



HAL
open science

Une anémie ferriprive génétique rare : le syndrome IRIDA

Pierre Brissot, J. Kunz, E. Brissot, M-B Troadec, Olivier Loréal, M. Ropert

► To cite this version:

Pierre Brissot, J. Kunz, E. Brissot, M-B Troadec, Olivier Loréal, et al.. Une anémie ferriprive génétique rare : le syndrome IRIDA. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2022, 206 (3), pp.317-322. <10.1016/j.banm.2021.06.023>. <hal-03631039>

HAL Id: hal-03631039

<https://hal.science/hal-03631039v1>

Submitted on 8 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Une anémie ferriprive génétique rare : le syndrome IRIDA****A rare genetic iron deficiency anemia: the IRIDA syndrom***

Auteurs : P. Brissot ⁽¹⁾, J. Kunz ⁽²⁾, E. Brissot ⁽³⁾, M-B. Troadec ^{(4) (5)}, Olivier Loréal ⁽⁶⁾, Martine Ropert ⁽⁷⁾

Affiliations

(1) Inserm, Université de Rennes1, UMR 1241, Inrae, Institut NuMeCan, Rennes, France ; Académie nationale de médecine, 16 rue Bonaparte, Paris, France

(2) Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Hopp-Children's Cancer Center (KITZ); Heidelberg, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

(3) Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris, France ; Sorbonne Universités, UPMC Univ. Paris, Centre de recherche Saint-Antoine, UMR-S938, Paris, France

(4) Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest ;

(5) CHRU Brest ; Service de génétique, laboratoire de génétique chromosomique, Brest, France

(6) Inserm, Université de Rennes1, UMR 1241, Inrae, Institut NuMeCan, Rennes, France

(7) Service de Biochimie-Toxicologie, Laboratoire de Biochimie spécialisée, CHU Pontchaillou, Rennes, France ; Inserm, Université de Rennes1, UMR 1241, Inrae, Institut NuMeCan, Rennes, France ; Plateforme Analyse Élémentaire et Métabolisme des Métaux (AEM2), Rennes, France

Auteur correspondant : Pierre Brissot pierre.brissot@gmail.com

Liens d'intérêt. Aucun

Remerciements. Les auteurs remercient le Professeur Laurent Degos (Académie nationale de médecine) pour ses précieux conseils ainsi que la famille de notre jeune patiente pour sa participation très active au recueil et à la transmission des données médicales.

*Séance du 8/02/2022

RESUME

Devant un anémie chronique ferriprive non inflammatoire, typiquement caractérisée par une diminution combinée du taux d'hémoglobine plasmatique, du volume globulaire moyen, de la concentration du fer plasmatique (avec baisse de la saturation de la transferrine) avec un taux de ferritine plasmatique le plus souvent bas, l'orientation première est celle d'un saignement, en premier lieu d'origine digestive ou gynécologique. En cas de négativité de ces recherches, il convient d'évoquer un défaut d'apport de fer d'origine digestive, qu'il s'agisse d'une carence alimentaire en fer ou d'un défaut d'absorption du fer. Ce défaut d'absorption peut être consécutif à une inhibition de l'absorption du fer par prise excessive de thé ou de médicaments, ou à une malabsorption comme dans la maladie coeliaque. En l'absence de détection d'une cause acquise, et notamment chez un sujet jeune chez qui l'effondrement de la sidérémie contraste avec l'absence d'hypoferritinémie, et qui ne répond pas, ou seulement partiellement, à la supplémentation orale en fer, il faut penser à la possibilité d'une origine génétique telle que le syndrome IRIDA (« Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia »). Ce syndrome s'explique par une hyperhepcidinémie constitutionnelle due à des mutations du gène *TMPRSS6* de la matriptase 2. La présente observation d'une enfant de trois ans, outre qu'elle montre un profil génétique original, illustre, dans la vraie vie, les difficultés rencontrées pour évoquer ce syndrome dont la pénétrance et l'expression sont hétérogènes, ainsi que les conséquences favorables, pour l'enfant et sa famille, qui découlent de l'affirmation du diagnostic.

