



**Fiche de synthèse des données scientifiques  
utiles au Conseil Génétique**



Commission « Pratique de la Génétique »

# Hémochromatose

## 1. Introduction

L'hémochromatose (HC) est due à une hyperabsorption digestive du fer qui entraîne progressivement une surcharge en fer généralisée. Le fer s'accumule en priorité dans les hépatocytes et les tissus parenchymateux, et épargne le système réticulo-endothélial tant que la surcharge n'est pas massive. Ses effets toxiques retentissent sur le fonctionnement puis détruisent l'architecture de différents tissus (foie, pancréas et hypophyse notamment). L'histoire naturelle se résume schématiquement en trois stades : phase de latence, expression biologique, maladie clinique. Au stade biologique, on observe en premier les stigmates de l'hyperabsorption digestive : augmentation du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine (CST) d'abord transitoire puis permanente. Ensuite le fer commence à se déposer dans les hépatocytes, et progressivement la ferritinémie augmente parallèlement aux réserves en fer. Le passage à la maladie clinique est insidieux : les manifestations les plus précoces (asthénie, arthropathie) sont inconstantes, et les autres complications peuvent rester longtemps méconnues si le patient n'est pas soumis à un examen médical. Le tableau terminal associe à des degrés divers : mélanoïdermie, arthropathie, cirrhose, diabète, hypogonadisme, cardiomyopathie. À ce stade, les causes principales de décès sont la défaillance cardiaque brutale et le cancer du foie [12 ; 17]. Le moment du diagnostic conditionne le pronostic. La présence d'une cirrhose, voire d'une simple fibrose, expose au risque de cancer du foie. Les saignées préviennent toutes les complications et normalisent l'espérance de vie si elles sont entreprises dès le stade d'expression biologique, avant l'apparition lésions tissulaires qui s'installent à bas bruit.

En 1977, une liaison étroite entre le gène de la maladie et le système HLA a été démontrée [23]. Toutes les études familiales effectuées ensuite à l'aide de marqueurs indirects HLA ont montré que la maladie clinique se transmet sur un mode récessif, et que les hétérozygotes obligatoires (un seul haplotype en commun avec le cas index) ont des anomalies biologiques minimes dans 30 % des cas, avec parfois une surcharge en fer modérée [22]. Le gène HFE responsable de la maladie a été cloné en 1996 [5], et il est clairement établi qu'une mutation délétère (C282Y) de ce gène est impliquée dans la majorité des cas.

Des données récentes indiquent que l'hémochromatose, reconnue comme une surcharge en fer « sans cause identifiée », est en réalité hétérogène au plan génétique.

En effet, dans les populations européennes, deux autres gènes sont déjà décrits responsables d'un phénotype HC ou assimilé : HFE2 et TFR2 (ou HFE3). Par souci de clarté, nous privilégions ici la forme classique (MIM 235200), liée à HFE (ou HFE1), qui est largement la plus fréquente.

## 2. Diagnostic du phénotype

En l'absence de critère phénotypique spécifique, l'HC est un diagnostic d'exclusion au terme d'une démarche méthodique accumulant les preuves d'une surcharge en fer évolutive et sans autre étiologie connue. Tant que la définition de la maladie était clinique, le diagnostic positif était relativement aisément (élimination des causes de surcharge en fer massive). Au cours des 10 dernières années, les critères cliniques ont été écartés pour accroître les chances de prévention de la maladie. En contrepartie, l'anticipation du diagnostic augmente le recrutement d'hétérozygotes et obscurcit la frontière avec d'autres perturbations du métabolisme du fer dont la liste s'est allongée.

**Inserm**

**Institut national  
de la santé et de la recherche médicale**

**Comités d'interface**

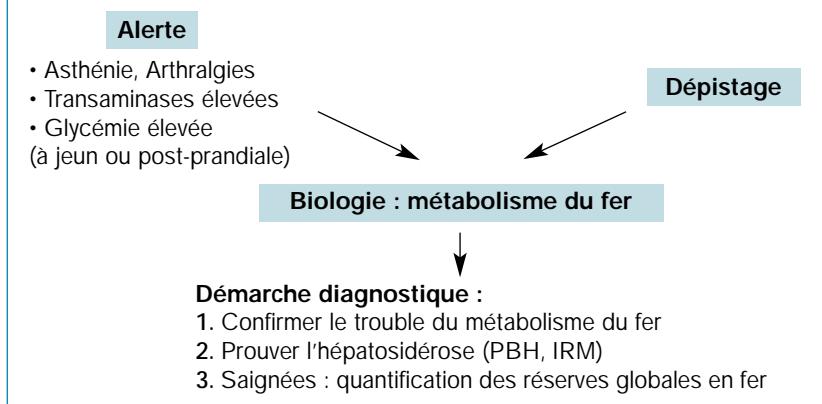
## 2.1. Éléments du diagnostic positif

**Tableau I : Signes cliniques et biologiques devant faire suspecter une hémochromatose (les plus précoces sont en italique)**

