

## Recommandations thérapeutiques dans l'hémochromatose HFE caractérisée par le génotype *p.Cys282Tyr* (C282Y/C282) à l'état homozygote

Hepatology International Publié en ligne le 27 mars 2018

Cet article est publié en accès libre sur Springerlink.com

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

Correspondants auteurs :

Pr Pierre Brissot – pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Pr Paulo C J L Santos – paulo.caleb@unifesp.br

Traduction française mai 2018 : Brigitte Pineau – Présidente FFAMH –

Relecture et validation : Pr Pierre Brissot – Inserm unité 1241 – CHU Pontchaillou, Rennes

# Recommandations thérapeutiques dans l'hémochromatose HFE caractérisée par le génotype *p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)* à l'état homozygote

Paul Adams<sup>1</sup>, Albert Altes<sup>2</sup>, Pierre Brissot<sup>3,4\*</sup>, Barbara Butzeck<sup>4,5,6</sup>, Ioav Cabantchik<sup>7,8</sup>, Rodolfo Cançado<sup>9</sup>, Sonia Distant<sup>10</sup>, Patricia Evans<sup>4,5</sup>, Robert Evans<sup>4,11,12</sup>, Tomas Ganz<sup>13</sup>, Domenico Girelli<sup>14</sup>, Rolf Hultcrantz<sup>15</sup>, Gordon McLaren<sup>16</sup>, Ben Marris<sup>4,17</sup>, Nils Milman<sup>18</sup>, Elizabeta Nemeth<sup>19</sup>, Peter Nielsen<sup>20</sup>, Brigitte Pineau<sup>21</sup>, Alberto Piperno<sup>22,23</sup>, Graça Porto<sup>24,29,33</sup>, Dianne Prince<sup>4,17</sup>, John Ryan<sup>25</sup>, Mayka Sanchez<sup>2</sup>, Paulo Santos<sup>4,26,27\*</sup>, Dorine Swinkels<sup>28</sup>, Emerência Teixeira<sup>4,24,29,34,35</sup>, Ketil Toska<sup>4,30</sup>, Annick Vanclooster<sup>31,36</sup>, Desley White<sup>4,32</sup>, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

Hepatology International

Publié en ligne : 27 mars 2018.

Les Auteurs (s) 2018. Cet article est publié en accès libre sur Springerlink.com.

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

\*Correspondants auteurs :

Pierre Brissot - pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Paulo C J L Santos - paulo.caleb@unifesp.br

## Résumé

Bien qu'on dispose de diverses directives pour l'hémochromatose, nombre d'entre elles ne sont pas consensuelles. Notre objectif principal a été de fournir, à partir des directives et études scientifiques publiées, un ensemble de recommandations thérapeutiques simples et pratiques, concernant l'hémochromatose HFE caractérisée par le génotype *p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)* à l'état homozygote, dans un vocabulaire compréhensible par tout un chacun, malade ou non, sans connaissance médicale particulière. Cette version finale a été validée lors d'une réunion de l'Association Hemochromatosis International [Hémochromatose Internationale (HI)], le 12 mai 2017 à Los Angeles.

## Introduction

Bien qu'on dispose de diverses directives pour l'hémochromatose, nombre d'entre elles ne sont pas consensuelles. Notre objectif principal a été de fournir, à partir des directives et études scientifiques publiées, un ensemble de recommandations thérapeutiques simples et pratiques, concernant l'hémochromatose HFE caractérisée par le génotype *p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)* à l'état homozygote, dans un vocabulaire compréhensible par tout un chacun, malade ou non, sans connaissance médicale particulière. Cette version finale a été validée lors d'une réunion de l'Association Hemochromatosis Interna-

tional [Hémochromatose Internationale (HI)], le 12 mai 2017 à Los Angeles.

## Qui et quand traiter

Il faut traiter les patients présentant à la fois un génotype HFE *p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)* à l'état homozygote et la preuve biologique de surcharge en fer, i.e. une ferritine sérique augmentée ( $\geq 300$   $\mu\text{g/L}$  chez l'homme et chez la femme ménopausée, et  $\geq 200$   $\mu\text{g/L}$  chez la femme non-ménopausée) et une élévation du coefficient de saturation de la transferrine ( $\geq 45\%$ ) [2,3].

