

HEMOCHROMATOSE

SURCHARGES EN **F**ER

16/10/2002

Dr D Capron

Historique

- **1865. Trousseau : Première description**
Association cirrhose, diabète, mélanodermie
- **1889. Von-Recklinghausen : propose le terme d'hémochromatose**
- **1935. Sheldon : nature héréditaire suggérée**
- **1975. Simon : maladie génétique à transmission autosomale récessive liée au bras court du chromosome 6**

Avant 1996

- **Maladie considérée comme plutôt rare**
- **Diagnostiquée le plus souvent au stade des complications: cirrhose, diabète, troubles cardiaques...**
- **Diagnostic reposant sur le PBH**
- **Enquête familiale difficile**

1996: la révolution

- **Feder et coll : Mise en évidence du gène de l'hémochromatose génétique (gène HFE)**
 - mutation C282Y
 - mutation H63D

- **Nombreuses études**
 - amélioration de la connaissance du métabolisme du fer
 - autres causes de surcharge en fer
 - stratégies non définies

Rôle de la protéine HFE

Métabolisme du fer (1)

A l'état normal

- **Stock de fer: 4g (circuit fermé- érythropoïèse)**
- **Maintenu constant par équilibre entre absorption duodénale (1 à 2 mg/j) et élimination (1à 2 mg/j)**
- **Apport alimentaire 20 mg/j environ**
- **La régulation se fait au niveau de l'absorption**

Rôle de la protéine HFE

Métabolisme du fer (2)

A l'état normal

- Dans les entérocytes, l'association de la protéine HFE au récepteur de la transferrine diminue l'affinité de celui-ci et donc l'entrée de fer-transferrine dans la cellule
- Pour exprimer cette action, la protéine HFE doit être associée à la beta-2 microglobuline par un pont disulfure

Rôle de la protéine HFE

Métabolisme du fer (3)

- L'absorption du fer par les entérocytes est régulée par des signaux envoyés par l'organisme en fonction du niveau des réserves tissulaires en fer ou de l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse
- Un de ces signaux est l'hepcidine (protéine de synthèse hépatique dont l'expression est activée en cas de surcharge en fer)

Rôle de la protéine HFE

Métabolisme du fer (4)

Mutation C282Y :

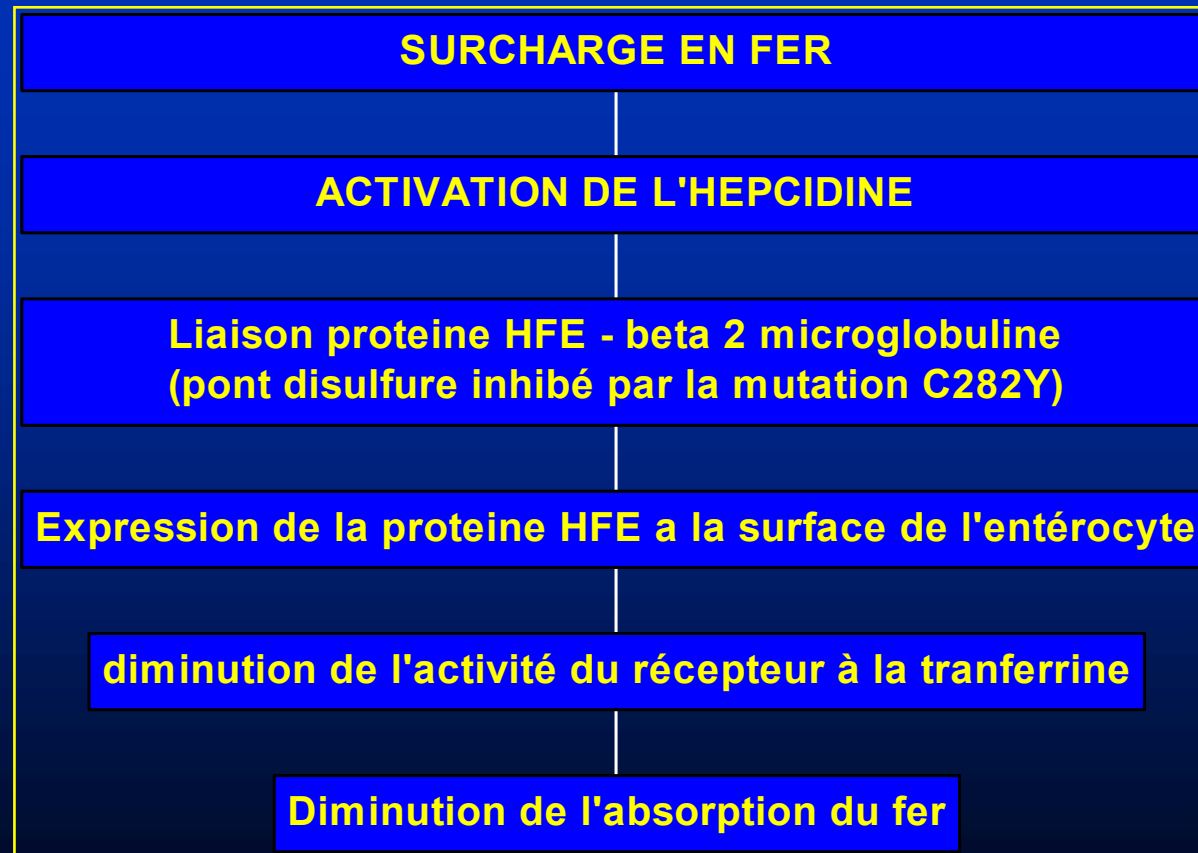
cette mutation empêche la formation du pont disulfure et donc la liaison de la protéine HFE avec la beta 2 microglobuline

