

Hémochromatose HFE-Type 1

Gilles Pelletier

Centre de Compétence

Maladies Rares du Métabolisme du Fer



PLAN

- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- Les Acteurs Principaux
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- Traitement de la surcharge martiale

PLAN

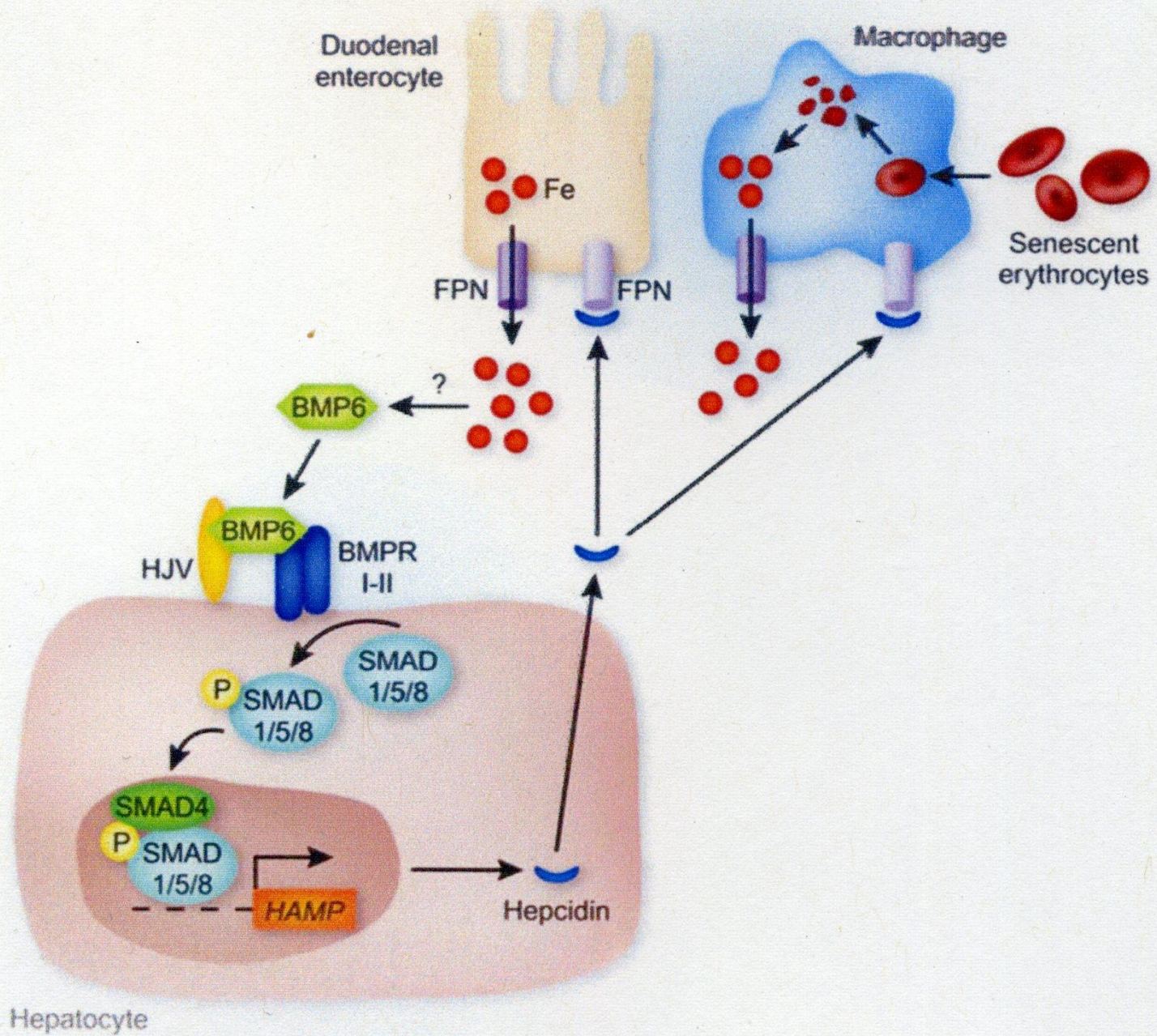
- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- Les Acteurs Principaux
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- Traitement de la surcharge martiale

