

HÉMOCHROMATOSE

L'hémochromatose (HFE) de type 1 est une maladie génétique due à une absorption intestinale excessive de fer avec pour conséquence le dépôt de fer (contenant des radicaux libres) au niveau de différents organes (foie, cœur, peau, pancréas). Elle est la maladie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux. Elle est rare en Afrique et en Asie. Sa transmission est autosomale récessive.

Dans nos régions, sa fréquence à l'état homozygote est de l'ordre de 1/300 et la fréquence du portage à l'état hétérozygote est de 1/10. Le degré d'expression clinique de cette anomalie est variable. La pénétrance chez les homozygotes C282Y est de 35 à 50%.

[Les premiers symptômes biologiques apparaissent généralement vers 25 / 30 ans.](#)

La maladie est souvent découverte vers 50 ans, après plusieurs années d'accumulation silencieuse de fer.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont : fatigue générale, arthralgies, mélanodermie, hépatomégalie, diabète, insuffisance gonadique, cardiomyopathie.

Dépistage biologique aisé: Augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (stade 1), puis élévation de la ferritine (stade 2).

Il est conseillé de faire au moins une fois dans sa vie, entre 25 et 35 ans, une prise de sang avec détermination du coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine. Il faut rechercher une hémochromatose en cas de diabète sucré, de cardiomyopathie, de fatigue, d'ennuis sexuels, d'état dépressif, d'anomalies inexplicables du bilan hépatique.

DD en cas d'élévation du coefficient de saturation de la transferrine:

Coefficient saturation de la transferrine (CST): Normal 15 à 45%, un taux normal (< 45%) permet d'écarter une hémochromatose HFE de type 1, sous réserve qu'il n'existe pas de syndrome inflammatoire associé (CRP normale) ou d'hémolyse (haptoglobine normale).

- Homozygotes C282Y : CST souvent très élevé (> 80%)
- Hétérozygotes C282Y et H63D (ferritine et CST modérément élevés)

Un CST > 60% évoque une hémochromatose génétique, mais il n'est pas spécifique. L'élévation du CST témoigne d'une surcharge en fer, cette surcharge peut être due à :

- Une cytolyse hépatique
- Une cytolyse musculaire
- Ethylisme (l'alcool induit une synthèse de ferritine indépendante des éventuelles perturbations hépatiques).
- Dysérythropoïèse avec transfusions répétées (bêta-thalassémies par exemple).

[Une recherche génétique est recommandée lorsque le CST est élevé \(sauf éthylisme, transaminases élevées, CPK élevé, transfusions répétées\)](#)

Dans les cas douteux, l'IRM avec mesure de la charge hépatique en fer est utile.

[Le dépistage génétique systématique n'est pas conseillé](#), un patient sur 300 est positif, mais le taux de pénétrance chez les patients porteurs d'une mutation est assez faible (35 à 50%). Les premières manifestations sont tardives, vers 30 ans. Le dépistage génétique est onéreux, et les réactions des individus sont très variables (indifférence ou panique).

Le diagnostic génétique de l'hémochromatose repose sur une recherche d'une mutation du gène HFE du chromosome 6 par biologie moléculaire. La mutation la plus fréquente est C282Y à l'état homozygote (85%). On peut également observer une mutation H63D à l'état homozygote (3%). Les patients hétérozygotes ne sont pas atteints sauf lorsque les mutations H63D et C282Y sont associées (8%).

Il existe d'autres causes génétiques d'hémochromatose (beaucoup plus rares). A rechercher uniquement si le tableau clinique évocateur et le gène HFE normal.

- Hémochromatose juvénile de type 2A (mutation du gène HVJ) ou de type 2B (mutation du gène HAMP)
- Hémochromatose de type 3, mutations du gène récepteur de la transferrine de type 2
- Hémochromatose de type 4, mutation en ferroportine, relativement fréquente chez sujets de race noire, expression clinique modérée et de survenue tardive, surcharge en fer macrophagique, IRM surcharge en fer splénique (gène SLC40A1).

Le degré de surcharge en fer est déterminé sur base de la mesure de la charge en fer via IRM et de la ferritine.

Le dosage de la ferritine permet de :

- Quantifier la surcharge en fer, ferritine bien corrélée avec IRM (mesure de la concentration hépatique en fer).
- Evaluation pronostique, > 1000 ug/l = seuil critique toxicité viscérale
- Valeur décisionnelle thérapeutique
- Suivi de l'efficacité du traitement, objectif : obtention puis maintien d'un taux < 50ug/L

L'hepcidine est un peptide produit par le foie. Il constitue le régulateur central du fer dans l'organisme. Son mécanisme d'action a été décrypté en 2005. Elle contrôle l'absorption du fer au niveau intestinal et la réutilisation du fer via le système réticulo-endothélial. L'hepcidine agit en se liant à la ferroportine (exporteur du fer au niveau des entérocytes et des macrophages). Elle induit ainsi l'internalisation et la dégradation de la ferroportine. Chez le sujet normal, l'hepcidine est diminuée en cas de besoin accru en fer (anémie, hypoxie). Elle est sécrétée en cas d'inflammation ou d'excès de fer. Il est aujourd'hui bien démontré qu'un certain nombre de pathologies sont directement associées à une dérégulation de la production d'hepcidine. Les maladies de surcharge en fer sont associées à un défaut d'hepcidine. Les anémies de l'inflammation sont liées à une production excessive d'hepcidine.

L'hepcidine apparaît aujourd'hui comme le déterminant commun des hémochromatoses génétiques. Ses perspectives diagnostiques et thérapeutiques sont très importantes. Les techniques de dosages sont peu standardisées et ne sont pas encore utilisées en routine.

**Rédaction : Dr Edmond Renard
Médecin biologiste**