



UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2021

THÈSE N° :174

Hémochromatoses : Aspects Hématologiques

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:/...../2021

PAR

Mme Mouna GHAILAN

Née le 30 Mai 1994 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

MOTS CLÉS : Gène HFE, Hépcidine, Coefficient de saturation de la Transferrine, Rhéologie sanguine, Don de sang.

MEMBRES DE JURY

Mme. Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

M. Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

M. Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie-Chimie

M. Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <u>Directeur du CHUIS</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <u>Inspecteur du SSM</u>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie - Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUIJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibteissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

**2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS
SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



À mes très chers parents : Mehdi Ghailan & Ihsan El Khatib

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance et mon profond amour.

Merci pour avoir toujours cru en moi, merci pour avoir toujours été là pour moi,

Merci pour votre soutien inlassable et vos encouragements qui m'ont permis de surmonter tous les obstacles,

Merci pour votre amour inconditionnel qui m'as permis d'avancer à mon propre rythme,

Merci pour la stabilité que vous m'avez fournie, qui m'as permis de braver ces années tumultueuses, et d'affronter toutes les difficultés de la vie, sachant que vous êtes derrière moi.

Je suis reconnaissante pour la vie que vous m'avez offerte, et vous remercie pour les sacrifices innombrables que vous avez consentis pour mon bien être et mon instruction. J'espère un jour pouvoir rendre une fraction de vos faveurs.

Vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de ma vie

Vous êtes mon refuge à chaque moment de doute et de peur, me prodiguant conseil et paix.

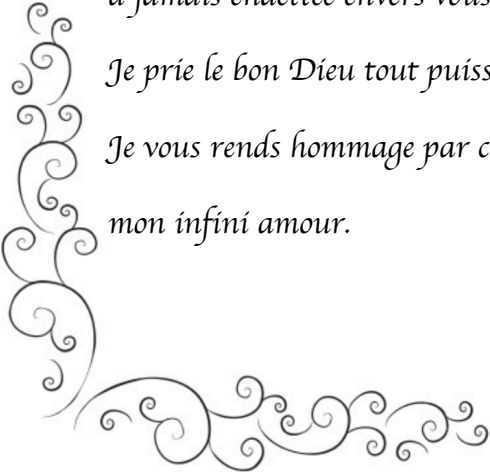
Merci pour les rires que vous m'offrez, pour mes chagrins que vous avez transformés en sourires durant mon parcours,

Sans votre soutien, je n'aurai pas été capable d'accomplir toutes ces années de labeur, je suis à jamais endettée envers vous

Je prie le bon Dieu tout puissant pour vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Je vous aime





À mon très cher Mari, Omar

*Mon rocher, mon abri,
Mon phare dans la nuit,
Mon complice à travers la vie,*

Tu as su comment tracer ton chemin dans ma vie, et très rapidement tu en es devenu le centre.

Tu as changé le courant de ma vie. C'est avec toi j'ai ouvert les yeux sur le monde, que j'ai grandi, tu as été présent et co-auteur de chacun de mes pas, tu m'as accompagné à travers les hauts et les bas de ce voyage, m'encourageant et me réconfortant.

Merci d'avoir été là pour moi pendant toutes ces années, pour avoir toujours cru en moi, Et pour tes conseils qui me sont d'une incomparable valeur.

Tu m'aidais à préparer et à étudier quand je me lassais, Merci pour toutes les heures passées à m'expliquer les cours et à m'animer pour aller de l'avant.

Merci pour ta présence réconfortante, sur laquelle je compte pour oublier mes maux.

Merci pour avoir toujours gardé mes pieds sur terre.

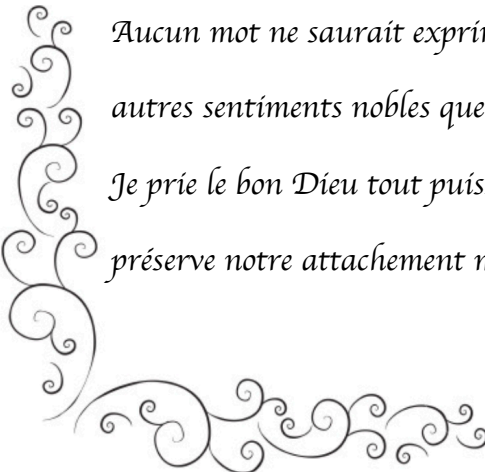
Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour ton amour, ton soutien et tes encouragements, qui ont toujours été pour moi d'une extrême importance.

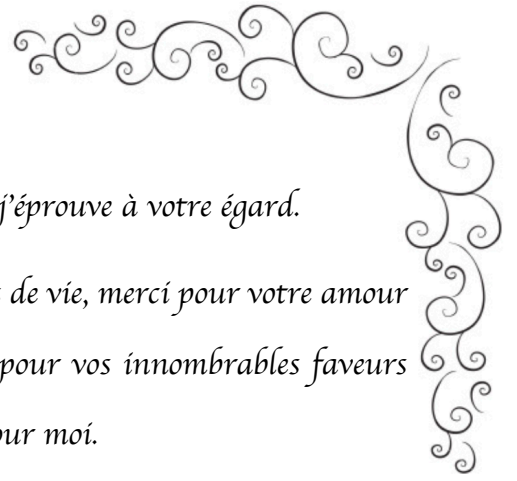
Merci d'être le pilier indispensable à ma vie dont la présence me rassure tellement.

Aucun mot ne saurait exprimer tout l'amour, le profond attachement, le respect, et tous les autres sentiments nobles que j'éprouve pour toi.

Je prie le bon Dieu tout puissant pour qu'il bénisse notre union, nous protège de tout mal, préserve notre attachement mutuel et nous procure santé et bonheur.

Je t'aime





À mes très chères sœurs Laïla & Saloua,

Je ne saurais trouver les mots pour exprimer la gratitude que j'éprouve à votre égard.

Merci pour votre soutien sans faille durant toutes mes années de vie, merci pour votre amour inconditionnel, merci pour vos conseils les plus sages, merci pour vos innombrables faveurs dont je suis bien consciente, vous savez ce que vous comptez pour moi.

À mes très chers beaux-frères : Ahmed Haidour & Mehdi Raïssouni

Merci pour vos encouragements, pour votre générosité, pour votre bonté et votre agréabilité.

À mes très chers neveux

Mohamed, thank you for making my life full of laughter, deep discussions, growth, and ingenious ideas. Thank you for making me feel like I always have someone to count on. You've come a long way and I'm very proud of you, little brother.

Zainab, our artist and my dearest friend, thank you for the times you've spent helping me study when I was too tired, thank you for your friendship, your kindness, for all your help, and thank you for being the interesting, deep, & pleasant person that you are.

Watching you grow into the people you are today has been the most fascinating. I'm honored to have been part of your lives and your presence in mine is the most valuable.

Et à mes très chers petits neveux :

Kenza, tu es une source d'inspiration, ton enthousiasme, ton optimisme et ta tendresse sont incomparables, merci pour ta bonne humeur contagieuse et pour ta personnalité chaleureuse, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Amina & Ali En vous je perçois tout ce qui est beau dans la vie. La compagnie de vos esprits doux et innocents m'a aidé à me recharger pendant ces longues années de labeur.

Vous formez un orchestre de personnalités captivantes et complémentaires, vous regarder croître et mûrir a été le plus fascinant. Je suis honorée d'avoir fait partie de votre vie, et votre présence dans la mienne est la plus précieuse. Je vous souhaite un avenir brillant.



À mes très chers beaux-parents : Boutaina Belqat & Abdelouahid Chaoui El Kaïd

Vous êtes une inspiration pour moi. Aucun langage ne saurait exprimer mon affection, mon admiration, et mon respect envers vous, ainsi que ma considération pour votre soutien et vos encouragements durant toutes ces années. Merci pour m'avoir accueilli à bras ouverts, Merci pour m'avoir toujours fait sentir chez moi, et de toujours me traiter comme votre propre fille. Merci pour avoir toujours été là pour moi pendant mes moments les plus difficiles. Merci pour votre bienveillance et pour tous les merveilleux moments passés et à venir Insha'allah.

À ma très chère Grand-Mère Ma'Kenza

*إلى جدتي الحنون كنزة مدينة، انك تزينين حياتي بلطافتك ووداعتك وقلبك اللين .
لك جزيل الشكر على دعواتك وتشجيعاتك خلال كل هاته السنوات، أعطيتني القوة لكي أمضي إلى
الأمام لما كنت أوشك على الاستسلام، أسأل الله أن يجازيك خير جزاء، ويرزقك الصحة والعافية والهناء.*

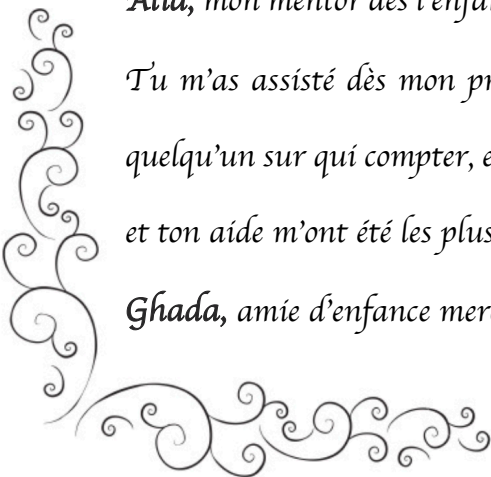
À ma très chère famille, à mes tantes et oncles, cousins et cousines

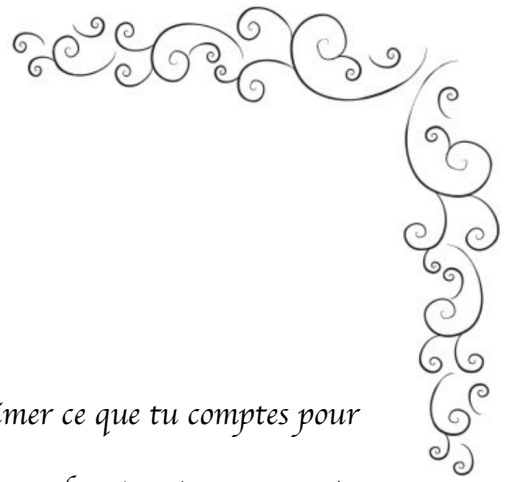
Je tiens à vous remercier pour votre bonté de cœur, pour vos prières, votre soutien, votre bienveillance, pour tous vos encouragements, et votre préoccupation pour moi, je me considère chanceuse d'avoir une telle famille. Voulez-vous trouver ici l'expression de toute ma considération et mon affection.

Alia, mon mentor dès l'enfance et mon repère de sécurité durant toutes mes années à Rabat.

Tu m'as assisté dès mon premier jour sur cette ville et j'étais sereine sachant que j'avais quelqu'un sur qui compter, et qui m'accueillera quand les choses tournent mal. Ton soutien et ton aide m'ont été les plus précieux et réconfortants, je vous remercie à toi & à Yasser.

Ghada, amie d'enfance merci pour tes encouragements. Je te souhaite un avenir brillant.





À mes très chères amies

Yusra Benali, ma sœur de cœur, pas besoin de mots pour exprimer ce que tu comptes pour moi, Merci pour ta présence constante, ton aide et tes encouragements depuis qu'on se connaît, merci pour les bons moments passés et à venir Insha'allah.

Nora Nathalie Eloufir, merci pour tous tes encouragements et tes conseils si pondérés, merci pour ta présence dans ma vie, merci pour les longues conversations les plus intéressantes. Je suis chanceuse de t'avoir comme amie.

Imane Houdass, tu m'as été d'une aide infinie et d'une importance incommensurable durant toutes mes années à la fac, merci pour avoir été à mes côtés pendant toutes ces années, merci pour ta bonté, ton aide et ton agréable compagnie.

Nada Baabouchi, Imane Hamdaoui, Bouchra Taleb, Noor Fettahi, Salima Bary, et à toutes les amies que j'ai involontairement omît de citer...

Merci pour tous les bons moments passés ensemble, merci pour vos encouragements et votre bienveillance. Je vous dédie ce travail en témoin de ma reconnaissance pour votre soutien et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.





Remerciements



*A notre Maître et présidente de thèse,
Madame Souad BENKIRANE,
Professeur d'Hématologie Biologique*

Nous vous remercions vivement pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre Jury de thèse.

Nous sommes très touchés par la gentillesse et la bonté avec laquelle vous nous avez accueillis.

Votre compétence, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles font de vous un maître respecté et estimé par toute une génération d'étudiants.

Nous vous prions d'accepter dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.



A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Azlarab Masrar

Professeur d'hématologie Biologique

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous nous avez accueilli.

Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction bienveillante.

Nous vous remercions chaleureusement de la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant ce travail.

Votre amabilité, votre compétence, et vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect, et nous serviront d'exemple pour toute notre vie.

Nous voudrions être digne de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.



A notre Maître et juge de thèse

Monsieur Anass JEALDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Nous vous remercions sincèrement pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie du jury de la présente thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la considération et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueilli.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de nos vifs remerciements et notre profond respect.



A notre Maître et juge de thèse

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie-Chimie

*Nous vous remercions vivement pour l'amabilité et la considération
avec laquelle vous nous avez accueilli.*

*Nous sommes extrêmement honorés de vous avoir en tant que juré de
cette thèse.*

*Permettez-moi, cher Maître, de vous témoigner l'expression de nos
sentiments les plus sincères.*



*Liste
des
abréviations*

Abréviations

ACCP	Anticorps Anti-Peptides Cycliques
ALAT	Alanine Aminotransférase
ASAT	Aspartate Aminotransférase
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CDC	Centers For Disease Control And Prevention
CGR	Concentré Globulaires
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CMH	Complexe Majeur D'histocompatibilité
CST	Coefficient De Saturation De Transferrine
Dcytb	Duodenal Cytochrome B
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinases
FDA	Food And Drug Administration
FNLT	Fer Non Lié À La Transferrine
FPN	Ferroportine
FS	Ferritine Sérique
Ft	Ferritine
GH	Growth Hormone
GR	Globule Rouge
Hb	Hémoglobine

HC	Hémochromatose
HCP 1	Heme Carrier Protein 1
HFE	High Fe
HH	Hémochromatose Hériditaire
HJV	Hémojuvéline
HSD	L'hépatosidérose Dismétabolique
Htly	Virus Humain T-Lymphotrope
IL	Interleukine
IPP	Inhibiteurs De La Pompe A Proton
IRE	Iron Responsive Element
IRE	Iron-Response Élément
IRM	Imagerie Par Résonance Magnétique
IRP	<i>Iron Regulatory Protein</i>
JAK	Janus Kinase
NFS	Numération Formule Sanguine
NTBI	Non-Transferrin Bound Iron
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man (Base de données de l'Héritage mendélien chez l'humain)
OMS	Organisation Mondiale De La Santé
PCSK	Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine
PRP	Plasma Riche En Plaquettes
PS	Protéines De Phosphatidylsérine

QVLS	<i>Qualité De Vie</i> liée A La Santé
RES	Système Réticulo-Endothélial
RTf 1/2	Récepteurs De La Transferrine 1/2
SLC	Solute Carrier Family
SMAD	Small Mothers Against Decapentaplegic
STAT	Signal Transducer And Activator Of Transcription
Steap 2/3	Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of The Prostate
Tf	Transferrine
TGF	Transforming Growth Factor
TS	Saturation De La Transferrine
VHB	Hépatite B
VHC	L' <i>hépatite C</i>
VIH	Virus De L'immunodéficience Humaine



*Liste
des
illustrations*

Liste des illustrations

- Figure 1:** Absorption digestive du fer : captation, transfert et libération. 10
- Figure 2 :** Schéma du métabolisme du fer. 14
- Figure 3 :** Représentation du cycle Haber-Weiss. Au départ, le fer ferrique réagit avec le superoxyde (O_2^-), ce qui entraîne la formation d'oxygène et de fer ferrique. Le fer ferrique peut ensuite réagir avec le peroxyde d'hydrogène en formant des radicaux hydroxyle, du peroxyde d'hydrogène et du fer ferrique. 61
- Figure 4 :** Transfert de fer hémique (aliments d'origine animale) et de fer non hémique (aliments végétaux) à travers la muqueuse intestinale dans le sang 67

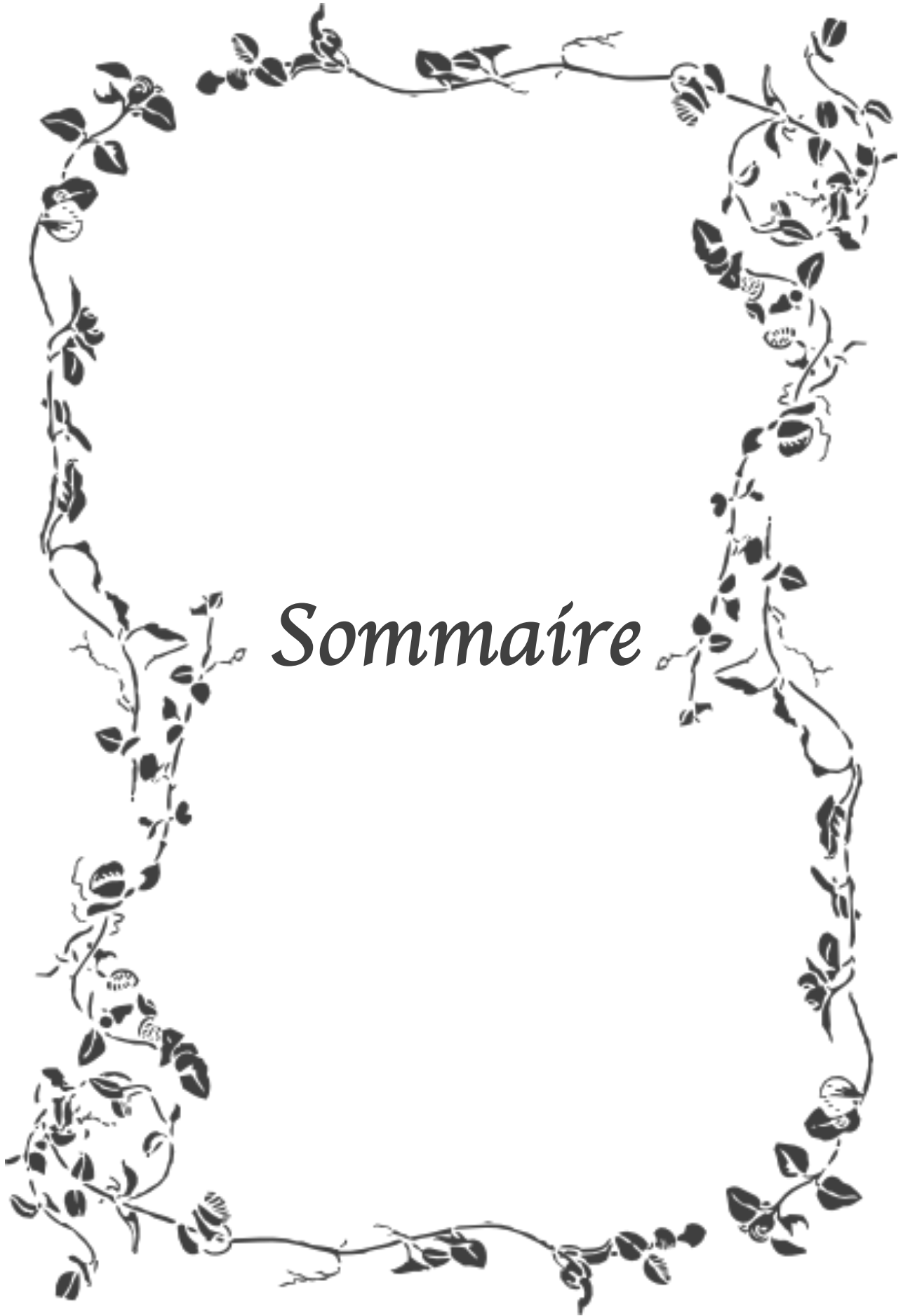


*Liste
des
tableaux*

Liste des tableaux

Tableau 1. Hémochromatoses Génétiques (46).....29

Tableau 2 . Bénéfices attendus des saignées d'après L'Association Américaine pour
l'Etude des Maladies du Foie (AASLD : American Association for the Study
of Liver Diseases) (75).....49



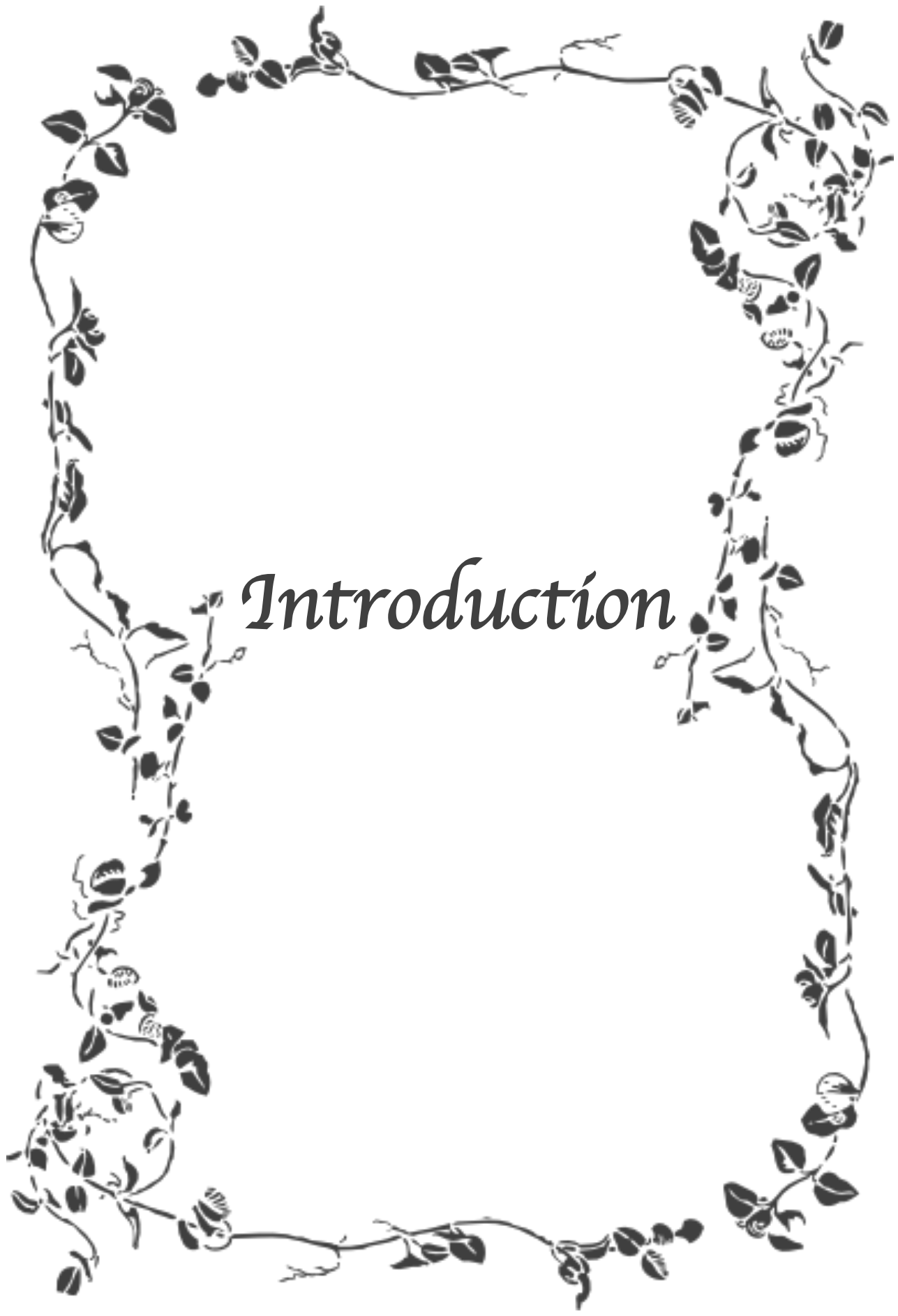
Sommaire

Sommaire

Introduction	1
Histoire	4
A. L'âge de pierre	4
B. L'hypothèse de Viking.....	5
C. Les temps modernes	5
Le Fer	7
A. Métabolisme du fer :	8
1. Absorption au pôle apical de l'entérocyte :	8
2. Transfert du fer vers le plasma au pôle baso-latéral.....	9
3. Transport sanguin et captation par les cellules périphériques	10
4. L'adressage du fer vers la mitochondrie.....	12
5. Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique	12
6. Régulation de l'absorption intestinale de fer	13
B. Protéines impliquées au Métabolisme du fer	15
Hémochromatose	20
A. Types d'hémochromatose :	20
1. Les principaux types d'hémochromatoses génétiques :	20
1.1. Hémochromatose héréditaire avec mutation HFE: (TYPE 1, HFE1, OMIM 235.200).....	21
1.2. Hémochromatose juvénile (TYPE 2, HFE2, OMIM 602.390).....	21
1.3. Mutation du récepteur de la transferrine (TYPE 3, TFR, OMIM 604.250).....	21
1.4. Mutation de la ferroportine (TYPE 4, HFE4, OMIM 606.069).....	21
1.5. Hémochromatose africaine (OMIM 601.195)	21
1.6. Hémochromatose néonatale (OMIM 231.100)	22
2. Gènes mis en œuvre dans la manifestation héréditaire de l'hémochromatose.....	22
B. Physiopathologie	23
1. Hémochromatoses avec surcharge en fer due à un afflux accru de fer cellulaire lié à une privation en hépcidine :	23
1.1. L'hémochromatose HFE :.....	24
1.2. Conséquences physiopathologiques de la privation cellulaire d'hépcidine	24
2. Hémochromatoses avec surcharge en fer due à une diminution de l'efflux de fer cellulaire liée à une carence en ferroportine.....	26

C.	Aspects Génétiques	28
D.	Clinique : Hémochromatose classique type HFE.....	31
1.	Stades de sévérité de l'hémochromatose :	31
2.	Expression clinique.....	33
2.1.	Atteinte hépatique :	33
2.2.	Atteintes extrahépatiques :	35
3.	Liste des symptômes cliniques et manifestations physiques chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire (74):	39
4.	Hémochromatose HFE et sexe :	40
5.	Qualité de vie :	40
E.	Diagnostic, dépistage et prévention	42
1.	Caractéristiques cliniques :	42
2.	Les signes biologiques :	42
3.	L'imagerie :	43
4.	Biopsie du foie :	44
5.	Confirmation de la surcharge génétique en fer.....	44
6.	Identifier l'étiologie de la surcharge génétique :	45
6.1.	Le fer (et la saturation) sont élevés: (> 45 % mais le plus souvent > 60 % et plus) : 45	
6.2.	Le fer (et la saturation) sont normaux ou bas :	46
	L'identification de la cause génétique de la maladie par tests génétiques pour les mutations	46
7.	Bilan lésionnel :	47
F.	Traitement :	48
1.	Moyens Thérapeutiques.....	48
1.1.	Phlébotomie	48
1.2.	Érythrophérèse	50
1.3.	Traitement par chélation du fer.....	50
1.4.	Transplantation de foie	50
1.5.	Les thérapies à l'hépcidine	51
1.6.	Régime alimentaire.	51
1.7.	Adjuvants en cours d'étude :	53
2.	Stratégie Thérapeutique	53
2.1.	Bilan initial des complications.....	53
2.2.	Traitement d'induction.....	54
2.3.	Traitement d'entretien.....	54

2.4. Hygiène de vie:	55
2.5. Traitement des complications	56
3. Résultats du traitement	57
Aspects hématologiques	59
A. Rhéologie sanguine dans l'hémochromatose (Particularités hémodynamiques de l'hémochromatose) :.....	59
B. Production de radicaux libres dans l'hémochromatose :	60
C. Mécanismes envisageables de modification de la rhéologie sanguine dans l'hémochromatose.....	62
D. Influence du stress oxydatif et de la surcharge en fer sur le flux sanguin.....	63
E. Influence du stress oxydatif et de la surcharge en fer sur les Globules Rouges	64
F. Qualité des plaquettes dans l'hémochromatose héréditaire :	65
G. Numération des Globules Blancs dans l'hémochromatose :	65
H. L'hémochromatose héréditaire se reflète dans la composition isotopique du fer dans le sang	67
Éligibilité au don de sang	71
A. Préoccupations concernant le don de patients atteints d'Hémochromatose :.....	71
1. Infection.....	71
2. Excès de fer non lié à la transferrine FNLT (NTBI = non transferrin-bound iron)..	72
3. Considérations éthiques	73
B. Preuves concernant la sécurité	74
1. Sécurité biophysique et biochimique.....	74
2. Risque infectieux	75
C. Les directives de la FDA.....	78
D. Expérience clinique en matière d' Hémochromatose.....	78
E. La sécurité du don de sang thérapeutique chez les patients dont l'Hb est inférieur aux normes	80
Conclusion	82
Résumé :	85
Références	89



Introduction

Introduction

Le fer est un microélément essentiel, d'une importance capitale pour les cellules et les organismes, impliqué dans des processus fondamentaux. En raison de ses propriétés électrochimiques uniques basées sur la réaction d'oxydoréduction entre une forme ferrique et ferreuse, le fer est un cofacteur actif d'oxydoréduction idéal pour de nombreux processus biologiques. Toutefois, cette même propriété a jeté les bases de sa toxicité : dans un environnement d'aérobie, s'il n'est pas lié par des transporteurs sériques et des protéines de stockage spécifiques, tels que la transferrine sérique (Tf) et la ferritine cellulaire (Ft), le fer peut interagir librement avec les structures vasculaires, cellulaires et sous-cellulaires et favoriser les dommages oxydatifs. L'anomalie la plus importante résultant d'une carence en fer est l'anémie. Inversement, l'hémochromatose, une maladie pas si rare, est causée par une surcharge en fer . Les troubles liés à la surcharge en fer englobent un large spectre de pathologies d'origine héréditaire, acquise ou mixte.

