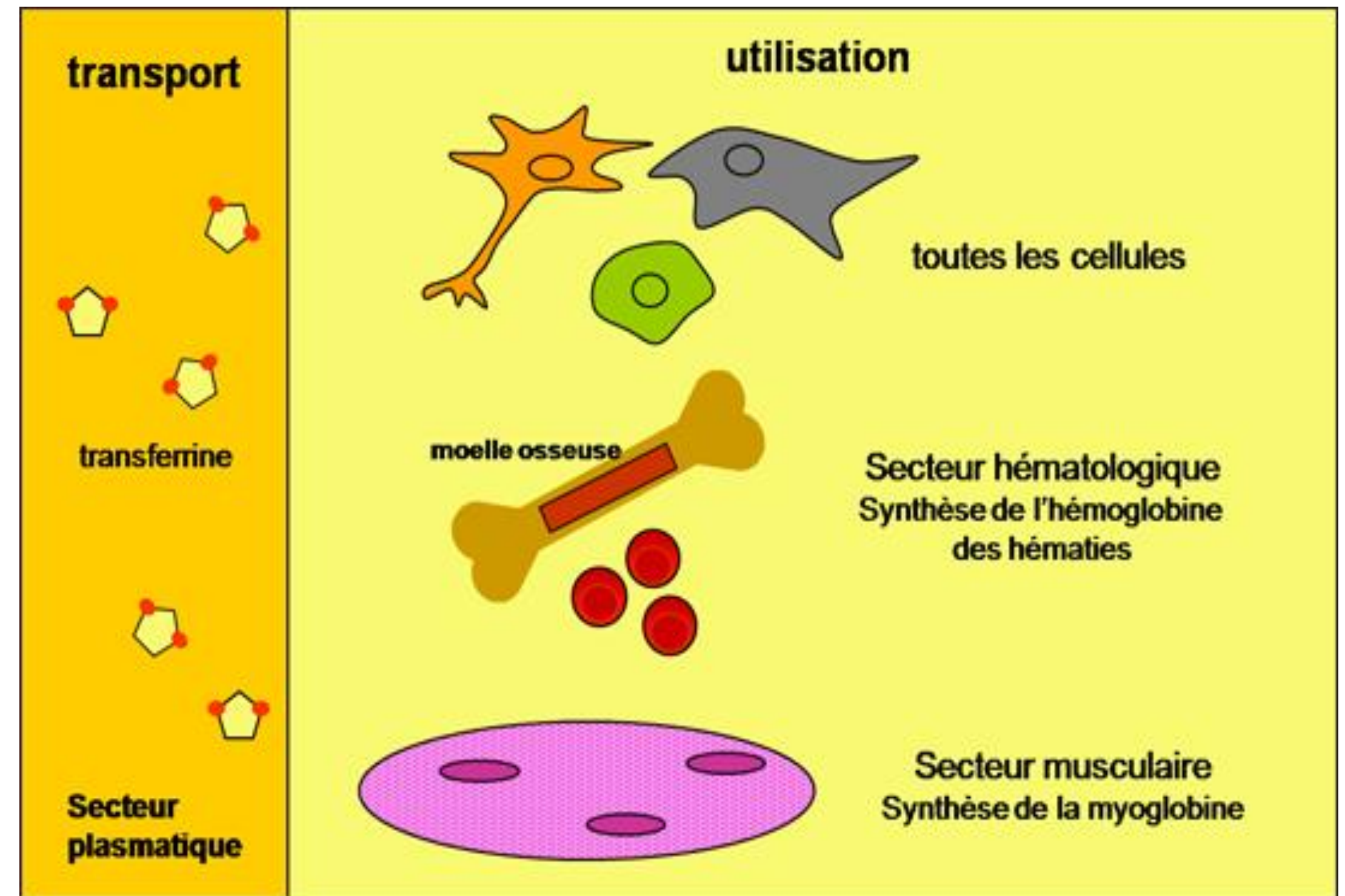
Métabolisme du fer

Sites d'utilisation:

Toutes les cellules de l'organisme nécessitent du fer pour assurer leur bon fonctionnement.

Cependant le compartiment hématologique qui assure la synthèse de l'**hémoglobine** pour les globules rouges est le principal compartiment consommateur de fer.

On peut également noter la consommation de fer non négligeable associée à la synthèse de **myoglobine** au niveau des muscles.