Généraux	Asthénie, Altération de l'état général, Douleurs abdominales
Cutanéo-Phanériens	Mélanodermie brune ou grise, Ichtyose, Koilonychie, Hypopilosité
Hépatiques	<i>Élevation des Transaminases (TGP&gt;TGO)</i> , Hépatomégalie
Ostéo-Articulaires	<i>Tuméfaction des Métacarpo-phalangiennes</i> Chondrocalcinose, Ostéoporose
Métaboliques	<i>Diminution de tolérance aux glucides</i> , Diabète
Endocriniens	<i>Dysfonctionnement sexuel</i> , Impuissance, Diminution des caractères sexuels secondaires <i>Sérité, Troubles de l'ovulation</i> , Aménorrhée secondaire, Ménopause précoce
Cardiaques	Troubles du rythme, Myocardiopathie non obstructive

Classiquement, que le diagnostic soit évoqué devant un signe d'alerte (tableau 1) ou systématiquement recherché par une exploration du métabolisme du fer, il faut un faisceau d'arguments positifs et négatifs. Le critère « sans autre cause connue » est nécessaire à chacune des trois étapes de la stratégie diagnostique qui comprend 3 niveaux de preuves : (1) augmentation du CST et de la ferritine ; (2) hépatosidérose authentifiée par la biopsie de foie (PBH) ou par IRM, et (3) augmentation des réserves en fer quantifiée d'après le volume de sang soustrait par saignées hebdomadaires (figure 1).

**Figure I : Stratégie diagnostique classique basée sur le phénotype**



Depuis une dizaine d'années, la définition de l'HC n'est plus clinique, mais il n'y a pas de consensus sur les critères phénotypiques permettant de discriminer les malades. La prédominance du fer dans les hépatocytes, avec un gradient décroissant des zones périportales à centrolobulaires, est typique mais non spécifique de l'HC. Cette répartition peut être masquée si l'HC est associée à d'autres facteurs (alcool, virus C...) ou reconnue tard. Pour les auteurs classiques, plusieurs indices aident à valider le diagnostic : mesure biochimique de la concentration hépatique en fer (CHF)  $\geq 80-100 \mu\text{mol/g}$ , CHF/âge  $\geq 2$ , fer soustrait par saignées hebdomadaires  $\geq 4-5\text{g}$  [15, 17]. Pour d'autres, c'est la présence d'autres cas similaires dans la famille ou simplement un CST élevé à deux reprises [27].

L'intérêt du test génétique HFE dans la démarche diagnostique actuelle sera décrit plus loin.

### 2.2. Principaux diagnostics différentiels

- Augmentation du CST et/ou de la ferritinémie d'autre origine. Les causes d'hyperferritinémie sont multiples : classiques (syndrome inflammatoire, lyse cellulaire,

alcoolisme, syndrome néoplasique, hyperthyroïdie), ou plus récemment décrites (déséquilibre du diabète, syndrome d'insulinorésistance ou dysmétabolique, hyperferritinémie-cataracte par défaut du gène L-ferritine). La plupart sont peu ou pas associées à un CST élevé, mais l'association à une HC peut compliquer le raisonnement.

- Surcharges en fer hépatiques [15] : hépatites virales chroniques, cirrhose, stéatose non alcoolique et/ou syndrome dysmétabolique, anastomose porto-cave.
- Surcharges en fer généralisées secondaires [15] :
  - nutritionnelle (excès d'apport oral en fer et/ou vitamine C), iatrogène (transfusions, dialyse)
  - secondaires à des maladies hématologiques (hémoglobinopathies, dysérythropoïèse acquise ou congénitale)
  - associée à une porphyrine cutanée tardive (MIM 176100)
  - associées à des maladies génétiques rares : Atransferrinémie congénitale (MIM 209300, récessive autosomique, locus 3q21), Aceruloplasminémie (MIM 117700, récessive autosomique, locus 3q21-24).
  - d'origine mixte chez le sujet africain (facteur nutritionnel + trait autosomique dominant)
- Hémochromatoses héréditaires non liées au gène HFE, témoins de l'hétérogénéité génétique de la maladie définie sur son phénotype.
  - Hémochromatose type 2 ou Juvénile (MIM = 602390, récessive autosomique), due au gène HFE2 (chromosome 1q) qui n'est pas encore identifié [20]. Elle se distingue théoriquement de la forme classique (liée à HFE) par sa rapidité évolutive et l'atteinte clinique précoce (15-30ans) prédominante dans deux secteurs (hypogonadisme, cardiopathie). Elle semble rare, mais la frontière clinique avec une HC classique exprimée tôt n'est pas toujours nette [14]. Il faut l'évoquer en l'absence de mutation C282Y devant une surcharge massive chez un sujet jeune.
  - Hémochromatose type 3 (MIM 604250, récessive autosomique), due au gène TFR2 qui est identifié sur le chromosome 7q. Elle mime la forme classique et, à ce jour, n'est décrite que dans deux familles siciliennes [32].

