

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry of High Education and Scientific Research
Abbes Laghrour University- Khenchela-
Natural and life sciences Faculty
Molecular and Cellular Biology Department



N° de série:

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES **DE MASTER ACADEMIQUE**

Domaine : **Sciences de la nature et de la vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Génétique**

Présenté par :

ACHI KAOUTHER

Thème

***Étude de l'hémochromatose :
Génétique, Diagnostic et Traitement.***

Mémoire soutenu publiquement le 12 /06/ 2025 Devant le jury composé de :

Professeur BENDJEMANA KATIA

Pr, Abbès Laghrour University- Khenchela , Président

Docteur DEROUCHE FAOUZIA

MCA, Abbès Laghrour University- Khenchela, Encadreur

Docteur SEBIHI FATIMA ZOHRA

MCA, Abbès Laghrour University- Khenchela, Eximinateur

Année Universitaire

2024 - 2025

DEDICACE

*Je tien à dédier ce modeste travail à tous ceux qui m'ont
Encouragé durant toute la période de réalisation de ce travail.*

En particulier :

A mes chers parents qui partagent mes joies et mes pensées,

et se sacrifient pour me voir réussir

A Mon frères et mes chères sœurs :

« Ayoub Yasser Sadjida et Oumaima »

A mes collègues spécialement :

« Ala Rebiai » et « Amel Bekhouche »

A mes amis :

« Ilham, Nihad, Manar, Chaima, Maroua, Nour, Rayen, et Adam »

Sans oublier mes chers :

« Sadam et Dihia »

A. Kaouther



Remerciement

*Tout d'abord nous tenons à remercies DIEU le tout puissant de nous avoir
donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Nous exprimons nos profondes gratitudees et respectueuses reconnaissances
à notre directrice de recherche Dr. DEROUCHE FAOUZIA pour avoir
accepté de diriger et d'orienter ce travail avec sa disponibilité et ses
encouragements.*

*Nos remerciements vont également aux membres de Jury « Pr.
BENJEMANA KATIA » et « Dr. SEBIHI FATIMA ZOHRA »*

*Qui nous ont fait l'honneur d'accepter de présider et d'examiner notre
travail.*

*A toutes les personnes qui ont participé des près ou de loin à la réalisation
de ce travail*

Etude de l'hémochromatose : Génétique, Diagnostic et Traitement.

Résumé

L'hémochromatose est une maladie génétique autosomique récessive de surcharge chronique en fer touchant les hommes plus que les femmes et affecte divers organes. Elle évolue silencieusement jusqu'à la manifestation de signes cliniques. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner la morbidité et éventuellement la mort. La découverte de la mutation C282Y, à l'état homozygote, liée au gène HFE localisé sur le chromosome 6, ainsi que d'autres facteurs génétiques plus rares, non liés à ce gène ont radicalement modifié le diagnostic. Ce travail vise à mener une étude sur l'état actuel des connaissances dans le domaine de l'hémochromatose génétique, ses causes, son diagnostic et son traitement.

Mots clés : Hémochromatose, Causes, Génétique, Diagnostic, Traitement.

.

Abstract

. Study of Hemochromatosis: Genetics, Diagnosis, and Treatment.

Abstract

Hemochromatosis is an autosomal recessive genetic disease of chronic iron overload that affects men more than women and affects various organs. It progresses silently until clinical signs appear. If left untreated, it can lead to morbidity and eventually death. The discovery of the C282Y mutation, in the homozygous state, linked to the HFE gene located on chromosome 6, as well as other rarer genetic factors unrelated to this gene, have radically changed diagnosis. This work aims to conduct a study on the current state of knowledge in the field of genetic hemochromatosis, its causes, diagnosis, and treatment.

Keywords: Hemochromatosis, Causes, Genetics, Diagnosis, Treatment.

دراسة داء ترسب الأصبغة الدموية: الوراثة والتشخيص والعلاج.

ملخص

داء ترسب الأصبغة الدموية هو مرض وراثي متنحي جسدي يتمثل في زيادة الحديد المزمّن ويؤثر على الرجال أكثر من النساء ويؤثر على أعضاء مختلفة. يتطور بصمت حتى ظهور العلامات السريرية. إذا تركت دون علاج، فإنها قد تؤدي إلى ، في الحالة C282Y المرض والوفاة في نهاية المطاف. وقد أدى اكتشاف الطفرة الموجود على الكروموسوم 6، فضلاً عن HFE المتماثلة اللواقح، المرتبطة بجين عوامل وراثية أخرى نادرة، غير مرتبطة بهذا الجين، إلى تعديل التشخيص بشكل جذري. تهدف هذه الرسالة إلى إجراء دراسة حول الحالة الراهنة للمعرفة في مجال داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي، أسبابه، تشخيصه وعلاجه.

الكلمات المفتاحية: داء ترسب الأصبغة الدموية، الأسباب، الوراثة، التشخيص، العلاج.

Abréviation

- **AFP** : 'Alpha-Fœtoprotéine
 - **AH** : Acéruplasminémie Héritaire
 - **ALT** : Alanine aminotransférase
 - **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
 - **AST** : Aspartate aminotransférase
 - **CRP** : **Protéine** C réactive
 - **CS-Tf** : Coefficient de saturation de la transferrine
 - **C282Y** : Type de mutation du gène HFE
 - **CP** : Céruloplasmine
 - **DMT1** : Divalent metal transporter 1
 - **ERO** : Espèces radicalaires oxygénées
 - **FNLT** : la transferrine
 - **FPN1** : la ferroportine 1
 - **FPR** : Fer Réactif Plasmatique
 - **FER** : la ferritine
 - **GNPAT** : Enzyme glyceronephosphate o-acyltransferase
 - **HAMP** : Hecidin Antimicrobial Peptide
 - **HAS** : Haute Autorité de Santé
 - **HC** : Hémochromatose
 - **HH** : Hémochromatose Héritaire
 - **HFE** : High Fe Element Gene
 - **HC1** : Hémochromatose de type 1
 - **HJV** : Hémojuvéline
 - **IRM** : Imagerie Résonance Magnétique
 - **J.-C.** : Jésus-Christ
 - **NGS** : Next Generation Sequencing
 - **PCSK7** : Proprotein convertase subtilisin/kexin type 7
 - **SLC40A1** : **Gène codant pour la** protéine ferroportin-1
 - **TFR2** : Transferrin Receptor 2
-

Liste des figures et Tableaux

Figure 01. Hémochromatose et différentes causes et conséquences.	3
Figure 02. Pathologies de la saturation de la transferrine .	.
Figure 03. Absorption du fer.	7
Figure 04. Transmission familiale de l'hémochromatose.	15
Figure 05. Signes cliniques et biologiques.	17
Figure 06. Hémochromatose et recommandations européennes	21
Tableau 01. Les quatre types d'hémochromatose .	4
Tableau 02. Classification de type de l'hémochromatose ;	13
Tableau 03. Caractérisations des mutations ;	14
Tableau 04. Eléments standard de prise en charge de l'hémochromatose HPE ;	27

Table des matières

Résumé	I
Abstract	II
ملخص	III
Abréviations	IV
Liste des figures	V
Table des matières	VI
Introduction	01
Chapitre I. Généralités sur l'hémochromatose	03
I.1 Historique de l'hémochromatose	03
I.2. Prévalence	04
1.3. Incidence	04
1.4. Type d'hémochromatose	04
1.5. Physiopathologie	05
1.5.1. Syndromes pathologiques	05
1.5. 1. 1. Syndrome d'hépcidino- déficience	05
1.5.1. 2. Syndrome de ferroportino- déficience	06
1.6. Fonctionnement du métabolisme du fer	07
1.7. Régulation	08
1.8. Causes et mécanisme de l'accumulation	08
1.9. Organes affectés	08
1.10. Symptômes de L'hémochromatose	09
1.11. Mécanismes de la toxicité du fer	09
Chapitre II. Génétique de l'hémochromatose	10
II.1. Hémochromatoses liées au gène HFE	10
II.2. Hémochromatoses non liées au gène HFE	12
II.2.1.Hémochromatose de type 2A (forme juvénile)	12
II.2.2. Hémochromatose de type 2B	12
II.2.3. Hémochromatose de type 3	12
II.2.4. Hémochromatose de type 4 (maladie de la ferroportine)	13
II.2.5. Acéruлоplasminémie héréditaire (AH)	13
II. 3. Prévalence des formes rares	14
II .4. Risques de transmission aux enfants	14
II.5. Risques pour les autres membres de la famille	15
II.6. Principes du dépistage	16
II.7. Cibles prioritaires du dépistage	16
Chapitre III. Diagnostique et traitement	17
III. 1. Stratégie diagnostique	17
III. 1. 1. Étape clinique.	17
IV. 1. 2. Etape biologique «martiale»	18
III. 1. 3. Etape d'imagerie	19
III.1. 4. Etape de biologie génétique	20
II. 2. Approche thérapeutique de l'excès en FER.	22

III. 2.1. Rôle majeur des saignées.	22
III. 2.1 .1. Modalités pratiques de réalisation	22
III. 2. 2. Rôle limité de la chélation du fer.	23
III. 2. 3. Perspectives	23
III. 3. Approche préventive de la maladie	24
III. 3. 1. Dépistage individuel	24
III. 3. 2. Dépistage familial	25
III. 3. 3. Dépistage de population	25
Conclusion	28
Références bibliographiques	30



INTRODUCTION

Introduction

L'hémochromatose, également appelé hémochromatose héréditaire est une maladie génétique qui se caractérise par une surcharge chronique en fer. La surcharge en fer peut aller du simple excès tissulaire sans conséquences cliniques jusqu'aux situations de surcharge massive, susceptibles d'affecter des organes très divers : peau, foie, cœur, pancréas, etc...

Quant à l'origine génétique, elle correspond à une mutation originelle qui est soit liée au gène HFE, soit, d'autres facteurs génétiques plus rares, non liés à ce gène **(Brissot et al 2005)**.

Par ailleurs, L'hémochromatose HFE correspond à la forme la plus fréquente de surcharge génétique en fer. Elle est liée à la mutation C282Y, à l'état homozygote, de la protéine HFE, protéine codée par le gène HFE localisé sur le chromosome 6. Le mécanisme de la surcharge en fer consiste non seulement en une hyperabsorption digestive de fer mais aussi en une libération excessive dans le courant sanguin du fer macrophagique provenant de l'érythrophagocytose. Ces deux facteurs de surcharge sont causés par un déficit de la production hépatocytaire d'hepcidine, hormone clé du métabolisme du fer. Ce déficit en hepcidine est lié à la mutation HFE **(Le Lan et al 2011)** En effet, La découverte du gène HFE a rendu non invasif le diagnostic positif de l'hémochromatose HFE et l'affirmation du diagnostic est en effet fondée sur une simple prise de sang, le prérequis biologique pour la recherche de la mutation C282Y étant une élévation du taux de saturation de la transferrine plasmatique ; L'IRM hépatique permet ensuite de quantifier de manière fiable l'excès en fer **(Brissot et al 2005)**.

Des mécanismes rendant compte de l'excès en fer a fait de grands progrès suite en particulier à la découverte du gène de l'hepcidine. La démarche diagnostique, quant à elle, été radicalement transformée par la découverte du gène HFE et par celle, en cascade, de nombreux autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer, gènes dont les mutations sont à l'origine de plusieurs formes de surcharge génétique en fer non liées au gène HFE. **((Girelli et al 2022)**.