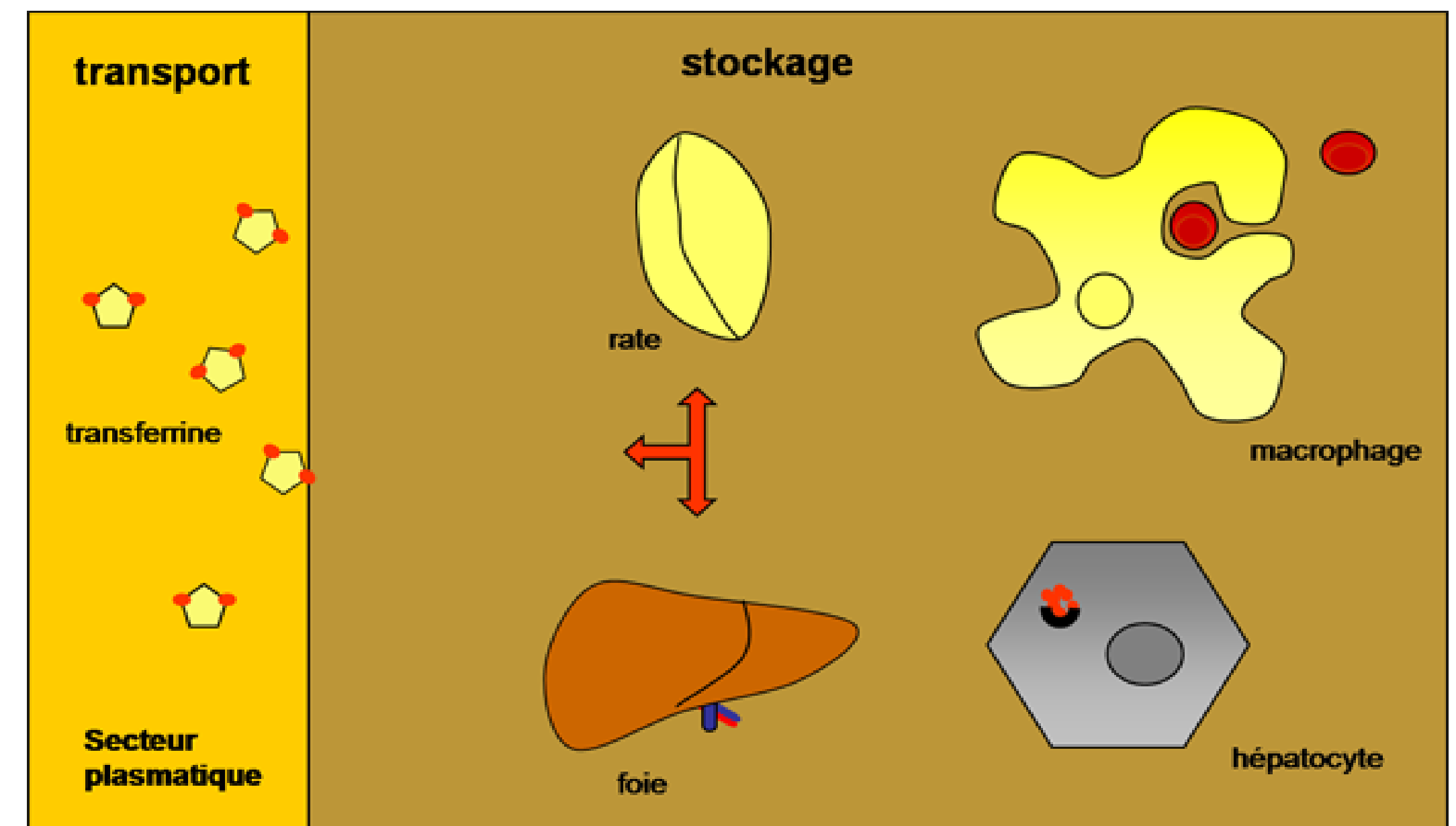
Métabolisme du fer

Sites de stockage:

Le fer peut aussi être stocké, principalement au niveau du foie et de la rate.

Les globules rouges ont une durée de vie limitée (120j) au terme de laquelle ils sont phagocytés par les macrophages du système réticuloendothélial en particulier au niveau de la rate.

La **ferritine** est une protéine de stockage du fer.



Métabolisme du fer

Élimination du fer

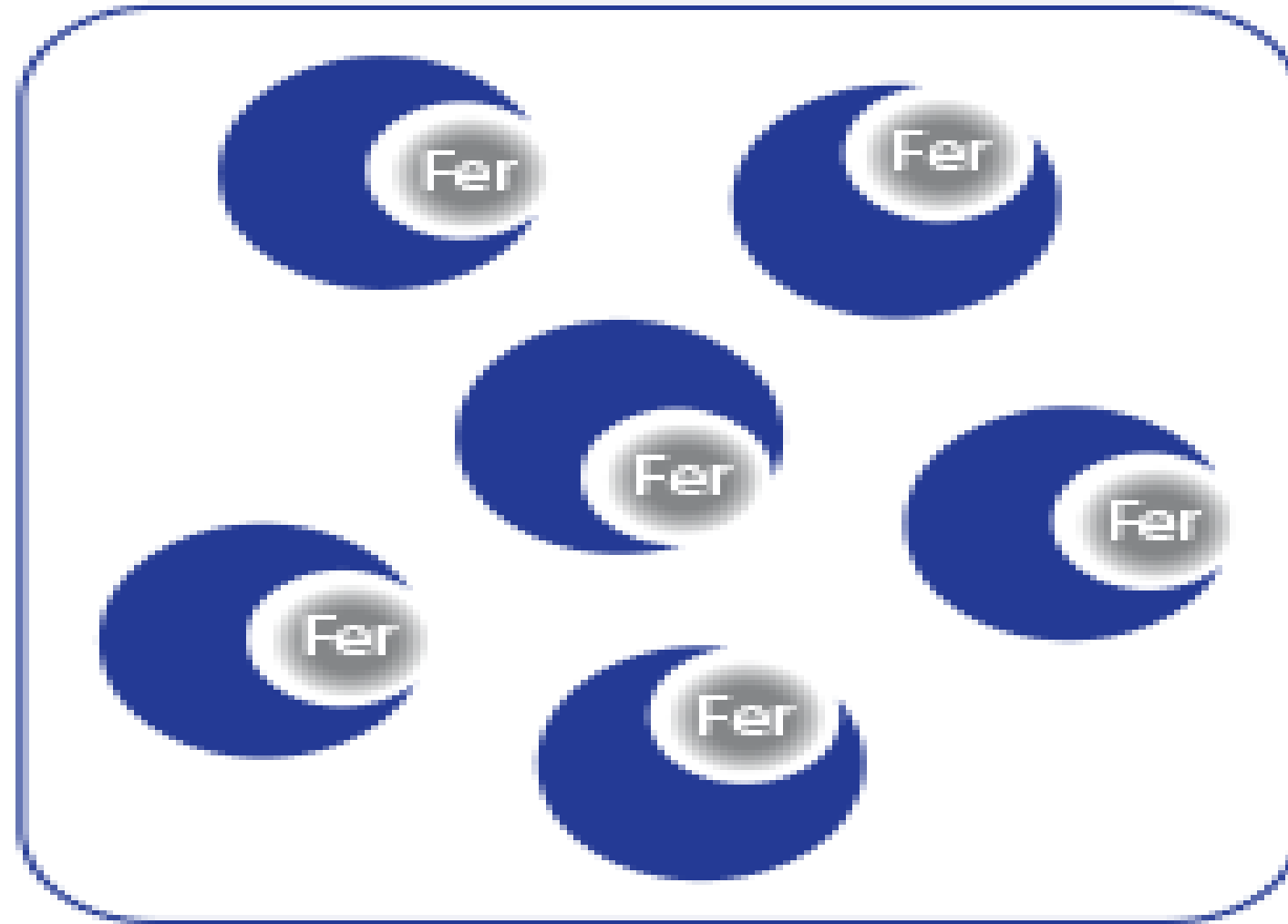
1-2 mg/jour.

