

## **Compte rendu intervention du Dr Olivier Loréal**

### **Assemblée Générale AHO – 23 avril 2016**

Après les exposés statutaires témoignant du dynamisme et de l'implication exceptionnelle du Président Joël Demares et de son équipe de délégués régionaux, la parole a été donnée aux intervenants.

Le Docteur Olivier Loréal, Chercheur à l'Inserm-Rennes, s'est adressé dans un langage tout à fait accessible, à un auditoire composé d'une trentaine de malades. Son intervention portait sur les nouveautés en matière de recherche : opportunité pour le Dr Loréal de révéler des travaux présentés dernièrement par des chercheurs de toute origine lors de congrès internationaux ou dans des publications.

Faisant volontairement abstraction de la première partie, un peu trop scientifique pour le simple malade, Brigitte Pineau, Présidente FFAMH, reprend ce qu'il faut retenir de cette intervention.

- Relation entre fer et bactéries – (microbiome)

Il a déjà été montré par une équipe parisienne que les bactéries, notamment lors d'infection, induisaient des altérations du métabolisme du fer. Il a récemment été rapporté qu'une modulation de la nature des bactéries normalement présentes dans le tube digestif pouvait entraîner une régulation des protéines impliquées dans l'absorption digestive du fer par les cellules digestives.

- Fer et infections

Le fer non lié à la transferrine, retrouvé chez les patients hémochromatosiques surchargés en fer, pourrait être un facteur de gravité dans certaines infections rares.

- Fer et complications

Certaines formes du gène PNPLA3 pourraient faciliter le développement de cirrhose chez les patients hémochromatosiques.

Des résultats obtenus chez l'animal suggèrent que la rétine pourrait accumuler du fer ce qui favoriserait le développement de rétinopathies pouvant conduire à un déficit visuel.

Au niveau du cerveau proprement dit, la relation entre la surcharge en fer chez le sujet hémochromatosique et le développement de maladies neurodégénératives n'est pas établie pour l'instant.

- Fer et métaux

Il est montré qu'il existe des liens étroits entre les protéines du métabolisme du fer et certains autres métaux. La question de l'interaction entre le métabolisme du fer et ces métaux, dont le cuivre, le zinc et le manganèse, dont les concentrations sont augmentées dans le foie de modèles d'hémochromatose, est posée.

- En matière de diagnostic

Aujourd'hui un diagnostic d'hémochromatose est établi à partir de :

- Dosage du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine

- Mesure de la Concentration hépatique du fer par IRM.
- Une recherche génétique si la surcharge en fer est avérée.

**IL est à noter que le dosage de l'hepcidine, dont le niveau est anormalement bas dans l'hémochromatose, n'est pas à l'heure actuelle intégrable en routine dans la démarche diagnostique. De plus une standardisation de son dosage est nécessaire.**

- En matière de recherche génétique, on s'intéresse au gène HFE et à d'autres gènes connus. La technologie dont nous disposons a des limites : elle ne permet pas de trouver les mutations rares de l'hémochromatose, faute de séquençage. Pour les autres gènes, les mutations sont réparties sur toute la longueur du gène et nécessitent un séquençage plus complet.

- Qu'en est-il des autres gènes?

La question est résolue en s'intéressant à davantage de gènes par séquençage à haut débit, en ciblant des gènes connus ou suspectés. D'autres méthodes plus exhaustives (exome) sont en cours de développement.

Tout comme pour la recherche génétique, il convient de signer un consentement pour une recherche d'exome.

La question qui se pose alors est : jusqu'où peut-on aller ?

- Le traitement de la surcharge en fer répond à plusieurs objectifs

1. Retirer le fer en excès en utilisant :

- Traitement de référence : la saignée
- Les chélateurs du fer par traitement oral. Limites : la balance bénéfique/risque n'est pas toujours en faveur du bénéfice dans cette indication. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication

2. Prévenir l'excès de fer

Il a été proposé de limiter l'absorption du fer par des inhibiteurs de pompes à protons (utilisés dans le traitement des ulcères) : en réduisant l'acidité dans l'estomac, on parvient à réduire l'assimilation du fer. Le patient passe, en traitement d'entretien ainsi de 3 à 1,5 saignée par an.

Une équipe propose d'utiliser un antagoniste qui pourrait limiter, en jouant sur les signaux intracellulaires des cellules digestives, l'absorption du fer au niveau du tube digestif.

3. Suppléer l'hepcidine par :

- Mini-hepcidine injectable
- Des molécules mimant l'hepcidine.

Ces deux voies sont explorées. En consultant le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), on trouve 130 déclarations avec les mots hepcidine (portant notamment sur le diagnostic) mais il n'y a pas encore d'essai clinique référencé.

- Nouveaux points de vue en matière d'hémochromatose

Dans les formes classiques liées à HFE, il a été observé que l'hémochromatose pouvait présenter un avantage sur le sujet jeune :

- Taille : 3 à 4 cm de plus chez le patient hémochromatosique

- Plus grande fréquence de sujets présentant des mutations dans le gène HFE chez les médaillés olympiques présentant des mutations. Plus récemment il a été suggéré que les souris hémochromatosiques présentaient une meilleure capacité à utiliser l'oxygène.

**L'hémochromatose pourrait, dans ce cas, être un « avantage métabolique » avant l'apparition des complications, soulignant l'intérêt d'un diagnostic précoce.**