## 3. Génétique

### 3.1. Mode de transmission

#### Récessif autosomique

Dans certaines familles, la transmission apparemment dominante de la maladie (de parent à enfant) s'explique par la fréquence des hétérozygotes dans la population (8 à 12 %) qui rend possible l'union d'un malade homozygote avec sujet hétérozygote.

### 3.2. Locus

- localisation du gène HFE : 6p21.3, téloïérique à HLA-A,
- la présomption d'un ou plusieurs autre(s) gène(s) en 6p21.3 n'est pas étayée actuellement.

### 3.3. Gène

Le gène HFE code une protéine de 343 aa. Structurellement il appartient à la famille des gènes codant les chaînes  $\alpha$  des molécules HLA de classe I, protéines de surface comportant une séquence signal, trois domaines extracellulaires ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ), une région transmembranaire et une portion intracytoplasmique [5]. La protéine HFE a une distribution ubiquitaire, mais son siège préférentiel se trouve au niveau des cryptes duodénales, donc à proximité des sites d'absorption du fer [13]. Les mécanismes de transport et de régulation du fer sont encore imprécis. On sait néanmoins que l'inactivation des gènes  $\beta 2$ -microglobuline ( $\beta 2\text{m}$ ) ou celle des gènes HFE provoque chez la souris un phénotype HC [21, 29]. On sait aussi que la protéine HFE établit un pont disulfure

entre son domaine  $\alpha$ 3 et la  $\beta$ 2m avant de migrer vers la surface cellulaire où elle peut se lier au récepteur de la transferrine (TfR). En diminuant l'affinité du TfR pour la transferrine, elle limiterait l'entrée de fer dans la cellule [6].

### 3.4. Mutations

Plusieurs allèles HFE sont décrits associés à la maladie.

Deux mutations faux-sens (C282Y, H63D) ont été identifiées en 1996 chez des malades [5], mais seule C282Y a une réelle signification en pratique.

- La mutation C282Y résulte d'une substitution G→A du nucléotide 845 sur l'exon 4 qui remplace une cystéine par une tyrosine au niveau du domaine  $\alpha$ 3. Elle provoque une perte de fonction de la protéine : la cystéine manquante empêche la formation du pont disulfure entre la  $\beta$ 2m et la protéine HFE mutée qui reste donc bloquée dans la cellule [7, 25]. Sa liaison au TfR est alors impossible, ce qui favorisera l'entrée de fer. Cette mutation est présente à l'état homozygote chez 92 à 64 % des malades (il semble exister un gradient décroissant du Nord au Sud de l'Europe) [3].
- Le variant H63D (substitution 187C→G sur l'exon 2) remplace une histidine par un acide aspartique en position 63. Son rôle dans le métabolisme du fer et dans l'HC est incertain d'autant que sa fréquence est particulièrement élevée dans la population générale. Il n'aurait pas la même affinité que la protéine normale pour le TfR. Les malades portent ce variant dans environ 5 à 10 % des cas. Pour la plupart, ils sont hétérozygotes composites (C282Y/H63D) et ont une expression généralement modérée de la maladie [3].

Les autres variants HFE décrits chez certains malades ne sont pas recherchés en pratique courante.

- Un variant faux-sens sur l'exon 2 (S65C), fréquent dans certaines populations, pourrait contribuer à une expression mineure de la maladie chez des sujets hétérozygotes C282Y ou H63D [11].
- Cinq variants, rares dans la plupart des populations, ont été identifiés chez des sujets C282Y hétérozygotes exprimant un phénotype HC typique [26, 31, 35]. Trois sont des mutations privées (un seul cas rapporté) : une mutation de site d'épissage (ISV3+1G→T) qui provoque l'omission de l'exon 3, et deux mutations faux-sens sur l'exon 2 (I105T et G63R). Deux sont des mutations non-sens qui pourraient résulter d'un effet fondateur dans le Nord de l'Italie.