Mécanismes de la Surcharge en Fer

- Surcharges primitives = anomalies de la régulation du fer d'origine génétique
- Surcharge secondaire = excès d'apport
 - Oral
 - Transfusions (anémies hémolytiques, aplasie)

PLAN

- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- **Les Acteurs Principaux**
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- Traitement de la surcharge martiale



PLAN

- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- Les Acteurs Principaux
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- Traitement de la surcharge martiale

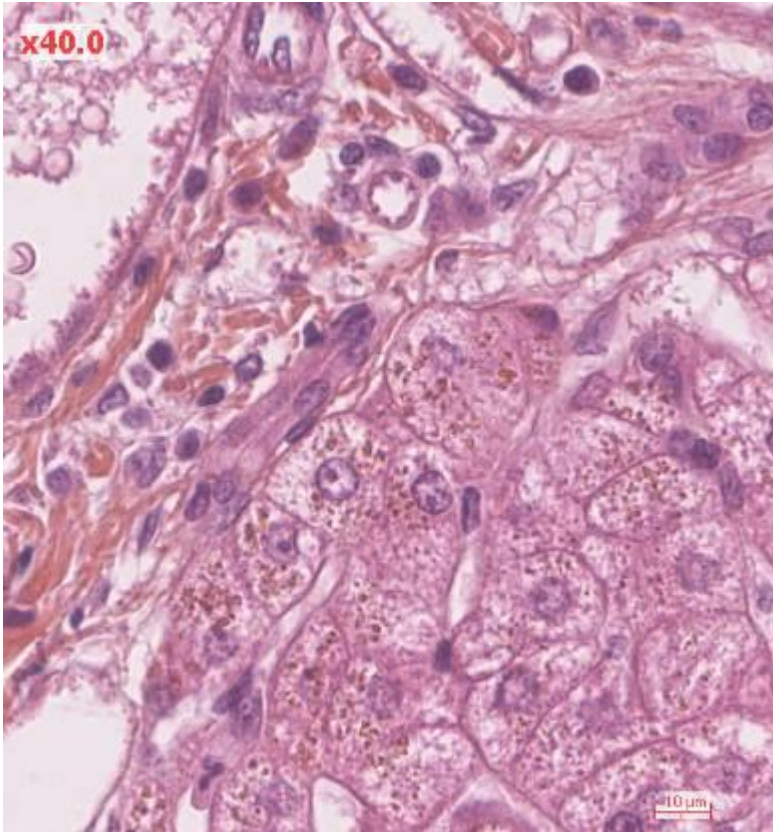
Examens Complémentaires Utiles

- NFS
- Fer sérique et saturation de la transferrine
Fer sérique /capacité de fixation
- Ferritine (protéine de stockage)
- Tests génétiques
- IRM = concentration hépatique en fer
- PBH

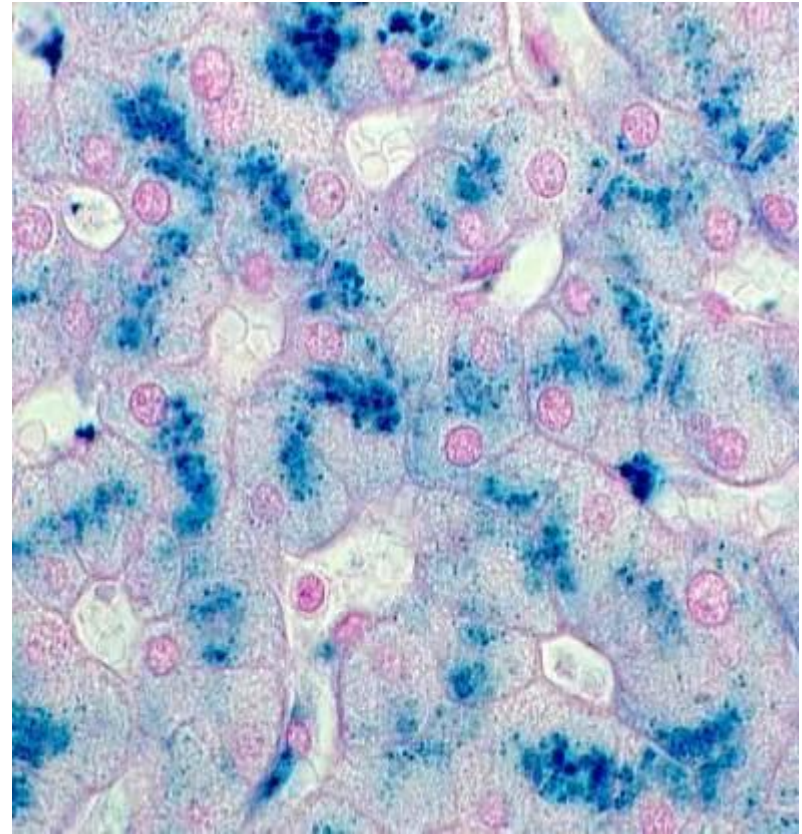
HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE DE TYPE 1