L'hémochromatose (précisée parfois en génétique ou primitive) est le trouble génétique récessif autosomique le plus courant en Europe, et la cause la plus fréquente de surcharge en fer sévère. C'est une maladie dans laquelle l'absorption du fer alimentaire dépasse les besoins, due à une diminution de la concentration de l'hépcidine, (une hormone régulatrice du fer), ou une réduction de la liaison hépcidine-ferroportine. L'hépcidine régule l'activité de la ferroportine, qui est la seule cellule identifiée exportatrice de fer. La forme d'hémochromatose la plus courante est due aux mutations homozygotes (spécifiquement, la mutation C282Y) dans HFE. Sans traitement, elle évolue insidieusement et peut entraîner une surcharge en fer progressive et une toxicité hépatique.

Dans ce travail, nous passerons en revue tout d'abord le *métabolisme de fer*, avant d'aborder les hémochromatoses ou nous allons détailler la physiopathologie, la clinique, le diagnostic, et la prise en charge. Après on se focalisera sur les aspects hématologiques de l'hémochromatose, et éventuellement la possibilité d'utiliser le sang extrait des phlébotomies à des fins transfusionnelles.



Histoire

Histoire

A. L'âge de pierre

On pense que le régime alimentaire et l'environnement ont eu une grande influence sur la mutation des gènes liés à la surcharge en fer. À partir de l'ère mésolithique, les communautés de personnes vivaient dans un environnement assez ensoleillé, chaud et au climat sec comme au Moyen-Orient. La plupart des humains qui vivaient à cette époque étaient des chasseurs et leur régime alimentaire se composait en grande partie de gibier, de poisson et de plantes sauvages. Les archéologues qui étudient la plaque dentaire ont trouvé des traces de tubercules, de noix, de plantains, d'herbes et d'autres aliments riches en fer. Au fil des générations, le corps humain s'est adapté à un régime alimentaire riche en fer (1)

Au Néolithique, on pense que des changements importants se sont produits à la fois dans l'environnement et dans l'alimentation. Certaines communautés de butineurs ont migré vers le nord, ce qui a entraîné des changements dans le mode de vie et l'environnement, avec une baisse des températures et un changement du paysage auxquels les butineurs devaient alors s'adapter. Au fur et à mesure que les gens ont commencé à développer et à perfectionner leurs outils, ils ont appris de nouvelles façons de produire des aliments, et l'agriculture s'est aussi lentement développée. Ces changements auraient entraîné un stress important pour l'organisme et une diminution de la consommation d'aliments riches en fer. Cette transition est un facteur clé dans la mutation des gènes, en particulier ceux qui régulent l'absorption du fer alimentaire. Le fer, qui constitue 70 % de la composition des globules rouges, est un micronutriment essentiel pour une thermorégulation efficace dans l'organisme (2). Une carence en fer entraînera une baisse de la température centrale. Dans les environnements froids et humides du nord de l'Europe, un apport supplémentaire en fer provenant de l'alimentation était nécessaire pour maintenir la régulation de la température, cependant, sans un apport suffisant en fer, le corps humain aurait commencé à stocker le fer à des taux plus élevés que la normale. En théorie, les pressions causées par la migration vers le nord auraient sélectionné une mutation génétique favorisant une plus grande absorption et un meilleur stockage du fer (3).

B. L'hypothèse de Viking

Les études et enquêtes menées pour déterminer les fréquences de l'hémochromatose permettent d'expliquer comment la mutation a migré autour du globe. En théorie, la maladie a d'abord évolué à partir des voyageurs qui migraient du nord. Les études montrent un schéma de distribution particulier avec de grands groupes et des fréquences de mutations génétiques le long des côtes d'Europe occidentale, ce qui a conduit à l'élaboration de l'"hypothèse de Viking"(4). Les emplacements des groupes et les schémas cartographiés de cette mutation sont étroitement liés aux emplacements des établissements vikings en Europe établis vers 700 à 1100 après J.-C. Les Vikings venaient à l'origine de Norvège, de Suède et du Danemark. Les navires vikings se sont frayé un chemin le long des côtes européennes à la recherche de commerce, de richesses et de terres. Des études génétiques suggèrent que les fréquences extrêmement élevées dans certains pays européens sont le résultat de migrations de Vikings et plus tard de Normands, ce qui indique un lien génétique entre l'hémochromatose héréditaire et l'ascendance viking(5).

C. Les temps modernes

En 1865, Armand Trousseau (un interniste français) a été l'un des premiers à décrire les nombreux symptômes d'un patient diabétique souffrant d'une cirrhose du foie et ayant une peau bronzée. Le terme d'hémochromatose a été utilisé pour la première fois par le pathologiste allemand Friedrich Daniel von Recklinghausen en 1889 lorsqu'il a décrit une accumulation de fer dans les tissus corporels (6). En 1935, J.H. Sheldon, un médecin britannique, a décrit pour la première fois le lien avec le métabolisme du fer tout en démontrant son caractère héréditaire(6).

En 1996, Felder et ses collègues ont identifié le gène de l'hémochromatose, le gène HFE. Felder a découvert que le gène HFE présentait deux mutations principales, C282Y et H63D, qui étaient la cause principale de l'hémochromatose héréditaire (7) L'année suivante, le CDC et l'Institut national de recherche sur le génome humain ont parrainé un examen de l'hémochromatose suite à la découverte du gène HFE, ce qui a permis d'aboutir aux dépistages et aux estimations de population qui sont encore utilisés aujourd'hui (8).



Le Fer

Le Fer

Le fer est le deuxième métal le plus abondant sur terre, comprenant environ 5% de la croûte terrestre. Son importance pour l'homme est primordiale, car il s'agit d'un micronutriment vital pour l'existence humaine. Étant un métal de transition du bloc D, il alterne entre divers états d'oxydation, ce qui lui permet de participer au transfert d'électrons et de se lier également à plusieurs ligands biologiques. Les deux états de fer les plus courants sont le Fer ferreux divalent (Fe^{2+}) et le Fer ferrique trivalent (Fe^{3+}). Dans le corps humain, le fer est nécessaire en tant que cofacteur pour de nombreuses hémoprotéines et protéines contenant du fer non héminique. Les hémoprotéines comprennent l'hémoglobine et la myoglobine qui sont responsables de la liaison et du transport de l'oxygène, les enzymes catalase et peroxydase qui participent au métabolisme de l'oxygène, et les cytochromes, qui sont impliqués dans le transport d'électrons et la respiration mitochondriale. Les protéines ne contenant pas de fer ont également des fonctions cruciales, car elles sont utilisées dans la synthèse d'ADN, la prolifération et la différenciation cellulaire, la régulation des gènes, le métabolisme des médicaments et la synthèse des stéroïdes.

La quantité totale de fer chez un homme de 70 kg est d'environ 3 500 à 4 000 mg, ce qui correspond à une concentration moyenne de 50 à 60 mg de fer par kg de poids corporel. La grande majorité (2300 mg, 65%) de fer dans le corps se trouve dans l'hémoglobine des érythrocytes (Il y a environ un milliard d'atomes de fer dans chaque érythrocyte.). Environ un dixième du fer total (350 mg) est présent dans la myoglobine des muscles et des enzymes et des cytochromes d'autres tissus. Le reste, environ 1000 mg sont stockés dans les hépatocytes sous forme de ferritine, tandis que 150 mg de fer se trouvent dans l'os. 500 mg se trouvent dans les macrophages du système réticulo-endothélial (RES), et environ 200 –1 000 mg sont stockés dans la moelle.

Deux formes de fer sont apportées par l'alimentation :

- Le fer héminique d'origine animale, se présente sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) lié à l'hémoglobine et à la myoglobine.
- Le fer non héminique, dont l'absorption est limitée il est d'origine végétale, il est en état ferrique (Fe^{3+}).

Le foie joue un rôle important dans l'homéostasie du fer, car il n'est pas seulement le site principal de stockage du fer, mais il produit également une hormone régulatrice qui contrôle le transport du fer, l'hépcidine. Pour le stockage du fer, le foie peut absorber les quantités de fer circulant qui dépassent la capacité de liaison de la transferrine plasmatique. Les macrophages englobent les globules rouges sénescents et recyclent le fer de l'hémoglobine.

Le métabolisme du fer est l'un des processus les plus complexes impliquant de nombreux organes et tissus, dont l'interaction est essentielle à l'homéostasie du fer. Il n'existe aucun mécanisme actif d'excrétion du fer. Par conséquent, la quantité de fer absorbée par l'intestin est étroitement contrôlée pour équilibrer les pertes quotidiennes. La moelle osseuse est le principal consommateur de fer dans le corps, étant le site de l'érythropoïèse, tandis que le système réticulo-endothélial est responsable du recyclage du fer par phagocytose érythrocytaire. Le foie a d'importantes fonctions de synthèse, de stockage et de régulation dans l'homéostasie du fer. Parmi les nombreuses protéines impliquées dans le métabolisme du fer, l'hépcidine est une hormone peptidique dérivée du foie, qui est le maître régulateur du métabolisme du fer. Cette hormone agit dans de nombreux tissus cibles et régule les niveaux systémiques de fer par un mécanisme de rétroaction négative. En plus du contrôle systémique, des mécanismes d'équilibre du fer existent également au niveau cellulaire et incluent l'interaction entre les protéines régulatrices du fer et les éléments sensibles au fer. Les maladies génétiques et acquises des tissus impliqués dans le métabolisme du fer provoquent une dérégulation du cycle du fer. Par conséquent, une carence ou un excès de fer peuvent résulter, en effets néfastes sur l'organisme.

A. Métabolisme du fer :

Seule une faible fraction (10-20 %) du fer ingéré est absorbée par l'intestin grêle, principalement dans le duodénum proximal. Elle se fait au niveau des entérocytes matures présents au sommet des villosités duodénales en 3 étapes : captation du fer de la lumière intestinale au pôle apical de la cellule, puis transfert intracellulaire vers la base de la cellule, et libération dans le secteur sanguin par franchissement du pôle basal.

1. Absorption au pôle apical de l'entérocyte :

Le fer hémique serait capté par le récepteur de l'hème HCP1 (Heme Carrier Protein 1), une fois dans l'entérocyte, le fer est libéré de son noyau hème par une hème oxygénase.

La captation du fer non hémérique fait intervenir la ferriréductase, Dcytb (Duodenal cytochrome b) qui réduit le fer ferrique alimentaire Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} , avant son absorption par les transporteurs de fer, principalement DMT1 (9). Cette absorption est facilitée par le microenvironnement acide et le gradient H⁺ généré par l'échangeur Na⁺/H⁺ de la bordure en brosse.

Notamment, deux protéines insérées dans la membrane apicale de l'entérocyte contrôlent cette absorption : la DMT1 (divalent metal transporter 1), et HFE (protéine dont le gène muté induit une hémochromatose type HFE) liée à la $\beta 2$ microglobuline.

Le Fe^{2+} pénètre dans la cellule grâce à un transporteur transmembranaire de cations divalents : le DMT1 (divalent metal transporter 1). Les entérocytes sécrètent une forme spécifique de transferrine (Tf), qui se lie au Fe^{2+} dans la lumière. Le complexe Fe^{2+} -Tf se lie ensuite à un TfR1 de la membrane externe et est absorbé par la cellule par endocytose (par le biais du récepteur).

2. Transfert du fer vers le plasma au pôle baso-latéral

Une fois que le fer est entré dans l'entérocyte, il forme un premier stock dynamique. Selon les besoins de l'organisme, soit il est retenu (lorsque le statut en fer est correct) sous forme de Ferritine, puis éliminé à la mort de l'entérocyte (desquamation cellulaire), soit il est libéré à la face basale de ces cellules, vers la circulation sanguine.

Le fer destiné à être libéré par l'entérocyte est pris en charge par le transporteur Ferroportine (l'unique protéine d'export de fer découverte à ce jour) sous sa forme ionique ferreuse Fe^{2+} , qui lui fait franchir le pôle basal. Il est immédiatement oxydé par l'héphaestine (ferrioxydase synthétisée par le foie) et qui le transforme dans sa forme ferrique Fe^{3+} au niveau de la membrane basale de l'entérocyte pour pouvoir s'associer à la transferrine circulante (10). La sortie du fer de l'entérocyte est contrôlée par une hormone synthétisée par le foie, l'hepcidine, qui bloque et dégrade la ferroportine.

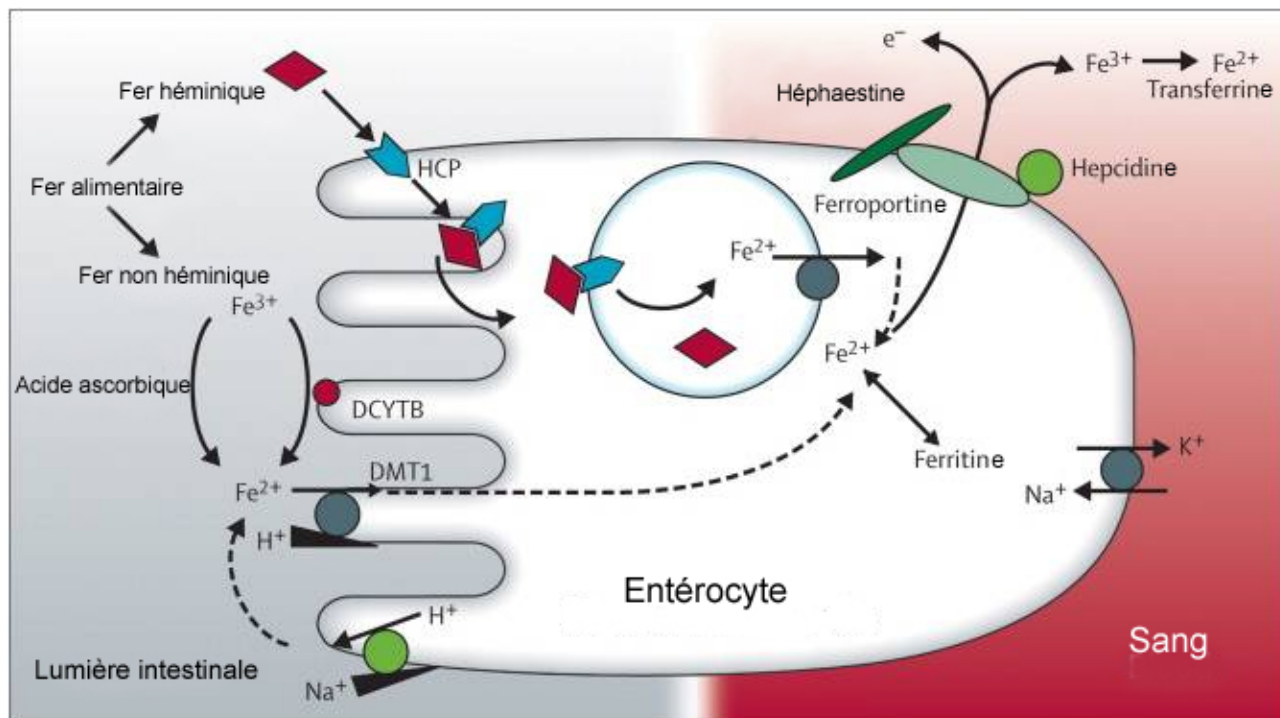


Figure 1: Absorption digestive du fer : captation, transfert et libération.

Le transporteur de métaux DMT1 absorbe le fer ferreux, réduit par DCYTB, du côté luminal de l'entérocyte. Le fer non utilisé à l'intérieur de la cellule est soit stocké dans la ferritine (FT), soit exporté vers la transferrine circulante (TF) par la ferroportine (FPN), après que le fer ferreux a été oxydé en fer ferrique par l'héphaestine (HEPH). L'hème, après être entré dans la cellule par un mécanisme inconnu, est converti en fer par l'hème oxygénase.

3. Transport sanguin et captation par les cellules périphériques

Une molécule de transferrine est capable de lier deux ions ferriques. La capacité totale de fixation du fer par la transferrine correspond à environ 3 fois la quantité de fer circulant, ce qui correspond à une saturation de la transferrine de 33 %. Un litre de sang contient environ 500 mg de fer.

Le fer lié à la transferrine est acheminé aux diverses cellules de l'organisme. Il est capté par le récepteur 1 de la transferrine Rtf1, une protéine transmembranaire (10). Puis le complexe transferrine – fer – récepteur 1 de la transferrine est internalisé par endocytose. Le fer est alors libéré et réduit par la protéine réductase STEAP3 (six-transmembrane epithelial antigen of the

prostate 3) et passe dans le cytoplasme grâce au transporteur divalent (DMT1) situé dans la membrane endosomale. L'apotransferrine est alors remise en circulation, prête à fixer deux nouveaux atomes de fer, pour un nouveau cycle d'endocytose. Une seule molécule de transferrine est capable de faire des milliers de voyages. Le cycle complet dure entre 4 et 15 minutes(11).

La réserve de fer dans l'organisme est comprise entre 0 et 1 g de fer, essentiellement dans le foie, la moelle osseuse et la rate. Le fer étant toxique du fait de sa capacité à former des dérivés actifs de l'oxygène, il est stocké sous forme de ferritine et de façon plus accessoire, sous forme d'hémosidérine, forme dégradée de ferritine dans les lysosomes.

Captation par les cellules périphériques :

La fixation du complexe constitué par une molécule de Tf associée à deux atomes de fer [$\text{Fe}^{3+}_2\text{-Tf}$] sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. La maturation de l'endosome va permettre le recrutement d'une pompe à protons entraînant une acidification progressive qui permet la libération de l'atome de fer de sa liaison à la transferrine (par neutralisation de l'ion bicarbonate), et l'acquisition d'une métallo-réductase de la famille STEAP qui va faciliter la réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} . Des cellules érythroïdes de souris déficitaires en Steap3 ont un cycle de captation du fer déficitaire, entraînant une anémie microcytaire hypochrome, suggérant que cette réductase est majoritaire dans l'érythrocyte.

Le fer Fe^{2+} est ensuite exporté vers le cytosol par DMT1 (SLC11A2). Ce transporteur qui comporte douze domaines transmembranaires est un co-transporteur du fer ferreux et des protons, intervenant pour transporter le fer d'un micro-environnement de pH acide (endosome, lumière duodénale) vers un environnement de pH neutre (cytosol).

A pH acide, la transferrine reste fixée sur son récepteur et se trouve recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique. Une anomalie de ce processus de recyclage par suite d'une mutation d'une protéine du complexe de « l'exocyste » est associée chez la souris à une anémie microcytaire hypochrome. On ne connaît pas de chaperon du fer susceptible d'adresser le fer vers la mitochondrie et il a été proposé un modèle de « kiss-and-run » entre l'endosome et la mitochondrie favorisant le passage direct du fer sans transit par le cytosol. Cette hypothèse n'est cependant pas encore formellement démontrée.

4. L'adressage du fer vers la mitochondrie

Un transporteur de la membrane interne mitochondriale permet ensuite l'entrée du fer dans la matrice mitochondriale. Il s'agit de la mitoferrine 1 (Mfrn1, SLC25a37), une protéine de la famille de « solute carrier proteins », dont il existe un homologue d'expression ubiquitaire Mfrn2. Le poisson zèbre *frascati* avec une mutation dans le gène *Mfrn* présente une anémie microcytaire hypochrome profonde due à un déficit d'acquisition du fer par la mitochondrie (12). L'extinction simultanée de Mfrn1 et Mfrn2 dans des cellules en culture induit une réduction de la synthèse d'hème de 90 % (13). De façon intéressante, dans ces conditions, l'assemblage des centres fer-soufre est aussi perturbé, ce qui maintient IRP1 sous forme native avec une forte affinité de liaison aux IRE, réprimant ainsi la synthèse de ferritine.

Le fer intramitochondrial permet ensuite la synthèse d'hème ou l'assemblage des centres fer-soufre. Le contrôle de la répartition du fer entre ces deux voies n'est pas encore connu.

5. Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique

A la fin de leur durée de vie, qui est d'environ 120 jours chez l'homme, les globules rouges sénescents sont phagocytés par les macrophages tissulaires par un processus appelé érythrophagocytose, processus fondamental dans l'homéostasie du fer. En effet, suite au catabolisme de l'hème, le fer est recyclé vers le plasma, constituant ainsi les apports journaliers nécessaires à l'érythropoïèse.

Au cours de leur circulation dans l'organisme, les globules rouges matures accumulent des modifications biochimiques au niveau de la membrane. Ces globules rouges sénescents sont ensuite identifiés par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure, par les cellules de Küpffer. Après phagocytose du globule rouge, les constituants sont détruits dans le phagosome (14). L'hème est ensuite catabolisé par un complexe enzymatique ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitué d'une NADPH-cytochrome c réductase, de l'hème oxygénase et de la biliverdine réductase. Cette réaction libère du CO, du fer et de la bilirubine.

La majorité du fer ainsi libéré va être exporté vers le plasma par la ferroportine (SLC40A1), le seul exporteur du fer chez les mammifères. L'inactivation conditionnelle du gène de la ferroportine chez la souris induit une anémie par carence en fer « fonctionnel » par suite d'une

rétention du fer dans les macrophages (15). La quantité de fer exporté est contrôlée par le niveau d'expression de la ferroportine à la membrane, le fer en excès étant stocké dans la ferritine. La transcription de la ferroportine est stimulée par l'érythrophagocytose et par l'hème, la traduction de l'ARNm est stimulée par le fer libéré du catabolisme de l'hème, via le système IRE/IRP, et enfin la stabilité de la protéine est contrôlée de façon systémique par l'hepcidine plasmatique. La ferroportine est un exporteur du Fe^{2+} et celui-ci doit ensuite être oxydé avant d'être pris en charge par la transferrine. Cette oxydation est catalysée par la céruloplasmine, une ferroxidase plasmatique synthétisée par le foie, dont l'activité enzymatique est cuivre-dépendante. En l'absence de céruloplasmine, le Fe^{2+} reste associé à la ferroportine entraînant sa dégradation par un mécanisme oxydatif, et une accumulation du fer intracellulaire (9). Ce mécanisme permet d'expliquer l'origine des surcharges en fer associées aux acéruplasminémies héréditaires. Il est probable que la céruloplasmine est aussi impliquée dans les échanges de fer entre plusieurs tissus, dans la mesure où cette pathologie s'accompagne d'un diabète, d'une dégénérescence rétinienne et de symptômes neurologiques. Le Fe^{3+} est ensuite fixé par la transferrine. Ce mécanisme permet de recycler journalièrement environ 20-25 mg de fer, correspondant aux besoins de la moelle osseuse pour l'érythropoïèse.

6. Régulation de l'absorption intestinale de fer

Les entérocytes reçoivent des signaux humoraux déterminés par l'état des réserves en fer de l'organisme. C'est l'hepcidine qui joue ce rôle, ce petit peptide synthétisé et sécrété par le foie, est un régulateur négatif de l'absorption intestinale et du recyclage du fer par les macrophages et joue ce double rôle régulateur de par la complexité de sa régulation. La synthèse d'hepcidine est stimulée par la surcharge en fer et réprimée par la carence, jouant alors le rôle de « store regulator »

La sécrétion d'hepcidine est en rapport avec une interaction dans le foie entre 3 protéines : la protéine HFE, le récepteur de la transferrine RTf 2, et l'hémojuvéline. La sécrétion d'hepcidine n'est plus assurée en cas de mutation homozygote C282Y. En son absence, l'absorption du fer de même que la sortie du fer des macrophages ne sont plus régulées.(14)

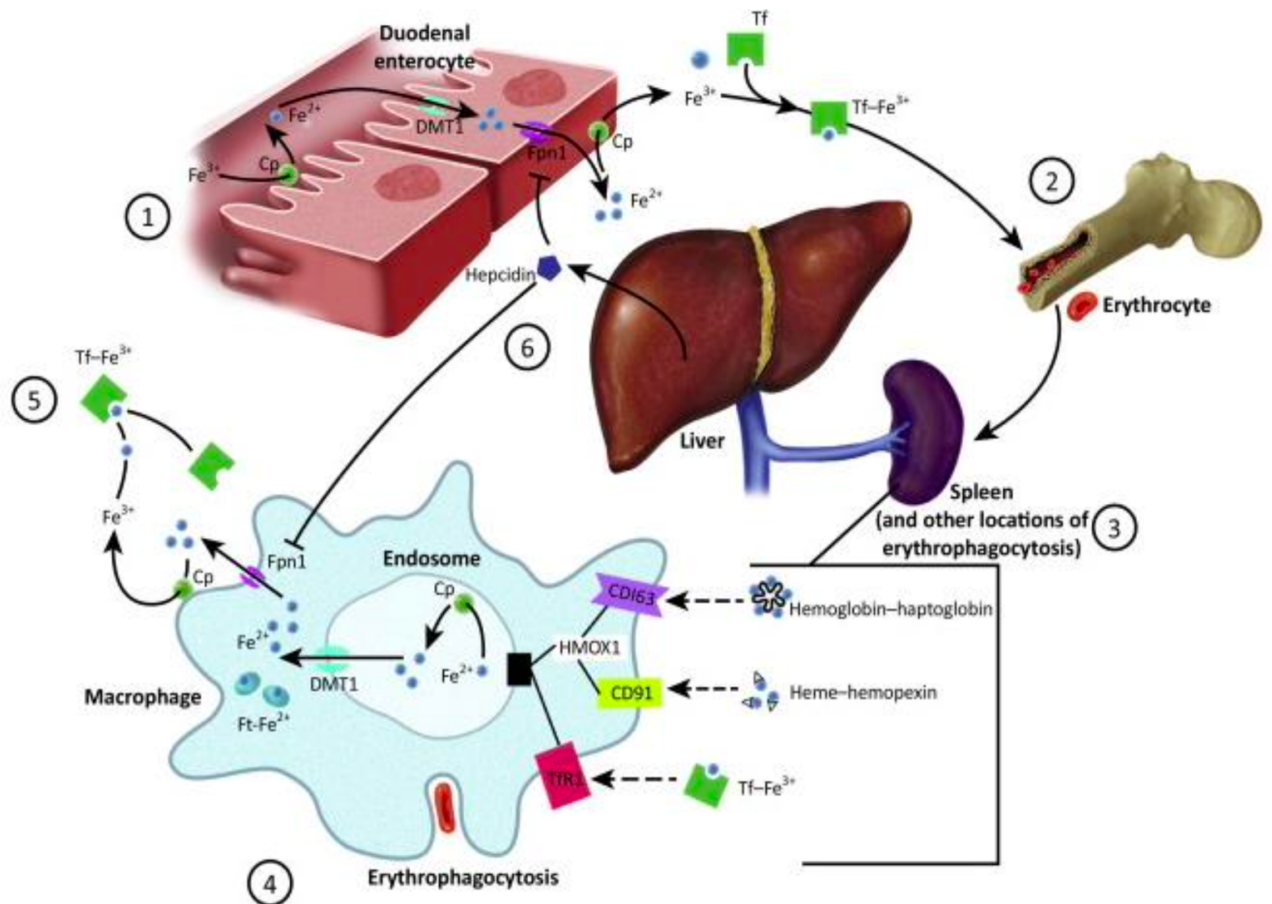


Figure 2. Schéma du métabolisme du fer. Le fer présent dans l'alimentation est réduit par la céruloplasmine (Cp) avant d'être absorbé par le transporteur de métal divalent 1(DMT1) au niveau du site apical de l'entérocyte duodénal. Au niveau du site basolatéral de l'entérocyte, la ferroportine (Fpn1) libère le fer dans le plasma où il est à nouveau oxydé et se lie à la transferrine (Tf). Ensuite, le fer est principalement transporté vers la moelle osseuse pour produire des érythrocytes. Dans la rate, les macrophages phagocytent les globules rouges sénescents. De plus, les macrophages spléniques peuvent absorber le fer par l'intermédiaire des CD163, CD91 et du récepteur 1 de la transferrine (TfR1). Le complexe récepteur-ligand est alors endocytosé et la réduction du pH entraîne la libération du fer. Ensuite, le DMT1 de l'endosome libère le fer réduit dans le cytoplasme du macrophage. Dans le cytoplasme, le fer se lie à la ferritine (Ft) ou est libéré dans le plasma par la Fpn1. Le flux de fer Fpn1 provenant des macrophages et des entérocytes est inhibé par la libération d'hépcidine par le foie. (16)

B. Protéines impliquées au Métabolisme du fer

Le métabolisme du fer est contrôlé par différents types de protéines. Certaines protéines sont impliquées dans le transport et le stockage du fer comme la transferrine (Tf) et la ferritine, tandis que d'autres protéines comme l'hépcidine et les protéines régulatrices du fer (IRP) jouent un rôle clé dans la régulation du fer (17). Un autre ensemble de protéines est impliqué dans le transport du fer à travers la membrane cellulaire comme le transporteur de métal divalent 1 (DMT1), les récepteurs de la transferrine (RTf), ferroportine, cytochrome B duodéal (dcytb), protéine porteuse de l'hème (HCP) et céruloplasmine (Cp).

D'autres protéines et de nombreuses enzymes différentes, telles que la myoglobine (Mb), l'hémoglobine (Hb) et le cytochrome P450, sont les produits finaux du métabolisme du fer et ont besoin de fer pour leur fonctionnement normal (17).

