

LE DOSSIER

Hémochromatose

Comment dépister une hémochromatose ?

RÉSUMÉ : Un dépistage de l'hémochromatose peut être réalisé de trois façons principales. La première s'effectue à l'échelon individuel. Elle repose sur l'évocation du diagnostic à partir de symptômes cliniques souvent aspécifiques ou du repérage lors d'un bilan général d'une hyperferritinémie. Il faut s'assurer que le taux de saturation de la transferrine est nettement élevé (> 60 %) puis rechercher la présence de la mutation C282Y à l'état homozygote. La seconde façon concerne le dépistage familial. Il s'impose dès que le diagnostic a été fait dans une famille. Il consiste en une étude simultanée, chez les ascendants majeurs du premier degré, du taux de saturation de la transferrine, de la ferritinémie et de la mutation C282Y. La troisième situation concerne le dépistage de population. En dépit de la fréquence de l'affection, du caractère non invasif du diagnostic et de la possibilité d'un traitement efficace, le rapport coût-efficacité d'un dépistage de masse n'est pas encore établi. Il faut espérer que les données récentes permettant d'améliorer la valeur seuil discriminante de la saturation de la transferrine autoriseront dans un avenir proche de dépasser le seul cadre d'études régionales.



→ **P. BRISSOT^{1,2},
H. DANIELOU¹,
E. BARDOU-JACQUET¹,
M. LATOURNERIE¹,
C. LE LAN¹**

¹ Centre de Référence des Surcharges Génétiques en Fer d'Origine Rare, Inserm U-991, CHU Pontchaillou, ² Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, RENNES.

L' hémochromatose liée au gène HFE ou hémochromatose de type 1, ici considérée, représente la forme de surcharge génétique en fer de loin la plus fréquente chez les sujets de race blanche [1-4]. Il est admis qu'un sujet sur 300 est porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote et on peut estimer qu'environ 1 individu sur 2 qui est porteur de ce profil génétique (soit

1 sujet sur 600) développe un excès en fer justiciable d'un traitement par saignées. La haute prévalence de cette affection et sa gravité potentielle en cas de diagnostic tardif expliquent l'importance primordiale d'un diagnostic précoce.

Le dépistage d'une hémochromatose peut être envisagé selon trois grandes situations (**fig. 1**).

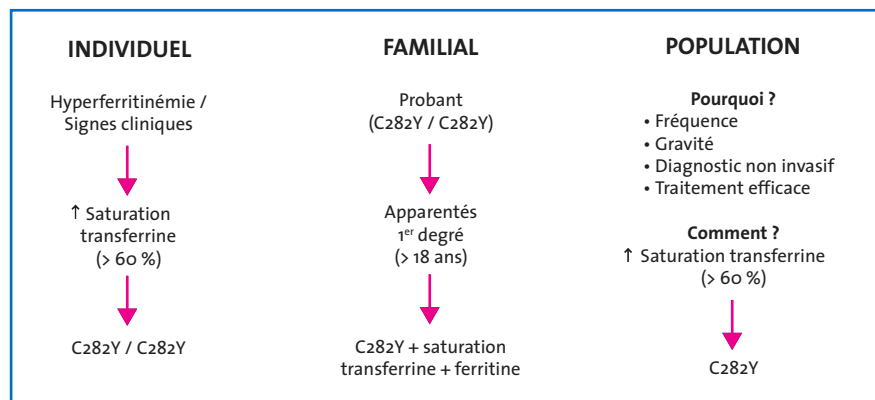


Fig. 1: Organigramme global du dépistage d'une hémochromatose HFE.

LE DOSSIER

Hémochromatose

Le dépistage à l'échelon individuel

1. Bilan biologique

Le plus souvent, c'est un bilan biologique qui fait évoquer la possibilité d'une hémochromatose. En pratique, le repérage, à l'occasion souvent d'un bilan général, d'une hyperferritinémie (> 300 µg/L chez l'homme et > 200 µg/L chez la femme) constitue certainement l'occasion la plus fréquente d'évoquer le diagnostic, ce d'autant plus que le taux est élevé et notamment atteint des valeurs dépassant 500.

2. Syndromes cliniques

Trop rarement encore aujourd'hui l'évocation du diagnostic se fait à partir de syndromes cliniques plus ou moins associés. Les points d'appel cliniques sont en effet très divers, manquent de spécificité et sont souvent isolés. De plus, le fait que l'hémochromatose soit une maladie génétique dont l'expression ne se fait qu'à l'âge adulte, c'est-à-dire à retardement, est un élément de confusion supplémentaire.