ABSTRACT

When faced with non-inflammatory chronic iron deficiency anemia, typically characterized by the combined drop in plasma hemoglobin, mean corpuscular volume, plasma iron (with low transferrin saturation) and plasma ferritin, the first orientation is bleeding, primarily of digestive or gynecological origin. If these investigations are negative, it is advisable to consider a lack of iron intake from digestive origin. It may be due to low iron diet or to iron absorption deficiency. This deficiency may result either from an inhibition of iron absorption caused by excessive intake of tea or medications, or from malabsorption as observed in celiac disease. If no acquired cause is detected, and particularly in a young individual in whom a major drop in plasma iron contrasts with the absence of low plasma ferritin level and who does not respond (or only partially) to oral iron supplementation, one must keep in mind the possibility of a genetic origin such as the IRIDA syndrome ("Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia"). This syndrome results from a constitutional hyperhepcidinemia due to mutations of the *TMPRSS6* gene of matriptase 2. The present case report of a three-year old child, besides showing an original genetic profile, illustrates, in real life, the difficulties encountered to evoke this syndrome whose penetrance and expression are heterogeneous, as well as the favorable consequences, for the child and family, that follow the affirmation of the diagnosis.

Mots clés (français). Anémie, IRIDA, fer, déficience en fer, hepcidine, matriptase 2, génétique, épissage

Mots clés (anglais). Anemia, IRIDA, iron, iron deficiency, hepcidin, matriptase 2, genetics, splicing

INTRODUCTION

La découverte d'une anémie ferriprive chronique est une situation courante en pratique médicale. Elle conduit souvent au repérage d'un microsaignement qu'il soit d'origine digestive ou gynécologique. Il peut s'agir aussi d'un manque d'apport de fer. Le fer d'origine alimentaire constitue en effet la seule source physiologique de fer de l'organisme humain qui est incapable de synthétiser *de novo* ce métal [1]. Cette carence en fer peut se constituer suite à deux grands types de mécanismes. Le premier est l'insuffisance en fer du bol alimentaire. Cette insuffisance peut être « absolue » du fait d'un régime pauvre en fer qu'il soit dû à une carence alimentaire globale [2], à un régime végétarien ou surtout végétalien [3]. L'insuffisance peut être aussi relative, au regard des importants besoins en fer du corps humain comme c'est le cas au cours de la croissance ou chez la femme enceinte [4]. Le second type de mécanismes est un défaut d'absorption duodénale du fer normalement contenu dans l'alimentation. Ce défaut peut résulter de plusieurs facteurs : i) une hypo- ou achlorhydrie, survenant notamment dans le cadre d'une gastrite atrophique auto-immune [5], qui cause un défaut de réduction de fer ferrique en fer ferreux d'où une entrave à l'absorption duodénale (le fer étant absorbé sous forme ferreuse) ; ii) une inhibition de l'absorption du fer par des facteurs alimentaires (thé ou café pris en abondance [6]) ou médicamenteux (prise chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons [7]). Mais ce défaut d'absorption du fer peut aussi être dû à une perturbation du processus d'absorption lui-même comme dans la maladie coeliaque [8,9]. Lorsque la recherche de ces différents mécanismes acquis d'anémie ferriprive s'avère infructueuse, une cause génétique doit être évoquée chez le sujet jeune [10-12]. Nous rapportons ainsi l'observation d'une petite fille, qui illustre à la fois les difficultés et les bénéfices de parvenir au diagnostic d'« Iron Refractory Iron deficiency Anemia » dit aussi syndrome IRIDA [13, 14].

OBSERVATION

N..., qui vit en Allemagne, est née par césarienne (40^e semaine) et pesait 3.8 kg à la naissance. Elle fut allaitée jusqu'au 9^e mois, avec introduction d'aliments complémentaires (notamment à base de viande) à partir du 8^e mois. C'est en janvier 2018, à l'âge de 13 mois (poids 10 kg, taille 75 cm), que, devant une pâleur chronique et des infections à répétition (nasopharyngites, infections urinaires), est constatée une anémie à 6.1 g/dL (N 10.6-13.5) (érythrocytes 3.81 /pL(N 3.70-5.30)), associée à une franche microcytose (VGM (volume globulaire moyen) 56.2 fL (N 70-88)), à une baisse modérée de la TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) 28.5g/dL (N 30-36), hyporégénérative réticulocytose 0.8% (N 0.6-2.5). La concentration de fer plasmatique est très basse à 2.5 µmol/L (N 7.2-32.2), celle de transferrine à 2.13 g/L (N 2.12-3.60) ; le coefficient de saturation de la transferrine est effondré à 4.7% (N 16-45), et la ferritinémie à 70.5 ng/mL (N 2.00-65.00). Les plaquettes sont à 478 /nL (N 200-450) et les leucocytes à 8.8. /nL (N 6-17).