La ferritine :

Protéine de stockage du fer, c'est une molécule globulaire qui peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer dans son manteau protéique (apoferritine) protégeant les cellules des cations réactifs. La ferritine stockée dans les tissus est normalement en équilibre, une petite quantité de ferritine s'écoulant dans le flux sanguin. Chez les individus en bonne santé, les réserves de fer peuvent être indirectement quantifiées en mesurant la ferritine sérique ($\mu\text{g/L}$). Les macrophages et les hépatocytes ont tous deux une grande capacité de stockage du fer.

La transferrine :

C'est une protéine porteuse de fer dans le plasma sanguin. Le fer ferrique (Fe^{3+}) lié à la transferrine est transporté par le réseau circulatoire vers les tissus hématopoïétiques et autres. La transferrine maintient le fer ferrique soluble et empêche le fer de réagir avec d'autres molécules en atténuant son activité redox. Elle facilite l'apport de fer aux cellules en se liant à un récepteur spécifique de la surface cellulaire de la transferrine, le TfR1.

La transferrine est retrouvée au niveau du plasma sous trois formes : diferrique (appelée aussi holotransferrine) transporte deux molécules de fer, monoferrique ne transporte qu'une seule molécule de fer et apoTransferrine ne transportant aucune molécule de fer. L'existence concomitante de ces trois formes permet d'éviter les effets toxiques du fer en cas d'absorption aigue du fer. Elle est synthétisée par le foie avec une $1/2$ vie de 8 jours dans le sérum.

Le récepteur de la transferrine :

RTf est présent en faibles concentrations dans toutes les cellules, mais il est exprimé à des niveaux élevés par les types de cellules ayant de grands besoins en fer, comme celles qui développent des précurseurs érythroïdes. Plus les besoins en fer des cellules sont élevés, plus la densité des récepteurs au niveau de la membrane cellulaire est élevée. Par conséquent, la majeure partie de la masse des récepteurs est contenue dans la moelle osseuse hématopoïétique. Une partie soluble de la TfR est mesurable dans le sérum, dont les niveaux augmentent en présence d'une carence en fer, ainsi que dans des conditions d'érythropoïèse accrue. La synthèse du récepteur de la transferrine est induite par la carence en fer. La synthèse de la ferritine augmente avec des niveaux élevés de fer, tandis que la synthèse du TfR1 est réduite. Le contraire se produit chez les individus ayant un faible taux de ferritine sérique.

Il existe deux formes de récepteur à la transferrine : (RTf 1 & RTf 2)

- **R-Tf1** : est exprimé à la surface d'un grand nombre de cellules et sert à la captation du fer. Ce récepteur est très fortement exprimé à la surface des cellules qui se divisent rapidement, en particulier les érythroblastes et certaines cellules tumorales...
- **R-Tf2** : est exprimé majoritairement dans les hépatocytes et ne semble pas jouer un rôle dans l'acquisition du fer mais plutôt dans la signalisation en réponse à l'augmentation de la saturation de la transferrine.

L'hépcidine :

Un peptide de 25 acides aminés sécrété dans le plasma par les hépatocytes, est probablement un régulateur clé de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer par les macrophages. La production d'hépcidine est déclenchée en cas de surcharge en fer, elle entraîne alors l'inhibition du transporteur du fer duodénal, la ferroportine, ce qui diminue l'absorption du fer par les entérocytes ce qui entraîne une réduction de l'absorption du fer.

La synthèse de l'hépcidine est contrôlée par plusieurs facteurs tels que les niveaux de fer, l'anémie, l'infection, l'inflammation et l'activité érythropoïétique.

Et elle est régulée à la baisse en cas de carence en fer, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption du fer. La protéine du foie, la protéine d'hémochromatose (HFE), régule l'activation

de la synthèse de l'hépcidine. Des mutations dans le gène HFE réduisent la synthèse de l'hépcidine et l'absorption du fer est augmentée. Ce qui entraîne une augmentation paradoxale de l'absorption du fer par les transporteurs de ferroportine et une augmentation subséquente des concentrations de fer dans le plasma. C'est un mécanisme fondamental dans l'hémochromatose héréditaire. La mesure de l'hépcidine dans le sérum pourrait être une méthode future pour évaluer les fluctuations de l'équilibre en fer de l'organisme.

Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) :

Connu aussi sous le nom de Nramp2 (Natural resistance-associated macrophage protein2), codé par le gène SLC11A2. Le DMT1 est une protéine transmembranaire active avec un échange de protons et couplée à un canal sodium/hydrogène. Il est capable d'absorber d'autres cations divalents comme le manganèse et le cobalt et même le cuivre. Il ne peut transporter le fer que lorsqu'il est réduit (Fe^{2+}). Cette réduction se fait au niveau des entérocytes dans la membrane apicale en collaboration avec une ferriréductase la Dcytb.

Duodenal Cytochrome b (DCytb) :

Cette réduction est effectuée par la Dcytb, la ferriréductase duodénale, une protéine membranaire de la bordure en brosse. Cette ferriréductase utilise un transfert d'électrons depuis l'ascorbate intracellulaire fournissant ainsi une explication à l'effet de la vitamine C sur l'augmentation de l'absorption intestinale du fer utilisé en thérapeutique. Cette ferriréductase est surexprimée en cas de carence martiale.

Ferroportine :

La ferroportine, codée par le gène SLC40A1, est une protéine transmembranaire qui transporte le fer de l'intérieur d'une cellule vers l'extérieur de la cellule. Elle est considérée comme la seule exportatrice de fer connue.

Une fois que le fer alimentaire est absorbé par les cellules de l'intestin grêle, la ferroportine permet à ce fer d'être transporté hors de ces cellules et dans le sang. La Ferroportine sert également de médiateur pour l'écoulement du fer recyclé par les macrophages résidant dans la rate et le foie. La ferroportine est régulée par l'hépcidine, qui se lie à la Fpn et limite son

activité d'écoulement du fer, réduisant ainsi l'apport de fer dans le plasma sanguin. L'interaction entre la Fpn et l'hépcidine contrôle donc l'homéostasie systémique du fer.

L'Hémojuvéline :

Le gène codant pour l'hémojuvéline, Le gène HJV, est localisé sur le chromosome. Pendant de nombreuses années, les voies de transduction du signal qui régulent l'homéostasie systémique du fer ont été inconnues. Cependant, il a été démontré que l'hémojuvéline interagit avec la protéine morphogénétique osseuse (BMP), peut-être en tant que co-récepteur, et peut envoyer un signal par la voie SMAD pour réguler l'expression de l'hépcidine.

La protéine HFE :

Le gène HFE, situé sur le chromosome 6p21.3, proche du locus HLA, résulte en la synthèse d'une protéine transmembranaire du même nom de 343 acides aminés et 45 kDa.

La protéine HFE (de l'anglais High, « élevé », et du symbole de l'élément fer, Fe) est une protéine de membrane dont la structure est similaire aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I),

Elle régule l'absorption du fer en agissant sur l'interaction du récepteur de la transferrine de type 1 (TfR1) avec son ligand, la transferrine, principale forme de fer circulant 1,2,3 : l'ensemble HFE-bêta2M-TfR facilite l'entrée dans l'entérocyte du fer lié à la transferrine.

La protéine HFE participe aussi à la régulation de l'hormone de stockage du fer : l'hépcidine 4. Normalement, la captation du complexe circulant Fer-Soufre-Transferrine au niveau membranaire par le récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2) déclenche un signal via la protéine HFE, augmentant la synthèse de l'hépcidine. **(18)**

En conclusion, le fer est un oligo-élément vital pour l'homme, il joue un rôle crucial dans le transport de l'oxygène, métabolisme oxydatif, prolifération cellulaire et nombreuses réactions catalytiques. Pour être bénéfique, la quantité de fer dans le corps humain doit être maintenue dans la plage idéale.



Hémochromatose

Hémochromatose

L'hémochromatose est définie comme une surcharge systémique en fer d'origine génétique, causée par une diminution de la concentration de l'hépcidine, par atteinte soit du gène même de l'hépcidine, soit d'un des gènes impliqués dans la cascade mettant en œuvre la synthèse de l'hépcidine.

Cette carence induit une hyperabsorption digestive et une fuite macrophagique du fer. Il s'ensuit une élévation du fer plasmatique et, de ce fait, une augmentation de la saturation de la transferrine, laquelle est à l'origine de l'apparition d'une forme particulière de fer circulant, le fer non lié à la transferrine (FNLT). Ce dernier est le responsable direct de la surcharge en raison de l'avidité des parenchymes à son égard. Le phénotype hémochromatosique est donc caractérisé par une augmentation de la saturation de la transferrine et une surcharge parenchymateuse en fer de localisation essentiellement hépatique, endocrine et cardiaque.

Le diagnostic est non invasif et comprend un examen clinique, une évaluation des paramètres du fer, imagerie et tests génétiques. La thérapie principale est la phlébotomie, bien que le fer la chélation peut être utilisée chez certains patients. La supplémentation en hépcidine pourrait être une approche future.

A. Types d'hémochromatose :

1. Les principaux types d'hémochromatoses génétiques :

1. Hémochromatose héréditaire associée avec mutation HFE:

- Homozygote C282Y / C282Y
- Hétérozygote C282Y / H63D
- autres mutations HFE

2. Hémochromatose héréditaire sans mutation HFE due à:

- Hemojuveline (HJV)
- Récepteur de la transferrine -2 (TfR2)
- Par le port (SLC40A1)
- Hépcidine (HAMP)
- Surcharge en fer africain

1.1. Hémochromatose héréditaire avec mutation HFE: (TYPE 1, HFE1, OMIM 235.200)

Glycosurie, pigmentation de la peau au cuivre et cirrhose du foie étaient la marque d'une "triade" de symptômes d'hémochromatose héréditaire (HH) qui ont été signalés pour la première fois à la fin du 19^e siècle. L'hémochromatose est décrite comme l'un des principaux syndromes de surcharge en fer attribué à des variantes génétiques de gènes liés au métabolisme du fer (19). L'hémochromatose est surtout observé chez les personnes d'ascendance nord-européenne. Elle est héritée de manière autosomique récessive(20).

1.2. Hémochromatose juvénile (TYPE 2, HFE2, OMIM 602.390)

Il existe deux sous-types de ce type d'hémochromatose, impliquant des variations dans deux gènes différents :

- (1) Type 2A avec des variantes pathogènes dans le gène HJV qui code pour l'hémojuveline
- (2) Type 2B causé par des variants pathogènes du HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide)

Par rapport à l'hémochromatose de type 1, l'hémochromatose de type 2 apparaît à un âge plus précoce et présente des manifestations cliniques plus graves. Aucun carcinome hépatocellulaire n'a été signalé dans ce type d'hémochromatose, probablement en raison de la faible espérance de vie des patients atteints de ce trouble. Il est autosomique récessif (21).

1.3. Mutation du récepteur de la transferrine (TYPE 3, TFR, OMIM 604.250)

L'hémochromatose héréditaire de type 3 se manifeste à un âge plus précoce et a une progression plus lente que l'hémochromatose juvénile. Les symptômes sont similaires à ceux de l'hémochromatose de type 3. Des variantes pathogènes du gène TFR2, qui code le récepteur de la transferrine 2, provoquent ce type d'hémochromatose héréditaire (21).

1.4. Mutation de la ferroportine (TYPE 4, HFE4, OMIM 606.069)

L'apparition de l'hémochromatose héréditaire de type 4, contrairement aux types 2 et 3, se produit à l'âge adulte. Ici, le stockage du fer affecte les cellules réticulo-endothéliales plutôt que les cellules parenchymateuses. Il s'agit d'un trouble de surcharge en fer, mais contrairement à l'hémochromatose juvénile et à l'hémochromatose HFE, le fer est chargé dans les macrophages. Il est causé par des variantes pathogènes du gène SLC40A1, qui code pour la ferroportine. Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique dominante (22)

1.5. Hémochromatose africaine (OMIM 601.195)

Ce type d'hémochromatose est particulièrement répandu chez les Africains, qui boivent une bière traditionnelle produite dans des fûts en acier non galvanisé. Elle résulte d'une prédisposition à la surcharge en fer. Une consommation excessive de fer alimentaire complique la situation. La

prédisposition à ce type d'hémochromatose héréditaire est causée par des mutations génétiques non encore identifiées, mais qui sont apparemment liées au fer. Une variante pathogène du gène qui code pour la ferroportine a été associée à une tendance à la surcharge en fer chez les Africains et les Afro-Américains (21).

1.6. Hémochromatose néonatale (OMIM 231.100)

Dans ce type, la surcharge en fer se produit dans l'utérus et donc le syndrome de surcharge en fer, qui devient souvent mortel, se manifeste généralement à la naissance. Deux voies héréditaires ont été proposées, la voie autosomique récessive et la voie mitochondriale, mais la voie exacte est encore inconnue (21).

2. Gènes mis en œuvre dans la manifestation héréditaire de l'hémochromatose

Deux principaux types d'hémochromatose héréditaire ont été décrits :

- **Le type successif, qui implique des gènes liés à l'activation de l'hépcidine**, comme les gènes HFE, HJV, HAMP et TFR2

- **Le type dominant qui implique le récepteur de l'hépcidine FPN :**

Le degré de carence en hépcidine est en corrélation avec la quantité de fer en excès. Cela indique une hiérarchie dans les protéines correspondantes en ce qui concerne la voie de régulation. La forme la plus grave d'hémochromatose est la forme juvénile, dans laquelle deux variantes des gènes HAMP et HJV (hémoujuveline) sont considérées comme les principaux responsables de la réduction des niveaux d'hépcidine, tandis que les mutations des gènes HFE et TFR2 jouent un rôle secondaire .

B. Physiopathologie

Pathogénèse et classification des syndromes de surcharge en fer hépatique

Le développement d'une surcharge en fer dans les hémochromatoses liés à la privation d'hépcidine est médié par l'augmentation du fer plasmatique (hypersiderémie), par deux mécanismes.

Le plus fréquent est l'hypohepcidinémie, c'est le cas des hémochromatose de type 1 (liés au HFE), 2A (liés au HFE2 ou au HJV) et de type 3 (liés au TFR2). Dans ces contextes, les mutations causales, par l'altération des cascades moléculaires qui sont de plus en plus disséquées, et qui impliquent en particulier la voie de signalisation BMP-SMAD et/ou les voies ERK1/2 (23), conduisent à une diminution anormale de la synthèse hépatique de l'hépcidine par rapport au statut en fer, et donc à une diminution des niveaux d'hépcidine plasmatique.

L'autre situation impliquée dans la "privation" cellulaire d'hépcidine est la résistance à l'hépcidine. Elle survient lors d'une maladie de ferroportine de type B, due à des mutations très spécifiques et caractérisée par une altération de la capacité de la ferroportine à interagir avec l'hépcidine. L'hépcidine étant alors incapable de diminuer l'expression de la ferroportine, les conséquences cellulaires sont équivalentes à celles observées lors d'une carence en hépcidine plasmatique, avec pour conséquence une augmentation du flux de fer provenant des entérocytes et des macrophages spléniques, et donc une augmentation du taux de fer plasmatique. (24)

1. Hémochromatoses avec surcharge en fer due à un afflux accru de fer cellulaire lié à une privation en hépcidine :

Le concept le plus complet sur la pathogénèse des syndromes génétiques de surcharge en fer repose sur l'idée qu'une caractéristique unifiée de toutes les variantes d'hémochromatose est une concentration d'hépcidine trop faible (25).

L'hépcidine (codée par le gène HAMP) est l'hormone qui contrôle l'homéostasie systémique du fer. Essentiellement produit par les hépatocytes (26), ce peptide de 25 acides aminés diminue le fer plasmatique par un double mécanisme. D'une part, il limite l'absorption digestive du fer, d'autre part, il diminue la libération du fer de la rate dans le plasma (ce fer splénique provient du processus érythrophagocytaire normal). L'hépcidine module la quantité de fer libérée dans le plasma en ciblant la Ferroportine, le seul exportateur de fer cellulaire connu qui est principalement exprimée sur les macrophages, les cellules épithéliales intestinales et les

hépatocytes. Schématiquement, après la liaison de l'hépcidine à la ferroportine, le complexe est internalisé et entraîne une dégradation intracellulaire de la ferroportine qui, à son tour, diminue la capacité d'exportation du fer par l'intermédiaire de la ferroportine résiduelle au niveau de la membrane (27). Par conséquent, toute situation physiologique ou pathologique augmentant la synthèse de l'hépcidine entraînera une diminution du fer plasmatique, et inversement. (24)

Une concentration accrue de fer dans le plasma induit la transcription du gène de l'hépcidine hépatocellulaire et une sécrétion accrue de l'hormone peptidique Hépcidine dans la circulation. Cette réponse est émoussée chez les patients atteints d'hémochromatose (27).

1.1. L'hémochromatose HFE :

Le gène HFE localisé sur le chromosome 6p21.3 près du locus HLA conduit à la synthèse de la protéine transmembranaire HFE avec 343 acides aminés et 45 kDa. **La protéine membranaire HFE** est une protéine majeure de classe I d'histocompatibilité (CMH) qui **régule la production d'hépcidine**. La protéine HFE permet la liaison de la Transferrine au niveau des cryptes intestinales. Il y'a une interaction entre la protéine HFE et le récepteur de la transferrine TfR1, qui sert de médiateur pour l'absorption du fer lié à la transferrine par la plupart des cellules.

La mutation C282Y (substitution de la tyrosine par la cystéine en position 282 en raison d'un changement d'une seule base, 845G → A), la mutation pathogène la plus courante du HFE, est associée à la rupture d'une liaison disulfure du HFE qui est essentielle pour sa liaison à β 2-microglobuline (28). Cette dernière interaction est nécessaire pour la stabilisation, le transport (intracytoplasmique) et l'expression du HFE à la surface des cellules et des membranes endosomales où le HFE interagit avec le TfR1.

1.2. Conséquences physiopathologiques de la privation cellulaire d'hépcidine

Le principal résultat biochimique clinique de l'hémochromatose est l'augmentation de la saturation en transferrine (29). Cette notion est en accord avec le concept actuel selon lequel l'hémochromatose est un état déficient en hépcidine, où la libération non contrôlée de fer par les cellules entraîne une augmentation des concentrations de fer circulant, reflétée par une saturation accrue de la protéine de cargaison de fer, la transferrine. Cela conduit à un paradoxe apparent, où un syndrome d'efflux de fer cellulaire non contrôlé se présente finalement comme une maladie avec des concentrations de fer caractérisées par une augmentation du fer dans le foie, le cœur et le pancréas. La contradiction apparente est résolue, si l'on considère le bilan total de fer. Des études ont montré que les cellules épithéliales intestinales (et les macrophages

spléniques) des patients atteints d'hémochromatose présentent un phénotype de carence en fer avec une expression accrue des transporteurs de fer qui se traduit par une hyper absorption du fer dans l'alimentation(30). En l'absence d'un mode d'excrétion du fer régulé, l'hyper absorption intestinale entraîne alors une surcharge en fer systémique. Dans l'hémochromatose, l'excès de fer est principalement stocké dans le foie, le cœur et le pancréas (21).

En outre, la saturation accrue en transferrine est généralement associée à un fer labile non lié à la transferrine (FNL) qui est facilement absorbé par le foie, le cœur et le pancréas. Les preuves que le FNL est à l'origine de la surcharge en fer hépatique, pancréatique et cardiaque peuvent être obtenues en observant que des défauts dans le gène de la céruloplasmine entraînent le même type de surcharge en fer. Un lien potentiel entre les FNL et l'acéruloplasminémie pourrait être le fait que la céruloplasmine est nécessaire pour charger le fer ferreux sur la transferrine (31). Ainsi, dans les acéruloplasminémies, les FNL peuvent être présentes malgré une faible saturation en transferrine.

Afin d'inclure les gènes communément associés à l'hémochromatose dans le modèle de maladie de la déficitaire en hepcidine, les régulateurs connus de l'expression de l'hepcidine doivent être pris en compte. En plus des signaux pro-inflammatoires provenant du récepteur IL-6 via la voie JAK/STAT (32), la transcription de l'hepcidine est sous le contrôle de la voie SMAD1/5/8, qui est activée par les récepteurs des protéines morphogènes osseux. Bien que les BMP elles-mêmes n'aient pas encore été impliquées dans l'hémochromatose humaine, l'hémojuveline du gène de l'hémochromatose juvénile (HJV) et, plus récemment, même l'HFE ont été identifiés comme composants du complexe récepteur des BMP (33). Les gènes présentant des défauts couramment associés à l'hémochromatose sont énumérés dans le tableau 1, qui comprend également les formes acquises de déficience en hepcidine qui sont généralement causées par une masse hépatocellulaire réduite ou une insuffisance hépatique sévère. Bien que les brevets portant sur l'hémochromatose associée au récepteur de la transferrine 2 (TFR2) se soient également avérés présenter des concentrations d'hepcidine trop faibles (34), son rôle dans la signalisation de la BMP n'a pas encore été clairement daté, et une étude a proposé que le TFR2 pourrait être impliqué dans la détection des concentrations de fer dans le plasma, qui sont signalées au promoteur de l'hepcidine par la voie des kinases MAP/ERK (35).

Étant donné que la réduction des effets de l'hepcidine déclenche une série d'événements qui aboutissent finalement à une surcharge systémique en fer, une variante spécifique de la maladie du stockage du fer doit faire l'objet d'une plus grande attention : **la maladie de la ferroportine non classique.**

2. Hémochromatoses avec surcharge en fer due à une diminution de l'efflux de fer cellulaire liée à une carence en ferroportine

Cette maladie est associée à des mutations spécifiques de la ferroportine qui affectent le site de liaison de la protéine à la ferroportine (36). La pathogenèse de la maladie de ferroportine non classique est donc, contrairement aux autres variantes d'hémochromatose, plutôt associée à une efficacité réduite de l'hépcidine en raison d'une réduction de la liaison aux récepteurs et non pas en raison de concentrations réduites d'hépcidine en soi. Comme la réduction de la liaison aux récepteurs est associée à un gain relatif de la fonction d'exportation du fer de la ferroportine, le phénotype clinique de la maladie de ferroportine non classique rappelle l'hémochromatose classique et se caractérise par une surcharge en fer hépatocellulaire et une forte saturation en fer de transfert. La présentation de la maladie de ferroportine non classique est en contraste frappant avec celle de la ferroportine classique et ne présente pas les caractéristiques typiques du stockage du fer dans les macrophages et dans la rate (37). La classification des variantes de surcharges en fer en états génétiques (hémochromatoses) par opposition à des états acquis et de carence en hépcidine, par opposition aux états avec résistance à l'hépcidine, aboutit à une classification complète des états avec fer qui reflète également le fait que l'association de plusieurs résultats entraîne une aggravation de la maladie.

La maladie de ferroportine classique ne doit pas être considéré comme une variante de l'hémochromatose (38). Bien que la maladie ferroportine classique soit une maladie génétique qui se caractérise par une surcharge hépatique en fer, il existe des différences frappantes entre l'hémochromatose et la maladie ferroportine. Premièrement, dans la maladie classique à ferroportine, la saturation en transferrine est généralement faible à normale, deuxièmement la rate est fortement chargée en fer et, surtout, la maladie classique à ferroportine est rarement associée à une cirrhose du foie, un diabète ou une insuffisance cardiaque (36).

En résumé, la pathogenèse de la surcharge en fer des tissus dans l'hémochromatose est bien comprise et a été reproduite dans des modèles animaux contenant des défauts génétiques spécifiques du complexe de signalisation de l'hépcidine, qui contient l'homologue de la molécule de guidage répulsif HJV en tant que récepteur BMP apparenté en plus des récepteurs BMP de type I et II. La récente découverte que la molécule HFE peut également agir comme co-récepteur de la BMP confirme le rôle de cette voie de signalisation en tant que régulateur principal de l'expression de l'hépcidine. Les questions non résolues sur la pathogénie de l'hémochromatose comprennent la véritable cause et la nature des lésions tissulaires médiées par le fer. Bien que la surcharge en fer puisse être reproduite dans de petits modèles animaux, aucun des modèles génétiques d'"hémochromatose" ne récapitule complètement la maladie, où ni la cirrhose, ni la cardiomyopathie, ni le diabète ne se développent spontanément chez la souris. Le seul petit modèle animal qui a été modifié pour développer rapidement une fibrose après induction parentérale d'une surcharge en fer est le modèle Gerbil (39).

Ensemble, des concentrations d'hépcidine trop faibles ou des effets réduits de l'hépcidine constituent la caractéristique unificatrice de l'hémochromatose et des maladies hépatiques de stockage du fer qui y sont liées, où la saturation accrue en transferrine est la principale découverte biochimique et un substitut des FNLT. Les FNLT pourraient être la clé de la compréhension de la distribution tissulaire en cas de surcharge en fer hépatique, cardiaque et pancréatique, car ces organes possèdent des mécanismes d'absorption du fer indépendants des récepteurs de la transferrine, ce qui les rend particulièrement sensibles aux dommages causés aux tissus et aux organes par le fer.

C. Aspects Génétiques

Actuellement, il existe cinq mutations génétiques connues associées à l'hémochromatose. La mutation la plus fréquente, qui entraîne une hémochromatose de type 1 (héréditaire), se produit au niveau du gène HFE sur le chromosome 6, remplaçant la tyrosine par la cystéine sur le codon 282 (HFE-C282Y) (40). En outre, la substitution de l'histidine à l'acide aspartique sur le codon 63 (HFE-H63D) est considérée comme une autre cause d'hémochromatose de type 1, bien que la pénétrance phénotypique soit beaucoup plus faible (41). L'hémochromatose HFE de type 2A (juvénile) est beaucoup moins fréquente que le type 1, et est principalement due à la substitution de la glycine à la valine au codon 320 (G320V) du gène de l'hémojuveline (HJV) sur le chromosome 1 environ (42). Si la plupart des cas d'hémochromatose juvénile sont causés par des mutations du gène HJV, un petit nombre de cas (appelés hémochromatose de type 2B) sont induits par une mutation du gène HAMP (crucial pour l'expression de l'hépcidine), avec substitution de la cystéine par l'arginine au codon 70 ou de la cystéine par la tyrosine au codon 78, sur le chromosome 19 (43). Cette mutation observée dans l'hémochromatose de type 2B entraîne l'inactivation de l'hépcidine (43). Une autre forme moins courante de surcharge en fer est l'hémochromatose de **type 3**, qui est associée à des mutations du gène du récepteur 2 de la transferrine (TFR2) sur le chromosome 7 (44), ses manifestations sont similaires au type 1. Les deux dernières causes connues d'hémochromatose, le type 4 et le type 5, sont rares.

Les mutations de l'hémochromatose autosomique dominante de type 4 sont situées dans le gène SLC40A1, le gène codant pour le transporteur basolatéral du fer, la ferroportine. Contrairement aux autres types, le fer est accumulé dans le type 4 principalement dans les macrophages ; les valeurs de ferritine sont nettement élevées bien que la saturation en transferrine n'augmente que légèrement. À noter que le type 4 est le seul type qui est hérité en tant qu'état autosomique dominant ; les types 1 à 3 sont hérités en tant qu'états autosomiques récessifs.

Des mutations dans le gène de la protéine morphogénétique osseuse 6 (BMP6) peuvent également entraîner une surcharge hépatique en fer cliniquement souvent légère et peuvent être définies comme étant de type 5.

Tableau 1 : Hémochromatoses Génétiques (45)

Type	Anomalie génétique Mutation gène codant pour:	Transmission	Clinique
I	HFE – C282Y/C282Y (90 à 92 %) – H63D/H63D (1 à 2 %) – C282Y/H63D (5 %) – autres mutations de HFE	Récessive	Hémochromatose héréditaire classique (> 95 % des cas) Faible pénétrance Expression inconstante et tardive
II	Hémojuvéline	Récessive	Hémochromatose juvénile de type IIA Sujet jeune < 30 ans Pénétrance élevée Atteinte cardiaque et hypogonadisme
	Hepcidine		Hémochromatose juvénile de type IIB Pénétrance ++ Phénotype très sévère
III	Récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2)	Récessive	Exceptionnelle Manifestations identiques à celles de l'hémochromatose classique
IV	Ferroportine 1	Dominante	Ferritine élevée contrastant avec la normalité du CS-Tf Dominante macrophagique de la sidérose Tolérance médiocre des saignées
V	H-Ferritine	Dominante	1 famille japonaise
VI	L-Ferritine	Dominante	Ferritine élevée «Syndrome hyperferritinémie-cataracte héréditaire »

La variabilité de la pénétrance.

Il est devenu évident que la prédisposition génétique ne signifie pas l'expression clinique. Cela est particulièrement clair dans le cas du HC de type 1, où l'on a estimé que 1 % des femmes et moins de 30 % des hommes C282Y/C282Y développeraient la maladie à part entière (46). De nombreuses études sont en cours pour déterminer les facteurs environnementaux et les facteurs de l'hôte susceptibles d'expliquer la variabilité phénotypique, qui concerne non seulement la quantité d'excès de fer dans l'organisme, mais aussi, pour une quantité équivalente de surcharge en fer, l'organe ciblant l'excès de fer. Parmi les facteurs environnementaux, la teneur en fer de l'alimentation, les pertes physiologiques en fer (menstruations (47), grossesses, allaitement), le poids corporel (48) ont été identifiés. Parmi les facteurs liés à l'hôte, le rôle du sexe masculin (par l'effet de la testostérone sur la diminution de l'hépcidine (49) a été proposé pour favoriser des réserves plus importantes que chez les femmes, et des facteurs génétiques ont été signalés pour expliquer les complications viscérales, en particulier le polymorphisme PCSK7 pour favoriser la fibrose hépatique(50).

