



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

Par

**Virginie BOUTHEMY-KLEIN**

Le 14 novembre 2008

**DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE DE TYPE I EN MÉDECINE  
GÉNÉRALE AMBULATOIRE :  
A PROPOS DE DEUX ÉTUDES PILOTES RÉALISÉES EN MOSELLE-EST AVEC  
RECHERCHE DES MUTATIONS EN CAS D'ÉLEVATION DE LA FERRITINÉMIE ET DU  
COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE.**

Examineurs de la thèse :

M. J.D. DE KORWIN  
Mme M. KESSLER  
M. C. RABAUD  
M. J.J. ERBSTEIN

Professeur  
Professeur  
Professeur  
Docteur

Président  
Juge  
Juge  
Juge



**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

Par

**Virginie BOUTHEMY-KLEIN**

Le 14 novembre 2008

**DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE DE TYPE I EN MÉDECINE  
GÉNÉRALE AMBULATOIRE :  
A PROPOS DE DEUX ÉTUDES PILOTES RÉALISÉES EN MOSELLE-EST AVEC  
RECHERCHE DES MUTATIONS EN CAS D'ÉLEVATION DE LA FERRITINÉMIE ET DU  
COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE.**

Examineurs de la thèse :

M. J.D. DE KORWIN  
Mme M. KESSLER  
M. C. RABAUD  
M. J.J. ERBSTEIN

Professeur  
Professeur  
Professeur  
Docteur

Président  
Juge  
Juge  
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseeurs :

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET – Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE – Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT – Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET – Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES – Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER – Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD – Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)**

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale*)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique*)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)**

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

*Université Catholique, Louvain (Belgique)*

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Larry J. BUNCHE (1989)

*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)

*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des*

*Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

## **REMERCIEMENTS**

**A notre Président du Jury,  
Monsieur le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN  
Professeur de Médecine Interne,**

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.  
Votre intérêt pour ce travail et l'aide que vous nous avez apporté nous ont été précieux.  
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

**A notre Juge,  
Madame le Professeur Michèle KESSLER  
Professeur de Néphrologie  
Chevalier de l'Ordre National du Mérite  
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques  
Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur,**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.  
Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement et son utilité dans notre pratique quotidienne.

**A notre Juge,  
Monsieur le Professeur Christian RABAUD  
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales,**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.  
Nous avons eu le privilège de travailler en tant qu'interne au sein de votre service,  
nous avons apprécié la qualité de votre enseignement , l'accueil qui nous a été  
réservé et votre sympathie.

**A notre Juge,  
Monsieur le Docteur ERBSTEIN  
Médecin Généraliste,**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.  
Nous avons été honoré de travailler avec vous et de nous voir confier ce travail basé  
sur votre étude personnelle.

### **A Christophe, mon mari,**

Notre amour de jeunesse est devenu grand et fort,  
Et je suis aujourd'hui si heureuse de vivre ma vie à tes cotés.  
Tu m'es indispensable.  
Merci d'être là.  
Je t'aime.

### **A mes parents,**

Merci de votre soutien et de tous vos efforts pour me porter jusqu'ici.  
Merci de votre amour et de l'exemple que vous nous donnez.  
Vous êtes peut-être fière de moi mais je suis surtout fière d'avoir des parents comme vous.  
Je vous aime et j'espère vous le prouver tous les jours.

### **A mes petits frères Ludovic et Eddy et leurs compagnes Séverine et Mounia,**

Les effusions de sentiments ne sont pas notre fort mais sachez que je vous aime profondément.  
Merci d'être à mes cotés.  
Que votre vie soit belle.

### **A mémé Ginette**

Tu es toujours dans mon cœur, à chaque instant et ce malgré la distance.  
Merci de ton soutien et de ton amour.  
Je t'aime.

### **A mémé et pépé Copin, à pépé Bouthemy,**

Vous êtes partis trop tôt et votre absence nous pèse.  
Merci pour ce que vous avez transmis.  
Je vous aime.