## Points particuliers

Chaque cas doit faire l'objet d'une attention particulière en tenant compte du taux de ferritine (en fonction de la valeur locale de référence), de l'âge, du sexe et des comorbidités.

- Les malades présentant d'autres génotypes que l'homozygotie C282Y doivent être adressés à des centres experts.
- Des études récentes ont montré l'effet bénéfique d'une prise en charge précoce et régulière des malades présentant un excès de fer même en cas de surcharge en fer faible ou de ferritine modérément élevée [4,5].
- L'élévation de la ferritine est très courante et ses causes les plus fréquentes ne sont pas l'hémochromatose mais le syndrome métabolique, le syndrome inflammatoire (la ferritine est une protéine de l'inflammation), l'alcoolisme ou une atteinte hépatique.
- Il est donc primordial d'examiner la cause de l'hyperferritinémie de façon rigoureuse. En particulier, rechercher une élévation du coefficient de saturation de la transferrine est essentiel au diagnostic de l'hémochromatose puisqu'elle est la toute première expression de l'anomalie biochimique de base dans cette maladie.
- On peut pratiquer une IRM, lorsqu'elle est accessible, pour quantifier la surcharge en fer dans le foie (ou dans d'autres organes).

## Traitement

La saignée thérapeutique, pratiquée depuis plus de soixante ans, est le traitement de référence pour les malades atteints d'hémochromatose. Elle est efficace, réduisant la morbidité et la mortali-

té de la maladie [6].

La surcharge en fer conduit à une atteinte des tissus en raison notamment de la production d'espèces réactives de l'oxygène, lesquelles détériorent les membranes et les organites cellulaires conduisant à une mort cellulaire. Il est donc important de démarrer le traitement sans tarder.

Chaque saignée de 500 mL élimine approximativement 250 mg de fer, qui sont ensuite libérés à partir des tissus surchargés (notamment le foie) par un processus compensatoire, ce qui, avec les saignées itératives, conduit à l'élimination totale de l'excès de fer de l'organisme.

## Comment traiter

### Phase d'induction

Un programme de saignées de l'ordre de 400-500 mL, en fonction du poids, est proposé toutes les semaines ou toutes les deux semaines [2,7].

L'objectif dans cette phase est généralement d'atteindre un taux de ferritine sanguin de l'ordre de 50 µg/L de ferritine à condition qu'il n'y ait pas d'anémie.

Il faut contrôler la ferritine sérique 1 fois/mois, jusqu'à ce que les valeurs atteignent les limites supérieures de la norme et toutes les deux semaines ensuite, jusqu'à ce que l'objectif final soit atteint [2,3, 5].

### Points particuliers

- Il convient d'adapter le volume et la fréquence des saignées aux caractéristiques cliniques et à la tolérance de chaque malade.
- Tolérance : données cliniques (tolérance générale et tension artérielle) ; hémoglobine (le taux ne doit pas descendre en dessous de 11 g/dL [7]).

Les saignées peuvent être réalisées en consultations hospitalières, centres EFS (établissements français du sang) habilités, par un infirmier diplômé d'état (IDE) en cabinet ou à domicile ou par un médecin en cabinet.

- Il est conseillé aux malades de s'être bien hydratés et alimentés avant la saignée.

### Phase d'entretien

La phase d'entretien suit la phase d'induction.

Le malade atteint d'hémochromatose nécessite un suivi à vie : une saignée est réalisée tous les 1-4 mois en fonction du statut en fer du malade [2,7].

Efficacité : l'objectif habituel est de maintenir le taux de ferritine autour de 50 µg/L (sans anémie) [2,3, 5].

### Points particuliers

- La fréquence des saignées d'entretien varie selon les individus, allant d'une par mois à une par an [3].
- Le taux d'hémoglobine ne doit pas être  $\leq 11$  g /dL.
- Il est généralement conseillé de contrôler le taux d'hémoglobine avant la saignée notamment chez le malade âgé, plus enclin à l'anémie et aux pertes de sang chroniques.
- Il est recommandé de contrôler la ferritine sérique une saignée sur deux (en même temps que l'hémoglobine) au moins une fois par an.
- Dans certains pays, un nombre croissant de malades qui ne présentent pas de complications sévères liées à l'hémochromatose, donnent leur sang ou relèvent du statut de donneur. Le sang prélevé au

cours des saignées thérapeutiques peut être utilisé pour les transfusions à la discrétion de l'Etablissement français du sang [8].

