

Hémochromatose

Markus Heim

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Basel

Quintessence

- 80–90% des hémochromatoses héréditaires (HH) sont provoquées par des mutations du gène de l'hémochromatose HFE.
- Les deux principales mutations HFE peuvent être mises en évidence par un test génétique. Il a été démontré que seules la mutation homozygote C282Y/C282Y et la mutation hétérozygote composite C282Y/H63D étaient déterminantes pour l'apparition de la maladie. Le rôle des autres constellations est soit négatif soit douteux.
- La présence d'un génotype homozygote C282Y/C282Y ou hétérozygote composite C282Y/H63D n'est pas nécessairement synonyme d'HH. Seuls environ 10% des individus présentant cette constellation génétique finissent par développer des lésions organiques.
- L'«hormone du fer» hepcidine, qui est produite dans le foie et inhibe l'absorption du fer par le duodénum, joue un rôle central dans le métabolisme du fer.
- Le traitement de l'HH repose sur les saignées, qui visent à réduire de manière conséquente les stocks excessifs de fer. Le succès du traitement se juge par le dosage de la ferritine sérique, dont les concentrations doivent être inférieures à 200 µg/l.

Introduction

L'hémochromatose héréditaire (HH, synonymes: hémochromatose génétique et hémochromatose primitive) est un trouble génétique du métabolisme du fer, lors duquel une surcharge ferrique des cellules du foie, du pancréas, du cœur, des articulations et d'autres organes provoque des lésions fonctionnelles et anatomiques au niveau de ces organes [1]. Dans l'ensemble, 80–85% des patients atteints d'HH sont homozygotes pour la mutation du gène HFE, qui provoque la substitution d'une tyrosine par une cystéine en position 282 de la protéine HFE (C282Y). La découverte du gène HFE en 1996 [2] a stimulé une intense activité de recherche. Par la suite, plusieurs mutations supplémentaires au niveau d'autres gènes, qui sont également susceptibles de provoquer l'hémochromatose, ont été découvertes. Ainsi, aujourd'hui, le défaut génétique responsable est connu dans plus de 95% de tous les cas d'HH.

De grandes études épidémiologiques ont évalué l'évolution naturelle de l'HH et elles ont montré qu'après plusieurs décennies, seuls environ 10% des individus ayant une mutation homozygote C282Y du gène HFE présentaient une lésion organique liée à une surcharge ferrique. La grande majorité de ces sujets présentent certes des taux élevés de saturation de la transferrine

et de ferritine, mais la surcharge ferrique reste dans des limites qui ne provoquent pas de lésions organiques, même à long terme. Dans la pratique clinique, il est essentiel de recourir de manière ciblée aux possibilités actuelles de diagnostic génétique et d'initier un traitement préventif par saignées chez les patients présentant un risque de lésions organiques.

Métabolisme du fer

Normalement, 1–2 mg de fer sont absorbés par le duodénum chaque jour. La même quantité de fer est à nouveau perdue chaque jour par desquamation et élimination des cellules lors du renouvellement physiologique de la peau et des muqueuses. L'absorption du fer est régulée par l'«hormone du fer» hepcidine, un peptide de 25 acides aminés qui est sécrété par les hépatocytes dans le sérum. L'hepcidine se lie à la ferroportine, le principal exportateur du fer des entérocytes et des macrophages, ce qui entraîne l'internalisation et la dégradation de la ferroportine (fig. 1 [3]). Le fer absorbé par les entérocytes à partir de la nourriture reste alors dans ces cellules et il est éliminé avec elles via les selles dans le cadre du renouvellement physiologique de la muqueuse duodénale.