**A Christiane et Jean-marie, Marie-Estelle et Dominique, Nathalie et Antoine, ma belle-famille,**

Merci d'être à nos cotés.  
La famille est si importante dans une vie.

**A Laurie, Marie-Amélie, Charlotte, Théo, Jean-Christophe, Benjamin, Léa et Pierre-Alexandre, mes neveux et nièces.**

Vos rires embellissent ma vie.  
Je serais toujours là pour vous.  
Je vous aime.

**A mes amies Aurélie, Cathy et Marie,**

Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur et j'espère que cette amitié, débutée il y a plus de 10 ans, sera longue et belle.  
Merci d'être là.

*Il manque un temps à ma vie,  
Il manque un souffle de vie,  
Il me manque TOI...mon enfant.*

## *SERMENT*

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

## **TABLE DES MATIERES**

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                             | <b>21</b> |
| <b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L' HEMOCHROMATOSE.....</b>      | <b>24</b> |
| <b>I. HEMOCHROMATOSE GENETIQUE.....</b>                              | <b>24</b> |
| A. DEFINITION.....                                                   | 24        |
| B. HISTORIQUE .....                                                  | 25        |
| C. METABOLISME DU FER ET REGULATION .....                            | 28        |
| 1. <i>L'absorption</i> .....                                         | 29        |
| 2. <i>Le transport sanguin du fer</i> .....                          | 29        |
| 3. <i>Captation du fer par le récepteur de la transferrine</i> ..... | 30        |
| 4. <i>Les mécanismes de régulation du métabolisme du fer</i> .....   | 30        |
| D. CLASSIFICATION .....                                              | 35        |
| <b>II. HEMOCHROMATOSE DE TYPE 1 .....</b>                            | <b>37</b> |
| A. DEFINITION .....                                                  | 37        |
| B. EPIDEMIOLOGIE.....                                                | 38        |
| C. PHYSIOPATHOLOGIE.....                                             | 39        |
| D. EXPRESSION PHENOTYPIQUE.....                                      | 40        |
| 1. <i>Phase de latence clinique</i> .....                            | 40        |
| 2. <i>Phase clinique symptomatique</i> .....                         | 40        |
| 3. <i>Phase de complications</i> .....                               | 41        |
| E. DIAGNOSTIC .....                                                  | 42        |
| 1. <i>Tests biologiques</i> .....                                    | 42        |
| a) Coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) .....        | 42        |
| b) Ferritinémie .....                                                | 42        |
| c) Tests génétiques.....                                             | 42        |
| 2. <i>Protocole recommandé</i> .....                                 | 43        |
| 3. <i>IRM hépatique</i> .....                                        | 43        |
| F. FACTEURS MODULATEURS D'EXPRESSION .....                           | 44        |
| G. CLASSIFICATION DE LA MALADIE.....                                 | 44        |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| H. TRAITEMENT.....                        | 45 |
| 1. Le traitement d'attaque.....           | 46 |
| 2. Traitement d'entretien.....            | 47 |
| 3. Tolérance.....                         | 47 |
| 4. Contre-indications.....                | 47 |
| 5. Efficacité sur la symptomatologie..... | 48 |
| 6. Efficacité sur l'espérance de vie..... | 48 |

