

# L'hémochromatose génétique, le point de vue du clinicien\*

## *Hereditary hemochromatosis, the clinician point of view*

Joël Corberand<sup>1</sup>  
Patricia Aguilar Martinez<sup>2</sup>  
Jean-Pierre Vinel<sup>3</sup>  
Gérard Dine<sup>4</sup>  
Henri Michel<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie,  
CHU de Toulouse  
<corberand.j@chu-toulouse.fr>

<sup>2</sup> Centre de compétence des maladies  
rares du globule rouge et du fer,  
Laboratoire d'hématologie – Hôpital  
Saint Eloi, CHU de Montpellier

<sup>3</sup> Service d'hépatologie, Hôpital Purpan,  
CHU de Toulouse

<sup>4</sup> Service d'hématologie  
et immunologie, CH de Troyes

<sup>5</sup> Association hémochromatose France

**Résumé.** L'hémochromatose génétique (HG) est une maladie à transmission autosomique récessive dont la forme la plus fréquente est due à l'homozygotie pour la mutation C282Y du gène *HFE*. La prévalence de ce génotype est estimée entre 1/200 et 1/600 en France. Bien que la pénétrance de ce génotype soit incomplète, cela représente potentiellement des dizaines ou centaines de milliers de personnes atteintes. La maladie se manifeste par une surcharge en fer progressive, pouvant conduire à des lésions tissulaires parenchymateuses irréversibles. Lorsque les signes cliniques deviennent évocateurs il est déjà très tard et des années de vie sont probablement perdues. Il est donc important de dépister la maladie le plus tôt possible. Le clinicien, généraliste ou spécialiste, est au centre de la démarche diagnostique. Il reçoit les plaintes des patients, prescrit les examens, pilote le traitement et doit penser au dépistage familial. En se basant sur les recommandations françaises et sur la littérature internationale, cet article présente la prise en charge du patient sous forme de réponse aux 8 questions suivantes : 1) Dans quelles circonstances le clinicien doit-il suspecter une hémochromatose génétique ? 2) Comment conduire les investigations en présence d'une hyperferritinémie ? 3) Quelles manifestations craindre avec l'aggravation de la surcharge ferrique ? 4) Quel bilan pratiquer lorsque le diagnostic d'hémochromatose génétique vient d'être porté ? 5) Comment conduire le traitement déplétif, en pratique ? 6) Comment surveiller le patient traité ? 7) Quelle place accorder aux chélateurs du fer dans la prise en charge thérapeutique ? 8) Comment prendre en charge les membres de la famille ?

**Mots clés :** hémochromatose génétique, prise en charge clinique

**Abstract.** Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease whose most common form is due to homozygosity for the C282Y mutation of the *HFE* gene. Its prevalence is estimated between 1/200 and 1/600 in France. This represents potentially several thousands of affected people. The disease is characterized by progressive iron overload, which can lead to irreversible parenchymal tissue damage. When clinical signs become evocative the disease is already at an advanced stage and years of life are probably lost. It is therefore important to detect the disease early. The clinician, either general practitioner or specialist, plays a pivotal role in the diagnostic process: he/she receives complaints of patients, prescribes complementary investigations,

Article reçu le 15 février 2012,  
accepté le 03 mars 2012

Tirés à part : J. Corberand

\* Travail à l'initiative du groupe de veille "fer et hémochromatose" de la SFBC, les autres membres du groupe sont, dans l'ordre alphabétique : Carole Beaumont, Muriel Bost, Véronique David, Isabelle Fajardy, Victoria Gerolami, Anne-Marie Jouanolle, Daniel Seifer, Jérôme Pfeffer, Martine Ropert-Bouchet, Victor Sieso, Catherine Vallat.

conducts the treatment and must organize of the family screening. Based on the French recommendations and on literature data, this paper presents the main lines of management of the patient as responses to the eight following questions: 1) Under what circumstances should the clinician suspect HH? 2) How to conduct investigations in the presence of high ferritin levels? 3) What manifestations must be feared with the worsening of iron overload? 4) What medical evaluation should be performed when the diagnosis of HH has been made? 5) How to conduct iron depletive treatment in practice? 6) How to monitor the treated patient? 7) What is the place of iron-chelating drugs in the treatment of HH? 8) How to take charge of the family members?