La prévalence de l'hémochromatose génétique (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment donné) varie considérablement d'une région à l'autre du monde. En France, on estime qu'elle touche 1/200 à 1/1000 personnes selon les régions, la Bretagne et le département du Gard étant les plus fortement touchés **(Pilling et al 2019)**.

Aux Etats-Unis, elle touche 1/200 à 1/500 personnes. Dans le nord de l'Europe, elle concerne 1/200 à 1/300 personnes. L'hémochromatose HFE n'existe pas dans les populations du sud-est asiatique et noires (**Pilling et al 2019**).

En Algérie presque peu ou presque pas des travaux sur l' hémochromatose de même la prise en charge sur le plan biochimique et aussi génétique (**Djebili , 2007**) .

L'objectif principal de ce travail est, démontré ce qu'est L'hémochromatose et la comparaison des types de mutation, ainsi que son héritage avec la détermination de son diagnostic et de son traitement.

Ce manuscrit est divisé en trois chapitres. Le premier chapitre consiste en : généralités sur l'hémochromatose. Le deuxième chapitre comprend : génétique de l'hémochromatose. Le troisième chapitre présente : diagnostique et traitement de l'hémochromatose. Le document est finalisé par une conclusion générale et des perspectives.

**CHAPITRE I
GÉNÉRALITÉS**

L'HÉMOCHROMATOSE

I. Généralités sur l'hémochromatose

I.1 Historique de l'hémochromatose

L'hémochromatose a été décrite pour la première fois en 1865 par Armand Trousseau, qui a remarqué un teint bronzé associé à une cirrhose chez certains patients diabétiques, qu'il a appelé « diabète bronzé ». Les études anatomopathologiques ont ensuite révélé une surcharge en fer dans les tissus, en particulier dans le foie (Bourel et Simon, 1977).

En 1889, Von Recklinghausen a inventé le terme « hémochromatose » pour désigner cette maladie. En 1935, Joseph Harold Sheldon a été le premier à suggérer que l'hémochromatose primitive ou idiopathique était une erreur congénitale du métabolisme du fer, ce qui en fait une maladie familiale et héréditaire, distincte des hémochromatoses secondaires dues à d'autres causes (Bourel et Simon, 1977).

En 1975, l'hémochromatose idiopathique a été associée à des antigènes tissulaires du système HLA (Bourel et Simon, 1977), révélant un marqueur génétique. Le gène responsable a été localisé sur le bras court du chromosome 6 en 1976 (Brissot, 2000).

En 1996, le gène HFE a été identifié avec précision et ses mutations ont été progressivement classifiées. Depuis les années 2000, d'autres formes génétiques plus rares impliquant d'autres gènes ont été identifiées (Figure 01).

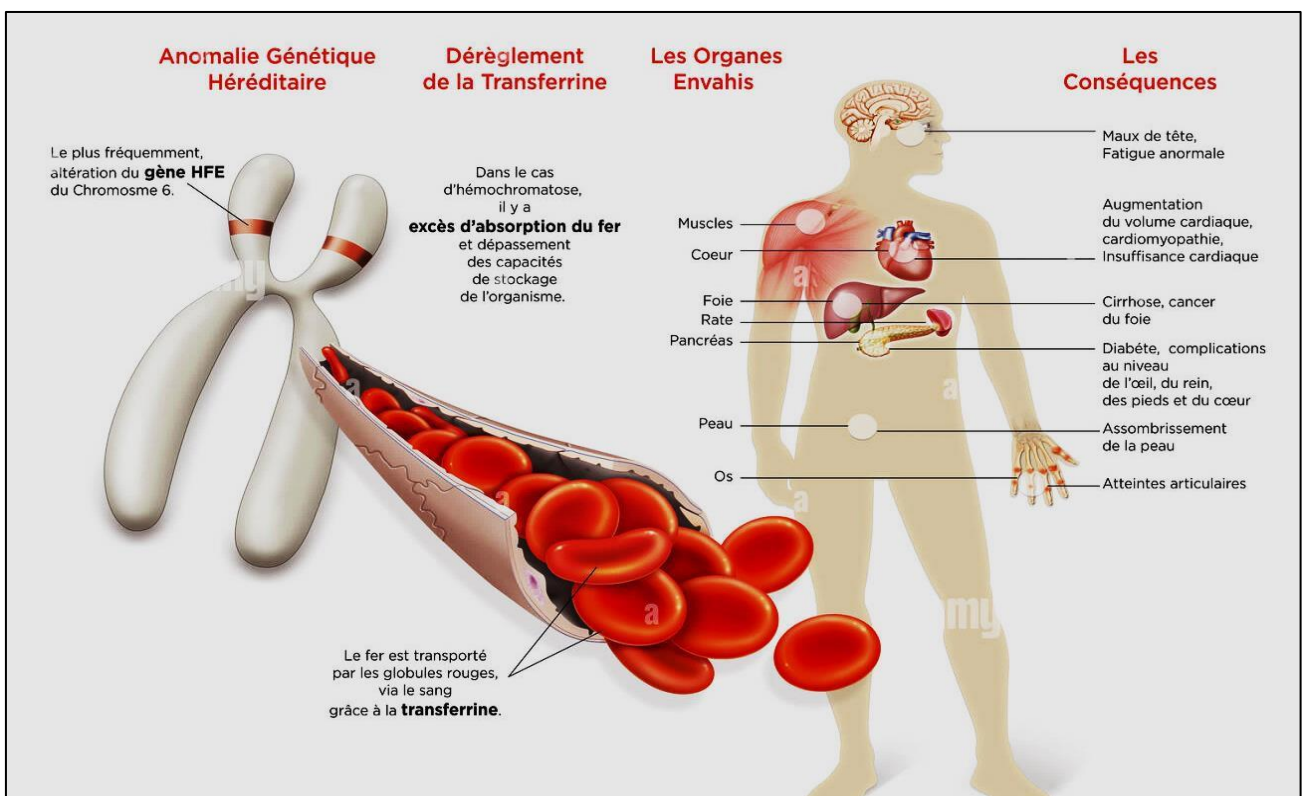


Figure 01. Hémochromatose et différentes causes et conséquences (Brissot, 2000).

I.2. Prévalence

- Prévalence mondiale : L'hémochromatose de type 1 est la maladie génétique la plus fréquente parmi les populations d'origine européenne, avec une prévalence estimée entre 1 sur 300 et 1 sur 500 individus (**Girelli et al 2022**).
- Population française : En France, la prévalence de l'homozygotie pour le gène HFE (C282Y) se situe entre 0,2 et 0,8 pour 1000, soit environ 1 personne sur 200. Dans certaines régions, comme la Bretagne, cette prévalence peut être plus élevée, atteignant jusqu'à 1 sur 83 (**Allen et al 2008**).
- Variabilité : La pénétrance de la mutation est incomplète, ce qui signifie que < maladie; seulement environ 25% des porteurs homozygotes présentent des symptômes cliniques. (**Roetto et al 2003**).

1. 3. Incidence

Les données précises sur l'incidence de l'hémochromatose ne sont pas largement disponibles. Cependant, il est noté que les symptômes apparaissent souvent après de 40 ans, avec une incidence plus élevée chez les hommes que chez les femmes (un ratio de 3 hommes pour 1 femme) en raison des pertes menstruelles chez les femmes (**Brissot et al 2015**).

L'hémochromatose est relativement fréquente dans certaines populations, mais sa manifestation clinique varie considérablement en fonction des individus (**Camaschella, 2005**).

1.4. Type d'hémochromatose

On distingue quatre types principaux de cette maladie, classés en fonction du gène muté (**Tableau 01**) :

Tableau 01. Les quatre types d'hémochromatose (Brissot et al 2015).

Type 1 mutations du gène HFE,

Type 2 ou hémochromatose juvénile : mutations des gènes HJV et HAMP,

Type 3 mutations du gène TFR2,

Type 4 ou maladie de la ferroportine : mutations du gène SLC40A1.

1.5. Physiopathologie

La physiopathologie de l'hémochromatose héréditaire est liée à une accumulation excessive de fer dans l'organisme, entraînant des lésions tissulaires (**Figure 02**).

Normalement, le corps contient environ 2,5g de fer chez les femmes et 3,5g chez les hommes (**Gérard et al.2010**).

Les symptômes peuvent être retardés jusqu'à ce que l'accumulation de fer soit trop importante (par exemple, > 10 à 20 g), ce qui fait que l'hémochromatose peut ne pas être reconnue avant un âge avancé, même s'il s'agit d'une anomalie héréditaire.

Chez les femmes, les symptômes sont rares avant la ménopause en raison de la perte de fer liée aux règles (**Gérard et al.2010**).

L'hémochromatose primitive, qui représente plus de 95 % des cas, est liée au gène HFE. La mutation la plus fréquente est la mutation C282Y du gène HFE (**Gérard et al 2010**).

Cette mutation entraîne une diminution anormale de l'expression hépatique de l'hépcidine, une protéine qui contrôle la libération du fer des entérocytes et des macrophages vers le plasma. La baisse anormale de l'hépcidine favorise l'augmentation de la biodisponibilité du fer plasmatique, caractérisée par l'élévation de la saturation de la transferrine et l'apparition de fer non lié à la transferrine. Le fer non lié à la transferrine est capté par le foie, le cœur et le pancréas, organes cibles de la surcharge en fer systémique (**Gérard et al 2010**).

L'absorption excessive de fer entraîne une accumulation d'hémosidérine dans les cellules des parenchymes et dans le tissu conjonctif. La surcharge en fer affecte plusieurs organes, dont principalement le foie, le pancréas, le cœur et l'hypophyse. À long terme, ces dépôts ferriques peuvent engendrer des lésions anatomiques et fonctionnelles irréversibles (**Bourel et Simon, 1977**).

La physiopathologie des surcharges en fer repose sur des mécanismes distincts selon l'anomalie moléculaire en cause. Deux syndromes opposés, bien caractérisés sur le plan biologique et histologique, permettent de mieux comprendre les conséquences des altérations du métabolisme du fer.

1.5.1. Syndromes pathologiques

1.5. 1. 1. Syndrome d'hépcidino- déficience

Ce syndrome est caractéristique des formes d'hémochromatose liées à une carence absolue ou fonctionnelle en hépcidine, qu'elle soit d'origine génétique (mutations HFE,

HJV, HAMP, TFR2) ou acquise (**Figure 02**) (**Bourel et Simon, 1977**). Il associe :

- ✓ Hypersidérémie (élévation de la concentration plasmatique de fer),
- ✓ Augmentation marquée de la saturation de la transferrine (SatTf),
- ✓ Surcharge parenchymateuse hépatique prédominante (atteintes des hépatocytes),
- ✓ Absence de surcharge splénique, les macrophages n'étant pas les principaux sites de dépôt,
- ✓ Présence d'un fer réactif plasmatique (FPR), responsable de lésions viscérales oxydatives, notamment au niveau hépatique, cardiaque et pancréatique.

1.5. 1. 2. Syndrome de ferroportino- déficience

À l'opposé, ce syndrome reflète une altération de la fonction exportatrice de la ferroportine, protéine responsable de la libération du fer des cellules vers la circulation (**Figure 03**) (**Gérard et al, 2010**). Il est typiquement observé dans certaines formes de l'hémochromatose de type 4A. Il se manifeste par :

- ✓ Hyposidérémie (faible concentration en fer circulant), diminution de la saturation de la transferrine
- ✓ Surcharge macrophagique, avec prédominance splénique et modérément hépatique, les cellules de Kupffer (macrophages hépatiques) étant moins nombreuses que les hépatocytes.
- ✓ Quasi-absence de FPR, ce qui explique la faible toxicité viscérale associée à ce type de surcharge.