N... reçoit dès lors une supplémentation en fer oral qui, en dépit des ajustements posologiques, ne permet qu'une remontée lente et partielle de l'hémoglobine : ainsi, en février 2019 (âge de 2 ans et 3 mois), le taux d'hémoglobine est de 9.1 g/dL (VGM 62, TCMH 31) ; quant au fer plasmatique, il reste très bas (2.7) avec une ferritinémie stable (57).

C'est en juillet 2019 (âge 2 ans et 8 mois) qu'un bilan hospitalier est réalisé. L'examen clinique est normal hormis une coloration brunâtre des dents rapportée à la prise de fer. N... pèse 14.5kg pour une taille de 95 cm. Le ionogramme sanguin et la biologie fonctionnelle hépatique sont normaux. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire (CRP < 2.0 mg/L (N < 5.0 mg/)). Les paramètres biologiques

hématologiques montrent : hémoglobine 10 g/dL (N 11-14.5) ; érythrocytes 4.42/pl (N 3.9-5.3) ; volume globulaire moyen 69.2 fl (N 73-101) ; TCMH 22.6 fl (N 23-31) ; réticulocytes 0.67% (N 0.5-1.5) ; plaquettes 334 /nL (N 180-530) ; leucocytes 7.68 /nL (N 4.5-13). Sur le plan des paramètres du fer : fer sérique 1.6 µmol/L (N 12-27) ; transferrine 2.26 g/L (N 2.35-4.03) ; ferritine 132 µg/L (N 7-140).

On retient donc une anémie initialement très marquée, franchement microcytaire, hyporégénérative, avec effondrement du fer et une ferritinémie à la limite haute de la normale (en l'absence de tout syndrome inflammatoire). Fait d'importance, en dépit de 18 mois de prise de fer oral, si l'hémoglobine a remonté, elle reste inférieure à la normale et surtout s'associe à un effondrement persistant du fer plasmatique et du coefficient de saturation de la transferrine ; la ferritinémie est inchangée avoisinant la limite supérieure de la normale. Une hémoglobinopathie est écartée et la recherche d'un saignement digestif est négative (endoscopie haute et basse) de même que celle d'une maladie coeliaque. Quant au régime alimentaire, il comporte un apport quotidien de viande. L'hypothèse d'un syndrome IRIDA est alors évoquée et confirmée par deux ordres d'éléments : i) une franche hyperhepcidinémie. Le dosage de l'hepcidine plasmatique, réalisé au CHU de Rennes [15] et effectué par la méthode immuno-enzymatique ELISA en février 2020, montre un taux de 46 nmol/L (N 4.0-30.0) alors que le fer est à 1.9 µmol/L (N12.5-25), la transferrine à 1.8 g/L (N 2-3.8), la saturation de la transferrine à 4.2% (N 23-46), la ferritine à 77 µg/L (N 4-67), et la CRP < 1.0 mg/L] ; ii) l'étude génétique (CHU de Heidelberg, Allemagne) qui a consisté en le séquençage du gène *TMPRSS6* montre deux mutations. L'une se situe dans l'exon 11 en position c.1324 ; il s'agit d'une mutation G>A hétérozygote correspondant au remplacement d'une glycine par une arginine (*G442R*), décrite dans cette affection par Finberg et coll [13]. L'autre mutation, originale, est localisée dans l'intron 6 en position g.19781 et correspond à une mutation G>T hétérozygote ; cette mutation est classée dans le programme « Mutation Taster » [16] comme pathogène en raison de sa position (1 base avant le début de l'exon 7) par altération de l'épissage du pré-ARN messenger de *TMPRSS6*. La mutation en c.1324 est retrouvée chez la mère et la mutation en g.19781 chez le père. L'enfant N... présente donc un profil d'hétérozygotie composite.