Lésions hépatiques (Photos = Catherine Guettier)

Forme de stockage anormal du fer: **Hémosidérine**



Granulations hépatocytaires,
ocres, réfringentes, de taille variable - HES

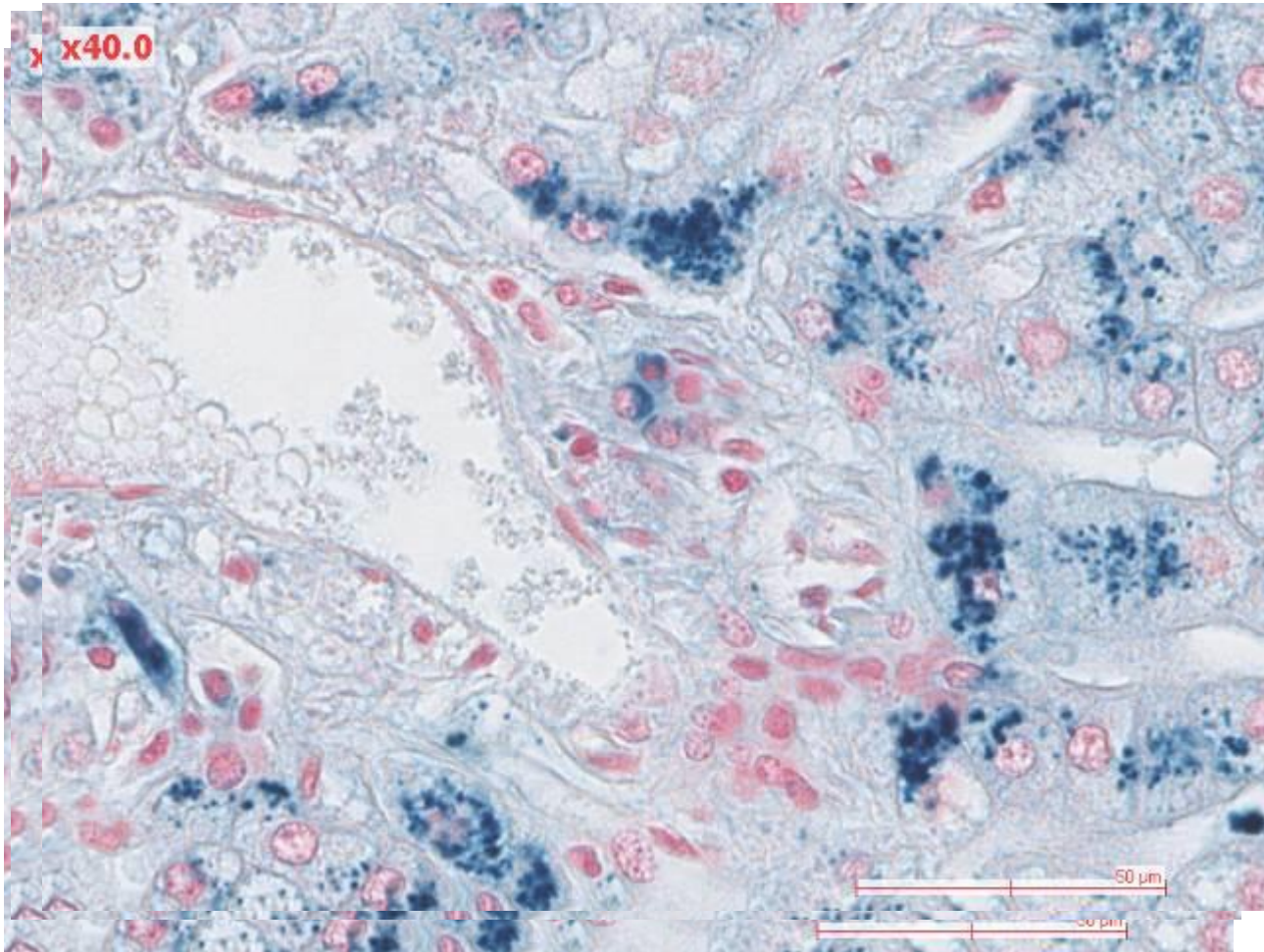