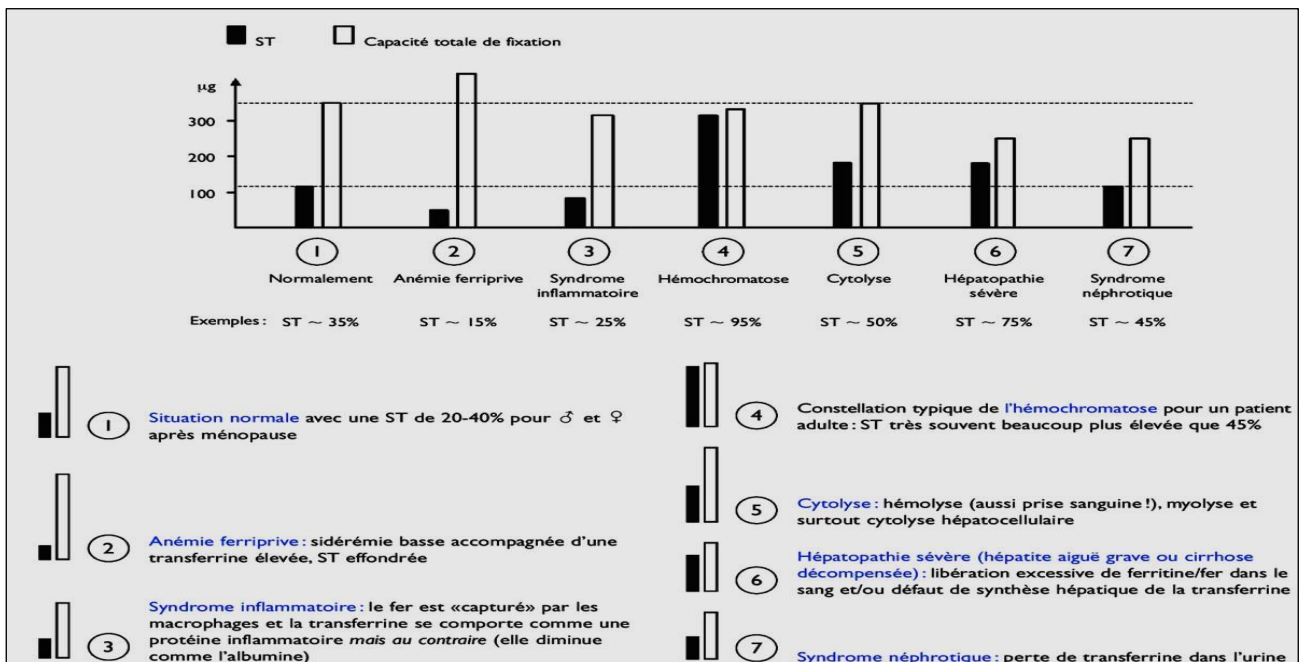


Figure 02. Pathologies de la saturation de la transferrine (Bourel et Simon 1977).

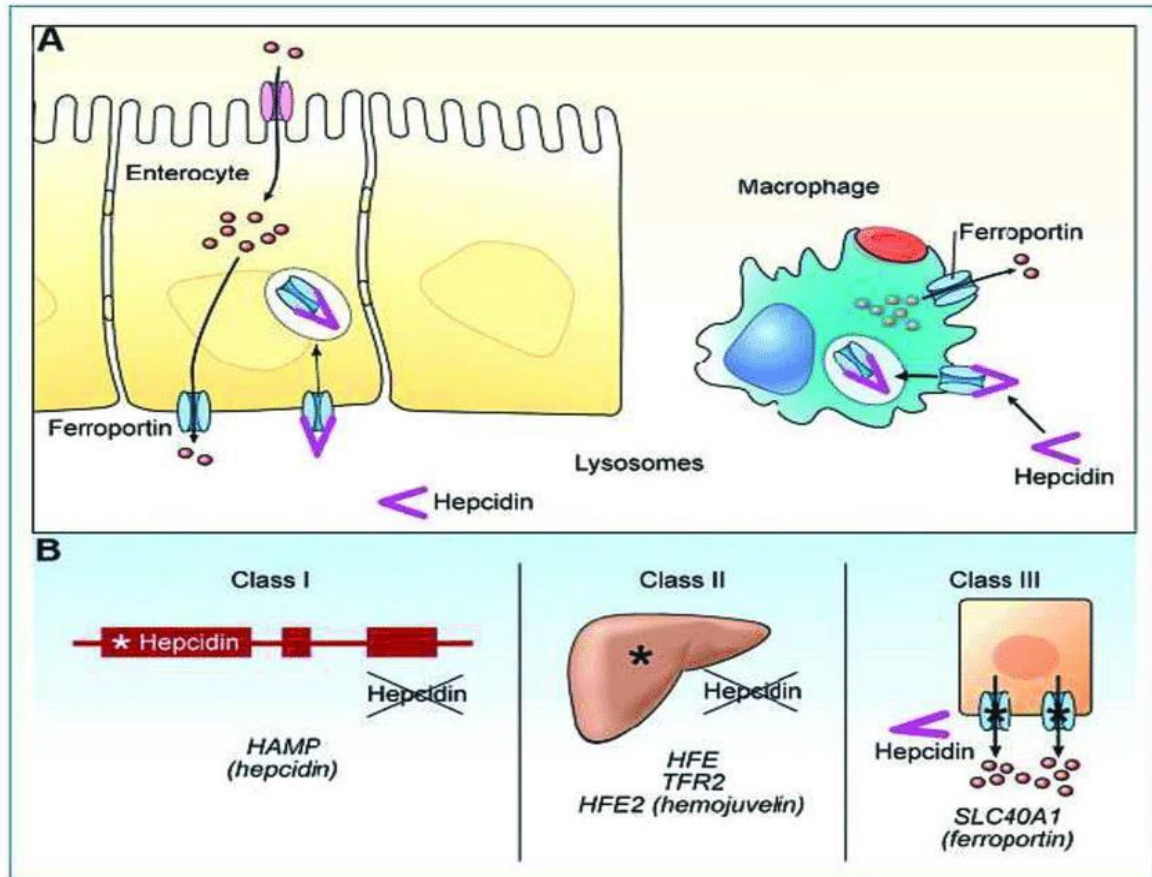


Figure 03. Absorption du fer (Gérard et al 2010).

Ces deux syndromes soulignent la diversité des tableaux cliniques et biologiques liés aux anomalies du métabolisme du fer, et mettent en lumière l'importance d'une approche différenciée selon le mécanisme pathogénique sous-jacent.

1.6. Fonctionnement du métabolisme du fer

Le métabolisme du fer est essentiel pour maintenir l'homéostasie du fer dans l'organisme (Gérard et al.2010). Voici comment il fonctionne :

- ✓ **Site d'absorption** : Le fer est principalement absorbé au niveau du duodénum.
- ✓ **Formes de fer** : Il existe deux formes de fer, le fer hémique (viandes et poissons) et le fer non hémique (végétaux et produits laitiers). Le premier est mieux absorbé que le second.
- ✓ **Transporteurs** : Le fer est transporté par DMT1 à son entrée dans les entérocytes, puis exporté via la ferroportine sous forme Fe^{2+} , qui sera oxydée en Fe^{3+} pour se lier à la transferrine.
- **Transport et Stockage**

- ✓ **Transferrine** : La transferrine transporte le fer dans le plasma vers divers organes comme la moelle osseuse pour fabriquer des globules rouges (**Nemeth E et al, 2004**).
- ✓ **Stockage intracellulaire** : Le stockage se fait principalement sous forme de ferritine dans les cellules hépatiques, spléniques et osseuses.

1.7. Régulation

- ✓ Hepcidine : L'hormone clé régulant l'absorption intestinale de fer. Elle bloque la libération de fer par les entérocytes lorsque les niveaux plasmatiques sont élevés (**Nemeth E et al 2004**).
- ✓ Érythroferrone : Inhibe l'hépcidine en cas d'érythropoïèse accrue, augmentant ainsi l'absorption digestive de fer (**Nemeth E et al 2004**).

1.8. Causes et mécanisme de l'accumulation

L'accumulation de fer dans l'organisme peut être causée par plusieurs facteurs :

- **Hémochromatose génétique** : Mutation du gène HFE, entraînant une absorption excessive de fer par l'intestin, elle implique une altération de l'hepcidine, protéine régulant l'absorption du fer. Une diminution de son expression conduit à une absorption accrue et à une accumulation progressive du métal dans divers organes (**Gérard et al 2010**).
- ✓ **Surcharges en fer secondaires** : Transfusions sanguines répétées, maladies comme la thalassémie ou anémies sidéroblastiques (**Viatte et Vaulont, 2006**).
- ✓ **Apport excessif en fer** : Consommation excessive d'aliments riches en fer ou supplémentation en fer prolongée (**Vilatte et Vaulont, 2006**).

1.9. Organes affectés

Les organes affectés par l'accumulation de fer comprennent le foie, le pancréas, le cœur, les articulations, la peau et les glandes pituitaires (**Vilatte et Vaulont, 2006**).

L'accumulation de fer dans ces organes peut entraîner des dommages organiques graves à long terme. Par exemple, au niveau du foie, cela peut conduire à une cirrhose ou un cancer du foie (**Vilatte et Vaulont, 2006**).

Au niveau du cœur, une surcharge en fer peut causer une augmentation du volume cardiaque, une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie) et une insuffisance cardiaque. Dans le pancréas, cela peut entraîner un arrêt de la production d'insuline, conduisant au diabète (**Brissot et de Bels, 2006**).

1.10. Symptômes de L'hémochromatose

Les symptômes de l'hémochromatose, une maladie caractérisée par une accumulation excessive de fer dans le corps, sont souvent non spécifiques et peuvent varier selon les organes touchés. Voici quelques-uns des principaux symptômes (**Bardou-Jacquet, 2024**):

- ✓ **Fatigue chronique** : physique ou psychique.
- ✓ **Douleurs articulaires** : souvent transitoires, notamment aux doigts (signe de la « poignée de main douloureuse »), ainsi qu'aux hanches et poignets
- ✓ **Pigmentation de la peau** : coloration foncée, grisâtre ou métallique avec squames sur le visage, les coudes, genoux, etc
- ✓ **Troubles digestifs et abdominaux** : maux de ventre.
- ✓ **Problèmes cardiaques** : insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie.
- ✓ **Complications hépatiques** : cirrhose et risque accru de cancer du foie.
- ✓ **Gonades** : Hypogonadisme, troubles de l'érection chez les hommes.
- ✓ **Diabète sucré**, souvent appelé « diabète bronzé » en raison de la pigmentation cutanée.

Ces symptômes apparaissent généralement après 40 ans chez les hommes et après la ménopause chez les femmes.