Les principales atteintes cliniques sont:

- > Le syndrome général: une asthénie chronique, souvent attribuée pendant des mois ou des années aux conditions de vie professionnelles ou familiales. Chez l'homme, elle peut s'exprimer sous forme d'une impuissance.
- > Le syndrome articulaire ou osseux (se reporter aux articles correspondants de notre numéro).
- > La mélanodermie qui, paradoxalement, est rarement l'occasion du diagnostic, car le patient s'est toujours connu ainsi (avec de plus une possible notion familiale d'un teint identique...).
- > Des signes hépatiques: rarement une hépatomégalie, plus souvent une

cytolyse modérée (transaminases ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale) qui n'est due ni à une stéato-hépatite non alcoolique, virale ou médicamenteuse.

- > Un diabète.
- > Des troubles du rythme cardiaque, voire une insuffisance cardiaque.

3. Confirmation diagnostique en deux étapes

Une fois évoquée sur des bases cliniques et/ou biologiques, la confirmation diagnostique se fait en 2 étapes.

● Taux de saturation de la transferrine plasmatique élevé

En premier lieu, s'assurer que le **taux de saturation de la transferrine plasmatique est franchement élevé**. En effet, cette élévation est la première expression du trouble du métabolisme du fer du sujet hémochromatosique (directement lié à l'hypohepcidinémie génératrice d'hypersidérémie). Ainsi, en présence d'une hyperferritinémie, la normalité du taux de saturation de la transferrine permet d'exclure une origine hémochromatosique (l'hyperferritinémie qui reflète la déposition de fer dans les tissus étant secondaire à l'augmentation du taux du fer – et donc de saturation de la transferrine dans le sang). La seule réserve, bien rare, est la coexistence fortuite, chez un sujet hémochromatosique, d'un syndrome inflammatoire qui peut transitoirement normaliser fer et saturation (d'où l'intérêt, pour bien interpréter une hyperferritinémie, d'associer le taux de CRP).

Le niveau d'élévation de la saturation de la transferrine est souvent supérieur à 60 % (et bien souvent proche de 100 %). Quoi qu'il en soit, il est de bonne règle de déterminer la saturation de la transferrine au moins à

2 reprises à jeun car il s'agit d'un paramètre relativement fluctuant.

● Test génétique

Une fois l'élévation de la saturation de la transferrine bien établie, il devient justifié et nécessaire de réaliser le test génétique, c'est-à-dire de demander la recherche de la mutation C282Y. Celle-ci peut se faire à partir d'un prélèvement sanguin, salivaire ou de frottis jugal. La présence de cette mutation à double dose (C282Y/C282Y) (= homozygotie C282Y qui correspond à une mutation reçue du père et une mutation reçue de la mère) permet d'affirmer l'hémochromatose. Il importe:

> D'une part, de ne pas considérer une simple hétérozygotie C282Y comme argument d'une hémochromatose car ce statut génétique n'a pas d'expression clinico-biologique.

> D'autre part, de ne pas demander (ou prêter trop d'attention à..., si le résultat en est fourni par le laboratoire sans que la demande ne lui en ait été faite...) la mutation H63D (à simple ou double dose) car elle n'a pas de signification pathologique. Tout au plus l'hétérozygotie composite (C282Y/H63D) peut-elle rendre compte d'une certaine élévation de la saturation de la transferrine (en règle moins de 60 %) mais non d'une hyperferritinémie et moins encore d'une surcharge viscérale en fer significative [5]. C'est pourquoi la demande de la mutation H63D n'est pas recommandée par l'HAS [6].

4. Bilan du retentissement

Ayant posé le diagnostic d'hémochromatose de type 1, il convient d'établir le bilan du retentissement afin de classer l'expression phénotypique selon l'un des grades adoptés par l'HAS. Ici, le grade 1 (simple homozygotie C282Y sans élévation de la saturation de la transferrine) ou le grade 2

(homozygotie C282Y avec élévation de la saturation mais sans hyperferritinémie) ne sera pas en cause puisque les circonstances de diagnostic situent d'emblée le sujet dans l'un des grades supérieurs, à savoir :

- grade 3 : homozygotie C282Y, élévation de la saturation de la transferrine, signes cliniques affectant la qualité de vie mais non le pronostic vital : asthénie, atteinte ostéo-articulaire, cytolysse sans cirrhose, mélanodermie,
- grade 4 : homozygotie C282Y avec élévation de la saturation de la transferrine, de la ferritinémie et présence de syndromes pouvant engager le pronostic vital : cirrhose (avec le risque de carcinome hépato-cellulaire), diabète insulinodépendant, cardiomyopathie.

