

Hémochromatose héréditaire

Les hémochromatoses sont des affections liées à une accumulation du fer dans les différents tissus de l'organisme.

On oppose généralement :

- les hémochromatoses héréditaires, liées à une anomalie génétique du métabolisme du fer. Les récentes avancées dans la compréhension moléculaire du métabolisme du fer ont permis l'établissement d'une nouvelle classification suivant le type de gène atteint. Dans le nord-ouest de l'Europe, elles sont, dans plus de 90 % des cas, le fait d'une hémochromatose liée au gène *HFE* (hémochromatose de type 1) ;
- les surcharges en fer secondaires, qui résultent soit d'un apport en fer excessif à l'occasion de transfusions répétées, soit d'une anomalie du métabolisme du fer, *a priori* non génétique, qui est généralement la conséquence d'une affection métabolique, hémato-logique ou hépatique. En pratique, elles sont dominées par l'hépatosidérose dysmétabolique.

Tableau clinique et biologique

Dans la forme classique liée au gène *HFE*, le fer s'accumule en priorité dans les hépatocytes et les tissus parenchymateux. Ses effets toxiques finissent par détruire différents tissus (foie, pancréas, hypophyse notamment). Les signes biologiques apparaissent avant les signes cliniques :

- élévation du coefficient de saturation en fer de la transferrine (CS-Tf), signe le plus précoce de la surcharge martiale. La « valeur seuil » du CS-Tf retenue par les experts pour définir un phénotype minimal de surcharge martiale est de 45 % ;
- augmentation de la ferritine, reflet des réserves en fer

de l'organisme : taux > 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme.

Dans les pays développés, la forme clinique de la maladie est devenue rare. Les signes cliniques apparaissent généralement entre 30 et 40 ans chez l'homme, plus tardivement chez la femme pour des raisons physiologiques (pertes de fer pendant les menstruations et les grossesses). Ils sont souvent insidieux. Les manifestations les plus précoces (asthénie, arthropathie) sont inconstantes et les autres complications peuvent rester longtemps méconnues si le patient n'est pas soumis à un examen médical. Le tableau terminal associe à des degrés divers : mélanodermie, arthropathie, cirrhose, diabète, hypogonadisme et cardiomyopathie. Les causes principales de décès sont la défaillance cardiaque et le carcinome hépatocellulaire.

La confirmation diagnostique est obtenue par l'IRM du foie, qui est la technique de référence pour évaluer la surcharge en fer.

Les paramètres biologiques et cliniques peuvent servir de base à une classification de la maladie en 5 stades de sévérité croissante (tableau 4, d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé).

Génétique de l'hémochromatose héréditaire

L'hémochromatose héréditaire a longtemps été considérée comme une maladie homogène sur le plan génétique : le caractère héréditaire et la transmission autosomique récessive, sur la base d'une forte association avec HLA A3B7, ont été démontrés en 1977. Le gène *HFE* (H pour *high*, FE pour fer) a été cloné et sa principale mutation (C282Y) identifiée en 1996. Cependant, la situation est plus complexe : la pénétrance clinique est étonnamment variable et suggère que d'autres facteurs (génétiques ou environnementaux) influencent le phénotype chez les sujets présentant un génotype à risque. Plus récemment, l'étude de cas d'hémochromatoses non explicables par les mutations

Tableau 4. Stades d'évolution de l'hémochromatose

Stade	CS-Tf élevé	Ferritine élevée	Symptômes affectant la qualité de vie	Complications potentiellement létales	Phase	Traitement
0	-	-	-	-	Asymptomatique	Aucun
1	+	-	-	-	Préclinique	Surveillance clinique et biologique
2	+	+	-	-		Traitement de la surcharge martiale
3	+	+	+	-	Clinique	Traitement de la surcharge martiale
4	+	+	+	+		Prise en charge et prévention des complications

Dans l'hémochromatose de type 1, la proportion de sujets homozygotes évoluant vers la phase clinique serait de l'ordre de 50 % pour le stade 3 et de moins de 1 % pour le stade 4.