Granulations bleutées au pôle
canaliculaire des hépatocytes

Perls

HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE DE TYPE 1

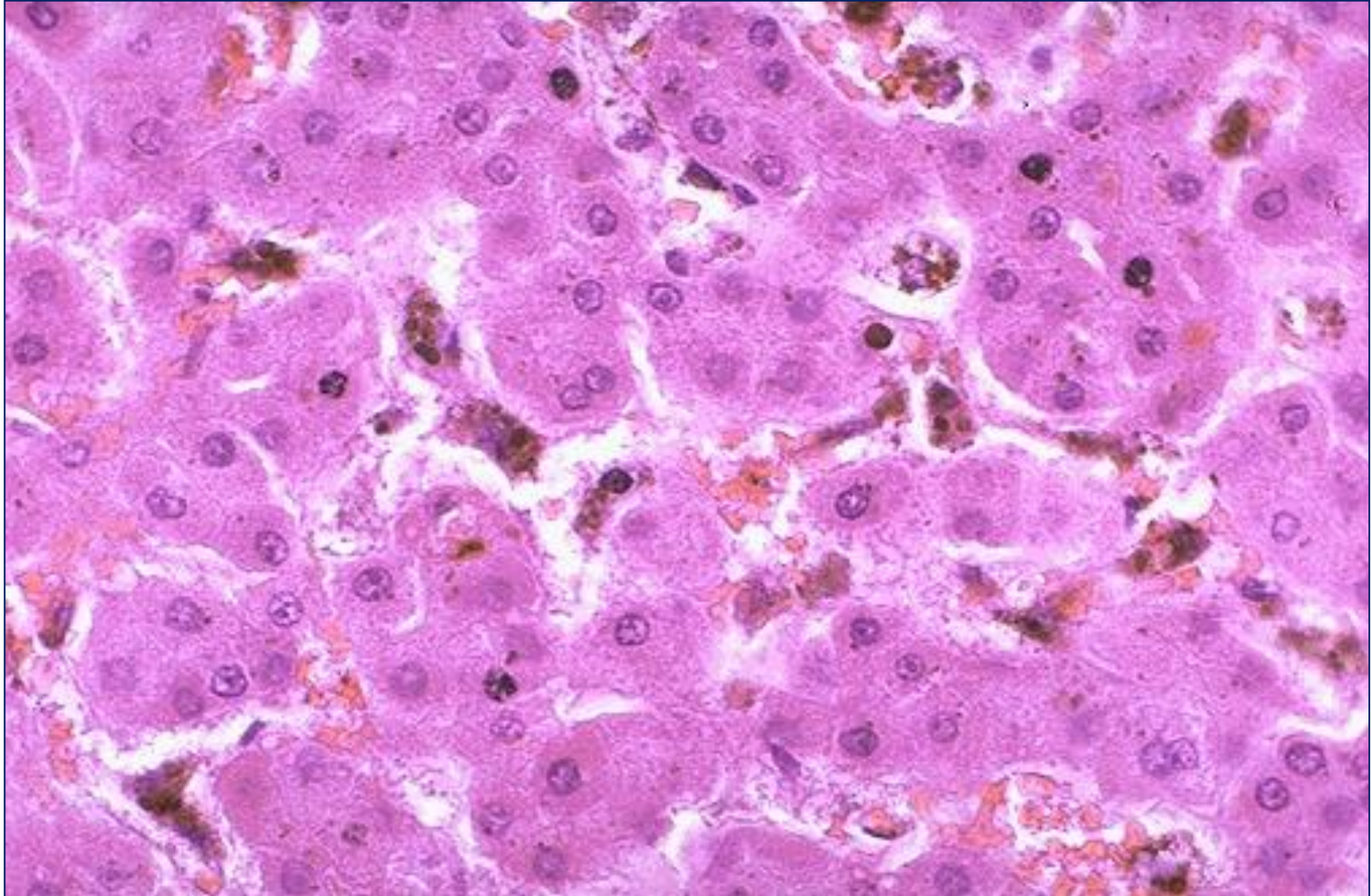
Lésions hépatiques (Photo = Catherine Guettier)