Le dépistage dans le cadre d'une enquête familiale

Dès que le diagnostic d'hémochromatose de type 1 a été posé chez un sujet donné, il est essentiel d'engager une enquête familiale.

1. Méthodologie globale

Elle est différente de celle utilisée dans l'optique du diagnostic individuel. En effet, ici il est préconisé de réaliser simultanément la recherche de la mutation C282Y et le contrôle des marqueurs plasmatiques phénotypiques (saturation de la transferrine et ferritine). Et c'est de la prise en compte combinée de ces 2 types de marqueurs que sont déduits à la fois le risque de développer la maladie et l'existence éventuelle de signes déjà présents d'hémochromatose. Schématiquement :

- > L'absence de mutation C282Y permet d'écarter tout risque de la maladie.
- > Il en est de même de l'hétérozygotie C282Y qui n'expose pas au risque de développement d'une surcharge en fer. Toutefois, le sujet hétérozygote

peut transmettre la mutation à sa descendance avec risque, si son conjoint est hétérozygote (1 chance sur 10), que certains des enfants soient homozygotes. C'est pourquoi l'on dit que l'hémochromatose peut "sauter" une génération.

> Le sujet homozygote est bien sûr à risque de développer l'affection (et parfois, dès ce stade de l'enquête, des signes clinico-biologiques sont retrouvés), mais il importe de prendre en compte que la pénétrance n'est que très partielle [7]. Ainsi, des travaux récents suggèrent que seulement 1 % des femmes homozygotes et moins de 30 % des hommes homozygotes seraient susceptibles de développer une hémochromatose de grade 4 [8].

2. Sujets dépistés

● Exploration des sujets majeurs

Seuls les sujets majeurs doivent être explorés au plan génétique. En effet, la pratique d'un test génétique n'est pas recommandée si le diagnostic auquel il peut conduire n'implique pas immédiatement un traitement. Or l'hémochromatose est une affection qui s'exprime, du moins cliniquement, uniquement chez l'adulte.

● Exploration de la fratrie du probant

S'agissant d'une maladie récessive, la fratrie du probant est la première concernée par le dépistage familial. Toutefois, la forte prévalence de la mutation dans la population générale fait que les enfants (majeurs) du probant doivent également être dépistés. Quant aux parents (père et mère) du probant, il suffit souvent dans un premier temps de contrôler les tests phénotypiques et de ne réaliser la recherche de la mutation qu'en cas d'élévation de ceux-ci (on peut en effet considérer que l'absence d'expression biologique à l'âge des parents

rend très improbable l'existence d'une homozygotie sous-jacente ou du moins d'une homozygotie à potentiel d'expression phénotypique).

3. Modalités pratiques de réalisation

Conduire une enquête familiale est en pratique difficile en raison de la dispersion des familles et du fait que le médecin n'est pas autorisé à contacter lui-même les membres de la famille. C'est le probant lui-même qui est censé le faire, ce qui suppose d'une part qu'il soit très bien informé de l'enjeu du dépistage, d'autre part qu'il accepte d'en prévenir ses apparentés du premier degré. Cette procédure requiert une logistique spécialisée relevant au mieux d'un Centre de Dépistage.

Ainsi, au CHU de Rennes, tout probant reçoit des documents à remettre aux membres de la famille, conseillant à ceux-ci de contacter leur médecin référent lequel, après avoir documenté une fiche clinique, reçoit les informations pratiques permettant de réaliser tests phénotypiques et génotypique. Le recueil de l'ensemble des données est assuré par le Centre de Dépistage qui adresse ensuite au médecin une proposition de prise en charge personnalisée. L'ensemble de cette procédure est faisable "à distance" c'est-à-dire sans que les membres de la famille n'aient à se déplacer sur le site du centre de dépistage.