Tableau 5. Classification génétique des hémochromatoses héréditaires selon l'OMIM (Online Medelian Inheritance in Man)

Type d'HH	Forme clinique	Protéine impliquée	Mutations	Origine ethnique des patients	Transmission autosomique	Fréquence
1	Classique (adultes)	HFE (gène <i>HFE</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Récurrentes : C282Y, H63D, S65C • Privées 	Europe du Nord	Récessive	Très fréquente
2A	Juvenile (< 30 ans)	Hémojuvéline (gène <i>HJV</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Récurrence : G71D • Privées 	Europe du Sud	Récessive	Très rare
2B	Juvenile (atteinte précoce particulièrement sévère)	Hepcidine (gène <i>HAMP</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Récurrence : G320V • Privées 	Europe du Sud	Récessive	Exceptionnelle
3	Classique (adultes)	RTf2 (gène <i>TFR2</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Privée 	Europe du Sud (Italie, Portugal, Japon)	Récessive	Très rare
4	Hyperferritinémie mais CS-Tf normal ou peu élevé Complications mineures	Ferroportine (gène <i>SLC40A1</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Récurrence : delVal362 • Privées 	Ubiquitaire ?	Dominante	Inconnue (mais serait assez fréquente)

du gène *HFE* a conduit à l'individualisation de cinq autres formes de surcharge en fer héréditaires (tableau 5).

Suivant l'âge de survenue de la maladie, on distingue l'hémochromatose héréditaire de l'adulte (HH), qui correspond à la forme « classique » de la maladie, et l'hémochromatose héréditaire juvénile.

Chaque type d'hémochromatose génétique correspond à l'atteinte d'un gène codant pour une protéine impliquée dans le métabolisme du fer et dont la fonction n'est pas toujours clairement établie. Récemment, des formes digéniques ont été décrites, compliquant la description de la maladie.

Deux maladies héréditaires autosomiques récessives exceptionnelles s'accompagnent également d'une surcharge tissulaire en fer : l'atransferrinémie et l'acéruloplasminémie.

On sait depuis peu qu'il existe un point commun à toutes ces formes génétiques d'hémochromatose (exceptée l'hémochromatose liée à la ferroportine). Les taux d'hepcidine sont diminués, voire effondrés, car l'activation du gène de l'hepcidine par le fer est anormale. Aujourd'hui, tout laisse à penser que la gravité et la précocité de la maladie sont directement liées aux niveaux d'hepcidine résiduels.

Hémochromatose héréditaire de type 1

L'hémochromatose héréditaire liée au gène *HFE* est de loin la plus fréquente (> 90 %) des hémochromatoses héréditaires en France. Les autres sont des pathologies rares ou exceptionnelles. Elle peut en pratique être définie par l'association, chez un sujet caucasien, du génotype homozygote C282Y/C282Y et d'un phénotype de surcharge en fer caractérisé au minimum par une éléva-

tion du CS-Tf. Elle est causée par une absorption excessive du fer au niveau intestinal.

— Mutation C282Y

En Europe, la fréquence des homozygotes C282Y chez les sujets hémochromatosiques suit un gradient nord-ouest/sud-est : elle est de plus de 95 % dans le nord-ouest de l'Europe et peut descendre à 40 % dans le sud de l'Italie, suggérant l'existence d'autres gènes responsables du phénotype hémochromatose.

En Europe du Nord, le pourcentage d'homozygotes C282Y dans la population générale est de l'ordre de 0,5 %.

La prévalence réelle de la maladie en France est inconnue du fait de la pénétrance incomplète de l'anomalie génétique :

- si la définition de la pénétrance est clinique et correspond à la forme pleinement exprimée de la maladie (stade 4), la pénétrance du génotype C282Y/C282Y peut être estimée à moins de 1 % ;
- si la définition de la pénétrance est biologique, on peut distinguer deux types de phénotype :
 - phénotype complet associant élévation du CS-Tf et hyperferritinémie (stade 2) : retrouvé chez 50 % des homozygotes ;
 - phénotype minimal avec élévation isolée du CS-Tf (stade 1) : retrouvé chez une très grande majorité des hommes (75 à 94 %) et chez plus de la moitié des femmes (50 à 73 %).

L'expressivité clinique de la maladie est très variable d'un patient à l'autre (délai, organes atteints), suggérant le rôle de différents facteurs : sexe, facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Ces facteurs restent à

découvrir, mais la notion de maladie multigénique est désormais admise pour l'hémochromatose.

La simple hétérozygotie C282Y est largement répandue dans la population générale (jusqu'à 16 % en Bretagne). Cet état est à l'origine d'une élévation significative mais minime du CS-Tf et de la ferritinémie, et ne donne lieu à aucune surcharge en fer significative.

