Hémochromatose héréditaire: saignées ou dons du sang ?

Journée de formation romande en médecine transfusionnelle du 31.10.2025,

Hôtel Beaulac, Neuchâtel

Dr E. Levrat

BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR
hôpital fribourgeois
freiburger spital

Monsieur M., 32 ans

- Consulte son médecin pour une fatigue inexpliquée en juin 2013

Antécédents personnels:

- Fracture de jambe sans complications, traitée conservativement en 1991

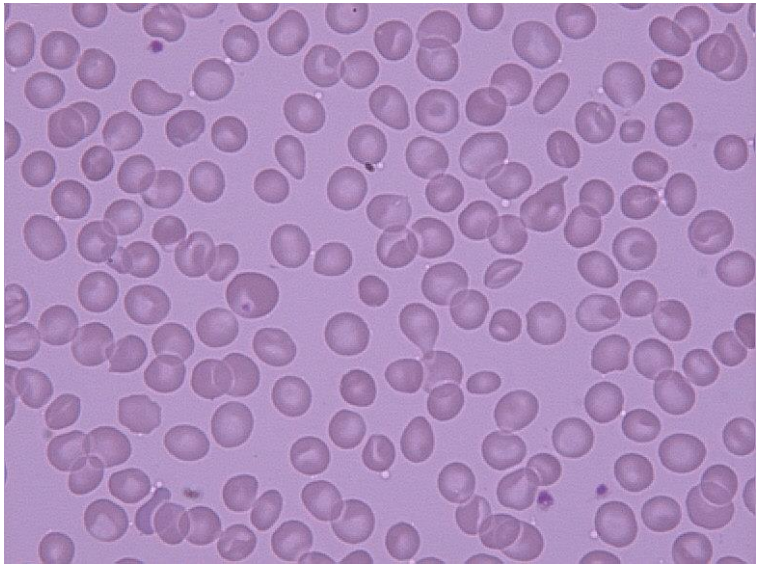
Monsieur M., 32 ans : hémogramme

TEXTE	Valeurs de référence et/ou unités	24.07.2013 08:46 1307-106898
Numération		
Leucocytes	4,0-10,0 G/l	6,6
Erythrocytes	4,50-5,50 T/l	5,52 *
Hémoglobine	140-180 g/l	130 *
Hématocrite	0,42-0,52 l/l	0,39 *
MCV	75-98 fl	71 *
MCH	29-35 pg	24 **
MCHC	320-370 g/l	333
RDW (% anisocytose)	<15 %	14
Thrombocytes	150-300 G/l	127 *
Différenciation		
Bâtonnets	< 8,0%	1,0
Segmentés	45,0-70,0 %	62,0
Eosinophiles	< 4,0%	4,5 *
Basophiles	< 2,0%	0,5
Monocytes	< 8,0%	6,0
Lymphocytes	25,0-40,0 %	26,0
Réticulocytes		
Réticuloc. automate	6-22 p. mille	19
Rétic. val. absolue	25-105 G/l	105

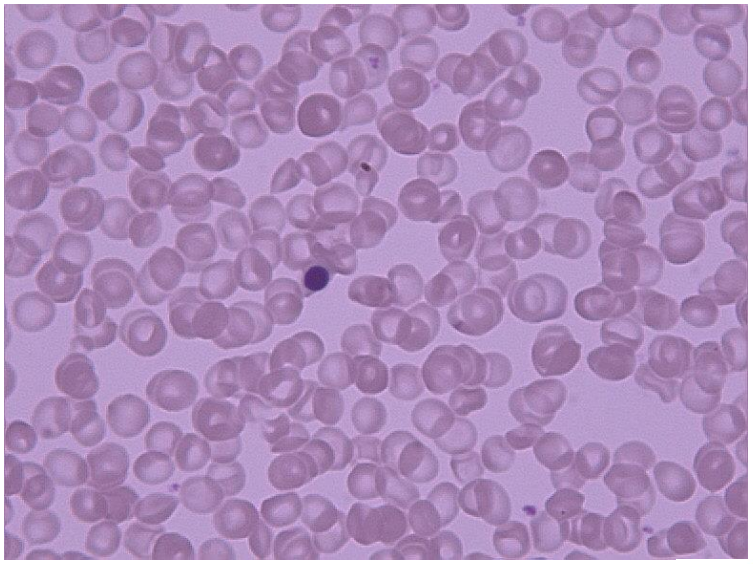
BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR
hôpital fribourgeois
freiburger spital

Monsieur M., 32 ans : frottis sanguin



Anisopoïkilocytose avec nombreuses cellules en cible, hypochromie



Vu 1 érythroblaste et
1 myélocyte

Monsieur M., 32 ans : chimie (1)

TEXTE	Valeurs de référence et/ou unités	24.07.2013 08:46 1307-106898
Glucose	3,9-6,1 mmol/l	8,6 **
Glycémie fractionnée		
Urée		
Créatinine plasmatique	60-105 µmol/l	73
Protéines totales	65,0-80,0 g/l	70,7
Albumine	37,0-51,0 g/l	44,9
Sodium	136-150 mmol/l	141
Potassium	3,7-5,0 mmol/l	3,8
Chlore		
Calcium	2,20-2,55 mmol/l	2,35
Ca corrigé Alb 40g/l		
Phosphate		
Magnésium		
Osmolalité sérique		
GOT / ASAT	<40 U/l	46 *
GPT / ALAT	<40 U/l	68 **
LDH	<450 U/l	613 *
Phosphat. alcaline IFCC	40-130 U/l	72
Gamma-GT	<60 U/l	46
Bilirubine totale	3,1-18,8 µmol/l	14,8
Bilirubine directe		
Bilirubine néonatale		

Monsieur M.,32 ans : chimie (2)

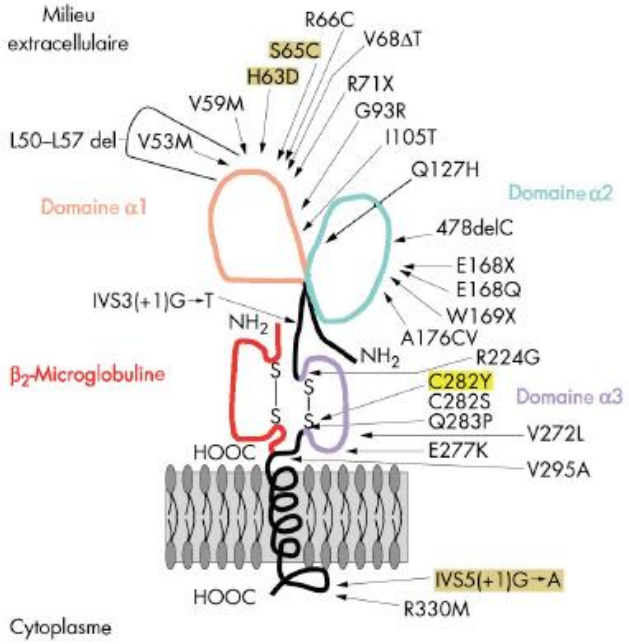
TEXTE	Valeurs de référence et/ou unités	24.07.2013 08:46 1307-106898
Fer sérique	12,5-25,0 µmol/l	27,1 *
Capacité totale	45-81 µmol/l	33 *
Transferrine	2,0-3,0 g/l	1,3 **
Saturation de la transferrine	15%-50%	83,4 **
Protéine C-Réactive	<5 mg/l	< 5
Ferritine	50,0-350,0 µg/l	2320 ** (1)
Vitamine B12	185-1060 pg/ml	475
Acide folique	3,1-19.9 ng/ml	4,8 (2)

Monsieur M., 32 ans

Investigations de l'hyperferritinémie:

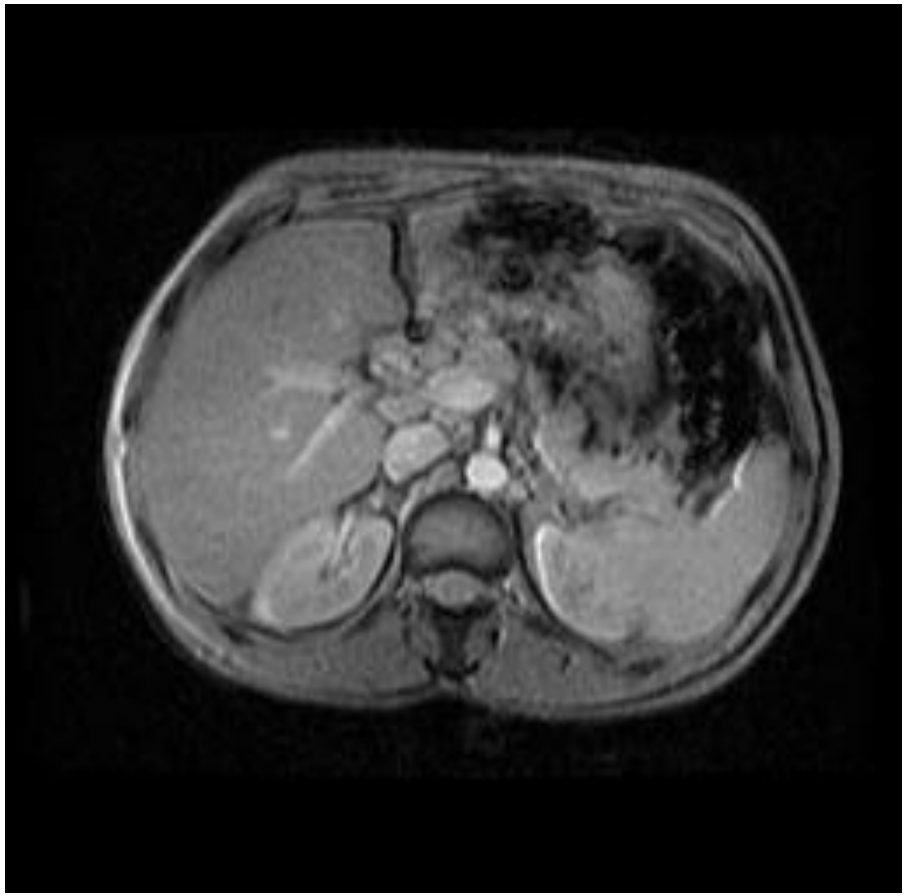
Recherche de mutations de la protéine HFE:

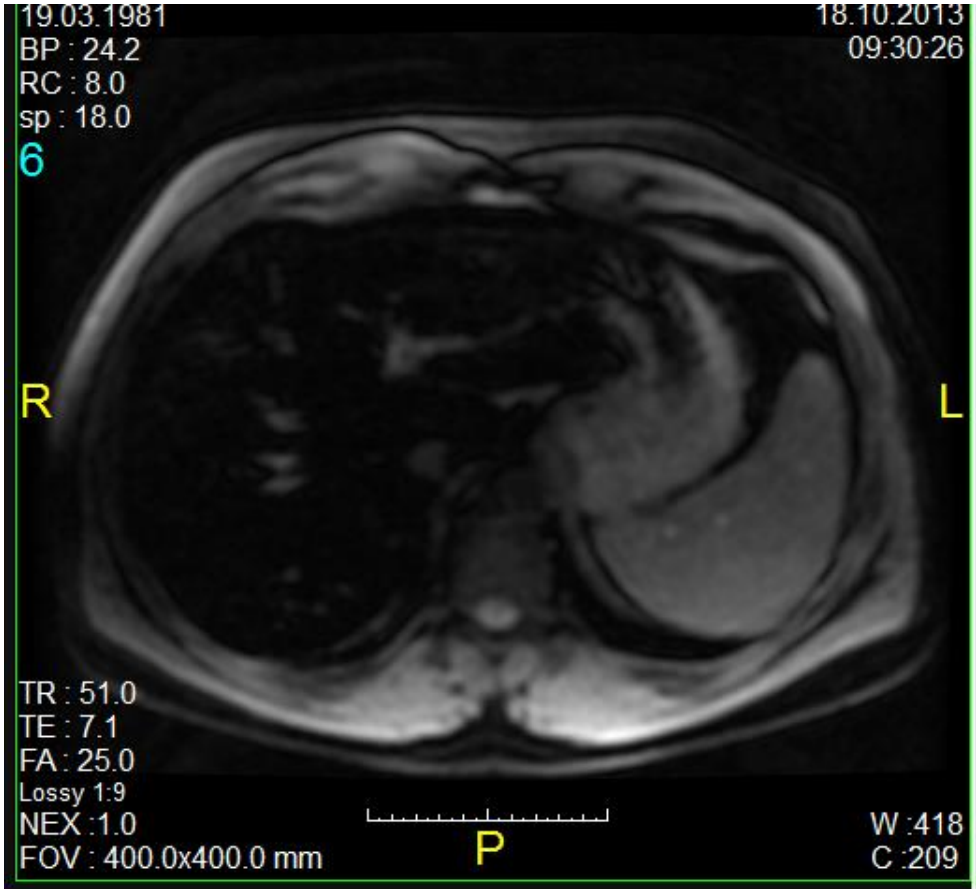
- C282Y Mutation homozygote
- H63D Mutation absente
- S65C Mutation absente



➢ **Diagnostic:** Hémochromatose héréditaire, type 1

Monsieur M.,32 ans: IRM hépatique avec mesure de la [Fe] intrahépatique





Fer < 36 µmoles/g

Fer > 350 µmoles/g
(Monsieur M.)

BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR
hôpital fribourgeois
freiburger spital

Monsieur M.,32 ans: ponction-biopsie de foie

<u>Ponction-biopsie de foie :</u>

- Surcharge ferrique hépatocytaire sévère à prédominance périportale
- Pas de fibrose significative
- Minime stéatose macrovacuolaire de grade I

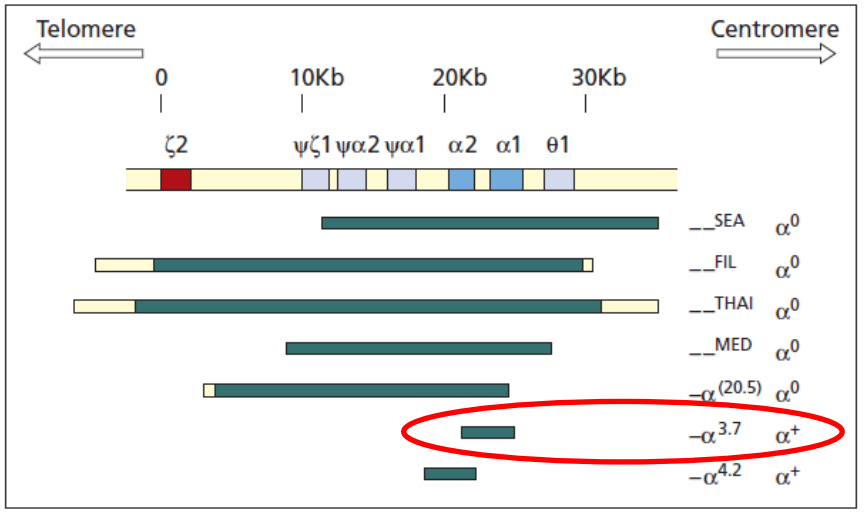
Monsieur M., 32 ans

Hospitalisation en janvier 2001 (l'âge de 22 ans) pour fracture jambe

Libellé	Norme	Résultat 15.01.2001 16:14
HÉMATOLOGIE	**Norme**	**Résultats**
Numération		
Leucocytes	4,0-10,0 G/l	11,7*
Erythrocytes	4,50-5,50 T/l	5,76*
Hémoglobine	140-180 g/l	128*
Hématocrite	0,42-0,52 l/l	0,41
MCV	75-98 fl	71*
MCH	29-35 pg	22**
MCHC	320-370 g/l	312**
RDW (% anisocytose)	<15 %	15
Thrombocytes	150-300 G/l	214
TP	70 - 100 %	85

=> «micro-polyglobulie»: pathognomonique de thalassémie mineure !

Monsieur M.,32 ans

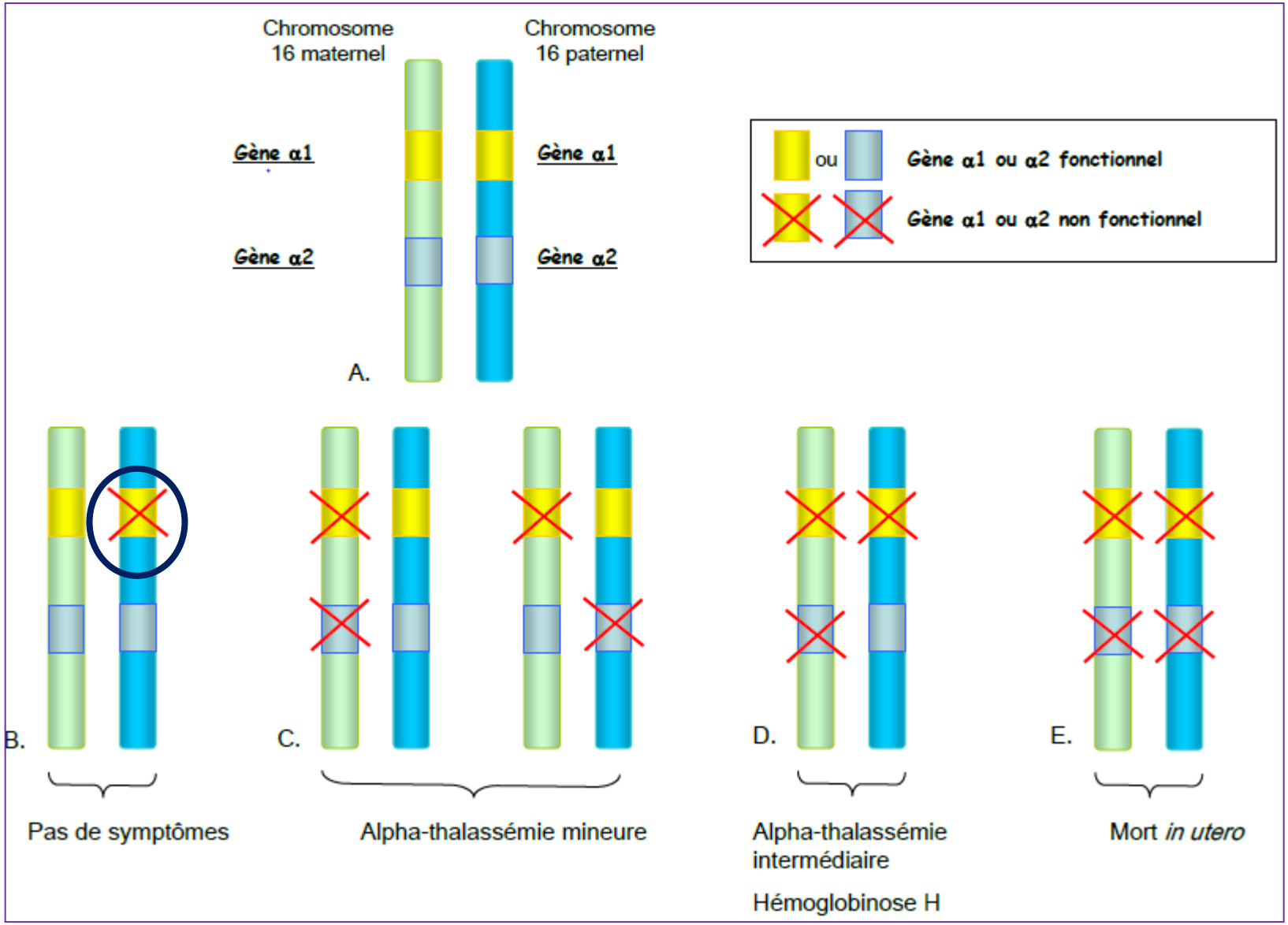


Investigations de l'hypochromie non ferriprive :

=> Bilan d'hémoglobinopathie:

- **HPLC**: pas de bêta-thalassémie (HbA2 [$\alpha_2\delta_2$]normale)

- **Dépistage d'alpha-thalassémie par biologie moléculaire**:
  - Délétion alpha 3.7 kb hétérozygote par Gap-PCR (=> thalassémie alpha «minime» ou «trait thalassémique alpha») => porteur asymptomatique (pas d'anémie ni de microcytose !!!)
  - Aucune des délétions suivantes: alpha 20.5 kb, alpha 4.2 kb, alpha FIL, alpha THAI, alpha MED, alpha SEA n'ont été détectées.


Chromosome 16 maternel
Chromosome 16 paternel
Gène α1
Gène α2
Gène α1
Gène α2
A.
ou
Gène α1 ou α2 fonctionnel
Gène α1 ou α2 non fonctionnel
B.
C.
D.
E.
Pas de symptômes
Alpha-thalassémie mineure
Alpha-thalassémie intermédiaire
Hémoglobinose H
Mort *in utero*

Monsieur M.,32 ans

<u>En résumé:</u>

1) Anémie microcytaire inexpliquée par une carence en fer ou par une thalassémie mineure

2) Hyperferritinémie expliquée par une hémochromatose héréditaire de type 1 (gène *HFE*)

Comment continuer ?

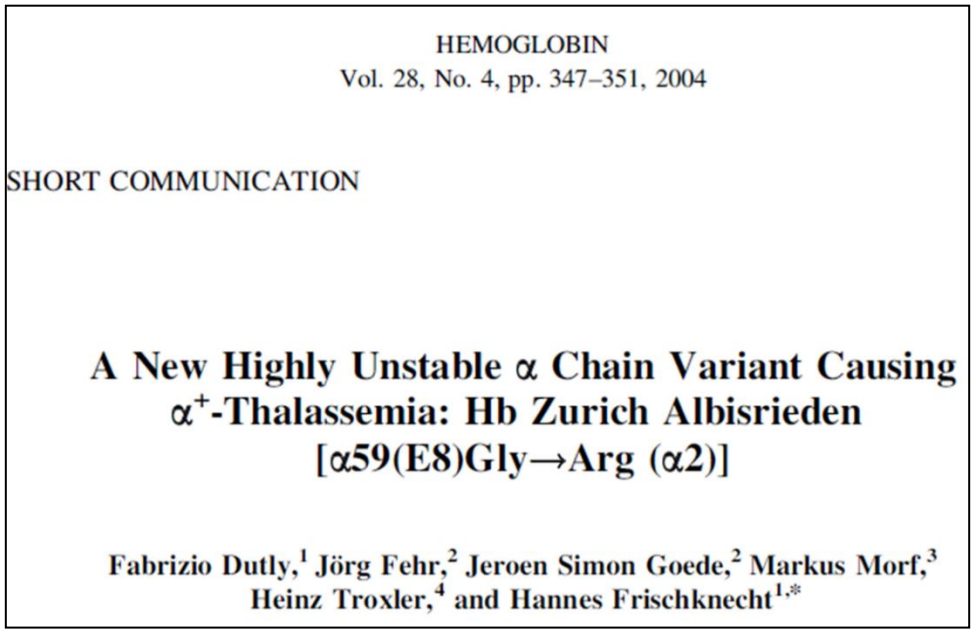
Les thalassémies

- α-thalassémies → DELETION
- α-thalassémies → mutation
- β-thalassémies → MUTATION
- β-thalassémies → délétion

=> Séquençage des gènes de l'alpha-globine *HbA1* et *HbA2* à la recherche d'une α-thalassémie non délétionnelle

Séquençage des gènes α

- Mise en évidence d'une mutation hémizygote c178 G>C (Hb Zürich-Albisrieden) dans le gène de la Globine Alpha 2, non affecté par la délétion alpha 3.7 kb hétérozygote.