1.11. Mécanismes de la toxicité du fer

La toxicité du fer en circulation est principalement attribuée à une fraction du fer non lié à la transferrine (FNLT), appelée fer réactif plasmatique (FPR) ou La bile Plasma Iron (LPI) (**Cabantchik et al. 2005**). Cette forme labile du fer apparaît lorsque la saturation de la transferrine (SatTf) dépasse un seuil critique, généralement supérieur à 75 %. Dans ces conditions, une part du fer circulant échappe au système de transport classique et adopte une forme redox-active, capable de générer des espèces radicalaires oxygénées (ERO) par des réactions de type Fenton. Ces ERO induisent une toxicité cellulaire importante, en s'attaquant aux membranes plasmiques, aux organites intracellulaires, et même à l'ADN nucléaire, entraînant des dommages oxydatifs irréversibles, Ainsi, le FPR constitue une forme hautement toxique du fer plasmatique, dont la détection et la neutralisation représentent un enjeu crucial dans la prévention des lésions tissulaires liées à la surcharge en fer (**Esposito et al, 2003**).

**CHAPITRE II
GÉNÉTIQUE D**

L'HÉMOCHROMATOSE

II. Génétique de l'hémochromatose

II.1. Hémochromatoses liées au gène HFE

L'hémochromatose héréditaire de type 1 (HC1), également appelée forme classique de l'hémochromatose, est de loin la plus répandue. Elle est causée par la mutation C282Y (p.Cys282Tyr) du gène HFE, lorsqu'elle est présente à l'état homozygote (C282Y/C282Y) (**Feder et al. 1996**). Ce gène, situé sur le chromosome 6, présente principalement deux mutations :

- ✓ C282Y (p.Cys282Tyr) - C'est la mutation la plus fréquente et responsable de la majorité des cas d'hémochromatose de type 1. Les individus homozygotes pour cette mutation (présents sur les deux chromosomes) développent souvent des symptômes cliniques entre 30 et 50 ans (**Brissot, 2006**)
- ✓ H63D (p.His63Asp) - Bien que moins courante, cette mutation peut également contribuer à la maladie, mais son impact clinique est généralement moins sévère que celui de C282Y. Les individus hétérozygotes pour H63D peuvent ne pas développer la maladie sans d'autres facteurs de risque (**Sandhu K et al 2018**).

Cette hémochromatose est spécifique aux populations caucasiennes, et son origine a été retracée à plus de 4000 ans avant J.-C., comme le confirment les analyses génétiques effectuées sur des squelettes irlandais de cette époque (**Cassidy et al 2016**). Ces résultats renforcent les estimations antérieures sur son ancienneté et son origine celtique probable (**Distante et al 2004**).

La prévalence élevée de cette mutation dans certaines populations européennes avec environ 1 individu sur 10 porteurs hétérozygotes et 1 sur 1000 homozygotes suggère qu'elle pourrait avoir conféré un avantage sélectif ancien, notamment en protégeant contre les carences martiales d'origine nutritionnelle ou contre les pertes sanguines excessives, comme celles liées à l'accouchement (**Brissot, 2006**).

Cependant, il est aujourd'hui bien établi que l'homozygotie C282Y, bien que nécessaire au développement de la maladie, n'est pas suffisante à elle seule pour en induire l'expression clinique. En effet, seuls environ 1 % des femmes et 30 % des hommes homozygotes développent une hémochromatose pleinement exprimée sur le plan symptomatique. Néanmoins, si l'on considère les homozygotes présentant un trouble du métabolisme du fer nécessitant un traitement (notamment la mise en place de phlébotomies), ce chiffre atteint environ 50 %, ce qui reste cliniquement significatif. (**Brissot, 2006**).

L'une des principales interrogations actuelles concerne l'identification des facteurs modulant le phénotype de l'homozygotie HFE. Ces facteurs peuvent être acquis ou génétiques. Parmi les facteurs acquis, les événements gynéco-obstétricaux (qui entraînent une

perte de fer) et la surcharge pondérale semblent jouer un rôle atténuant. Côté génétique, plusieurs variants ont été associés à une modulation de la surcharge en fer :

- ✓ Une mutation du promoteur du gène de l'hepcidine (HAMP) semble accentuer l'accumulation du fer (**Island et al, 2009**).
- ✓ Le polymorphisme du gène *GNPAT* est également associé à une aggravation de la surcharge martiale (**McLaren et al 2015**).
- ✓ Enfin, un polymorphisme du gène *PCSK7a* a été corrélé à une augmentation du risque de fibrose hépatique dans le contexte de l'hémochromatose, mais non dans les formes de fibrose d'origine alcoolique (**Stickel et al 2014**).

Fait remarquable pour une maladie génétique, l'expression clinique de l'HC de type I est tardive, apparaissant généralement entre 30 et 40ans chez l'homme, et entre 40 et 50ans chez la femme. Ce retard phénotypique est probablement multifactoriel, lié à la lenteur du processus d'accumulation du fer, à la capacité élevée du foie à stocker le fer, ainsi qu'aux besoins physiologiques accrus en fer durant la croissance. Il n'est d'ailleurs pas exclu que cette prédisposition génétique à l'accumulation de fer puisse, dans certaines conditions environnementales ou nutritionnelles, conférer encore aujourd'hui un avantage adaptatif, notamment chez les sujets jeunes (**Cippa et al 2013**) voire de la performance sportive (**Hermine et al 2015**).

Bien que l'homozygotie pour la mutation C282Y constitue la cause majeure de l'hémochromatose classique, certaines formes rares de la maladie sont observées chez des individus non homozygotes. En particulier, des cas d'hétérozygotie composite, associant C282Y à une autre mutation rare du gène *HFE*, peuvent conduire à un phénotype cliniquement exprimé de surcharge en fer, avec des atteintes viscérales comparables à celles observées chez les homozygotes (**Cézard et al 2013**).

Cependant, il convient de distinguer ces formes rares d'hétérozygotie composite de l'association plus fréquente C282Y/ H63D (p.His63Asp), qui n'est pas considérée comme pathogène à elle seule. Bien qu'elle puisse induire une élévation modérée de la saturation de la transferrine (SatTf), cette combinaison n'entraîne généralement pas de surcharge martiale significative sur le plan clinique (**Porto et al 2015**). Elle est surtout identifiée comme un facteur aggravant dans des contextes cliniques prédisposants, tels que le syndrome métabolique ou une consommation excessive d'alcool, où elle pourrait contribuer à l'élévation des taux de ferritine sérique (**Porto et al 2015**).

En raison de sa faible valeur diagnostique et de son absence d'implication directe dans les formes graves d'hémochromatose, la recherche systématique de la mutation H63D n'est plus recommandée en pratique clinique courante.

II.2. Hémochromatoses non liées au gène HFE

Outre l'hémochromatose de type 1 liée à des mutations du gène *HFE* localisé sur le chromosome 6, plusieurs formes rares d'hémochromatose héréditaire sont causées par des mutations affectant d'autres gènes situés sur des chromosomes distincts. Ces formes, bien que beaucoup moins fréquentes, partagent avec l'HC classique le mécanisme central d'accumulation excessive de fer dans l'organisme (**Tableau 02**) (**Papanikolaou et al 2004**).

II.2.1. Hémochromatose de type 2A (forme juvénile)

Cette forme sévère et précoce est causée par des mutations du gène *HJV* (hémoujuvéline), situé sur le chromosome 19. Elle se manifeste habituellement avant l'âge de 30 ans et entraîne une surcharge ferrique rapidement évolutive, avec des complications cardiaques et endocriniennes majeures (**Papanikolaou et al 2004**).

II.2.2. Hémochromatose de type 2B

Également juvénile, cette forme est due à des mutations du gène *HAMP*, qui code pour l'hepcidine, hormone clé dans la régulation du métabolisme du fer. Le gène *HAMP* est situé sur le chromosome 1 (**Roetto et al, 2003**). La déficience complète en hepcidine favorise une absorption intestinale incontrôlée du fer (**Papanikolaou et al 2004**).

II.2.3. Hémochromatose de type 3

Elle résulte de mutations du gène *TFR2* (transferrin receptor2), localisé sur le chromosome 7. Cette forme présente des caractéristiques cliniques intermédiaires entre l'HC classique et les formes juvéniles (**Camaschella et al 2000**).

Le gène *TFR2* fournit des instructions pour fabriquer le récepteur 2 de la transferrine, une protéine qui aide le fer à entrer dans les cellules du foie. Il régule également les niveaux de stockage de fer dans le corps en contrôlant les niveaux d'hepcidine, une protéine qui détermine la quantité de fer absorbée par l'alimentation et libérée des sites de stockage (**Olynyk et Ramm 2022**).

Les mutations du gène *TFR2* peuvent empêcher la production du récepteur de la transferrine 2 ou entraîner des protéines qui ont une séquence incorrecte de blocs de construction de protéines, ou des protéines qui sont trop courtes pour fonctionner normalement. Ces mutations empêchent la protéine de se lier à la transferrine, empêchant le fer d'entrer dans les hépatocytes, et contribuent également à de faibles niveaux

d'hepcidine dans le corps, ce qui entraîne l'absorption d'une trop grande quantité de fer par l'alimentation (**Olynyk et Ramm 2022**).

Plusieurs mutations spécifiques dans le gène TFR2 ont été identifiées chez des individus atteints d'hémochromatose de type 3. Ces mutations peuvent causer une hémochromatose de type 3 par troncature des protéines, modification de la localisation de la membrane TFR2 ou par défaut d'épissage de l'ARNm, produisant une protéine TFR2 non fonctionnelle et une transduction de signalisation défectueuse pour la régulation de l'hepcidine (**Albert et al 2009**).

II.2.4. Hémochromatose de type 4 (maladie de la ferroportine)

Unique par sa transmission autosomique dominante, elle est liée à des mutations du gène SLC40A1, codant pour la ferroportine, protéine d'exportation du fer, située sur le chromosome 2. Le phénotype clinique peut varier selon la nature de la mutation (résistance ou sensibilité à l'hepcidine) (**Montosi et al 2001 ; Njajou et al. 2001**).

II.2.5. Acéruplasminémie héréditaire (AH)

Bien qu'elle ne soit pas classée comme une hémochromatose au sens strict, l'acéruplasminémie partage plusieurs caractéristiques cliniques communes avec les HC. Elle est causée par des mutations du gène CP (céruplasmine), situé sur le chromosome 3. Cette maladie entraîne une accumulation de fer dans le système nerveux central et dans les organes périphériques (**Miyajima et al 2015**).

Tableau 02. Classification de type de l'hémochromatose (Papanikolaou et al 2004).

Hémochromatose de Type 1	La forme la plus fréquente, due à des mutations du gène HFE (chromosome 6), notamment la mutation C282Y. Elle est autosomique récessive.
Hémochromatose de Type 2	Appelée hémochromatose juvénile, elle est causée par des mutations dans les gènes HJV (2A) ou HAMP (2B). Elle affecte souvent les adolescents.
Hémochromatose de Type 3	Rare, elle résulte de mutations dans le gène TFR2 (chromosome 7).
Hémochromatose de Type 4	: Due à des mutations du gène SLC40A1 (ferroportine), elle est transmise sur un mode autosomique dominant.

II.3. Prévalence des formes rares

Ces formes d'hémochromatose sont extrêmement rares dans la population générale. Les estimations actuelles indiquent une prévalence de :

- ✓ 1 sur 5 000 000 pour l'HC de type 2A (**Pilling et al 2019**).
- ✓ 1 sur 180 000 000 pour l'HC de type 2B (**Pilling et al 2019**).
- ✓ 1 sur 6 000 000 pour l'HC de type 3 (**Pilling et al 2019**).
- ✓ En revanche, l'HC de type 4 est nettement plus fréquente, avec une prévalence estimée à 1 sur 1300, proche de celle de l'hémochromatose liée à HFE, ce qui peut s'expliquer par sa transmission dominante (**Pilling et al 2019**).