Les patients atteints d'HH présentent généralement un déficit en hepcidine et une quantité trop importante de fer est libérée par les entérocytes duodénaux dans le sang. Comme l'excrétion du fer ne peut pas être régulée, une absorption accrue de fer conduit inévitablement à une accumulation du fer dans l'organisme. Le principal site de stockage du fer est le foie, qui est dès lors l'organe le plus souvent endommagé en cas d'HH. La concentration de fer dans le sérum est mesurée par des capteurs qui ne sont pas encore exactement connus et cette information est ensuite transmise au noyau cellulaire des hépatocytes par voie de transduction du signal (fig. 1). Les protéines SMAD y jouent un rôle central. Elles sont activées par un récepteur de surface cellulaire, qui est lui-même stimulé par la protéine BMP6 (*bone morphogenic protein 6*). Les protéines SMAD activées sont alors transloquées dans le noyau cellulaire, où elles activent le gène de l'hepcidine. Tous les gènes impliqués dans l'hémochromatose connus jusqu'à présent occupent une fonction (souvent pas encore bien comprise) dans cette voie de transduction du signal. Le principal, le gène HFE, peut se lier au récepteur 1 de la transferrine (TfR1) et probablement aussi au TfR2 et il influence ainsi l'absorption du fer lié à la transferrine au niveau des hépatocytes (fig. 1). La mutation C282Y du



Markus Heim

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

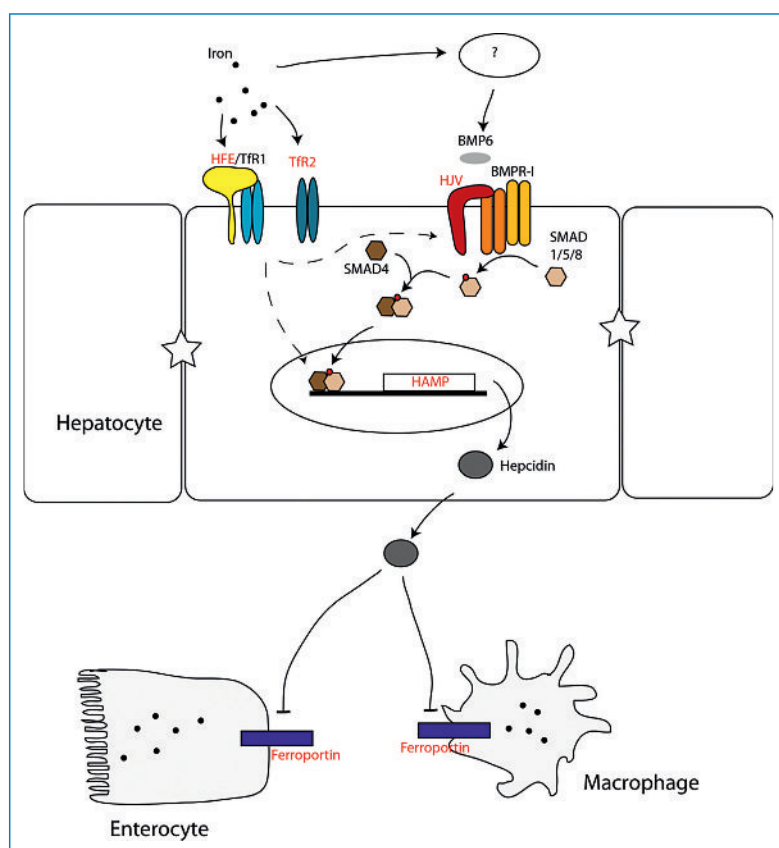



Figure 1

Régulation de l'absorption du fer par l'hepcidine.

L'hepcidine est un peptide codé par le gène HAMP. Elle est libérée par les hépatocytes dans la circulation sanguine. L'hepcidine se lie au transporteur du fer ferroportine et l'inactive; la ferroportine est responsable de l'exportation du fer à partir des entérocytes vers la circulation sanguine. La synthèse de l'hepcidine dans les hépatocytes est contrôlée par le facteur de transcription SMAD, lui-même régulé par des voies de transduction du signal qui mesurent la concentration de fer dans le sang et transmettent cette information. La protéine HFE se lie au récepteur de la transferrine 1 (TfR1) et probablement aussi au TfR2. Le TfR1 et le TfR2 se lient à la transferrine, la principale protéine sérique chargée du transport du fer. La protéine *bone morphogenic protein 6* (BMP6) est induite par des voies de signalisation encore inconnues en cas de concentrations élevées en fer et elle active le récepteur BMP (BMPRI). L'hémojuvénile (HJV) est un composant de ce récepteur. Les SMAD1/5/8 et SMAD4 forment un hétérodimère, sont transloqués dans le noyau cellulaire et se lient au promoteur du gène HAMP. Les SMAD induisent la transcription du gène HAMP et donc la production d'hepcidine.