- ❖ L'élimination du fer par l'organisme est très peu contrôlée.
- ❖ Les portes de sortie du fer sont la desquamation des cellules intestinales ou des cellules de l'épiderme ainsi que les excrétions urinaire et biliaire.
- ❖ Chez les femmes, ces pertes sont majorées par les hémorragies menstruelles, les grossesses et l'allaitement.

Perte de sang = perte de fer

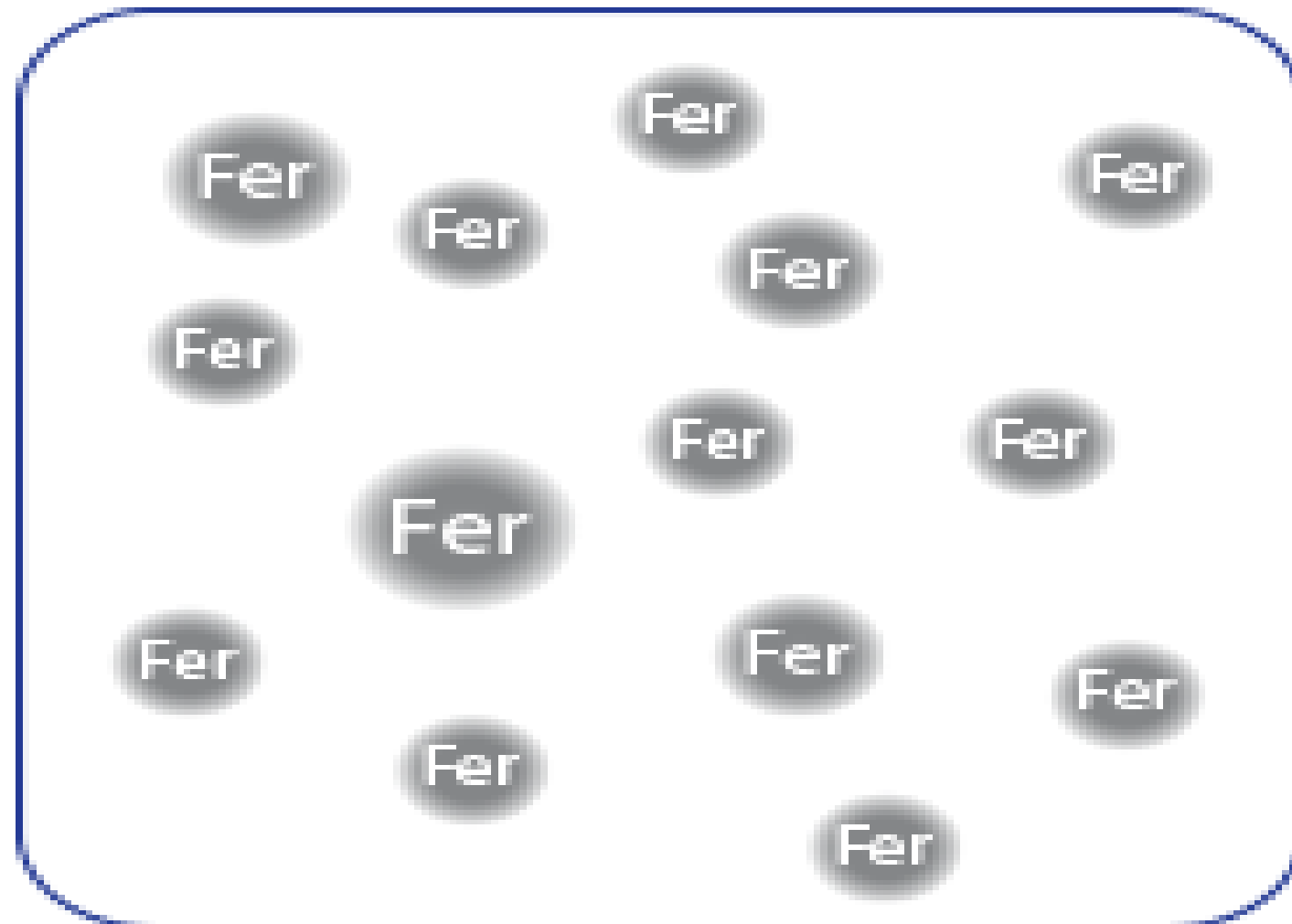
HEMOCHROMATOSE

sain



❖ La saturation de la transferrine 20 et 45 %

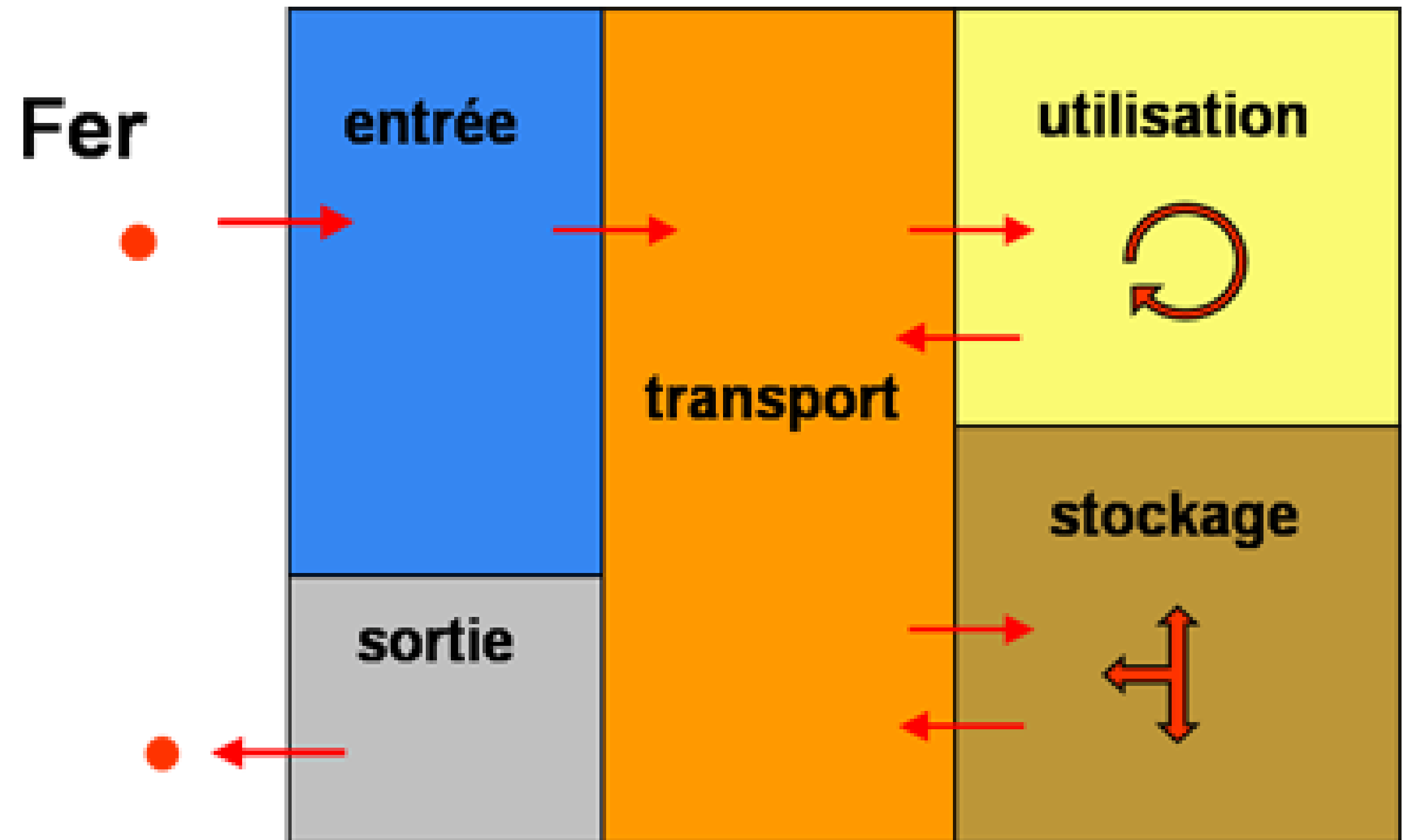
hématochromatose héréditaire



❖ La saturation de la transferrine > 45% (HH..)