HEMOGLOBIN
Vol. 28, No. 4, pp. 347–351, 2004

SHORT COMMUNICATION

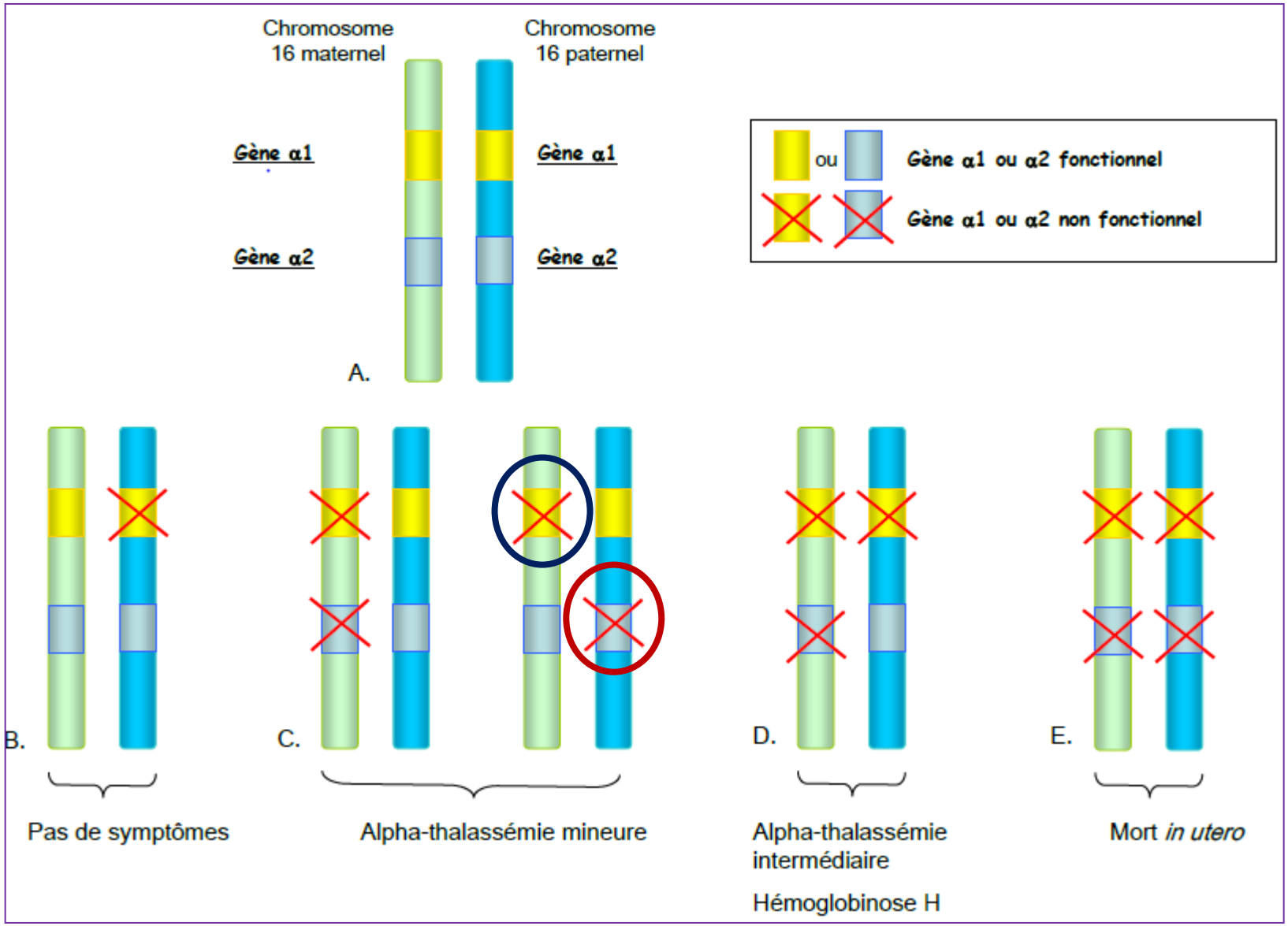
A New Highly Unstable α Chain Variant Causing α⁺-Thalassemia: Hb Zurich Albisrieden [α59(E8)Gly→Arg (α2)]

Fabrizio Dutly,[1] Jörg Fehr,[2] Jeroen Simon Goede,[2] Markus Morf,[3] Heinz Troxler,[4] and Hannes Frischknecht[1,*]

Hb Zürich-Albisrieden:

- Hémoglobine instable
- Cause une hypochromie, une érythrocytose et une microcytose (MCV à 74 fl)
- Conduit à un phénotype de α^+-thalassémie

CAVE: Ne pas confondre avec «Hb Zürich» (Hb très instable, crises hémolytiques sur prise de sulfamidés, forte affinité pour le CO (65x plus que HbA1)


Chromosome 16 maternel
Chromosome 16 paternel
Gène α1
Gène α2
Gène α1
Gène α2
A.
ou
Gène α1 ou α2 fonctionnel
Gène α1 ou α2 non fonctionnel
B.
C.
D.
E.
Pas de symptômes
Alpha-thalassémie mineure
Alpha-thalassémie intermédiaire
Hémoglobinose H
Mort *in utero*

Monsieur M.,32 ans

En conclusion:

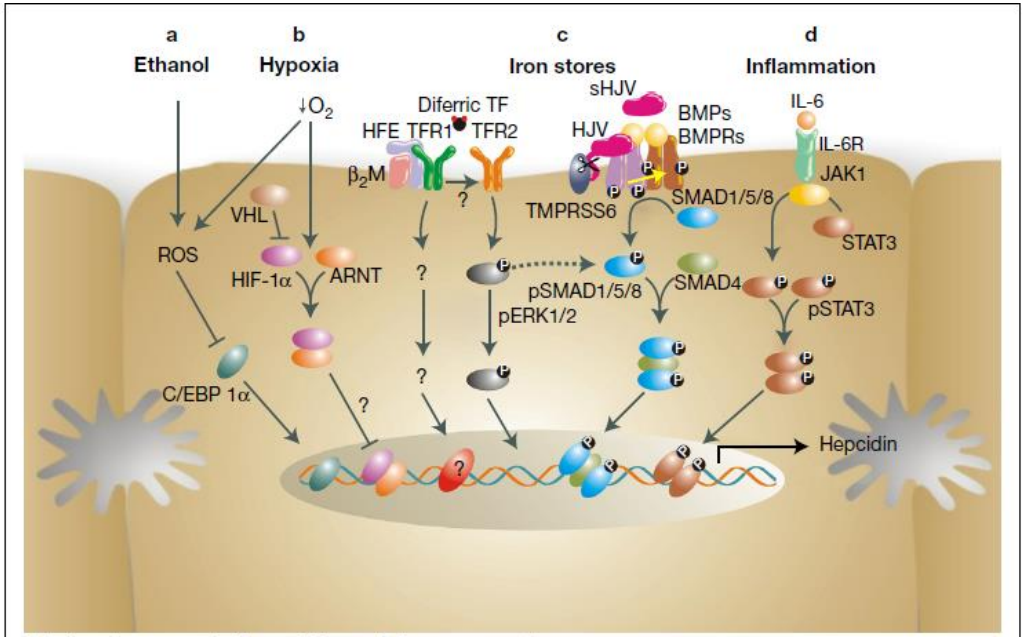
1. **Hémochromatose héréditaire de type 1** (mutation C282Y du gène *HFE* à l'état homozygote)

2. Alpha-thalassémie minime (del α 3,7 Kb) + Hb Zurich-Albisrieden (mutation c178 G>C du gène *HBA2*), aboutissant à un **phénotype d' α -thalassémie mineure** (inactivation de 2 gènes α)

3. **Surcharge en fer massive** du parenchyme hépatique (> 350 µmoles /g), mais sans fibrose avancée à la PBF.

Rôle clé de l'hepcidine dans l'homéostasie du fer

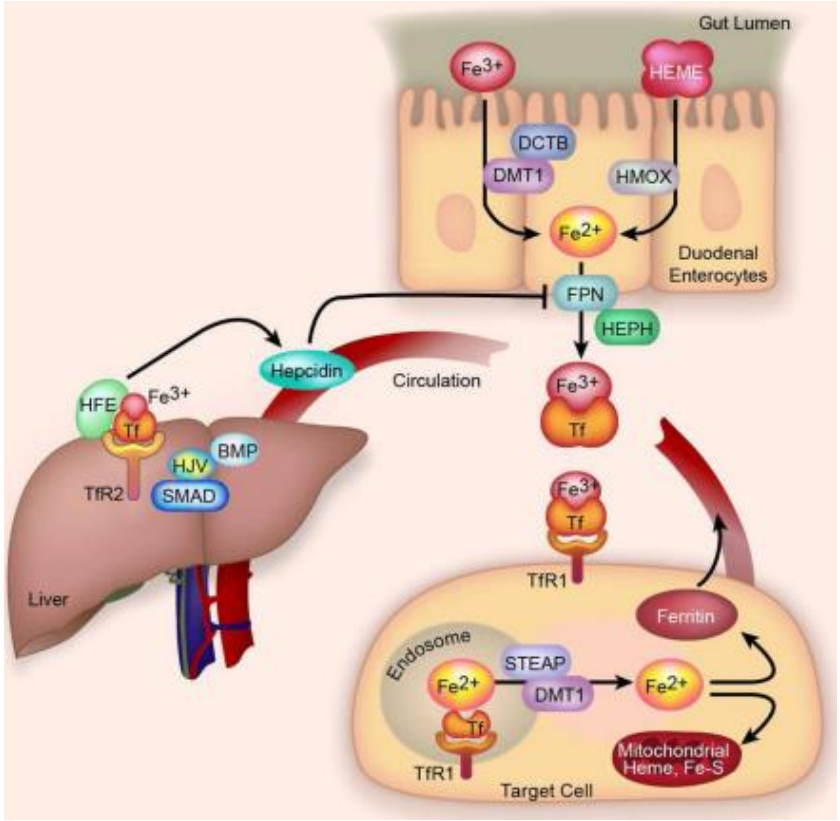
Régulation de l'expression du gène de l'hepcidine (*HAMP*)



Molecular regulation of hepcidin expression

Expert Reviews in Molecular Medicine © Cambridge University Press 2010

Action sidéropéniante de l'hepcidine: dégration de la ferroportine (FPN)



Inhibition de l'hepcidine (donc hyperabsorption du fer intestinal) par:

- Hémochromatoses héréditaire (mutations de *HFE*, *HAMP*, *HJV*, *TFR2*, *FPN*)
- Alcool

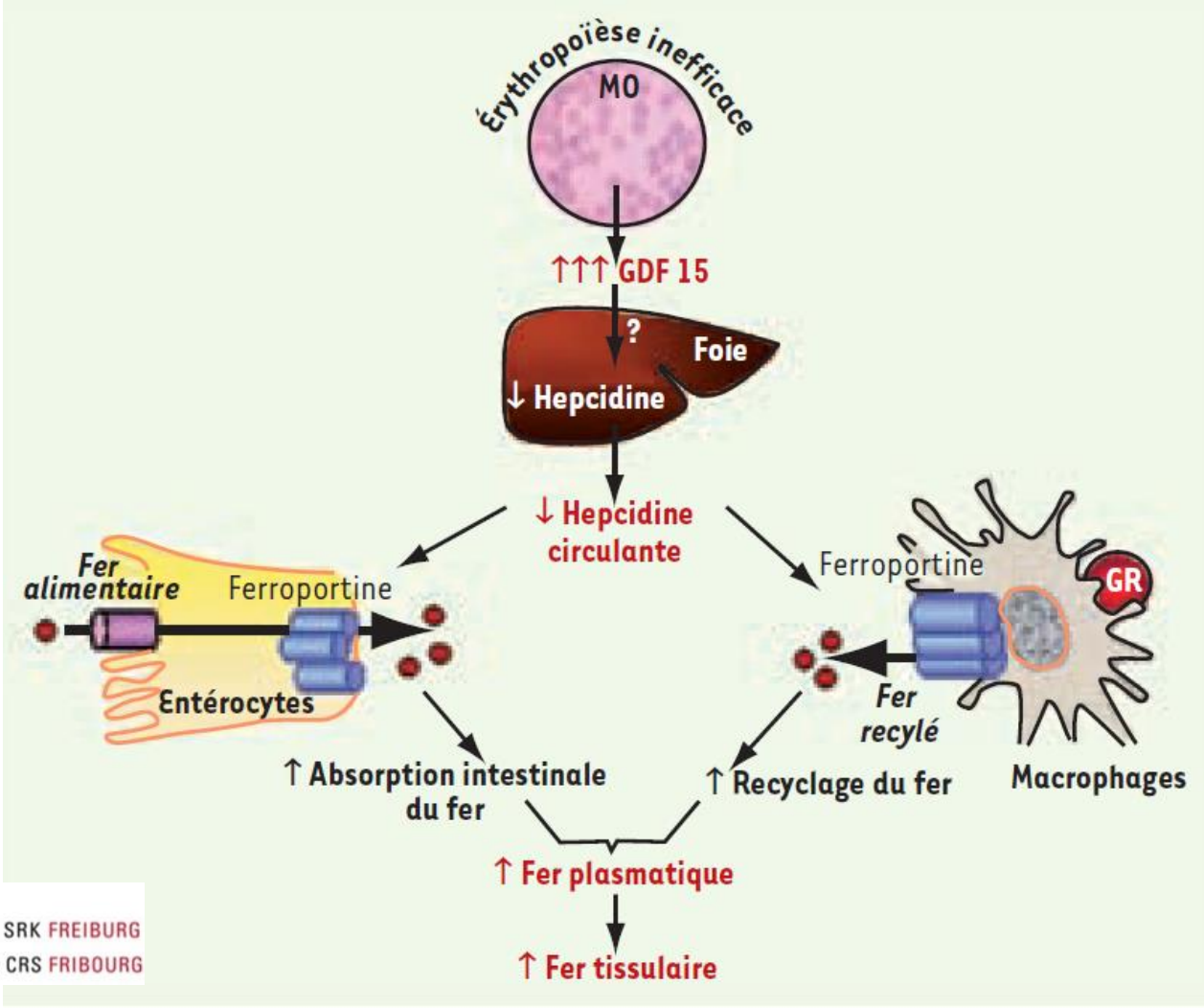
BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR hôpital fribourgeois freiburger spital

