

# Hémochromatoses,

## Des réponses pour comprendre...

Les hémochromatoses sont des maladies génétiques, entraînant une surcharge en fer progressive pouvant causer des lésions graves à de nombreux organes. L'hémochromatose HFE, la plus fréquente en France, est une maladie autosomique récessive. Son dépistage précoce par une simple prise de sang permet de mettre en route le traitement par saignées, qui prévient l'aggravation de la maladie.

### Le métabolisme du fer

Le fer est essentiel en raison de sa capacité d'oxydo-réduction ( $Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+}$ ), qui intervient dans le transport de l'oxygène par les globules rouges et des activités enzymatiques. L'organisme contient 3 à 4 g de fer, en majorité dans l'hémoglobine. L'absorption du fer est faible (1mg sur les 20 du fer alimentaire), dans la partie proximale de l'intestin (duodénum). Il est ensuite libéré dans le secteur plasmatique, où il se lie à la transferrine. Il est ensuite distribué à l'ensemble des cellules, où il est stocké lié à la ferritine. L'essentiel du fer est en fait récupéré à partir de la dégradation de l'hémoglobine, suite au recyclage des globules rouges par les macrophages (rate...). Les mécanismes de régulation agissent uniquement sur l'absorption du fer, son excrétion faible étant liée aux pertes physiologiques intestinales ou à la menstruation. Le rôle principal est joué par l'hepcidine, produite par le foie, qui diminue le fer disponible en bloquant la ferroportine « la porte du fer », présente au niveau de la membrane cellulaire (1). Cela empêche à la fois l'export du fer des entérocytes et aussi des macrophages.

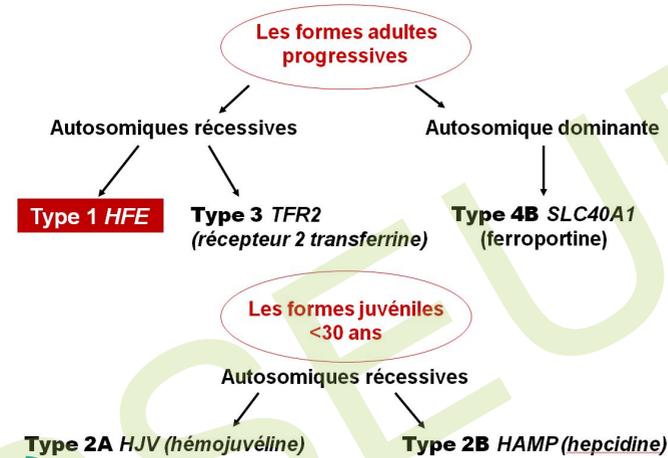
Une surcharge en fer peut être évoquée, soit en raison de manifestations cliniques en rapport avec l'atteinte d'un organe, soit dans le cadre d'une pathologie responsable. La ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) sont les meilleurs marqueurs. Un  $CST < 45\%$  élimine une surcharge en fer liée à l'hémochromatose génétique. Un  $CST > 45\%$ , doit être contrôlé et couplé au dosage de la ferritine. La ferritinémie est proportionnelle au stock de fer et permet donc de quantifier la surcharge (valeurs normales : femme  $< 200 \mu g/l$ , homme  $< 300 \mu g/l$ ). Cependant, l'hyperferritinémie a de nombreuses causes, à évaluer suivant le contexte en recherchant les facteurs confondants : inflammation chronique, (augmentation de la synthèse), destruction cellulaire hépatique ou musculaire (libération de la ferritine dans le sang), hépato-sidérose métabolique compliquant le syndrome métabolique (cause la plus fréquente de surcharge en fer acquise)... (2).

### Pour aller plus loin...

- Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) : prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1), juillet 2005 : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche\\_de\\_synth\\_350se\\_hfe-1\\_finale.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf)
- Site INSERM information en santé sur l'hémochromatose génétique : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hemochromatose-genetique>
- Site de l'Association Hémochromatose France (AHF) : <https://www.hemochromatose.fr/>