Sur le plan thérapeutique, dans la mesure où la supplémentation orale de fer (5mg/kg/j jusqu'au diagnostic puis 1.5mg/kg/j) a permis, jusqu'à présent, de stabiliser le taux d'hémoglobine vers 9 g/dL et que l'enfant se porte bien, il n'a pas été décidé, à ce jour, de recourir à l'administration parentérale de fer.

Chez les parents de N..., les données suivantes sont retenues : Absence de consanguinité connue dans la famille. Le père est originaire de Serbie. Chez la mère, qui est française, quatre éléments sont à souligner : i) Un syndrome des ovaires polykystiques avec hirsutisme ; ii) La perte de deux garçons (interruptions médicales de grossesse) pour, respectivement, anencéphalie et agénésie rénale bilatérale ; iii) Une anémie lors de sa troisième grossesse (hémoglobine : 10.4-10.9 g/dL) ayant conduit à une supplémentation en fer à partir du troisième mois.

DISCUSSION

La présente observation appelle les commentaires suivants.

1. Sur le plan diagnostique (Figure 1), une longue période (18 mois) s'est écoulée entre le repérage de l'anémie et le diagnostic. Les recherches se sont faites logiquement d'abord vers une carence alimentaire (fréquente à cet âge) puis vers un saignement et vers une malabsorption. Deux autres éléments auraient pu attirer l'attention du clinicien : i) Initialement, la triade anémie, microcytose, hyposidérémie ne s'accompagnait pas de

l'hypoferritinémie profonde qui est attendue en cas de déficit « absolu » majeur en fer. Ce qualificatif « d'absolu » se rapporte à une baisse des réserves de fer de l'organisme, en contraste du déficit en fer « relatif » qui peut se développer au cours des pathologies inflammatoires chroniques (« anemia of chronic disease » [17]) chez lesquelles, en dépit de la baisse du fer plasmatique, le stock global de fer de l'organisme n'est pas diminué (par contre, il y a bien une perturbation de la répartition systémique du fer). Le mécanisme de cette absence paradoxale d'hypoferritinémie au cours du syndrome IRIDA reste à préciser ; il est possible que du fait de l'inhibition de l'activité ferroportine, consécutive à l'hyperhepcidinémie, une fraction du fer restant soit en rétention macrophagique (les macrophages sont particulièrement riches en activité ferroportine) et agisse en stimulant la production de ferritine (les macrophages sont aussi connus pour leur forte propension à produire de la ferritine). ii) Le caractère partiel de la réponse de la supplémentation orale sur le taux d'hémoglobine et surtout sur la concentration de fer plasmatique (et le coefficient de saturation de la transferrine) devait orienter vers un trouble de l'absorption du fer (rappelons cependant que, si la patiente avait été une adulte jeune, le piège diagnostique devant une anémie évocatrice d'un déficit absolu en fer et ne répondant apparemment pas à une supplémentation orale en fer, aurait été la pathomimie décrite par J. Bernard et al correspondant au syndrome de Lathénie de Ferjol [18]). Sachant que cette jeune enfant n'avait pas de cause de malabsorption, et qu'elle n'était bien sûr pas forte buveuse de thé et ne prenait aucune médication susceptible d'inhiber l'absorption duodénale du fer (telle que des inhibiteurs de la pompe à protons), une origine génétique, compte tenu de l'âge, devenait très probable. Une fois le diagnostic d'IRIDA évoqué, un test d'absorption du fer pourrait être utile [19], mais l'examen déterminant à effectuer, chez un sujet à jeun et avec congélation immédiate du plasma, est un dosage de l'hepcidine plasmatique qui requiert un laboratoire spécialisé. En effet, au cours de l'IRIDA, il existe une franche hyperhepcidinémie alors qu'une déficience en fer « absolue » se caractérise habituellement par une baisse de l'hepcidinémie (il s'agit d'une baisse « compensatrice » destinée, selon la régulation physiologique du métabolisme systémique du fer, à augmenter l'absorption digestive du fer). Quant à la déficience en fer « relative », telle que celle de l'anémie inflammatoire, elle s'accompagne, comme dans l'IRIDA, d'une élévation du taux d'hepcidinémie (l'inflammation étant une cause acquise d'hyperproduction d'hepcidine [20]) mais le contexte clinico-biologique est bien différent. Au cours du syndrome IRIDA l'hyperhepcidinémie est d'origine génétique par mutations du gène *TMPRSS6* de la matriptase 2. Ces mutations impactent en effet la voie de signalisation BMP-SMAD [21] de synthèse hépatocytaire de l'hepcidine en aboutissant à une hyperproduction de cette protéine qui est l'hormone de régulation systémique du fer. Il faut rappeler que l'action de l'hepcidine est de diminuer le taux de fer plasmatique par un double mécanisme simultané (impliquant une baisse d'activité de la ferroportine, protéine exportatrice du fer cellulaire dans le plasma) : d'une part rétention du fer dans les duodénoocytes, d'autre part rétention du fer dans les macrophages spléniques. Un taux chroniquement élevé d'hepcidine plasmatique cause donc une hyposidérémie chronique avec baisse du coefficient de saturation de la transferrine, ce qui, à terme, génère une déficience en fer mimant (hormis l'absence d'hypoferritinémie) une anémie par carence d'apport ou par fuite excessive de fer (Figure 2). On se trouve en fait, avec le syndrome IRIDA, dans une situation « miroir » de l'hémochromatose où c'est un déficit constitutionnel de la synthèse d'hepcidine qui est à l'origine de la surcharge en fer [22]. Parmi les autres anémies génétiques donnant lieu à une anémie microcytaire, seul le déficit en DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) par mutations du gène *SLC11A2* pourrait ressembler à l'IRIDA car l'élévation de la ferritinémie y est faible par rapport à la surcharge en fer ; néanmoins il existe dans ce