D. Clinique : Hémochromatose classique type HFE

Les signes cliniques de l'affection dépendent du système organique le plus touché. Les patients sont généralement asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte, et souvent le diagnostic ne sera pas posé avant que plusieurs systèmes ne soient touchés. Les symptômes sont liés à l'organe affecté, mais presque tous les patients se plaignent d'une fatigue importante. Les patients sont généralement symptomatiques jusqu'à dix ans avant le diagnostic. Un indice de suspicion élevé, combiné à des antécédents familiaux complets, est nécessaire pour diagnostiquer cette affection. Chez les femmes atteintes d'hémochromatose les symptômes de la maladie apparaissent plus tard dans la vie par rapport aux hommes, en raison de la perte de sang menstruel, et de la perte de fer qui en résulte, Aussi par la perte de fer maternel pendant la grossesse et l'effet antioxydant des oestrogènes et maladie avant le début de la ménopause cliniquement qui ne se manifeste pas.

Les premières manifestations sont l'arthralgie, la fatigue et la léthargie.

Les manifestations tardives se produisent lorsque le fer commence à se déposer progressivement dans les tissus.

1. Stades de sévérité de l'hémochromatose :

Les différents stades et la progression de l'hémochromatose ont été identifiés lors d'une conférence de consensus de l'Association Européenne pour l'étude des Maladies du Foie en 2000. (51)

Cinq stades peuvent être décrits pour la maladie, d'avantage dans le but d'aider à la prise en charge d'un patient pour documenter l'histoire naturelle de l'hémochromatose, puisqu'elle n'est pas linéaire, le passage d'un stade à l'autre n'est pas la règle. Ces stades sont définis comme suit :

Stade 0

Correspond à une simple prédisposition génétique, il s'agit d' une phase asymptomatique (au sens de symptôme clinique ou biologique).

Stades 1

Il est caractérisé par une augmentation de la saturation de transferrine, soit isolée CS-Tf (> 45 %) sans élévation de la ferritinémie au-delà de la normale (< 300 µg/l chez l'homme et < 200 µg/l chez la femme). Ce stade correspond à une phase préclinique.

Stade 2

Il est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Ce stade correspond également à une phase préclinique.

Stades 3

Il est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) avec une expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie : **asthénie, impuissance, signes ostéoarticulaires, diabète, hépatopathie débutante, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie.**

Stade 4

Il est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) avec une expression clinique qui correspond à des symptômes **compromettant le pronostic vital** : cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque diastolique.

En tout état de cause, les formes peu exprimées sont aujourd'hui la règle en raison du caractère plus précoce du diagnostic lié à une meilleure connaissance de la maladie, à la fréquence des bilans biologiques systématiques et à la mise en place d'enquêtes familiales (52). Ainsi l'espérance de vie d'un patient atteint d'hémochromatose est similaire à celle de la population générale (53). Dans le détail, cette espérance de vie dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : le pronostic est excellent si le diagnostic est précoce et moins favorable en cas de diagnostic tardif (ferritine supérieure à 2000 µg/l) par surmortalité d'origine hépatique. Toute forme majeure d'hémochromatose chez un sujet homozygote C282Y doit faire rechercher un cofacteur acquis ou génétique de surexpression.

2. Expression clinique

2.1. Atteinte hépatique :

L'atteinte hépatique peut se manifester par des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une cirrhose, une hypertension portale, une ascite et une splénomégalie. Avant le stade de cirrhose, l'hépatomégalie est un signe commun. La biologie hépatique est normale ou peu perturbée, l'anomalie la plus fréquente étant une augmentation du taux sérique des alanine-aminotransférases (ALAT) chez près de 75% des patients non cirrhotiques.

En l'absence de cofacteurs hépatotoxiques, le développement d'une cirrhose intervient pour des concentrations hépatiques en fer supérieures à 300 $\mu\text{mol/g}$ (54). Il s'agit d'une fibrose annulaire qui respecte l'architecture vasculaire et dont la traduction se limite longtemps à une volumineuse hépatomégalie, et dans deux tiers des cas, à une cytolysse modérée en ALAT. Cette cirrhose se complique rarement d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'une hypertension portale, sauf en cas d'association à une autre cause de maladie chronique du foie (55). Les homozygotes C282Y qui boivent plus de 60 g d'alcool pur par jour présentent un risque de cirrhose multiplié par un facteur 9 par rapport aux autres homozygotes (56).

Alors que la cirrhose n'apparaît que chez 10 à 15 % des patients, le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) augmente chez les patients présentant une hémochromatose et une cirrhose coexistante.

La complication majeure de la cirrhose hémochromatosique demeure la survenue d'un cancer primitif du foie qui rend compte du décès de 30 % à 45 % des patients hémochromatosiques dans les séries les plus récentes (53). Il s'agit, dans plus de 80 % des cas, d'un carcinome hépatocellulaire et, dans les autres cas, d'un cholangiocarcinome ou d'une tumeur mixte (57). Le risque d'un patient cirrhotique de développer un cancer primitif du foie a été estimé 200 fois supérieur à celui de la population générale. Il persiste après la désaturation dès lors qu'une cirrhose est installée. Des facteurs de risque additionnels existent. Ce sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, les stigmates d'une infection virale B ou C et la présence, sur la biopsie initiale, de foyers hépatocytaires dépourvus de fer (58).

Physiopathologie de la surcharge en fer hépatique :

Le foie est un organe majeur de l'organisme qui stocke une grande quantité de fer de manière sûre. Un métabolisme anormal du fer entraîne des lésions des organes terminaux et des effets physiopathologiques délétères qui aboutissent à une maladie des organes terminaux, notamment une fibrose hépatique, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (59). Le foie régule étroitement le métabolisme du fer en sécrétant l'hormone de régulation du fer, hépcidine. La carence en hépcidine dans les cas d'hémochromatose entraîne un excès de fer dans l'organisme en raison de l'absorption irrégulière du fer provenant de sources alimentaires. La surcharge en fer hépatique et la progression de l'insuffisance hépatique sont très courantes chez les patients atteints d'hémochromatose génétique et de surcharge en fer secondaire. L'excès d'oxydoréduction, l'accumulation de fer dans les hépatocytes favorisant la génération de radicaux libres, entraîne une peroxydation accrue des lipides, une oxydation des protéines, des dommages à l'ADN et un appauvrissement en antioxydants. De nombreuses sources de données ont montré une surcharge en fer hépatique associée à une diminution des réserves d'antioxydants (réduction du glutathion), une augmentation des produits de peroxydation des lipides tels que le 4-hydroxynonéal (4-HNE), le malondialdéhyde (MDA), ainsi qu'une inflammation, une mort des cellules hépatiques dans des modèles animaux et chez des patients atteints d'hémochromatose génétique. Une étude par a démontré que lorsqu'il y'a accumulation de fer, une hépatomégalie, fibrose hépatique, inflammation hépatique, cytolysse hépatique et une stéatose s'installent proportionnels à la dose de fer (60). Le stress oxydatif induit par le fer est un facteur clé dans la progression des maladies hépatiques liées à la surcharge en fer. Lorsqu'ils ont administré l'antioxydant Resvératrol aux patients hémochromatiques, ce dernier a effectivement réduit le stress oxydatif (réduction accrue des niveaux de glutathion) et il y'avait une réduction significative de la peroxydation des lipides hépatiques (réduction du MDA et des produits 4-HNE). Outre l'inflammation, la stéatose et la mort cellulaire induites par le fer, ont été également réduites de manière significative par le traitement au Resvératrol. (61) Une surcharge du foie en fer à un stade avancé entraîne une accumulation accrue de triglycérides, ce qui provoque une stéatose hépatique, mais l'administration de Resvératrol normalise les niveaux de triglycérides et prévient la stéatose. (62)

2.2. Atteintes extrahépatiques :

◆ Signes généraux.

La *fatigue* est un des premiers symptômes de la maladie. Elle concerne plus de la moitié des patients et motive fréquemment un bilan martial dans l'hypothèse d'une carence en fer. Dans ce contexte, l'augmentation des paramètres sériques en fer est souvent mal interprétée et le retard au diagnostic peut atteindre 10 ans (63) .

◆ Signes cutané-phanériens (64)

L'hyperpigmentation de la peau, qui est le résultat d'un dépôt de fer et de mélanine, se produit lorsque les réserves de fer sont cinq fois ou plus excessives.

La mélanodermie, classiquement grisâtre, est un signe inconstant et tardif. Elle prédomine au niveau des zones découvertes, des organes génitaux et des cicatrices. Elle serait liée plus à des dépôts mélaniques situés dans la basale de l'épiderme qu'à la présence de fer, laquelle n'est retrouvée qu'au niveau et autour des glandes sudoripares. Ichtyose, leuconychie (coloration blanche des ongles), platonychie (aplatissement des ongles), voire koïlonychie (incurvation à type de creusement des ongles affectant le pouce et l'index a été observée chez 50% des patients, alors que 25% des patients ont tendance à en avoir dans tous les ongles.) sont des signes classiques de même qu'un aspect glabre chez l'homme.

◆ Atteinte articulaire (65)

Une atteinte articulaire survient dans jusqu'à deux tiers des cas d'hémochromatose héréditaire. Volontiers révélateurs, notamment chez la femme, les signes articulaires exposent, comme l'asthénie, à un retard diagnostique de plusieurs années (63) et engagent gravement le pronostic fonctionnel (66). Leur prévalence varie de 28 % à 81 %. Les petites articulations distales sont particulièrement concernées et, notamment, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales des deuxièmes et troisièmes doigts dont l'atteinte se traduit par le signe évocateur de la poignée de main douloureuse. De plus, les articulations du poignet, de la hanche, du genou et de la cheville peuvent être touchées. Une implication symétrique des articulations est caractéristique. Des études épidémiologiques ont montré que l'hémochromatose héréditaire augmente le risque d'arthrose de haut grade de la hanche et éventuellement du genou avec une arthroplastie endoprothétique ultérieure (65).

Les symptômes consistent en des arthralgies de rythme plutôt inflammatoire, évoluant par poussées avec, dans 5 % à 10 % des cas, des accès aigus pseudo-goutteux correspondant à la précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium. Dans les formes évoluées, les articulations sont déformées et l'impotence fonctionnelle peut devenir majeure. Radiologiquement, rétrécissement de l'espace articulaire, ostéopathie sous-chondrale kystique, sclérose, ostéophytose s'associent diversement. Des lésions de chondrocalcinose sont présentes dans 30 à 50 % cas. Il s'agit de dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium, qui expliquent l'apparition de crises de douleurs arthritiques dans le sens d'une pseudogoutte. Bien qu'il ait été démontré que le fer accélère la nucléation des cristaux de pyrophosphate de calcium et inhibe leur dégradation, la physiopathologie de l'atteinte articulaire de l'hémochromatose demeure mystérieuse d'autant que :

- il n'y a aucun parallélisme entre son intensité et l'importance de la surcharge ;
- les phlébotomies ont peu d'impact sur son évolution (67). L'intervention d'autres facteurs, notamment génétiques, est donc soupçonnée dont une anomalie du métabolisme de la parathormone (55).

Le facteur rhumatoïde peut être élevé chez les personnes atteintes dans le cadre de l'hépatopathie, alors que les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACCP) sont généralement indétectables. La polyarthrite en hémochromatose est caractérisée par le fait qu'elle peut encore progresser même après la normalisation des réserves de fer.

◆ Atteinte osseuse (68)

L'atteinte osseuse a également été confirmée comme une complication assez fréquente de l'hémochromatose. Grâce à l'évaluation des os par absorptiométrie à double rayon X, trois études⁵⁹⁻⁶¹ ont identifié une prévalence de l'ostéoporose comprise entre 25-3% et 34-2%. De même, mais avant la disponibilité du test HFE, des fractures périphériques et vertébrales étaient signalées chez les patients atteints d'hémochromatose (69).

Il s'agit d'une ostéopénie fréquente et, en règle, latente qui :

- est responsable de fractures rachidiennes, le plus souvent asymptomatiques, chez 2 % à 18 % des patients ;
- s'inscrit au-dessous du seuil ostéodensitométrique fracturaire dans 9 % à 45 % des cas.

Il est difficile de faire la part de la surcharge en fer, de l'hépatopathie et de l'hypogonadisme dans son développement.

◆ Atteintes endocriniennes

Dominées par le diabète et l'atteinte hypophysaire, elles témoignent toujours d'une affection évoluée. On distingue :

- Le diabète (70)

Le diabète n'est plus présent que dans moins de 20 % des cas au moment du diagnostic et révélateur dans moins de 2 % des cas. Les hétérozygotes ont un risque accru de diabète par rapport à la population générale en raison de mécanismes inconnus.

La prévalence du diabète a diminué dans l'intervalle 1935-1998. Le diagnostic plus précoce de l'hémochromatose due au phénotypage du fer chez les probands et les membres de la famille et le traitement ultérieur par phlébotomie pourraient expliquer en partie cette diminution.

C'est un élément pronostique indépendant majeur de la maladie, la survie des hémochromatosiques diabétiques étant clairement amputée. Son mécanisme est double par insulino-résistance d'origine hépatique et, à un moindre degré, musculaire et par une diminution de la sécrétion d'insuline, secondaire à la destruction des cellules bêta pancréatiques par les dépôts importants d'hémosidérine et la fibrose ferriprive des îlots de Langerhans et des acini pancréatiques. L'intervention de facteurs additionnels, en particulier génétiques, reste discutée.

- L'atteinte antéhypophysaire (71)

Elle se traduit principalement par un hypogonadisme (se manifestant par une baisse de la libido et de l'impuissance chez l'homme et une aménorrhée chez la femme) qui, chez l'homme, est présent dans 12 % à 38 % des cas au moment du diagnostic et s'exprime, cliniquement, par une diminution de la libido, voire une impuissance, une atrophie testiculaire et une dépilation et, biologiquement, par une diminution de la testostéronémie. Les cas de panhypopituitarisme, d'hypothyroïdie provoquée par le dépôt de fer dans la glande thyroïde, l'hyposécrétion d'hormones de croissance (GH) et d'insuffisance surrénalienne attribuables à l'hémochromatose HFE demeurent exceptionnels.

◆ Atteinte cardiaque (72)

L'atteinte cardiaque est rare. Le dépôt de fer dans les fibres du muscle cardiaque et les cellules du système de conduction peut entraîner :

- Des arythmies cardiaques (type de fibrillation auriculaire, de tachycardie supraventriculaire paroxystique, de flutter auriculaire ou de bloc auriculoventriculaire); et/ou
- Une cardiomyopathie dilatée, avec une insuffisance cardiaque subséquente (insuffisance cardiaque congestive avec gros cœur radiologique, dysfonction systolique globale en échocardiographie et hyposignal cardiaque en IRM.)

Il existe aussi des preuves évidentes de la causalité du stress oxydatif induit par la surcharge en fer et de peroxydation lipidique dans la cardiomyopathie de surcharge en fer. Le stress oxydatif, peroxydation lipidique, fibrose massive et la réduction de SERCA2a avec défauts de cycle du calcium peuvent entraîner :

- Une cardiomyopathie grave avec dysfonctionnement diastolique et systolique. Le traitement antioxydant au resvératrol a montré une amélioration significative de la fonction cardiaque en réduisant le stress oxydatif, la peroxydation lipidique, ainsi que la fibrose myocardique et en augmentant les niveaux de SERCA2a.

Le plus souvent, l'atteinte cardiaque se limite à des anomalies échocardiographiques associant hyperéchogénicité cardiaque, augmentation de volume du ventricule gauche sans épaissement pariétal, et diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Dans certains cas, la compensation complète de l'insuffisance ventriculaire gauche se produit après la normalisation des niveaux de fer dans le corps.(62)

◆ Infection :

La surcharge en fer des macrophages peut entraîner une altération de la phagocytose et une réduction de l'immunité, d'où un risque accru d'infection par *Listeria*, *Yersinia enterocolitica* et *Vibrio vulnificus*.

◆ Cancers :

Comme cité précédemment, par rapport à la population générale, le risque de cancer du foie (CHC) est multiplié par 20 chez les patients atteints d'hémochromatose. (73)

3. Liste des symptômes cliniques et manifestations physiques chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire (74):

- Aménorrhée
- Apathie
- Arthralgies
- Arythmies
- Ascites
- Asthénie sévère
- Atrophie testiculaire
- Carcinome hépatocellulaire
- Cardiomyopathie
- Cirrhose
- Diabète sucré
- Douleurs abdominales
- Dysfonction Érectile
- Gonflement des articulations, en particulier les deuxième et troisième articulations métacarpo-phalangiennes
- Hépatomégalie
- Hypogonadisme, Hypothyroïdie
- Insuffisance cardiaque congestive
- Léthargie
- Manifestations cutanées de maladie chronique du foie (par exemple, angiome stellaire, érythème palmaire)
- Ostéoporose
- Perte de libido
- Perte de poids
- Pigmentation accrue (bronze diabète), rares cas d'apparition tardive
- Splénomégalie
- Varices œsophagiennes

4. Hémochromatose HFE et sexe :

L'hémochromatose HFE survient à un âge plus avancé et a une faible pénétration, ce qui sous-tend l'effet biologique modéré de l'hépcidine. L'hémochromatose héréditaire est 2 à 10 fois plus fréquente chez les hommes adultes que chez les femmes. En raison des menstruations des femmes, la perte mensuelle de fer retarde son accumulation d'environ dix ans et les symptômes apparaissent généralement pour la première fois après la ménopause. Chez les hommes, l'apparition clinique des symptômes commence plus tôt, mais rarement avant la quatrième ou la cinquième décennie de leur vie (75). L'hémochromatose du TFR2, cependant, affecte les deux sexes de manière égale et se manifeste de manière précoce, mais en pratique clinique, sa gravité n'est pas aussi importante que celle de l'hémochromatose juvénile bien que, comparativement, le nombre de cas signalés avec cette mutation soit limité. Le gène TFR2, qui régule le transfert de liaison au fer, régule à la fois les niveaux d'hépcidine et de fer dans le plasma, afin d'éviter une surcharge en fer lorsque les besoins en fer sont élevés, c'est-à-dire chez les jeunes. Le HFE peut réguler la synthèse de l'hépcidine en fonction de la concentration de fer dans les tissus, de manière à éviter l'accumulation de fer chez les adultes. Les mutations des gènes HFE et TFR2 entraînent un effet accru et la manifestation d'une maladie plus grave (76)

5. Qualité de vie :

L'hémochromatose compromet le résultat fonctionnel (fatigue, arthropathie, ostéoporose) et qualité de vie, plutôt que la survie.

Plusieurs études ont démontré un effet négatif de l'hémochromatose sur la qualité de vie liée à la santé. Des réserves de fer élevées, en particulier la saturation en transferrine et les niveaux de ferritine sérique, ainsi que la présence de comorbidités, contribuent à réduire la qualité de vie (QVLS).

Le formulaire abrégé 36 (SF-36) est l'instrument le plus couramment utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints d'hémochromatose (77). Le SF-36 se compose de huit domaines qui fournissent des scores de composante physique et de composante mentale compris entre 0 et 100 (des scores plus élevés indiquent une QVLS plus élevée). Aux États-Unis, le score normatif de la population est de 50 (avec une densité de 10). Les personnes dont la saturation en transferrine est plus élevée ($\geq 45\%$ pour les femmes et $\geq 50\%$ pour les hommes) ont une moins bonne qualité de vie au travail évaluée à l'aide du SF-36 que les participants dont la saturation en transferrine est normale(78). Les scores des composantes physique et mentale sont nettement plus faibles chez les personnes présentant une saturation accrue en

transferrine(78). Bien qu'elle n'ait pas été examinée dans cette étude, l'association entre des réserves de fer plus élevées et une QVLS plus faible pourrait être due à une fatigue accrue et à la léthargie (79). L'effet des comorbidités liées à l'hémochromatose sur la qualité de vie a également été évalué à l'aide du SF-36 (79). Il est intéressant de noter que l'arthrite a été associée à une QVLS globale plus faible que la cirrhose ou le diabète sucré chez les patients ayant subi une phlébotomie (avec des niveaux de ferritine sérique <50 µg par litre) (79). En outre, une étude a rapporté un score de 30,5 pour la composante physique (qui est 2 s.d. inférieur aux valeurs moyennes aux États-Unis) et un score de 77,7 pour la composante mentale (qui est presque 3 s.d. supérieur aux valeurs normales aux États-Unis) chez des patients souffrant d'ostéo-arthrite douloureuse du pied arrière. Les patients ayant reçu un diagnostic récent d'hémochromatose et qui ont été jugés cliniquement affectés par ce trouble ont eu un score moyen de composante physique nettement plus bas et une tendance à un score de composante mentale plus faible (80).

Certaines études ont utilisé des instruments utilitaires de la QVLS, tels que l'EuroQol-5D (EQ-5D) et l'Assessment of Quality of Life-4D (AQOL-4D), pour évaluer la QVLS chez les patients atteints d'hémochromatose. (81) Ces instruments estiment les valeurs d'utilité, qui permettent d'estimer la manière dont la quantité et la qualité de vie sont affectées par une maladie, un état de santé et/ou une intervention. L'utilité est mesurée sur une échelle de 0 à 1, dont 0 représente la mort et 1 la santé optimale. Sur la base des symptômes signalés par les patients, une étude transversale a démontré des valeurs moyennes d'utilité nettement inférieures chez les patients présentant soit des taux de fer élevés et des symptômes précoces (0,60), soit des taux de fer élevés et des lésions organiques (0,50), par rapport aux individus asymptomatiques (0,81) et à la population générale (0,81)(82). En outre, une corrélation négative entre le nombre de symptômes et/ou de comorbidités liés à l'hémochromatose et l'utilité a été signalée.

Un seul essai clinique randomisé a évalué la QVLS et/ou l'utilité chez des patients recevant différents traitements. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans la qualité de vie au travail chez les personnes recevant une érythrocytaphérèse ou une phlébotomie lorsqu'elles ont été évaluées à l'aide du SF-36 ou du EQ-5D (83).

E. Diagnostic, dépistage et prévention

En général, le diagnostic d'hémochromatose implique une stratégie séquentielle non invasive qui combine clinique, imagerie et données biologiques.

1. Caractéristiques cliniques :

Grâce à un diagnostic de plus en plus précoce, la triade classique: cirrhose du foie, hyperpigmentation cutanée (peau bronzée), et de diabète insulino-dépendant est désormais rare dans l'hémochromatose héréditaire de l'adulte. Les symptômes les plus courants à la présentation chez les adultes d'âge moyen sont désormais la fatigue, le malaise, les arthralgies (parfois associés à une hépatomégalie, ou à une légère augmentation des taux de transaminases). En outre, les patients présentent parfois des valeurs de saturation de transferrine TS accrues même en l'absence de symptômes.

En comparant l'expression clinique des différents types d'HC, les remarques suivantes peuvent être proposées :

- l'HC de type 1 est le plus souvent une maladie à retardement, avec une longue période clinique de phase asymptomatique jusqu'à l'âge d'environ 30-40 ans chez les hommes et 40-50 ans chez les femmes ;
- les types 2A et 2B (et parfois le type 3) HC correspondent à des maladies beaucoup plus rares mais aussi plus graves avec une expression clinique avant l'âge de 30 ans, et souvent avant 20 ans. Elles se caractérisent par de graves lésions du foie (cirrhose), du cœur (insuffisance cardiaque) et des organes endocriniens (insuffisance hypothalamo-hypophysaire) ;
- La maladie de ferroportine de type 4A n'est cliniquement que faiblement symptomatique malgré une forte surcharge en fer.

2. Les signes biologiques :

Plusieurs paramètres biologiques, dont l'augmentation du taux de ferritine sérique (généralement définie par des taux de ferritine plasmatique supérieurs à 300 mg/L chez l'homme et à 200 mg/L chez la femme) et la saturation élevée en transferrine, peuvent indiquer la présence d'une hémochromatose.

L'augmentation de la saturation en transferrine TS (>45%) est le premier signe biochimique observé dans tous les sous-types d'hémochromatose. Cependant, des mécanismes autres que la surcharge en fer peuvent provoquer une augmentation de la saturation en transferrine :

Causes d'élévation du coefficient de saturation de la transferrine : Supplémentations martiales excessives, Anémies hémolytiques, Dysérythropoïèses, Cytolyses majeures (hépatite C), Insuffisances hépatocellulaires, Surcharges en fer secondaires

Causes de diminution de la concentration de transferrine dans le plasma : insuffisance hépatocellulaire acquise, une mauvaise alimentation, une protéinurie ou des altérations génétiques)(84).

Alors qu'un faible taux de ferritine correspond toujours à une carence en fer, un taux de ferritine élevé (≥ 300 µg par litre chez les hommes et ≥ 200 µg par litre chez les femmes) doit être interprété avec rigueur avant d'être attribué à une surcharge en fer. Ainsi, quatre mécanismes principaux pouvant expliquer l'augmentation du taux de ferritine indépendamment d'une surcharge en fer importante doivent être exclus : le syndrome métabolique (qui en est la cause la plus fréquente), l'alcoolisme, l'inflammation et une cytolysse marquée. Malgré ces limitations, l'augmentation du taux de ferritine est essentielle pour le diagnostic de l'hémochromatose.

Plusieurs paramètres peuvent indiquer une augmentation du taux de fer spécifique à l'organe, par exemple, une légère hypertransmission-aminosémie (moins de trois fois la limite supérieure normale) peut indiquer un excès chronique de fer hépatique, et l'hyperglycémie peut refléter un excès de fer pancréatique.

Pour écarter une surcharge en fer secondaire (ou acquise), les données d'anamnèse permettent d'exclure une supplémentation médicamenteuse en fer (orale ou parentérale) ainsi qu'une maladie hématologique à type d'anémie chronique ayant nécessité des transfusions multiples (syndromes myélodysplasiques (85), thalassémies, drépanocytose).

3. L'imagerie :

Les résultats radiologiques, tels que la chondrocalcinose des poignets ou des genoux ou l'arthropathie sous-chondrale qui peut être détectée à l'aide de rayons X peuvent suggérer une hémochromatose.

Cependant, il est utile d'obtenir une visualisation directe de la surcharge en fer des tissus. À cette fin, l'IRM hépatique a remplacé la biopsie du foie.

En effet, lorsqu'il est disponible, l'excès de fer doit être confirmé par « l'IRM de quantification de la surcharge en fer ». L'une des techniques les plus pratiques pour l'IRM du fer est basée sur l'approche du rapport d'intensité de signal (86), qui permet de visualiser et de quantifier l'excès de fer hépatique en évaluant l'hyposignal pondéré en T2 : La diminution du signal hépatique en T2 (par rapport au signal des muscles spinaux qui sert de référence) est inversement corrélée à l'augmentation de la concentration en fer hépatique (plus le foie est sombre, plus la concentration en fer hépatique est élevée). L'IRM de quantification de la surcharge en fer permet également d'évaluer l'état ferrique de la rate et du pancréas (et, avec les techniques de Relaxométrie par résonance magnétique, du cœur). sans nécessiter d'équipement IRM spécifique de 1,5 *Tesla* et en utilisant un logiciel en ligne gratuit. En utilisant l'IRM 3 Tesla, qui se répand de plus en plus, la méthode R2* permet une quantification plus précise de la surcharge en fer légère ou modérée que l'intensité du rapport de signal, alors que le rapport d'intensité du signal est plus précis en cas de forte surcharge en fer (87). L'utilisation de mesures du R2* dans le foie et le pancréas a été proposée pour prédire la quantité totale de réserves en fer chez les patients atteints d'hémochromatose (88). En outre, l'IRM du fer peut être utilisée pour différencier l'hémochromatose due à une carence en hepcidine de la maladie de ferroportine. Schématiquement, un foie "noir" associé à une rate "blanche" s'oriente vers une privation d'hepcidine, tandis qu'une rate "noire" associée à un foie "gris" favorise la forme habituelle (type A) de la maladie de ferroportine. Le scanner a une très faible sensibilité pour visualiser l'excès de fer, et l'échographie ne peut pas détecter la surcharge en fer.

4. Biopsie du foie :

La biopsie du foie n'est plus nécessaire pour affirmer et quantifier l'excès de fer et la distribution cellulaire du fer, et a été largement remplacée par l'évaluation combinée des résultats biologiques et d'imagerie. Cependant, la biopsie du foie peut être importante pour évaluer les complications hépatiques de l'hémochromatose, telles que la fibrose (89).

5. Confirmation de la surcharge génétique en fer.

Pour confirmer la surcharge en fer génétique, il faut exclure les causes de la surcharge en fer acquise. Quatre principaux types de troubles doivent être exclus : les troubles hématologiques, les troubles dus à une supplémentation excessive en fer, le syndrome métabolique (L'hépatosidérose dysmétabolique) et l'alcoolisme chronique. En ce qui concerne les troubles hématologiques, l'excès de fer peut être causé par une surcharge en fer transfusionnelle (90) et/ou une dysérythropoïèse (91), comme dans les anémies chroniques

congénitales ou acquises (principalement la thalassémie et les syndromes myélodysplasiques), ainsi que la sphérocytose héréditaire, qui pourrait être liée à la dysérythropoïèse (92). En outre, une supplémentation excessive en fer parentéral peut entraîner une surcharge en fer, en particulier dans le cas d'une insuffisance rénale chronique avec hémodialyse (93). L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) a probablement une pathogénie multifactorielle et peut conduire à un léger excès de fer, qui est parfois observé en association avec une ou plusieurs altérations métaboliques (augmentation de l'indice de masse corporelle, augmentation de la pression artérielle, hyperlipidémie, hyperglycémie, hyperuricémie ou stéatose hépatique). L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) est associée à une augmentation des taux de ferritine et à une légère surcharge en fer hépatique ; le principal différentiel paramétrique par rapport à l'hémochromatose est que la saturation en transferrine du plasma n'est pas augmentée (94). Enfin, l'alcoolisme chronique peut provoquer un excès modéré de fer hépatique, peut-être en raison d'une carence en hepcidine liée à l'alcool (95).