Le métabolisme du fer

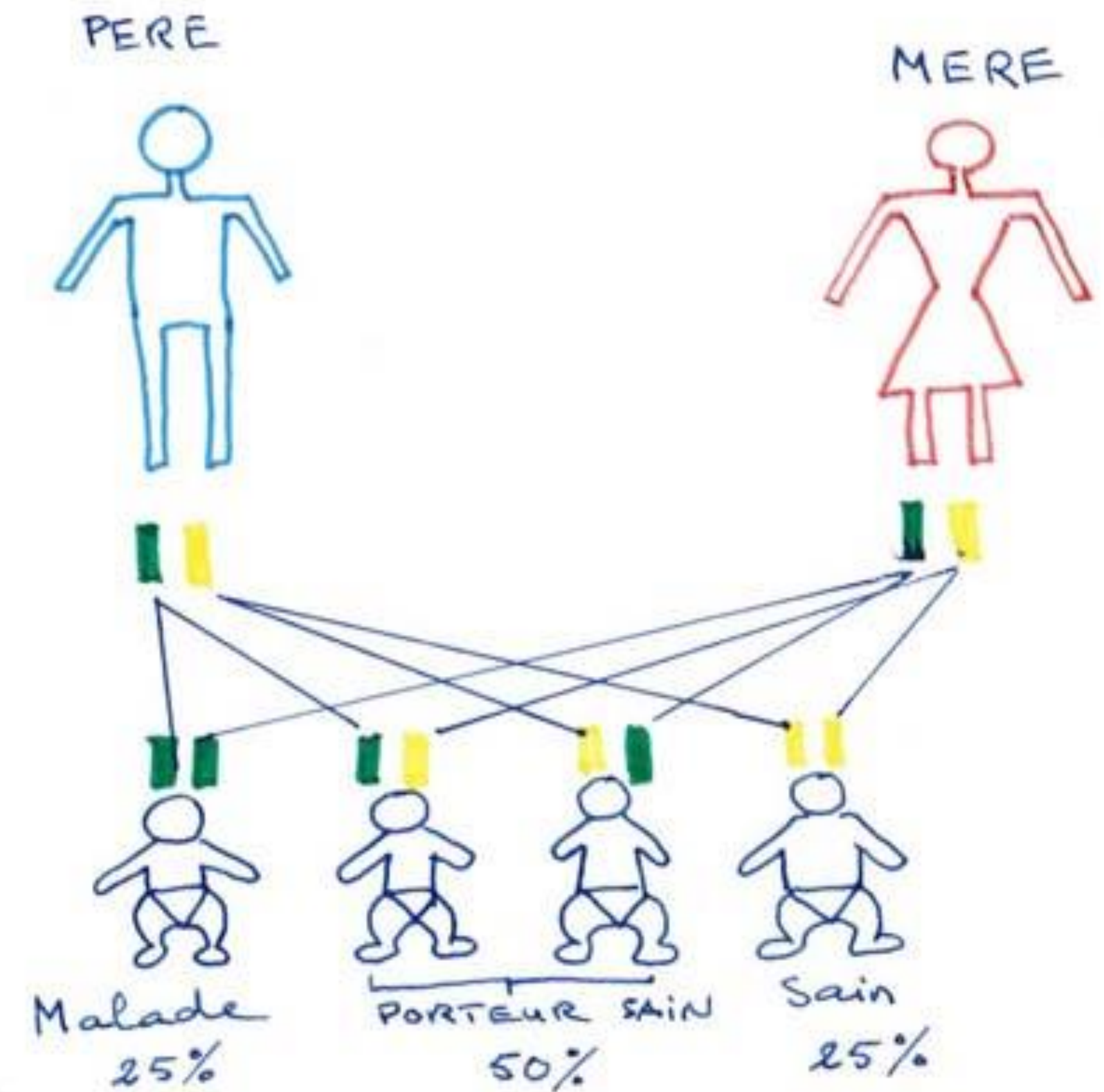
Le métabolisme du fer est caractérisé par une grande stabilité et finement contrôlée, tant au niveau de son *absorption*, de son *transport*, de sa *distribution* que de sa *biodisponibilité*



HEMOCHROMATOSE

Mode de transmission

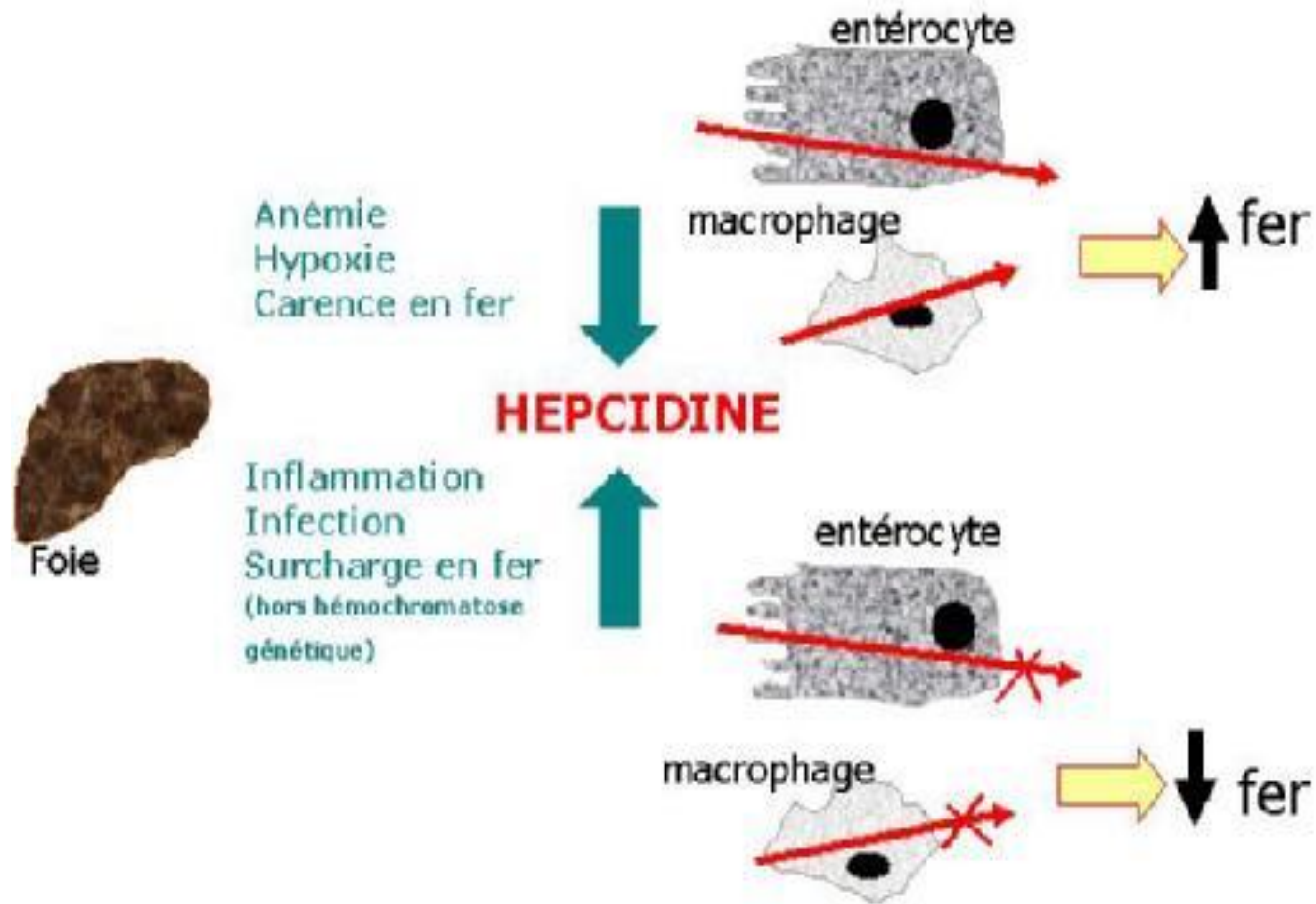
Maladie se transmet sur le mode **autosomique récessif**, ce qui signifie que la personne atteinte doit avoir hérité le gène anormal de son père et de sa mère.