Il est également important de souligner que, contrairement à l'HC de type 1, ces formes non- HFE ne sont pas limitées aux populations caucasiennes, et peuvent être observées dans divers groupes ethniques (**Tableau 03**) (**Bardou-Jacquet et al 2015**).

Tableau 03. Caractérisations des mutations (Bardou-Jacquet et al 2015).

	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			

II.4. Risques de transmission aux enfants

L'hémochromatose héréditaire classique, incluant les types 1, 2 et 3, se transmet selon un mode autosomique récessif. Cela signifie que seuls les individus ayant hérité d'un allèle muté du gène en cause de chacun des deux parents développent la maladie. Ces sujets sont donc homozygotes pour la mutation. Les parents, quant à eux, sont

généralement hétérozygotes, c'est-à-dire porteurs sains de la mutation sur un seul allèle. En conséquence, la maladie touche le plus souvent plusieurs membres d'une même fratrie, et non toutes les générations. Pour un couple de porteurs, le risque de transmettre la maladie à un enfant est de 25 % à chaque grossesse (**Figure 04**) (**Rochette et al 2010**).

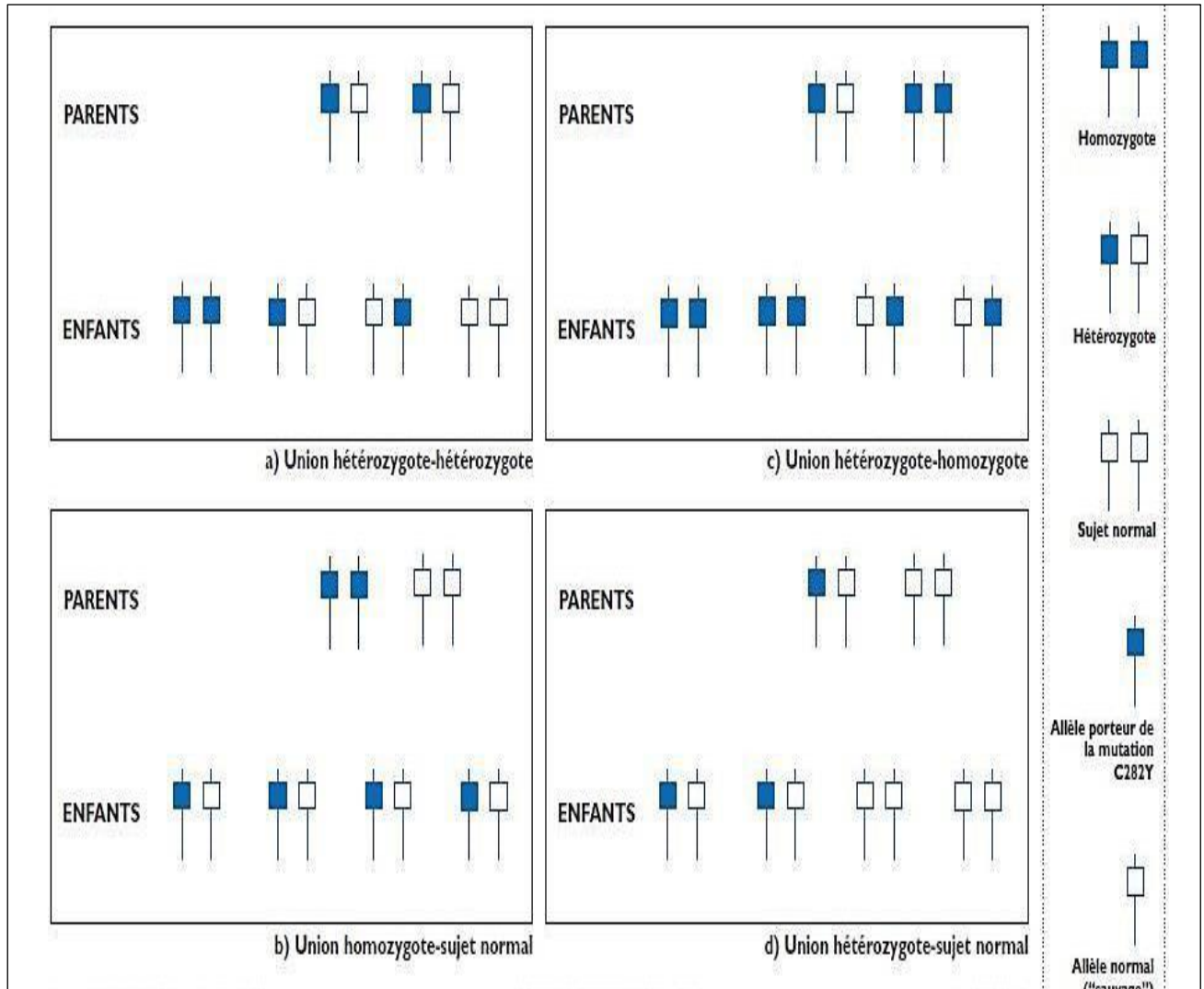


Figure 04. Transmission familiale de l'hémochromatose (Rochette et al 2010).

En revanche, l'hémochromatose de type 4, ou maladie de la ferroportine, est la seule forme connue à se transmettre selon un mode autosomique dominant. Dans ce cas, une seule copie du gène muté suffit à provoquer la maladie. Ainsi, elle peut se transmettre de génération en génération, avec un risque de 50% pour chaque enfant d'un parent atteint d'hériter de l'allèle muté et donc de développer la maladie (**Rochette et al 2010**).

II.5. Risques pour les autres membres de la famille

Lorsqu'un diagnostic d'hémochromatose familiale est confirmé chez un patient, les parents du premier degré (fratrie, parents biologiques, enfants majeurs) présentent un risque non négligeable d'être porteurs hétérozygotes ou homozygotes pour le gène muté, et

donc potentiellement atteints par la maladie. À ce titre, une démarche de dépistage familial est fortement recommandée (**Rochette et al 2010**).

II.6. Principes du dépistage

En complément de la mesure du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf), un test génétique ciblé sur les mutations du gène HFE (notamment C282Y et H63D) peut être proposé aux apparentés adultes (âgés de plus de 18ans), puisque la maladie ne se manifeste pas pendant l'enfance (**Porto G et al 2016**).

L'information sur le diagnostic, les implications familiales et les possibilités de dépistage doit être communiquée directement au patient index (proband). Il revient en suite à ce dernier d'informer les membres de sa famille des risques éventuels et de l'intérêt du dépistage.

II.7. Cibles prioritaires du dépistage

Selon les recommandations de la HAS, doivent être particulièrement ciblés:

- Les frères et sœurs du proband, chez qui le risque d'homozygotie est élevé;
- Les parents biologiques (en particulier si le proband est homozygote);
- Les enfants majeurs.

Dans tous les cas, la combinaison d'un test génétique (recherche de mutations HFE) avec un bilan biologique du fer (CS-Tf et ferritinémie) est recommandée pour affiner l'interprétation des résultats (**Porto G et al. 2016**).



**CHAPITRE III
DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT**

III. Diagnostic et traitement

III.1. Stratégie diagnostique

III. 1. 1. Étape clinique.

L'approche clinique doit rester centrale et déterminante dans la démarche diagnostique d'une hémochromatose héréditaire, en particulier lorsqu'elle est guidée par les signes d'appel et le contexte individuel du patient (**Sogni et Buffet 2013**) :

➤ **Signes d'appel cliniques et biologiques**

Les manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes, pouvant survenir de manière isolée ou sous forme de tableaux associés. Les principaux signes d'appel incluent (**Figure 05**) :

- ✓ Asthénie chronique (souvent banalisée).
- ✓ Impuissance sexuelle.
- ✓ Douleurs articulaires (en particulier des petites articulations),
- ✓ Ostéoporose.
- ✓ Mélanodermie (hyperpigmentation cutanée).
- ✓ Diabète sucré,
- ✓ Hépatomégalie,
- ✓ Troubles du rythme cardiaque ou insuffisance cardiaque,
- ✓ Et, dans certaines formes rares comme l'acéruлоplasminémie héréditaire (AH), des signes neurologiques (troubles moteurs, cognitifs ou psychiatriques).

Sur le plan biologique, l'hyperferritinémie constitue le principal marqueur d'appel, notamment dans l'hémochromatose de type 4A, où l'expression clinique peut être modérée. En revanche, la sidérémie et la saturation de la transferrine (SatTf) peuvent être soit élevées, soit abaissées (parfois associées à une anémie microcytaire).

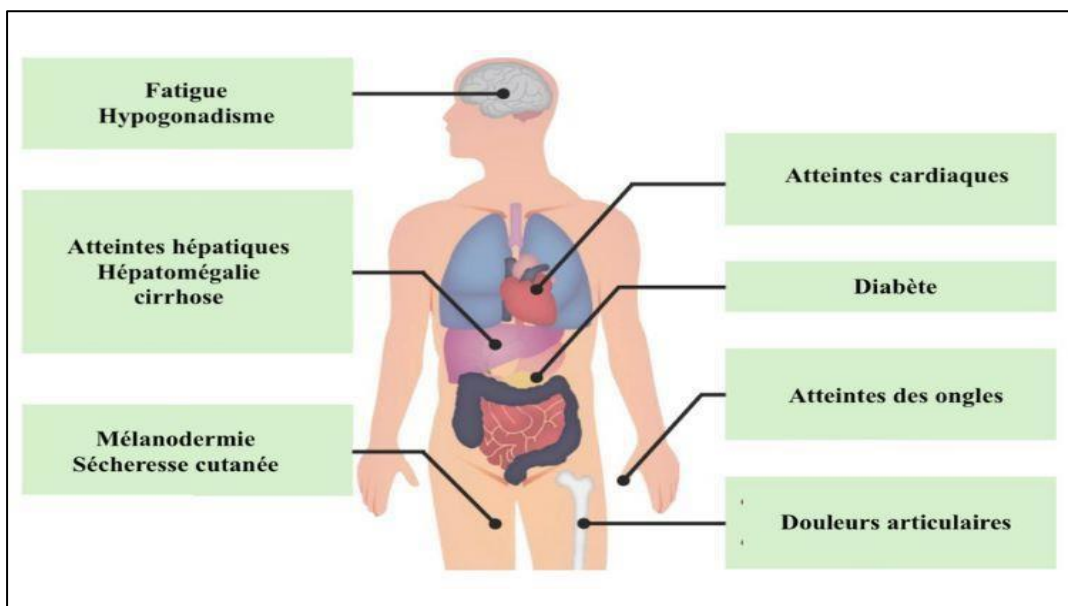


Figure 05. Signes cliniques et biologiques (<https://en-pleine-sante.com/hemochromatose/>)

➤ **Terrain: un facteur d'orientation diagnostique majeur**

Le contexte clinique et épidémiologique oriente fortement le diagnostic selon les situations suivantes (**Figure 02**) (**Sogni et Buffet 2013**):

- ✓ Surcharge en fer chez un patient non caucasien : bien que la mutation HFE soit classiquement associée aux populations européennes, il convient de ne pas exclure une hémochromatose HFE, en tenant compte de possibles mélanges ethniques.
- ✓ Surcharge en fer importante chez un patient de moins de 30 ans: cela évoque en priorité une hémochromatose juvénile, non liée à HFE, de type 2A (mutation HJV) ou, plus rarement, 2B (mutation HAMP). Ces formes précoces sont souvent révélées par des atteintes endocriniennes (insuffisance hypophysaire), cardiaques (cardiomyopathies) ou hépatiques sévères.
- ✓ Surcharge en fer avec hyposidérémie et baisse de la SatTf : ce profil oriente vers une hémochromatose de type 4A (ferroportino-déficience) ou une acéruлоplasminémie héréditaire (AH). Dans cette dernière, une anémie est fréquemment associée.
- ✓ Surcharge en fer associée à des signes neurologiques: elle doit faire évoquer en priorité une acéruлоplasminémie, dans laquelle le fer s'accumule également dans le système nerveux central.