Guidée par la combinaison de données cliniques, biologiques et d'imagerie, l'étape finale du diagnostic est un test génétique approprié.

6. Identifier l'étiologie de la surcharge génétique :

Cette étape repose sur l'anamnèse familiale qui peut retrouver des cas authentiques ou supposés de surcharge en fer.

Elle repose surtout sur le dosage du fer plasmatique et/ou de la détermination de la saturation de la transferrine, ces deux paramètres nécessitant d'être vérifiés sur un second prélèvement sanguin. Deux possibilités se présentent :

6.1. Le fer (et la saturation) sont élevés: (> 45 % mais le plus souvent > 60 % et plus) :

Une surcharge génétique en fer de type hyperactivité de la ferroportine est alors en cause. Une hypo-hepcidinémie (dosage encore réservé à des laboratoires ultra-spécialisés) serait le plus souvent retrouvée si elle était recherchée, traduisant le mécanisme d'hepcidino-déficience.

En pratique, il convient de rechercher :

i) chez un sujet caucasien : la mutation C282Y qui sera présente à l'état homozygote en cas d'hémochromatose de type 1 ; en l'absence d'homozygotie C282Y, il conviendra de se tourner vers un laboratoire de génétique moléculaire spécialisé, pour

la recherche de mutations non-HFE (chez l'adulte de plus de 30 ans : TfR2, ferroportine dans sa forme 4B ; chez l'adolescent ou l'adulte de moins de 30 ans : hémojuvéline, hepcidine, TfR2).

ii) chez un sujet non caucasien : il n'est pas utile de rechercher la mutation C282Y, les mutations non-HFE étant donc à explorer d'emblée.

6.2. Le fer (et la saturation) sont normaux ou bas :

Il faudra s'orienter, après s'être assuré de l'absence de syndrome inflammatoire (normalité de la CRP), vers un dosage de la céruloplasmine plasmatique et, en cas de normalité de celui-ci (écartant donc une acéruplasminémie), de rechercher une mutation du gène de la ferroportine (forme 4a).

NB. Deux autres atteintes, très rares, sont représentées par :

- i. L'atransferrinémie héréditaire : conjonction d'une anémie microcytaire et d'une surcharge viscérale en fer. La transferrinémie est indosable.
- ii. La surcharge en fer par mutation du gène codant DMT1 : également association d'une anémie microcytaire et d'une surcharge viscérale en fer mais avec normalité de la transferrinémie et une hyperferritinémie relativement faible par rapport à l'importance de la surcharge hépatique.

L'identification de la cause génétique de la maladie par tests génétiques pour les mutations C282Y et H63D devrait être facile pour l'hémochromatose associée à l'HFE (96). Par exemple, ce trouble se retrouve presque toujours chez les individus blancs en **identifiant l'homozygotie C282Y**, ce qui peut être fait par de nombreux laboratoires. Cependant, l'homozygotie C282Y en l'absence de réserves de fer élevées n'est pas un diagnostic d'hémochromatose héréditaire, bien que ces personnes aient une susceptibilité génétique à la développer à l'avenir.

L'hétérozygotie C282Y simple ne peut pas provoquer un excès de fer, et l'hétérozygotie composée C282Y/H63D peut provoquer une certaine augmentation de la saturation de la transferrine plasmatique mais pas une augmentation substantielle des niveaux de ferritine ou une surcharge en fer considérable des organes. Tout au plus, l'hétérozygotie composée peut entraîner une légère surcharge en fer dans des situations telles que l'alcoolisme chronique ou le syndrome métabolique. Il est à noter que les rares variantes d'HFE sont plus fréquentes que les

variantes d'autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer chez les personnes atteintes d'une hémochromatose suggestive liée à une carence en hépcidine mais sans homozygotie C282Y109 (97). Ainsi, la détection de l'hétérozygotie C282Y chez un patient présentant une surcharge en fer systémique considérable devrait conduire à la recherche d'autres causes génétiques et/ou acquises de l'excès de fer.

La confirmation génétique d'une hémochromatose non HFE nécessite des tests effectués par des laboratoires spécialisés après la sélection appropriée des tests génétiques requis par un centre de référence expert. Les techniques à haut débit (en particulier le séquençage de la prochaine génération) offrent des outils de diagnostic puissants, bien que l'interprétation de ces tests soit plus exigeante que la caractérisation et la sélection cliniques rigoureuses.

7. Bilan lésionnel :

- L'échocardiographie pour éliminer la cardiomyopathie. Une radiographie du thorax peut indiquer une cardiomégalie et une augmentation des marques vasculaires pulmonaires.
- Les taux de glycémie à jeun doivent être vérifiés pour le diabète. Les taux d'hémoglobine glycoquée peuvent ne pas être fiables chez les patients présentant un taux élevé de renouvellement des globules rouges.
- Les transaminases sont élevés chez la plupart des patients mais ne sont généralement pas supérieures au double des taux normaux.
- D'autres tests doivent être effectués chez les patients présentant des taux de ferritine élevés : les taux d'hormones pour évaluer l'hypogonadisme et la densitométrie osseuse pour évaluer l'ostéoporose.

F. Traitement :

1. Moyens Thérapeutiques

1.1. Phlébotomie

La phlébotomie ou saignée correspond à l'incision d'une veine, afin de prélever du sang. L'objectif du traitement par phlébotomie est d'éliminer l'excès de fer afin d'éviter toute nouvelle lésion tissulaire. Pour des raisons éthiques, le traitement par phlébotomie n'a pas été étudié dans le cadre d'essais cliniques randomisés, ce qui a entravé notre compréhension de l'histoire naturelle de la maladie non traitée (98). Bien que certaines personnes, bien que rarement, aient suggéré que la thérapie par phlébotomie n'est pas étayée par des preuves, la plupart des experts estiment que cette forme de déplétion en fer peut améliorer la fatigue chronique et le fonctionnement cardiaque, stabiliser les maladies du foie, inverser la fibrose hépatique et réduire la pigmentation de la peau chez les patients atteints d'hémochromatose(99). Cependant, les symptômes articulaires répondent mal au traitement par phlébotomie et peuvent s'aggraver(100). L'efficacité de la phlébotomie est bonne à condition qu'elle ait été commencée avant le développement de la cirrhose.

Les phlébotomies constituent le traitement de référence. Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients et la régression d'un certain nombre de complications liées à la surcharge martiale (tableau ...). De plus, elles permettent d'éviter l'installation de complications irréversibles, si l'observance est satisfaisante. Elle reste le pilier du traitement de l'hémochromatose associée à l'HFE. Pour les hémochromatoses non associées à l'HFE et liées à un déficit en hépcidine, la phlébotomie est le traitement de prédilection(99), mais une chélation orale d'appoint peut être utilisée dans les cas les plus graves (par exemple, les personnes atteintes d'hémochromatose juvénile). De nombreux médecins et patients insistent sur le fait qu'un taux élevé de ferritine sérique équivaut à une surcharge en fer et doit être traité par phlébotomie. Cependant, les patients sans homozygotie C282Y ne présentent pas toujours une surcharge en fer.

Asthénie	Amélioration importante
Mélanodermie	Disparition
Perturbations du bilan hépatique	Normalisation
Hépatomégalie	Résolution habituelle
Hépatalgies	Disparition sauf pathologie hépatobiliaire
Cirrhose	Irréversible
Cardiomyopathie	Amélioration partielle, non certaine
Arthralgies	Amélioration partielle
Hypogonadisme	Peu réversible
Diabète	En général irréversible

Tableau 2 . Bénéfices attendus des saignées d’après L’Association Américaine pour l’Etude des Maladies du Foie (AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases) (74)

1.1.1. Contre-indications :

a) Les contre-indications permanentes à la réalisation des saignées sont :

- l’anémie sidéroblastique,
- la thalassémie majeure
- les cardiopathies sévères non liées à l’hémochromatose.

b) Les contre-indications temporaires sont :

- l’hypotension (TAS < 100 mmHg) ;
- une concentration d’hémoglobine < 11 g/dL ;
- la grossesse ;
- une artériopathie sévère des membres inférieurs ;
- une fréquence cardiaque < 50/min ou > 100/min.

Dans ces situations, ou lorsque le réseau veineux insuffisant ne permet pas la réalisation des saignées, on pourra avoir recours à l’érythraphérèse ou au traitement chélateur.

1.2. Érythraphérèse

L'érythrocytaphérèse ou érythraphérèse est une procédure d'aphérèse par laquelle les érythrocytes, à l'aide d'une centrifugeuse rotative, sont séparés du sang total. Il s'agit d'une méthode de séparation extracorporelle du sang dans laquelle le sang total est extrait d'un donneur, les globules rouges sont séparés et le sang restant est remis en circulation.

L'érythraphérèse permet, de soustraire en une seule fois un volume plus important d'hématies que les saignées. Certains patients ont été traités par érythraphérèse (101), mais cette technique est plus coûteuse et moins disponible que la phlébotomie. Une étude menée en Australie a démontré une amélioration de l'échelle de fatigue chez les patients (avec des niveaux de ferritine de 300 à 1 000 µg par litre) recevant une érythraphérèse et qui ont subi une réduction du fer par rapport aux patients recevant une aphaérèse fictive, suggérant le bénéfice potentiel de l'élimination du sang même en cas de légère surcharge en fer (102).

Il s'agit d'une alternative séduisante, mais la technique est coûteuse et plus difficile à mettre en œuvre techniquement. De ce fait, les saignées restent à l'heure actuelle le traitement de première intention.

1.3. Traitement par chélation du fer

Le traitement par chélation du fer constitue une alternative de 2^e intention dans les cas de contre-indication, permanente ou temporaire, ou de non-faisabilité des saignées. La déféroxamine (Desféral) est un chélateur du fer administré quotidiennement sous forme de comprimé oral, il dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hémochromatose primitive. Compte tenu de son coût, de ses effets indésirables potentiels (réactions érythémateuses au point d'injection, manifestations allergiques locales ou générales, vision trouble, vertiges, acouphènes, des bouffées de chaleur, et des diarrhées(103), et de la mode d'administration (voie parentérale), elle est réservée aux formes non curables par saignées.

1.4. Transplantation de foie

Malgré la forte prévalence de l'hémochromatose, elle reste une indication peu commune pour la trans-plantation du foie. Par exemple, à Brisbane, en Australie, 0,6 % des transplantations de foie ont été réalisées pour l'hémochromatose (104). La principale indication de transplantation de foie dans l'hémochromatose est le carcinome hépatocellulaire (104). La transplantation

établit une production normale d'hepcidine et prévient la récurrence de la surcharge en fer hépatique (105), ce qui confirme que l'insuffisance d'hepcidine est le principal défaut de l'hémochromatose associée à l'HFE. Haemochromatosis a clinical update for the practicing physician 2017.pdf De nombreuses personnes diagnostiquées avec une hémochromatose, et qui ont reçu une transplantation de foie en raison d'une cirrhose décompensée, sont plus susceptibles d'avoir eu une surcharge en fer secondaire à une cirrhose d'autres causes (106). La phlébotomie pré transplantation peut améliorer la fonction cardiaque et est recommandée si elle est tolérée. L'absence de récurrence de la surcharge en fer et la normalisation des taux plasmatiques d'hepcidine après une transplantation hépatique ont apporté la preuve clinique que l'hepcidine est au cœur de la pathogenèse de l'hémochromatose (105).

1.5. Les thérapies à l'hépcidine

Comme de faibles niveaux d'hépcidine ou une faible activité de l'hépcidine ont été impliqués dans la pathogenèse de l'hémochromatose, des analogues de l'hépcidine ont été proposés comme thérapie (107). Les premiers rapports suggèrent que cette approche est mieux adaptée à la thérapie d'entretien car ces médicaments ne diminuent pas le stockage du fer dans le foie(108). Ces traitements seront probablement parentéraux et coûteux, ce qui sera difficile à concurrencer avec la thérapie par phlébotomie.

1.6. Régime alimentaire.

Alors que les patients atteints d'hémochromatose héréditaire présentent des modifications génétiques qui contribuent à la surcharge en fer, on s'intéresse de plus en plus aux facteurs alimentaires qui peuvent modifier l'absorption du fer. La vitamine C contenue dans les agrumes augmente l'absorption du fer en convertissant le fer ferrique en une forme ferreuse préférentiellement absorbée,(109) tandis que les polyphénols présents dans le thé et le café (entre autres boissons contenant des polyphénols) peuvent réduire l'absorption du fer non hémérique lorsqu'ils sont consommés ensemble.(21)

Une étude a démontré que des boissons riches en différentes structures de polyphénols (les tisanes, le thé noir, le café et la cacao...) peuvent être de puissants inhibiteurs de l'absorption du Fer.

Les effets de différentes boissons contenant des polyphénols sur l'absorption de Fer à partir d'un repas ont été estimés chez des sujets adultes à partir de l'incorporation érythrocytaire de Fer. Ils étaient riches soit en :

- Acides phénoliques (acide chlorogénique dans le café), soit en
- Flavonoïdes monomères (tisanes, camomille (*Matricaria recutita* L.), verveine (*Verbena officinalis* L.), tilleul (*Tilia cordata* Mill.),
- Pennyroyal (*Mentha pulegium* L.) et menthe poivrée (*Mentha piperita* L.), soit en
- Produits complexes de polymérisation des polyphénols (thé noir et cacao).

Toutes les boissons étaient de puissants inhibiteurs de l'absorption du Fe et réduisaient l'absorption de manière dose-dépendante en fonction de la teneur en polyphénols totaux.

Les boissons contenant 20 à 50 mg de polyphénols totaux par portion ont réduit l'absorption du Fe de 50 à 70 %, tandis que les boissons contenant 100 à 400 mg de polyphénols totaux par portion ont réduit l'absorption du Fe de 60 à 90 %.

L'inhibition par:

- le thé noir était de 79-94%,
- le thé à la menthe poivrée de 84%,
- le pennyroyal de 73%,
- le cacao de 71%,
- la verveine de 59%,
- le tilleul de 52% et
- la camomille de 47%.

À concentration identique de polyphénols totaux, le thé noir était plus inhibiteur que le cacao, et plus inhibiteur que les tisanes de camomille, de verveine, de tilleul et de pennyroyal, mais il était tout aussi inhibiteur que le thé à la menthe poivrée. L'ajout de lait au café et au thé n'avait que peu ou pas d'influence sur leur nature inhibitrice. Les tisanes, ainsi que le thé noir, le café et la coca peuvent être de puissants inhibiteurs de l'absorption du Fe. Cette propriété doit être prise en compte lors de la formulation de conseils diététiques concernant l'alimentation en Fe.

Une étude de 1990 a identifié la consommation régulière de viande comme un facteur majeur contribuant à l'augmentation des FS chez les sujets asymptomatiques, en particulier les femmes, étant donné que le fer alimentaire est nécessaire dans une plus grande mesure que les hommes pour maintenir l'homéostasie. L'intégration de ces facteurs alimentaires dans la gestion continue de la maladie peut influencer l'accumulation de fer à long terme, bien qu'il n'existe pas

encore de preuves directes que les interventions diététiques constituent une stratégie thérapeutique complète pour les personnes atteintes d'hémochromatose. (111)

1.7. Adjuvants en cours d'étude (IPP) :

Il a également été démontré que les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent l'absorption du fer chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire, ce qui permet d'augmenter le temps entre les phlébotomies et s'avère un complément précieux au traitement standard.(112).

En effet, sur la base d'une analyse rétrospective de René et col., chez les patients homozygotes pour la mutation C282Y dans l'EHF, le traitement par les IPP pendant 2 ans ou plus a réduit significativement le nombre de phlébotomies nécessaires pour maintenir les taux sériques de ferritine en dessous de 100 µg/L.(113)

2. Stratégie Thérapeutique

2.1. Bilan initial des complications

Chez les patients homozygotes pour la mutation C282Y et qui présentent des anomalies au bilan sanguin (coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45 %, ferritinémie supérieure à 300 µg/L pour les hommes et supérieure à 200 µg/L pour les femmes), l'EASL (European Association for the Study of the Liver) propose de faire un bilan à la recherche d'éventuelles complications (114) :

Il s'agit de prescrire un bilan biologique hépatique (ALAT, ASAT) afin d'évaluer l'atteinte du foie. Certains patients peuvent bénéficier d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique qui possède une excellente corrélation signal-surcharge ferrique hépatique. Elle permet de voir la répartition du fer, de détecter d'éventuels nodules ou un carcinome hépatocellulaire. Cet examen permet aussi une exploration pancréatique. La ponction- biopsie hépatique est utile si le malade présente une hyperferritinémie multifactorielle, en cas de cirrhose. Elle est conseillée si le taux de ferritine est supérieur à 1000 µg/L. D'autres examens peuvent être prescrits dans le but de détecter l'atteinte d'autres organes. C'est le cas de l'endoscopie digestive haute qui permet de détecter des varices oesophagiennes. Ce bilan peut être complété par une échographie abdominale, le dosage de l'alpha-foetoprotéine, de l'hémoglobine glyquée, de la TSH, et de la testostérone. Une échocardiographie ainsi qu'une densitométrie osseuse peuvent aussi être proposées.

La relation entre intensité de la surcharge martiale, risque de survenue des complications (notamment diabète, cirrhose) et sur-risque de mortalité est bien démontrée. De ce fait, il est recommandé d'entreprendre les saignées dès que la ferritinémie est supérieure à 300 mg/L chez l'homme et 200 mg/L chez la femme, c'est-à-dire pour les stades 2, 3 et 4. Les stades 3 et 4 imposent aussi la prévention et le traitement éventuel des atteintes viscérales et métaboliques. Les stades 0 et 1 ne requièrent aucun traitement.

2.2. Traitement d'induction

Généralement, un volume de 400-500 ml de sang est prélevé en 15-30 minutes, le patient étant en position couchée. Ce processus est effectué sur une base hebdomadaire jusqu'à ce que le niveau de ferritine sérique soit de <50 µg par litre. Les taux d'hémoglobine sont également évalués et le programme de phlébotomie est modifié si les taux d'hémoglobine sont <11 g par décilitre (par exemple, pour retirer 400-500 ml de sang toutes les deux semaines) (99). L'administration orale concomitante de liquide (comme une boisson sportive salée) d'un volume équivalent au volume de sang prélevé par phlébotomie est importante pour maintenir le volume de plasma pendant l'intervention. La durée du traitement d'induction dépend de la gravité de la surcharge en fer et peut aller de quelques mois à plusieurs années.

Chaque unité de 500 ml de sang total (200 à 250 ml de globules rouges concentrés) élimine 200 à 250 mg de fer et réduit le taux sérique de ferritine d'environ 30 ng par ml (67,41 pmol par L).

La surveillance régulière vise surtout à contrôler l'évolution de la réduction de la surcharge martiale, et à éviter la survenue d'une anémie. Les saignées sont effectuées dans un environnement sécurisant, en présence d'un médecin, chez un patient bien informé.

2.3. Traitement d'entretien

Après la phase d'induction, des phlébotomies d'entretien sont effectuées pour maintenir le taux de ferritine sérique à ~50 µg par litre. Si la phlébotomie est poursuivie jusqu'à ce que les niveaux de ferritine sérique soient <20 µg par litre, une carence en fer ou une réaccumulation de fer peut se produire (115). Les taux d'hépcidine sérique peuvent diminuer avec le traitement par phlébotomie (116). Des phlébotomies d'entretien sont effectuées en moyenne deux à quatre fois par an, et cela dépend du taux de ré-accumulation du fer, qui varie d'un patient à l'autre (117). La vérification des taux de ferritine sérique 3 à 6 mois après la fin de l'induction peut être utile pour estimer le taux de réaccumulation du fer. L'évaluation des taux de ferritine sérique peut

être effectuée mensuellement pendant la phlébotomie d'induction et hebdomadairement lorsque le taux de ferritine sérique a diminué à 100 µg par litre. Lorsque le taux de ferritine sérique est de 50 µg par litre, on peut envisager d'évaluer le taux de ferritine sérique annuellement ou au moment de chaque phlébotomie d'entretien. Bien que les preuves soutenant l'utilisation de la phlébotomie d'entretien fassent défaut, de nombreux patients apprécient cette thérapie, en particulier s'ils peuvent être des donateurs de sang volontaires (118).

La surveillance de la TS en conjonction avec la SF est nécessaire, car une TS élevée peut persister indépendamment de la SF, entraînant une augmentation du fer non lié à la ferritine et une diminution de la qualité de vie malgré la phlébotomie thérapeutique.

En fait, malgré une déplétion en fer réussie, la saturation en transferrine restera accrue chez plusieurs patients. Un rapport a suggéré que le maintien d'une saturation normale en transferrine pourrait améliorer les symptômes dans une plus large mesure que la diminution de la ferritine mais pas la saturation en transferrine (67). Cependant, la saturation en transferrine pourrait ne pas diminuer jusqu'à ce que le patient soit presque déficient en fer, de sorte qu'il pourrait être difficile de maintenir des niveaux de ferritine et une saturation en transferrine appropriés.

Les effets indésirables de la phlébotomie se produisent chez 37 à 50 % des patients (119) et comprennent des phlébites, des malaises et de la fatigue. En cas d'effets indésirables, on peut envisager une compression à chaud de la peau, un remplacement du liquide buccal et une augmentation de l'intervalle entre les traitements.

La douleur au point de ponction peut être évitée grâce à une anesthésie locale. Le pétrissage d'une balle en caoutchouc peut aider à développer le réseau veineux lorsqu'il est insuffisant. Il est recommandé au patient de boire un grand volume d'eau au moment de la ponction veineuse et, en cas de débit réduit, la prescription de 75 mg d'aspirine le matin avant la ponction est utile. Si la veinectomie n'est pas tolérée pendant la phase d'entretien, il faut alors envisager une diminution de l'apport en fer (restrictions spontanées dans l'alimentation, consommation de thé, traitement par inhibiteur de la pompe à protons).

2.4. Hygiène de vie:

L'approche thérapeutique doit également comporter des conseils diététiques visant à supprimer les boissons alcoolisées, notamment tant que la désaturation n'est pas obtenue. Et à éviter l'apport en vitamine C qui favorise l'absorption du fer. En revanche, un régime pauvre en fer n'est pas indiqué.

En cours de diabète, le traitement repose sur la lutte contre l'insulinorésistance, essentiellement par la metformine, et rapidement après une utilisation temporaire de sulfamides sur un traitement insulinique. La surveillance sur le taux de l'hémoglobine glyquée est faussé du fait des saignées.

2.5. Traitement des complications

2.5.1. Complications hépatiques

Il convient de s'assurer que les patients atteints d'hémochromatose HFE n'ont pas atteint le stade de cirrhose. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une tumeur par échographie et de mesurer l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois. Le recours à la greffe hépatique peut être discuté chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique terminale, mais des études ont montré que la survie des patients transplantés atteints d'hémochromatose HFE était moins bonne que la survie des malades transplantés pour une autre raison (120). L'explication serait liée à la défaillance des autres organes surchargés en fer tels que le cœur.

2.5.2. Complications endocriniennes

Le fait de pratiquer des saignées ne permet pas de guérir un diabète insulino-dépendant mais son équilibre semble plus facile à obtenir. La prise en charge des diabètes liés à l'hémochromatose HFE se fait de façon identique aux autres. (70)

Il convient de surveiller une éventuelle hypothyroïdie et de la traiter. La surveillance des taux de testostérone chez les hommes est également recommandée face à une baisse de la libido. Un traitement hormonal peut alors être proposé.

2.5.3. Complications cardiaques

Il convient d'effectuer une surveillance cardiologique chez les patients. En effet, un tiers des patients présenteraient des anomalies à l'électrocardiogramme et pour beaucoup d'entre eux les saignées amélioreraient les symptômes (121). L'apparition de troubles du rythme ou d'une insuffisance cardiaque peut nécessiter la mise en place d'un traitement spécifique.

2.5.4. Complications articulaires et osseuses

Les pathologies articulaires liées à l'hémochromatose *HFE* sont difficiles à traiter et on assiste souvent à une progression des symptômes chez les patients. Les antalgiques de niveau

I ou II sont généralement efficaces. Les injections intra-articulaires de corticoïdes retard (hexacétonide de triamcinolone) guidées par arthrographie ou échographie sont généralement très efficaces et doivent être proposées rapidement en cas d'échec des mesures précédentes. Dans l'état actuel des connaissances, le traitement de l'ostéoporose liée à l'hémochromatose ne diffère pas de la prise en charge de l'ostéoporose de la population générale. Aucune donnée actuelle ne permet de savoir si les saignées préviennent de la perte osseuse. Les patients à risque élevé de survenue de fracture doivent recevoir le traitement habituel de l'ostéoporose: il repose sur de l'exercice physique, des apports calciques optimisés (de l'ordre de 1 g/j), une supplémentation en vitamine D pour obtenir un taux cible de 30 ng/mL, la suppression des toxiques (alcool, tabac) et l'emploi des médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, ranélate de strontium ou téraparatide) (122).


Les lésions articulaires peuvent parfois progresser de façon importante au point de devoir prescrire un remplacement articulaire par des prothèses, notamment au niveau de la hanche et du genou (123).

3. Résultats du traitement

La déplétion martiale entraîne une amélioration de l'état général, en 3 à 6 mois, avec atténuation de la mélanodermie, régression de l'hépatomégalie en l'absence de cirrhose et amélioration de l'état myocardique, mais elle entraîne peu de changement de l'état articulaire.

En cas de cirrhose évoluée, une transplantation hépatique peut être envisagée mais le résultat de la transplantation est moins bon dans cette indication du fait notamment des complications cardiaques. Ainsi, les patients cirrhotiques devraient être surveillés pour le CHC par des échographies hépatiques tous les six mois. Le diabète ne disparaît pas avec la déplétion martiale, qui facilite cependant son équilibration.

On observe une mauvaise réponse de l'insuffisance gonadique qui doit être compensée par un traitement hormonal substitutif en l'absence de contre-indication.



*Aspects hématologiques
de l'hémochromatose*

Aspects hématologiques

A. Rhéologie sanguine dans l'hémochromatose (Particularités hémodynamiques de l'hémochromatose) :

La rhéologie sanguine est l'étude de l'écoulement sanguin dans les vaisseaux, et les rapports de cet écoulement avec les parois vasculaires.

Le sang est un fluide non newtonien qui s'amincit par cisaillement, sa viscosité dépend de la force de cisaillement appliquée (124). L'amincissement du sang par cisaillement est principalement attribué aux composants cellulaires du sang, en particulier les globules rouges (125). Les propriétés physiques des globules rouges influencent le comportement rhéologique du sang, 1. par l'agrégation des globules rouges dans les environnements à faible cisaillement, et 2. par la déformabilité des globules rouges dans les environnements à fort cisaillement. Les altérations et/ou les dommages subis par les globules rouges sont susceptibles d'entraver la circulation sanguine, en particulier dans les systèmes micro vasculaires, ce qui favorise le développement de complications secondaires et de maladies micro vasculaires.

La capacité des globules rouges à se déformer, puis à s'aligner dans les trajets du flux sanguin, dépend en grande partie de: 1. un grand rapport surface/volume de la cellule; 2. la viscosité cytoplasmique de la cellule - déterminée par la concentration d'hémoglobine intracellulaire; et, 3. l'élasticité de la membrane cytosquelettique (125). De plus, le mouvement en « chenille de char » des globules rouges est un déterminant clé de l'orientation des globules rouges dans le flux de cisaillement, augmentant ainsi la fluidité sanguine. La déformabilité des globules rouges est importante pour faciliter l'orientation des globules rouges dans un écoulement à grande vitesse et elle est nécessaire pour que les globules rouges traversent des réseaux microcirculatoires plus petits que la cellule elle-même. Pretorius et coll. (126) ont rapporté que la morphologie des globules rouges provenant d'individus atteints d'hémochromatose se diffère de la forme biconcave typique, présentant plutôt une morphologie irrégulière et allongée. De plus, Barton et al. (127) ont rapporté que les globules rouges des patients avec hémochromatose avaient une concentration d'hémoglobine et un volume corpusculaire élevés. Étant donné que ces changements dans la morphologie et les propriétés des cellules sont également les principaux déterminants de la déformabilité des globules rouges (124), il n'est pas surprenant que McNamee et al. (128) ont constaté que la déformabilité des globules rouges chez les

patients atteints d'hémochromatose était significativement diminuée par rapport aux témoins. Leur enquête expérimentale a fourni des informations supplémentaires, car les auteurs n'ont pas observé d'altération de la déformabilité des globules rouges lors d'incubations aiguës ex vivo de globules rouges sains avec du fer, soulignant que les altérations rhéologiques sont probablement le résultat d'une surcharge chronique et systémique en fer dans l'hémochromatose. Les résultats de Pretorius et al. (126) soutiennent cette hypothèse, étant donné leur rapport selon lequel la morphologie modifiée des globules rouges dans l'hémochromatose pourrait être normalisée après une incubation sanguine avec des chélateurs de fer et des antioxydants.