**Key words:** *hereditary hemochromatosis, clinical management*

L'hémochromatose génétique (HG) est une maladie à transmission autosomique récessive dont la forme la plus fréquente est due à l'homozygotie pour la mutation C282Y (maintenant appelée p.Cys282Tyr dans la nomenclature internationale) du gène *HFE* [1] situé sur le chromosome 6 [2]. La prévalence de l'homozygotie C282Y a été estimée entre 1/200 [3] et 1/600 [4] en France. Cela représente potentiellement des centaines de milliers de personnes porteuses du génotype. Cependant, tous les sujets homozygotes pour la mutation C282Y ne développent pas les signes cliniques de la maladie [5, 6]. Celle-ci se manifeste par une surcharge en fer progressive, pouvant conduire à des lésions tissulaires parenchymateuses sévères principalement dans le foie, les glandes endocrines (notamment le pancréas et l'hypophyse) et le cœur.

Sur le plan clinique, l'hémochromatose génétique s'exprime de façon variable et les manifestations s'aggravent habituellement avec l'âge. Ainsi, lorsque les signes cliniques deviennent évocateurs, il est déjà très tard et des années de vie sont probablement perdues. Il est donc important de dépister la maladie le plus tôt possible, de préférence avant l'apparition des manifestations cliniques. Le clinicien est bien sûr au centre de la démarche diagnostique : il reçoit les plaintes des patients et doit pouvoir évoquer le diagnostic ; il prescrit les examens à réaliser pour confirmer son hypothèse ; il pilote le traitement et doit également penser au dépistage dans la famille de ce patient.

Les grandes étapes de la prise en charge clinique du patient sont présentées sous forme de réponses à 8 questions.

### **Dans quelles circonstances le clinicien doit-il suspecter une hémochromatose génétique ?**

Cette question est fondamentale, car elle suppose d'établir le diagnostic d'HG avant que les dépôts de fer n'aient provoqué des lésions susceptibles d'affecter la qualité de vie du patient ou sa durée. La maladie est en principe

cliniquement muette jusqu'à l'âge de 20-35 ans. En présence de manifestations cliniques chez un sujet plus jeune, il faut impérativement éliminer une autre cause d'hémochromatose génétique (formes dites juvéniles) due à des mutations d'autres gènes, ou rechercher un facteur aggravant, tel qu'une hépatopathie sévère notamment liée à un abus d'alcool. À partir de 20-35 ans les premiers signes cliniques peuvent apparaître. Cependant aucun de ces signes cliniques n'est pathognomonique, chacun pouvant correspondre à des pathologies très variées. Ces signes cliniques sont nombreux et leur incidence variable chez des sujets « trop jeunes pour avoir » :

- les signes généraux d'origine endocrinienne associent une asthénie inexplicquée à l'emporte-pièce (physique, psychique, sexuelle avec diminution de la libido, troubles de l'érection, aménorrhée chez la femme pouvant faire parler de ménopause précoce). Ils peuvent parfois orienter vers un état dépressif. Les mécanismes sont variés (hypogonadisme possiblement secondaire à un hypopituitarisme, hypothyroïdie) ;

- les signes locomoteurs avec des douleurs imprécises et erratiques, fugaces ou permanentes. Les douleurs des mains sont évocatrices, notamment l'atteinte des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> articulations métacarpo-phalangiennes qui est typique. Elle s'exprime par la classique "poignée de main douloureuse". Le tableau de douleurs diffuses associées aux signes généraux précédents peut parfois conduire à parler de « fibromyalgie » ou de fatigue chronique, surtout chez les femmes [7]. Dès ce stade de l'HG, l'ostéodensitométrie peut cependant mettre en évidence des signes d'ostéopénie ;
- accès d'arythmie cardiaque, hyperglycémie ou hypertransaminasémie.

