

# MEMOBIO : hémochromatose HFE-1

## Définition

L'hémochromatose génétique liée au gène *HFE-1* est la maladie génétique à transmission récessive la fréquente en Europe du nord. Cette affection est caractérisée par une dérégulation de l'absorption du fer au niveau de l'intestin grêle conduisant à une surcharge en fer dans tous les tissus de l'organisme et en particulier dans le foie, le pancréas, la rate, le cœur, les articulations et certaines glandes endocrines.

## Epidémiologie

Environ 10% de la population nord Européenne est hétérozygote pour une des deux mutations principales dans le gène HFE et 0,3 à 0,5% est homozygote ou hétérozygote composite. Une mutation hétérozygote peut être associée à des anomalies métaboliques mineures. Cependant, la pénétrance de cette maladie est incomplète et l'expressivité est variable en cas d'homozygotie ou hétérozygotie composite.

## Signes cliniques

Les manifestations cliniques débutent généralement chez l'homme vers 30-40 ans chez l'homme et plus tardivement chez la femme. Les signes cliniques débutent par une asthénie chronique et des arthralgies. Les signes tardifs associent une mélanodermie, une hépatomégalie, une cardiomyopathie, un diabète et un hypogonadisme.

## Prescription de l'analyse et prélèvement

Lors du prélèvement, le patient doit obligatoirement apporter une ordonnance et une attestation de consultation de conseil génétique signées par le médecin prescripteur ainsi qu'un consentement éclairé du patient à la réalisation d'examen des caractéristiques génétiques signé par le patient (décret n°2008-321 du 4 avril 2008).

## Le gène

Le gène *HFE-1* est situé sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3). Il est constitué de 7 exons et la protéine HFE traduite présente de fortes similitudes avec les protéines du complexe HLA de classe 1. Deux mutations ponctuelles situées au niveau des exons 2 et 4 et responsables d'une perte ou d'une diminution de l'activité de la protéine HFE ont été initialement décrites :

- Une mutation majeure retrouve à l'état homozygote chez plus de 90 % des patients atteints d'hémochromatose. Il s'agit de la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 (mutation C282Y).

- Une mutation mineure correspondant à une substitution d'une histidine par un acide aspartique sur le codon 63 (mutation H63D). Cette mutation est retrouvée à l'état hétérozygote associée à la mutation C282Y hétérozygote (hétérozygote composite) chez un certain nombre de sujets atteints d'hémochromatose. Cette mutation a encore un rôle discuté et serait responsable de formes modérées d'hémochromatose.

En plus des mutations C282Y et H63D, il en existe deux autres plus rares aussi associées au développement de l'hémochromatose. Elles correspondent à une substitution d'une sérine par une cystéine en position 65 (mutation S65C) qui diminue l'activité de la protéine et une mutation E168X entraînant un arrêt précoce de la synthèse de la protéine.

# MEMOBIO : L'hémochromatose HFE-1

## Stratégie diagnostique et dépistage

Devant toute suspicion d'hémochromatose, un bilan martial doit être entrepris associant un dosage de la ferritine et une mesure du coefficient de saturation de la transferrine (CS). **En cas de CS > 45%, une recherche de mutation du gène HFE-1 doit être réalisée.**

En cas de **sujet apparenté au premier degré** à un patient homozygote C282Y ou hétérozygote composite C282Y/H63D, une recherche de mutation du gène HFE-1 peut être proposée. Pour les parents du cas index, seul un bilan martial perturbé permet la réalisation des analyses génétiques. Pour la fratrie et les enfants majeurs, un bilan martial et une analyse génétique peuvent être prescrits d'emblée.

## Prise en charge

Seule la recherche de mutation C282Y est prise en charge par les caisses d'assurance maladie (Cs de la transferrine > 45% ou dans le cadre d'une enquête familiale).

Les recherches mutation H63D, S65C et E168X sont hors nomenclature avec un reste à charge de 61€.

| Interprétation                    | Asymptomatique   | Symptomatique  |
|-----------------------------------|--|--|
| Homozygote C282Y/C282Y            | Hémochromatose asymptomatique (pénétrance incomplète). Un suivi annuel du bilan martial est indiqué. | Hémochromatose génétique affirmée. Un dépistage familial peut être proposé.  |
| Hétérozygote composite C282Y/H63D | Hémochromatose asymptomatique. Un suivi annuel du bilan martial est indiqué.                         | Le diagnostic d'hémochromatose génétique sera affirmé après avoir exclu toute autre cause de surcharge en fer. Un dépistage familial peut être proposé. Forme modérée  |
| Hétérozygote C282Y                | Signification clinique indéterminée ou présence de troubles métaboliques mineurs                     | Le lien entre ces mutations et l'hémochromatose génétique n'est pas clairement établi. La recherche des autres causes possibles de surcharge en fer est indispensable. |
| Homozygote H63D/H63D              |  |  |
| Hétérozygote C282Y/S65C           |  |  |
| Hétérozygote C282Y/E168X          |  |  |
| Absence de mutation identifiée    | Sujet sain   | Absence d'hémochromatose liée au gène HFE. La recherche des autres causes possibles de surcharge en fer est indispensable.   |

## Traitement de l'hémochromatose liée au gène HFE-1

Le traitement repose sur la déplétion de la surcharge en fer dès que la ferritine est > 300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme. Il associe des règles hygiéno-diététiques excluant l'alcool et les aliments ou médicaments riches en fer ainsi que des phlébotomies, avec pour cible une ferritine < 50 µg/L. (HAS avril 2006)