McNamee et coll. (128) ont également étudié l'agrégation des globules rouges chez les patients atteints d'hémochromatose et ont trouvé des **amplitudes et des taux d'agrégation accrus par rapport aux témoins**. Cependant, lorsque les globules rouges de l'hémochromatose étaient suspendus dans un milieu sans plasma, l'agrégabilité des globules rouges de l'hémochromatose n'était pas différente de celle des témoins, ce qui suggère que **les facteurs plasmatiques déterminent probablement l'augmentation de l'agrégation des globules rouges dans ce trouble**. L'enquête expérimentale des auteurs sur l'incubation aiguë du fer sur des globules rouges sains n'a pas augmenté de manière significative l'agrégation ou l'agrégabilité des globules rouges. Étant donné que l'agrégation des globules rouges est le principal déterminant de la viscosité à faible cisaillement, l'augmentation de cette agrégabilité, ou un échec de désagrégation des rouleaux formés peuvent expliquer, en partie, certaines des comorbidités présentes dans l'hémochromatose incontrôlée. (129)

B. Production de radicaux libres dans l'hémochromatose :

Le corps humain possède un vaste réseau de mécanismes de défense antioxydants, y compris plusieurs éléments enzymatiques (par exemple : la superoxyde dismutase) et non enzymatiques (par exemple la vitamine A, C, E) (130). Lorsque la production d'éléments oxydants dépasse la capacité du corps à amortir ces réactions, un stress oxydatif se produit. Chez les patients hémochromatiques non traités, par exemple, lorsque l'homéostasie du fer ne peut être maintenue, l'excès du fer facilite la production de radicaux libres, étouffant ainsi les antioxydants disponibles (131). Plus précisément, dans la mitochondrie d'une cellule, le fer participe à une réaction de transfert d'un électron, appelée « réaction de Fenton ». En présence de peroxyde d'hydrogène, le fer ferreux catalyse la formation de radicaux hydroxyles hautement

réactifs, tout en augmentant son propre état d'oxydation (c'est-à-dire $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$). La formation de radicaux hydroxyles et de fer ferrique est associée à des dommages généralisés aux structures biologiques, y compris les acides nucléiques, les membranes cellulaires et les protéines (132). En tandem, la réaction du fer ferrique avec superoxyde O_2^- se produit, fournissant le fer ferreux nécessaire pour former des radicaux hydroxyles. La réaction collective est appelée cycle de Haber-Weiss (Fig. 3).

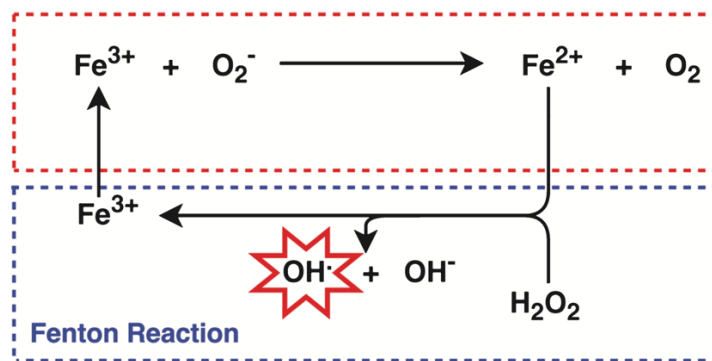


Figure 3. Représentation du cycle Haber-Weiss. Au départ, le fer ferrique réagit avec le superoxyde (O_2^-), ce qui entraîne la formation d'oxygène et de fer ferrique. Le fer ferrique peut ensuite réagir avec le peroxyde d'hydrogène en formant des radicaux hydroxyle, du peroxyde d'hydrogène et du fer ferrique.

En raison de l'implication du fer dans la production d'éléments oxydants, la relation entre l'hémochromatose et les marqueurs du stress oxydatif est très pertinente. Des rapports antérieurs ont démontré que les patients atteints d'hémochromatose (HFE – C282Y) ont une concentration urinaire plus élevée de 8-iso-PGF (un marqueur du stress oxydatif) par rapport aux groupes témoins sains d'appariement d'âge (131). Cependant, après un traitement par déplétion en fer, l'excrétion urinaire de 8-iso-PGF chez les patients hémochromatiques était similaire à celle des témoins sains (131). Étant donné que les complications associées à l'hémochromatose (telles que la cardiomyopathie et le diabète) auraient été potentialisées par le stress oxydatif (133), l'importance de normaliser le statut en fer chez les personnes atteintes d'hémochromatose est primordiale. (129)

C. Mécanismes envisageables de modification de la rhéologie sanguine dans l'hémochromatose

La rhéologie sanguine modifiée dans l'hémochromatose n'est pas bien comprise, bien que les facteurs liés à la morphologie irrégulière, à la viscosité intracellulaire et à la production de radicaux libres médiée par le fer dans ce trouble soient probablement des facteurs contributifs. Il est plausible que la morphologie allongée et irrégulière de l'hémochromatose en présence de fer plasmatique puisse induire l'hyperagrégation observée dans McNamee et al. (128), étant donné que la formation d'agrégats nécessite une surface adéquate pour le contact cellule-cellule. De plus, l'augmentation de la concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire et du volume moyen des cellules, rapportée dans l'hémochromatose, peut contribuer à une altération de la déformabilité des globules rouges, étant donné que l'hémoglobine cytoplasmique est le principal déterminant de la viscosité intracellulaire, et l'augmentation du volume cellulaire a un impact négatif sur la surface cellulaire par rapport à volume, ce qui nuit à la déformabilité des cellules (125). Le principal effet médiateur de la déformabilité cellulaire altérée semble être, cependant, la probabilité d'une production excessive de radicaux libres catalysée par une surcharge en fer, comme discuté ci-dessous. (129)

Bien que l'influence directe de l'hémochromatose sur les propriétés physiques des globules rouges ne soit pas entièrement comprise, l'exposition du sang aux radicaux libres modifie considérablement la morphologie cellulaire qui peut être associée à une fonction altérée (134). Plus précisément, les radicaux libres modifient la morphologie des globules rouges en: dégradant les protéines de la membrane de surface et en induisant la peroxydation lipidique (135); étouffant l'oxyde nitrique, et limitant sa disponibilité; en conséquent, ça va faciliter la liaison spectrine-hémoglobine et diminuant ainsi l'élasticité de la membrane (135). Ces changements morphologiques conduisent collectivement à une fonction mécanique altérée des globules rouges. Les effets spécifiques du site de l'exposition des globules rouges aux radicaux libres - c'est-à-dire intra ou extracellulaire - semblent être importants. La génération intracellulaire de superoxyde (un radical libre puissant), par exemple, diminue considérablement la déformabilité des globules rouges (134). De plus, le superoxyde généré par voie intracellulaire aurait été signalé à augmenter la sensibilité des globules rouges au stress mécanique (136). C'est-à-dire que les globules rouges préalablement exposés au superoxyde intracellulaire présentaient une plus grande altération de la déformabilité cellulaire après exposition à une contrainte de cisaillement supraphysiologique, par rapport aux globules rouges

non exposés. L'exposition des globules rouges au superoxyde généré de manière extracellulaire, d'autre part, altère également la déformabilité des globules rouges, mais induit également une modification du comportement cellulaire. Plus précisément, le superoxyde extracellulaire diminue la magnitude de l'agrégation des globules rouges et augmente le taux de cisaillement nécessaire pour désagréger les rouleaux de globules rouges déjà formés (134). Compte tenu de l'effet frappant que les radicaux libres induisent sur la déformabilité et l'agrégation des globules rouges, il est possible que le sang de patients hémochromatiques soit également plus sensible au stress mécanique, en raison du potentiel de production de radicaux libres médiée par le fer, comme indiqué précédemment.

En conclusion, compte tenu du fait que des altérations significatives de la fonction endothéliale et des caractéristiques hémorhéologiques sont présentes chez les patients hémochromatiques, il est plausible que de nombreuses complications secondaires associées à la maladie (c'est-à-dire le diabète et la cardiomyopathie) soient précipitées par des altérations de l'oxygène et de l'apport de nutriments. Le potentiel de la thérapie par voie veineuse pour inverser la rhéologie sanguine modifiée dans l'hémochromatose offre une voie précieuse pour d'autres investigations. Compte tenu de la fréquence et du volume de sang prélevé au cours de la thérapie par voie veineuse, et si les propriétés rhéologiques du sang sont normalisées après les traitements initiaux, ce sang peut servir de ressource utile pour le développement de produits sanguins. Cependant, il faut actuellement faire preuve de prudence pour s'assurer que les cellules sanguines des patients hémochromatisés sont rhéologiquement normales et sont capables de résister aux environnements à cisaillement élevé typiques de nombreuses destinations de produits sanguins (par exemple, pompes à sang rotatives et autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique). (129)

D. Influence du stress oxydatif et de la surcharge en fer sur le flux sanguin

Potentiellement exacerbées par l'excès de production de radicaux libres, les complications macro- et micro-vasculaires associées à l'hémochromatose suggèrent une altération de la rhéologie sanguine et de la fonction endothéliale (137). Étant donné que l'augmentation de la teneur en fer de l'hémochromatose induit un stress oxydatif systémique et que le système circulatoire traverse l'ensemble du corps, les constituants du sang et de l'endothélium peuvent

être sensibles à ces radicaux libres dommageables. En effet, des modèles animaux ont montré que la réactivité vasculaire est altérée suite à une exposition à de fortes concentrations de radicaux libres (138) . De même, Gaenzer et al. (137) ont rapporté que les patients masculins non traités d'hémochromatose présentent des diminutions significatives de la vasodilatation endothéliale-dépendante et des augmentations significatives de l'épaisseur intima-média carotidienne, par rapport aux hommes témoins de même âge. De plus, les auteurs ont rapporté que le traitement de routine par veinure chez les patients hémochromatotiques abaissait simultanément la concentration plasmatique de ferritine tout en améliorant la dilatation médiée par le flux (c'est-à-dire un indice de vasoréactivité dépendante de l'endothélium). Collectivement, ces données indiquent que le flux sanguin macro-vasculaire est altéré chez les patients hémochromatiques, ce qui peut potentiellement gêner l'apport d'oxygène et de nutriments. (129)

E. Influence du stress oxydatif et de la surcharge en fer sur les Globules Rouges

L'hémochromatose se caractérise par une augmentation de l'absorption intestinale du fer, entraînant un dépôt de quantités excessives de fer dans les cellules parenchymales. Lorsque le fer est libéré dans le sang, il est relâché sous une forme non-liée, où il peut participer aux réactions de Haber-Weiss et de Fenton, créant des radicaux hydroxyles. Les érythrocytes sont particulièrement vulnérables aux dommages causés par les radicaux hydroxyles. (139)

L'étude faite par Du Ploy et col. a démontré la survenue de changements significatifs dans la biochimie membranaire du Globules Rouge chez les individus hémochromatosiques, indiqués par la présence de protéines de phosphatidylsérine (PS) sur le feuillet externe de la membrane, associée à une augmentation de la calpaïne, ce qui suggère la présence d'une éryptose (mort cellulaire programmée similaire à l'apoptose, elle se produit dans les érythrocytes énucléés et élimine les érythrocytes défectueux sans rompre la membrane cellulaire ou libérer du matériel intracellulaire.). L'étude a démontré aussi la présence de microparticules provenant des globules rouges, qui sont connues pour être pro-inflammatoires. (139)

Les globules rouges de toutes les personnes atteintes d'hémochromatose ont montré une éryptose même chez les personnes ayant un taux de ferritine sérique normal à faible. Ces résultats confirment donc la possibilité que le fer non ligaturé des personnes atteintes

d'Hémochromatose participe aux réactions de Haber-Weiss et de Fenton, créant des radicaux hydroxyles qui entraînent des dommages cellulaires sur les globules rouges, visibles sous forme d'éryptose. (139)

F. Qualité des plaquettes dans l'hémochromatose héréditaire :

Les plaquettes d'individus atteints d'hémochromatose héréditaire sont comparables aux plaquettes de donneurs de sang en bonne santé :

Une étude comparative a été faite sur la qualité des plaquettes entre les donneurs sains et des patients atteints d'hémochromatose héréditaire, où ils ont comparé divers paramètres pour le plasma riche en plaquettes (PRP) sur 7 jours de stockage. Les résultats n'ont pas indiqué de différences significatives dans aucun des paramètres testés, y compris le pH, la pCO₂, la pO₂, les concentrations de glucose et de lactate, l'expression de CD42b et CD62P, le ligand CD40 soluble et la sécrétion de CD62P soluble, et l'agrégation plaquettaire après activation par l'ADP (adénosine diphosphate), acide arachidonique, collagène ou épinéphrine. (140)

G. Numération des Globules Blancs dans l'hémochromatose :

Une étude faite par Barton et al. (127) conclue que l'homozygotie HFE p.C282Y est significativement associée à la numération des lymphocytes sanguins et des basophiles chez les adultes.

Dans l'étude sus citée, le nombre moyen de globules blancs des homozygotes p.C282Y n'a pas différé significativement des témoins et aucune variable indépendante associée aux globules blancs totaux n'a été identifiée. Les globules blancs totaux sont associés à une région proche de HLA-C (chromosome 6p21.3)

Ni le nombre moyen de neutrophiles, de monocytes, ou d'éosinophiles chez les homozygotes p.C282Y ne différait significativement par rapport aux témoins.

Par contre les basophiles -le moins répandu des sous-types de globules blancs- étaient positivement associés à l'homozygotie p.C282Y dans les analyses de Barton et al., étant plus élevés chez les homozygotes p.C282Y.

Le gène HFE est présent sur le chromosome 6p21.3 en déséquilibre de liaison avec le locus de l'antigène leucocytaire humain (HLA)-A.6,7. Les haplotypes ancestraux de l'hémochromatose comprennent le HFE p.C282Y lié au HLA-A*036 et les haplotypes HLA A*03, B*07 ; A*03, B*14;7-10 et A*01, B*08.9,11.

L'homozygotie HFE p.C282Y a été associée de manière significative au nombre total de lymphocytes sanguins dans la présente étude. L'antigène HLA-B*14 était associé à une numération lymphocytaire sanguine plus élevée et HLA-B*08 et HLA-A*01, B*08 étaient associés à une numération lymphocytaire inférieure. (141)

Ce résultat est cohérent avec les rapports précédents selon lesquels le nombre de lymphocytes sanguins est significativement associé au chromosome 6p21 chez les personnes non sélectionnées pour le génotype HFE. (142)

Aussi, l'étude de Barton et al. (141) a démontré qu'il existe une relation inverse significative entre le nombre total de lymphocytes sanguins, et la gravité de la surcharge en fer chez les personnes atteintes d'hémochromatose avec l'homozygotie HFE C282Y.

Encore, une étude par Maia et al (143) montre que les patients atteints d'hémochromatose ont un nombre réduit de cellules tueuses naturelles T iNKT (invariant Natural Killer T) par rapport à la population témoin. Et aussi, les anomalies des cellules iNKT étaient plus prononcées chez les patients non traités, en relation avec les niveaux de ferritine sérique et de saturation en transferrine. Signifiant que les cellules iNKT sont influencées par la surcharge en fer.

Les sous-populations de lymphocytes sanguins comprennent : les cellules T totales CD3+, les cellules T auxiliaires CD3+/CD4+, les cellules T suppressives/cytotoxiques CD3+/CD8+, les cellules tueuses naturelles CD16+/CD56+ et les cellules B CD19+.35. Chez les patients atteints d'hémochromatose et présentant une homozygotie p.C282Y, le nombre moyen de cellules CD3+/CD4+ et CD16+/CD56+/CD3- était inférieur à celui des sujets témoins.(144)

H. L'hémochromatose héréditaire se reflète dans la composition isotopique du fer dans le sang

Le sang des patients atteints d'hémochromatose contient plus d'isotopes de fer lourds, c'est-à-dire qu'il est caractérisé par un rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ plus élevé que le sang d'individus sains car l'absorption intestinale du fer est augmentée et, par conséquent, l'effet isotopique (c'est-à-dire, transfert préférentiel d'isotopes plus légers) est moins accentué. (145)

Le fer du sang humain normal contient plus d'isotopes de fer plus légers, c'est-à-dire qu'il est caractérisé par un rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ plus faible que le fer alimentaire. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'absorption du fer par l'alimentation est un processus dépendant de la masse, avec une préférence pour les isotopes de fer plus légers. Cela est vrai pour les sujets sains et, bien que moins accentué, pour les patients avec hémochromatose. Les principes du bilan massique dictent que le fractionnement des isotopes du fer pendant l'absorption est moins accentué au fur et à mesure que le fer est complètement absorbé, c'est-à-dire à mesure que le rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ du fer absorbé se rapproche de la valeur du fer alimentaire. La figure 4 illustre comment le fractionnement isotopique du fer alimentaire peut se produire pendant le processus d'absorption.

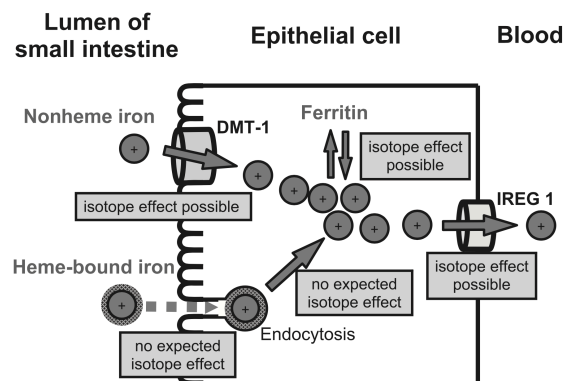


Figure 4. Transfert de fer hémique (aliments d'origine animale) et de fer non hémique (aliments végétaux) à travers la muqueuse intestinale dans le sang : Le fer non hémique est absorbé par le transporteur de métal divalent-1 (DMT-1), tandis que le fer hémique pénètre dans la cellule épithéliale par endocytose. Le fer non hémique ainsi que le fer libéré par l'hème sont soit transportés par la protéine régulatrice du fer 1 (IREG 1) de la cellule épithéliale vers le sang, soit déposés dans la ferritine. Des effets isotopiques (fractionnement isotopique) peuvent se produire pendant le transport d'isotopes préférentiellement plus légers

par DMT-1 ou IREG 1 et / ou pendant le dépôt d'isotopes de fer plus lourds dans la ferritine. En revanche, l'endocytose des isotopomères de l'hème (petites différences de masse relatives) et la libération de fer de la molécule d'hème (processus quantitatif) ne devraient pas être sélectives en isotopes.

Le fer est absorbé à partir de 2 principaux bassins alimentaires, les aliments d'origine animale contenant principalement du fer lié à l'hème et des aliments végétaux contenant du fer non hémique.(146) Le fractionnement isotopique peut être induit par l'absorption préférentielle d'isotopes plus légers du fer non hémique par DMT-1 et / ou libération de fer de la cellule épithéliale dans le système circulatoire par IREG1 et / ou dépôt préférentiel d'isotopes de fer plus lourds dans la ferritine (qui est éliminée du corps par apoptose régulière et excrétion des cellules épithéliales dans la lumière de l'intestin grêle). Contrairement au fer non hémique, il est peu probable que la composition isotopique du fer lié à l'hème soit affectée lors de l'absorption par la cellule épithéliale intestinale. Les différences de masse relatives des isotopomères de l'hème, qui sont absorbés intacts, sont trop faibles pour provoquer un effet de fractionnement isotopique significatif pendant l'endocytose. Outre les effets de fractionnement isotopiques lors de l'absorption, le rapport entre le fer lié à l'hème et le fer non hémique absorbé par l'alimentation peut influencer la signature isotopique du fer dans le sang. Dans une enquête antérieure, les aliments d'origine animale étaient plus appauvris en isotopes de fer lourds que les aliments d'origine végétale. (147) Cependant, les résultats de plus de 70 individus n'indiquent pas une différence significative dans la composition isotopique du fer du sang entre les végétariens et les omnivores.

Le sang des patients atteints d'hémochromatose contient plus d'isotopes de fer lourds, c'est-à-dire qu'il est caractérisé par un rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ plus élevé que le sang d'individus en bonne santé car l'absorption intestinale du fer est augmentée et, par conséquent, l'effet isotopique (c'est-à-dire, transfert préférentiel d'isotopes plus légers) est moins accentué. Cependant, les processus liés à la distribution inhomogène des isotopes du fer entre les compartiments du corps tels que le sang, le foie et les muscles peuvent également contribuer à ces résultats chez les patients atteints d'hémochromatose. Des études antérieures ont montré que le tissu hépatique est caractérisé par un rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ plus élevé que le sang chez l'homme (147). Si tel est également le cas chez les patients atteints d'hémochromatose, la libération de fer hépatique isotopiquement plus lourd pendant le traitement initial par phlébotomie et son utilisation ultérieure pour l'érythropoïèse devrait entraîner une augmentation

du rapport isotopique $^{56}\text{Fe} / ^{54}\text{Fe}$ du sang jusqu'à ce que les réserves de foie sont vidées. Cependant, il semble que la signature isotopique du fer du sang ne soit pas principalement déterminée par la libération de fer hépatique, car aucune corrélation entre la composition isotopique du fer dans le sang et la durée totale du traitement par phlébotomie n'a été observée. Une fois que les réserves de fer inappropriées du foie sont vidées, la composition isotopique du fer du sang est déterminée principalement par le fer alimentaire absorbé en continu. Ce qui est présumé refléter l'efficacité avec laquelle le fer est absorbé par l'alimentation.

Le sang des patients atteints d'hémochromatose héréditaire contient des isotopes de fer plus lourds que le sang d'individus sains, il se caractérise par un rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ plus élevé ressemblant davantage à la valeur du fer alimentaire. Cela s'explique par le fait que l'absorption du fer par l'alimentation est moins sélective (moins préférentielle pour les isotopes de fer plus légers) chez les patients atteints d'hémochromatose que chez les individus sains.(145) De plus, le rapport $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ est significativement corrélé à l'expression phénotypique de l'hémochromatose, c'est-à-dire à l'accumulation de fer corporel total (concentration sérique de ferritine au moment du diagnostic, besoins en phlébotomie pendant le traitement par déplétion en fer), la gravité de la maladie clinique (prévalence de la maladie du foie, arthropathie des articulations métacarpo-phalangiennes, nombre total de manifestations cliniques) et la nécessité de phlébotomies régulières pour éviter la ré accumulation du fer au cours du traitement d'entretien. (145)



*Éligibilité
au don
de sang*

Éligibilité au don de sang

A. Préoccupations concernant le don de patients atteints d'Hémochromatose :

1. Infection

L'une des préoccupations concernant le don de sang hémochromatosique les plus fréquemment citées est le risque accru d'infection dans les concentrés érythrocytaires à forte teneur en fer. La virulence clinique de la contamination du sang par des bactéries est extrêmement rare compte tenu des pratiques actuelles de stockage des globules rouges, qui comprennent le stockage à une température de 1 à 6°C et le transport à une température de 1 à 10°C. Cependant, il y a eu des exemples de septicémie post-transfusionnelle, notamment des organismes sidérophiles tels que *Yersinia enterocolitica* (148) et *Babesia pathogens* (149). Étant donné que les plaquettes sont stockées à température ambiante, la septicémie transfusionnelle est beaucoup plus fréquente dans les transfusions de plaquettes que dans les globules rouges. *Yersinia* est l'organisme le plus courant et est responsable d'environ 46 % des septicémies dues à des globules rouges contaminés.

Il existe plusieurs hypothèses sur les causes de l'augmentation de la virulence bactérienne en cas de surcharge en fer. Par exemple, les bactéries synthétisent et libèrent de l'entérobactérium pour obtenir du fer de leur environnement, qui sert de catalyseur d'oxydo-réduction intracellulaire. Lorsque les niveaux de fer sérique sont élevés, les bactéries peuvent utiliser ce nutriment vital pour leur prolifération (150). De plus, l'état de surcharge en fer peut altérer l'activité des cellules phagocytaires en modifiant le pH des lysosomes, ce qui permet aux organismes engloutis de proliférer librement. (151) Enfin, l'hépcidine, un peptide antimicrobien en phase aiguë sécrété par le foie, est dérégulé en cas de surcharge en fer (152). Normalement, l'hépcidine joue un rôle dans la perturbation des membranes bactériennes ; cependant, en cas de compromis hépatique et de surcharge en fer, la production d'hépcidine est altérée.

Étant donné la nécessité du fer pour la croissance et la survie, des bactéries spécifiques ont développé des stratégies de compétition pour le fer dans les tissus et le sérum (153). Comme mentionné, le fer peut altérer la fonction phagocytaire des granulocytes et des monocytes,

rendant les hôtes sensibles à l'infection par *Listeria monocytogenes* (154). De plus, de nombreuses bactéries, dont *L. monocytogenes*, peuvent avoir une virulence accrue dans les états de surcharge en fer (155). Les organes sidérophiles, tels que *Yersinia enterocolitica*, ont des voies de croissance dépendantes du fer (156). Des études *in vitro* ont suggéré que *Vibrio Vulnificus*, un autre organisme sidérophile, se développe dans le sang de patients atteints d'hémochromatose, mais pas dans le sang non affecté (157).

Cependant, il serait extrêmement improbable pour les patients atteints de bactériémie de se présenter à un site de don et de satisfaire au dépistage initial des donneurs sains. Avec les pratiques rigoureuses de conservation des globules rouges, les craintes d'un risque accru d'infection ne restent que théoriques.

2. Excès de fer non lié à la transferrine FNLT (NTBI = non transferrin-bound iron)

Une autre préoccupation concernant le don de sang des patients atteints d'hémochromatose est la toxicité potentielle des FNLT (fer non lié à la transferrine). Le fer devient dangereux car il subit facilement des réactions d'oxydo-réduction, se transformant entre Fe^{2+} et Fe^{3+} (et même Fe^{4+}). Chez l'homme non affecté par l'hémochromatose, cette menace est minimisée par le fait que le fer est chaperonné par de multiples molécules, notamment la transferrine. Cependant, dans l'hémochromatose, la quantité de fer dépasse la capacité de liaison de la transferrine et forme des complexes libres avec les composants du plasma (158). Ce FNLT est théoriquement capable de provoquer des effets cytotoxiques en favorisant le stress oxydatif. (159) Bien que le sang donné par les patients atteints d'hémochromatose contienne une concentration plus élevée de FNLT, cette différence est négligeable. Par exemple, une étude a montré qu'après 35 jours de stockage, il n'y avait pas de différence significative entre la concentration en fer du sang hémochromatose et celle des donneurs sains. Après 42 jours, la différence était d'environ 2 $\mu\text{mol/L}$, (160) une marge peu susceptible d'être cliniquement significative.

En règle générale, une unité de sang total provenant d'un donneur sain contient 200-250 mg de fer élémentaire. Cela est probablement similaire au sang de patients hémochromatosiques étant donné les résultats de l'étude ci-dessus. En comparaison, la quantité de fer élémentaire contenue dans une dose de gluconate ferrique intraveineux est de 125,0 à 187,5 mg. Une seule dose de ferumoxytol intraveineux peut fournir jusqu'à 1 020 mg de fer élémentaire (161). Étant donné que la quantité de fer dans le sang de patients hémochromatosiques est similaire

ou, dans certains cas, inférieure à celle utilisée dans le fer parentéral approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), il est peu probable que la toxicité ferrique soit un sujet de préoccupation clinique.

3. Considérations éthiques

Enfin, des préoccupations éthiques ont été soulevées à propos des patients atteints d'hémochromatose qui donnent du sang phlébotomisé. Étant donné que les patients de l'hémochromatose reçoivent une phlébotomie thérapeutique dans le cadre de leur traitement, ils ne font pas un don de sang en tant que donneur véritablement altruiste et ont plutôt un objectif personnel, à savoir leur santé. (162)

De plus, le don de sang est gratuit pour les patients, alors que la phlébotomie thérapeutique peut en fait exiger un paiement de la part des patients. On craint que cela ne crée une incitation financière pour les patients à faire des dons plutôt que de payer pour une phlébotomie thérapeutique, ce qui pourrait récompenser la dissimulation d'antécédents qui peuvent être considérés comme facteurs de risque évitables, afin de recevoir des soins gratuits. (163). C'est ce que suggèrent des études réalisées dans les années 70, qui montrent une diminution des taux de transmission de l'hépatite C après exclusion des donneurs commerciaux (164). Ces études ont été réalisées dans une population bénéficiant d'un avantage purement financier du don plutôt que d'une thérapie médicale, et il n'existe aucune preuve clinique démontrant un risque accru chez les donneurs atteints d'hémochromatose.

La question concerne aussi les motivations du donneur hémochromatosique au don du sang, et la possibilité d'une incitation à ne pas communiquer aux établissements de transfusion sanguine des informations sur les facteurs de risque infectieux. Si l'on se souvient que c'est la suppression de la rémunération du don de sang qui a permis de réduire de manière significative la transmission de l'hépatite, certains établissements de transfusion sanguine pourraient encore être réticents à accepter le sang de donneurs "motivés"/pourraient encore être douteux de l'honnêteté des donneurs motivés. Cependant, dans le cas des donneurs hémochromatosiques, la motivation concerne la phlébotomie, et pas nécessairement le don de sang allogénique. Tant que la disponibilité de la phlébotomie thérapeutique reste indépendante de la disposition du sang, en fournissant gratuitement la phlébotomie aux donneurs de sang humain éligibles et non éligibles, la question devient discutable.