— Mutations H63D et S65C

Deux situations de surcharge martiale non liées à une homozygotie C282Y ont été décrites dans la littérature :

- l'hétérozygotie composite C282Y/H63D ou plus rarement C282Y/S65C (un même chromosome ne pouvant généralement pas porter les 2 mutations C282Y et H63D) : présente chez 2,5 % de la population générale, elle est associée dans environ 5 % des cas à une élévation conjointe du CS-Tf et du taux de ferritinémie. La réalité d'une expression clinique significative, hors de tout cofacteur d'expression, reste cependant discutée. On estime que le génotype hétérozygote composite a une pénétrance clinique très faible, de l'ordre de 1/100 à 1/1 000 ;
- l'homozygotie H63D : elle ne serait qu'exceptionnellement en cause chez les sujets hémochromatosiques.

Les hétérozygotes composites ou les homozygotes H63D pourraient développer une surcharge en fer d'intensité variable en association avec d'autres facteurs génétiques et/ou iatrogènes (alcool, hépatite, trait thalassémique, supplémentation en fer ou en vitamine C).

Comme la mutation C282Y, la mutation H63D est largement répandue à l'état hétérozygote dans la population générale (24 % chez les Caucasiens). La mutation S65C est plus rare : 3,2 % dans la population générale. Les situations d'hétérozygotie sont également à l'origine d'une élévation significative mais minime du CS-Tf et de la ferritinémie, et ne donnent lieu à aucune surcharge en fer significative. Les mutations H63D et S65C seraient donc plutôt des polymorphismes du gène *HFE* conférant une susceptibilité à la surcharge en fer.

Plusieurs arguments suggèrent que les mutations hétérozygotes du gène *HFE* pourraient contribuer à des surcharges *a priori* « secondaires » : la prévalence des mutations C282Y et H63D est en effet plus élevée chez les patients explorés pour une surcharge martiale que dans la population générale.

Hémochromatose héréditaire de type 2

C'est une forme sévère de surcharge en fer, à transmission autosomique récessive, dont le tableau clinique se caractérise par un début précoce, les premiers signes

apparaissant dès la première décade, et une évolution accélérée. Deux entités ont été décrites :

- HH type 2A : elle implique différentes mutations privées du gène *HJV* qui code pour l'hémojuvéline, dont le rôle n'est pas connu. C'est une forme rare (environ 100 patients décrits dans le monde) ;
- HH de type 2B : elle implique des mutations homozygotes du gène *HAMP*, qui code pour l'hepcidine.

Hémochromatose héréditaire de type 3

Cette pathologie rare, à transmission autosomique récessive, implique le gène codant pour le récepteur 2 de la transferrine (*TfR2*), dont le rôle physiologique n'est pas connu. Son tableau est comparable à celui de l'hémochromatose classique de type 1. À ce jour, des mutations ont été décrites chez des sujets d'origine italienne, sicilienne, portugaise et française.

Hémochromatose héréditaire de type 4

Elle est liée à des mutations du gène de la ferroportine. C'est la plus fréquente des hémochromatoses non HFE. Elle se transmet sur un mode autosomique dominant, avec un large spectre de mutations décrites dans la plupart des pays européens.

Elle a été initialement décrite sous forme d'un tableau biologique caractérisé par une discordance entre une hyperferritinémie majeure contrastant avec un CS-Tf normal ou subnormal. Cette pathologie s'accompagne d'une surcharge en fer dans les macrophages tissulaires, qui contraste avec l'histologie des hémochromatoses liées à HFE, où la surcharge est avant tout hépatocytaire. Alors qu'une hyperferritinémie marquée peut survenir dès l'enfance, l'expression clinique semble de survenue tardive et de sévérité modérée. Son diagnostic différentiel principal est l'hépatosidérose dysmétabolique, qui doit être évoquée en premier lieu devant une hyperferritinémie avec CS-Tf normal ; l'existence d'un syndrome polymétabolique associé à une faible surcharge hépatique (index < 2) permet de la différencier d'une hémochromatose de type 4.

En réalité, les caractéristiques biologiques et histologiques des mutations de la ferroportine apparaissent maintenant plus hétérogènes.