## DEUXIEME PARTIE:DEPISTAGE DE L'HEMOCHROMATOSE DANS UNE CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE.....50

### I. INTRODUCTION.....51

### II. METHODES ET MATERIELS.....52

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| A. PRESENTATION DU CABINET .....                           | 52 |
| B. PROTOCOLE CLINIQUE ET CRITERE D'INCLUSION.....          | 53 |
| 1. Etude 1 .....                                           | 53 |
| 2. Etude 2 .....                                           | 54 |
| 3. Suivi des patients.....                                 | 54 |
| 4. Information des patients.....                           | 55 |
| C. METHODE DES DOSAGES BIOLOGIQUES .....                   | 56 |
| D. COUT DES METHODES BIOLOGIQUES .....                     | 56 |
| E. ETUDES COMPARATIVES.....                                | 57 |
| F. RESULTATS.....                                          | 57 |
| 1. Résultats généraux.....                                 | 58 |
| 2. Résultats de l'étude 1 .....                            | 60 |
| 3. Résultats de l'étude 2 .....                            | 61 |
| 4. Etudes comparatives .....                               | 64 |
| a) Corrélation mutations et paramètres du fer.....         | 65 |
| b) Corrélation alcool / mutationS / paramètres du fer..... | 73 |
| c) Corrélation sexe / mutations / paramètre du fer.....    | 75 |

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....</b>                                                                                         | <b>81</b> |
| <b>I. DEPISTAGE EN POPULATION GENERALE .....</b>                                                                                  | <b>82</b> |
| <b>II. DEPISTAGE CIBLE SUR DES POPULATIONS CHRONIQUES.....</b>                                                                    | <b>86</b> |
| <b>III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE L'HYPERFERRITINEMIE.....</b>                                                                 | <b>88</b> |
| A. AVEC SURCHARGE EN FER.....                                                                                                     | 88        |
| 1. <i>Syndrome dysmétabolique.....</i>                                                                                            | 88        |
| 2. <i>L'alcoolisme chronique.....</i>                                                                                             | 89        |
| 3. <i>Autres causes exceptionnelles d'hyperferritinémie avec surcharge en fer .....</i>                                           | 89        |
| a) Avec CS-Tf élevé.....                                                                                                          | 89        |
| b) Avec CS-Tf quasi normal.....                                                                                                   | 90        |
| c) Avec CS-Tf abaissé.....                                                                                                        | 91        |
| B. NON ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER .....                                                                                     | 91        |
| 1. <i>Causes fréquentes .....</i>                                                                                                 | 91        |
| a) La cytolyse : .....                                                                                                            | 91        |
| b) Le syndrome inflammatoire général.....                                                                                         | 92        |
| 2. <i>Causes plus rares .....</i>                                                                                                 | 92        |
| a) La maladie de Gaucher.....                                                                                                     | 92        |
| b) Le syndrome hyperferritinémie cataracte.....                                                                                   | 92        |
| c) Le syndrome d'activation macrophagique.....                                                                                    | 93        |
| d) La maladie de Still. ....                                                                                                      | 93        |
| e) Autres causes.....                                                                                                             | 93        |
| <b>IV. ETUDE DE CORRELATION .....</b>                                                                                             | <b>94</b> |
| A. CORRELATION MUTATION/PARAMETRES DU FER.....                                                                                    | 94        |
| 1. <i>Analyse des valeurs du CS-Tf et de la ferritinémie en fonction des mutations.....</i>                                       | 94        |
| 2. <i>Comparaison du résultat des 2 études et de celles retrouvées dans la littérature en fonction du type de dépistage .....</i> | 96        |
| B. CORRELATION MUTATION/ALCOOL/PARAMETRES DU FER .....                                                                            | 99        |
| C. CORRELATION MUTATION/SEXE/PARAMETRES DU FER .....                                                                              | 100       |

|                    |     |
|--------------------|-----|
| CONCLUSION.....    | 103 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 105 |
| ANNEXES.....       | 112 |

## **INTRODUCTION**

Première maladie héréditaire par sa fréquence, l'Hémochromatose génétique HFE1 atteint en moyenne une personne sur 300 soit 180 000 en France, 2 200 000 en Europe. Véritable enjeu de Santé Publique, cette maladie est accessible à un traitement simple et peu coûteux. Or seuls 8 000 patients sont traités en France sur les 180 000 estimés <sup>1</sup> et pourtant aucun dépistage de masse n'est pour le moment envisagé. L'ANAES dans un rapport sur l'Hémochromatose génétique, paru en avril 2004 préconise de promouvoir des initiatives pilotes de dépistage en population générale. Le Docteur Erbstein, médecin généraliste à la SSM de Moselle Est a tenté une étude de terrain en condition réelle d'exercice : le dépistage de l'hémochromatose génétique dans sa consultation. D' avril 2003 à avril 2005, 618 patients de plus de 18 ans ont ainsi été dépistés.