B. Preuves concernant la sécurité

En dépit des préoccupations susmentionnées, il existe des données cliniques contraires qui suggèrent que le sang de patients atteints d'hémochromatose est adapté et sûr pour le don.

1. Sécurité biophysique et biochimique

Plusieurs paramètres biophysiques sont utilisés dans la recherche et en milieu clinique pour déterminer la qualité des unités de Concentrés de globules rouges (CGR). Par exemple, l'hémolyse entraîne une diminution de la quantité de globules rouges intacts fonctionnels. Plus un Concentré Globulaires (CGR) est stocké longtemps, plus il y a d'hémolyse, ce qui dégrade sa qualité - généralement définie comme >1% d'hémolyse. En outre, une diminution des niveaux de glucose et d'adénosine 50-triphosphate (ATP) implique une déplétion métabolique des globules rouges (165). Une étude néerlandaise a cherché à déterminer les différences entre ces mesures et d'autres dans le sang de 8 patients atteints d'hémochromatose avec une saturation en transferrine supérieure à 50% et un niveau de ferritine supérieur à 700 µg/L et de 15 témoins sains. Des échantillons hebdomadaires ont été prélevés pour des tests de qualité hématologique et biophysique. Chez les patients atteints d'Hémochromatose ayant donné leur sang, l'hémolyse est restée bien en dessous des 0,8 % requis et n'était pas significativement différente de celle des témoins sains. En outre, les taux de glucose et d'ATP sont restés supérieurs aux niveaux requis et n'étaient pas différents entre le sang de patients atteints d'hémochromatose et les témoins non affectés. La seule différence détectée était un volume corpusculaire moyen significativement élevé chez les patients hémochromatosiques, qui a été attribué à l'âge cellulaire plus jeune de la population hémochromatosique (166).

Dans une étude française similaire portant sur le don de sang de 10 patients atteints d'hémochromatose, les Globules Rouges déleucocytés ont été soumis à des tests plus poussés de chimiokines bioactives et de cytokines afin de déterminer si le sang donné était plus pro-inflammatoire. Au 35^e jour de stockage, l'hémolyse dans le sang des témoins sains était significativement plus élevée que celle des patients atteints d'hémochromatose, bien qu'elle reste dans la fourchette acceptable pour le don. Là encore, un volume corpusculaire moyen plus élevé a été observé dans le sang de patients atteints d'hémochromatose. Aucune différence dans les autres variables biochimiques n'a été détectée. En utilisant un test de cytokines, les chercheurs ont effectivement démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les

niveaux de plusieurs chimiokines solubles, ce qui suggère qu'il n'y a pas de risque supplémentaire d'inflammation des cellules endothéliales. En outre, des tests fonctionnels in vitro sur des cellules endothéliales utilisant le surnageant de globules rouges n'ont montré aucune différence de bioactivité des modulateurs immunitaires, tels que l'interleukine-1, le facteur de nécrose tumorale α et l'interféron γ . (160) Ces études suggèrent que, d'un point de vue biophysique, le sang de patients atteints d'hémochromatose est sûr. En outre, les paramètres de sécurité hématologiques et biochimiques ont été respectés et n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins sains.

2. Risque infectieux

Le sang donné est soumis à un dépistage de nombreuses maladies infectieuses transmissibles, selon la législation marocaine de transfusion sanguine, le dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC), de la syphilis (*Treponema pallidum*) et le dosage des Alanine Amino-Transaminases (ALAT) font partie des examens obligatoires sur le sang objet du don. (167)

Toutefois, il existe également un risque concurrent de contamination bactérienne des globules rouges donnés. En général, la contamination bactérienne d'une transfusion de globules rouges est beaucoup plus rare que celle des plaquettes. On estime que le taux de mortalité lié à la contamination bactérienne des globules rouges est d'environ 1 pour 500 000 transfusions (168). Comme mentionné précédemment, des inquiétudes ont été exprimées quant au fait que le sang de patients atteints d'hémochromatose pourrait avoir un taux accru d'infections transmissibles ainsi qu'une propension à la croissance bactérienne étant donné la présence d'un excès de fer.

Un certain nombre d'études fournissent des preuves irréfutables qui contredisent le risque théorique d'infection transmissible du sang donné par les patients atteints d'hémochromatose. Dans une étude prospective américaine portant sur le don de sang de 130 participants atteints d'une hémochromatose, il a été constaté qu'après exclusion du sang de donneurs ayant des antécédents vérifiés de maladie transmissible ou de forts facteurs de risque conférant cette possibilité, aucun des produits testés n'a démontré de séroconversion pour une infection virale transmissible par transfusion parmi les 1 402 dons au cours de l'étude (169). Dans une autre étude américaine portant sur 52 650 donneurs de sang, dont 197 ont déclaré avoir des antécédents d'hémochromatose, aucune différence statistiquement significative n'a été

constatée dans les taux de tests de dépistage de la syphilis (la seule infection bactérienne dépistée), du VHB, du VHC, du VIH ou du HTLV (Virus humain T-lymphotrope) entre les donneurs ayant ou non des antécédents d'hémochromatose (170). Une étude menée par un groupe en France a examiné le sérum pour les anticorps contre différents sérotypes de *Yersinia pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* chez 539 hommes, 303 témoins sains et 236 patients atteints d'hémochromatose. Ces chercheurs n'ont pas trouvé de différence significative dans la présence d'anticorps anti-*Yersinia* parmi ces groupes (171).

Dans une tentative d'examiner la puissance de la réponse immunitaire chez les patients atteints d'hémochromatose, le même groupe français a évalué l'activité antibactérienne sérique *in vitro* chez les patients atteints d'hémochromatose. Les patients ont été divisés en trois groupes : les patients atteints d'hémochromatose présentant une surcharge en fer biochimique ou radiologique, les patients atteints d'hémochromatose ayant suivi un traitement de déplétion en fer et des témoins sains. Le sérum de chaque groupe a été incubé avec la souche LT2 de *Salmonella enterica* Typhimurium. Ce groupe n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre l'activité antibactérienne du sérum des patients en carence en fer et celle des témoins sains (172). Le sérum des patients en surcharge en fer a cependant montré une réduction significative de l'activité antibactérienne. Une comparaison entre du sang normal et du sang surchargé en fer provenant de 5 patients hémochromatosiques ont montré que le *V. vulnificus* avait augmenté la survie dans ce dernier groupe. Cependant, parmi les patients hémochromatosiques, seuls ceux dont la saturation en transferrine était élevée (entre 85% et 95%) ont montré une augmentation du temps de survie du *Vibrio*, alors que le patient ayant une saturation normale en transferrine (49%) a montré des résultats similaires à ceux des témoins sains. (157) Ces résultats suggèrent que si le sang fortement surchargé en fer peut présenter un risque supplémentaire *in vitro*, le sang de patients atteints d'hémochromatose dont la saturation en transferrine est proche de la normale ne présente aucun risque supplémentaire par rapport au sang de donneurs sains et normaux, en particulier si l'on utilise une unité de sang à la fois.

Une étude par V. Hoad et al. compare le risque de maladie infectieuse des donneurs de sang total inscrits comme donneurs thérapeutiques (T) aux donneurs volontaires de sang total afin d'évaluer la sécurité des produits sanguins fournis par les donneurs de T.

Les auteurs rapportent un risque plus faible d'infections transmissibles dans les dons thérapeutiques destinés à la transfusion par rapport aux dons volontaires. En outre, la

contamination bactérienne des mélanges de plaquettes, et les maladies post-donation auto-déclarées ne sont pas différentes chez les donateurs de sang humain par rapport aux donateurs volontaires de sang total.

Par conséquent, le programme australien de veinectomie thérapeutique permet aux donateurs Thérapeutiques de fournir une source sûre et acceptable de dons de sang total présentant un faible profil de risque de maladie infectieuse. (173)

L'étude soutient la conclusion selon laquelle les donateurs thérapeutiques hémochromatosiques subissant une phlébotomie thérapeutique de déplétion et d'entretien constituent une source sûre et acceptable de sang total donné avec un faible profil de risque de maladie infectieuse. (174)

C. Les directives de la FDA

Plusieurs grandes sociétés ont publié des directives autorisant l'utilisation du sang de patients atteints d'hémochromatose donné à des fins thérapeutiques, bien que beaucoup n'aient pas exprimé de position. Aux États-Unis, la FDA a publié un document d'orientation à l'intention de l'industrie qui stipule que les patients atteints d'hémochromatose devraient être autorisés à donner du sang gratuitement, pour autant qu'ils répondent aux exigences d'admissibilité standard. Historiquement, le sang des donneurs de de patients atteints d'hémochromatose était étiqueté comme tel afin de permettre aux prestataires et aux patients de choisir de l'accepter ou non. En vertu de cette dérogation de la FDA de 2001, les centres de transfusion sanguine peuvent renoncer à cette exigence d'étiquetage si une phlébotomie thérapeutique est pratiquée gratuitement pour tous les patients atteints d'hémochromatose (175), ce qui réduit au minimum les incitations pour les donneurs à répondre faussement aux questions standardisées de dépistage des maladies. Si la phlébotomie est pratiquée plus fréquemment que toutes les 8 semaines, soit une prescription d'un médecin doit être fournie, soit un examen physique est exigé le jour du don, démontrant que le donneur est en bonne santé (176). De plus, les directives de la FDA exigent la collecte et la présentation de données de sécurité provenant de dons répondant aux exigences d'admissibilité des donneurs allogéniques, afin de les comparer avec la population générale des donneurs. Conformément à cette directive, l'AABB, anciennement l'Association américaine des banques de sang, a récemment modifié ses normes pour les banques de sang et les services de transfusion afin d'autoriser les dons de patients atteints d'hémochromatose conformément à la dérogation de la FDA(177).

D. Expérience clinique en matière d' Hémochromatose

De nombreux centres à travers le monde acceptent actuellement les dons de sang de donneurs de l'hémochromatose et ont des programmes pour recruter ces donateurs. Une étude réalisée en 2013 auprès de 35 centres de transfusion sanguine de 33 pays différents a révélé que 69 % d'entre eux acceptaient le sang de personnes homozygotes pour le C282Y sans signes cliniques d'augmentation des réserves de fer (178). 20 % seulement acceptaient le sang de patients présentant des mutations homozygotes et des signes de maladie clinique. De nombreux autres centres n'autorisent pas le don de sang hémochromatosique malgré les preuves de sécurité

convaincantes, notamment les centres gérés par la Croix-Rouge américaine (178), la plus grande organisation de collecte de sang aux États-Unis.

Une étude d'une banque de sang du Maryland a examiné de manière prospective le résultat de 130 patients atteints d'une hémochromatose confirmée qui ont été recrutés comme donneurs de sang (169). Ces 130 patients ont produit 1 120 unités de globules rouges conditionnés jugés aptes à la transfusion. Pendant les 27 mois de l'étude, les donneurs hémochromatosiques ont été responsables d'environ 9% du total des dons de sang pour le centre, ce chiffre passant à 14 % au cours du dernier trimestre de l'étude. Les donneurs hémochromatosiques ont respecté leurs rendez-vous dans 89 % des cas, contre 75 % pour les donneurs non hémochromatosiques, ce qui atteste de la fiabilité du don thérapeutique. Il est à noter qu'aucune séroconversion pour des maladies transmissibles par transfusion n'a été observée au cours de l'étude. Cette étude a également calculé le nombre de globules rouges supplémentaires qui pourraient potentiellement être disponibles si des programmes de dons d'hémochromatose similaires étaient mis en place aux États-Unis. Cela pourrait augmenter le rendement annuel total de 16 %, soit près de 2,3 millions d'unités. Ailleurs, l'AABB a estimé que le fait d'autoriser les dons des Hémochromatosiques, les donneurs pourraient augmenter l'approvisionnement annuel en sang aux États-Unis de 200 000 à 3 millions d'unités (175)

D'autres centres, comme le Kaiser Permanente de San Diego, reçoivent jusqu'à 40 % de leur sang transfusable de donneurs de patients atteints d'hémochromatose(175) . Ces exemples montrent qu'on peut profiter des donneurs hémochromatosiques de manière fiable et sûre pour augmenter l'offre de produits sanguins transfusables. Actuellement, 114 centres de transfusion sanguine aux États-Unis ont demandé et sont autorisés à accepter le sang de patients atteints d'hémochromatose en vertu de la dérogation de la FDA (179). À titre de comparaison, il existe actuellement plus de 1 000 centres de transfusion sanguine accrédités par l'AABB aux États-Unis, ce qui laisse supposer une sous-utilisation des dons de sang d'hémochromatose.

Il existe des obstacles logistiques théoriques qui peuvent empêcher les centres de transfusion sanguine d'accepter les dons de sang hémochromatose. Avant la dérogation de la FDA de 2001, le sang des donneurs de sang hémochromatosiques devait être étiqueté séparément et nécessitait l'autorisation du médecin si le don avait lieu plus de toutes les 8 semaines. Cependant, cela n'est plus nécessaire si un centre fait une demande de dérogation à la FDA pour la collecte de sang de patients atteints d'hémochromatose. Il existe des incitations financières considérables pour accepter le don de sang hémochromatosique. Une étude menée dans un hôpital de 398 lits a

identifié 17 patients atteints d'hémochromatose qui étaient éligibles pour un don. Sur une période d'un an, leur sang phlébotomisé a totalisé 60 unités, dont 55 étaient admissibles au don.

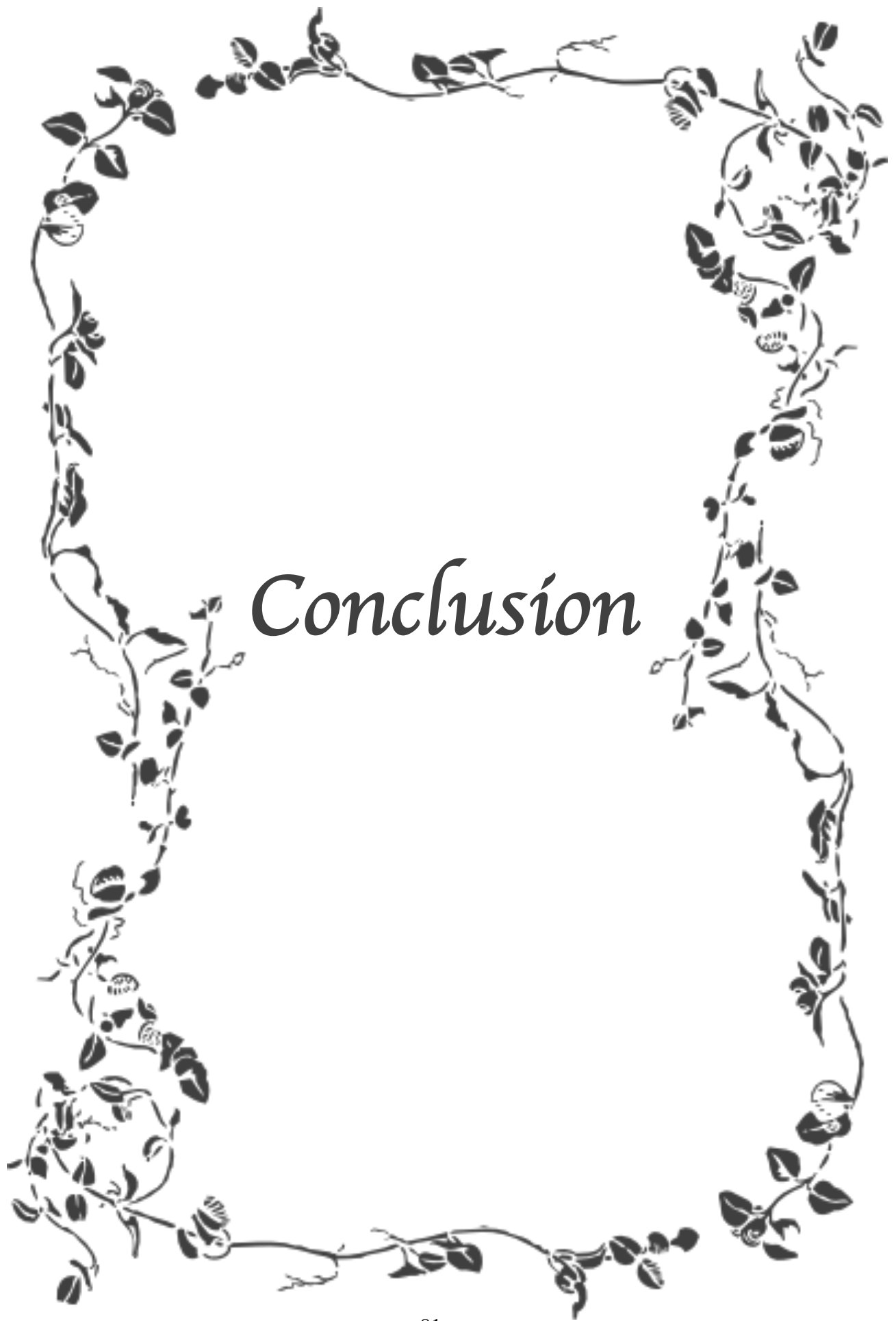
E. La sécurité du don de sang thérapeutique chez les patients dont l'Hb est inférieur aux normes

La phlébotomie thérapeutique a été la pierre angulaire du traitement de l'hémochromatose et reste une méthode de traitement peu coûteuse et efficace(180). La phlébotomie thérapeutique stimule l'érythropoïèse dans la moelle osseuse. Ceci, à son tour, provoque la mobilisation du fer des réserves de fer pour créer de nouveaux globules rouges, entraînant une réduction des réserves de fer (181). Pendant la phase initiale de déferrisation du traitement de l'hémochromatose, où la phlébotomie est pratiquée aussi souvent que chaque semaine chez certains patients, les taux d'hémoglobine (Hb) peuvent descendre en dessous des seuils inférieurs habituels de la phlébotomie.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini l'anémie comme étant <120 g/l pour les femmes et <130 g/l pour les hommes et a suggéré que les donneurs potentiels qui ont un taux d'Hb initial inférieur à ces niveaux représentent un groupe à haut risque pour le don (182). Par conséquent, il n'existe aucune preuve publique concernant la sécurité du don en dessous des seuils actuels de l'OMS, pour réaliser une phlébotomie thérapeutique.

Une étude faite par Zixiang et al. a démontré que l'incidence des événements indésirables n'a pas augmenté dans le groupe qui a subi une phlébotomie thérapeutique en dessous du seuil actuel de l'OMS, par rapport à ceux au-dessus du seuil, (183) ce qui indique la sécurité du traitement à des niveaux d'Hb inférieurs à ceux actuellement recommandés.

Ce qui indique qu'avec un examen médical approprié avant le don, le traitement peut être entrepris en toute sécurité à condition que les valeurs de l'Hb avant le don soient d'au moins 98 g/l.



Conclusión

Conclusion

L'Hémochromatose primitive est une maladie génétique qui provoque chez les personnes concernées un syndrome de surcharge en fer. Bien qu'elle soit liée à au moins cinq gènes différents, l'hémochromatose est reconnue comme une entité syndromique unique basée sur un mécanisme pathogénique commun conduisant à une absorption excessive de fer inutile dans la circulation sanguine.

Les symptômes cliniques de la maladie sont divers et inconstants, et la thérapie la plus efficace est la phlébotomie thérapeutique périodique pour réduire la charge en fer chez ces patients.

De nombreuses banques de sang dans le monde n'acceptent souvent pas de donneurs d'hémochromatose, ce qui élimine une source potentiellement riche de produits sanguins.

Les deux préoccupations les plus fréquemment citées sont un risque accru d'infection et les dons non volontaires.

Dans ce travail, nous avons montré qu'il n'y a pas de preuve irréfutable que le sang de patients atteints d'hémochromatose présente un risque infectieux supplémentaire par rapport à celui de donneurs normaux et sains. En outre, les données sur les dons non volontaires remontent aux années 1970 et ces patients ne recevaient pas de traitement médical, mais seulement une compensation pour leur don. Dans les données publiées par un centre acceptant des patients atteints d'hémochromatose comme donneurs de sang, il n'y a aucune preuve de maladie transfusionnelle résultant de ces dons.

Malgré le nombre croissant de centres de transfusion sanguine acceptent les dons de patients atteints d'une maladie d'hémochromatose, une grande partie d'entre eux - notamment ceux qui sont affiliés à la Croix-Rouge américaine - ne le font pas. Dans les études faites jusqu'ici, on n'a trouvé aucune preuve que les dons de sang des patients atteints d'hémochromatose

présentent un risque infectieux supplémentaire. De même, aucune donnée ne suggère que la nature non volontaire de ces dons compromette la sécurité des produits. En fait, de nombreux patients se disent mécontents que leur sang n'entre pas.

Compte tenu des éléments existants et des avantages perçus, nous concluons qu'il n'y a aucune raison d'exclure les dons de sang des patients atteints d'hémochromatose. Nous encourageons l'adoption d'une acceptation universelle des dons de sang provenant de personnes atteintes d'une maladie d'hémochromatose.

En conclusion, la complexité des questions médicales et éthiques liées au don de sang et à l'hémochromatose a conduit à un grand nombre d'études concernant la sécurité du donneur atteint d'hémochromatose et la qualité des composants sanguins produits à partir de ces dons (184). Le donneur atteint d'hémochromatose exposé au programme normal de sélection des donneurs de sang ne semblent représenter un risque supplémentaire de transmission d'une infection au patient (118). Aussi bien, la qualité des composants sanguins produits à partir de donneurs présentant une surcharge en fer n'est pas inférieure à celle des composants produits à partir d'autres donneurs. (185).



Résumés

Résumé :

Titre : Hémochromatoses : Aspects Hématologiques

Auteur : Mouna GHAILAN

Mots clés : Gène HFE, Hépcidine, Coefficient de saturation de la Transferrine, Rhéologie sanguine, Don de sang.

Résumé :

L'Hémochromatose primaire est une maladie génétique qui provoque un syndrome de surcharge en fer. Bien qu'elle soit liée à au moins cinq gènes différents, l'hémochromatose est reconnue comme une entité syndromique unique basée sur un mécanisme pathogénique commun conduisant à une absorption excessive de fer inutile dans la circulation sanguine.

Les symptômes cliniques de la maladie sont divers et inconstants, dont l'asthénie, diabète, troubles du rythme cardiaque, atteintes articulaires, cirrhose du foie et mélanodermie. Le diagnostic biologique est basé essentiellement sur l'élévation du coefficient de saturation de la transferrine qui est supérieur à 45% dans l'hémochromatose et l'hyperferritinémie, en cas de positivité de ces deux tests, on doit effectuer un test génétique pour confirmer l'anomalie.

La thérapie la plus efficace est la phlébotomie thérapeutique périodique pour réduire la charge en fer chez ces patients.

Dans ce travail nous étudions les variations hématologiques du sang des patients hémochromatiques :

- La morphologie irrégulière et allongée du GR, le volume corpusculaire élevé, leurs taux d'agrégation élevés.
- La génération excessive de radicaux libres par le cycle de Haber-Weiss, catalysé par l'excès de FNLT, avec toutes les conséquences que cela entraîne.
- pour les GB :
 - Les Basophiles étant plus élevés, et le nombre de Lymphocytes NKT plus réduit par rapport aux personnes saines
 - La relation inverse entre le nombre de lymphocytes, et la gravité de la surcharge en fer chez les homozygotes HFE C282Y.
- Plaquettes comparables au sang de sujets sains
- Composition isotopique du fer dans le sang, caractérisée par un rapport isotopique $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ plus élevé que le sang normal.

Ensuite nous évaluons l'éligibilité des patients atteints d'hémochromatose -qui constituent une source riche de produits sanguins- au don du sang.

Les préoccupations les plus fréquemment citées sont le risque accru d'infections, du stress oxydatif, et les considérations éthiques concernant les motivations du donneur hémochromatosique et la possibilité de dissimulation d'informations sur les facteurs de risque infectieux.

Abstract :

Title: Hemochromatosis: Hematological Features.

Author : Mouna GHAILAN

Keywords: HFE gene, Hfe, Hcpidin, Transferrin saturation coefficient, Blood rheology, Blood donation.

Abstract:

Primary Hemochromatosis is a genetic disease that causes iron overload. Although it is linked to at least five different genes, hemochromatosis is recognized as a single syndromic entity based on a common pathogenic mechanism leading to excessive absorption of unnecessary iron into the bloodstream.

Clinical symptoms of the disease are diverse and inconsistent, including asthenia, diabetes, heart rhythm disorders, joint damage, liver cirrhosis and melanoderma. The first biological findings are mainly Transferrin Saturation increase (higher than 45% in hemochromatosis) and hyperferritinemia. If these two tests are positive, a genetic assessment must be performed to confirm the disease.

The most effective therapy is periodic Therapeutic Phlebotomy to reduce the iron load in these patients.

In this study, we investigate the haematological variations of hemochromatotic blood:

- The irregular and elongated morphology of RBCs, their high corpuscular volume, their high aggregability.
- The excessive production of free radicals by the Haber-Weiss cycle, catalyzed by excess NTBI, with all the consequences it entails.
- For WBCs:
 - Basophils being higher and NKT Lymphocytes being lower compared to healthy blood.
 - The inverse relationship between Lymphocyte count and the severity of iron overload in HFE C282Y homozygotes.
- Platelets are comparable to those of healthy subjects.
- Iron Isotopic composition in hemochromatosis, characterized by a higher $^{56}\text{Fe}/^{54}\text{Fe}$ isotopic ratio compared to normal blood.

Next, we evaluate the eligibility of hemochromatosis patients as voluntary blood donors.

The most frequently cited concerns are : increased risk of infection, oxidative stress, and ethical considerations regarding the motives of hemochromatosis donor and the possibility of withholding information about preventable risk factors.

المخلص:

العنوان: داء ترسب الأصبغة الدموية: السمات الدموية

المؤلف: منى غيلان

الكلمات الدالة: الجين HFE، الهيسيددين، معامل تشبع الترانسفيرين، علم جريان الدم، التبرع بالدم.

المخلص:

داء ترسب الأصبغة الدموية الأولي هو مرض وراثي يسبب زيادة في الحديد. على الرغم من أنه مرتبط بخمسة جينات مختلفة على الأقل، إلا أنه يتم التعرف على داء ترسب الأصبغة الدموية ككيان متلازم واحد يعتمد على آلية مسببة للأمراض تؤدي إلى الامتصاص المفرط للحديد غير الضروري في مجرى الدم..

الأعراض السريرية للمرض متنوعة وغير متسقة، بما في ذلك الوهن، والسكري، واضطرابات ضربات القلب، وتلف المفاصل، وتليف الكبد، وصبغ الجلد. النتائج البيولوجية الأولى هي زيادة تشبع الترانسفيرين (أعلى من 45٪ في داء ترسب الأصبغة الدموية) وفرة فريتين الدم. إذا كان هذان الاختباران إيجابيين، فيجب إجراء تقييم جيني لتأكيد المرض. العلاج الأكثر فعالية هو سحب الدم العلاجي الدوري لتقليل حمل الحديد لدى هؤلاء المرضى.

في هذه الدراسة، نتحرى عن الاختلافات الدموية في الدم الهيميكروميتي: التشكل غير المنتظم والممدود لكرات الدم الحمراء، وحجمها العضلي العالي، وقابليتها العالية للتجمع. هابر-وايس. الإنتاج المفرط للجذور الحرة بواسطة دورة الإنتاج الزائد للحديد غير المرتبط بالترانسفيرين، مع كل ما يترتب عليه من عواقب.

بالنسبة للكريات البيضاء:

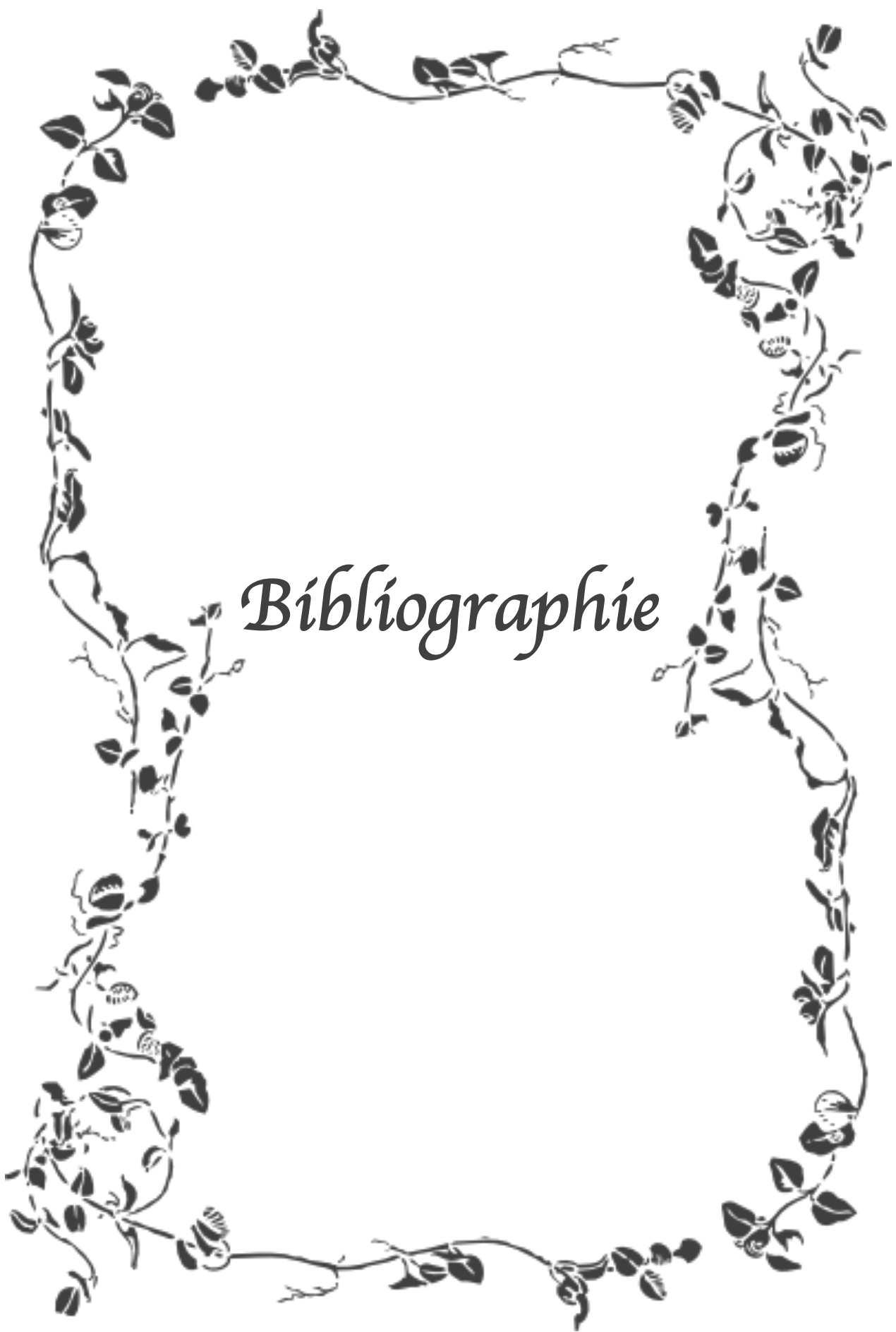
الخلايا القاعدية أعلى والخلايا الليمفاوية أقل مقارنة بالدم السليم.

