

Hémochromatose génétique (héréditaire)

Jacques POUCHOT

Service de médecine interne

Hôpital européen Georges Pompidou



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Hôpital européen Georges-Pompidou

Hémochromatose génétique

« classique »

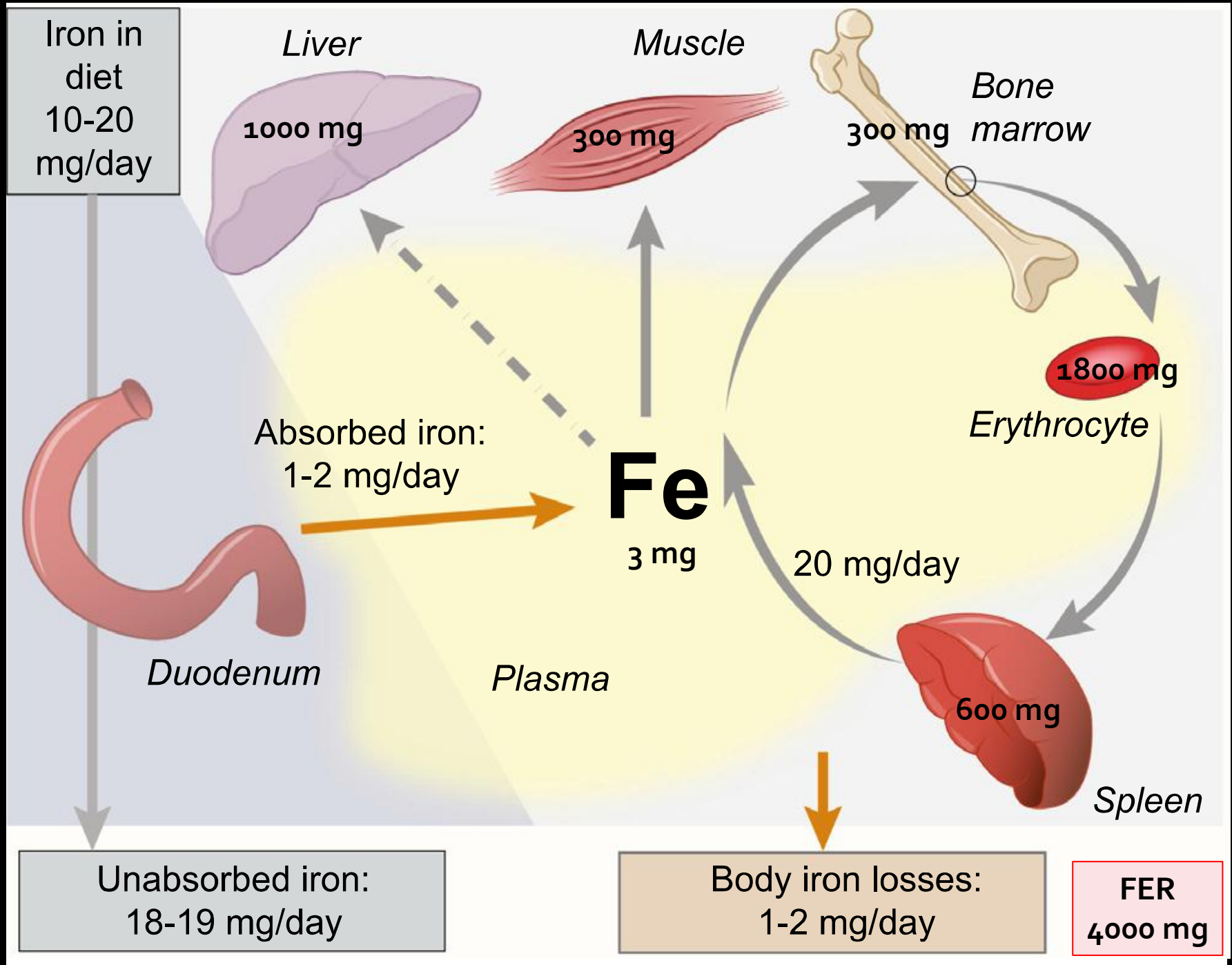
- Maladie génétique **autosomique récessive** liée à une mutation ponctuelle du gène *HFE* (chromosome 6)
- Mutation *HFE* C282Y homozygote
- Conséquence de la mutation : absorption trop importante du fer ➔ surcharge tissulaire : **foie**, pancréas, cœur, articulations, peau
- Uniquement chez les sujets blancs (« caucasiens »)
- Expression clinique de la maladie :
 - >40 ans chez l'homme et >50 ans (ménopause) chez la femme