syndrome une surcharge viscérale en fer qui le démarque nettement du syndrome IRIDA [23, 24]. L'atransferrinémie héréditaire peut aussi donner lieu à une anémie microcytaire mais le taux de ferritinémie est nettement élevé et le tableau clinique de surcharge en fer hépatique, pancréatique, et cardiaque bien différent [25]. Il convient néanmoins de rappeler, d'un point de vue pratique, que chez l'enfant la déficience en fer par carence alimentaire ou troubles gastrointestinaux est très nettement plus fréquente que le syndrome IRIDA.

2. Sur le plan génétique, plusieurs mutations du gène *TMPRSS6*, localisé sur le chromosome 22, ont été identifiées et l'IRIDA, affection de transmission récessive, peut être la conséquence soit d'une homozygotie soit d'une hétérozygotie composite, comme dans le cas de notre patiente. L'hétérozygotie ici retrouvée est originale par sa composante affectant l'intron 6 dans une position très proche de l'exon 7. Cette mutation pourrait affecter l'épissage de l'ARN prémessager de *TMPRSS6*. On peut remarquer qu'il persistait chez la patiente une capacité de réponse à la supplémentation orale en fer, confirmant l'hétérogénéité de ce syndrome pour lequel il est difficile d'affirmer l'existence d'une corrélation génotype-phénotype et qui est probablement plus fréquent qu'on peut le penser au simple constat d'exceptionnels cas d'IRIDA pleinement exprimés [26-30]. Trois autres questions peuvent se poser par rapport à la mère : i) Les liens éventuels avec les pathologies malformatives qui conduisirent à deux IMG ; ii) L'interprétation de la tendance anémique de la troisième grossesse (sa mutation *TMPRSS6* a-t-elle favorisé cette tendance ?) ; iii) L'interprétation enfin d'une tendance à l'hypotransferrinémie, retrouvée aussi chez sa fille (et chez cette dernière de manière sensiblement plus marquée si l'on considère qu'avec une telle hyposidérémie une augmentation compensatrice du taux de transferrinémie aurait dû être constatée). Toutefois, le degré d'hypotransferrinémie n'était pas assez marquée pour engager une recherche génétique spécifique sur la transferrine [31].
3. Sur le plan thérapeutique, la supplémentation orale en fer s'est avérée, chez notre patiente, relativement efficace ainsi qu'il a déjà été rapporté [27]. Si l'administration orale n'est pas suffisante, il convient de recourir à la voie parentérale. Mais même en parentéral l'efficacité peut demeurer incomplète. En effet, si cette voie permet de court-circuiter la voie orale, il convient de garder à l'esprit que ce fer parentéral agit surtout à partir du moment où il est libéré dans la circulation par les macrophages où il se dépose en premier. Or, du fait de l'inhibition de la ferroportine, cette sortie macrophagique du fer est entravée. De plus, en cas de surdosage, il existe un risque de surcharge en fer dans ce secteur système macrophagique. C'est pourquoi d'autres approches thérapeutiques sont explorées visant en particulier à agir « en amont », c'est-à-dire en inhibant l'hyperproduction d'hepcidine [32-34]. Quel que soit l'enjeu de ces innovations thérapeutiques potentielles, il faut insister à nouveau sur l'importance de ne pas méconnaître le diagnostic d'IRIDA, l'identification de ce syndrome permettant, non seulement d'orienter la stratégie thérapeutique de supplémentation martiale mais aussi de libérer la famille d'une incompréhension angoissante. Ce fut clairement le cas chez les parents de N... d'autant qu'il fut possible de leur transmettre un message pronostique positif étant donné l'expression relativement modérée du syndrome présenté par leur fille.