### Quand interrompre le traitement

Les patients qui ont développé une surcharge en fer ne doivent jamais cesser de contrôler le statut du fer et leur traitement par saignées doit être programmé en fonction de leur statut du fer, de leur âge et de leur état général.

### Points supplémentaires

#### Régime

Une alimentation saine et équilibrée est recommandée. Il est conseillé d'éviter les aliments enrichis en fer (céréales du petit déjeuner). Il faut également éviter la supplémentation en fer et en vitamine C [3]. Dans certaines régions (subtropicales notamment), il est conseillé au malade atteint d'hémochromatose d'éviter les crustacés crus ainsi que le porc insuffisamment cuit en raison du risque d'infections sévères.

Il ne faut pas que les restrictions alimentaires se substituent aux saignées thérapeutiques.

### Traitement par chélation

Un traitement par médicament chélateur est généralement indiqué dans la surcharge en fer liée aux anémies chroniques nécessitant des transfusions itératives. Dans l'hémochromatose, les chélateurs du fer constituent un traitement alternatif (ou adjuvant), utilisé uniquement dans des cas rares lorsque les saignées sont médicalement contre-indiquées, techniquement impossibles en raison du mauvais état des veines, ou encore lorsque les saignées ne sont pas assez efficaces.

## Perspectives thérapeutiques pour l'hémochromatose

Des traitements à base d'hepcidine pourraient devenir un traitement d'appoint aux saignées dans la phase d'induction ou se substituer à elles dans la phase d'entretien. L'intérêt d'utiliser l'hepcidine repose sur le fait que c'est la baisse du taux d'hepcidine qui, dans l'hémochromatose, est responsable de l'élévation du fer sérique et du coefficient de saturation puis de la surcharge en fer dans les tissus.

### Remerciements

Nous remercions pour leur aide les membres de Haemochromatosis International, l'International BiIron Society et tous les experts consultés. Les Professeurs Paulo Santos et Pierre Brissot ont dirigé ces recommandations.

### Conformité aux règles d'éthique

Conflits d'intérêt en libre accès. Merci de consulter le lien : <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

### Références

1. Vanclooster A et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39(2): 205-214.

2. *European Association For the Study of the Liver*. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53(1):3-22.

3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powel LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver diseases. *Hepatology* 2011; 54(1): 328-343.

4. Bardou-Jacquet E, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015; 62(3): 682-689.

5. Ong SY, 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* 2017; 4(12): 607-614.

6. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313(20): 1256-1262.

7. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10(3): 359-370.

8. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012; 57(5): 1126-1134.

9. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hpcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(14): e3150.

### Affiliations

Paul Adams<sup>1</sup>, Albert Altes<sup>2</sup>, Pierre Brissot<sup>3,4\*</sup>, Barbara Butzeck<sup>4,5,6</sup>, Ioav Cabantchik<sup>7,8</sup>, Rodolfo Cançado<sup>9</sup>, Sonia Distante<sup>10</sup>, Patricia Evans<sup>4,5</sup>, Robert Evans<sup>4,11,12</sup>, Tomas Ganz<sup>13</sup>, Domenico Girelli<sup>14</sup>, Rolf Hultcrantz<sup>15</sup>, Gordon McLaren<sup>16</sup>, Ben Marris<sup>4,17</sup>, Nils Milman<sup>18</sup>, Elizabeta Nemeth<sup>19</sup>, Peter Nielsen<sup>20</sup>, Brigitte Pineau<sup>21</sup>, Alberto Piperno<sup>22,23</sup>, Graça Porto<sup>24,29,33</sup>, Dianne Prince<sup>4,17</sup>, John Ryan<sup>25</sup>, Mayka Sanchez<sup>2</sup>, Paulo Santos<sup>4,26,27\*</sup>, Dorine Swinkels<sup>28</sup>, Emerência Teixeira<sup>4,24,29,34,35</sup>, Ketil Toska<sup>4,30</sup>, Annick Vanclooster<sup>31,36</sup>, Desley White<sup>4,32</sup>, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