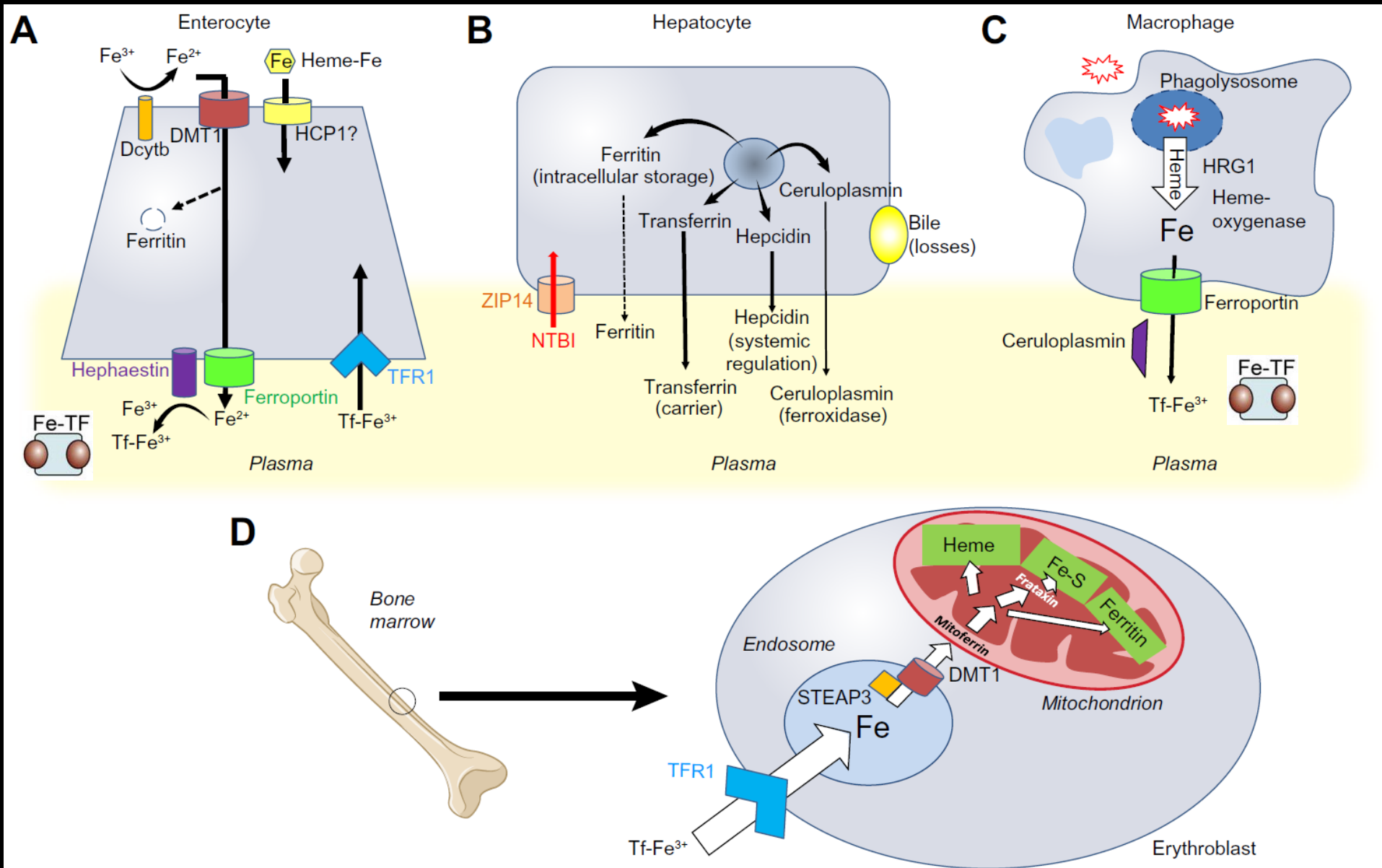
Hémochromatose génétique

HFE

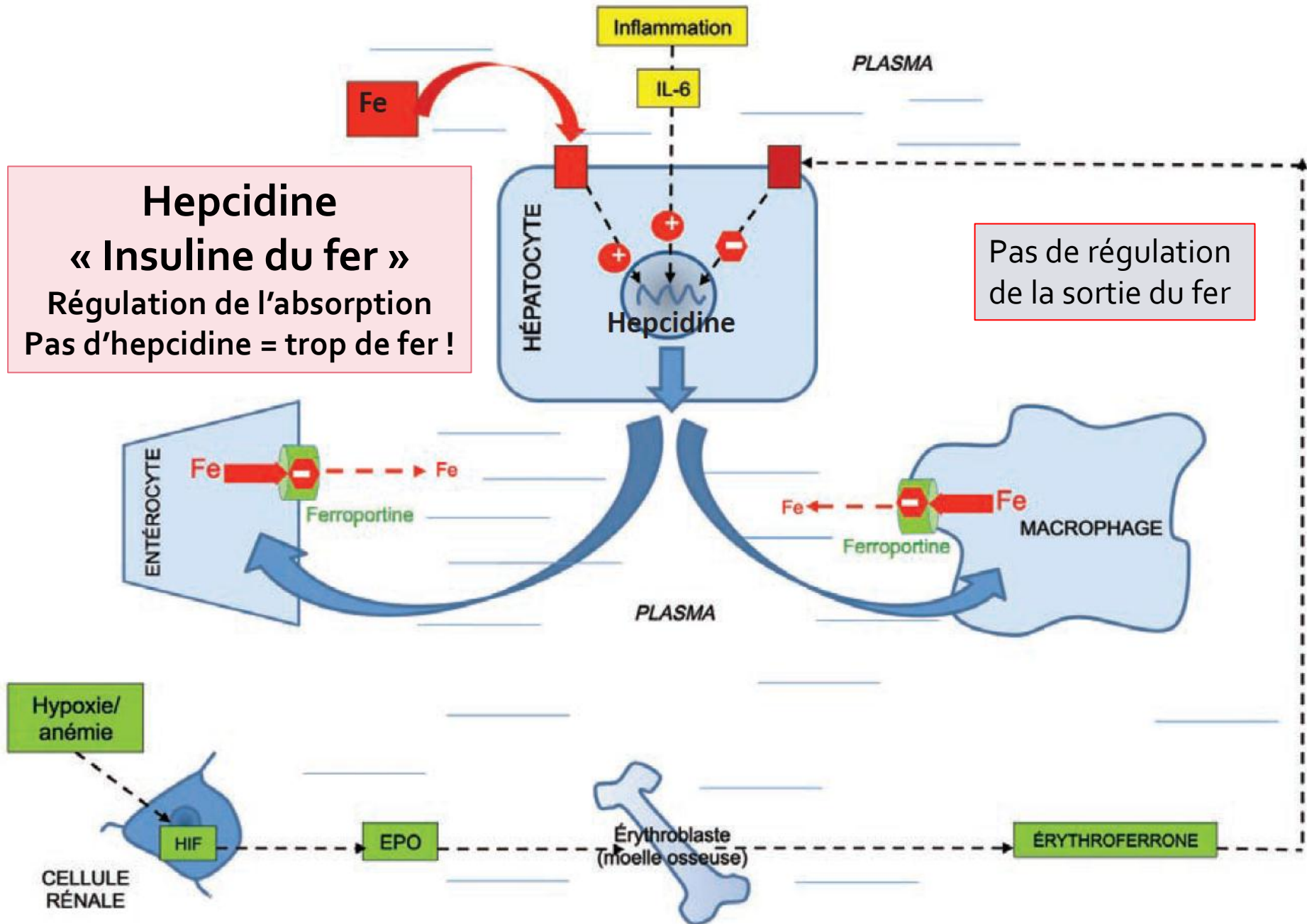
- Fréquence mutation C282Y en population (6,2%)
- Maladie héréditaire la plus fréquente dans le Nord de l'Europe (homozygote C282Y) :
 - 3/1000 (0,3%) en **France** (~ 1/260)
 - 5/1000 (0,5%) en Bretagne
 - 10/1000 (1%) en Irlande
- Les autres génotypes :
 - hétérozygote composite (C282Y/H63D) : forme mineure ?
 - hétérozygote C282Y, hétérozygote H63D, homozygote H63D : pas de surcharge en fer

Le métabolisme du fer



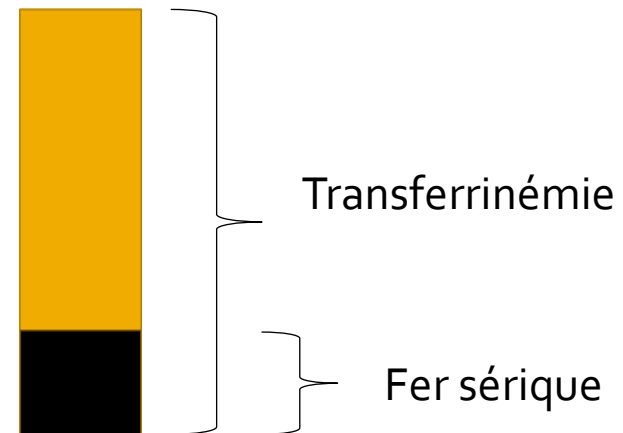
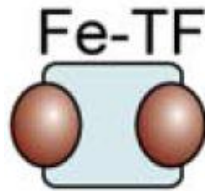


Hepcidine
« Insuline du fer »
Régulation de l'absorption
Pas d'hepcidine = trop de fer !



Le coefficient de saturation de la transferrine

- Au mieux à jeun : variation nycthémérale du fer sérique (14h > matin à jeun)
- CST (%) = fer sérique / transferrinémie : **normale <45%**
- À contrôler : 2 fois (fluctuations)
- Toxicité liée au fer libre (NTBI)



La ferritine : éponge et réservoir de fer

- Fer libre est toxique → stocké dans la ferritine
- Ferritine : protéine de stockage, peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer (Fe^{+++})
- Avant tout dans les hépatocytes
- Ferritinémie :
 - 100 $\mu\text{g/L}$ (femme réglée)
 - 200 $\mu\text{g/L}$ (femme ménopausée)
 - 300 $\mu\text{g/L}$ (homme)



Mécanisme de l'accumulation du fer dans l'hémochromatose génétique

- ➡ production hépatique de l'hepcidine
- ↗ absorption digestive (pas de sortie possible)
- accumulation progressive : mg par mg



Les manifestations cliniques de l'hémochromatose génétique

Vignette : 1

- M. S., âgé de 46 ans, consulte son médecin généraliste pour l'installation progressive depuis 6 mois d'une fatigue, et de troubles sexuels.
- Il est marié, père de 1 enfant (Julie 14 ans) en bonne santé. Il est ingénieur informatique dans une grande entreprise et sous pression. Il est d'origine irlandaise.
- Il n'a pas d'antécédents significatifs et n'a jamais été hospitalisé.
- Il fume 15 cigarettes par jour et consomme environ 30 grammes d'alcool par semaine.
- L'examen physique est normal : vous évoquez un syndrome dépressif ou un épuisement professionnel, ou...