GDF15 coupable de l'hypersidérémie des patients thalassémiques par extinction de l'hepcidine

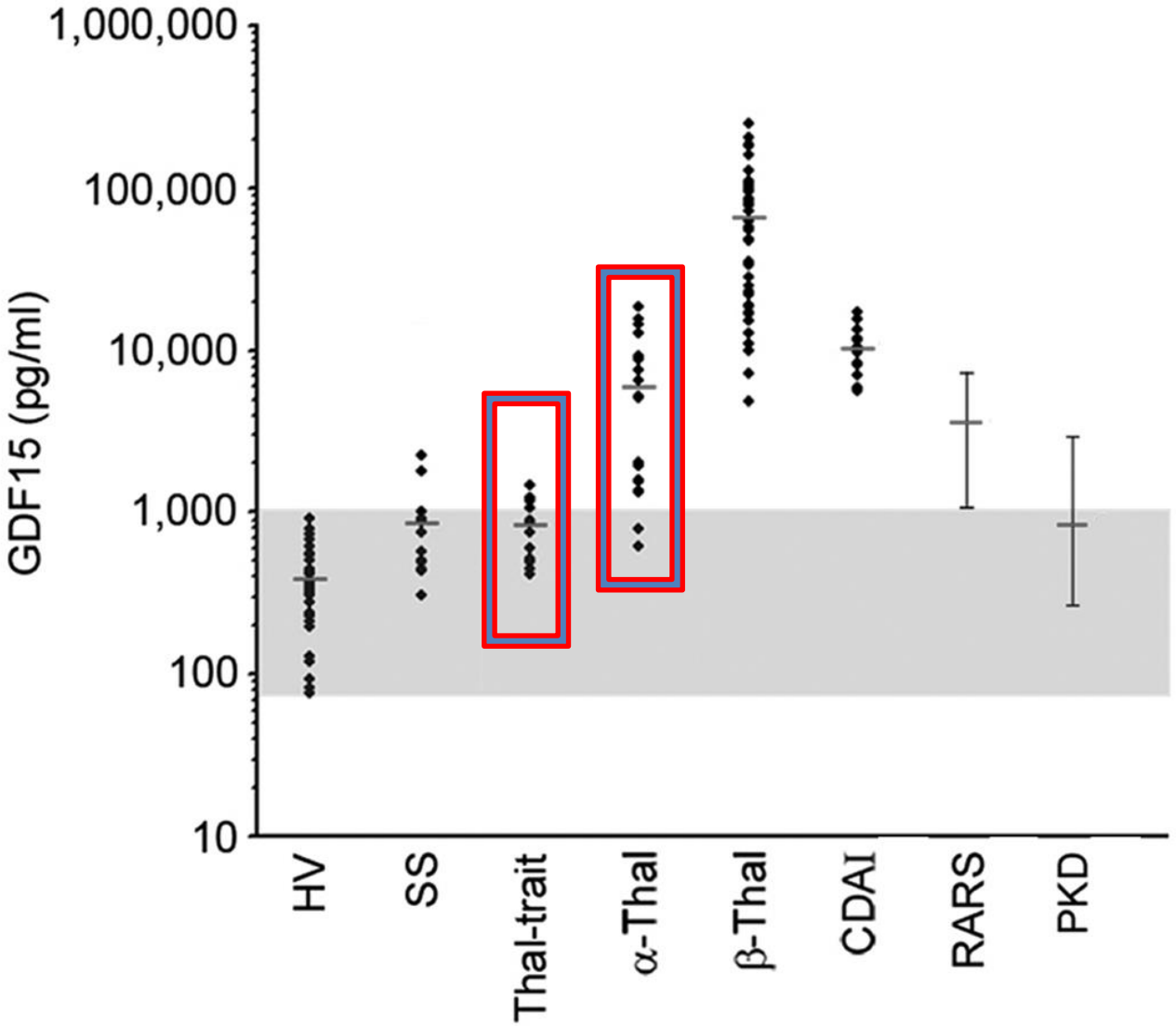
Sophie Vaulont, Dominique Labie

- **GDF15 (Growth Differentiation Factor) :** membre de la famille TGFβ, normalement présent lors de la maturation des érythroblastes et de l'accumulation de l'Hb.
- Etant donné l'expansion massive des précurseurs chez les thalassémiques, la production de GDF15 est augmentée, ce qui induit une **inhibition de l'hepcidine** hépatique.



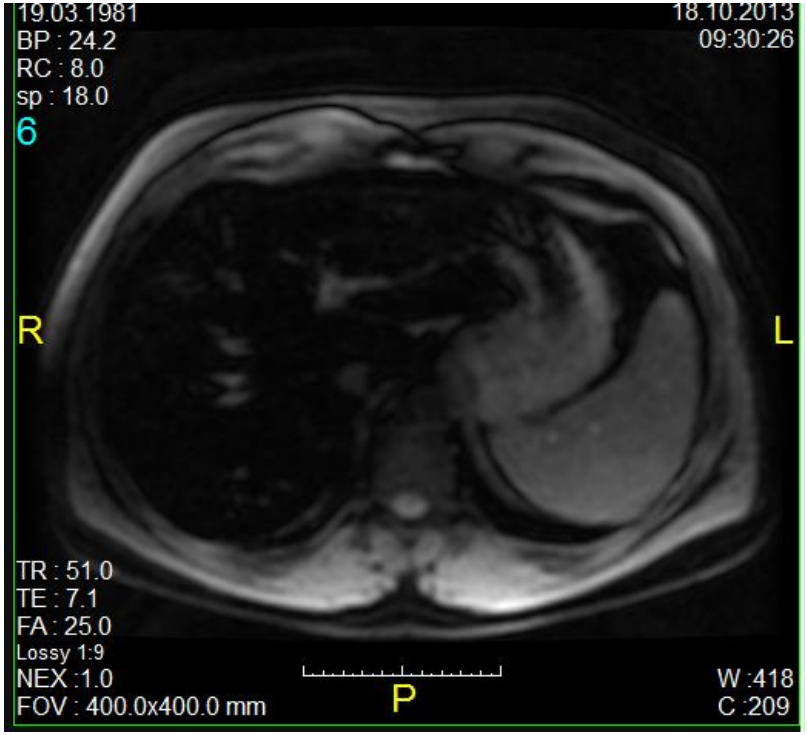
BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR hôpital fribourgeois freiburger spital



Curr Opin Hematol 2010; 17: 184

Monsieur M.,32 ans: retour au cas



Surcharge martiale hépatique massive, secondaire à :

1. Une hémochromatose héréditaire de type 1 (diminution de l'hepcidine via l'inactivation de la protéine HFE mutée)
2. Un phénotype d'α-thalassémie mineure (diminution de l'hepcidine induite par le GDF15)

Nouvelle classification de l'HH (BIOIRON)

	Gene/mutations	Molecular diagnosis	Clinical features	Pathophysiology
HFE-H	*HFE* (High Fe) Type 1	First-level genetic test for C282Y (widely available)	Common In populations of Northern European descent Low penetrance, often requiring cofactors. Adults, typically after the fourth-sixth decades, predominantly in males	Mild hepcidin deficiency, with blunted feedback response to increasing plasma Fe. Hepcidin level mildly reduced or inappropriately normal for iron stores.
Non-*HFE*-H	*HJV* (hemojuvelin) Type 2B *HAMP* (hepcidin) Type 2A *TFR2* (transferrin receptor 2) Type 3 *SLC40A1* (ferroportin)[a] Type 4A Digenic inheritance possible (*PIG-A*)[b] (other still unknown)	Second-level genetic test (NGS panel looking for "private" mutations in iron genes) available at referral centers and requiring expert interpretation	Rare or ultrarare Any population High penetrance (negligible role for cofactors) Juvenile onset (esp. *HJV* and *HAMP*) Both sexes equally affected Heart and endocrine complications often predominant (esp. *HJV* and *HAMP*)	Severe hepcidin deficiency (or, rarely, hepcidin resistance in gain-of-function *SLC40A1* mutations). Hepcidin levels very low to undetectable (increased in hepcidin resistance).

The main features of *HFE*—and non-*HFE*-H—are illustrated. Decreased production of hepcidin is the common pathophysiological background.

[a]Rare gain-of-function mutations in the gene encoding ferroportin (*SLC40A1*) give rise to a decreased hepcidin effect because of ferroportin resistance. Loss-of-function *SLC40A1* mutations lead to ferroportin disease, a distinct disorder.[3] Type 4B

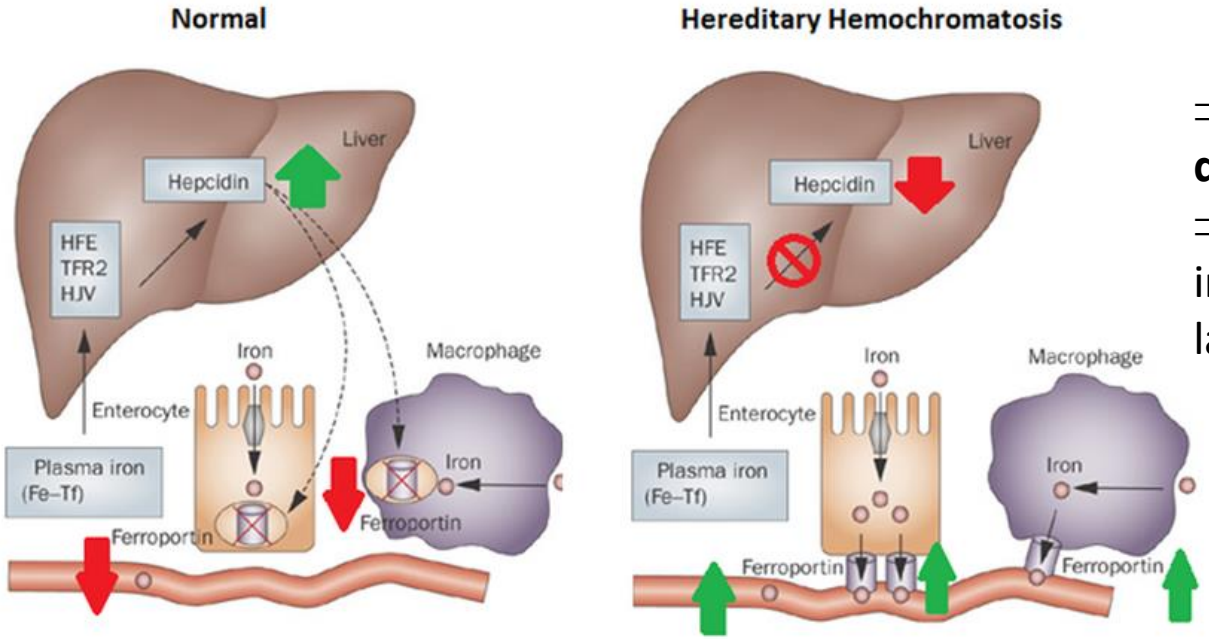
[b]Recently, a new pediatric form of iron overload due to constitutional *PIGA* (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A) mutations affecting membrane binding of hemojuvelin has been described.[40] At variance with hemochromatosis, it is mainly characterized by neurologic dysfunction.[40] In rare cases of hemochromatosis no mutation is found in the listed genes, indicating the role of still unknown gene(s).