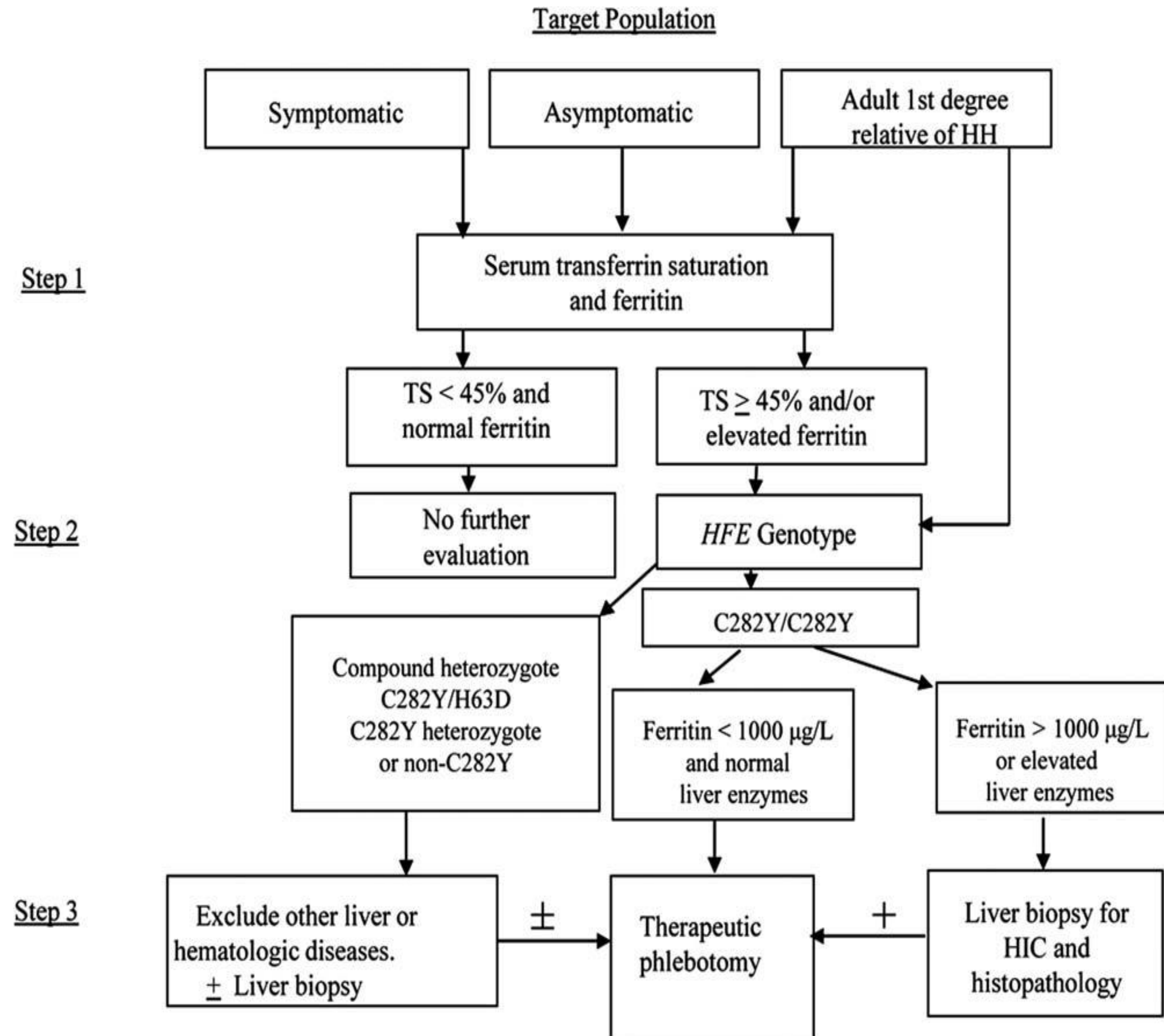
■ gène pathologique

■ gène normal

Métabolisme du fer



HEMOCHROMATOSE



Résultats de la phlébotomie thérapeutique chez les patients atteints d'hémochromatose