Signalons enfin qu'un variant fréquent au niveau de l'intron 4 (substitution 5569 G→A) a été décrit comme une source d'erreur potentielle de génotypage [8, 24], d'où l'intérêt de s'adresser à des laboratoires expérimentés qui maîtrisent bien la technique [34].

## 4. Épidémiologie

### 4.1. Influence de la population d'origine

L'HC est caractéristique des populations caucasiennes (d'origine Nord Européenne). Elle semble génétiquement plus hétérogène dans le sud de l'Europe, notamment en Italie. Les quelques cas non caucasiens décrits dans la littérature ne sont pas suffisamment documentés pour que l'on puisse formellement les identifier comme une authentique HC.

L'allèle C282Y est aussi une caractéristique des populations Caucasiennes. Sa fréquence varie entre 0,5 % et 10 %, avec un maximum au Nord de l'Europe [9, 10].

L'allèle H63D est plus uniformément réparti. Sa fréquence est en moyenne de 13,6 % en Europe (11 à 29 %). Elle varie entre 2 et 8 % dans les populations africaines, asiatiques, et hispaniques [9].

### 4.2. Âge de début

Classiquement, l'expression biologique débute rarement avant 15-20 ans, et la maladie clinique survient entre 40 et 60 ans. Il existe cependant une grande hétérogénéité dans l'âge de début.

### 4.3. Sexe

Le sex ratio F : H est d'environ 1 : 3 (effet protecteur des pertes physiologiques). D'après des études familiales, la pénétrance du phénotype biologique (CST et ferritine élevés) serait totale chez tous les hommes après 40 ans, et mais n'excéderait pas 35 % chez les femmes de plus de 60 ans [1].

### 4.4. Prévalence dans la population générale

Elle varie selon les critères utilisés pour définir la maladie [28]. La borne inférieure (1 à 2 pour mille) correspond à la maladie clinique. La borne supérieure (3 à 4 pour mille) est obtenue en dépistant, parmi des sujets sains, ceux dont le phénotype biologique est compatible avec une HC en début d'expression [22].

### 4.5. Association à d'autres maladies

Coexistence occasionnelle, sans doute fortuite avec des surcharges en fer secondaires à des anémies. Des « phénotypes HC-like » pourraient résulter d'interactions entre génotype HFE (C282Y hétérozygote, ou H63D positif) et certains facteurs de risque associés (alcool, hépatite, trait  $\beta$ -thalassémique) [2, 16].

### 4.6. Environnement

Tout facteur modifiant les réserves en fer influence la vitesse d'évolution de la surcharge en fer. Certains la ralentissent (dons de sang, port d'un dispositif intra-utérin, saignements chroniques), d'autres l'accélèrent (supplémentation en fer ou en Vitamine C, autre cause de surcharge en fer associée).

Le type et la sévérité des atteintes varie pour un même degré de surcharge. Le risque de cirrhose est majoré par des co-facteurs hépatotoxiques (alcool, hépatite virale) et celui de cardiopathie par un apport massif en vitamine C.

### 4.7. Grossesse

Chez la femme déjà traitée pour HC, et ayant de ce fait des réserves en fer minimales, il est préférable d'interrompre les saignées durant la grossesse afin qu'elle puisse faire face aux besoins accrus.

Chez la femme non traitée, mais connue génétiquement à risque par enquête familiale, la prescription de fer ne doit pas être systématique. Elle n'est cependant pas contre indiquée si elle est biologiquement justifiée (carence en fer ou ferritinémie effondrée).

De façon générale, la prescription systématique de fer en cours de grossesse risque de majorer la surcharge en fer de femmes atteintes d'une HC méconnue.

## 5. Tests génétiques

Selon le phénotype du sujet, l'information apportée par le test génétique est différente. Chez un sujet symptomatique, le test a un intérêt diagnostique. Chez un sujet asymptomatique, il aide à prédire le risque de survenue de la maladie.

### 5.1. Test diagnostique

Il vise à confirmer ou à orienter le diagnostic étiologique chez un sujet symptomatique, ayant un phénotype évocateur d'HC. Ici, le symptôme est considéré au sens large, comme un symptôme « stricto sensu » (doléance du patient) ou un signe observé par le médecin chez un sujet qui se croit sain (signe à l'examen clinique ou anomalie biologique découverte fortuitement).

En dehors du génotype C282Y homozygote, il n'y a pas de réel consensus sur l'interprétation du test HFE en pratique clinique.

### 5.1.1. Dans la population générale

La valeur prédictive positive des différents génotypes est inconnue. Dans toutes les séries cas-témoins, la mutation C282Y est très fortement associée à l'HC. Cette association ne semble pourtant pas spécifique de l'HC, puisque certains auteurs rapportent une fréquence élevée de C282Y (44 % des cas, dont 17 % homozygotes) dans la porphyrie cutanée tardive [19].