Tous ces signes manquent de spécificité, ce qui explique qu'ils ne déclenchent pas immédiatement la suspicion du praticien en faveur du diagnostic d'HG. Il ne faut donc pas attendre leur survenue déjà trop tardive. Permettre le diagnostic précoce de l'hémochromatose suppose que le clinicien, généraliste surtout mais aussi spécialiste, ait le réflexe de prescrire un bilan martial chaque fois qu'il est confronté à l'une des plaintes mentionnées ci-dessus, sans

qu'une cause évidente ou déjà connue puisse être avancée. Il a été proposé de réaliser systématiquement un dosage du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) (accompagné d'un dosage de la ferritinémie) avant 30 ans afin de dépister la maladie le plus tôt possible. Il est important de rappeler à ce stade que l'élévation du coefficient de saturation est le premier signe biologique de l'HG. Ce signe précoce peut s'observer chez les sujets homozygotes très jeunes. Il ne s'accompagne pas initialement d'une élévation de la ferritinémie [8]. Celle-ci augmente progressivement avec l'âge, et témoigne de l'augmentation progressive des stocks de fer de l'organisme. Comme nous le verrons plus loin, il n'est pas justifié de traiter (par des saignées) un sujet homozygote C282Y qui ne présente pas d'élévation de la ferritinémie, même si le CS-Tf est augmenté [9] (tableau 1). Par contre, un suivi régulier devra être mis en place.

Pour terminer ce chapitre, il convient également de mentionner que le dépistage précoce de la maladie peut être également obtenu grâce à une enquête familiale bien conduite comme décrit à la question *Comment prendre en*

*charge les autres membres de la famille* (page 402). Cette méthode simple et efficace n'est malheureusement pas mise en œuvre systématiquement, ce qui conduit à une perte de chance pour les apparentés qui ne bénéficient pas de ce dépistage précoce.

## Comment conduire les investigations en présence d'une hyperferritinémie (quelles que soient les circonstances de la prescription de cet examen) ?

Le bilan d'une hyperferritinémie repose à la fois sur les données cliniques issues de l'enquête personnelle et familiale et des résultats des investigations biologiques. Le cheminement qui conduit au diagnostic de l'HG est présenté dans la figure 1. Il repose sur deux examens de base, le CS-Tf et l'hémogramme. La présence de la mutation C282Y du gène *HFE* à l'état homozygote permet de confirmer le diagnostic d'hémochromatose HFE. En présence d'un autre génotype *HFE*, il est nécessaire de confier le patient à un spécialiste afin de compléter les investigations biologiques et/ou morphologiques (IRM notamment).