- **La protéine HFE ne joue plus son rôle inhibiteur sur l'absorption du fer**
- **Hyperabsorption et accumulation de fer**
- **Augmentation de synthèse de la ferritine**

Mutation H63D?

Rôle de la protéine HFE

Métabolisme du fer (5)



Les surcharges en fer

- **Polytransfusés, anémies hémolytiques, duysérythropoïèses...**
- **Hémochromatose génétique**
- **Hépatosidérose dysmétabolique**
- **aceruleoplasminémie héréditaire**
- **Syndrome hyperferritinémie-cataracte**

Hémochromatose génétique

Mutation C282Y

- **Homozygotie: 3 à 5 pour 1000 en Europe**

Gradient décroissant nord-sud

- **Hétérozygotie 10%**

- **Mutation H63D très fréquente. Rôle?**
- **Combinaison : hétérozygotie composite**

Histoire des mutations C282Y

- Population initiale: CC
- 1 mutation Y → chromosomes C et Y
- Transmission à la descendance:
 - $(C+Y) \times (C+C) = 2 CC + 2 CY$
- Rencontre de deux CY → descendance
 - $(C+Y) \times (C+Y) = CC + 2CY + YY$
- 3 statuts: CC, CY, YY pour C282Y

Histoire des mutations H63D

- Population initiale: HH
- 1 mutation $D \rightarrow$ chromosomes H et D
- Transmission à la descendance:
 - $(H + D) \times (H + H) = 2 HH + 2 HD$
- Rencontre de deux HD \rightarrow descendance
 - $(H + D) \times (H + D) = HH + 2HD + DD$
- 3 statuts: HH, HD, DD pour H63D

Histoire des mutations C282Y et H63D

- Rencontre des deux populations
- Chromosomes

C	C	Y
H	D	H

Il n'existe pas de chromosome porteur des 2 mutations
(origines différentes)