## La génétique des hémochromatoses

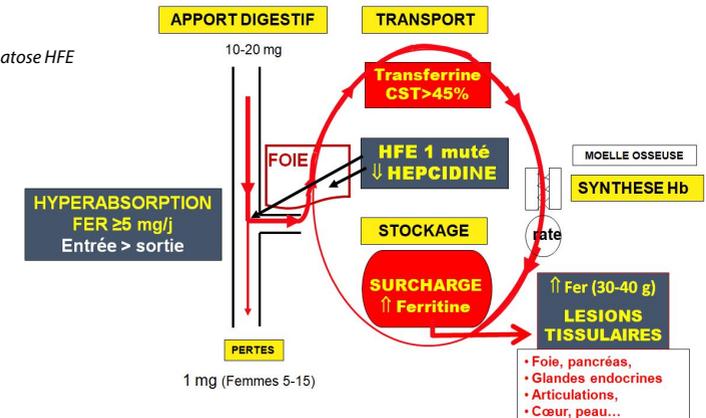
Figure 1 : Hémochromatoses génétiques



### Une surcharge en fer peut être évoquée...

L'hémochromatose HFE représente plus de 90% des cas en France. Elle est principalement due à la mutation de type 1a : C282Y (remplacement en position 282 d'une cytosine par une tyrosine) du gène HFE situé sur le chromosome 6. Elle est trouvée à l'état homozygote chez 95% des malades, c'est-à-dire que cette mutation est présente en deux copies chez les porteurs de la maladie, une héritée du père, l'autre de la mère. En France, la prévalence de l'homozygotie C282Y est de 1/200 à 1/300 avec un gradient décroissant du nord au sud, soit environ 200 000 à 300 000 personnes atteintes. La pénétrance est incomplète, c'est-à-dire que seule une partie des patients homozygotes (5 à 30%) va développer une surcharge en fer significative (figure 2). L'hétérozygotie C282Y est présente dans 5 à 10% des cas, sans entrainer de surcharge en fer importante en l'absence de cofacteurs favorisants : apports de fer alimentaire, consommation d'alcool et surpoids aggravant les lésions hépatiques, autres causes de surcharge en fer. Les 2 autres mutations HFE (H63D et S65C), sont sans conséquence, sauf en cas d'hétérozygotie composite (type 1b : C282Y/H63D) avec un rôle important des cofacteurs (1).

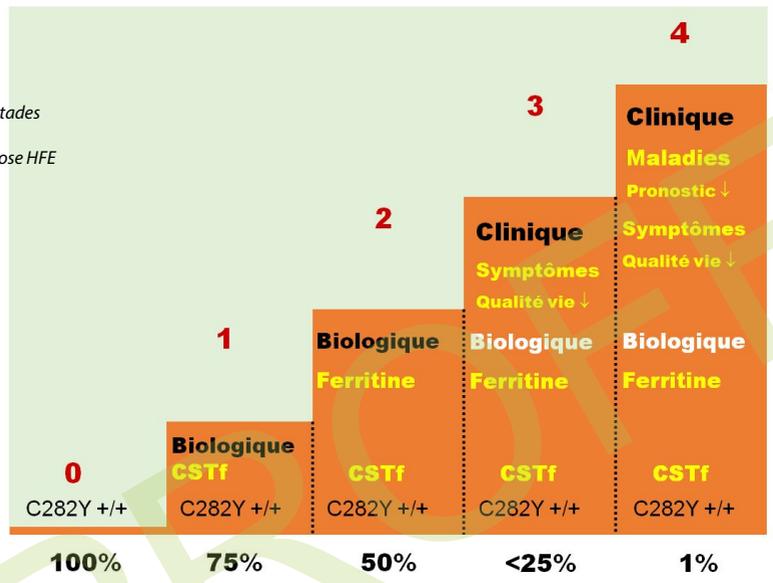
Figure 2 : Hémochromatose HFE et métabolisme du fer



**Le diagnostic de l'hémochromatose HFE**

L'hémochromatose évolue en 4 phases de gravité croissante (figure 3) correspondant aux 5 stades définis par la HAS : 1ère phase totalement asymptomatique (stade 0) ; 2ème phase uniquement biologique avec apparition de l'élévation du CST (stade 1) reflétant l'hyperabsorption intestinale du fer puis, conjointement, l'élévation de la ferritinémie reflète de la surcharge (stade 2) ; 3ème phase clinique avec apparition vers l'âge de 30 ans des premiers symptômes (stade 3) : fatigue anormale, arthralgies et baisse de la libido ; 4ème phase d'apparition vers 40 à 60 ans (retardée chez les femmes en raison des règles et des grossesses) des lésions viscérales (stade 4) en cas de surcharge majeure (ferritinémie > 1000 µg/l). Dans 85% des cas le diagnostic est trop tardif, justifiant le dosage du CST en cas de signes évocateurs (3).

Figure 3 : Les 5 stades d'évolution de l'hémochromatose HFE



Références  
 1. VanWagner LB & Green RM. Elevated serum ferritin. JAMA. 2014; 312(7): 743-44.  
 2. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. Lancet 2016; 388: 706-16.  
 3. Michel H, de Korwin JD, Seifer D, Vivre avec... une hémochromatose. Rev Prat 2017; 6: 645-6.  
 4. Bacon BR et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54: 328-43.