Le test HFE a une place privilégiée dans la démarche diagnostique actuelle (figure 2), immédiatement après la confirmation du trouble métabolique (CST et ferritine augmentés), au mieux en ayant exclu les faux positifs biologiques.

- Le génotype C282Y homozygote est un très fort argument pour confirmer le diagnostic. Dans ce cas précis, la biopsie de foie (PBH) n'est pas systématique car elle est dénuée d'intérêt diagnostique. Elle garde dans certains cas un intérêt pronostique.
- Les autres génotypes HFE ne permettent pas de conclure formellement. Dans ces cas, la stratégie classique basée sur le phénotype garde toute sa valeur (biopsie de foie, recherche d'autres causes de surcharge en fer). L'étiologie peut rester imprécise, surtout si les investigations ne retrouvent pas de facteur circonstanciel ou pathologique dont l'association à une surcharge en fer est connue.

### 5.1.2. Chez les apparentés des patients

- Un apparenté ayant phénotype clinique ou biologique évocateur entre dans le cadre d'une démarche diagnostique, quel que soit le génotype HFE du cas index.
- Si le cas index a un génotype atypique (non C282Y homozygote) et/ou s'il y a discordance flagrante entre les génotypes de 2 germains malades, il faut évoquer un autre diagnostic, en particulier l'hémochromatose juvénile.

## 5.2. Diagnostic pré-symptomatique

Il s'agit de prédire le risque de survenue de la maladie avant l'apparition des signes de la maladie (sujet indemne) ou avant leur détection (signes méconnus du patient). Ici, un sujet est considéré indemne (ou asymptomatique) quand sa ferritinémie est normale (témoin de réserves en fer normales), et quel que soit le niveau de son CST (normal ou élevé). Il est rappelé que les valeurs normales de ferritinémie (en général 30 - 400 ng/ml) ne sont pas homogènes entre laboratoires (variations liées à la technique de dosage utilisée) et doivent être pondérées en fonction du sexe et de l'âge.

### 5.2.1. Dans la population générale

La pénétrance du génotype C282Y/C282Y n'est pas connue, mais certainement incomplète.

La pénétrance des autres génotypes est mal estimée, mais très faible [2, 18].

Il n'y a donc, à ce jour, aucune justification à tester systématiquement le génotype HFE dans la population [30, 33].

### 5.2.2. Chez les apparentés des patients

#### A- Indications

- Si le génotype du cas index est C282Y homozygote, la situation est simple car le diagnostic est certain.
- Dans la fratrie, le risque a priori d'être homozygote est de 1/4. Le test HFE est donc recommandé d'emblée pour tous les frères et sœurs.
- Pour les enfants du malade, le risque a priori d'être homozygote est de 3 à 6 % (si la prévalence de la maladie

est de 2 à 4 pour mille). Ce risque atteint 50 % si le conjoint du malade, testé en 1<sup>re</sup> intention, est C282Y hétérozygote. Dans ce cas, le test HFE sera effectué secondairement chez les enfants (sauf les mineurs) et ceux jugés à risque pour la maladie seront surveillés régulièrement.

- Chez les parents de malades, le test génétique ne peut pas être systématique. Il n'a d'intérêt que si le phénotype clinique ou biologique est suspect (il s'agit alors d'un test diagnostique).
- Chez les apparentés au second degré ou plus, l'enquête génétique n'est pas indiquée d'emblée. Elle peut se justifier en cascade, selon les résultats des apparentés au 1<sup>er</sup> degré.
- Si le génotype du cas index est atypique (non C282Y homozygote), l'étiologie est souvent incertaine. Mieux vaut conseiller un dépistage biologique régulier aux apparentés du 1<sup>er</sup> degré, dans l'hypothèse d'une autre surcharge en fer familiale. Si leur phénotype se révèle suspect, le test HFE sera intégré à la démarche diagnostique.
- Si les caractéristiques du cas index (phénotype, génotype) sont inconnues ou impossibles à vérifier, la simple notion d'une histoire familiale est un signe d'appel. L'apparenté qui s'interroge sur son propre statut peut bénéficier d'un dépistage phénotypique (examen clinique, recherche d'un trouble du métabolisme du fer). Le test HFE n'est pas systématique mais pourra être utile en seconde intention, dans deux indications. Si le sujet est symptomatique, il s'agira d'un test diagnostique. Si le sujet est asymptomatique (ferritine normale), un test prédictif pourra lui être proposé, surtout si le CST est augmenté (suspicion d'hyperabsorption digestive du fer).