- Génotypes possibles

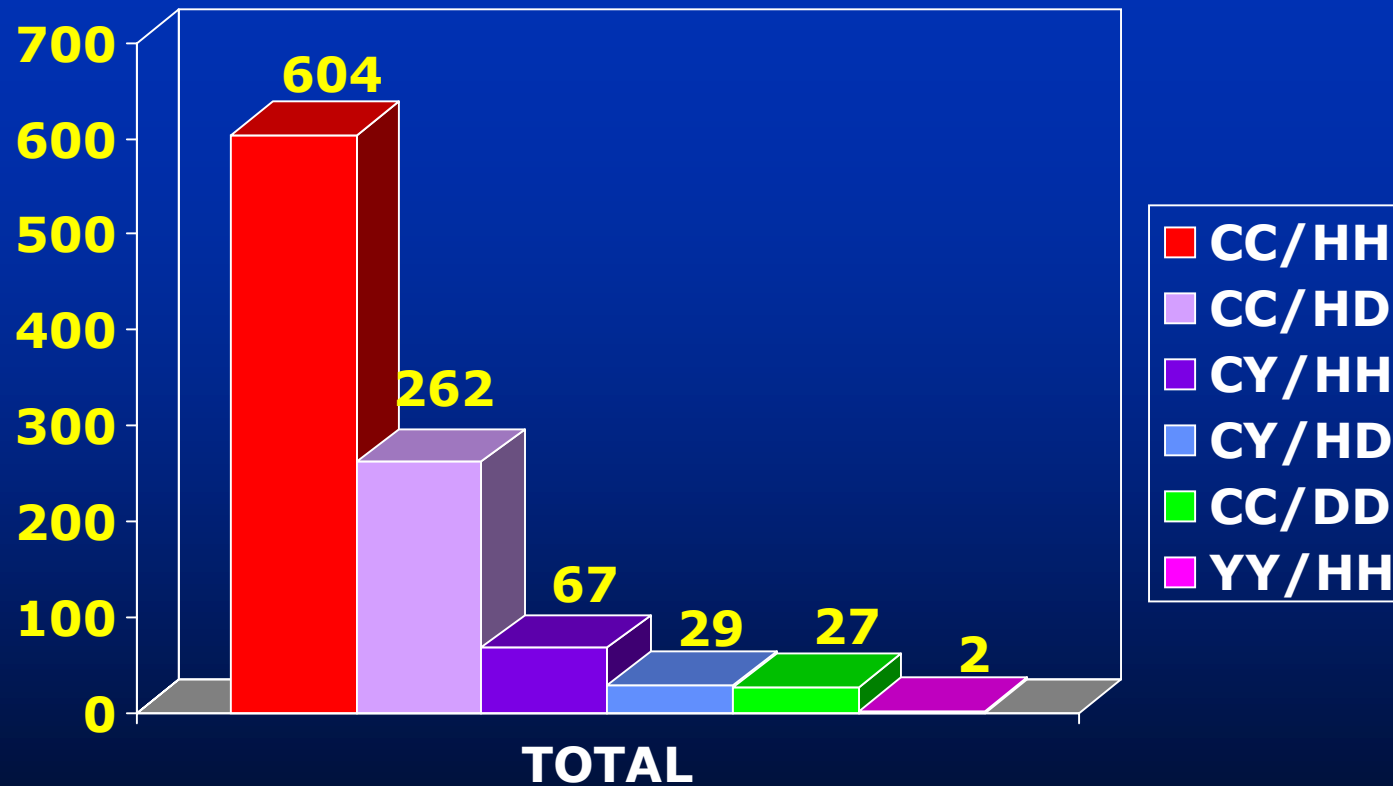
C/C	C/C	C/Y	C/C	C/Y	Y/Y
H/H	H/D	H/H	D/D	D/H	H/H

Histoire des mutations C282Y et H63D

- **CC/HH** : normal
- **YY/HH** : génotype d'hémochromatose homozygote
- **CC/HD, CY/HH** : hétérozygoties simples
- **CC/DD** : homozygotie H63D ?
- **CY/DH** : hétérozygotie composite?

Hémochromatose génétique

Étude locale



Hémochromatose génétique

Expression phénotypique

- **Formes pleinement exprimées (à ne plus voir)**
 - **Atteinte hépatique : cytolyse chronique, cirrhose, risque de CHC**
 - **Diabète**
 - **Hypogonadisme**
 - **Atteintes articulaires**
 - **Atteinte cardiaque**
 - **Signes cutanés et unguéaux**
 - **Asthénie**

Hémochromatose génétique

Formes de diagnostic précoce

- **Asthénie isolée**
- **Arthropathie ou ostéoporose inexplicquée**
- **Cytolyse modérée**
- **Découverte fortuite**
- **Enquête familiale**

Hémochromatose génétique

Histoire naturelle

- **Accumulation progressive de fer dans l'organisme**
- **Phase latente clinique et biologique**
- **Phase biologique: augmentation de la saturation de la transferrine, puis hyperferritinémie (de la 2ème à la 5ème décennie)**
- **Phase clinique**

Hémochromatose génétique

Histoire naturelle. Pronostic

- **Diminution de la survie uniquement si cirrhose ou diabète au moment du diagnostic**
- **Causes de décès: complication de la cirrhose,CHC,cardiomyopathie, décompensation du diabète)**