Vignette : 1

- M. S., âgé de 46 ans, consulte son médecin généraliste pour l'installation progressive depuis 6 mois d'une fatigue, et de troubles sexuels.
- Il est marié, père de 1 enfant (Julie 14 ans) en bonne santé. Il est ingénieur informatique dans une grande entreprise et sous pression. Il est d'origine irlandaise.
- Il n'a pas d'antécédents significatifs et n'a jamais été hospitalisé.
- Il fume 15 cigarettes par jour et consomme environ 30 grammes d'alcool par semaine.
- L'examen physique est normal : vous évoquez un syndrome dépressif ou un épuisement professionnel, ou...

Vignette : 1

- M. S., âgé de **46 ans**, consulte son médecin généraliste pour l'installation progressive depuis 6 mois d'une **fatigue**, et de **troubles sexuels**.
- Il est marié, père de 1 enfant (Julie 14 ans) en bonne santé. Il est ingénieur informatique dans une grande entreprise et sous pression. Il est d'**origine irlandaise**.
- Il n'a pas d'antécédents significatifs et n'a jamais été hospitalisé.
- Il fume 15 cigarettes par jour et consomme environ 30 grammes d'**alcool** par semaine.
- L'examen physique est normal : vous évoquez un syndrome dépressif ou un épuisement professionnel, ou...

une hémochromatose

d'une maladie silencieuse ou presque ...

- Phase préclinique (× dizaines d'années, mg/mg) :
 - prédisposition génétique
 - anomalies biologiques (↗ : CST et ferritinémie)
 - femme > homme
- Expression initiale fruste et peu spécifique :
 - le plus souvent après 40 ans chez l'homme et 50 ans (ménopause) chez la femme
 - **Fatigue**
 - Troubles sexuels (libido, érection, aménorrhée)
- **Délai/errance diagnostique +++**

... à une maladie potentiellement mortelle !

Foie +++

Longtemps
asymptomatique

*Surveillance
hépatique*

CHC (1-2%)

Cirrhose (6%)

Fibrose hépatique (25%)

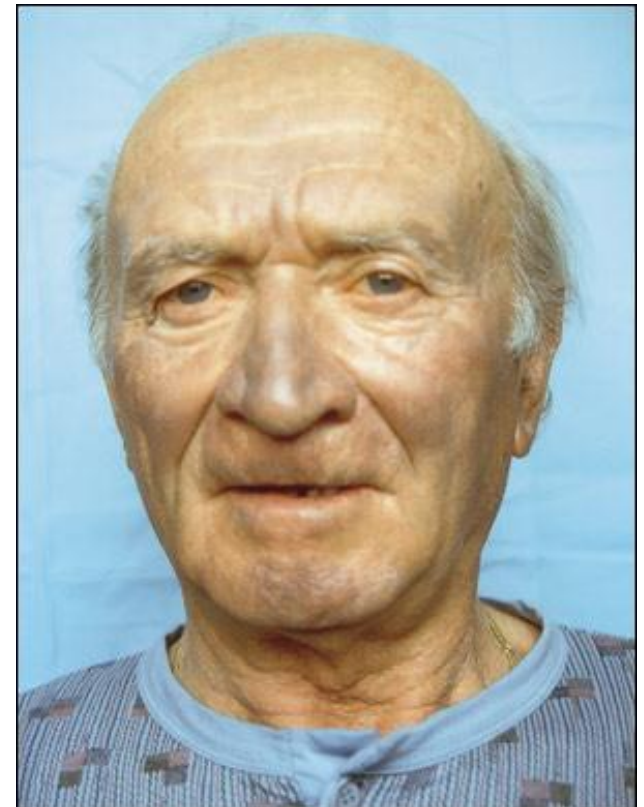
Surcharge en fer hépatique (38%)

marqueurs biochimiques fer ↗ (60-75%)

Génétique : C282Y homozygote (100%)

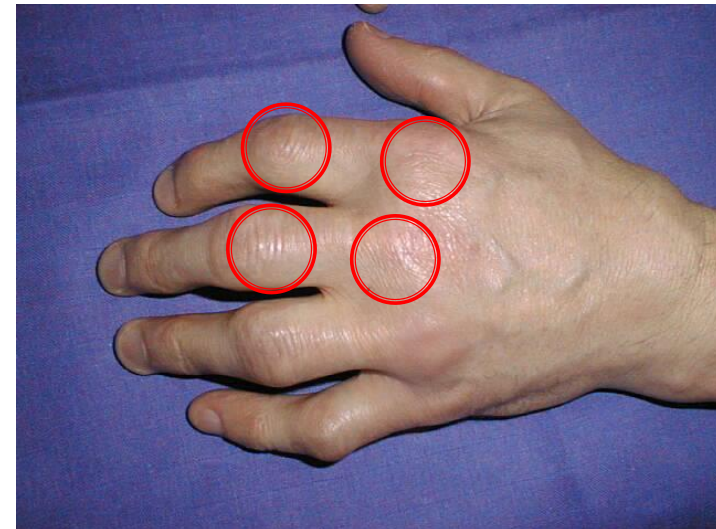
Les autres manifestations

- Atteinte pancréatique : diabète « bronzé »
- Mélanodermie
- Atteinte cardiaque : insuffisance cardiaque, arythmie
- Atteinte endocrinienne :
 - antéhypophyse (hypogonadisme)
 - testicules