#### B- Interprétation et conduite à tenir

- Un génotype C282Y homozygote signale un risque élevé de développer la maladie. Une surveillance biologique régulière sera indiquée, chaque nouveau contrôle étant prévu dans un délai de 6 mois à 2 ans, selon la dernière ferritinémie, le sexe et l'âge. Dès qu'une évolution anormale de la ferritinémie sera détectée, il faudra traiter par saignées. Comme alternative, certains sujets préfèrent entamer d'emblée un programme de saignées préventives (au rythme des donneurs de sang).
- Un autre génotype HFE rend la prédiction incertaine. Le risque de maladie est moindre, mais une surveillance biologique pourra être indiquée dans certains cas (génotype C282Y hétérozygote associé à d'autres facteurs de risque) ou si une autre forme de surcharge en fer est soupçonnée dans la famille.
- Pour les enfants mineurs, le test génétique n'est pas recommandé (voir plus loin). On peut tester le conjoint du malade, puis selon le résultat envisager une surveillance phénotypique des enfants à partir de l'âge de 14-15 ans.

## 5.3. Intérêt pour le pronostic

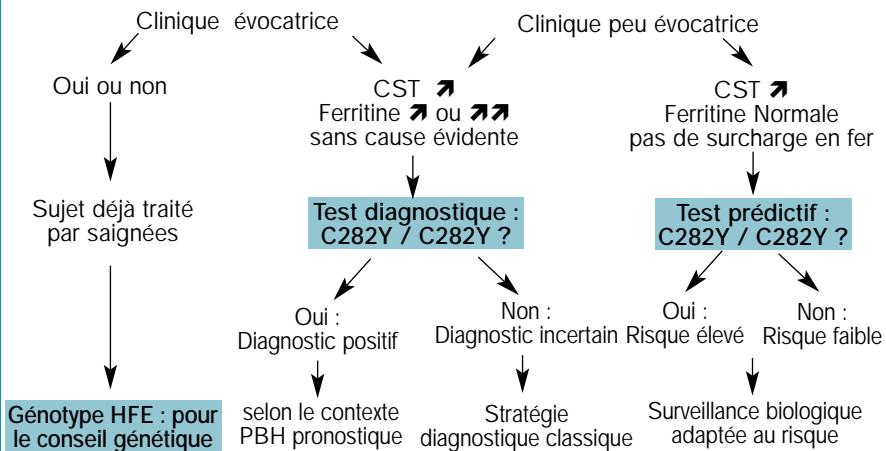
Plusieurs études indiquent que le génotype C282Y homozygote est associé à une surcharge en fer plus massive que les autres. Cependant, il faut tenir compte de l'hétérogénéité des critères diagnostiques utilisés. Moins la surcharge en fer est évidente, plus le diagnostic risque d'être porté par excès, éventuellement au profit de facteurs de confusion (alcool, hépatite virale, trait β-thalassémique), ce qui pourrait expliquer un excès de génotypes atypiques dans les formes modérées.

## Recommandations

### Recommandations générales (Société Française de Génétique Humaine)

L'examen des caractéristiques génétiques est encadré par la législation française (décret 2000-570 du 23 juin 2000).

Figure 2 : Indications du test génétique HFE : diagnostic, prédition et conseil génétique



Il pose en effet des problèmes spécifiques soulignés par le Comité Consultatif National d'Éthique Français dans ses avis du 24 juin 1991 (n°25) et du 30 octobre 1995 (n°46) [4]. Il touche l'individu dans sa nature intime et dans ses liens avec sa famille. Le résultat, quel qu'il soit, peut avoir des répercussions sur la vie personnelle et familiale ; il peut être ressenti comme une anormalité, voire une discrimination.

La pratique des tests génétiques implique donc le respect d'un certain nombres de règles qui sont résumées ci-dessous.

- L'analyse des caractéristiques génétiques ne peut pas être réalisée comme un examen de routine.
- Avant le test, le sujet doit avoir compris la nature de l'examen, la signification des résultats, et les conséquences éventuelles en termes de suivi ou de traitement.
- L'information doit être donnée par un médecin qui a des compétences en génétique médicale. Elle doit être directe et orale pour permettre un dialogue, puis consignée sur un document écrit.
- Le sujet doit avoir donné spécifiquement son consentement écrit avant la réalisation du test. Une fois testé, il peut refuser de connaître ses résultats et son droit de ne pas savoir doit toujours être respecté
- L'annonce des résultats doit être faite directement au sujet par un médecin qui, par sa compétence, peut expliquer la signification des résultats.
- Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Ces derniers ne doivent pas être sollicités directement par le médecin. Si un sujet refuse de faire connaître à sa famille le risque révélé par le test génétique qu'il a subi, le médecin est dans l'impossibilité de contacter les apparentés. Il doit informer le sujet testé de sa responsabilité et tout

faire pour le convaincre d'informer ses proches.