Hémochromatose génétique

Évolution sous traitement

- **Espérance de vie identique à celle de la population générale chez les malades diagnostiqués et traités au stade pré-cirrhotique**
- **Pronostic fonctionnel :**
 - **Bonne réponse habituelle de l'asthénie et de la mélanodermie**
 - **Mauvaise réponse pour le diabète, les manifestations sexuelles, les arthropathies**
 - **En cas de cirrhose, la risque de CHC persiste même sous traitement efficace**

Hémochromatose génétique

Intérêt du dépistage

- **Maladie fréquente**
- **Potentiellement grave**
- **Longue phase latente**
- **Test de dépistage simple et fiable**
- **Traitement simple et efficace s'il est administré précocement**

Hémochromatose génétique

Modalités du dépistage

- **Le plus précoce possible**
- **Systematique**
 - **Adulte: comment?**
 - **Situation théoriquement idéale: nouveau né**
 - **Problème éthique, vécu de la « tare génétique », hyperprotection, maladie à expression tardive**
 - **Evaluation coût /bénéfice**
- **Dépistage ciblé: sur quels critères?**

Hémochromatose génétique

Dépistage ciblé

- **Stratégie discutée**
- **Meilleurs critères**
 - **Saturation de la transferrine**
 - >45% chez l'homme
 - >40% chez la femme
- **Méthode: test génétique de l'hémochromatose**
 - **Mutation C282Y**
 - **Mutation H63D utile**
- **Problème de remboursement**

Hémochromatose génétique

Place des autres examens

- **Ferritinémie : en l'absence d'autre cause d'élévation (syndrome inflammatoire, alcool, hépatopathie chronique d'autre nature, hépatosidérose dysmétabolique, acéruéléoplasminémie héréditaire, syndrome hyperferritinémie cataracte) elle reflète l'importance de la surcharge en fer et le risque de lésions viscérales, en particulier hépatiques**
- **>1000ng/ml: risque de cirrhose**

Hémochromatose génétique

Place des autres examens

➤ Ponction biopsie hépatique

- n'a plus d'intérêt diagnostique
- Intérêt uniquement diagnostique: recherche d'une cirrhose (dépistage CHC)
- Permet le dosage de la concentration hépatique en fer

➤ IRM

Hémochromatose génétique

Stratégie actuelle

- **Penser à la surcharge en fer**
- **Saturation transferrine: si >40%F, 45% H**
- **Test génétique: si homozygote YY**
- **Evaluer la surcharge en fer**
 - **Ferritine <1000 IRM**
 - **Ferritine >1000 PBH (risque de cirrhose)**
- **Faire l'enquête familiale**
- **Traiter si nécessaire**

Hémochromatose génétique

Enquête familiale

- **Premier dépisté=proband**
- **C'est au probant de prévenir les membres de sa famille (il n'est pas obligé)**
- **Dépister les parents du premier degré**
- **Frère et sœurs 1/4**
- **Parents: (CY/CY, CY/YY, YY/YY)**
- **Enfants (selon âge)**

Hémochromatose génétique

Enquête familiale

- L'enquête familiale n'est indiquée que pour les probants homozygotes YY
- Test génétique (consentement écrit)
- Phénotype: saturation transferrine, ferritine
- Traitement des patients ayant une surcharge
- Surveillance des homozygotes sans surcharge (jeunes)
- Effet boule de neige à partir de chaque nouvel homozygote YY dépisté

Hémochromatose génétique

Traitement curatif

- **Mesures diététiques: régime pauvre en fer inutile. Conseiller un régime pauvre en boissons alcoolisées**
- **Phlébotomies: infirmière à domicile (pb du traitement des déchets), cabinet médical, milieu hospitalier**
 - **Décubitus dorsal. Poche à sang sur le sol**
 - **Faire boire un volume équivalent à la soustraction sanguine**

Hémochromatose génétique

Traitement curatif

Phase de déplétion ou traitement d'attaque

- **But: ramener le stock de fer dans les limites normales (ferritine <50µg/L, Sat<20%)**
- **Rythme : 400 à 500mL/semaine**
 - **Sujet âgé ou antécédents cardiovasculaires
250 mL /15 jours puis toutes les semaines en cas de bonne tolérance**
 - **Surcharge faible: 400mL/15 jours**