- 1 University Hospital, Western University, London, ON, Canada.
- 2 Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.
- 3 Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.
- 4 HI - Haemochromatosis International, London, UK.
- 5 European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, Seine, France.
- 6 Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, Germany.
- 7 International Bioiron Society, Schaumburg, USA.
- 8 Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.
- 9 Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.
- 10 Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.
- 11 Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.
- 12 The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.
- 13 David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.
- 14 Department of Medicine, University of Verona Veneto Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona, Italy.
- 15 Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.
- 16 Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.
- 17 Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.
- 18 Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.
- 19 Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.
- 20 Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, German.
- 21 Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.
- 22 Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.
- 23 Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload Diseases, Monza, Italy.
- 24 IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- 25 Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.
- 26 Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.
- 27 Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.
- 28 Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.
- 29 i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- 30 Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.
- 31 University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.
- 32 University of Plymouth, Plymouth, UK.
- 33 CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.
- 34 FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- 35 APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.
- 36 Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

### Traduction française – mai 2018

Brigitte Pineau – Présidente Fédération française des associations de malades de l'hémochromatose

Relecture et validation : Pr Pierre Brissot – Inserm Unité 1241 – Hôpital universitaire de Pontchaillou – Rennes

Ce document a été élaboré en partenariat avec :



A l'occasion de l'édition des recommandations thérapeutiques de l'hémochromatose traduites par la Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose, nous avons pensé intéressant d'inclure un article du 15 mai 2018 publié par le Professeur Brissot dans le numéro 25 du flash info « l'HEMO pour le DIRE » édité trimestriellement par l'Association Hémochromatose Ouest Bretagne Pays de Loire, affiliée à la FFAMH. Cet article répond à de nombreuses questions de patients posées régulièrement aux représentants de nos associations de malades.

## A quoi correspond réellement le terme « *hémochromatose* » ?

Outre que ce nom est plutôt obscur (rappelons qu'il signifie « *couleur de sang* » par analogie à la couleur rouille des organes surchargés en fer), la ou les maladies correspondant à cette appellation méritent un peu d'actualisation et de clarification pour les patients... mais aussi pour le corps médical et paramédical.

**Il convient de réserver le terme « *hémochromatose* » à la forme habituelle de la maladie, caractérisée par la présence de la mutation C282Y « à double dose », ç.à.d. C282Y/C282Y (ce qui correspond au fait d'être homozygote pour cette mutation).** De très rares formes d'hémochromatoses (moins de 1%) sont en rapport avec d'autres mutations que C282Y. Ce qui réunit ces différentes formes d'hémochromatoses est que le mécanisme causant la surcharge en fer est identique : il s'agit d'un défaut de production par le foie de l'hepcidine (l'hormone du fer), défaut qui est à l'origine de l'augmentation de l'absorption digestive du fer. Ce mécanisme commun explique que les signes cliniques soient très proches entre ces différentes formes, ce qui rend logique de les rassembler sous une même étiquette terminologique.

Cette définition a pour conséquence de rendre obsolètes nombre d'appellations encore couramment utilisées que sont :

« *hémochromatose génétique* »,  
« *hémochromatose héréditaire* », ou  
« *hémochromatose primitive* ».

Les rares formes de surcharge en fer d'origine génétique qui ne correspondent pas au mécanisme d'hypohepcidinémie (plus haut signalé) ne devraient plus être appelées hémochromatoses mais « surcharges en fer génétiques non hémochromatosiques » (c'est le cas notamment de la surcharge en fer due à des mutations de la ferroportine qui donne des signes cliniques très différents de ceux de l'hémochromatose).

De même, il convient de faire disparaître le terme d'« *hémochromatoses secondaires* » et de parler, à la place, de « surcharges en fer acquises » (comme celles qui se développent chez les patients *multi-transfusés* du fait d'une anémie chronique ou ayant reçu un excès d'*injections de fer*, injections prescrites pour corriger un manque sévère de fer).

Au total, retenons donc que la forme habituelle de surcharge en fer génétique est l'hémochromatose (tout court), et ne parlons plus d'hémochromatoses secondaires mais de « *surcharges en fer acquises* ».

*Pierre Brissot*

*Professeur émérite de médecine*

*Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine*