Dans ce travail nous allons dans un premier temps rappeler les données physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémochromatose génétique, puis présenter le travail du Dr Erbstein et ses résultats que nous discuterons à la lumière d'autres études pour tenter de proposer un modèle de dépistage dans les consultations de médecine générale.

## **PREMIERE PARTIE**

### **GENERALITES SUR L' HEMOCHROMATOSE**

# **PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L' HEMOCHROMATOSE**

## **I. Hémochromatose génétique**

### **A. Définition**

C'est une maladie responsable d'une accumulation progressive de fer dans les différents tissus de l'organisme, notamment le foie, le pancréas, le cœur, les articulations et la peau.

Son histoire naturelle se résume en trois stades :

- une phase de latence d'une durée de 15 à 20 ans,
- une phase d'expression biologique; on observe en premier les stigmates de l'hyperabsorption digestive : augmentation du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) d'abord transitoire puis permanente. Ensuite le fer commence à s'accumuler dans les hépatocytes, et progressivement la ferritinémie augmente.
- une phase d'expression clinique (vers 30 ans chez l'homme et 40 ans chez la femme) insidieuse ; l'hémochromatose génétique se caractérise par un grand polymorphisme clinique, et les complications sont : un diabète, une cirrhose hépatique, une cardiomyopathie, une mélanodermie et des arthropathies. Les manifestations les plus précoces étant l'asthénie et les arthropathies.

## B. Historique

### 1865 – Armand TROUSSEAU décrit le premier cas<sup>2</sup>:

C'est l'École Française de Médecine qui met pour la première fois en évidence l'entité clinique et anatomopathologique correspondant à l'hémochromatose. En effet, le médecin français Armand TROUSSEAU décrit le premier cas en 1865 dans son livre "Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris" : celui d'un jeune homme de 28 ans qui présentait un diabète sucré, une coloration bronzée du visage, un gros foie cirrhotique, couleur gris jaunâtre à la coupe, une surcharge des cellules du foie, d'où le terme longtemps utilisé de cirrhose bronzée pour décrire l'Hémochromatose héréditaire.

### 1871 – Le syndrome de Troisier-Hanot-Chauffard<sup>3</sup> :

Le deuxième malade, décrit par Charles Émile TROISIER en 1871 est beaucoup plus caractéristique : mélanodermie généralisée, diabète sucré grave car amaigri, gros foie brun rougeâtre dû à des granulations pigmentaires en amont dans le foie ... En 1882, Hanot et Chauffard décrivent des cas identiques.

### 1889 – Friedrich Daniel VON RECKLINHAUSEN <sup>4</sup> :

C'est l'Allemand Von Recklinghausen qui en 1889, alors qu'il était chercheur et professeur de médecine à l'université de Strasbourg, propose le nom de "hémochromatose" (*étymologiquement : coloration venant du sang*) pour baptiser cette maladie. Il décrit une série de 12 patients présentant des dépôts de fer dans plusieurs organes.

#### 1935 – Joseph H. SHELDON<sup>5</sup> :

La première étude revient à Sheldon en 1935 qui analyse 311 des 345 cas rassemblés dans la littérature médicale mondiale et conclut que l'hémochromatose n'est pas une complication de diabète, de cirrhose, ou d'excès de cuivre, mais un désordre familial dans lequel « ... la nature fondamentale de la maladie consiste en une erreur innée du métabolisme du fer ... ». Il est le premier à décrire la présence de fer dans les cellules.