Surcharge des cellules épithéliales biliaires: signe de surcharge génétique

Surcharge intra-kupfférienne

(Photo = Catherine Guettier)



La PBH

- La PBH renseigne aussi sur le stade de **Fibrose**
- Cirrhose ? Si oui risque de CHC ++
- Si ferritine $< 1000 \mu\text{g/L} \Rightarrow$ pas de cirrhose

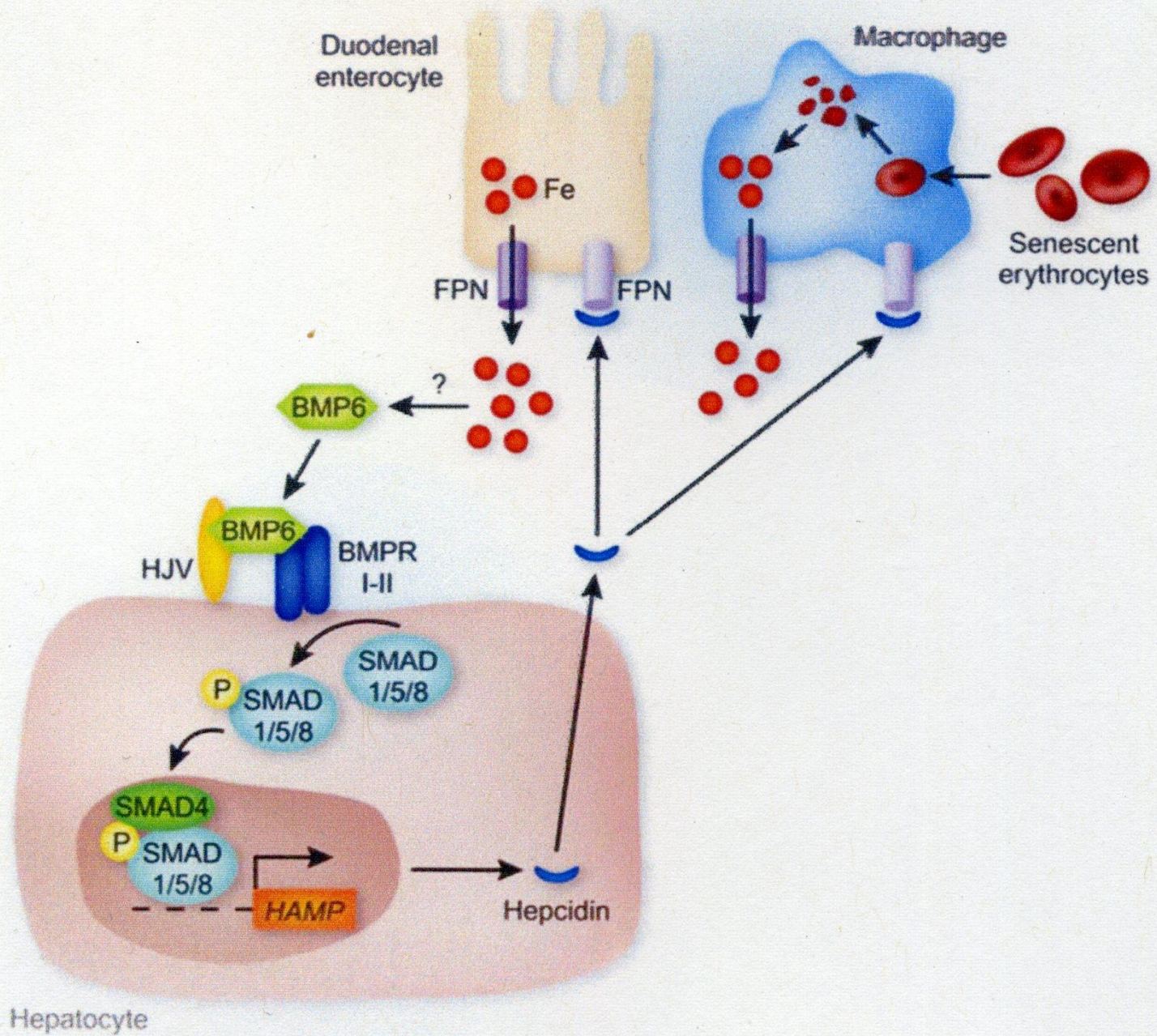
PLAN

- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- Les Acteurs Principaux
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- Traitement de la surcharge martiale