La ferritine oscille entre 1 000 µg/l et 8 000 µg/l selon les patients et le CS-Tf peut varier entre 30–50 % et 100 %. De récents travaux plaident en faveur de deux classes de mutations de cet exporteur de fer :

- des mutations avec expression du déficit d'exportation, au niveau d'abord des macrophages puis des hépatocytes qui expliquerait la séquestration du fer et la surcharge tissulaire progressive observée dans ce

syndrome. La fonction exportatrice de l'entérocyte étant quantitativement beaucoup moins importante, elle serait peu affectée par la mutation et expliquerait que l'absorption intestinale fonctionne et tente de compenser l'anémie secondaire à la séquestration du fer dans les cellules de stockage ;

- des mutations qui ne modifient pas la fonction exportatrice de la ferroportine, mais sa régulation par l'hepcidine. La ferroportine, exprimée en permanence par l'entérocyte, conduit à une hyperabsorption du fer intestinal qui s'accumule dans l'hépatocyte. Les malades porteurs de ces mutations ont des signes très voisins de ceux des hémochromatoses de type 1 ou 3 avec augmentation du CS-Tf.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'hémochromatose est suspecté devant un tableau clinique ou un bilan biologique évocateur : élévation du coefficient de saturation en fer de la transferrine (CS-Tf) et/ou hyperferritinémie. Il doit conduire à rechercher la mutation C282Y du gène *HFE*. Deux situations sont alors possibles :

- le sujet est homozygote C282Y : le diagnostic d'hémochromatose HFE de type 1 est confirmé ;
- le sujet n'est pas homozygote C282Y. Dans ce cas, la valeur du CS-Tf est un élément décisionnel important :
 - CS-Tf peu élevé (< 65 %), trois diagnostics peuvent être évoqués :
 - hétérozygotie composite type C282Y/H63D ;
 - syndrome ferroportine, caractérisé par une hyperferritinémie majeure (> 1 000 µg/l) contrastant avec un CS-Tf peu élevé ;
 - une hépatosidérose métabolique, associant syndrome polymétabolique (dyslipidémie, diabète, surpoids androïde...), hyperferritinémie et surcharge hépatique modérée.
 - CS-Tf élevé (> 65 %) : une hémochromatose juvénile sera suspectée chez un sujet jeune présentant un phénotype sévère. Si le sujet est un adulte, la surcharge en fer pourra relever d'une hémochromatose de type 3 impliquant le gène *RTf2* ou d'une hémochromatose HFE liée à la présence d'une mutation privée à l'état homozygote ou l'état hétérozygote composite avec C282Y ;
 - CS-Tf normal ou abaissé avec surcharge hépatique

avérée : un syndrome ferroportine sera suspecté, surtout si la ferritinémie est très élevée.

Traitement


Le traitement de la surcharge martiale consiste en l'élimination du fer (traitement d'induction) et l'évitement de la reconstitution de la surcharge (traitement d'entretien). Les saignées constituent le traitement de référence : elles ont démontré leur efficacité sur la survie et la régression de certaines complications. Les traitements chélateurs du fer sont réservés aux rares cas de contre-indication à la saignée.


Conseil génétique

Dans le cas de l'hémochromatose de type 1, le conseil génétique repose sur la recherche de la mutation C282Y dans la famille d'un probant homozygote.

Cette recherche doit être effectuée chez les frères et sœurs du probant, tout sujet homozygote C282Y devant faire ensuite l'objet d'un bilan complet suivi d'une surveillance biologique, éventuellement d'un traitement. L'hémochromatose HFE 1 a une expression biologique et clinique plus marquée chez les malades identifiés dans les familles de probants que chez les malades identifiés lors de campagnes de dépistage systématiques. Le dépistage familial à partir de probants reste donc la stratégie la plus simple et efficace pour réduire la morbidité de l'hémochromatose HFE par un traitement précoce approprié.

Les enfants du probant ont une chance sur deux d'être hétérozygotes, ce qui ne correspond à aucun risque particulier : chez ces enfants, la recherche de C282Y ne présente donc pas d'intérêt. Cependant, la fréquence de la mutation à l'état hétérozygote est telle dans certaines régions (15 % dans l'ouest de la France) que la probabilité d'un homozygote chez les enfants n'est pas négligeable. Pour pallier cette éventualité, le moyen le plus simple est de faire une recherche de la mutation chez le conjoint.

 *Fer, Ferritine, Test au desférал, Transferrine*

 David V, Jouanolle AM, Mosser J, Brissot P, Deugnier Y, Le Gall JY. Diagnostic génétique de l'hémochromatose. *Hématologie* 2004 ; **10** : 447-452.

HAS – Service des recommandations professionnelles. Consensus formalisé d'experts : Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (Hémochromatose de type 1). Juillet 2005. Disponible sur : <http://www.anaes.fr>

Le Gac G, Gourlaouen I, Mercier AY, Chanu B, Jacolot S, Scotet V, Mura C, Férec C. Hétérogénéité génétique et allélique des hémochromatoses héréditaires. *Hématologie* 2004 ; **10** : 24-32.