**Tableau 1.** Stades d'évolution bioclinique de l'hémochromatose génétique [9].

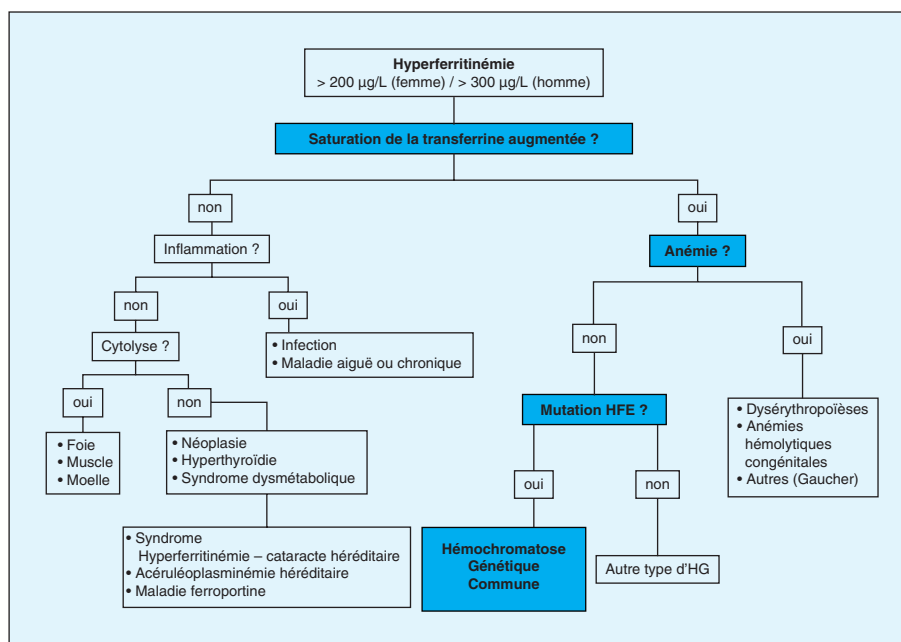
<p><b>Stade 0</b> Absence de toute expression phénotypique (CS-Tf &lt; 45 % et ferritine normale). Ce stade correspond à une phase asymptomatique (clinique et biologique).</p>
<p><b>Stade 1</b> Augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) supérieure à 45 % sans élévation de la ferritine au-delà de la normale (300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme). Ce stade correspond à une phase préclinique.</p>
<p><b>Stade 2</b> Augmentation conjointe du CS-Tf et de la ferritine sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Ce stade correspond également à une phase préclinique.</p>
<p><b>Stade 3</b> Augmentation conjointe du CS-Tf et de la ferritine avec une expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie (asthénie, impuissance, signes ostéo-articulaires, diabète, hépatopathie débutante, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie).</p>
<p><b>Stade 4</b> Une augmentation conjointe du CS-Tf et de la ferritine avec une expression clinique qui correspond à des symptômes compromettant le pronostic vital (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque diastolique).</p>

## Quelles manifestations craindre avec l'aggravation de la surcharge ferrique (20 à 30 g de fer) ?

Ces manifestations peuvent être le motif direct de la consultation, mais elles peuvent être latentes, non exprimées par le patient, et n'être révélées que par l'interrogatoire orienté. Elles peuvent aussi orienter le patient vers des spécialités médicales oubliant l'HG. Ainsi, 1 % des diabétiques ont une HG ignorée et pour 1/3 des prothèses de hanche, l'HG n'est connue qu'après l'intervention.

Ces signes peuvent être regroupés par sphère d'atteinte :

- signes digestifs : douleurs abdominales récidivantes, affectant préférentiellement l'épigastre et l'hypochondre droit, susceptibles d'être mises sur le compte d'une pathologie "spasmodique" dans un contexte "neurotonique". L'examen peut permettre de découvrir une hépatomégalie, voire à une cirrhose constituée. On doit alors rechercher des facteurs aggravants tels que consommation excessive d'alcool, hépatite B ou C, ou stéato-hépatite non alcoolique. Dans quelques cas, heureusement de plus en plus rares, l'hémochromatose peut être révélée par sa complication la plus sévère, le carcinome hépatocellulaire ;
- c'est dans ce même bilan que peut être révélée une anomalie de la glycorégulation conduisant au diagnostic de diabète sucré, souvent rapidement insulino-requérant et difficile à équilibrer ;



**Figure 1.** Présentation schématique de l'arbre décisionnel à suivre devant une hyperferritinémie.

– signes cardiovasculaires, sous la forme de troubles du rythme, voire d'insuffisance cardiaque diastolique ;  
– bien évidemment, les manifestations précédemment décrites d'altération de l'état général avec signes endocriniens, manifestations rhumatologiques et signes dermatologiques peuvent être observées aux stades avancés de la maladie, de façon majorée.