- لها علاقة عكسية بين عدد الخلايا الليمفاوية وشدة الحمل الزائد للحديد HFE C282Y متجانسة الزيجوت.

- الصفائح الدموية مماثلة لتلك الموجودة في الأصحاء.

نظائر الحديد الثقيلة أعلى مقارنة بالدم الطبيعي.

بعد ذلك، نقوم بتقييم أهلية مرضى داء ترسب الأصبغة الدموية كمتبرعين طوعيين بالدم. المخاوف الأكثر شيوعاً هي: زيادة خطر الإصابة بالعدوى، الإجهاد التأكسدي، والاعتبارات الأخلاقية المتعلقة بدوافع المتبرع بداء ترسب الأصبغة الدموية وإمكانية حجب المعلومات حول عوامل الخطر التي يمكن الوقاية منها



Bibliographie

Références

1. The Evolution of Diet [Internet]. National Geographic. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.nationalgeographic.com/foodfeatures/evolution-of-diet/>
2. Rosenzweig PH, Volpe SL. Iron, thermoregulation, and metabolic rate. *Crit Rev Food Sci Nutr.* mars 1999;39(2):131-48.
3. Heath KM, Axton JH, McCullough JM, Harris N. The evolutionary adaptation of the C282Y mutation to culture and climate during the European Neolithic. *Am J Phys Anthropol.* mai 2016;160(1):86-101.
4. Symonette CJ, Adams PC. Do all hemochromatosis patients have the same origin? A pilot study of mitochondrial DNA and Y-DNA. *Can J Gastroenterol.* juin 2011;25(6):324-6.
5. Videos: Hereditary Hemochromatosis | Canadian Hemochromatosis Society [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.toomuchiron.ca/video/>
6. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJH, British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol.* mai 2018;181(3):293-303.
7. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* août 1996;13(4):399-408.
8. Burke W, Thomson E, Khoury MJ, McDonnell SM, Press N, Adams PC, et al. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA.* 8 juill 1998;280(2):172-8.
9. Lane DJR, Merlot AM, Huang ML-H, Bae D-H, Jansson PJ, Sahni S, et al. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochim Biophys Acta.* mai 2015;1853(5):1130-44.
10. Fleming RE, Ponka P. Iron Overload in Human Disease. *N Engl J Med.* 26 janv 2012;366(4):348-59.
11. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med.* 28 avr

2005;352(17):1741-4.

12. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Med Basel Switz*. 5 août 2019;6(3).
13. Sheftel AD, Zhang A-S, Brown C, Shirihai OS, Ponka P. Direct interorganellar transfer of iron from endosome to mitochondrion. *Blood*. 1 juill 2007;110(1):125-32.
14. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol*. janv 2018;107(1):31-43.
15. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nat Rev Immunol*. avr 2009;9(4):259-70.
16. Mj H, Kr P, Ah H. Iron homeostasis: a new job for macrophages in adipose tissue? *Trends Endocrinol Metab TEM*. 16 janv 2015;26(2):101-9.
17. Xu M-M, Wang J, Xie J-X. Regulation of iron metabolism by hypoxia-inducible factors. *Sheng Li Xue Bao*. 25 oct 2017;69(5):598-610.
18. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol*. janv 2018;107(1):31-43.
19. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem Medica*. 15 oct 2012;22(3):311-28.
20. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, Ye Z, Shaw C, Crosslin DR, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet*. 1 oct 2015;97(4):512-20.
21. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet Lond Engl*. 13 août 2016;388(10045):706-16.
22. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment - Gastroenterology [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00872-3/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00872-3/abstract)
23. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 1 mars 2014;35(3):155-61.
24. Brissot P, Cavey T, Ropert M, Guggenbuhl P, Loréal O. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. déc

2017;46(12 Pt 2):e288-95.

25. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism - PubMed [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124036/>
26. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A New Mouse Liver-specific Gene, Encoding a Protein Homologous to Human Antimicrobial Peptide Hepcidin, Is Overexpressed during Iron Overload*. *J Biol Chem*. 1 mars 2001;276(11):7811-9.
27. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. juill 2007;18(7):2569-78.
28. Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder JN, et al. Hereditary hemochromatosis: Effects of C282Y and H63D mutations on association with β 2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 nov 1997;94(23):12384-9.
29. Zoller H, Henninger B. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis. *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(4):364-73.
30. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload - Gastroenterology [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(01\)87292-9/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(01)87292-9/fulltext)
31. Ceruloplasmin-ferroportin system of iron traffic in vertebrates [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050113/>
32. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 1 janv 2007;109(1):353-8.
33. Wu X-G, Wang Y, Wu Q, Cheng W-H, Liu W, Zhao Y, et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood*. 21 août 2014;124(8):1335-43.
34. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, Camaschella C. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood*. 15 févr 2005;105(4):1803-6.
35. Wallace DF, Summerville L, Crampton EM, Frazer DM, Anderson GJ, Subramaniam VN. Combined deletion of Hfe and transferrin receptor 2 in mice leads to marked dysregulation

of hepcidin and iron overload. *Hepatology* Baltim Md. déc 2009;50(6):1992-2000.

36. Mayr R, Janecke AR, Schranz M, Griffiths WJH, Vogel W, Pietrangelo A, et al. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol*. nov 2010;53(5):941-9.

37. Mayr R, Griffiths WJH, Hermann M, McFarlane I, Halsall DJ, Finkenstedt A, et al. Identification of Mutations in SLC40A1 That Affect Ferroportin Function and Phenotype of Human Ferroportin Iron Overload. *Gastroenterology*. 1 juin 2011;140(7):2056-2063.e1.

38. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis*. févr 2004;32(1):131-8.

39. Carthew P, Edwards RE, Smith AG, Dorman B, Francis JE. Rapid induction of hepatic fibrosis in the gerbil after the parenteral administration of iron-dextran complex. *Hepatology* Baltim Md. mars 1991;13(3):534-9.

40. Nielsen P, Carpinteiro S, Fischer R, Cabeda JM, Porto G, Gabbe EE. Prevalence of the C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *Br J Haematol*. déc 1998;103(3):842-5.

41. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology*. mars 2002;122(3):646-51.

42. Berg LB, Milman NT, Friis-Hansen L, Jensen P-DM, Fründ T. [Juvenile haemochromatosis caused by a homozygous Gly320Val mutation in the haemojuvelin gene]. *Ugeskr Laeger*. 15 avr 2013;175(16):1113-4.

43. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. janv 2003;33(1):21-2.

44. Lee PL, Beutler E. Regulation of hepcidin and iron-overload disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:489-515.

45. Item 242 : Hémochromatose. :20.

46. Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis | NEJM [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa073286>

47. Warne CD, Zaloumis SG, Bertalli NA, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, et al.

HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. *J Gastroenterol Hepatol.* avr 2017;32(4):797-802.

48. Desgrippes R, Lainé F, Morcet J, Perrin M, Manet G, Jezequel C, et al. Decreased iron burden in overweight C282Y homozygous women: Putative role of increased hepcidin production. *Hepatology* Baltim Md. mai 2013;57(5):1784-92.

49. Latour C, Kautz L, Besson-Fournier C, Island M-L, Canonne-Hergaux F, Loréal O, et al. Testosterone perturbs systemic iron balance through activation of epidermal growth factor receptor signaling in the liver and repression of hepcidin. *Hepatology* Baltim Md. févr 2014;59(2):683-94.

50. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hulcrantz R, Gallati S, Österreicher C, et al. 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 juill 2014;23(14):3883-90.

51. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.* sept 2000;33(3):485-504.

52. Fracanzani AL, Piperno A, Valenti L, Fraquelli M, Coletti S, Maraschi A, et al. Hemochromatosis in Italy in the last 30 years: role of genetic and acquired factors. *Hepatology* Baltim Md. févr 2010;51(2):501-10.

53. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle A-M, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 1 mars 2015;62(3):682-9.

54. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* Baltim Md. févr 1986;6(1):24-9.

55. Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moirand R, Guggenbuhl P, Jouanolle AM, Catheline M, et al. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* avr 1999;42(4):799-806.

56. Fletcher L, Dixon J, Purdie D, Powell L, Crawford D. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1 févr 2002;122:281-9.

57. Intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of genetic hemochromatosis on outcome and

overall survival after surgical resection. - Recherche Google [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Intrahepatic+cholangiocarcinoma%3A+impact+of+genetic+hemochromatosis+on+outcome+and+overall+survival+after+surgical+resection.&rlz=1C5CHFA_enMA933MA934&oq=Intrahepatic+cholangiocarcinoma%3A+impact+of+genetic+hemochromatosis+on+outcome+and+overall+survival+after+surgical+resection.&aqs=chrome..69i57.741j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8

58. Deugnier YM, Charalambous P, Le Quilleuc D, Turlin B, Searle J, Brissot P, et al. Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic hemochromatosis: a study of 185 patients. *Hepatology* Baltim Md. déc 1993;18(6):1363-9.

59. Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology* Baltim Md. oct 2007;46(4):1291-301.

60. Das SK, DesAulniers J, Dyck JRB, Kassiri Z, Oudit GY. Resveratrol mediates therapeutic hepatic effects in acquired and genetic murine models of iron-overload. *Liver International* Off J Int Assoc Study Liver. févr 2016;36(2):246-57.

61. Resveratrol mediates therapeutic hepatic effects in acquired and genetic murine models of iron-overload - Das - 2016 - *Liver International* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.12893>

62. Das SK. Pathogenesis of Heart and Liver Diseases in Acquired and Genetic Iron-overload Disorders Resveratrol as potential therapy [Internet]. ERA. 2016 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://era.library.ualberta.ca/items/1b48bd08-c844-49c5-abc5-4a9036c64b54>

63. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med*. juin 1999;106(6):619-24.

64. Chevrant-Breton J, Simon M, Bourel M, Ferrand B. Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis. Study of 100 cases. *Arch Dermatol*. févr 1977;113(2):161-5.

65. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Engelbrecht M, Schöniger-Hekele M, et al. Hereditary Hemochromatosis as a Risk Factor for Joint Replacement Surgery. *Am J Med*. 1 juill 2010;123:659-62.

66. Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, Rampini C, Pulixi E, Varenna M, et al. The hand

arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol.* janv 2008;35(1):153-8.

67. Bardou-Jacquet E, Lainé F, Guggenbuhl P, Morcet J, Jézéquel C, Guyader D, et al. Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2017;15(10):1620-7.

68. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* déc 2005;16(12):1809-14.

69. Bardou-Jacquet E, Cunat S, Beaumont-Epinette M-P, Kannengiesser C, Causse X, Sauvion S, et al. Variable age of onset and clinical severity in transferrin receptor 2 related haemochromatosis: novel observations. *Br J Haematol.* juill 2013;162(2):278-81.

70. Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res* [Internet]. 2017 [cité 28 févr 2021];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346371/>

71. El Osta R, Grandpre N, Monnin N, Hubert J, Kosciński I. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl* [Internet]. 8 juill 2017 [cité 28 févr 2021];27. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501943/>

72. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev.* avr 2014;22(2):56-68.

73. Giger R. Clinical Manifestation of Hereditary Hemochromatosis and Prevalence of Hepatocellular Carcinoma in the Swiss Hemochromatosis Cohort. 1 janv 2015;

74. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology Baltim Md.* juill 2011;54(1):328-43.

75. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med.* oct 2005;26(4-5):299-312.

76. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology.* août 2010;139(2):393-408, 408.e1-2.

77. Ware J. SF-36 Health Survey update. *Spine*. 1 janv 2001;25:3130-9.
78. Mainous AG, Wright RU, Hulihan MM, Twal WO, McLaren CE, Diaz VA, et al. Elevated transferrin saturation, health-related quality of life and telomere length. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med*. févr 2014;27(1):135-41.
79. Adams PC, Speechley M. The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol*. avr 1996;23(4):707-10.
80. Meiser B, Dunn S, Dixon J, Powell LW. Psychological adjustment and knowledge about hereditary hemochromatosis in a clinic-based sample: a prospective study. *J Genet Couns*. déc 2005;14(6):453-63.
81. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primer*. 5 avr 2018;4:18016.
82. de Graaff B, Neil A, Sanderson K, Yee KC, Palmer AJ. Quality of life utility values for hereditary haemochromatosis in Australia. *Health Qual Life Outcomes [Internet]*. 29 févr 2016 [cité 28 févr 2021];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770680/>
83. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BAB, Nieman FHM, Noord PAH, Janssen MCH, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion (Paris)*. janv 2016;56(1):261-70.
84. Beaumont-Epinette M-P, Delobel J-B, Ropert M, Deugnier Y, Loréal O, Jouanolle A-M, et al. Hereditary hypotransferrinemia can lead to elevated transferrin saturation and, when associated to HFE or HAMP mutations, to iron overload. *Blood Cells Mol Dis*. févr 2015;54(2):151-4.
85. Kato J, Fujikawa K, Kanda M, Fukuda N, Sasaki K, Takayama T, et al. A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet*. juill 2001;69(1):191-7.
86. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 15 janv 2005;105(2):855-61.
87. d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E, Boulic A, Bannier E, Lainé F, et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging:

validation against biopsy. *Eur Radiol.* mai 2018;28(5):2022-30.

88. França M, Martí-Bonmatí L, Silva S, Oliveira C, Alberich Bayarri Á, Vilas Boas F, et al. Optimizing the management of hereditary haemochromatosis: the value of MRI R2* quantification to predict and monitor body iron stores. *Br J Haematol.* nov 2018;183(3):491-3.
89. Deugnier YM, Loréal O, Turlin B, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. *Gastroenterology.* juin 1992;102(6):2050-9.
90. Porter JB, Garbowski M. The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2014;28(4):683-701, vi.
91. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev.* avr 2012;26 Suppl 1:S16-19.
92. Badens C, Guizouarn H. Advances in understanding the pathogenesis of the red cell volume disorders. *Br J Haematol.* sept 2016;174(5):674-85.
93. Ribeiro S, Belo L, Reis F, Santos-Silva A. Iron therapy in chronic kidney disease: Recent changes, benefits and risks. *Blood Rev.* janv 2016;30(1):65-72.
94. Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Medicale Paris Fr 1983.* déc 2017;46(12 Pt 2):e306-11.
95. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, Timchenko NA, Kulaksiz H, Clemens D, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem.* 11 août 2006;281(32):22974-82.
96. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet EJHG.* avr 2016;24(4):479-95.
97. Cézard C, Rabbind Singh A, Le Gac G, Gourlaouen I, Ferec C, Rochette J. Phenotypic expression of a novel C282Y/R226G compound heterozygous state in HFE hemochromatosis: molecular dynamics and biochemical studies. *Blood Cells Mol Dis.* janv 2014;52(1):27-34.
98. Adams PC. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta Haematol.* 2009;122(2-3):134-9.
99. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood.* 22 juill

2010;116(3):317-25.

100. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist - PubMed [Internet]. [cité 30 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264720/>

101. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MGJ, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol.* déc 2016;175(5):759-70.

102. Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, Dixon J, Nicoll AJ, Wolthuizen M, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* déc 2017;4(12):e607-14.

103. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis - PubMed [Internet]. [cité 30 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20814896/>

104. Crawford DHG, Fletcher LM, Hubscher SG, Stuart KA, Gane E, Angus PW, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology Baltim Md.* juin 2004;39(6):1655-62.

105. Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, Ropert M, Latournerie M, Houssel-Debry P, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology Baltim Md.* mars 2014;59(3):839-47.

106. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, Moyer TP, Baldus WP. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology.* mars 1997;112(3):882-8.

107. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* avr 2016;95(14):e3150.

108. Vyoral D, Jiri Petrak null. Therapeutic potential of hepcidin - the master regulator of iron metabolism. *Pharmacol Res.* janv 2017;115:242-54.

109. Milward EA, Baines SK, Knuiman MW, Bartholomew HC, Divitini ML, Ravine DG, et al. Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc.* mai 2008;83(5):543-9.

110. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr.* avr 1999;81(4):289-95.

111. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron

intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* août 2013;98(2):468-79.

112. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* sept 2017;153(3):678-680.e2.

113. van Aerts RMM, van Deursen CTBM, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2016;14(1):147-52.

114. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis - *Journal of Hepatology* [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00197-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00197-2/fulltext)

115. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood.* 1 nov 1989;74(6):2187-93.

116. Rombout-Sestrienkova E, Koek GH, Neslo R, van Kraaij M, Menheere PP, Masclee A, et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apheresis.* déc 2016;31(6):564-70.

117. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol.* avr 1993;16(3):207-10.

118. Levstik M, Adams PC. Eligibility and exclusion of hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* févr 1998;12(1):61-3.

119. Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion (Paris).* juin 2011;51(6):1331-8.

120. Survival of Liver Transplant Recipients With Hemochromatosis in the United States - *Gastroenterology* [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)01105-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)01105-5/fulltext)

121. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* avr 1996;110(4):1107-19.

122. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep.* janv 2014;16(1):393.
123. Richette P, Ottaviani S, Vicaut E, Bardin T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis: a case-control study. *J Rheumatol.* oct 2010;37(10):2145-50.
124. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol JGC.* sept 2013;10(3):291-301.
125. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* oct 2003;29(5):435-50.
126. Profound Morphological Changes in the Erythrocytes and Fibrin Networks of Patients with Hemochromatosis or with Hyperferritinemia, and Their Normalization by Iron Chelators and Other Agents [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887013/>
127. Barton JC, Barton JC, Acton RT. White blood cells and subtypes in HFE p.C282Y and wild-type homozygotes in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Blood Cells Mol Dis.* mars 2017;63:9-14.
128. McNamee AP, Sabapathy S, Singh I, Horobin J, Guerrero J, Simmonds MJ. Acute Free-Iron Exposure Does Not Explain the Impaired Haemorheology Associated with Haemochromatosis. *PloS One.* 2016;11(1):e0146448.
129. Richardson KJ, McNamee AP, Simmonds MJ. Haemochromatosis: Pathophysiology and the red blood cell. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(1-2):295-304.
130. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci IJBS.* juin 2008;4(2):89-96.
131. Kom GD, Schwedhelm E, Nielsen P, Böger RH. Increased urinary excretion of 8-isoprostaglandin F2alpha in patients with HFE-related hemochromatosis: a case-control study. *Free Radic Biol Med.* 1 avr 2006;40(7):1194-200.
132. Wood RJ. The iron-heart disease connection: is it dead or just hiding? *Ageing Res Rev.* juill 2004;3(3):355-67.
133. Ceriello Antonio, Motz Enrico. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 mai 2004;24(5):816-23.

134. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med.* 1 janv 1998;24(1):102-10.
135. Pacifici RE, Davies KJ. Protein degradation as an index of oxidative stress. *Methods Enzymol.* 1990;186:485-502.
136. McNamee AP, Horobin JT, Tansley GD, Simmonds MJ. Oxidative Stress Increases Erythrocyte Sensitivity to Shear-Mediated Damage. *Artif Organs.* févr 2018;42(2):184-92.
137. Gaenzer H, Marschang P, Sturm W, Neumayr G, Vogel W, Patsch J, et al. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol.* 18 déc 2002;40(12):2189-94.
138. Pieper GM, Gross GJ. Oxygen free radicals abolish endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol.* oct 1988;255(4 Pt 2):H825-833.
139. du Plooy JN, Bester J, Pretorius E. Eryptosis in Haemochromatosis: Implications for rheology. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(4):457-69.
140. Mikaelssdottir M, Vidarsson B, Runarsson G, Bjarnadottir U, Onundarson PT, Sigurjonsson OE, et al. A comparison of platelet quality between platelets from healthy donors and hereditary hemochromatosis donors over seven-day storage. *Transfusion (Paris).* 9 nov 2020;
141. Barton JC, Wiener HW, Acton RT, Go RC. Total blood lymphocyte counts in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: relationship to severity of iron overload and HLA-A and -B alleles and haplotypes. *BMC Blood Disord.* 25 juill 2005;5:5.
142. Nalls MA, Couper DJ, Tanaka T, van Rooij FJA, Chen M-H, Smith AV, et al. Multiple loci are associated with white blood cell phenotypes. *PLoS Genet.* juin 2011;7(6):e1002113.
143. Maia ML, Pereira CS, Melo G, Pinheiro I, Exley MA, Porto G, et al. Invariant Natural Killer T Cells are Reduced in Hereditary Hemochromatosis Patients. *J Clin Immunol.* janv 2015;35(1):68-74.
144. Fabio G, Zarantonello M, Mocellin C, Bonara P, Corengia C, Fargion S, et al. Peripheral lymphocytes and intracellular cytokines in C282Y homozygous hemochromatosis patients. *J Hepatol.* déc 2002;37(6):753-61.
145. Krayenbuehl P-A, Walczyk T, Schoenberg R, von Blanckenburg F, Schulthess G. Hereditary hemochromatosis is reflected in the iron isotope composition of blood. *Blood.* 15

mai 2005;105(10):3812-6.

146. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*. 2 mars 2001;291(5509):1755-9.

147. Walczyk T, von Blanckenburg F. Natural iron isotope variations in human blood. *Science*. 15 mars 2002;295(5562):2065-6.

148. Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang*. avr 2004;86(3):157-63.

149. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for FY2018. :17.

150. Soyano A, Gómez M. [Role of iron in immunity and its relation with infections]. *Arch Latinoam Nutr*. sept 1999;49(3 Suppl 2):40S-46S.

151. van Asbeck BS, Marx JJ, Struyvenberg A, Verhoef J. Functional defects in phagocytic cells from patients with iron overload. *J Infect*. mai 1984;8(3):232-40.

152. Ganz T. The role of hepcidin in iron sequestration during infections and in the pathogenesis of anemia of chronic disease. *Isr Med Assoc J IMAJ*. nov 2002;4(11):1043-5.

153. Wooldridge KG, Williams PH. Iron uptake mechanisms of pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. nov 1993;12(4):325-48.

154. van Asbeck BS, Verbrugh HA, van Oost BA, Marx JJ, Imhof HW, Verhoef J. *Listeria monocytogenes* meningitis and decreased phagocytosis associated with iron overload. *Br Med J Clin Res Ed*. 20 févr 1982;284(6315):542-4.

155. Payne SM, Finkelstein RA. The critical role of iron in host-bacterial interactions. *J Clin Invest*. juin 1978;61(6):1428-40.

156. Carniel E, Mazigh D, Mollaret HH. Expression of iron-regulated proteins in *Yersinia* species and their relation to virulence. *Infect Immun*. janv 1987;55(1):277-80.

157. Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. *Arch Intern Med*. août 1991;151(8):1606-9.

158. Aruoma OI, Bomford A, Polson RJ, Halliwell B. Nontransferrin-bound iron in plasma from hemochromatosis patients: effect of phlebotomy therapy. *Blood*. oct 1988;72(4):1416-9.

159. Hod EA, Spitalnik SL. Stored red blood cell transfusions: Iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* juin 2012;19(3):84-9.
160. Sut C, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Bost V, Aubrège C, Acquart S, et al. Properties of donated red blood cell components from patients with hereditary hemochromatosis. *Transfusion (Paris).* janv 2017;57(1):166-77.
161. Auerbach M, Strauss W, Auerbach S, Rineer S, Bahrain H. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *Am J Hematol.* nov 2013;88(11):944-7.
162. Ferguson E. Mechanism of altruism approach to blood donor recruitment and retention: a review and future directions. *Transfus Med Oxf Engl.* août 2015;25(4):211-26.
163. Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients. *J Med Ethics.* févr 2005;31(2):69-72.
164. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* nov 1972;77(5):691-9.
165. Hess JR. Measures of stored red blood cell quality. *Vox Sang.* juill 2014;107(1):1-9.
166. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Rombout-Sestrienkova E, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJCGM. Red cell concentrates of hemochromatosis patients comply with the storage guidelines for transfusion purposes. *Transfusion (Paris).* mars 2008;48(3):436-41.
167. Uwingabiye J, Zahid H, Unyendje L, Hadeif R. Séroprévalence des marqueurs viraux sur les dons du sang au Centre de Transfusion Sanguine, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. *Pan Afr Med J [Internet].* 24 nov 2016 [cité 1 mars 2021];25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5326047/>
168. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;575-89.
169. Leitman SF, Browning JN, Yau YY, Mason G, Klein HG, Conry-Cantilena C, et al. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. *Transfusion (Paris).* nov 2003;43(11):1538-44.

170. Prevalence, Donation Practices, and Risk Assessment of Blood Donors With Hemochromatosis | Bleeding and Transfusion | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194225>
171. Jolivet-Gougeon A, Ingels A, Danic B, Aussant-Bertel F, Ferec C, Loréal O, et al. No increased seroprevalence of anti-Yersinia antibodies in patients with type 1 (C282Y/C282Y) hemochromatosis. *Scand J Gastroenterol*. nov 2007;42(11):1388-9.
172. Jolivet-Gougeon A, Loréal O, Ingels A, Danic B, Ropert M, Bardou-Jacquet E, et al. Serum transferrin saturation increase is associated with decrease of antibacterial activity of serum in patients with HFE-related genetic hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. oct 2008;103(10):2502-8.
173. Hoad V, Bentley P, Bell B, Pathak P, Chan HT, Keller A. The infectious disease blood safety risk of Australian hemochromatosis donations. *Transfusion (Paris)*. déc 2016;56(12):2934-40.
174. West KA, Eder AF. Accepting hereditary hemochromatosis blood donors: ask not why, ask why not. *Transfusion (Paris)*. déc 2016;56(12):2907-9.
175. Voelker R. Hemochromatosis patients are untapped source of blood as war, shortages loom. *JAMA*. 19 mars 2003;289(11):1364-6.
176. Draft “Guidance for Industry: Variances for Blood Collection from Individuals with Hereditary Hemochromatosis;” Availability [Internet]. Federal Register. 2000 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: https://www.federalregister.gov/documents/2000/12/20/00-32377/draft-guidance-for-industry-variances-for-blood-collection-from-individuals-with-hereditary?utm_content=next&utm_medium=PrevNext&utm_source=Article
177. Response to Comments Received to the 30th edition of Standards for Blood Banks and Transfusion Services. :15.
178. Pauwels NS, De Buck E, Compennolle V, Vandekerckhove P. Worldwide policies on haemochromatosis and blood donation: a survey among blood services. *Vox Sang*. août 2013;105(2):121-8.
179. List of Establishments Granted Approval for a Variance to 21CFR640.3(d) and 21CFR640.3(f) [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.testinglaboratories.org/news-update/List-of-Establishments-Granted-Approval-for-a-Variance-to-21CFR6403d-and-21CFR6403f>

180. Gan EK, Powell LW, Olynyk JK. Natural history and management of HFE-hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* août 2011;31(3):293-301.
181. Kim KH, Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *J Blood Med.* 18 juill 2016;7:139-44.
182. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cité 1 mars 2021]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138218/>
183. Lim Z, Bentley P, Olynyk JK. Ensuring donor safety: is venesection of therapeutic donors to haemoglobin levels below Blood Service guidelines safe? *Vox Sang.* mai 2020;115(4):288-92.
184. Leitman SF. Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:645-50.
185. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol.* août 2001;114(2):474-84.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- ◆ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ◆ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ◆ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ◆ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ◆ *Les médecins seront mes frères.*
- ◆ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ◆ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ◆ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- ◆ *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم.

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول .
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 174

سنة: 2021

داء ترسب الأصبغة الدموية : الجوانب المتعلقة بالدم
أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة منى غيلان

المزادة في ٣٠ ماي ١٩٩٤ بتطوان

لنيل شهادة

دكتورة في الطب

الكلمات الأساسية: الجين HFE، الهبسيدين، معامل تشبع الترانسفيرين، علم جريان الدم، التبرع بالدم.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد أناس جعيدي

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية – الكيمياء