III. 1. 2. Etape biologique «martiale»

➤ Quel que soit le point d'appel initial, qu'il soit clinique ou biologique, l'évaluation des paramètres plasmatiques du métabolisme du fer constitue une étape incontournable dans le diagnostic de l'hémochromatose (HC). Bien que des marqueurs innovants tels que le fer non lié à la transferrine (FNLT), le fer réactif plasmatique (FPR) et l'hépcidine soient désormais dosables dans le plasma, leur utilisation reste encore limitée à la recherche clinique et à quelques laboratoires spécialisés. En pratique courante, c'est l'association ferritine - saturation de la transferrine (SatTf) qui constitue le socle du **diagnostic biologique de la maladie** (**Brissot et al 2015**).

➤ **Intérêt de l'hyperferritinémie (Brissot et al 2015).**

L'interprétation d'une hyperferritinémie doit être guidée par deux principes fondamentaux (**Figure 06**):

1. Toute surcharge viscérale en fer se traduit par une élévation du taux de ferritine plasmatique ;
2. En revanche, toute hyperferritinémie ne reflète pas nécessairement une surcharge en fer. Cette confusion persiste encore, notamment chez les patients qui interprètent à tort la découverte d'une hyperferritinémie comme un excès global de fer.

Il est donc essentiel d'adopter une démarche rigoureuse dans l'analyse de cette anomalie, en éliminant les causes fréquentes non spécifiques, telles que :

- ✓ Le syndrome métabolique,
- ✓ Une inflammation chronique,
- ✓ L'alcoolisme,
- ✓ Une cytolysé hépatique.
- ✓ Les hyperferritinémies génétiques sans surcharge martiale (comme le syndrome ferritine- cataracte) sont exceptionnelles.

Après exclusion de ces étiologies, une hyperferritinémie persistante peut être considérée comme un marqueur indirect d'une surcharge viscérale en fer, et sa valeur permet d'évaluer l'intensité de cette surcharge :

- ✓ Modérée: entre 300 µg/L (homme) ou 200 µg/L (femme) et 500 µg/L,
- ✓ Importante: entre 500 et 1000 µg/L,
- ✓ Majeure: au-delà de 1000 µg/L.

➤ Intérêt de la saturation de la transferrine (SatTf)

Le taux de saturation de la transferrine constitue un outil essentiel pour l'orientation étiologique de l'hémochromatose (**Brissot et al 2015**) :

- Une élévation du taux de SatTf oriente vers une HC liée à un déficit en hépcidine (types 1, 2, 3 et 4B) ;
- Une diminution de ce taux évoque plutôt une HC de type 4 A ou une acéruplasminémie héréditaire (AH).

Par ailleurs, la SatTf présente une valeur pronostique: un taux supérieur à 75% est hautement évocateur de la présence de fer circulant toxique, sous forme de FPR, potentiellement responsable de lésions tissulaires oxydatives.

III. 1. 3. Etape d'imagerie

Bien que la combinaison des signes cliniques et biologiques constitue déjà un outil diagnostique de grande valeur, le recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'apporter des éléments complémentaires essentiels dans l'évaluation de la surcharge martiale (**HAS. French 2005**). L'IRM offre en effet trois avantages majeurs :

1. Elle permet une visualisation directe de la surcharge en fer dans les organes viscéraux, notamment au niveau hépatique, splénique, pancréatique, hypophysaire et cérébral.
2. Elle autorise une quantification précise de cette surcharge grâce à l'analyse du signal en pondération T2*.

3. Elle fournit des indications physio- pathologiques et étiologiques précieuses en fonction de la répartition du fer entre le foie et la rate.

➤ **Profils d'imagerie IRM selon la physiopathologie (HAS. French 2005).**

Deux grands profils IRM peuvent orienter le clinicien:

✓ **Profil 1:** Surcharge hépatique prédominante

- Visualisation: foie hypointense («noir») en T2, avec rate normale («blanche»);
- Interprétation : évoque une déficience en hépcidine, typique des HC de type 1, 2, 3 et 4B, mais également observable dans certains cas d'acéruplasminémie héréditaire (AH);

✓ **Profil 2:** Surcharge splénique prédominante

- Visualisation: («noire») associée à un foie modérément chargé («gris»);
- Interprétation : profil d'une hémochromatose de type 4A, liée à une altération de la fonction exportatrice de la ferroportine (ferroportino-déficience).

Ainsi, l'IRM permet non seulement de confirmer la présence d'une surcharge viscérale en fer, mais également d'en déterminer la distribution et de guider l'orientation diagnostique vers le type d'hémochromatose sous-jacent.

III. 1. 4. Etape de génétique moléculaire

À l'issue des étapes cliniques, biologiques et d'imagerie, l'identification génétique des mutations responsables constitue une essentielle du diagnostic d'une hémochromatose héréditaire (HC) (**Porto et al 2015**). Cette analyse génétique est réalisée :

- ✓ soit par des laboratoires accrédités généralistes, notamment pour la recherche de la mutation C282Y du gène HFE, la plus fréquente .
- ✓ soit, dans les formes non-HFE, par des laboratoires spécialisés de génétique moléculaire, idéalement intégrés à des centres de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme du fer.

L'introduction des technologies de séquençage à haut débit (NGS, Next Generation Sequencing) un progrès majeur, permettant la détection simultanée de mutations connues mais aussi l'identification de mutations inédites. Toutefois, cette avancée technologique s'accompagne de difficultés d'interprétation, notamment pour évaluer la pathogénicité potentielle de ces nouvelles variantes. Cela rend souvent nécessaire le recours à des études fonctionnelles complexes, pour confirmer leur rôle délétère dans la physiopathologie de la maladie.

Dans ce contexte, le diagnostic d'hémochromatose est désormais entièrement non invasif, ne nécessitant plus systématiquement de biopsie hépatique. Cette dernière est désormais réservée à des situations spécifiques, notamment :

- ✓ En cas de contre – indication à l’IRM;
- ✓ Ou, plus fréquemment, dans le bilan de suspicion de cirrhose hépatique, dont la mise en évidence conditionne une prise en charge spécifique, incluant :
 - ✓ Un suivi échographique hépatique régulier (tous les six mois),
 - ✓ Et un contrôle semestriel de l’alpha-fœtoprotéine (AFP), en vue du dépistage précoce d’un carcinome hépatocellulaire.

Toutefois, même pour l’évaluation de la fibrose, la biopsie hépatique est de plus en plus concurrencée par des techniques non invasives, telles que :

- ✓ L’élastométrie hépatique (Fibro Scan®) (Le Lan C et al 2011).
- ✓ Et des marqueurs sériques de fibrose, comme le Fibro Test ®ou le Fibro Mètre® (Houot M et al, 2016).

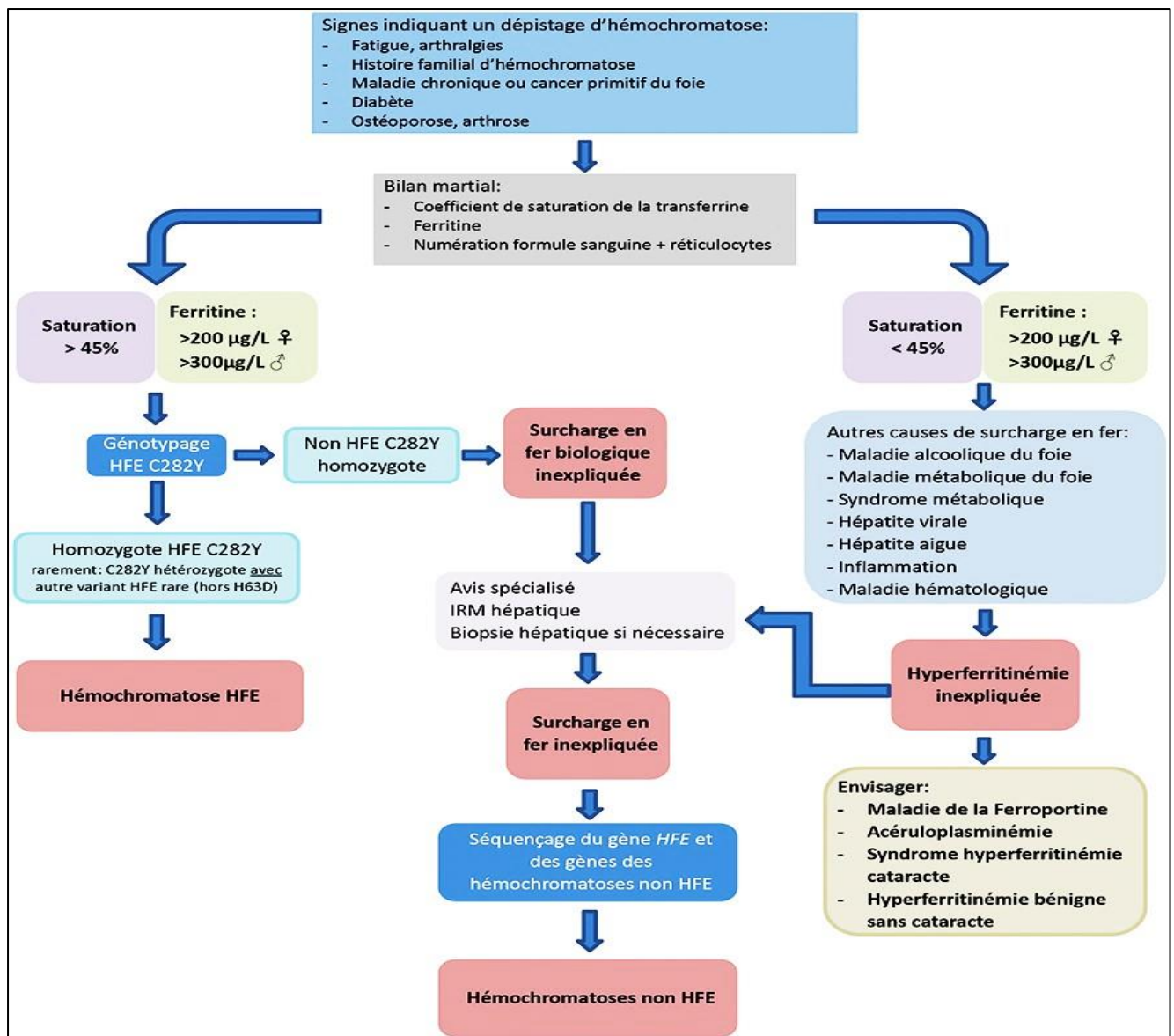


Figure 06. Hémochromatose et recommandations européenne (Bardou-Jacquet et al 2015).

III.2. Approche thérapeutique de l'excès en FER.