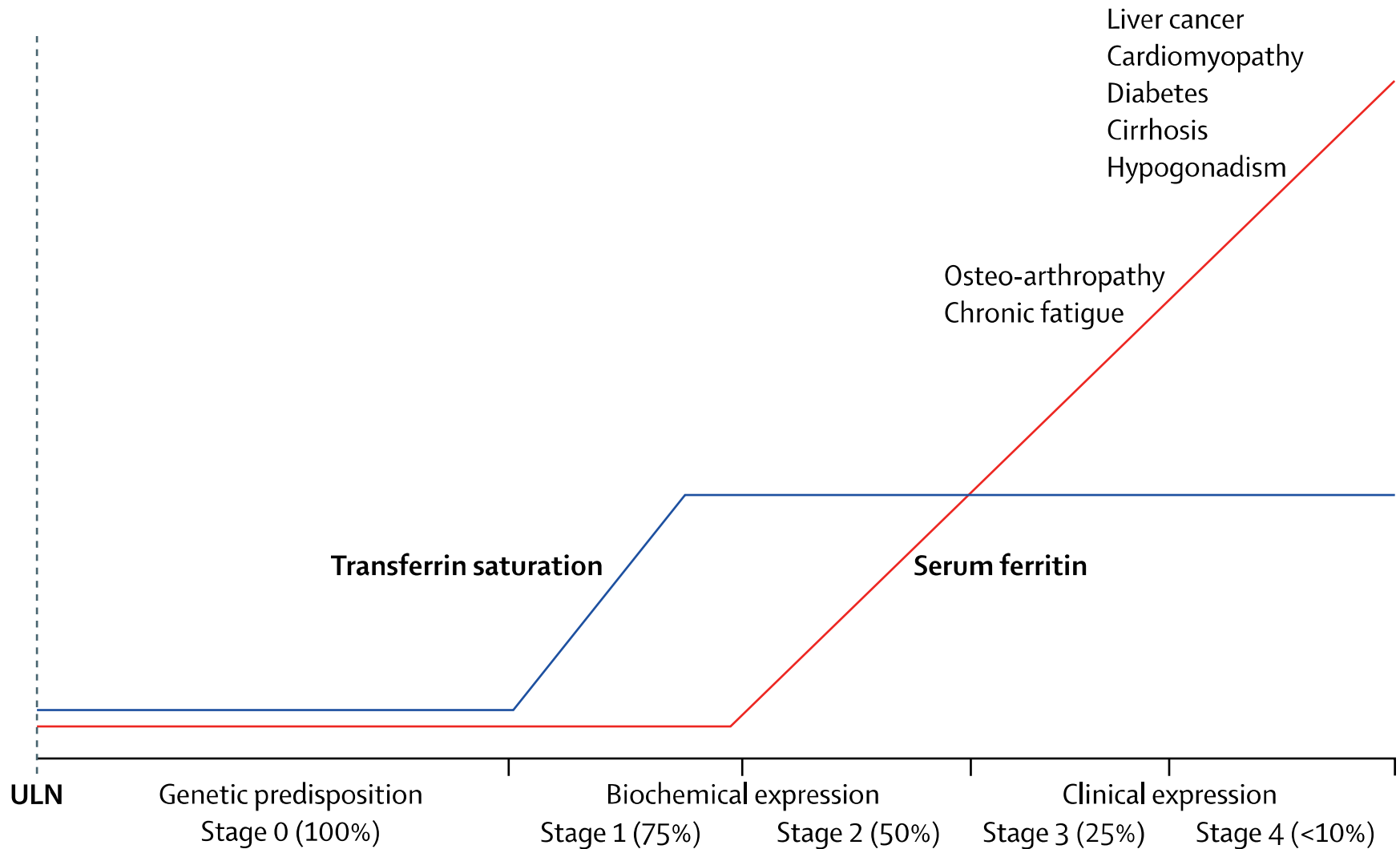


Atteinte articulaire (~50%) et osseuse

- Parfois révélatrice de l'hémochromatose
- **Mains** : signe de la poignée de main
 - 2^e et 3^e MCP et IPP
 - déformations osseuses
 - ≠ arthrose : rhizarthrose et IPD
- Grosses articulations : poignets, genoux, hanches, épaules, chevilles
- Rx : « arthrose », chondrocalcinose
- Ostéoporose
 - Prévalence : 25 à 50%
 - corrélée à la ferritinémie
 - Bilan phosphocalcique normal



Evolution naturelle de l'hémochromatose génétique



Vignette : 2

Les 2 examens à demander

- Coefficient de saturation transferrine (sidérophiline) : 85%
(vérifié à jeun)
- Ferritinémie : 1450 µg/L

Hyperferritinémie : ce n'est pas toujours une hémochromatose !

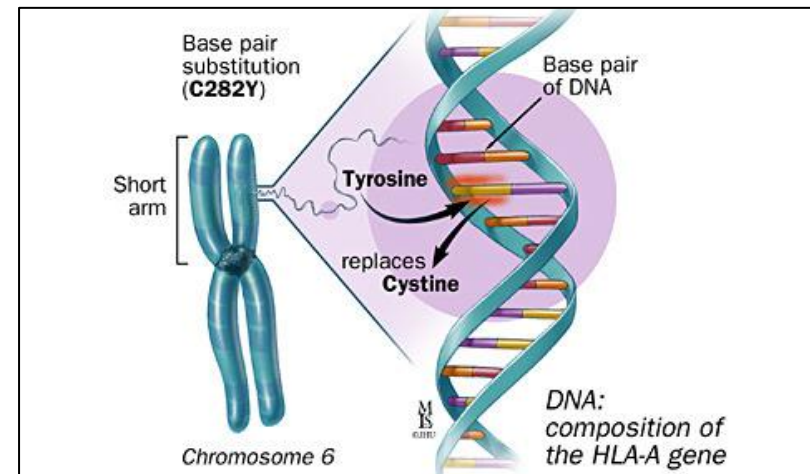
- Surcharge en fer vraie (hémochromatose génétique)
- Pas de surcharge en fer :
 - **Syndrome inflammatoire**
(relargage de la ferritine des macrophages splénique)
 - **Alcool** inducteur enzymatique hépatocytaire
(synthèse accrue de ferritine)
 - **Syndrome métabolique** : IMC >30 kg/m², HTA, diabète ou intolérance au glucose, hypercholestérolémie, hypertriglycémie
 - CST <45%
- La clé diagnostique : le **CST**

Vignette : 3

- Coefficient de saturation transferrine (sidérophiline) CST : 85%
- Ferritinémie : 1450 µg/L
- Le diagnostic d'hémochromatose génétique *HFE* est le plus probable
- **Comment confirmer le diagnostic ?**

Test génétique *HFE*

- Accord de consentement signé
- Prise en charge (B180, ~48€) :
 - 100% si homozygote, 70% si hétérozygote
 - Individuel : après bilan martial
 - dépistage familial
- ALD 17 « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé »

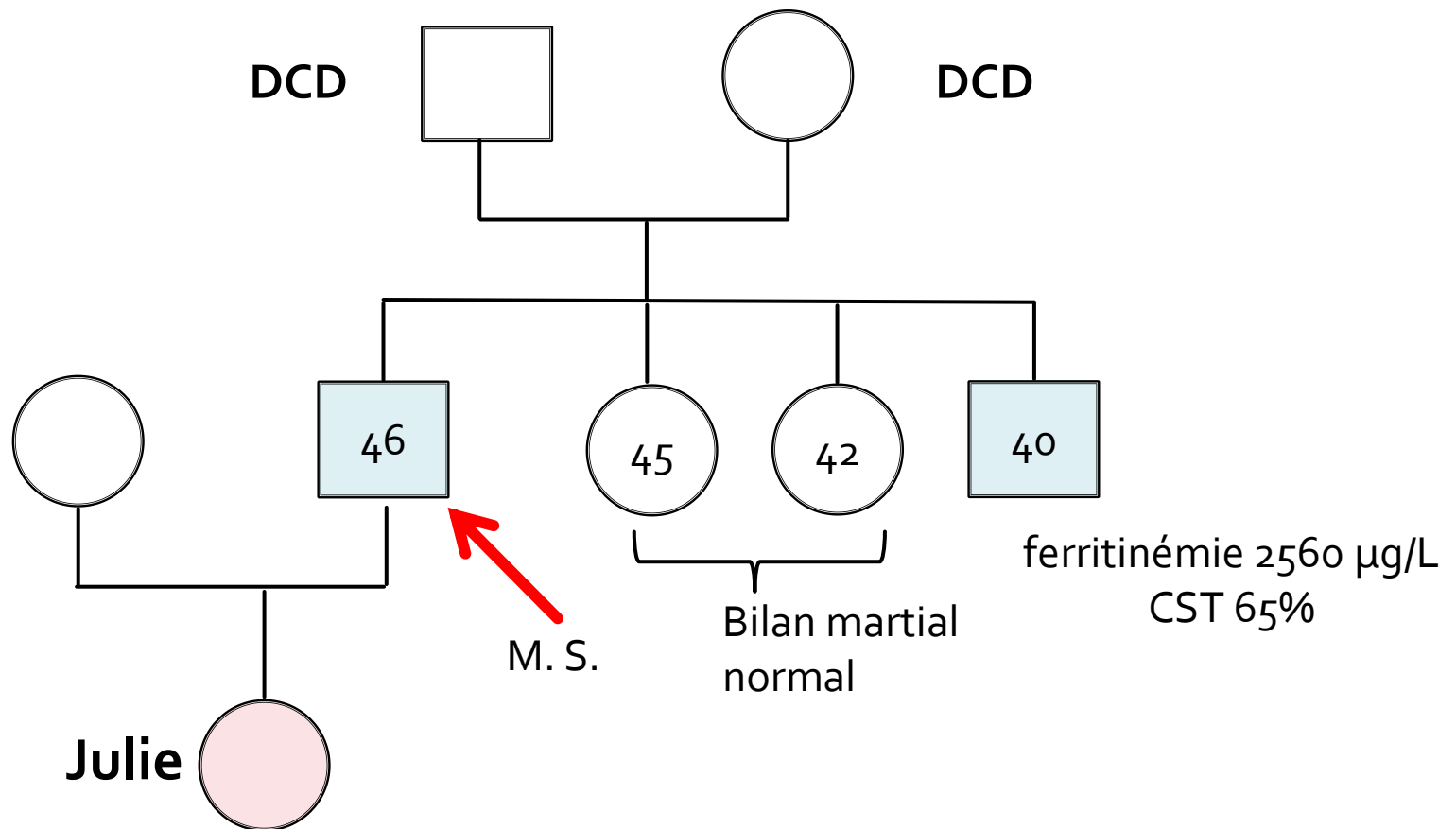


Vignette : 4

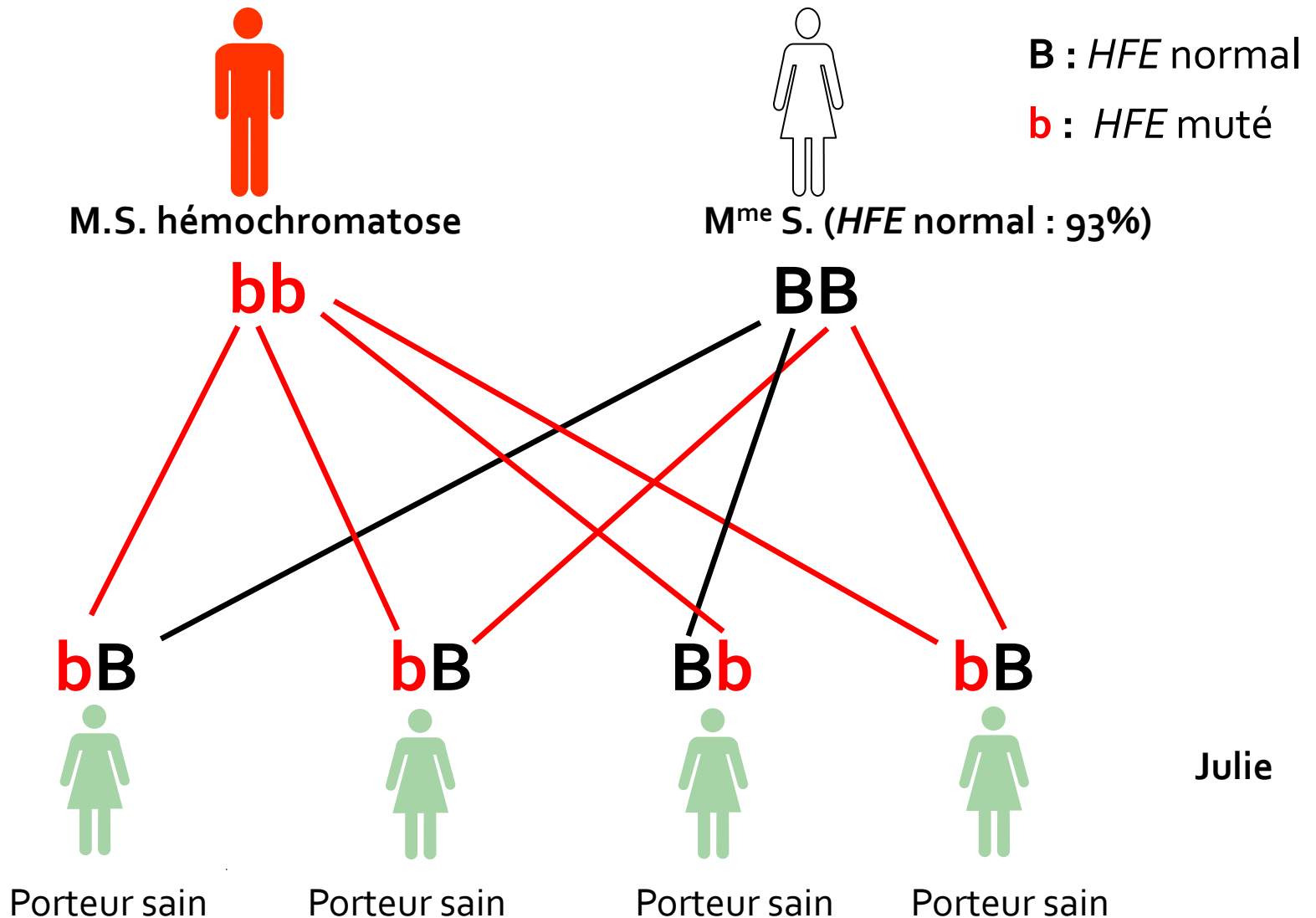
- Le résultat de la recherche de mutation *HFE* est :
homozygotie C282Y
- M. S. est inquiet pour sa famille et en particulier pour sa fille Julie qui a 14 ans