CONCLUSION

Une anémie par manque de fer n'est pas toujours la conséquence d'un microsaignement ou d'un déficit d'apport du fait habitudes diététiques inadéquates ou d'une malabsorption. Lorsqu'elle survient chez le sujet jeune, ne s'accompagne pas d'hypoferritinémie, et de plus ne répond pas (ou que partiellement) à la supplémentation orale en fer, elle doit conduire à envisager un diagnostic

d'IRIDA et à faire pratiquer, en premier lieu, un dosage d'hepcidinémie. Le repérage d'un taux d'hepcidine plasmatique normal ou élevé, en l'absence de tout syndrome inflammatoire, constitue un argument diagnostique déterminant qui sera confirmé par la mise en évidence de mutations du gène *TM6RSS6* de la matriptase 2. Une fois posé, le diagnostic permet à la fois de lever une incompréhension pénible dans la famille et d'orienter la stratégie thérapeutique de supplémentation en fer.

Journal Pre-proof

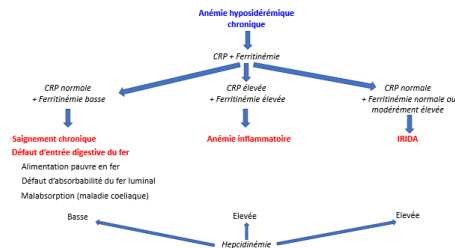
Références

1. Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol*. 2016;64:505-15.
2. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007;370(9586):511-20.
3. Henjum S, Groufh-Jacobsen S, Stea TH, Tonheim LE, Almendingen K. Iron Status of Vegans, Vegetarians and Pescatarians in Norway. *Biomolecules*. 2021;11.
4. Brannon PM, Taylor CL. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients*. 2017;9.
5. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018;182:319-29.
6. Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D, et al. Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron bis-glycine chelate, phytates and polyphenols. *J Nutr*. 2000;130:2195-9.
7. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med*. 2019;285:205-14.
8. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:9233-8.
9. Brissot P, Brissot E, Troadec M, Loréal O. Régulation de l'absorption digestive du fer. *EMC-Hépatologie*. 2020;35:1-12.
10. Puy H, Manceau H, Karim Z, Kan-Nengiesser C. Rare microcytic anemias. *Bull Acad Natl Med*. 2016;200:335-47.
11. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43.
12. Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:465-70.
13. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40:569-71.
14. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:637-52, v.
15. Brissot PB, E. Loréal, O. Ropert, M. Laboratory medicine and iron overload: diagnostic and therapeutic aspects. *J Lab Precis Med*. 2020;5.
16. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods*. 2014;11:361-2.
17. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50.
18. Bernard J, Najean Y, Alby N, Rain JD. Les anémies hypochromes dues à des hémorragies volontairement provoquées. *La Presse Médicale*. 1967;75:2087-90.
19. Gross SJ, Stuart MJ, Swender PT, Oski FA. Malabsorption of iron in children with iron deficiency. *J Pediatr*. 1976;88:795-9.
20. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148-57.
21. Silvestri L, Nai A, Dulja A, Pagani A. Hcpidin and the BMP-SMAD pathway: An unexpected liaison. *Vitam Horm*. 2019;110:71-99.
22. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loreal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016.
23. Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loreal O, Troadec MB. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. *Mutat Res*. 2018;777:52-63.
24. Casale M, Borriello A, Scianguetta S, Roberti D, Caiazza M, Bencivenga D, et al. Hereditary hypochromic microcytic anemia associated with loss-of-function *DMT1* gene mutations and absence of liver iron overload. *Am J Hematol*. 2018;93:E58-E60.