#### 1950 – DAVIS et al. proposent un traitement :<sup>6</sup>

En 1950, Davis et Arrow Smith (cités par Edwards et Kushner) proposent déjà de pratiquer la saignée pour traiter l'hémochromatose.

#### Années 1970 – SIMON et BOUREL<sup>7</sup> : liée à l'alcool ou génétique ?

Au début des années 70 à Rennes, les professeurs Simon et Bourel s'intéressent à l'hémochromatose, maladie encore très controversée dont la cause semble être l'alcoolisme (on la nomme parfois "l'hémochromatose arrosée"). Ils démontrent, en 1975, avec les professeurs Genetet et Fauchet que l'hémochromatose est une maladie génétique liée à un gène situé près du complexe HLA sur le chromosome 6. En 1977, l'utilisation judicieuse des marqueurs HLA dans la famille d'un patient hémochromatosique permet de repérer les sujets apparentés asymptomatiques et donc de les traiter avant l'installation de lésions irréversibles.

#### 1985 - NIEDERAU et al.<sup>8</sup> : de l'intérêt d'un traitement précoce

Vers 1985, Niederau montre qu'un diagnostic précoce accompagné d'un traitement permet de bloquer l'expression phénotypique de la maladie.

#### 1988 – C. Q. Edwards et al.<sup>9</sup> :

La principale avancée est due aux études d'autopsies. Elles montrent une prévalence bien plus élevée de la maladie qu'on ne le pense. En effet, les malades atteints d'hémochromatose restent longtemps dans une phase latente asymptomatique et il arrive très fréquemment qu'ils meurent sans que le diagnostic n'ait été posé.

#### 1989 – Pierre Marie MOREL : création de l'AHF

En 1989 Pierre Marie Morel fonde "L'Association Hémochromatose France" qui regroupe malades et médecins et dont le but est de faire connaître cette maladie et d'alerter sur sa gravité si elle n'est pas diagnostiquée à temps. Les statistiques publiées par l'association estiment à plus de 250 000 le nombre de malades en France.

Le Centre de Dépistage Familial de l'Hémochromatose fonctionne à Rennes depuis 1989 sous la responsabilité du Pr. Deugnier et du Dr Moirand au sein de la clinique des Maladies du Foie dirigée par le Pr. Brissot.

#### 1996 – Découverte du gène responsable<sup>10</sup> :

En 1996, une compagnie de biotechnologie californienne nommée Mercator Genetics, identifie le gène de l'hémochromatose sur le bras court du chromosome 6. Il est initialement nommé HLA-H puis HFE. Deux mutations sont décrites chez les "hémochromatosiques" à l'intérieur de ce gène : la mutation principale est nommée C282Y. La seconde, appelée H63D, est présente avec une fréquence allélique d'environ 17 % chez les témoins et son implication directe dans l'hémochromatose n'est pas encore très claire. Aussi, pour l'instant, seule la mise en évidence de la mutation C282Y à l'état homozygote (C282Y +/+ ) peut être considérée comme un test diagnostique sans ambiguïté.

## 2001 – Hepcidine, hormone régulatrice de l'homéostasie du fer.

La première relation entre l'hepcidine, considérée alors comme un peptide bactéricide, et la surcharge en fer a été notée en avril 2001 par une équipe de l'INSERM de Rennes<sup>11</sup>.

Par ailleurs, Axel Kahn<sup>12</sup>, avec l'équipe de Sophie Vaulont a participé à l'ensemble des travaux qui démontrent que l'hepcidine est l'hormone de régulation du fer impliquée, par sa synthèse excessive aussi bien que par ses déficits, dans la quasi-totalité des maladies de l'homéostasie de ce métal. Cette équipe a montré que l'hepcidine est en fait un inhibiteur de l'absorption intestinale de fer et de son relargage par les macrophages. L'hepcidine est au fer ce que l'insuline est au glucose. Ils ont prouvé la responsabilité directe du déficit en hepcidine dans l'hémochromatose héréditaire.