Enquête familiale

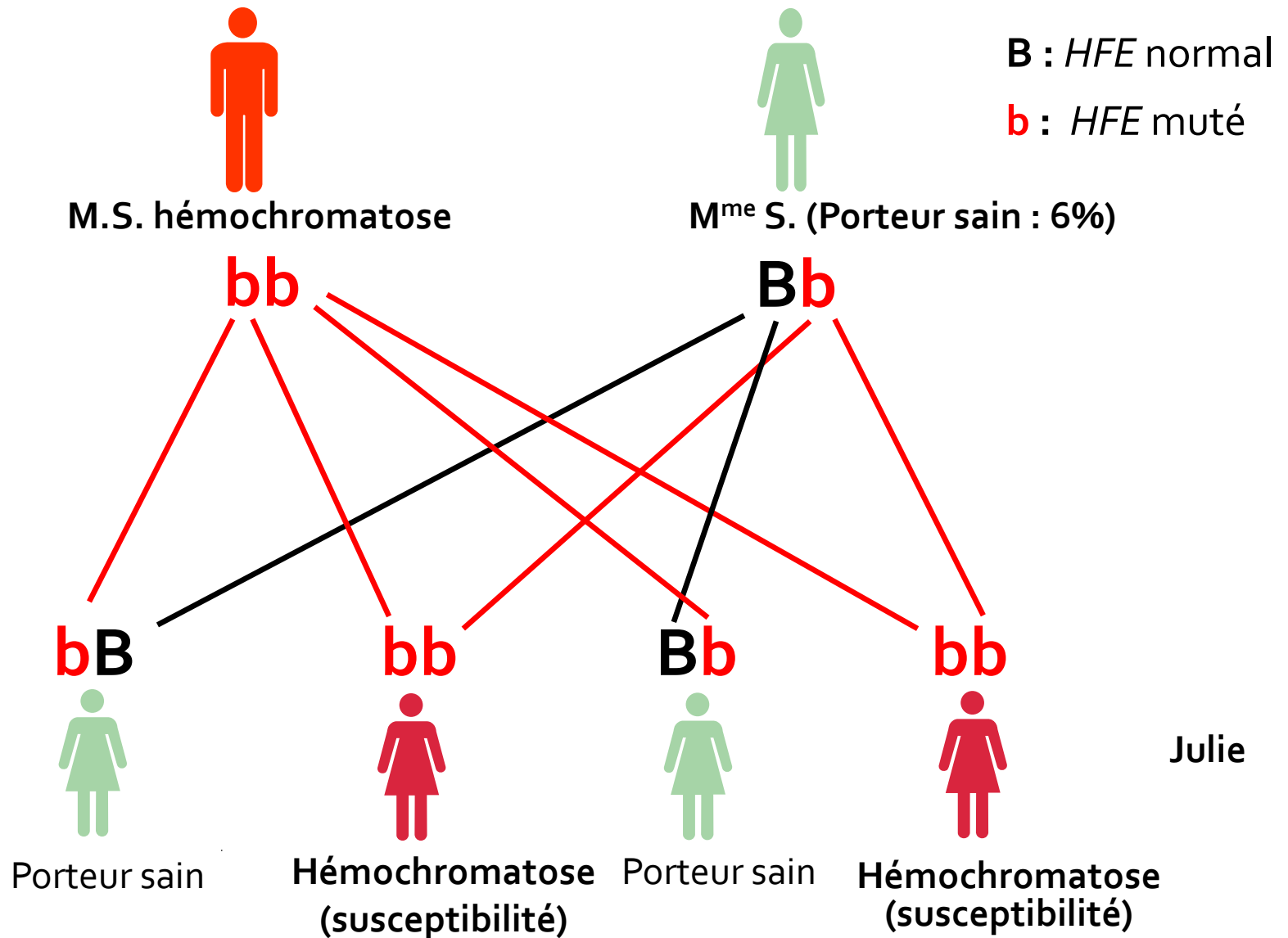
- Arbre généalogique



Transmission autosomique récessive



Transmission autosomique récessive



Enquête familiale

- Frères et sœurs (risque dépendant du génotype des parents) :
 - hétérozygote/hétérozygote (1/4) Bb Bb
 - hétérozygote/homozygote (1/2) Bb bb
 - homozygote/homozygote (1/1) bb bb
 - CST, ferritinémie
 - test génétique *HFE*
- Enfants **selon l'âge**
 - Julie, 14 ans : rien (CST, ferritinémie : trop jeune)
 - Génétique *HFE* (non car mineure)
 - Génétique *HFE* du **conjoint** (génétique)

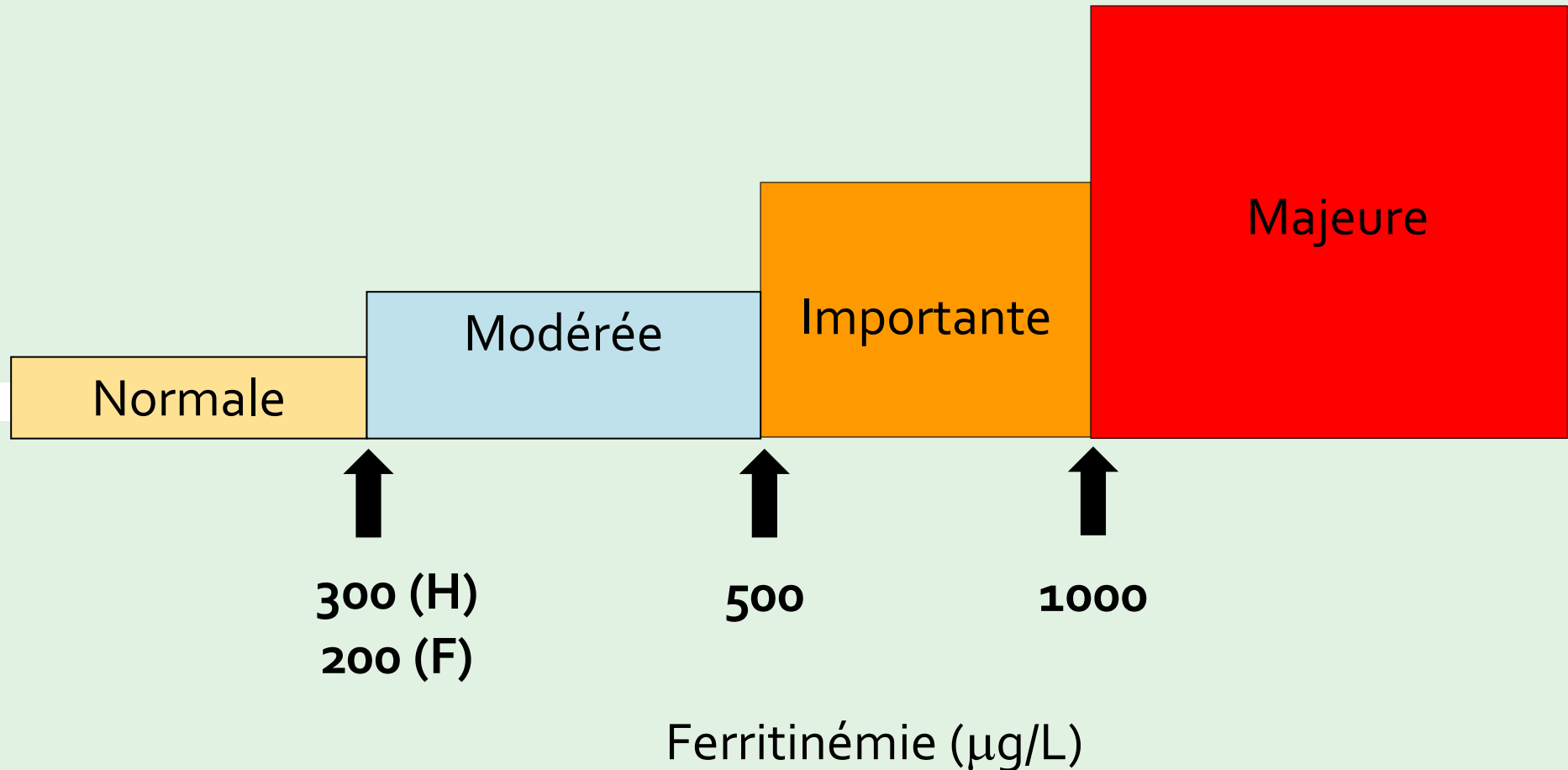
Les autres hémochromatoses génétiques

- HC1 : *HFE* (caucasiens) (>80% des cas)
- HC2A : *HFE2* ou *HJV* (hémouvéline)
- HC2B : *HAMP* (hepcidine)
- HC3 : *TFR2* (récepteur transferrine type 2)
- HC4 : *SLC40A1C* ou *FPN* (ferroportine) (autosomique dominante) : HC4A (perte de fonction), HC4B (gain de fonction)
- Mécanismes :
 - HC1, 2, 3 et 4B : entrée de fer dans les cellules parenchymateuses (foie, pancréas, cœur). HC1, 2, 3 : ↘ production hepcidine ; HC4B : hyposensibilité à l'hepcidine. ↗ digestive et libération excessive du fer splénique
 - HC 4A : trouble de l'export du fer, rétention du fer macrophagique (splénique), pas de conséquence hépatique

Vignette : 5

- M. S. vous demande si des examens sont nécessaires alors que le diagnostic est établi avant de débuter le traitement

Surcharge en fer

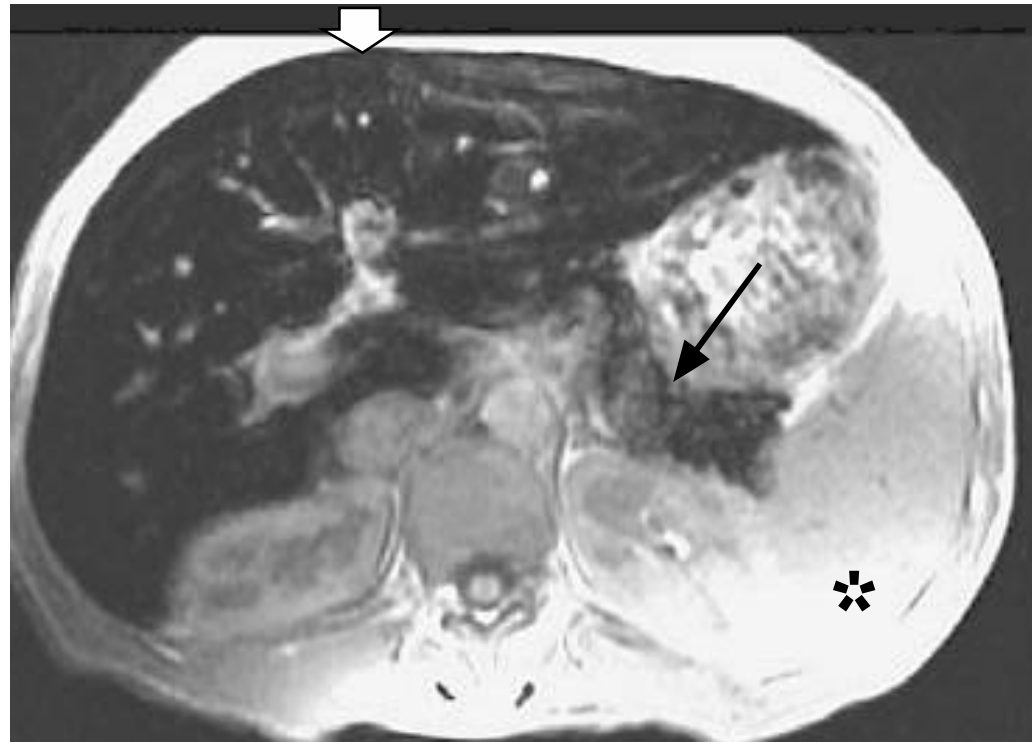


Examens à faire : seulement si hyperferritinémie (HAS 2005)