gène HFE influence indirectement cette interaction avec le TfR1, puisque elle réduit la liaison du gène HFE à la β -microglobuline. La β -microglobuline est essentielle pour le transport du HFE à la surface cellulaire.

Causes et classification des maladies de surcharge en fer

Lors du bilan d'un taux élevé de saturation de la transferrine ou d'un taux élevé de ferritine, il est important de faire la distinction entre les surcharges ferriques secondaires et les maladies de surcharge en fer d'origine génétique (tab. 1 ). Les surcharges ferriques secondaires sont dues à des anémies avec troubles de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, à des transfusions régulières de concentrés érythrocytaires et à différentes maladies hépatiques chroniques. Ainsi, les patients atteints de stéatose hépatique alcoolique ou non alcoolique,

d'hépatite B chronique et d'hépatite C chronique présentent souvent des taux élevés de saturation de la transferrine et de ferritine. Les causes ne sont pas totalement élucidées, mais l'inhibition de la sécrétion d'hepcidine constitue très vraisemblablement un facteur majeur. La synthèse d'hepcidine est également inhibée en cas de thalassémie majeure, d'anémie sidéroblastique, d'anémies hémolytiques chroniques et d'anémie aplasique, et il se produit alors une absorption accrue de fer à partir du duodénum. Par ailleurs, ces patients reçoivent souvent des transfusions érythrocytaires et donc un apport régulier de fer par voie parentérale.

Les maladies de surcharge en fer d'origine génétique sont classées dans le groupe des hémochromatoses héréditaires (HH). Parmi ces maladies, il convient encore de faire la distinction entre les HH liées au gène HFE et celles non liées au gène HFE. Dans l'ensemble, 85–90% des patients souffrant d'HH présentent une forme liée au gène HFE. Ces patients sont généralement homozygotes pour la mutation C282Y. Dans de rares cas, une mutation hétérozygote composite C282Y/H63D ou C282Y/S65C peut également être à l'origine de l'HH. La présence d'une mutation hétérozygote C282Y (C282Y/type sauvage) est associée à un risque tout aussi faible d'HH avec lésions organiques que la présence d'une mutation homozygote H63D ou S65C. Ces constellations génétiques peuvent certes être associées à un taux élevé de saturation de la transferrine et/ou de ferritine, mais elles ne provoquent pas de lésions organiques cliniquement pertinentes par surcharge en fer.

Les causes des HH non associées au gène HFE sont des mutations des gènes de l'hémojuvénile (HJV), du récepteur de la transferrine 2 (TfR2), de la ferroportine (SLC40A1) et de l'hepcidine (HAMP). Toutes ces protéines sont impliquées dans la régulation de l'absorption du fer (fig. 1) et il est supposé que les mutations des gènes de ces protéines altèrent leur fonction, même si les mécanismes exacts restent encore souvent peu clairs [4].

Physiopathologie et manifestations cliniques de l'hémochromatose

Le rôle central de l'«hormone du fer» hepcidine dans la physiopathologie de la surcharge en fer a de plus en plus été confirmé au cours de ces dernières années [5]. A l'exception de la mutation du gène de la ferroportine, une faible expression de l'hepcidine est retrouvée dans toutes les formes d'HH (tab. 1). Il en résulte une inhibition amoindrie de l'absorption du fer par le duodénum, qui elle-même se traduit par une surcharge en fer. Plus le déficit en hepcidine est prononcé, plus la surcharge en fer est importante et plus la maladie se manifeste tôt. Dans l'hémochromatose juvénile, qui se manifeste entre l'âge de 15 et 20 ans, il y a un déficit sévère en hepcidine, qui est provoqué par des mutations du gène de l'hepcidine ou du gène de l'hémojuvénile. Les hémochromatoses liées au gène HFE (C282Y/C282Y et C282Y/H63D) se manifestent (si elles se manifestent) uniquement après l'âge de 40 ans. La grande majorité des individus présentant ces mutations HFE ne développent en réalité jamais de symptômes cliniques et n'ont aucune lésion organique. Il

est donc important de ne pas assimiler les mutations HFE à une maladie cliniquement significative.