III. 2.1. Rôle majeur des saignées.

La phlébotomie thérapeutique, bien que parfois perçue comme une méthode ancienne, demeure à ce jour le traitement de référence de l'hémochromatose héréditaire, toutes formes confondues. Son efficacité est aujourd'hui mieux comprise grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques sous-jacents : elle permet une réduction progressive des réserves en fer en forçant l'organisme à mobiliser les stocks tissulaires pour compenser les pertes sanguines régulières. Elle agit ainsi directement sur la surcharge viscérale, et son rapport bénéfice/risque est excellent (**Brissot P et al 2011**).

III. 2.1 .1. Modalités pratiques de réalisation et de suivi des saignées

✓ Volume des saignées

Le volume maximal de sang recommandé lors d'une saignée est fonction du poids corporel du patient, soit 7 mL/kg, sans toutefois dépasser 550 mL par séance. Ce volume doit être adapté individuellement selon (**Le Lan C et al 2011**) :

- La tolérance clinique du patient
- Son âge
- Son état général de santé
- Et en particulier sa fonction cardiaque.

✓ Fréquence et durée du traitement

- Phase d'induction (déplétion martiale) : Cette phase vise à éliminer l'excès en fer.
- La fréquence recommandée est hebdomadaire, mais peut varier de 2 à 4 saignées par mois en fonction :
 - De l'importance de la surcharge en fer,
 - De la tolérance du patient
 - 300µg/Lchezl'homme,
 - 200 µg / Lchezlafemme.
 - Puis, toutes les 2 saignées en dessous de ces seuils.
- Les prélèvements sont réalisés préférentiellement sur la tubulure de la poche de sang.
- Contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées, indépendamment de la fréquence des saignées.

✓ **Tolérance clinique et biologique:**

Avant chaque séance, une évaluation clinique doit être vérifiée:

- La bonne tolérance de la saignée précédente,
- L'absence de contre-indication,
- La pression artérielle.
- Une hémoglobine <11 g/dL impose l'interruption des saignées.
- En induction, aucune fréquence de contrôle de l'hémoglobine
- Standardisée, mais elle peut être alignée sur les contrôles de ferritinémie.
- En phase d'entretien, le dosage de l'hémoglobine doit être effectué dans les 8 jours précédant la saignée, idéalement le jour même.

III. 2. 2. Rôle limité de la chélation du fer.

Les chélateurs oraux du fer, tels que le déférasirox, représentent une alternative thérapeutique pharmacologique efficace, bien que leur utilisation en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (hors AMM) dans l'HC reste exceptionnelle. Leur indication se limite à des situations particulières (**Phatak P et al 2010**) :

- Intolérance ou contre-indication absolue aux saignées (physique ou psychologique);
- Hémochromatose juvénile sévère, dans laquelle la surcharge en fer massive et la gravité des complications viscérales peuvent justifier une association temporaire des chélateurs aux saignées.

III. 2. 3. Perspectives

➤ **Supplémentation en hépcidine**

Dans les formes d'hémochromatose liées à un déficit constitutionnel en hépcidine (types 1, 2 et 3), une approche thérapeutique physiopathologique fondée sur la supplémentation en hépcidine présente une voie prometteuse. À l'inverse, cette approche n'est pas adaptée à l'HC de type 4B, caractérisée par une résistance à l'action de l'hépcidine. L'objectif serait double (**Ramos E et al 2012**) :

- ✓ Accélérer la mobilisation du fer pendant la phase d'induction des saignées;
- ✓ Éviter la reconstitution de la surcharge après traitement, permettant ainsi de réduire voire supprimer les saignées d'entretien.

Des études précliniques ont montré qu'il est possible de prévenir la surcharge en fer chez des souris génétiquement modifiées pour développer une hémochromatose, grâce à l'administration d'hépcidine ou de ses analogues (**Ramos E et al 2012**).

Chez l'humain, deux approches sont actuellement envisagées, sous réserve de validation en termes de tolérance, faisabilité et efficacité (**Fung et Nemeth 2013**) :

- ✓ La stimulation endogène de la production hépatique d'hépcidine par des composés oraux (encore en phase de développement ou à identifier).
- ✓ La supplémentation exogène en hépcidine recombinante ou en mini-hépcidines, administrées vraisemblablement par voie sous-cutanée.

Ces nouvelles pistes thérapeutiques ouvrent la voie à une médecine ciblée, mieux adaptée aux anomalies moléculaires propres à chaque forme d'hémochromatose. HC avec ferroprotéine-déficience (HC4 A).

➤ **Rôle mitigé de la saignée**

Les saignées demeurent appropriées dans ce contexte, mais doivent être effectuées à un rythme plus modéré que dans les cas de carence en hepcidine. En effet, la perturbation du recyclage du fer, due à un déficit de la fonction d'exportation cellulaire de la ferroportine, présente un risque d'anémie si les saignées sont trop nombreuses et/ou trop fréquentes (**Le Lan et al 2011**).

➤ **Rôle indéterminé de la chélation**

Bien que la chélation ait été ponctuellement considérée comme efficace (**Unal et al 2015**), elle n'a pas encore été soumise à des essais cliniques permettant d'évaluer sa tolérance et son efficacité. Le rôle de l'activation de la ferroportine demeure hypothétique. Étant donné qu'il s'agit d'une protéine membranaire, les stratégies visant à activer cette protéine à des fins thérapeutiques doivent encore être établies.

➤ **Cas particulier de l'AH**

Les saignées ne sont pas recommandées en raison de la présence (ou du risque élevé) d'anémie. La chélation a été occasionnellement signalée comme efficace pour traiter la surcharge hépatique, voire cérébrale (**Loreal et al 2002**). Une compréhension approfondie des mécanismes à l'origine de la surcharge en fer dans cette pathologie est essentielle pour déterminer des cibles thérapeutiques adéquates.

III.3. Approche préventive de la maladie

III. 3. 1. Dépistage individuel

Une compréhension approfondie de la surcharge en fer et de ses manifestations par les médecins et les patients est essentielle. Cela permet d'évoquer cette condition de manière précoce et de vérifier sa présence lors des divers «bilans de santé» réalisés. Bien que ces bilans incluent de nombreux paramètres biologiques précieux, ils négligent souvent le suivi de la ferritine et de la saturation en transferrine (**Suzuki et al 2013**).

III. 3. 2. Dépistage familial

Il est essentiel dans ces affections génétiques mais bien difficile à réaliser de manière satisfaisante compte tenu de la rareté de véritables centres de dépistage familial dédiés aux surcharges génétiques en fer. Il consiste à partir du diagnostic d'hémochromatose HFE établi chez un sujet donné (= probant) d'évaluer le risque au sein des membres de sa famille et en premier lieu, s'agissant d'une maladie récessive, au niveau de sa fratrie .niveau de sa fratrie.

Une fois le diagnostic d'hémochromatose affirmé (que ce soit dans le cadre du diagnostic individuel ou familial), il s'agit d'apprécier l'intensité de la surcharge en fer et son éventuel retentissement viscéral et métabolique (**Suzuki et al 2013**).

III. 3. 3. Dépistage de population

Cette problématique ne se pose que pour l'HC de type 1. En tenant compte de sa forte prévalence, de la simplicité du diagnostic (qui est désormais non invasif) et de l'existence, bien que rare pour une maladie génétique, d'un traitement simple, bien toléré et efficace, il est essentiel de poursuivre les efforts pour que chaque adulte caucasien d'une trentaine d'années puisse bénéficier d'un contrôle de la ferritine et de la SatTf.

Les avancées théoriques et pratiques dans le domaine des surcharges génétiques en fer ont été significatives ces dernières années, entraînant une amélioration notable de la prise en charge des patients touchés par ces pathologies (**Tableau 04**). Il est crucial de renforcer la collaboration entre chercheurs, médecins, patients et autorités de santé, afin d'accroître les succès obtenus, avec pour objectif unique d'éliminer les drames humains causés par ces maladies lorsqu'elles sont ignorées ou diagnostiquées trop tardivement, et par conséquent, mal traitées (**Suzuki et al 2013**).

➤ **Cadre du diagnostic individuel.**

- ✓ Le diagnostic d'hémochromatose héréditaire, en particulier dans sa forme liée au gène HFE, repose sur une démarche structurée en trois étapes principales, alliant éléments cliniques, biologiques et génétiques. Grâce à l'accessibilité du test génétique HFE, cette démarche est aujourd'hui entièrement non invasive (**Guyader et al 1999**).

➤ **Évocation clinique**

Le diagnostic est d'abord suggéré sur le plan clinique par la présence de symptômes évocateurs, qui peuvent être isolés ou associés (**Guyader D, et al. 1999**).

- ✓ Asthénie persistante,
- ✓ Impuissance sexuelle,
- ✓ Arthralgies, en particulier au niveau des articulations méta carpo-phalangiennes,
- ✓ Mélanodermie (hyper pigmentation cutanée)

- ✓ Diabète sucré
- ✓ Cytolyse hépatique chronique modérée,
- ✓ Hépatomégalie,
- ✓ Cardiomyopathie.

➤ **Évaluation de l'intensité de l'excès en fer**

Elle recourt à deux examens, ici encore non invasifs :

Dans le cadre du diagnostic et du suivi de l'hémochromatose, deux paramètres essentiels permettent d'évaluer de manière fiable l'importance de la surcharge martiale la ferritinémie et l'IRM hépatique (**Tableau 04**).

➤ **Ferritinémie sérique**

Le taux de ferritine plasmatique est généralement bien corrélé à la quantité de fer accumulée dans l'organisme. Il constitue ainsi un marqueur indirect mais utile de la surcharge en fer. Toutefois, son interprétation doit être faite avec prudence, en tenant compte de cofacteurs biologiques et cliniques susceptibles d'élever la ferritinémie indépendamment d'un excès martiale réel. Les principales situations à considérer sont (**Aguilar et al 2005**) :

- Le syndrome polymétabolique (insulinorésistance, obésité, hypertriglycéridémie).
- La consommation excessive d'alcool.
- Les cytolyses hépatiques (ALT/ AST élevées).
- Les états inflammatoires, qu'ils soient aigus ou chroniques (à vérifier via la CRP).

➤ **Contre-indications permanentes**

Ce sont des situations dans lesquelles la saignée représente un danger pour la santé du patient, indépendamment de la surcharge martiale. Elles incluent :

- Anémies centrales non carencielles, telles que l'anémie sidéroblastique ou certaines formes de thalassémie majeure.
- Pathologie cardiaques sévères ou décompensées, non liées à l'hémochromatose
- Toute affection chronique instable pouvant décompenser sous l'effet d'une ponction sanguine.

Tableau 04. Eléments standard de prise en charge de l'hémochromatose HPE (Brissot 2016)

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"> • Phase d'expression clinique • CS-Tf > 45 % • Hyperferritinémie
STADES	STADE 0	STADE 1	STADE 2	STADE 3 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	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 (en particulier si ferritinémie ≥ 1 000 µg/l).</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"> • Phase d'induction par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne ≤ 50 µg/l. • Phase d'entretien par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie ≤ 50 µg/l. <p>Traitement des complications à adapter en fonction de la clinique.</p>	
SUIVI	<p>Tous les 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • interrogatoire • examen clinique • ferritinémie & CS-Tf 	<p>Chaque année :</p> <ul style="list-style-type: none"> • interrogatoire • examen clinique • ferritinémie & CS-Tf 	<ul style="list-style-type: none"> • À chaque saignée : interrogatoire et évaluation clinique. • En phase d'induction : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de 300 µg/l chez un homme et 200 µg/l chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. • En phase d'entretien : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobinémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée. • Suspendre les saignées en cas d'hémoglobinémie < 11 g/dl. <p>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</p>	



CONCLUSION

Conclusion

L'hémochromatose est une affection héréditaire responsable d'une surcharge en fer dans différents tissus, notamment le foie, le pancréas et le cœur. La surcharge en fer provient d'une hyper absorption intestinale du fer alimentaire du fait d'une baisse anormale de l'expression hépatique de l'hepcidine, protéine qui contrôle à distance la sortie du fer des entérocytes et des macrophages vers le plasma.