- **Foie :**
 - biologique (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine)
 - échographie (si hépatomégalie ou cytolyse)
 - IRM-fer, (fibrotest, fibroscan)
 - (sérologies virale B et C), PBH exceptionnelle
- **Cœur :**
 - ECG
 - si manifestations cliniques : échocardiographie, IRM-fer
- Glycémie à jeun (HbA_{1c})
- Testostéronémie
- DMO (si autres facteurs de risque d'OP)
- Radiographies articulaires (si manifestations)

Evaluer la surcharge en fer : IRM foie-fer

- Authentifie et quantifie de façon non invasive et précise, l'excès hépatique en fer ($\mu\text{mol/g}$) :
 - **Faible** : 40 à 100 $\mu\text{mol/g}$
 - **Modérée** : 100-200 $\mu\text{mol/g}$
 - **Majeure** : >200 $\mu\text{mol/g}$
- Etude de la morphologie hépatique (cirrhose, CHC)



Vignette : 6

- Les résultats biologiques montrent :
 - AST 2xN, ALT 3xN
 - PAL, γ GT, bilirubine, TP : normaux, VHB et VHC –
 - Testostéronémie basse
 - Glycémie à jeun 5,3 mmol/L, HbA1c 5,1%
 - ECG normal
- L'IRM hépatique :
 - Foie « noir » : surcharge majeure 240 μ mol/g
 - Dysmorphie hépatique évocatrice de cirrhose
- **Comment organisez-vous le traitement et la surveillance ?**

Surveillance

- Cirrhose → surveillance à vie !
 - risque de CHC malgré le traitement
 - échographie hépatique ×6 mois (α -foetoprotéine)
- Intérêt d'un **diagnostic précoce**...

Traitement

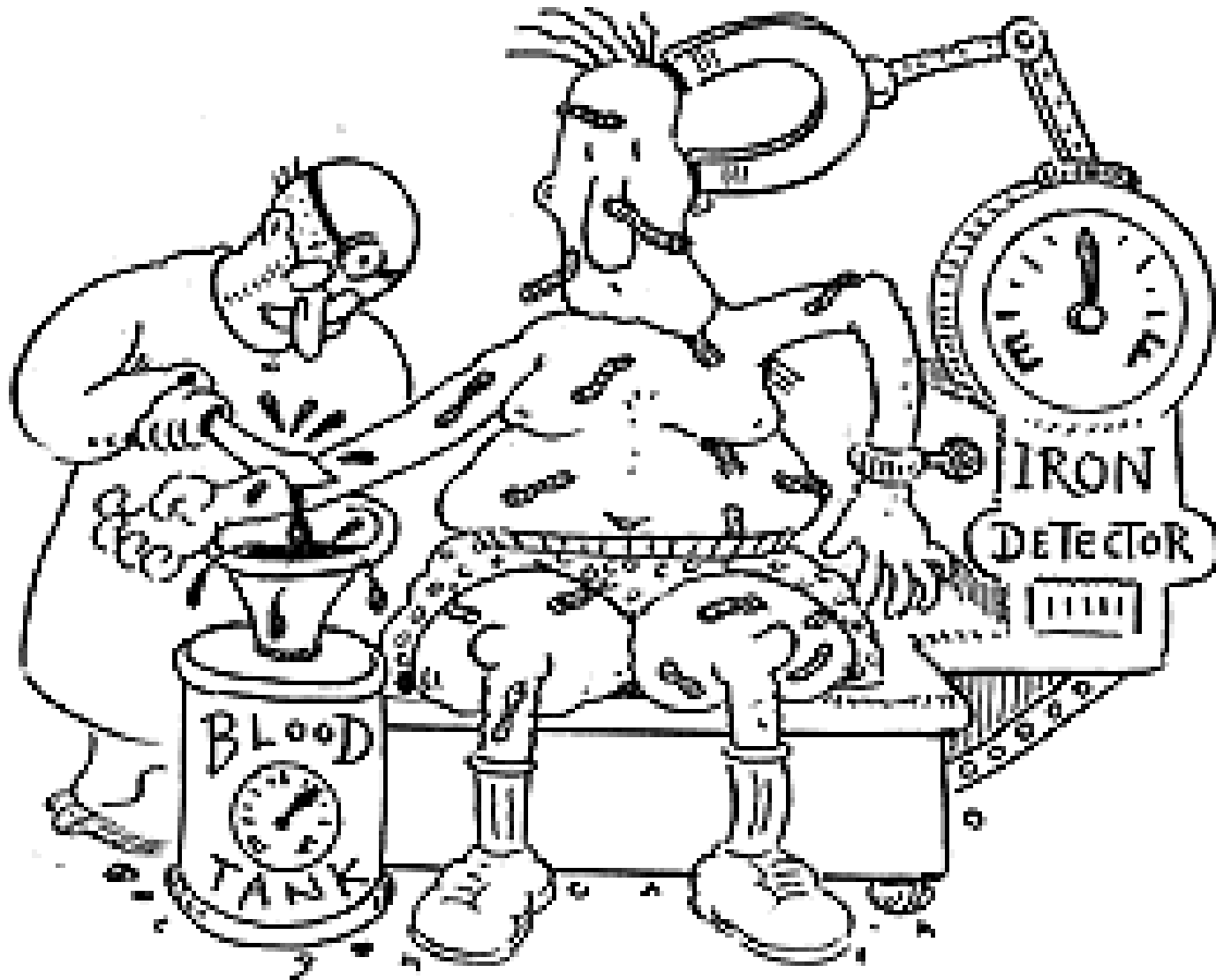
- Intérêt d'un régime pauvre en fer ?
 - non : plus de contraintes que de bénéfice
- Quelques conseils :
 - éviter l'alcool, suppression complète si cirrhose
 - pas de suppléments vitaminiques (vitamine C)
 - séparer la consommation d'agrumes de 2-3 h/repas
 - éventuellement boire du thé riche en tannins

Contenu des aliments en fer

- Fer héminique (le mieux absorbé) :
 - boudin noir (20 mg/100 g), abats (foie, cœur, rognons)
 - viande rouge (bœuf, agneau, cheval, canard), jaune d'œuf, ...
- Fer non héminique :
 - germes de blé, pistache, soja, noix, noisettes, **lentilles** (2 mg/100 g), pois chiche, haricots secs, épinards...



Trop de fer c'est l'enfer !