Hémochromatose HFE

Définition

- L'hémochromatose liée au gène HFE (ou hémochromatose de type 1) est une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée (génotype C282Y homozygote)
- Transmission autosomique **récessive**, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable.



Hémochromatose HFE

Anomalies Génétiques-Chromosome 6

- **Homozygote C282Y** (0,2 à 0,4 % population)
- Hétérozygote C282Y (10 % population blanche)
- Homozygote H63D => Pas de surcharge
- Hétérozygote H63D
- **Hétérozygote composite C282Y/H63D** => surcharge modérée possible ?

Hémochromatose HFE

En Pratique

- un sujet **caucasien**
- génotype **homozygote C282Y/C282Y**
- et d'un phénotype de **surcharge en fer** caractérisé au minimum par une élévation du coefficient de saturation de la transferrine

Atteintes Syndromiques

- **Asthénie**
- **Foie**: hépatomégalie, hypertransaminasémie, et/ou fibrose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose et le **carcinome hépato-cellulaire**
- **Ostéo-articulaire**: polyarthropathie, chondrocalcinose et/ou ostéoporose
- **Endocrino**: diabète, hypogonadisme
- **Mélanodermie**
- **Cœur**: troubles du rythme et/ou insuffisance cardiaque .

Classification en 5 stades de sévérité croissante.

- **Stade 0** = absence de toute expression phénotypique
- **Stade 1** = une augmentation ($> 45\%$) du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) sans élévation de la ferritinémie ($< 300\ \mu\text{g/L}$ chez l'homme et $< 200\ \mu\text{g/L}$ chez la femme).

Classification en 5 stades de sévérité croissante.

- **Stade 2** = augmentation conjointe du CS-Tf ($> 45\%$) et de la ferritinémie ($> 300\ \mu\text{g/l}$ chez l'homme et $> 200\ \mu\text{g/L}$ chez la femme) sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Ce stade correspond également à une phase préclinique.

Classification en 5 stades de sévérité croissante.

- **Stade 3** = augmentation conjointe du CS-Tf et de la ferritinémie avec une **expression clinique** (asthénie, impuissance, signes ostéo-articulaires, diabète, hépatopathie débutante, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie).
- **Stade 4** = est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf et de la ferritinémie avec des atteintes **compromettant le pronostic vital** (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque diastolique).

En cas d'hyperferritinémie (stades 2, 3 et 4), le bilan doit comprendre la recherche d'une atteinte :

- **pancréatique** (glycémie à jeun)
- **hépatique** (transaminases), échographie si signes d'hépatopathie. Discuter PBH si ferritine > 1000 µg/L car risque de cirrhose
- **cardiaque** (échographie cardiaque) , stades 3 et 4
- **gonadique** s'il s'agit d'un homme (recherche de signes évocateurs, dosage de testostérone)
- **osseuse** si cofacteurs d'ostéoporose tels que hypogonadisme, ménopause, (ostéodensitométrie)

Evolution après Déplétion Martiale

- Le traitement est associé à **une normalisation de l'espérance de vie des malades** (avant la cirrhose et le diabète requérant de l'insuline)
- **Si diabète ou cirrhose => surmortalité persiste**
- Si cirrhose = risque de CHC diminue mais **persiste**

Evolution après Déplétion Martiale

- Amélioration de l'asthénie
 - Peu d'effet sur les symptômes articulaires => atteinte peut être invalidante
 - Amélioration inconstante de la libido
 - Amélioration inconstante des symptômes cardiaques
-
- => Intérêt d'une déplétion précoce

Conseil Génétique-HFE

- ***Recommandation HAS*** : Lorsqu'une hémochromatose génétique HFE a été découverte chez un malade, il convient de l'informer des avantages et des inconvénients d'une démarche de **dépistage familial** pour les membres de sa famille et des probabilités pour chacun d'eux d'être homozygote et d'être malade.