Cette notion de gravité croissante a conduit la Haute autorité de santé (HAS) à proposer une classification en 5 stades [9] (*tableau 1*). On pensait initialement que tous les homozygotes C282Y suivaient inexorablement cette évolution jusqu'au stade 4. On sait actuellement qu'il n'en est rien. Ainsi, certains homozygotes C282Y resteront toute leur vie au stade 0, 1 ou 2. Une étude française a d'ailleurs montré que certains d'entre eux pouvaient devenir centenaires [10]. On estime que seulement un petit nombre d'homozygotes C282Y évolueraient jusqu'au stade 4 ; certaines études ont avancé le chiffre de 1 % [6]. D'autres études retrouvent des chiffres plus élevés. En fait, les valeurs de cette « pénétrance de la maladie » (c'est-à-dire le nombre de sujets porteurs du génotype C282Y homozygote qui développeront les signes cliniques de la maladie) varient selon l'âge, le sexe, ainsi qu'en fonction de nombreux cofacteurs acquis (principalement alcool et maladies hépatiques) ou génétiques (association de mutations d'autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer). Une étude française portant sur les patients inclus dans le registre des hémochromatoses de la région Languedoc Roussillon [4] illustre bien la variabilité de cette évaluation de la pénétrance clinique de la maladie selon le groupe de sujets analysés.

L'amélioration de la précocité du diagnostic devrait cependant permettre de limiter le nombre de cas dépistés à un stade tardif et améliorer ainsi le pronostic des patients, grâce à un suivi régulier. En effet, il n'existe malheureusement pas à l'heure actuelle de paramètre formel permettant de prédire si un homozygote dépisté à un stade pré-symptomatique développera ou non une forme sévère de la maladie.

## Quel bilan pratiquer lorsque le diagnostic d'hémochromatose génétique vient d'être porté ?

Les données biologiques ne constituent qu'une part des explorations qu'il convient de mettre en œuvre avant de décider des modalités thérapeutiques et de la surveillance. Le bilan lésionnel à réaliser au moment du diagnostic dépend des tissus cibles de la surcharge en fer : foie, cœur, articulations et glandes endocrines.

Le bilan biologique [8] dépend du stade auquel se trouve le patient, tel qu'il a été défini précédemment (*tableau 1*) :

- ferritine (bilan initial et suivi) ;
- CS-Tf (bilan initial et suivi des stades 0 et 1) ;
- hémogramme (stades 2, 3 et 4, ainsi que le suivi) ;
- glycémie (stades 2, 3 et 4, ainsi que le suivi s'il y avait une anomalie au bilan initial) ;
- transaminases (stades 2, 3 et 4, ainsi que le suivi s'il y avait une anomalie au bilan initial) ;
- testostérone, chez l'homme (stades 3 et 4).

Ce bilan peut être complété par les actes techniques suivants :

- échographie cardiaque (bilan initial des stades 3 et 4 avec suivi sur avis du spécialiste) ;
- échographie hépatique (bilan initial des stades 3 et 4 avec suivi si fibrose significative) ;
- ostéodensitométrie (bilan initial des stades 2, 3 et 4 en présence de cofacteurs d'ostéoporose) ;
- IRM hépatique (bilan initial des stades 2, 3 et 4 en cas de cofacteurs d'hyperferritinémie : alcool, maladies hépatiques, etc., sur avis du spécialiste en hépatologie) ;
- ponction biopsie hépatique, en cas de suspicion de cirrhose, et systématiquement si la ferritinémie dépasse 1 000  $\mu\text{g/L}$  [11]. La réalisation de cet examen est à ce jour discutée.

Les résultats de ces examens d'orientation permettent de décider s'il convient d'aller plus loin dans les investigations, en adressant éventuellement le patient chez les spécialistes correspondants.