**Le traitement de l'hémochromatose** repose sur les soustractions sanguines (saignées) (1, 4). La compensation des pertes sanguines par la production de globules rouges, va puiser dans les réserves de fer, éliminant ainsi progressivement la surcharge. On commence par des saignées hebdomadaires, pour normaliser les stocks de fer en suivant la diminution de la ferritinémie. On poursuit par un traitement d'entretien en espaçant les saignées pour maintenir la ferritinémie à 50 µg/l. Les chélateurs du fer (déféroxamine par voie veineuse et défériprone par voie orale) sont une alternative aux saignées, uniquement en cas d'anémie, en raison de leur mauvaise tolérance. Un régime pauvre en fer est inutile, éviter la prise de vitamine C qui augmente l'absorption du fer, limiter la consommation d'alcool (toxicité hépatique de l'alcool ajoutée à celle du fer). Les complications éventuelles de l'hémochromatose seront prises en charge. La survie des malades atteints d'hémochromatose génétique rejoint celle de la population générale, lorsque la désaturation en fer est obtenue avant le stade de cirrhose.

**Hémochromatoses**

L'atteinte des organes est variable selon les sujets (figure 4) : la peau, les os, les articulations, le foie avec un risque de développement d'une cirrhose (plus élevé si alcool, hépatite C ou syndrome métabolique) et d'un cancer du foie, les glandes endocrines principalement les testicules et les ovaires, le cœur, le pancréas. A l'exception de l'atteinte articulaire inflammatoire qui régresse rarement après les saignées, les manifestations extrahépatiques sont d'autant plus fréquentes que la surcharge e fer augmente.

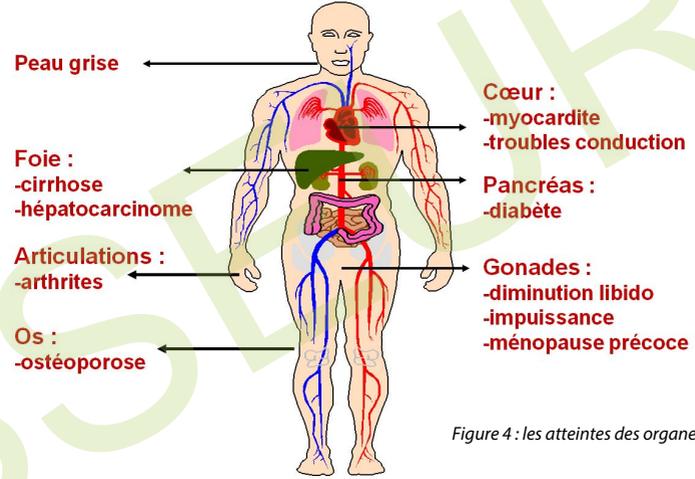


Figure 4 : les atteintes des organes

**Le bilan** dépend du stade d'évolution. En l'absence de signes cliniques et d'hyperferritinémie, avec ou sans élévation du CST à plus de 45% (stades 0 et 1), surveillance régulière avec dosage du CSTf et de la ferritinémie. Aux stades 2, 3 et 4, rechercher une atteinte des organes : pancréatique (glycémie à jeun), hépatique (transaminases, échographie, IRM qui permet aussi l'estimation de la concentration hépatique en fer, ± biopsie hépatique), cardiaque (échographie), gonadique (dosage testostérone chez l'homme), osseuse (ostéodensitométrie, articulaire (imagerie).

**La recherche de la mutation C282Y** est à envisager à **titre individuel** en cas de CST > 45%, après exclusion des autres causes (inflammation, insuffisance hépatique...), devant des signes cliniques, ou une hyperferritinémie, ou des signes d'appel d'atteinte des organes suggérant une hémochromatose (3). **A titre familial**, un dépistage est recommandé après diagnostic d'hémochromatose chez un membre de la famille. Il est proposé au patient d'informer ses apparentés (enfants de plus de 18 ans, frères et sœurs, parents si dépistage bénéfique en termes de prévention et de prise en charge) de l'intérêt de faire doser le CST, la ferritinémie et rechercher la mutation C282Y du gène HFE (3, 4).

**Contributeurs :**  
 - Jean-Dominique de Korwin, praticien hospitalier au CHRU de Nancy et professeur de médecine interne à l'Université de Lorraine.  
 - Daniel Seifer, médecin, Association Hémochromatose France.  
 - Henri Michel, président, Association Hémochromatose France.

Mieux connaître les hémochromatoses

- Quels sont les mécanismes de la surcharge en fer ?
- Quelles sont les mutations génétiques responsables ?
- Comment faire le diagnostic et la prise en charge de l'hémochromatose

**CONNAISSANCES**  
 hémochromatoses  
 régulation du fer

Pratiquer une démarche scientifique

- Trier des données en fonction d'un questionnement
- Savoir argumenter
- Organiser des informations en vue d'une démonstration

- Sociales et civiques**
- Renseigner les autres sur les hémochromatoses
  - Etre conscient de la nécessité de suivre des règles générales en lien avec la santé de tous.

**MOTS CLÉS**  
 hémochromatose .  
 métabolisme . fer .  
 génétique . dépistage