Conseil Génétique-HFE

- Il est recommandé d'informer tous les membres de la **fratrie** du probant, les **enfants majeurs** et les **parents naturels** du sujet probant.
- Pour les **enfants mineurs** = attendre la majorité ou tester le 2^{ème} parent

Conseil Génétique-HFE

- L'information des apparentés relève du seul probant ++++

Conseil Génétique-HFE

- Lorsqu'un dépistage familial est envisagé, il est recommandé d'accompagner systématiquement tout test génétique d'un dosage du CS-Tf et d'un dosage de la ferritinémie.

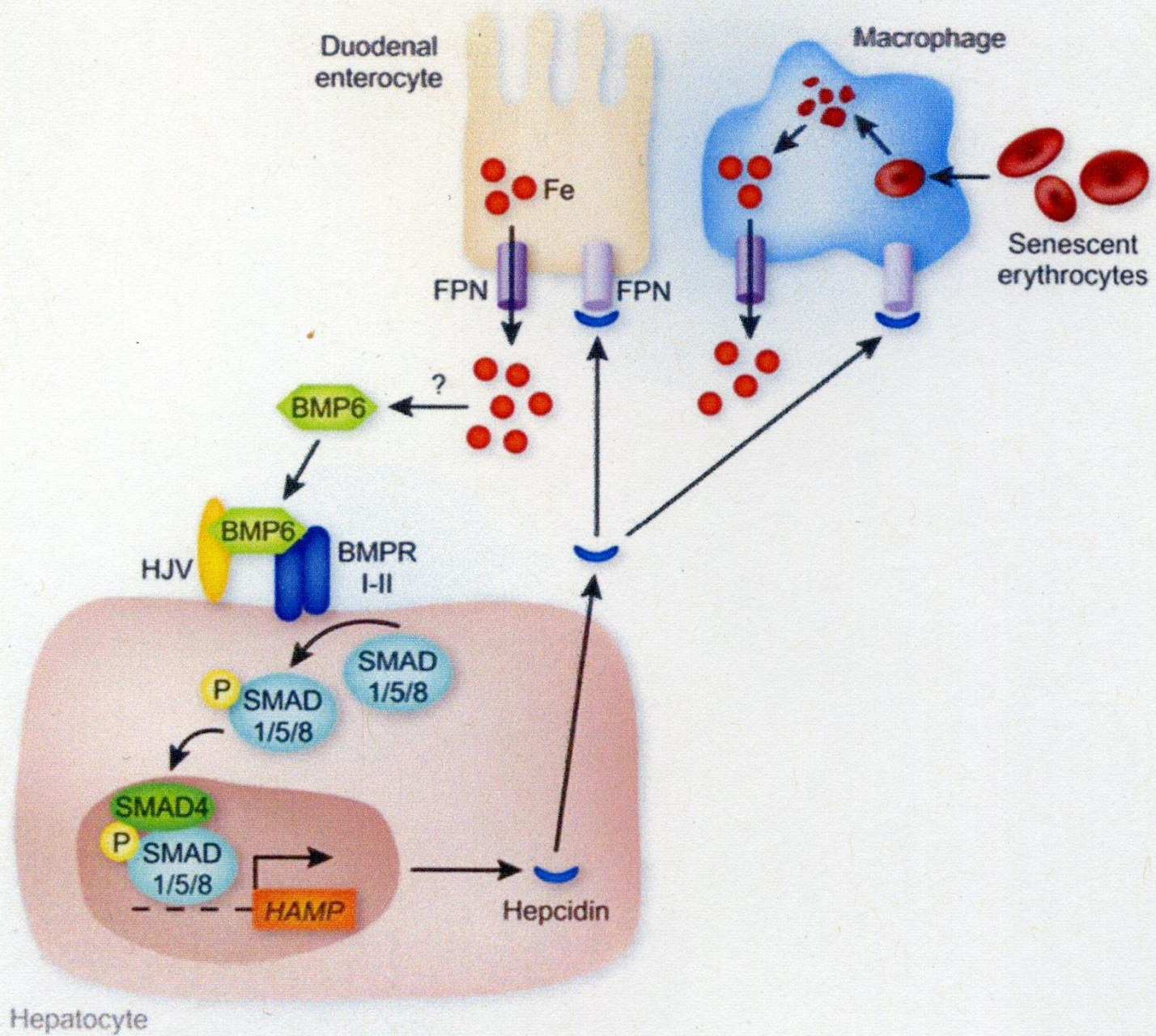
Autres surcharges en Fer d'origine génétique