## 2004- le couple hepcidine-ferroportine<sup>14</sup>

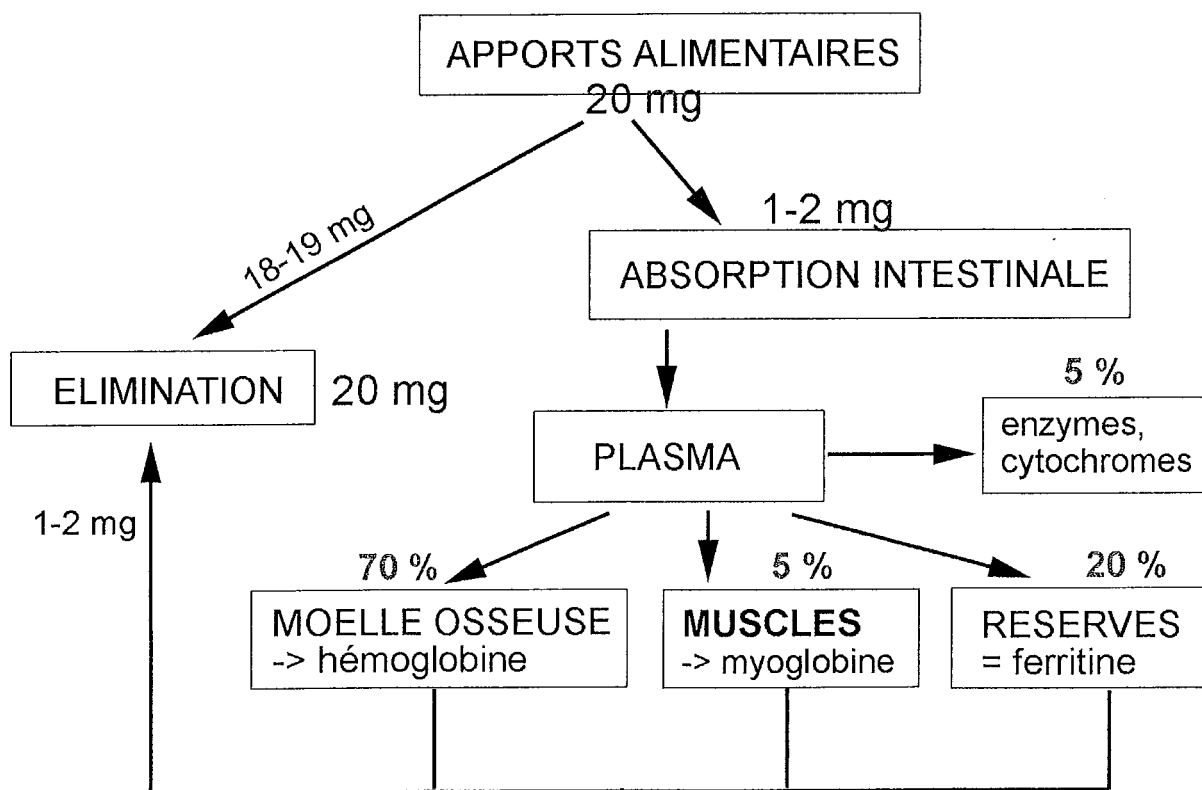
Adrian Donovan et son équipe montrent dans une étude<sup>13</sup> le rôle majeur de la ferroportine dans le transfert du fer intracellulaire vers le milieu extracellulaire, elle est progressivement apparue comme la cible de l'hepcidine. E. Nemeth<sup>14</sup> a montré l'existence d'une interaction entre l'hepcidine et la ferroportine, cette dernière étant internalisée ou non dans la cellule selon qu'elle interagit ou non avec l'hepcidine. Le nouveau travail de A. Donovan et coll. confirme aujourd'hui que la ferroportine est le transporteur majoritaire sinon unique de l'absorption digestive du fer et établit l'importance majeure du couple hepcidine-ferroportine.