Il convient de distinguer trois stades d'évolution en cas de mutations génétiques HFE typiques (C282Y/C282Y et C282Y/H63D): le stade 1 désigne la présence de mutations génétiques sans aucun signe de surcharge en fer (donc, taux normaux de saturation de la transferrine et de ferritine); le stade 2 correspond à un statut ferrique anormal mais sans lésions organiques; dans le stade 3, des lésions organiques sont en plus présentes (par ex.

au niveau du foie, des glandes, du cœur ou des articulations). Comme mentionné ci-dessus, tous les patients ne passent pas par l'ensemble des trois stades. Environ 30% d'entre eux restent au stade 1, 60% au stade 2 et uniquement 10% développent une maladie au sens propre du terme. Dans ce dernier cas de figure, les lésions hépatiques sont prédominantes. Au stade avancé, les patients présentent une cirrhose hépatique, un diabète et un brunissement de la peau («diabète bronzé»). D'autres organes, comme les articulations, les testicules et le cœur, peuvent être touchés. Ainsi, mises à part la fatigue et les douleurs abdominales du côté droit, les signes et symptômes typiques de l'hémochromatose avancée incluent également les arthralgies (typiquement au niveau de la deuxième et troisième articulation métacarpo-phalangienne), les chondrocalcinoses, l'impuissance, la diminution de la libido et une diminution de la tolérance à l'effort. Bon nombre de ces symptômes peuvent également avoir d'autres causes. Néanmoins, un test génétique HFE devrait être envisagé lors du diagnostic différentiel de ces symptômes.

Diagnostic

Le diagnostic de l'HH repose sur la mise en évidence des mutations génétiques HFE (C282Y/C282Y ou C282Y/H63D) en cas de taux élevés de saturation de la transferrine ou de ferritine. Des mutations génétiques HFE sont retrouvées chez 80–85% des patients atteints d'HH. La pose du diagnostic est plus complexe pour les formes d'HH non liées au gène HFE et elle repose alors sur la mise en évidence de mutations au niveau d'autres gènes (voir ci-dessus et tab. 1) dans des laboratoires spécialisés et souvent aussi sur une biopsie hépatique. La biopsie hépatique n'est plus indispensable pour diagnostiquer les HH liées au gène HFE, mais elle est souvent utile pour déterminer le stade d'évolution de l'HH. D'après les recommandations de la AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), pour le génotype C282Y/C282Y ou C282Y/H63D, il est préconisé de pratiquer une biopsie hépatique en cas de transaminases (ALAT, ASAT) élevées et/ou de taux de ferritine supérieur à 1000 µg/l [6]. Il est essentiel de diagnostiquer une cirrhose car les patients atteints d'une cirrhose présentent toujours un risque accru de carcinome hépatocellulaire, même après un traitement conséquent par saignées; les patients devraient donc être intégrés dans un programme de surveillance.

Dépistage familial

Tous les frères et sœurs et les parents des patients atteints d'une HH connue devraient faire l'objet d'un dépistage. Le dépistage est également possible chez les enfants, en réalisant un test génétique HFE et en déterminant le statut martial. Alternativement, il est également possible de pratiquer un test génétique HFE chez l'autre parent biologique. Si une mutation homozygote C282Y et H63D de type sauvage est retrouvée, une HH peut être exclue chez tous les enfants.