Complications d'une surcharge en fer	Résultat attendu du traitement
Aucun	Prévention des complications de la surcharge en fer ; Espérance de vie normale
Faiblesse, fatigue, léthargie	Amélioration chez la majorité des patients
Concentrations sériques élevées d'enzymes hépatiques	Résolution ou nette amélioration
Hépatomégalie	La résolution se produit souvent
Cirrhose hépatique	Pas de changement
Risque accru de cancer primitif du foie	Pas de changement*
Douleur dans le quadrant supérieur droit	Résolution ou nette amélioration [¶]
Arthropathie	Une amélioration des arthralgies se produit parfois ; la modification de la déformation articulaire est rare ; une progression est parfois observée
Hypogonadisme hypogonadotrophe	La résolution est rare
Diabète sucré	Amélioration occasionnelle, souvent temporaire
Hypothyroïdie, hypogonadisme	La résolution est rare
Cardiomyopathie	La résolution se produit parfois
Hyperpigmentation	La résolution se produit généralement
Hyperferritinémie	Résolution
Absorption et stockage excessifs de métaux non ferreux ^Δ	
Infection par <i>Vibrio vulnificus</i> ou d'autres bactéries	Peu ou pas de changement

HEMOCHROMATOSE

**Si le diagnostic est réalisé
tardivement !!!**

- Une **fatigue permanente** pouvant conduire à une invalidité et à l'arrêt de l'activité professionnelle associée à un état dépressif.



HEMOCHROMATOSE

- **Des lésions ostéo-articulaires** (graves chez 60% des patients) très douloureuses mimant une polyarthrite rhumatoïde avec des accès de synovite ou la goutte.
- De plus, la ménopause précoce induite par un déficit hormonal lié à la surcharge en fer conduit à une ostéoporose accentuée.