- Sauf cas très particuliers, celui d'un bénéfice médical individuel direct, les enfants mineurs ne doivent pas être testés.

### Recommandations spécifiques concernant le test génétique HFE

Il n'a pas sa place, actuellement, en tant que test de dépistage de 1<sup>re</sup> intention dans la population générale.

Il peut être utilisé de façon ciblée dans trois circonstances résumées sur la figure 2.

- Pour aider au diagnostic positif chez un sujet symptomatique (signe d'alerte clinique ou biologique, anomalie du métabolisme du fer repérée fortuitement). La PBH à visée diagnostique reste indiquée devant un génotype atypique (non C282Y homozygote). Quel que soit le génotype, elle garde un intérêt pronostique si le degré de surcharge ou la présence de facteurs associés fait craindre un retentissement hépatique (fibrose, cirrhose) qui influencera la surveillance.
- Pour orienter le conseil génétique dans la famille d'un malade chez qui le diagnostic a été porté sans l'aide de la biologie moléculaire (avant 1996) et qui est déjà traité par saignées. Dans ce cas, le test n'apporte aucun bénéfice individuel au malade puisqu'il n'influence pas la prise en charge ou le traitement de sa maladie.
- Pour détecter les sujets génétiquement à risque (test prédictif) dans le cadre d'un dépistage ciblé sur un sous-groupe de population dont le CST est découvert isolément élevé, ou dans la famille d'un malade.

### Le résultat du test HFE n'offre pas une garantie absolue en termes de diagnostic ou de prédition.

Une grande prudence est nécessaire pour ne pas alerter ou rassurer à tort les sujets testés. En effet :

- Certains C282Y homozygotes (génotype à plus fort risque) ne développeront pas la maladie.
- Les sujets porteurs d'un autre génotype HFE (non C282Y/C282Y) ont un risque plus faible de développer une HC. Certains d'entre eux peuvent déclarer une surcharge en fer de type HC ou d'autre nature. L'exemple le plus flagrant est l'HC juvénile qui touche des sujets avec un génotype HFE normal.

### L'indication d'un traitement par saignées ne dépend pas du résultat du test HFE.

Elle est dictée par le phénotype puisque la plupart des surcharges en fer généralisées (en dehors des causes hématologiques), mais aussi purement hépatiques se traitent par saignées.

Il n'y a strictement aucune indication de test prénatal puisque la maladie ne touche pas l'enfant (l'hémochromatose néonatale est une affection rare totalement indépendante de l'hémochromatose du sujet adulte)

## Auteurs

### Dr Jacqueline Yaouanq

UF d'Épidémiologie et Génétique, Hôpital Pontchaillou, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes Cedex  
jacqueline.yaouanq@chu-rennes.fr

### Dr Josué Feingold

Inserm  
Hôpital Necker - Enfants malades, 75015 Paris  
u155@ccr.jussieu.fr

### Pr Didier Lacombe

Service de génétique clinique, CHU Pellegrin Enfants, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex.  
didier.lacombe@chu-bordeaux.fr

### Membres de la commission ayant participé à l'élaboration du document

Serge Amselem, Roland Berger, Dominique Bonneau, Françoise Clerget, François Cornelis, Véronique David, Marc Fellous, Anne-Marie Jouanolle, Jean-Yves Le Gall, Henri Plauchu, Claude Stoll, Christine Verellen.

### Secrétariat de la commission

Dr François Cornelis  
Unité de génétique des maladies communes de l'adulte  
Hôpital Lariboisière - 2, rue Ambroise Paré, 75010, Paris.  
francois.cornelis@lrb.ap-hop-paris.fr