25. Shamsian BS, Rezaei N, Arzanian MT, Alavi S, Khojasteh O, Eghbali A. Severe hypochromic microcytic anemia in a patient with congenital atransferrinemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26:356-62.
26. De Falco L, Silvestri L, Kannengiesser C, Moran E, Oudin C, Rausa M, et al. Functional and clinical impact of novel TMPRSS6 variants in iron-refractory iron-deficiency anemia patients and genotype-phenotype studies. *Hum Mutat.* 2014;35:1321-9.
27. Donker AE, Schaap CC, Novotny VM, Smeets R, Peters TM, van den Heuvel BL, et al. Iron refractory iron deficiency anemia: a heterogeneous disease that is not always iron refractory. *Am J Hematol.* 2016;91:E482-E90.
28. Bhatia P, Singh A, Hegde A, Jain R, Bansal D. Systematic evaluation of paediatric cohort with iron refractory iron deficiency anaemia (IRIDA) phenotype reveals multiple TMPRSS6 gene variations. *Br J Haematol.* 2017;177:311-8.
29. Pagani A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Heparin and Anemia: A Tight Relationship. *Front Physiol.* 2019;10:1294.
30. Dion SP, Beliveau F, Desilets A, Ghinet MG, Leduc R. Transcriptome analysis reveals TMPRSS6 isoforms with distinct functionalities. *J Cell Mol Med.* 2018;22:2498-509.
31. Beaumont-Epinette MP, Delobel JB, Ropert M, Deugnier Y, Loreal O, Jouanolle AM, 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.* 2015;54:151-4.
32. Belot A, Gourbeyre O, Fay A, Palin A, Besson-Fournier C, Latour C, et al. LJ000328, a novel ALK2/3 kinase inhibitor, represses hepcidin and significantly improves the phenotype of IRIDA. *Haematologica.* 2020;105:e385-e8.
33. Asperti M, Denardo A, Gryzik M, Castagna A, Girelli D, Naggi A, et al. Pentosan polysulfate to control hepcidin expression in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol.* 2020;175:113867.
34. Beliveau F, Tarkar A, Dion SP, Desilets A, Ghinet MG, Boudreault PL, et al. Discovery and Development of TMPRSS6 Inhibitors Modulating Heparin Levels in Human Hepatocytes. *Cell Chem Biol.* 2019;26:1559-72 e9.

LEGENDES DES FIGURES

Légende Figure 1. Arbre diagnostique biologique d'une anémie hyposidérémique.



Légende Figure 2. Cascade moléculaire dans l'IRIDA, allant des mutations du gène de la matriptase 2 à l'anémie 1. Mutations du gène de la matriptase 2, gène appelé *TMPRSS6* ; 2. Activation du gène de l'hémojuvéline (gène appelé *HJV*) ; 3. Activation des BMP récepteurs (BMP= bone morphogenetic proteins) ; 4. Activation de la voie BMP-SMAD (SMAD=small mothers against decapentaplegic) ; 5. Activation du gène de l'hepcidine (= gène *HAMP* pour *hepcidin antimicrobial peptide*) ; 6. Augmentation de synthèse de l'hepcidine ; 7. Augmentation du taux plasmatique d'hepcidine ; 8. Hyposidérémie ; 9. Anémie