Fe, iron.

Adapted from Girelli et al.[3]

HH classique, de type 1 (gène *HFE*): «HFE-H» selon BIOIRON

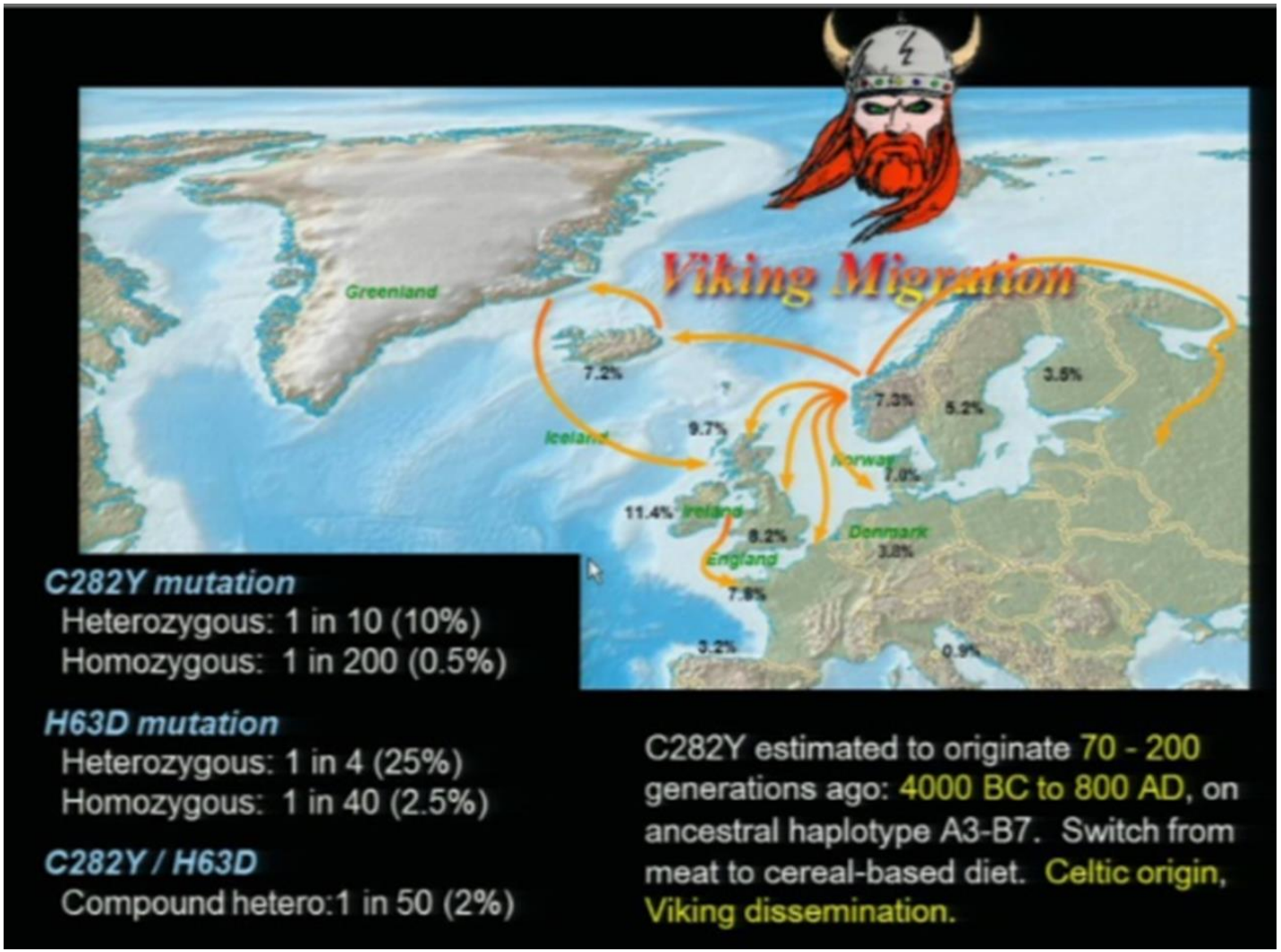
- **Trouble héréditaire monogénique le plus fréquent** chez les caucasiens de descendance nord-européenne:
  - 1 sur 200 (0.5%)
  - En CH: env. 45'000 personnes atteintes.
- Mutations: **C282Y/C282Y (90-93%)**, *C282Y/H63D (5%), H63D/H63D (1-2%)*



⇒ **taux anormalement bas d'hepcidine !**

⇒ Hyper-absorption martiale inappropriée au niveau de la muqueuse intestinale

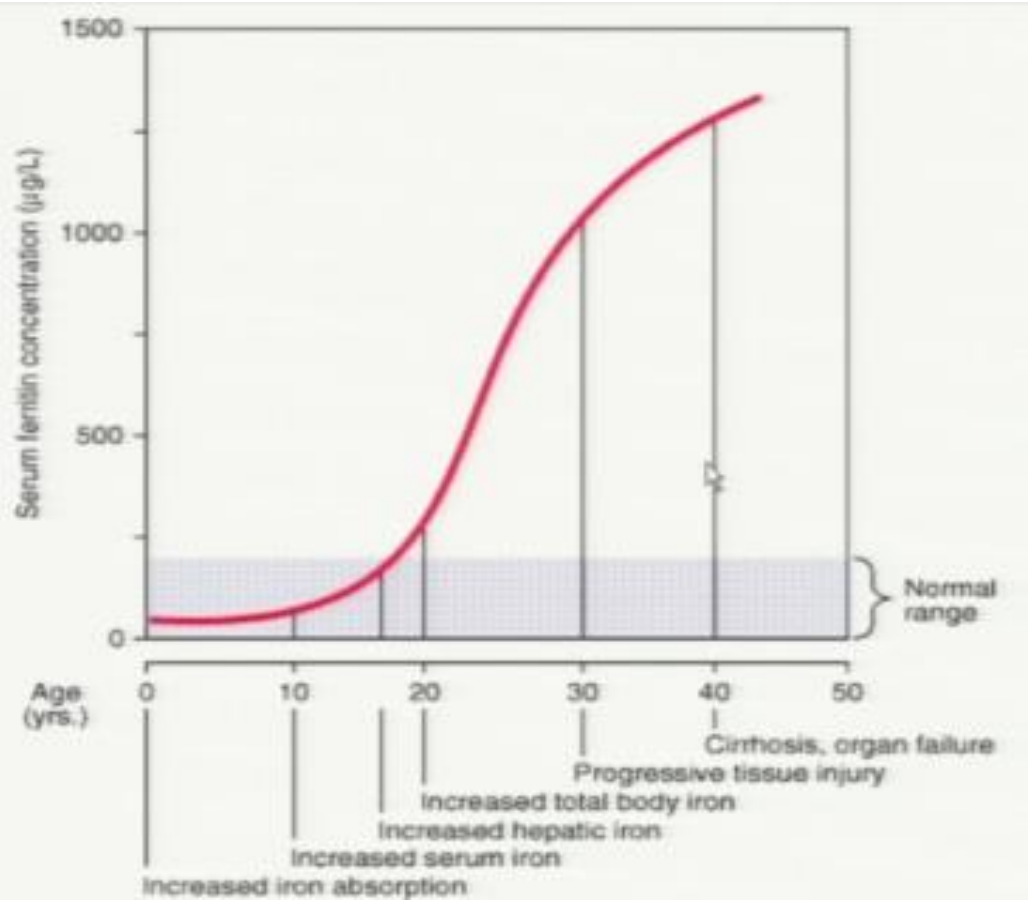
Origines de la mutation C282Y



Porte d'entrée vers le diagnostic

- 50%: bilan ferrique pathologique (hyperferritinémie, saturation de la transferrine > 45%)
- 31%: screening familial
- 10%: symptômes d'appel (e.g. arthralgies)
- 9%: ALAT élevées

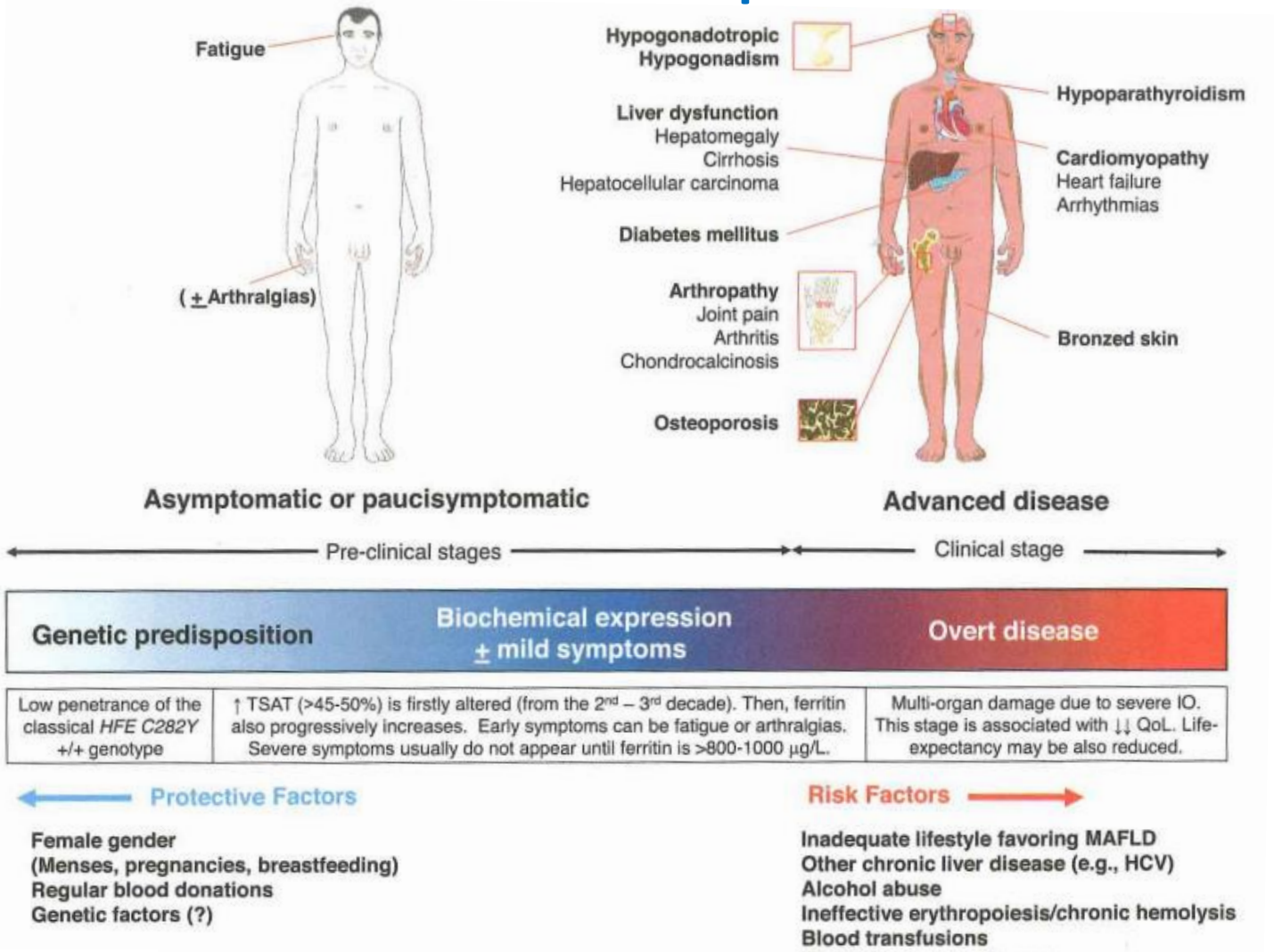
Evolution naturelle de l'HFE-H non traitée



Symptômes	Fréquence
Fatigue	25-50%
Arthralgies	25-60%
Dysfonction sexuelle (hypogonadisme)	20-40%
Peau grisâtre	10-20%
Hypothyroïdisme	10-15%
Insuffisance/cirrhose hépatique	1-4%
Carcinome hépatocellulaire	<< 1%
Diabète	<< 1%
Arythmies cardiaques	<< 1%

-> Pénétrance biologique et clinique variable, dépendant de l'âge, du sexe , du style de vie et de facteurs génétiques !