## Comment conduire le traitement déplétif, en pratique ?

Une fois le diagnostic d'hémochromatose établi, la prise en charge thérapeutique va dépendre du stade d'évolution où se trouve le patient. En l'absence d'élévation de la ferritinémie, une surveillance sera mise en place (tous les 3 ans au stade 0 et tous les ans au stade 1). Les saignées seront débutées à partir du moment où la ferritinémie dépasse le seuil de valeurs normales (300  $\mu\text{g/L}$  chez l'homme et 200  $\mu\text{g/L}$  chez la femme) [9] c'est-à-dire à partir du stade 2 de la classification de la HAS.

Chez le sujet hémochromatosique, les saignées peuvent être effectuées dans la plupart des cas, dans des conditions pratiques assez confortables (réalisation des actes de soustraction sanguine en "milieu médical autorisé à réaliser des saignées" y compris les laboratoires de biologie médicale). L'espacement suffisant des prélèvements assure le respect du capital veineux, ce qui évite d'être confronté au problème de trouver des voies thérapeutiques alternatives. Cet acte, que ce soit en traitement d'attaque ou en traitement d'entretien, est le plus souvent de réalisation facile et suppose un suivi par le relevé d'informations pertinentes :

- rythme des soustractions ;
- volumes unitaires et cumulés de sang soustrait ;
- références de surveillance du patient (tension artérielle, concentration d'hémoglobine et contrôles de la ferritinémie).

La CNAMTS, en collaboration avec l'EFS et les associations de malades, a édité à cet effet en 2006 un carnet de suivi qui peut être remis au patient dès le début du traitement.

Les saignées doivent être effectuées selon des conditions techniques réglementaires précises (surveillance médicale du patient et gestion du sang prélevé). Ces contraintes, ainsi que la faible valeur de cotation de l'acte, contribuent à rendre les médecins et les infirmières réticents à réaliser les soustractions au domicile du patient. En revanche, il est important de noter que le sang ainsi obtenu peut être intégré à la filière du don du sang depuis 2009 selon certains critères. Cette notion est intéressante car elle peut favoriser l'orientation du patient vers un Établissement français du sang (EFS), s'il en existe dans son environnement immédiat. Lorsque les saignées sont réalisées en secteur hospitalier, public ou privé, l'acte ne peut justifier une hospitalisation de jour comme cela a été rappelé par les caisses d'assurance-maladie.

## Comment surveiller le patient traité ?

Le principal paramètre biologique pour assurer la conduite du patient saigné est la ferritinémie, dont la valeur cible, à la phase initiale du traitement (phase de déplétion), est fixée à 50  $\mu\text{g/L}$  [9]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve scientifique pour justifier cette valeur cible, il n'y a pas d'argument pour la contester. Il a été admis entre 50 et 100  $\mu\text{g/L}$  au Congrès de l'EASL à Vienne en 2011.

L'autre examen à mettre en œuvre pour la surveillance du traitement déplétif martial est l'hémogramme (seule la numération sanguine est nécessaire, la formule leucocytaire est inutile). La connaissance de la valeur de l'hémoglobine est nécessaire afin de ne pas provoquer une anémie ; sa connaissance permet donc d'adapter le rythme des saignées, l'hémoglobine devant être maintenue au-dessus de 110  $\text{g/L}$ . La mesure du coefficient de saturation de la transferrine ne présente pas d'intérêt pratique, en ce qui concerne la surveillance du traitement. L'acharnement à tenter de réduire le CS-Tf malgré une ferritinémie en dessous de la valeur cible de 50  $\mu\text{g/L}$  (et donc un stock de fer a priori normalisé) peut conduire le patient vers l'anémie. Cet examen n'a qu'une valeur diagnostique et est inutile dans la surveillance. Une étude récente a d'ailleurs montré qu'il serait aussi contre-productif, car l'abaissement de ce paramètre conduirait à une accélération de l'absorption digestive du fer [12].