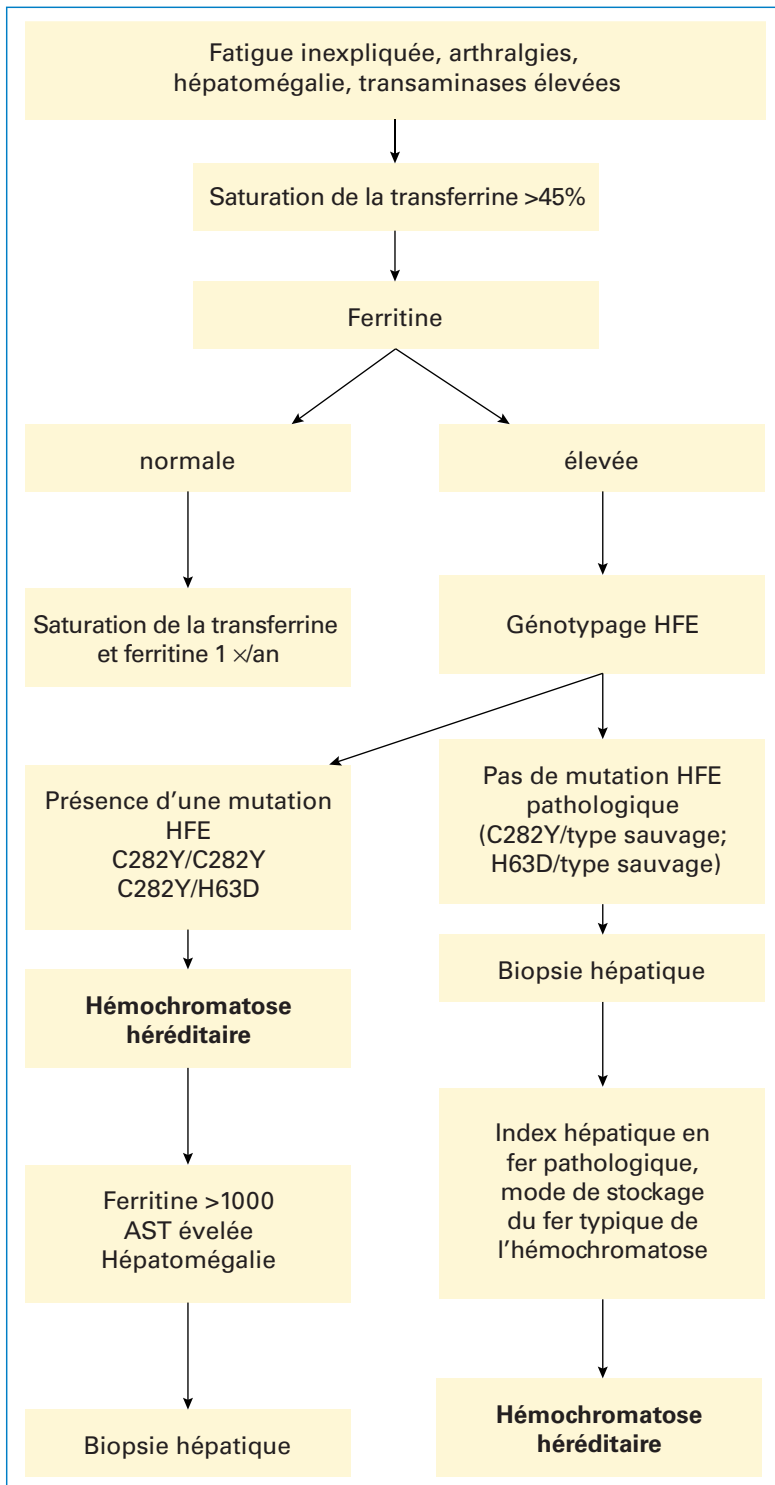


Figure 2
Stratégie diagnostique en cas de suspicion d'hémochromatose héréditaire.

Traitement

Le traitement de l'HH reste toujours la phlébotomie (saignée). Elle est indiquée en cas de valeurs de ferritine élevées en présence d'une constellation génétique

Tableau 1. Causes à l'origine d'un taux élevé de saturation de la transferrine et de ferritine.