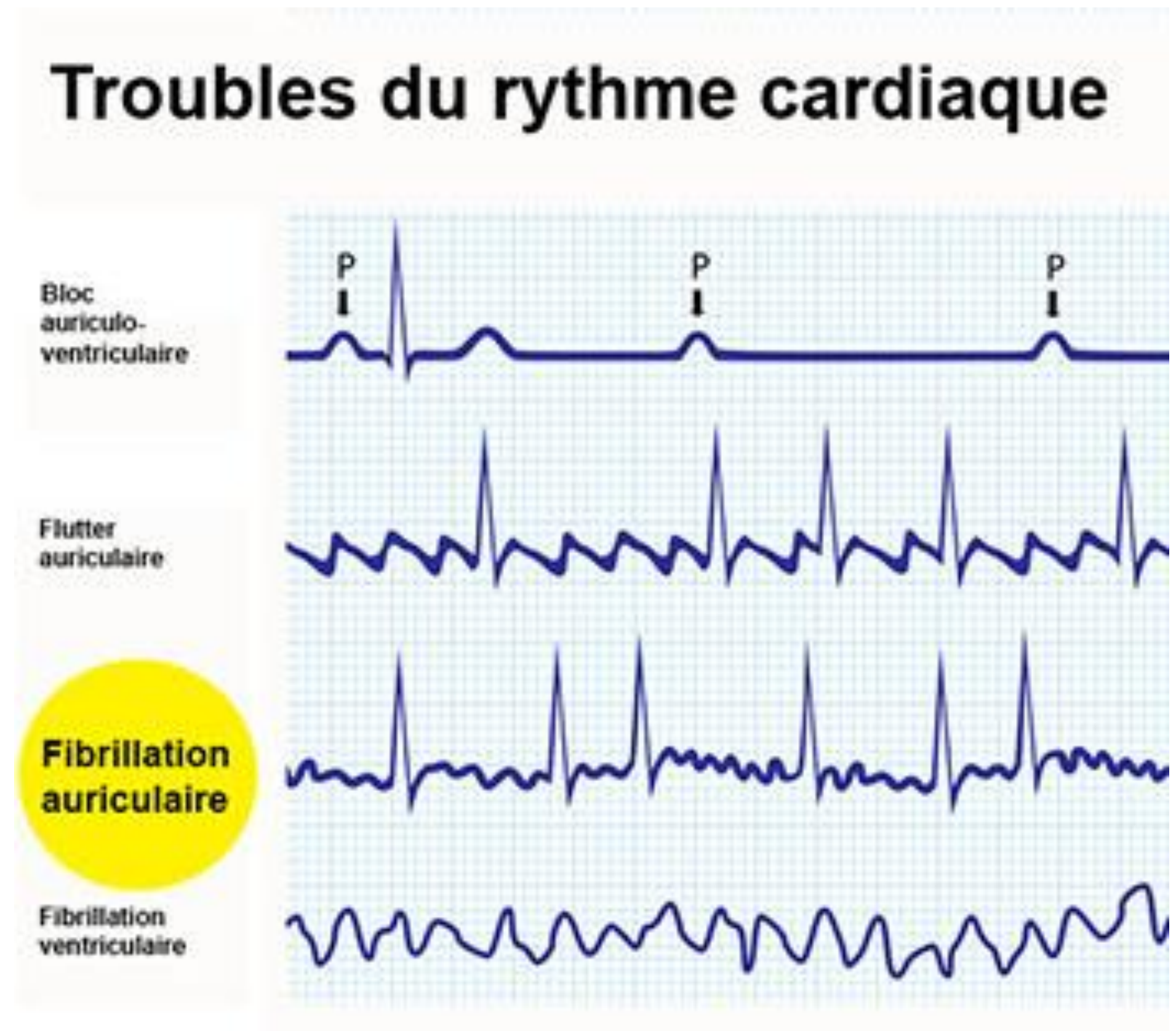
HEMOCHROMATOSE

- Un **diabète bien souvent insulino-résistant** apparaît dans 40 à 60% des cas du fait de la destruction, par l'accumulation de fer, des cellules β du pancréas (responsable de la sécrétion de l'insuline)
- Diminution de la sécrétion d'insuline



HEMOCHROMATOSE

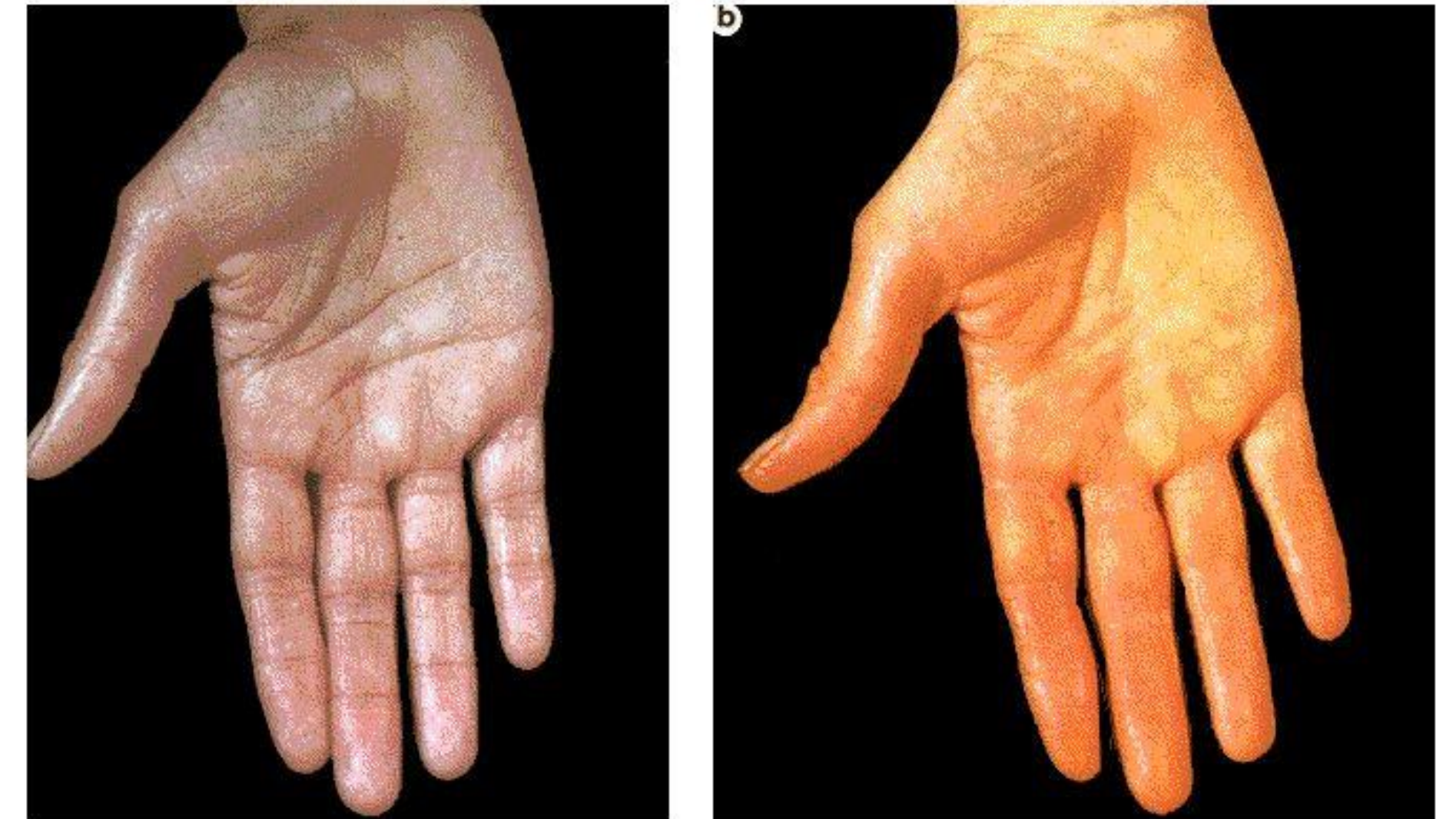
- **Des atteintes cardiaques** liées à l'accumulation de fer dans le myocarde telles que des **troubles du rythme** (fibrillation) ou une cardiomyopathie dilatée avec insuffisances cardiaques, voire une cardiomyopathie constrictive, sont observées chez 15% des patients.



HEMOCHROMATOSE

- Une hyperpigmentation de la peau appelée **mélanodermie** (teinte gris verdâtre) due à une stimulation de la synthèse de mélanine (protéine contenue dans les cellules de la peau : mélanocytes) s'observe dans 90% des cas.

Mélanodermie avant et après traitement



CLASSIFICATION HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE

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 • Hépécidine	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			