### C. Métabolisme du fer et régulation

Chez un sujet normal, sur les 20 mg de fer apportés chaque jour par l'alimentation, 1 à 2 mg seulement sont absorbés au niveau intestinal (*schéma 1*).

Cette absorption quotidienne est équivalente aux pertes (urines, sueur, bile, selles), ce qui permet de garder une quantité stable de fer dans l'organisme. En effet, un organisme normal contient 4 g de fer dont 70 % sont contenus dans l'hémoglobine, le reste étant stocké dans d'autres tissus, en particulier dans le foie (0,5 à 1g) et dans les macrophages du système réticulo-endothélial.

**Schéma 1 : Turn-over et répartition du fer dans l'organisme**



### *1. L'absorption*

L'absorption du fer se fait au niveau des entérocytes des villosités duodénales.

### *2. Le transport sanguin du fer*

Il se fait exclusivement par la transferrine qui porte 2 sites de fixation pour 1 atome de fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Elle est chargée à 30% de sa capacité.

La fonction première de ce transport est de fournir le fer nécessaire à la synthèse de l'hème dans la moelle osseuse (seule la Tf le fournit)

La deuxième fonction est la mise en réserve du fer dans les cellules du système réticulo-endothélial et les hépatocytes.

### *3. Captation du fer par le récepteur de la transferrine*

Cette captation débute par la fixation du complexe fer-transferrine sur le récepteur de la transferrine situé à la surface des cellules concernées.

Le tout est ensuite internalisé avec formation d'un endosome.

Le fer est alors libéré dans la cellule et réduit en fer ferreux, lequel est transféré soit vers la mitochondrie, soit vers les réserves intracellulaires (ferritine).

Quant à l'endosome, il rejoint la membrane plasmique, libère la transferrine et recycle le récepteur.

Le complexe fer-transferrine est capté, d'une part par les cellules érythropoïétiques de la moelle osseuse afin de fournir le fer nécessaire à la synthèse de l'hème et d'autre part par les cellules hépatiques (hépatocytes et cellules de Küpfler), les macrophages spléniques, médullaires et les cellules musculaires afin d'utiliser le fer ou de le stocker dans la ferritine intracellulaire.

**La ferritinémie représente le fer stocké:**

**Normal = 20-300  $\mu\text{g/l}$**

**Surcharge  $\geq 300 \mu\text{g/l}$**

#### 4. Les mécanismes de régulation du métabolisme du fer

Cette régulation met en jeu plusieurs acteurs :

- Le complexe HFE-béta2microglobuline : il se lie au récepteur de la transferrine et augmente la captation du fer.

- le DMT1 : C'est un transporteur membranaire du fer ferreux  $Fe^{2+}$  sensible au pH.

On le trouve dans la membrane des endosomes où il permet la sortie du fer et dans la membrane des cellules villositaires duodénales où il permet l'entrée du fer ferreux.