En matière d'enquête familiale, il est primordial d'éviter deux écueils : bien sûr de ne pas la réaliser, mais aussi de mal la réaliser. Ce qui est souvent observé est le seul contrôle de la saturation et/ou de la ferritine sans réalisation du test génétique. On conçoit aisément qu'une telle procédure tronquée expose au risque de rassurer à tort des sujets homozygotes n'ayant pas encore exprimé de signes de la maladie en raison notamment de leur âge jeune ou de leur sexe féminin.

LE DOSSIER

Hémochromatose

Dépistage de population

L'hémochromatose réunit plusieurs critères permettant d'envisager un tel dépistage de masse :

- grande fréquence de l'affection,
- gravité potentielle de son expression phénotypique,
- possibilité d'un diagnostic non invasif (il n'est plus nécessaire de recourir à une biopsie hépatique),
- possibilité d'un traitement simple et efficace par le recours aux saignées. Rappelons que l'hémochromatose est l'une des très rares maladies génétiques pour lesquelles on dispose d'un traitement.

Mais des réserves, surtout de types méthodologique et macro-économique, sont émises quant à l'engagement de ce dépistage.

> Une approche génotypique (test génétique) permettrait bien sûr de dépister tous les homozygotes, mais elle se heurte à des objections majeures liées à la pénétrance très partielle de cette homozygotie et au problème éthique soulevé par ce type de dépistage.

> L'approche phénotypique est nettement plus attractive dans son principe qui consiste à "filtrer" dans un premier temps les sujets présentant un trouble du métabolisme du fer à type d'élévation de la saturation de la transferrine avec, dans un deuxième temps, réalisation du test génétique chez les seuls sujets à saturation élevée. La limite de cette approche est toutefois représentée par le caractère "imparfait" de ce test qui comporte, aux valeurs seuils actuellement prônées (45 %), nombre de faux positifs.

Les recommandations sont en l'état :

- de sensibiliser le public, les médecins et les médias sur cette maladie,
- d'inciter les médecins à la recherche devant tout symptôme potentiellement évocateur,
- d'encourager des expériences de dépistage à l'échelon régional de manière à évaluer objectivement le rapport coût-efficacité du dépistage. A cet égard, une vaste étude effectuée par la MSA de Bretagne, portant sur plus de 50 000 sujets et basée sur l'approche du "filtre phénotypique", devrait permettre de définir des seuils de saturation de la transferrine performants pour le dépistage de l'homozygotie C282Y.

Telles sont les principales modalités de dépistage de l'hémochromatose. Ces modalités sont bien sûr complémentaires et l'on doit continuer, notamment avec l'aide des Associations de Malades, à lutter pour que l'amélioration de leur mise en œuvre permette de faire régresser très sensiblement et, *in fine*, de faire disparaître, la survenue des formes graves de cette affection. Ces formes constituent toujours un drame familial majeur d'autant plus douloureusement ressenti que vient inéluctablement la prise de conscience que tout aurait pu être évité...

Pour aller plus loin

1. PIETRANGELO A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology*, 2007; 46: 1291-301.
2. BRISSOT P, TROADEC MB, BARDOU-JACQUET E *et al*. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev*, 2008; 22: 195-210.
3. FEDER JN, GNIRKE A, THOMAS W *et al*. A novel MHC class I-like gene is mutated in

patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996; 13: 399-408.

4. BRISSOT P. Haemochromatosis. New understanding, new treatments. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009; 33: 859-67.
5. GURRIN LC, BERTALLI NA, DALTON GW *et al*. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*, 2009; 50: 94-101.
6. HAS. French recommendations for management of HFE hemochromatosis. Haute Autorité de Santé, 2005; www.has-sante.fr
7. BEUTLER E, FELITTI VJ. The clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *Hepatology*, 2003; 37: 711.
8. ALLEN KJ, GURRIN LC, CONSTANTINE CC *et al*. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*, 2008; 358: 221-30.

Remerciements :

Les auteurs tiennent à remercier les autres membres du Centre de Référence des Surcharges Génétiques en Fer d'Origine Rare <http://www.centre-referance-fer-rennes.org> (Y. Deugnier, A.M. Jouanolle, M. Ropert, O. Loréal, J.P. Sinteff, B. Turlin, Y. Gandon, B. Leclerc), le Personnel Soignant du Service des Maladies du Foie (CHU Pontchaillou, Rennes), la FFAMH (Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose. <http://www.ffamh.hemochromatose.org>), ainsi que le contrat européen EEC FP6 Euroiron1, LSHM-CT-2006-037296.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.