Hémochromatose génétique

Traitement curatif

Phase de déplétion ou traitement d'attaque

- **Durée : quelques mois à 2 ou 3 ans selon l'excès de fer**
- **Surveillance :**
- **NF mensuelle (ne pas dépasser une chute de 2g de l'Hb)**
- **Ferritine trimestrielle si >1000 au départ**
- **Saturation quand la ferritine approche de la normale**

Hémochromatose génétique

Traitement curatif

- **Traitement d'entretien**
- **But: maintenir les chiffres obtenus à la fin du traitement d'attaque**
- **Pratique: phlébotomies de 400 à 500 mL espacées de 1 à 3 mois**

Hémochromatose génétique

Résultats du traitement

- **Amélioration rapide de l'asthénie et la mélanodermie, la cardiopathie**
- **Disparition de l'hépatomégalie en l'absence de cirrhose. Normalisation biologique**
- **En cas de cirrhose, risque de CHC persistant (surveillance échographie et alpha foeto-protéine)**
- **Diabète, arthralgies, insuffisance gonadique: mauvaise réponse**

Hépatosidérose dysmétabolique

- **Surcharge hépatique en fer en règle modérée (100µmol/g N<36)**
- **Existence d'un ou plusieurs éléments du syndrome d'insulino résistance**
 - **Surpoids (IMC>25) à répartition androïde**
 - **HTA (syst>160 et/ou diast>90)**
 - **Diabète de type 2**
 - **Dyslipidémie**
 - **Absence de cause génétique ou d'intox alcoolique chronique**

Hépatosidérose dysmétabolique

- **Hyperferritinémie de découverte le plus souvent fortuite**
 - <1000 ng/ml le plus souvent
 - Saturation normale ou peu augmentée

- **Gamma-Gt souvent augmentée**

- **PBH (non systématique): hépatosidérose**
 - Stéatose isolée ou associée à stéatohépatite
 - Fibrose en pont, voire cirrhose dans 12% des cas

Hépatosidérose dysmétabolique

- **Traitement**
- **Traitement des anomalies métaboliques : nécessaire mais insuffisant**
- **Traitement déplétif**
- **Justifié par risque cardiovasculaire et fibrose hépatique en cas de surcharge en fer**
- **Saignée de 400 à 500 mL/ 15 jours**

Autres hépatopathies et surcharges en fer

- Hépatites virales
- Hépatopathies alcooliques
- Porphyrurie cutanée tardive
- Cirrhose
- Carcinome hépato-cellulaire: la surcharge en fer peut, en l'absence de cirrhose, favoriser le développement du CHC

Surcharge en fer

Stratégie diagnostique (1)

- **Évoquer la surcharge en fer**
- **Clinique**
- **Fer sérique, ferritinémie, saturation transferrine**
- **Diagnostic différentiel: NF, ASAT, ALT, CRP**

Surcharge en fer

Stratégie diagnostique (2)

- **Éliminer les hypersidérémies ou augmentation saturation sans surcharge en fer: cytolyse, diminution de la transferrinémie (insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique)**
- **Éliminer les hyperferritinémies sans surcharge en fer: cytolyse, syndrome inflammatoire, alcoolisme, hyperthyroïdie, maladies tumorales, hyperferritinémie-cataracte**

Surcharge en fer

Stratégie diagnostique (3)

- **Saturation de la transferrine normale: surcharge en fer non hémochromatosique**
- **Surcharges acquises: syndrome d'insulinorésistance, maladies chroniques du foie, PCT, dysérythropoïèses, apport excessif**
- **Surcharges héréditaires : hémochromatose juvénile, acéruлоplasminémie, atransferrinémie, surcharge africaine**

Surcharge en fer

Stratégie diagnostique (4)

- **Saturation de la transferrine augmentée : test génétique**
- **Homozygotie YY: hémochromatose classique**
- **Hétérozygotie composite: recherche d'une cause associée**
- **Normal ou hétérozygote simple: recherche d'une surcharge en fer non hémochromatosique**

Surcharge en Fer

Conclusions

- **Ne pas confondre surcharge en fer et hémochromatose génétique**
- **L'hémochromatose génétique n'est qu'une des causes des surcharges en fer**
- **Toutes les surcharges en fer peuvent donner des complications (cirrhose en particulier)**
- **Toutes les surcharges en fer doivent être dépistées et éventuellement traitées**