Hémochromatose héréditaire

- Liée au gène HFE
 - C282Y/C282Y
 - C282Y/H63D
 - Autres mutations HFE
- Non liée au gène HFE
 - Hémojuvéline
 - Récepteur de la transferrine 2 (TfR2)
 - Ferroportine (SLC40A1)
 - Hepsidine (HAMP)

Surcharge en fer secondaire

- Anémies avec surcharge en fer
 - Thalassémie majeure
 - Anémie sidérolastique
 - Anémie hémolytique chronique
 - Anémie aplasique
 - Déficit en pyruvate kinase
- Surcharge en fer liée à un apport par voie parentérale
 - Transfusion érythrocytaire
 - Substitution en fer par voie parentérale
 - Hémodialyse à long terme
- Maladies hépatiques chroniques
 - Hépatite C chronique
 - Hépatite B chronique
 - Maladie alcoolique du foie
 - Stéatose hépatique non alcoolique
- Porphyrie cutanée tardive

Autres

- Hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale)
- Atransferrinémie congénitale
- Acéroluplasminémie

typique de l'hémochromatose ou lorsque le diagnostic d'une HH non liée au gène HFE a été posé. En cas de taux de ferritine très élevé (>1000 µg/l), le traitement devrait débiter par le prélèvement de 1 à 2 unités de sang par semaine (1 poche contient environ 200–250 mg de fer) jusqu'à ce que la ferritine baisse en-dessous de 200 µg/l. Lors de ce traitement, le taux d'hémoglobine ne devrait pas passer en-dessous de 80% de la valeur initiale. Si tel était le cas, il faudrait allonger l'intervalle entre les saignées. Après atteinte de la valeur cible de ferritine, un traitement d'entretien par saignées est mis en place afin de maintenir le taux de ferritine en-dessous de 200 µg/l. Lors du traitement d'entretien, l'intervalle entre les saignées varie de quelques semaines à 1–2 fois par an. Pour des raisons inconnues, certains patients n'ont pas besoin de traitement d'entretien.

Correspondance:

Prof. Markus Heim
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
markus.heim@unibas.ch

Références

- 1 Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2000;33:485–504.
- 2 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*. 1996;13:399–408.
- 3 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, et al. Hepsidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090–3.
- 4 Pietrangolo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139:393–408, 408 e391–2.
- 5 Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122:78–86.
- 6 Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:328–43.

CME www.smf-cme.ch

1. Chez une femme de 55 ans, la ferritine a été dosée en raison d'une fatigue chronique faisant soupçonner une carence martiale. Le taux de ferritine est de 700 µg/l. Lors du diagnostic différentiel, vous pensez à une hémochromatose et vous prescrivez comme examen suivant:
 - A Détermination du taux sérique de saturation de la transferrine et de ferritine.
 - B Génotypage HFE.
 - C Dosage du fer sérique.
 - D Biopsie hépatique.
 - E IRM abdominale afin de déterminer la teneur en fer dans le foie.
2. Chez la patiente de la question 1, vous avez trouvé un taux de saturation de la transferrine de 85% et une mutation homozygote C282Y. Le diagnostic d'hémochromatose liée au gène HFE est donc établi. La patiente

- vous demande si d'autres membres de sa famille pourraient également en être atteints. Les deux parents de la patiente sont encore en vie. Elle a deux frères et une sœur, qui sont âgés de 48 à 54 ans, ainsi que trois enfants âgés de 25 à 32 ans. Vous recommandez tous les examens suivants à l'exception de:
- A Saturation de la transferrine chez le mari de la patiente.
 - B Génotypage HFE chez le mari de la patiente.
 - C Saturation de la transferrine chez les deux parents de la patiente.
 - D Saturation de la transferrine chez tous les frères et sœurs de la patiente.
 - E Génotypage HFE et dosage de la ferritine chez tous les frères et sœurs de la patiente qui ont un taux élevé de saturation de la transferrine.