Les saignées

- Traitement simple, peu coûteux, toujours efficace
- Indications des saignées (C282Y homozygote) :
 - ferritinémie normale : pas de saignées (surveillance)
 - ferritinémie ↗ (ou manifestations cliniques) : traitement déplétif
- 2 phases de traitement (éducation, carnet suivi)
 - **Attaque** ➔ éliminer la surcharge en fer
 - **Entretien** ➔ éviter la reconstitution de la surcharge



Traitement d'attaque/induction

- Saignées hebdomadaires (plusieurs mois ou années !)
- Volume en fonction du poids (7 mL/kg) : ≤ 500 mL/sem
- Non à jeun, bonne hydratation, collation
- Pas de sport après (48h)
- Emla® ?
- Erythraphèse ?
- Cible de ferritinémie : **50 μ g/L**
- Bonne tolérance (parfois compensation)
- Hémoglobine < 11 g/dL : suspension des saignée, pas de supplémentation martiale (recherche d'une cause)

Traitement d'entretien

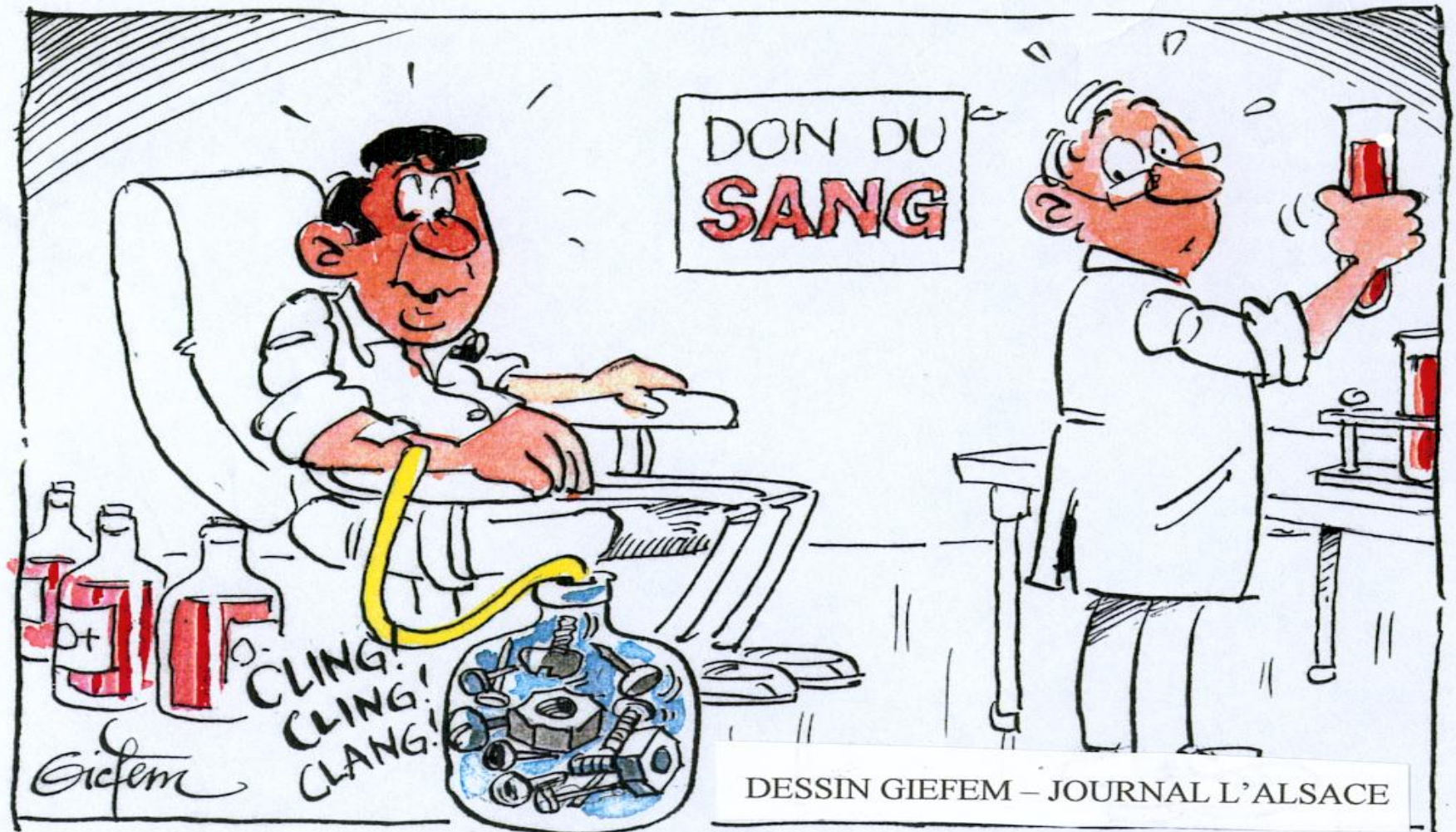
- Saignée de 300 à 500 mL, 3 à 4 fois par an
- Objectif : ferritinémie $< 50 \mu\text{g/L}$
- Durée : toute la vie



Où effectuer les saignées ?

- **Hôpital** : en soins externes
- **Sites d'EFS (centre de soin)**
 - structures adaptées mais répartition géographique insuffisante
- **Expérimentation don-saignée**
 - 3 sites EFS adossés à un centre de prise en charge des hémochromatoses : Avicenne, Beaujon et HEGP
- **En ville**
 - prescription médicale, effectuée par un(e) infirmier(e)
 - acte sous-coté (25,28 €), évacuation des déchets
 - ≥ 5 saignées (EFS ou hôpital) ; plutôt traitement d'entretien
 - Hémogramme 8 jours avant
 - Médecin joignable

Don-saignée



Résultats du traitement

- Espérance de vie normale si le traitement est proposé tôt, avant l'apparition des complications et surtout de la cirrhose (surveillance +++)
- Améliore la fatigue, la mélanodermie, la fibrose
- Peu ou pas d'effet : atteinte articulaire
- Aucun effet : diabète, troubles sexuels, atteinte cardiaque
- Facteurs aggravants :
 - Alcool
 - Syndrome métabolique
 - Hépatites virales B et C

Messages clés

- L'hémochromatose génétique (**HFE C282Y homozygote**) est une maladie familiale dont les manifestations peuvent mettre en jeu le **pronostic vital** en cas de diagnostic tardif !
- L'ensemble de ces manifestations sont évitables par un traitement simple : les **saignées**
- Le **dépistage doit être précoce**, devant des symptômes souvent peu spécifiques (fatigue) et chez la fratrie et les enfants des sujets atteints

Comment ne pas « passer à côté » d'une hémochromatose

MALADIE :

- fréquente : 1 sujet sur 300 y est prédisposé
- facilement traitée par des saignées si diagnostiquée tôt

Souvent diagnostiquée trop tard, les complications sont irréversibles, parfois mortelles

DIAGNOSTIC :

Signes cliniques

Fatigue chronique,
douleurs articulaires,
teint grisâtre, ostéoporose,
troubles de l'érection,
diabète, augmentation
modérée des transaminases

Hyperferritinémie

- > 300 µg/L chez l'homme
- > 200 µg/L femme ménopausée
- > 100 µg/L femme non ménopausée

Bilan systématique

Au moins 1 fois dans la vie
(après 20 ans)

Coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf)

(correspond au rapport du fer sur la transferrine)

- au mieux, résultat à confirmer par un deuxième dosage -

CS-Tf normal (< 45%)

Hémochromatose écartée

Si hyperferritinémie, rechercher en premier :
syndrome métabolique, inflammation, alcool

CS-Tf élevé (>45%)

Demande de mutation C282Y

(avec fiche de consentement pour test génétique)

**C282Y / C282Y
(= homozygotie)**

Hémochromatose confirmée

1. Compléter bilan (ferritinémie, bilan viscéral)
2. Débuter saignées (si hyperferritinémie)
3. Engager enquête familiale

Si hétérozygotie C282Y ou absence de mutation, rechercher une autre cause :

1. d'**hypersidérémie** : autre surcharge en fer, hémolyse, cytolyse ;
2. d'**hypotransferrinémie** : insuffisance hépatique, protéinurie, dénutrition



Fédération
Française des
Associations de
Malades de l'
Hémochromatose

FERIF

Parcours
hémochromatose
en Île-de-France

ars
Agence Régionale de Santé
Île-de-France