Après la phase de déplétion, se pose la question de la valeur de ferritinémie à cibler. Compte tenu des limites de normalité en fonction du sexe, il peut être proposé de cibler 50 et 150  $\mu\text{g/L}$  chez l'homme et entre 50 et 100  $\mu\text{g/L}$  chez la femme. Ces niveaux empiriques proposés par les auteurs de cet article sont depuis peu retrouvés également dans la littérature internationale. La plupart des auteurs semble s'accorder à penser qu'une fois la déplétion initiale obtenue, il est inutile de maintenir les stocks de fer

du patient à la limite de la carence, mais plutôt dans des valeurs normales pour un adulte, lui permettant de répondre au mieux à la demande quotidienne liée à l'érythropoïèse et aux autres métabolismes nécessitant du fer. Ces niveaux permettraient également une meilleure tolérance des saignées dans cette phase d'entretien en diminuant l'incidence chez certains individus de manifestations fonctionnelles (vertiges, fatigue, crampes) survenant dans les 24 à 48 h après la soustraction, susceptibles de conduire le patient à interrompre son activité. Le maintien à ce même niveau peut nécessiter des rythmes de soustraction nettement différents. Ces rythmes sont déterminés individuellement selon la tolérance (par exemple tous les 2, 3 ou 6 mois selon le cas).

D'autres examens de surveillance peuvent être prescrits en fonction des résultats du bilan lésionnel initial (tests hépatiques, recherche de carcinome hépatocellulaire, dosages hormonaux, étude de la glycorégulation...). D'après la HAS, le diagnostic de nouvelles complications et la surveillance des complications déjà décelées ne présentent que très peu de particularités du fait de leur survenue dans le cadre de l'hémochromatose. Il est donc recommandé de se reporter aux recommandations en vigueur concernant le diagnostic et la surveillance de ces complications dans le cadre général et notamment à celles concernant le dépistage du carcinome hépatocellulaire [9], c'est-à-dire faire chaque 6 mois une échographie hépatique et un dosage de l'αfoetoprotéine.

### Quelle place accorder aux chélateurs du fer dans la prise en charge thérapeutique ?

Il existe des circonstances où les soustractions ne peuvent pas être réalisées. Il peut s'agir de sujets hémochromatosiques chez lesquels une autre pathologie interfère et provoque une anémie interdisant de ce fait la soustraction sanguine (association à un syndrome myélodysplasique, par exemple). Il peut s'agir aussi de situations où l'abord veineux devient difficile voire impossible.

C'est seulement dans ces conditions que doit être envisagée l'utilisation de chélateurs du fer. Le traitement par la déféroxamine (Desferal®) nécessite des perfusions nocturnes par voie sous-cutanée sur plusieurs heures, ce qui constitue une contrainte importante pour les patients. À l'heure actuelle, des deux chélateurs oraux sur le marché, c'est probablement le déférasirox (Exjade®) qui, plus que la déféripone (Ferriprox®), est préférentiellement utilisé. Des essais thérapeutiques ont montré son intérêt potentiel dans des indications spécifiques chez des patients hémochromatosiques. Ce traitement nécessite une surveillance médicale

spécialisée du fait des effets secondaires possibles. Il n'a pas encore l'AMM pour l'HG. Il n'est pas exclu que les chélateurs du fer soient prochainement remplacés par d'autres molécules assurant non pas la chélation du fer mais limitant son absorption (molécules *hepcidine-like*).

### Comment prendre en charge les autres membres de la famille ?

Même si sa réalisation est parfois difficile (dispersion, mésentente des membres de la famille), la nécessité de réaliser une enquête familiale doit être impérativement expliquée au patient qui est le seul à pouvoir légalement informer ses apparentés. Qu'il soit ou non l'initiateur de cette information et de l'enquête, le médecin traitant doit en être dûment informé et y être associé au besoin.

L'enquête familiale doit s'adresser en priorité aux frères et sœurs du patient. Compte tenu de la fréquence de la mutation C282Y (à l'état hétérozygote, « porteurs ») dans la population générale, sont également concernés les autres apparentés du 1<sup>er</sup> degré, parents et enfants majeurs du patient. Le test génétique est prescrit parallèlement au bilan martial (dosage de ferritine et coefficient de saturation de la transferrine).