## Bibliographie

1. Borecki I.B., Rao D.C., Yaouanq J., et al. - Serum ferritin as a marker of affection for genetic hemochromatosis. *Hum Hered*, 1990, 40, 159-66.
2. Burke W., Press N., McDonnell S.M. - Hemochromatosis: genetics helps to define a multifactorial disease. *Clin Genet*, 1998, 54, 1-9.
3. Burke W., Thomson E., Khoury M.J., et al. - Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening. *Jama*, 1998, 280, 172-8.
4. CCNE - Génétique et médecine : de la prédition à la prévention. *Cahiers du CCNE pour les Sciences de la vie et de la Santé*, 1996, 6, 3-41.
5. Feder J.N., Gnarke A., Thomas W., et al. - A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996, 13, 399-408.
6. Feder J.N., Penny D.M., Irrinki A., et al. - The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95, 1472-7.
7. Feder J.N., Tsuchihashi Z., Irrinki A., et al. - The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem*, 1997, 272, 14025-8.
8. Jeffrey G.P., Chakrabarti S., Hegele R.A., et al. - Polymorphism in intron 4 of HFE may cause overestimation of C282Y homozygote prevalence in haemochromatosis. *Nat Genet*, 1999, 22, 325-6.
9. Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Shearman J.D., et al. - Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet*, 1997, 34, 275-8.
10. Merryweather-Clarke A.T., Simonsen H., Shearman J.D., et al. - A retrospective anonymous pilot study in screening newborns for HFE mutations in Scandinavian populations. *Hum Mutat*, 1999, 13, 154-9.
11. Mura C., Raguenes O., Ferec C. - HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood*, 1999, 93, 2502-5.
12. Niederau C., Strohmeyer G., Stremmel W. - Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol*, 1994, 356, 293-302.
13. Parkkila S., Waheed A., Britton R.S., et al. - Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94, 2534-9.
14. Pinson S., Yaouanq J., Jouanolle A.M., et al. - Non-C282Y familial iron overload: evidence for locus heterogeneity in haemochromatosis. *J Med Genet*, 1998, 35, 954-6.
15. Piperno A. - Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica*, 1998, 83, 447-55.
16. Piperno A., Sampietro M., Pietrangelo A., et al. - Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology*, 1998, 114, 996-1002.
17. Powell L.W., George D.K., McDonnell S.M., et al. - Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med*, 1998, 129, 925-31.
18. Risch N. - Haemochromatosis, HFE and genetic complexity. *Nat Genet*, 1997, 17, 375-6.
19. Roberts A.G., Whatley S.D., Morgan R.R., et al. - Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet*, 1997, 349, 321-3.
20. Roetto A., Totaro A., Cazzola M., et al. - Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet*, 1999, 64, 1388-93.
21. Santos M., Schilham M.W., Rademakers L.H., et al. - Defective iron homeostasis in beta 2-microglobulin knockout mice recapitulates hereditary hemochromatosis in man. *J Exp Med*, 1996, 184, 1975-85.
22. Simon M. - Disorders of iron metabolism and related disorders. In: Principles and practice of medical genetics. Emery A, Rimoin D, editors. Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York, 1990, Second ed, p. 1783-1796.
23. Simon M., Bourel M., Genetet B., et al. - Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *Engl J Med*, 1977, 297, 1017-21.
24. Somerville M.J., Sprysak K.A., Hicks M., et al. - An HFE Intronic Variant Promotes Misdiagnosis of Hereditary Hemochromatosis. *Am J Hum Genet*, 1999, 65, 924-926.
25. Waheed A., Parkkila S., Zhou X.Y., et al. - Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94, 12384-9.
26. Wallace D.F., Dooley J.S., Walker A.P. - A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology*, 1999, 116, 1409-12.
27. Witte D.L., Crosby W.H., Edwards C.Q., et al. - Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*, 1996, 245, 139-200.
28. Yaouanq J. - Hémochromatose génétique : étude de prévalence en Bretagne, marqueurs moléculaires associés au gène et leurs applications au conseil génétique. PhD Thesis. Rennes I University, Rennes, 1993.
29. Zhou X.Y., Tomatsu S., Fleming R.E., et al. - HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95, 2492-7.
30. ANAES. Evaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Rapport, Juin 1999, ISBN 2-910653-22-6.
31. Andrews N.C. - Iron metabolism : iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000, 01, 75-98.
32. Camaschella C., Roetto A., Cali A. et al. - The gene TFR2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*, 2000, 25, 14-15.
33. EASL international consensus conference on haemochromatosis. *J. Hepatol*, 2000, 33, 485-504.
34. Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Shearman J.D., et al. - Polymorphism in intron 4 of HFE does not compromise haemochromatosis mutation results. The European haemochromatosis consortium. *Nat Genet*, 1999, 23, 271.
35. Piperno A., Arosio C., Fossati L., et al. - Two novel mutations of HFE in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology*, 2000, 119, 441-445.

Société Française de Génétique Humaine

Dr François Cornélis

Hôpital Lariboisière

75010 Paris

Tél. 01 49 95 86 43

Fax 01 49 95 24 62

francois-cornelis@brb.ap-hop-paris.fr

Inserm

Département de l'information scientifique et de la communication

101, rue de Tolbiac

75654 Paris cedex 13

Tél. 01 44 23 60 82

Fax 01 44 23 60 69