

## DÉPISTAGE BIOLOGIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE

L'hémochromatose est une **maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif**. Elle est caractérisée par une hyperabsorption intestinale de fer à l'origine d'une surcharge tissulaire intéressant plusieurs organes. C'est de loin la **maladie génétique la plus fréquente dans les populations du Nord de l'Europe avec une prévalence de 1 sur 300** (6 fois plus fréquente que la mucoviscidose).

En l'absence de traitement l'évolution est fatale soit par insuffisance cardiaque soit par insuffisance hépatocellulaire. Le traitement déplétif par saignées évite la survenue de complications et instauré précocément l'espérance de vie rejoint celle de la population générale.

### ☞ QUAND DÉPISTER ?

Il faut dépister précocément et donc évoquer l'hémochromatose :

- ⇒ aussi bien chez la femme que chez l'homme ;
- ⇒ devant des symptômes aussi banaux que l'asthénie, des douleurs articulaires (surtout métacarpo-phalangiennes), une élévation modérée des transaminases ;
- ⇒ bien avant que n'apparaissent les complications habituelles de la maladie : mélanodermie, diabète, hépatomégalie, cardiomyopathie, hypogonadisme...

### ☞ COMMENT DÉPISTER ?

Le dépistage systématique de cette maladie, relativement fréquente, n'est pas pour l'instant à l'ordre du jour selon les dernières recommandations de l'ANAES. Cependant **la réalisation d'un bilan martial (fer sérique, saturation de la transferrine, ferritine) doit être d'indication large** devant une asthénie, des douleurs articulaires, la constatation d'anomalies biologiques hépatiques chez un sujet par ailleurs asymptomatique.

**La saturation de la transferrine est le meilleur test de dépistage de l'hémochromatose.**

**Toute saturation > 50% doit faire évoquer le diagnostic d'hémochromatose.**

Dans ce cas, le test génétique à la recherche d'une mutation du gène HFE doit être proposé.

### ☞ RECHERCHE DES MUTATIONS DU GÈNE HFE

Le gène HFE, impliqué dans l'hémochromatose, code pour une protéine inhibant l'absorption intestinale de fer en s'associant au récepteur de la transferrine et en diminuant l'affinité de ce récepteur pour son substrat.

Deux mutations principales du gène HFE ont été décrites :

- ➔ **une mutation majeure dénommée C282Y** : substitution d'une cytosine (C) par une tyrosine (Y) au niveau du codon 282. Cette mutation est retrouvée à l'état homozygote chez plus de 90 % des malades en Europe.

→ **une mutation mineure dénommée H63D** : substitution d'une histidine (H) par un acide aspartique (D) au niveau du codon 63. La signification de cette mutation est encore discutée. Il pourrait s'agir d'une mutation favorisant la surcharge en fer (forme modérée d'hémochromatose) dont l'effet serait modulé par son association à la mutation C282Y ou d'autres facteurs génétiques non encore identifiés.

Prélèvement : 1 tube EDTA

Cotation : Mutation C282Y : B180

Mutation H63D : 60 € non remboursable

## ☞ INTERPRÉTATION DU TEST GÉNÉTIQUE

### 1- MUTATION HOMOZYGOTE C282Y

**Si la mutation C282Y est retrouvée à l'état homozygote le diagnostic d'hémochromatose est posé.** L'importance de la surcharge est alors appréciée sur les signes cliniques, le dosage de la ferritinémie et la concentration hépatique en fer estimée par l'IRM. La biopsie hépatique n'est plus proposée que dans un but pronostique afin de rechercher une cirrhose dont la présence modifie la prise en charge ultérieure, en raison du risque d'hépatocarcinome qu'elle fait courir.

Lorsque le patient présente un foie de taille normale, une ferritinémie < 1000 µg/l et un taux sérique d'ASAT normal, il n'existe aucun risque de cirrhose et la biopsie est donc inutile. Par contre lorsque ces trois critères ne sont pas réunis le risque de cirrhose est de l'ordre de 50% et motive la réalisation d'une biopsie.

**NB : Plusieurs arguments sont en faveur d'une pénétrance incomplète de l'homozygotie C282Y.** En effet, selon les études, 6 à 25% des patients C282Y +/+ n'ont pas les critères cliniques, biologiques et/ou histologiques requis pour le diagnostic d'hémochromatose héréditaire.

### 2- MUTATION HÉTÉROZYGOTE C282Y

✓ *HÉTÉROZYGOTIE SIMPLE (C282Y +/-, H63D -/-)*

**L'hétérozygotie simple ne semble pas exposer au risque de surcharge en fer, du moins en l'absence de pathologie associée,** en particulier hépatique, pouvant favoriser la surcharge en fer : hépatite chronique C, hépatite alcoolique, syndrome d'insulinorésistance, cirrhose, porphyrie cutanée tardive, dysérythropoïèse, transfusions itératives, apport de fer, hémochromatose juvénile, acéculéoplasminémie, atranferrinémie.

✓ *HÉTÉROZYGOTIE COMPOSITE (C282Y +/-, H63D +/-)*

**L'hétérozygotie composite, par contre, peut être à l'origine d'une surcharge en fer habituellement d'intensité modérée.**

✓ *ABSENCE DE MUTATION C282Y*

En l'état actuel des connaissances, le diagnostic d'hémochromatose peut être raisonnablement écarté. Avant d'évoquer une exceptionnelle hémochromatose non liée à la mutation C282Y, il convient de rechercher attentivement une autre cause de surcharge en fer (cf arbre décisionnel ci-dessous).

# Hyperferritinémie