Il faut noter que, selon les termes de la loi, le test génétique HFE ne peut être prescrit à un enfant mineur, sauf s'il présente lui-même des perturbations du bilan martial en faveur d'une surcharge, ce qui est exceptionnel à cet âge en l'absence de facteur associé génétique ou environnemental. Pour rassurer les parents, on peut demander à l'un des parents apparemment sain de faire le test génétique. Si la réponse est négative, les enfants ne peuvent être que normaux ou hétérozygotes.

### Conclusion

L'HG n'est pas une maladie rare, mais elle est de diagnostic difficile pour le clinicien car aucun symptôme clinique n'est spécifique, notamment au début de son évolution. Jusqu'à l'âge de 20 ans la maladie est habituellement silencieuse. C'est pourtant entre 20 et 35 ans que le diagnostic devrait être porté, les signes cliniques étant alors le plus souvent apparents ou évidents à un interrogatoire précis détectant fatigue, douleurs articulaires et recherchant les antécédents familiaux (diabète, cancer, décès précoce...). Après 40-50 ans des complications apparaissent qui font diriger le patient vers différents spécialistes (hépato-gastro-entérologue, rhumatologue, cardiologue, endocrinologue, diabétologue), les signes deviennent évidents et font plus facilement évoquer le diagnostic. Actuellement, le

dépistage systématique de la population n'étant pas recommandé par la HAS (rapport Anaes 2003 : « Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose héréditaire en France »), seule une anomalie du dosage biologique du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) et de la ferritine justifie la recherche de la mutation du gène *HFE* et permet d'affirmer le diagnostic. Le diagnostic précoce entre 20 et 30 ans et le traitement par saignées dès que la ferritinémie est supérieure aux valeurs normales donnent alors au patient une espérance de vie normale. Seul le dépistage systématique permettrait de faire disparaître cette maladie génétique et éviterait des complications graves (douleurs incontrôlables, cancers, décès prématurés dont le nombre est estimé à 2 000 par an).

**Conflits d'intérêts :** aucun.

## Références

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, *et al.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 399-408.
2. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. HLA and "non-immunological" disease : idiopathic haemochromatosis. *Lancet* 1976 ; 2 : 973-4.
3. Jouanolle AM, Fergelot P, Gandon G, Yaouanq J, Le Gall JY, David V. A candidate gene for hemochromatosis : frequency of the C282Y and H63D mutations. *Hum Genet* 1997 ; 5-6 : 544-7.
4. Aguilar-Martinez P, Picot MC, Becker F, Boulot P, Montoya F, Mares P, *et al.* Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France. *Br J Haematol* 2001 ; 114 : 914-6.
5. Rhodes DA, Raha-Chowdhury R, Cox TM, Trowsdale J. Homozygosity for the predominant Cys282Tyr mutation and absence of disease expression in hereditary haemochromatosis. *J Med Genet* 1997 ; 34 : 761-4.
6. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G-> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002 ; 35 : 211-8.
7. Wolfe F, Smythe HA, Yumus MB. The American College of Rheumatology 1990, criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 169-72.
8. Haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) - Hémochromatose liée au gène HFE (type 1) - Listes des actes et prestations - Actualisation mars 2010.
9. Haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) - Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) - Argumentaire juillet 2005.
10. Coppin H, Bensaid M, Fruchon S, Borot N, Blanché H, Roth MP. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene : case control study of 492 French centenarians. *Brit Med J* 2003 ; 327 : 132-3.
11. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, *et al.* Non invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 929-36.
12. Girelli D, Trombini P, Busti F, Camprostrini N, Sandri M, Pelucchi S, *et al.* A time course of hepcidin response to iron challenge in patients with HFE and TFR2 hemochromatosis. *Haematologica* 2011 ; 96 : 500-06.