Le gène responsable est le gène HFE qui est situé sur le chromosome 6. L'hémochromatose génétique HFE de type 1 est liée à la présence de la mutation .Cys282Tyr du gène HFE (mutation C282) sur les deux chromosomes 6 d'une personne: on parle d'état homozygote. La prévalence des hétérozygotes (personne présentant le gène de l'hémochromatose sur un seul de leurs deux chromosomes 6) est de 10% ; ceux-ci sont indemnes de toute maladie.

La mise en évidence récente de nombreux gènes du métabolisme du fer a permis de préciser, pour partie, les mécanismes impliqués dans la constitution de l'hémochromatose génétique (HFE-1) liée à la mutation C282Y du gène HFE. Le rôle de l'hepcidine est probablement central. La pénétrance incomplète de la maladie suggère le rôle d'autres gènes dans le contrôle de l'expression de la maladie.

D'autres surcharges en fer d'origine génétique beaucoup plus rares ont été caractérisées, de transmission récessive (mutations du gène de l'hepcidine, du récepteur de la transferrine 2 ou de lacéruoplasmine) ou dominante (mutation de la ferroportine).

L'identification de ces gènes et la caractérisation progressive de leur rôle pathologique laissent entrevoir l'existence d'un polymorphisme génétique contrôlant l'expression phénotypique des pathologies de surcharges en fer génétiques et en particulier celle de l'hémochromatose HFE-1. Ces données ont permis d'améliorer la prise en charge diagnostique des malades.

La caractérisation des mécanismes moléculaires précis de ces pathologies devrait permettre de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques.

Le traitement de l'hémochromatose consiste à réduire la quantité de fer accumulée dans le corps. Pour cela, le médecin prescrit des saignées (phlébotomies), c'est-à-dire des prélèvements réguliers de sang. Ce traitement ne guérit pas l'hémochromatose mais, effectué avec régularité, il compense l'absorption excessive de fer par l'intestin et permet ainsi de stabiliser les taux de fer à des valeurs normales.

Le médecin est assez souvent confronté au diagnostic de surcharge en fer, en raison soit de signes cliniques compatibles, soit d'anomalies du bilan martial. La ferritinémie devrait toujours être couplée avec le dosage de la saturation de la transferrine et de la C-Réactive Protéine (CRP). Seule l'interprétation correcte de la saturation de la transferrine permet une juste démarche diagnostique. C'est pourquoi il faut avant tout être sûr de l'exactitude du résultat de ce test : une prise de sang à jeun, l'absence d'hémolyse dans le tube de prélèvement-transport et, en cas de résultat égal ou supérieur à 45%, une confirmation.

La recherche génétique classique (C282Y) est indiquée seulement si la saturation de la transferrine est élevée. Devant une franche suspicion de surcharge en fer, après exclusion d'une homozygotie C282Y, d'une cirrhose, d'une autre origine et d'une cause hématologique, l'investigation doit se poursuivre. L'IRM hépatique est devenue aujourd'hui un examen très fiable pour détecter l'excès de fer dans le foie, la biopsie restant réservée aux cas douteux ou à la recherche d'une cirrhose.



RÉFÉRENCES BIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Aguilar Martinez, P., Schved, J. F., & Brissot, P. (2005). The evaluation of hyperferritinemia: An updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *American Journal of Gastroenterology*, (sous presse).
2. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, et al. (2008) Iron-overload related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*; 358:221-30.
3. Altès Albert 1, Bach V, Ruiz A, Esteve A, Felez, J, Angel F, Remacha, Sardà MP, Baiget M ,(2009). Mutations in HAMP and HJV genes and their impact on expression of clinical hemochromatosis in a cohort of 100 Spanish patients homozygous for the C282Y mutation of HFE gene; 88(10):951-5.
4. NBardou-Jacquet E. (Rennes) (2024) Prise en charge de l'hémochromatose, recommandations européennes (EASL); P «31-39.
5. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle AM, *et al* (2015) Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* ; 62(3):682-9.
6. Bardou-Jacquet, E., et al. (2015). Hémochromatose génétique. *Journal of Hepatology*, 62, 682–689.
7. Brisso P, (2016) Hémochromatoses : un monde en pleine mutation” *Bull. Acad. – Natle Méd*, 200, no 2, 309-325.
8. Brissot P, Loréal O, Ropert M, Jouanolle A-M. (2015) L'hyperferritinémie: un signe fréquent, à gérer avec méthode. *Feuillets de Biologie.*;327:29-36.
9. Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. (2011). Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion.* ; 51(6):1331-8.
10. Brissot P, de Bels F. (2006) Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology AmSoc Hematol Educ Program*: 36-41. Brissot, P., Jouanolle, A. M., Le Lan, C., Loréal, O., Deugnier, Y., & David, V. (2005). Surcharges génétiques en fer non liées à HFE. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*, (Sous Presse).
11. Brissot, P. (2000). Génétique et physiopathologie de l'hémochromatose. *La Revue du Praticien*, 50(9), 972–976.
12. Bourel, M., & Simon, M. (1977). Physiopathologie et classification des hémochromatoses. *La Revue du Praticien*, 27(7), 339–350.
13. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. (2005) LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best practice & research Clinical haematology*. 18(2):277-87.

14. Camaschella C. (2005) Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106: 3710-7. 2.
15. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. (2000) The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet.* 25(1):14-5.
16. Cassidy LM, Martiniano R, Murphy EM, Teasdale M D, Mallory J, Hartwell B ,et al. (2016) Neolithic and Bronze Age migration to Ireland and establishment of the insular Atlantic genome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12; 113 (2):368-73.
17. Cezard C, Rabbind Singh A, Le Gac G, Gourlaouen I, Ferec C, Rochette J. (2013) Phenotypic expression of a novel C282Y/R226G compound heterozygous state in HFE hemochromatosis: Molecular dynamics and biochemical studies. *Blood cells, molecules & diseases.* Aug 14.
18. Chalès G, Guggenbuhl P, Anne-Marie Jouanolle, Olivier Loréal. (2010) Les gènes des hémochromatoses, *Revue du Rhumatisme Monographies* Volume 77, Issue 4, Pages 335-340 .
19. PE, Krayenbuehl PA. (2013). Increased height in HFE hemochromatosis. *N Engl J Med.* 22; 369(8):785-6.
20. Distant S, Robson KJ, Graham-Campbell J, Arnaiz-Villena A, Brissot P, Worwood
21. M. (2004). The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet.*; 115(4):269-79.
22. Djebili F, (2007). Hémochromatose, Mémoire (D.E.U.A) Faculté des sciences Université de JIJEL, 40 pages .
23. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. (2003). Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood.* Oct 1; 102(7):2670-7.
24. Feder JN, Gnirke A, Thomas W ,Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al.(2003) A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature genetics.* 13(4):399-408.
25. Fung, E., & Nemeth, E. (2013). Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica*, 98(11), 1667–1676.
26. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, (2022). Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 139(20):3018-29.
27. Guyader, D. (1999). Quantification de la surcharge en fer. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 6(5), 363-9.

28. HAS. (2005). French recommendations for management of HFE hemochromatosis. Haute Autorité de Santé; www.has-sante.fr.
29. Hermine O, Dine G, Genty V, Marquet LA, Fumagalli G, Tafflet M, et al. (2015). Eightypercent of French sport winners in Olympic, World and Europeans competitions have mutations in the hemochromatosis HFE gene. *Biochimie*. 28.
30. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. (2016) Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther*. 43(1):16-29.
31. Island ML, Jouanolle AM, Mosser A, Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. (2009). A new mutation in the hepcidin promoter impairs its BMP response and contributes to a severe phenotype in HFE related hemochromatosis. *Haematologica*; 94(5):720-4.
32. Le Lan, C., Mosser, A., Ropert, M., Detivaud, L., Loustaud-Ratti, V., Vital-Durand, D. et al. (2011). Sex and acquired cofactors determine phenotypes of ferroportin disease. *Gastroenterology*, 140(4), 1199–1207.e1–e2.
33. Loréal, O, Turlin, B., Pigeon, C., Moisan, A., Ropert, M., Morice, P., et al. (2002). Aceruloplasminemia: New clinical, pathophysiological and therapeutic insights. *Journal of Hepatology*, 36(6), 851–856.
34. McLaren CE, Emond MJ, Subramaniam VN, Phatak PD, JC, Adams PC, et al. (2015) Exome sequencing in HFE C282Y homozygous men with extreme phenotypes identifies a GNPAT variant associated with severe iron overload. *Hepatology*. Apr 23.
35. Miyajima H. Acerulo plasminemia. *Neuropathology*. 2015 Feb;35(1):83-90.
36. Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, et al. (2001) Autosomal- dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. ; 108 (4):619-23.
37. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. (2004) Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* ; 306 : 2090-3.
38. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, et al. (2001) A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nature genetics*. Jul; 28 (3): 213-4.
39. Olynyk JK, Ramm GA: (2022) Hemochromatosis. *N Engl J Med* 387(23):2159–2170.
40. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al. (2004) Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. Jan; 36(1):77-82.

41. Phatak, P. Brissot, P. Wurster, M., Adams, P. C., Bonkovsky, H. L., Gross, J., et al. (2010). A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*, 52(5), 1671–1679.
42. LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, (2019). Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 364:k5222.
43. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. (2016) best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 24 (4):479-95.
44. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. (2015) EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. Jul 8.
45. Ramos, E., Ruchala, P., Goodnough, J. B., Kautz, L., Preza, G. C., Nemeth, E., et al. (2012). Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood*, 120(18), 3829–3836.
46. Rochette, J., Le Gac, G., Lassoued, K. et al. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Hum Genet* 128, 233–248 (2010).
47. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. (2003) Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. ; 33(1):21-2.
48. Sandhu K, Flintoff K, Chatfield MD, Dixon JL, Ramm LE, Ramm GA, et al. (2018). Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood*. 5; 132 (1):101-10.
49. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R, Gallati S, Osterreicher C, et al. (2014) Evaluation of genome-wide loci of iron metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Hum Mol Genet*. , 15; 23(14):3883-90.
50. Sogni P, Buffet C. (2013) Clinical evaluation of a hyperferritinemia]. *Presse Med.*, 42 (4 Pt1): 405-10.
51. Suzuki, Y., Yoshida, K., Aburakawa, Y., Kuroda, K., Kimura, T., Terada, T., et al. (2013). Effectiveness of oral iron chelator treatment with deferasirox in an aceruloplasminemia patient with a novel ceruloplasmin gene mutation. *Internal Medicine*, 52(13), 1527–1530.
52. Unal, S., Piperno, A., & Gumruk, F. (2015). Iron chelation with deferasirox in a patient with de-novo ferroportin mutation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, 1–3.
53. Vilatte L et Vaulont S. (2006) Prévenir et guérir les surcharges en fer, les espoirs de l'hepcidine, *Med Sci (Paris)* ; 22 : 696–698