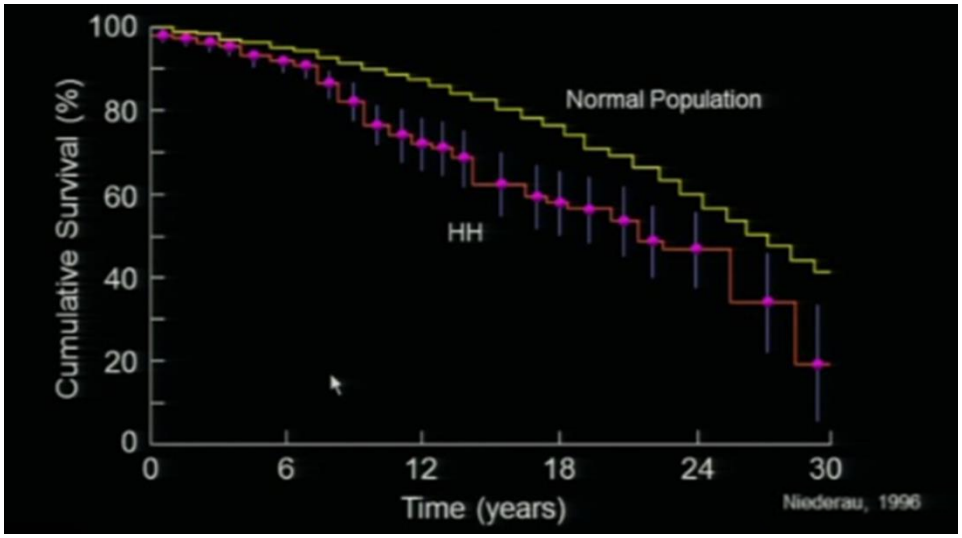
Influence des cofacteurs sur les manifestations cliniques de l'HH



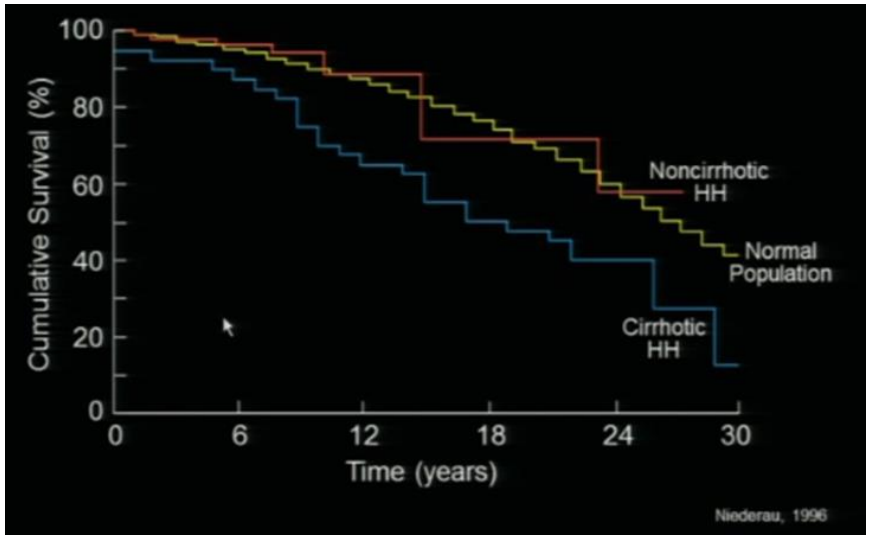
Stades de l'HH

- Stade 1: **susceptibilité génétique**: C282Y/C282Y, *(C282Y/H63D, H63D/H63D)*
- Stade 2: **anomalies biologiques** (↑ satu Tsf > 45% +/- ↑ ferritine) sans atteinte d'organe cible
- Stade 3: **atteinte d'organes cibles débutante** par la surcharge martiale précoce (arthropathie, asthénie, impuissance, mélanodermie, DM NIR, arythmies, fibrose hépatique débutante)
- Stade 4: **atteinte d'organes cibles avancée** (fibrose hépatique avancée, cirrhose, DM IR, insuffisance cardiaque, CA hépatocellulaire)

Survie de sujets avec HH vs population normale



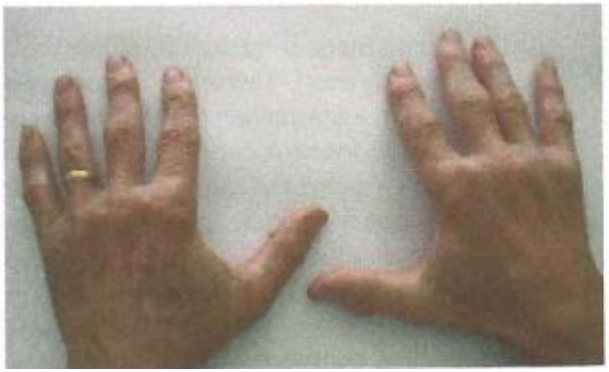
Survie HH vs population normale



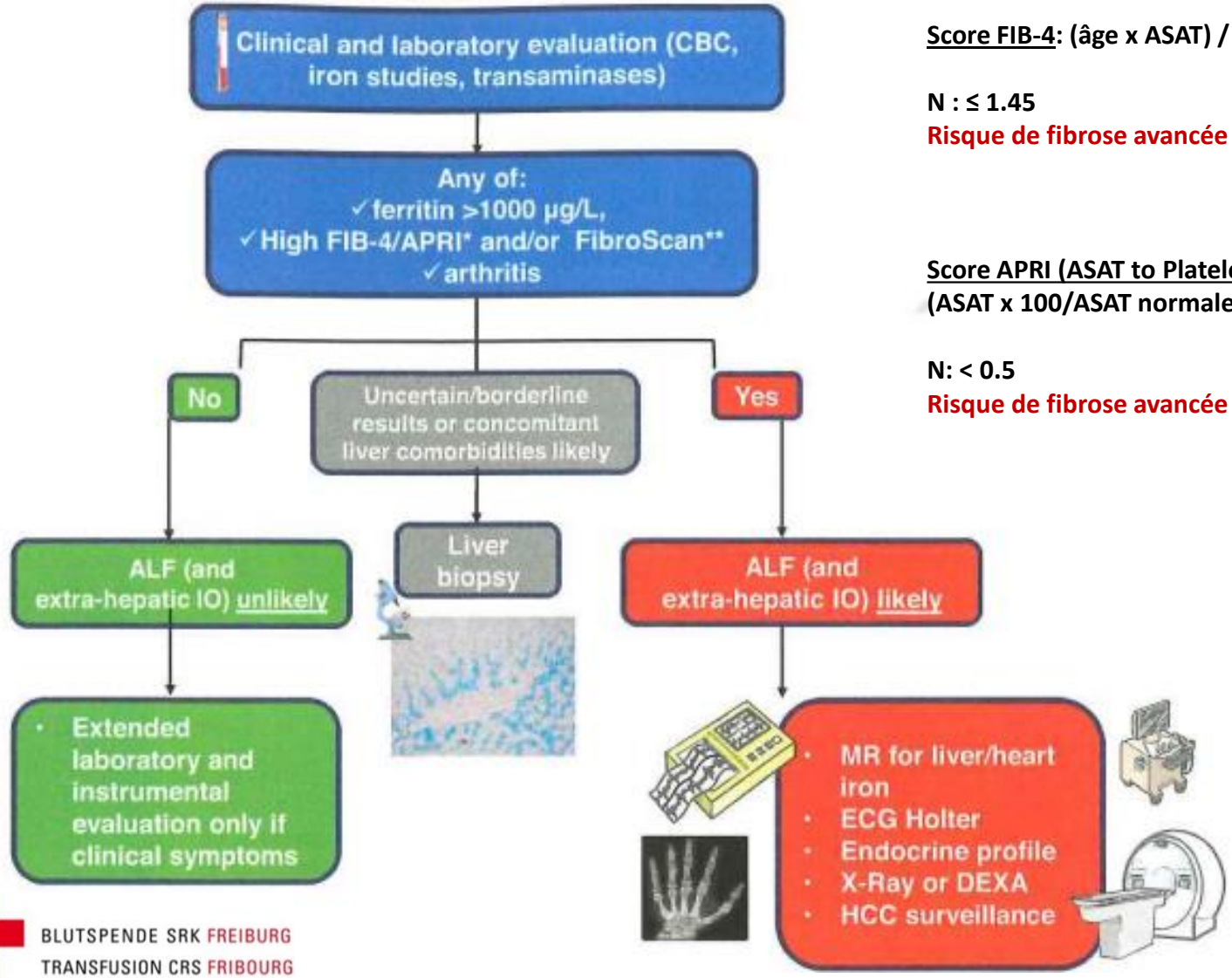
Survie HH +/- cirrhose vs population normale

Arthropathie hémochromatosique

- Souvent isolée pouvant clairement interférer avec la qualité de vie des patients
- Arthralgies chez 25-60% des patients au Dx (déjà dès ferritine à 700 μg/l)
- RX: sclérose, éperons (ostéophytes en «crochets»), kystes, pseudogoutte, ostéonécrose
- Symptômes: raideur matinale, douleur, tuméfaction
- Sites touchés:
  - Mains (typique: art. MCP 2 et 3), épaules, hanches, genoux, chevilles, rachis
  - Atteinte svt symmétrique, polyarticulaire
  - 32% risque de remplacement d'articulation majeure à l'âge de 71 ans (cohorte NIH)



HH à risque de complications d'organes cibles et de CA hépatocellulaire



Score FIB-4: (âge x ASAT) / (plaquettes x √ ALAT)

N : ≤ 1.45

Risque de fibrose avancée si > 3.25

Score APRI (ASAT to Platelets Ratio Index):

(ASAT x 100/ASAT normale)/plaquettes

N: < 0.5

Risque de fibrose avancée si >1.5

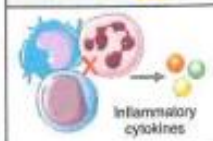
BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

hôpital fribourgeois
freiburger spital

Hyperferritinémie ≠ surcharge martiale !

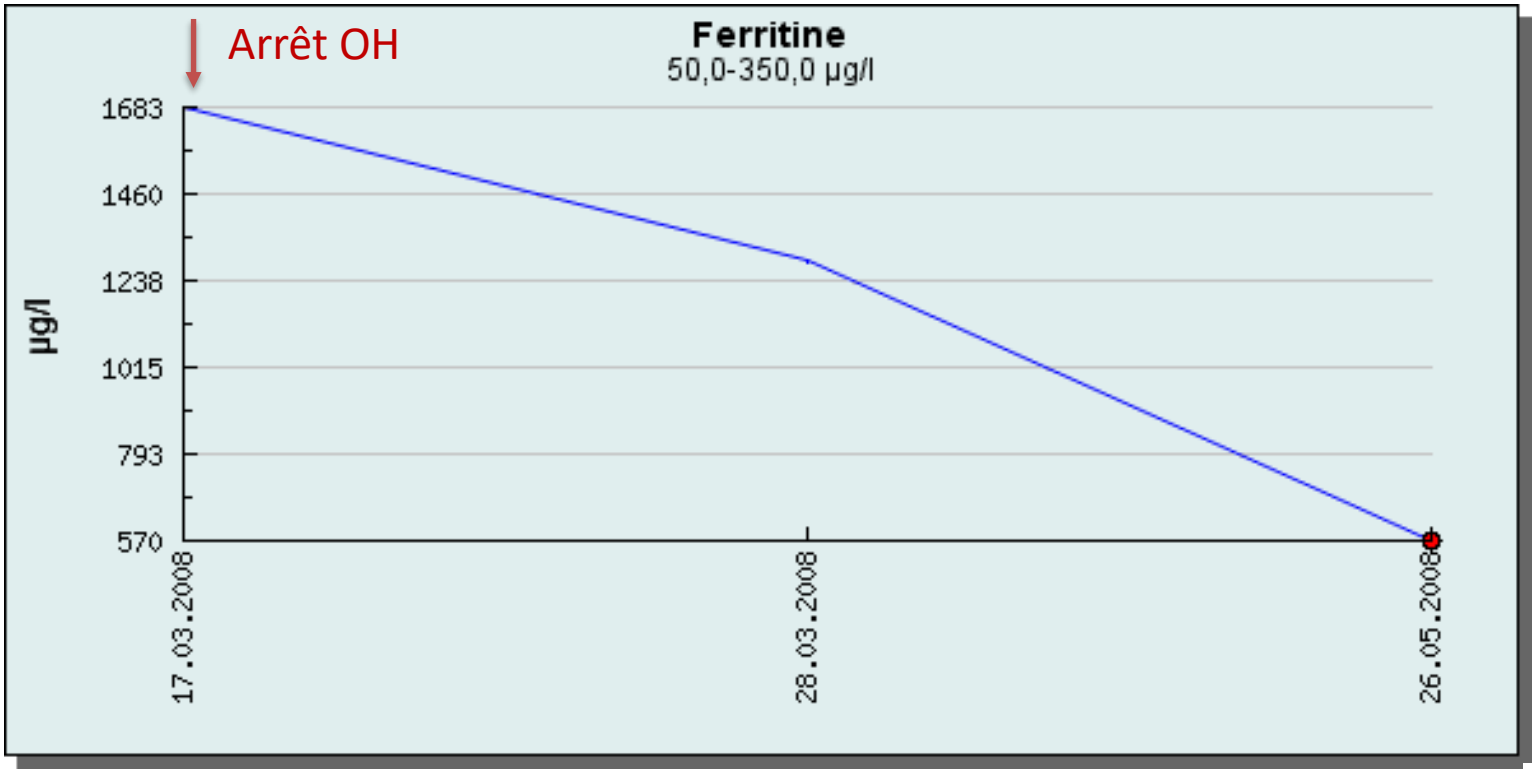
Key questions:

- ✓ **Why ferritin was ordered?**
- ✓ **Family history of hyperferritinemia, iron overload, liver or hematological diseases, early cataracts?**
- ✓ **Risk factors for liver disease?**
- ✓ **Alcohol intake (current/past)?**
- ✓ **Previous blood transfusions or iron therapies?**
- ✓ **Chronic inflammatory disorders or recent acute illness?**
- ✓ **Lifestyle risk factors, dysmetabolic features or MAFLD?**

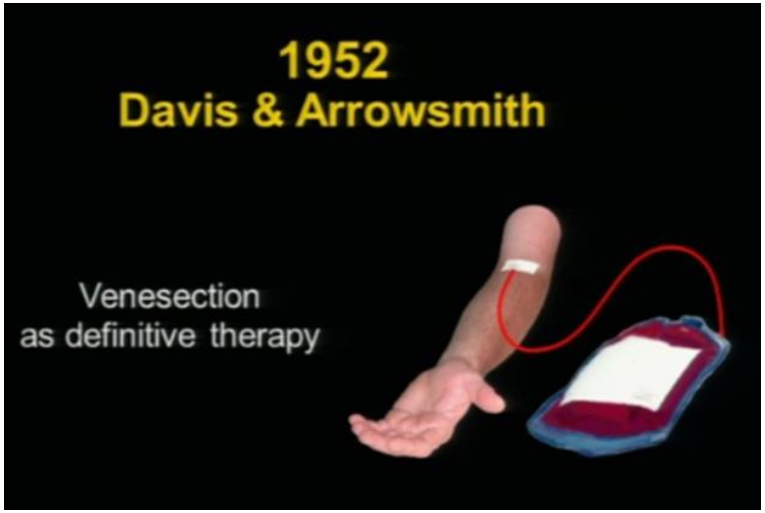
Conditions associated with hyperferritinemia	TSAT
Metabolic Hyperferritinemia Patients with dysmetabolic features including obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, hepatic steatosis/MAFLD.	Normal
 **Acute and chronic inflammation** Infections (including sepsis and COVID-19), autoimmune disorders, malignancies.	Normal (or low)
Rare genetic disorders Gaucher disease Hyperferritinemia-cataracts syndrome Aceruloplasminemia	Normal
Hemochromatosis Molecular defects in iron genes (*HFE* and non-*HFE*) causing hepcidin deficiency and progressive iron overload	High
Hepcidin deficiency from other causes Liver cirrhosis (whatever the etiology), alcohol abuse, ineffective erythropoiesis (ERFE-mediated hepcidin suppression)	High
Iatrogenic iron overload Repeated blood transfusions and/or prolonged iron therapy (especially IV)	High
Liver cytolysis Chronic or acute hepatitis, Hepatocellular carcinoma	Variable

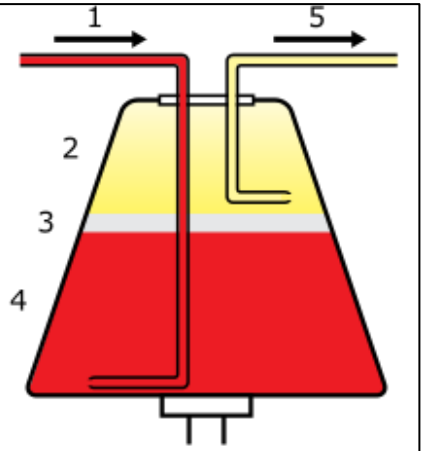
Monsieur R, 70 ans négociant en vin

- mutation H63D du gène HFE à l'état hétérozygote
- Consommation «professionnelle» d'env 1l de vin par jour !



Traitement: saignées





Double aphérèse de globules rouges:

- 2 composants érythrocytaires à partir d'un seul don
- 1 seule ponction, isovolémique
- 420 vs 220 mg fer retirés
- 50% visites en moins
- Hb ≥ 133 g/l

BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR
hôpital fribourgeois
freiburger spital

Bénéfice des saignées dans l'HH

Complication	Prévention	Réversibilité
Arthropathie	?	Non
Fatigue	Oui	Variable
Dyscoloration cutanée	Oui	Oui
Hypogonadisme	Oui	Non
Hypthyroïdisme	Oui	Non
Fibrose hépatique	Oui	Variable
Cirrhose	Oui	Non
Cardiopathie	Oui	Non
Diabète	Oui	Non

Prise en charge de l'HH: guidelines 2024

Optimization of:	Treatment and prevention of:		Treatment of:
LIFESTYLE	**IRON OVERLOAD**		**COMPLICATIONS**
• MINIMIZE OR AVOID ALCOHOL • HEALTHY DIET • REGULAR PHYSICAL ACTIVITY, MAINTAIN IDEAL WEIGHT • AVOID RAW OR UNDERCOOKED SEAFOOD AND WOUND CONTACT WITH SEAWATER *Vibrio vulnificus*: flesch-eating bacteria 	• PHLEBOTOMY	**Induction phase** 350–500 mL (according to sex/weight) every 1–2 weeks. Check Hb before each phlebotomy (discontinue/delay if <11–12 g/dL) and ferritin every 4 phlebotomies (more frequently when ferritin <200 µg/L). Goal: ferritin ~50 µg/L. **Maintenance phase** 2–4 phlebotomies per year to keep ferritin within the goal of ~50–100 µg/L. Patients may be usefully enrolled as regular blood donors. Typically well tolerated. Problematic if hemodynamic instability (advanced liver or heart failure), poor venous access, needle phobia, living away from health care facilities.	• **LIVER AND HEART FAILURE** Erythrocytapheresis preferable over phlebotomy (isovolemic procedure). Deferoxamine in heart failure during the first phases. • **HORMONE REPLACEMENT THERAPY** (Eg, insulin, androgens) • **ARTHROPATHY** (May not respond to phlebotomy). Analgesia, physiotherapy, joint replacement • **OSTEOPOROSIS** Biphosphonates, vitamin D
	• ERYTHROCYTAPHERESIS	More rapid iron depletion. Cost issues (equipment, personnel). It can preserve blood volume.	
	• IRON-CHELATING AGENTS[a]	Deferoxamine (parenteral), or deferasirox and deferiprone (oral). Use limited to patients with severe life-threatening IO (alone or in combination) or intolerant to phlebotomy. A careful evaluation of the risk-benefit ratio is needed, and they should be prescribed by clinicians with expertise in IO disorders.	
	• HEPCIDIN MIMETICS	Rusfertide (weekly SC injections) promising for maintenance phase (needs confirmation).	

Lifestyle measures are an integral part of the treatment. Patients are often worried about the need to avoid iron-rich foods, particularly red meat. There is no reason to prescribe drastic diets, as iron is ubiquitous in foods.

SC, subcutaneous.

Girelli D et al. ASH 2024

blood®

Plenary Paper

RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

CME Article

Iron, hemochromatosis genotypes, and risk of infections: a cohort study of 142188 general population individuals

Mathis Mottelson,[1-3] Andreas Glenthøj,[1,2] Børge Grønne Nordestgaard,[2-5] Christina Ellervik,[2,6-8] Jesper Petersen,[1] Stig Egil Bojesen,[2-5] and Jens Helby[1-3]

KEY POINTS

- Hemochromatosis C282Y homozygotes had an increased risk of any infection and a markedly increased risk of sepsis and death from infections.
- C282Y homozygotes with normal iron, transferrin saturation, or ferritin, not currently recommended for genotyping, had high infection risk.

It is unclear whether risk of infection is increased in individuals with hereditary hemochromatosis and in individuals with low or high plasma iron, transferrin saturation, or ferritin. Therefore, we tested whether high and low iron, transferrin saturation, and ferritin are associated with risk of infections observationally and genetically through *HFE* genotypes. We studied 142 188 Danish general population individuals. Iron, transferrin saturation, and ferritin were measured in 136 656, 136 599, and 38 020 individuals, respectively. *HFE* was genotyped for C282Y and H63D in 132 542 individuals. Median follow-up after study enrollment was 8 years (range, 0-38) for hospital and emergency room admissions with infections (n = 20 394) using the National Patient Register, covering all Danish hospitals. Hazard ratios for any infection were 1.20 (95% confidence interval [CI], 1.12-1.28) and 1.14 (95% CI, 1.07-1.22) in individuals with plasma iron ≤5th or ≥95th percentile compared with individuals with iron from 26th to 74th percentiles. Findings for transferrin saturation were similar, whereas infection risk was not increased in individuals with ferritin ≤5th or ≥95th percentile. Hazard ratios in C282Y homozygotes vs noncarriers were 1.40 (95% CI, 1.16-1.68) for any infection, 1.69 (95% CI, 1.05-2.73) for sepsis, and 2.34 (95% CI, 1.41-3.90) for death from infectious disease. Risk of infection was increased in C282Y homozygotes with normal plasma iron, transferrin saturation, or ferritin, and in C282Y homozygotes without liver disease, diabetes, and/or heart failure. In summary, low and high plasma iron and transferrin saturation were independently associated with increased infection risk. C282Y homozygotes had increased risk of any infection, sepsis, and death from infections. Even C282Y homozygotes with normal iron, transferrin saturation, or ferritin, not currently recommended for genotyping, had increased infection risk.

BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR
hôpital fribourgeois
freiburger spital

HH et don du sang

Prescriptions suisses (=> 2007):

- ❑ CID si atteinte d'organes cibles (hépatopathie, cardiopathie,…) et/ou si nécessité d'entreprendre un traitement par saignées
- ❑ Ok pour don si pas de surcharge martiale (p.e. découverte anomalie génétique lors de dépistage familial), car pas d'indication thérapeutique ni d'incitation particulière au don du sang

⇒ Interprétation variable selon les SRTS:

- ➢ CID dès mise en route d'un ttt d'attaque ?
- ➢ CIT avec possibilité de réintégration dès normalisation des réserves martiales ?

Arguments cliniques et biologiques justifiant l'ajournement du don

- Existence d'atteintes d'organes cibles (hépatopathie, cardiopathie, diabète, arthropathies,…)
- Notion de prévalence élevée et inexpliquée de marqueurs d'hépatites virales (Deugnier Y, Battistelli D, et al . Hepatitis B virus infection markers in genetic hemochromatosis: a study of 272 patients. J Hepatol , 1991; 13 : 286-90)
- Description de septicémies à *Y.enterocolitica* (bactérie sidérophile et psychrophile, impliquée dans des chocs toxi-infectieux post-transfusionnels) (Cover TL, Aber RC. Yersinia enterolocolitica . N Engl J Med , 1989; 321 : 17-24)
- Déficit en hepcidine (peptide antimicrobien) (Ganz T. hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation . Blood 2003;102:783 – 8)
- Toxicité oxydative du fer libre plasmatique, démontrée expérimentalement (Gutteridge JMC, Rowley DA, Griffiths E, Halliwell B. Low-molecular-weight iron complexes and oxygen radical reactions in idiopathic haemochromatosis. Clin Sci , 1985; 68 : 463-7)

Arguments plus recevables

- La saignée est un geste thérapeutique qui doit être médicalement surveillé car pratiqué chez des patients qui ne répondent pas nécessairement aux critères d'aptitude au don du sang. Si au contraire le patient remplit les exigences nécessaires , le geste lui-même ne présente pas plus de risques qu'un don normal.
- Les dernières études publiées [11 ; 12] n'ont pas confirmé l'existence d'un risque infectieux potentiel plus important . Par ailleurs la qualité des CE préparés est identique à celle des produits standards [17].

BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR hôpital fribourgeois freiburger spital

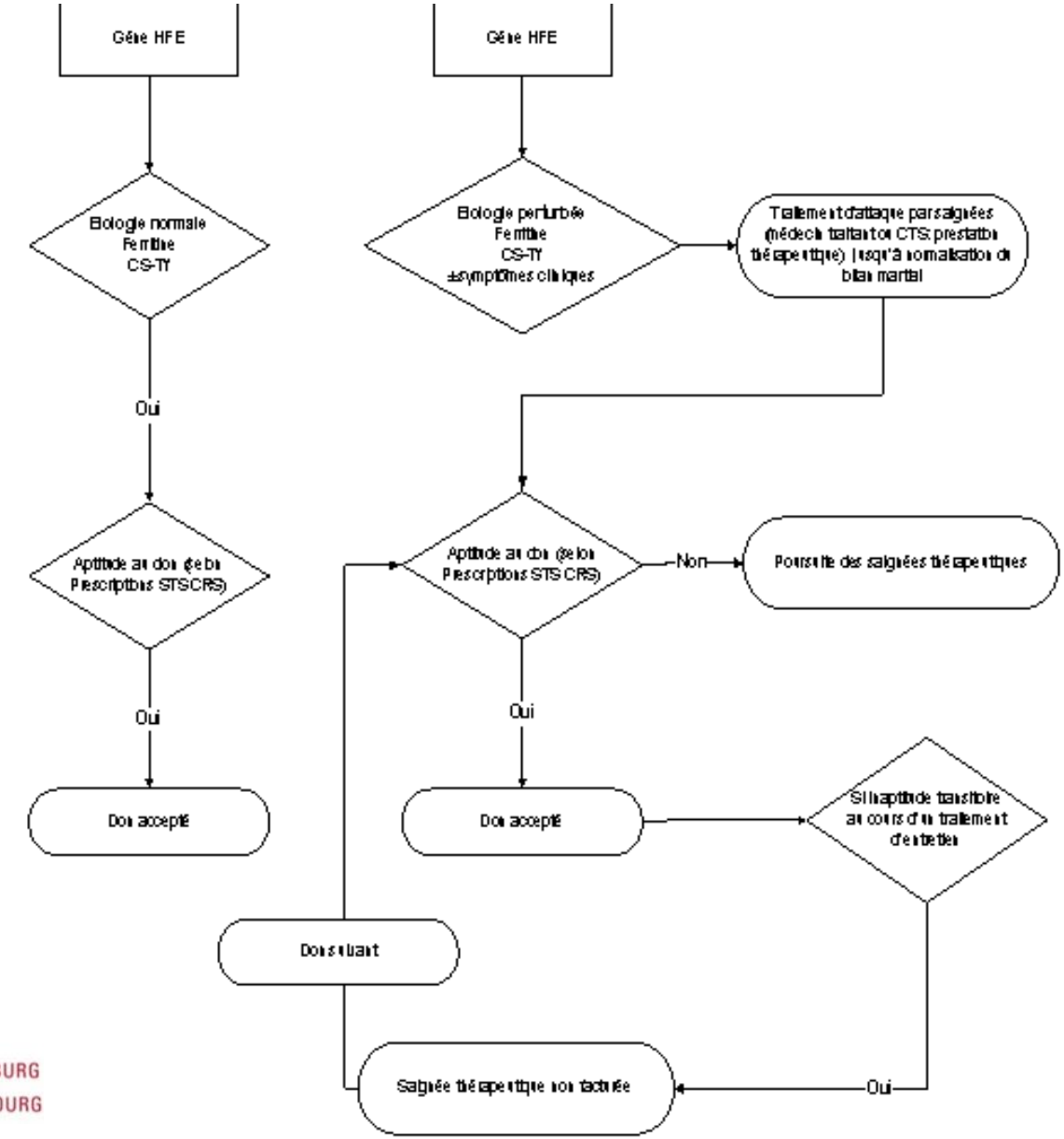
Arguments éthiques justifiant l'ajournement du don

- Bénéfice secondaire incompatible avec le bénévolat (le prélèvement de sang représente ici le principal traitement)
- Inadaptation des règles du don au suivi médicalisé du sujet présentant une hémochromatose: délai inter-dons, examens complémentaires et cliniques, etc…

Arguments plus recevables

- Les patients devant se prêter à un traitement par saignées choisissent librement si leur sang peut être utilisé. Dans ce contexte le don peut être qualifié de volontaire et altruiste[14].
- L'incitation financière (gratuité du don alors que la saignée est un acte thérapeutique payant) demeure néanmoins en Suisse. Mais il n'y a pas d'éléments qui suggèrent que le risque infectieux est majoré aux USA (où les frais liés à l'acte thérapeutique ne sont pas pris en charge [11]) par rapport à la Scandinavie où ils le sont [13]. Au delà, ce problème pourrait également être résolu si le Service de transfusion prenait la décision de prendre en charge l'ensemble des frais liés au traitement, que les critères d'aptitude au don soient remplis ou non.

Algorithme proposé par T-CH (2007)



BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

hôpital fribourgeois
freiburger spital

Expérience américaine

- ✓ Satisfaction des patients (prise en charge standardisée, facilité d'accès, faibles coûts, poches de sang pas détruites)
- ✓ Saignées excessives évitées par un seuil Hb à 125 g/l
- ✓ Malaises vaso-vagaux moins fréquents (0.3 vs 1.2%)
- ✓ Refus de donneur pour Hb basse moins fréquents (2% vs 10%)
- ✓ Pas d'accidents de séroconversion rapportés sur 12'000 dons
- ✓ Baisse des frais de recrutement
- ✓ Pool de donneurs réguliers

Problèmes lors de prescription de saignées

- **Saignée en cas de génotype HFE inapproprié**
  - Mutation H63D (confusion chez médecin & patients)
  - H63D/H63D & C282Y/H63D: ↑ saturation de la transferrine et ferritine, mais pas d'atteinte d'organe cible en l'absence d'autre co-facteurs hépatotoxiques (NAFLD, OH, HBV/HCV…)
  - France et Australie: testent uniquement la mutation C282Y
- **Saignée inappropriée en cas de stéatose hépatique** (30% de la population)
  - ALAT souvent élevée, nécro-inflammation hépatique
  - Ne répond pas aux phlébotomies
- **Saignées excessives**: Hb < 100-110 g/l, ferritine cible < 30, ou ferritine non monitorée

Evolution des prescriptions T-CH

Version 10

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.

Version actuelle (2025)

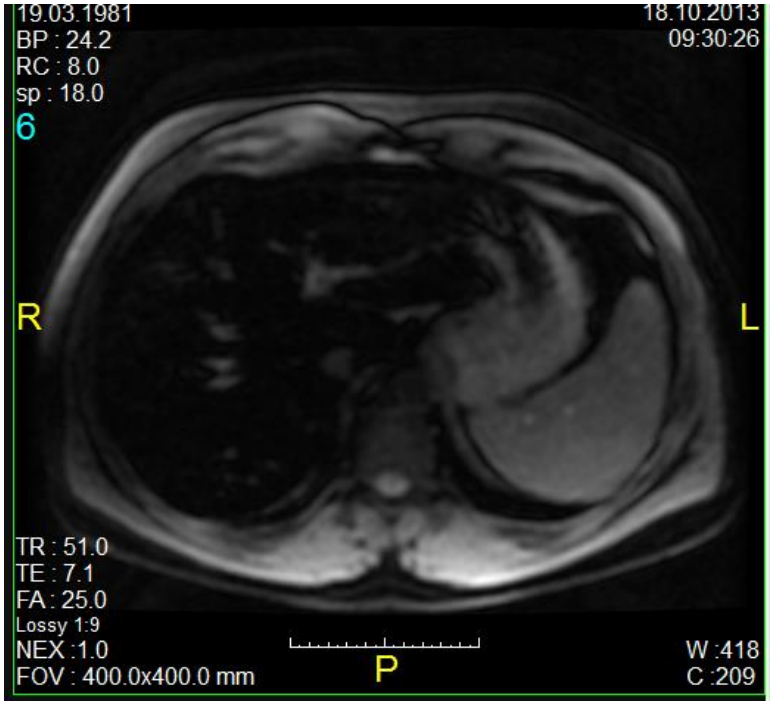
Accepter les donneurs porteurs du gène de l'hémochromatose, en l'absence de surcharge martiale.

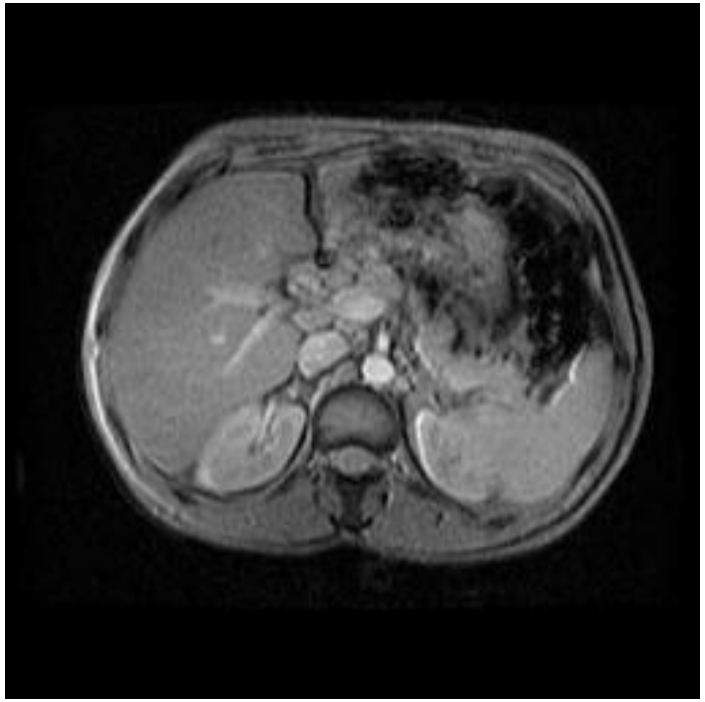
Accepter en cas de prédisposition génétique avec diagnostic d'hémochromatose sans participation d'organes significative (exception faite de l'arthropathie).

Statut après traitement par saignées possible. Absence d'élévation de la ferritine. Fréquence des prélèvements: jusqu'à 6 fois par an pour les hommes et 4 fois par an pour les femmes.

L'intervalle de 10 semaines entre les dons peut être raccourci. CID si lésions viscérales (excepté l'arthropathie)

Monsieur M.,1981: retour au cas





- **Status après 69 saignées d'attaque (en 10 ans) :** ferritinémie = 740 µg/l, (saturation de la transferrine = 69%) et disparition de la fatigue !

Saignées vs dons de sang ?

Contre-indication aux saignées thérapeutiques, car:

- ❑ Hb < 135 g/l
- ❑ Mauvaise compliance
- ❑ Phase de maintenance toujours pas atteinte (ferrtinémie >> 50 µg/l)

BLUTSPENDE SRK FREIBURG
TRANSFUSION CRS FRIBOURG

HFR hôpital fribourgeois freiburger spital

Références

- Susan Leitan, 55th ASH Annual Meeting
- Domenico Girelli et al. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis: lifestyle modification, phlebotomy, and blood donation, 66th Annual Meeting San Diego, 2024, Education Program

Sur le podium, le fer vaur de l'or !

Les sportifs de haut niveau avec mutation C282Y du gène *HFE* à l'état hétérozygote sont plus souvent sur le podium!

EHA Londres, juin 2011

Merci pour votre attention