Pathologies rares ou exceptionnelles

- *L'hémochromatose juvénile de type 2A*. Due à des mutations du gène codant pour l'hémojuvéline (chromosome 1). Ce syndrome touche le sujet jeune (moins de 30 ans)
- *L'hémochromatose juvénile de type 2B*. Due à des mutations de l'hepcidine (chromosome 19). Elle correspondrait à un tableau clinique particulièrement sévère.
- *L'hémochromatose de type 3*, Due à des mutations du récepteur sérique de la transferrine de type 2 (chromosome 7). Son tableau clinique est indiscernable d'une hémochromatose HFE

Autres surcharges en Fer d'origine génétique

- *La surcharge en fer* due à des mutations de la ferroportine (chromosome 2). (type 4)
 - 1) une transmission de type dominant ;
 - 2) contraste entre une forte hyperferritinémie et la normalité du CS-Tf ;
 - 3) la nette dominante macrophagique de la sidérose ;
 - 4) une tolérance médiocre des saignées



Autres surcharges en Fer

Surcharges Secondaires

- Thalassémie majeure
- Anémie sidéroblastique
- Dysérythropoïèse
- Syndromes myélodysplasiques

Autres surcharges en Fer

Surcharges Secondaires

Mécanismes de la surcharge

- Transfusions multiples
- Downregulation de l'hépcidine

PLAN

- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- Les Acteurs Principaux
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- Traitement de la surcharge martiale

Diagnostic d'une Hyperferritinémie

Il y a des hyperferritinémies sans surcharge en fer !

- Syndrome inflammatoire (activation macrophagique)
- Cytolyse hépatique
- Syndrome métabolique ++ (surcharge macrophagique surtout)
- Anémies Hémolytiques chroniques
- Induction par l'Alcool

PLAN

- Mécanismes de la Surcharge en Fer
- Les Acteurs Principaux
- Examens Complémentaires Utiles
- Hémochromatose HFE
- Autres Surcharges en Fer
- Diagnostic d'une Hyperferritinémie
- **Traitement de la surcharge martiale**

Traitement de la surcharge martiale

- Eviter les médicaments contenant du fer ou de la Vit C

Traitement de la surcharge martiale

Les saignées

- Traitement de référence
- 5-7 mL/kg ($\Rightarrow$ 550 ml/saignée) en fonction de la tolérance et de l'EG du patient
- Contrindications : anémie, cardiopathies sévères non liées à l'hémochromatose
- Traitement d'attaque puis d'entretien
- Objectifs dans hémochromatose HFE
 $\Rightarrow$ ferritine $< 50 \mu\text{g/L}$ et saturation $< 50 \%$

Traitement de la surcharge martiale

- Traitement initial dans une structure de soins
- Par dérogation, à domicile après 5 saignées si bonne tolérance
- Traitement d'entretien à domicile possible

HAS-2005

À domicile : n'entreprendre un traitement à domicile qu'après :

- Vérification de la tolérance (au moins 5 saignées en établissement de santé ou structure de soins)
- Rédaction d'un projet thérapeutique écrit, pluridisciplinaire et multiprofessionnel, et de procédures sécurisées, incluant la gestion des déchets
- S'être assuré que l'infirmier(ère) sera présent(e) pendant toute la durée de la saignée et qu'un médecin pourra intervenir rapidement

Traitement de la surcharge martiale

- En cas de **contrindication ou d'intolérance aux saignées** (anémies hémolytiques sévères, aplasie) = **traitements chélateurs**
- **Déféroxamine (Desféral)** : 20 à 60 mg/kg en IV ou sous-cutané
- **Déférasirox (Exjade)** : 20 mg/kg per os. Si thalassémie majeure nécessitant des transfusions fréquentes

Bibliographie

- Has-santé : recommandations hémochromatose de type 1 (2005)
- Centre des Référence des Surcharge en Fer Rares d'Origine Génétique = Rennes
- Centre de Compétence en IdF = Paul Brousse et Beaujon