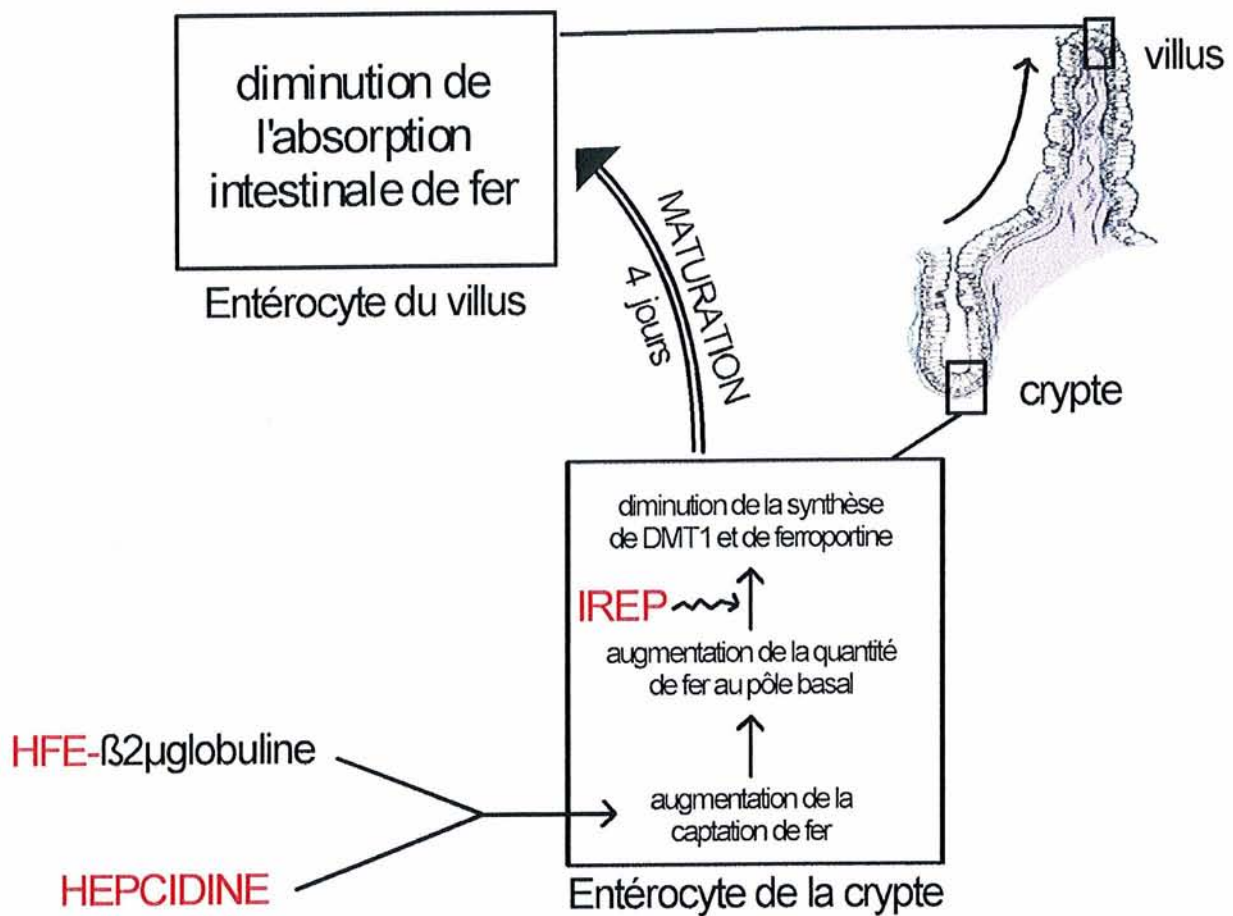
- l'héphaestine et la céruléoplasmine : ce sont les protéines qui ont une action d'oxydation du fer.

- La ferroportine : elle joue un rôle majeur dans le transfert du fer intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Il existe une interaction entre l'hepcidine et la ferroportine, cette dernière étant internalisée ou non dans la cellule selon qu'elle interagit ou non avec l'hepcidine. La ferroportine est le transporteur majoritaire sinon unique de l'absorption digestive du fer.

- les IREP : ce sont des protéines sensibles au fer qui se fixent à certains ARN messagers qui contiennent des séquences régulatrices (=IRE).

Certains mécanismes ne sont pas encore parfaitement connus, mais il semblerait que les entérocytes de la crypte jouent un rôle primordial dans la régulation du métabolisme du fer. Contrairement aux entérocytes du villus dont le rôle essentiel est d'absorber le fer alimentaire, les entérocytes de la crypte captent le fer de l'organisme et l'intériorisent par endocytose (schéma 2).

La quantité de fer ainsi présente au niveau du pôle basolatéral de l'entérocyte de la crypte va modifier, via les IREP la synthèse de DMT1 et de ferroportine. Tout ceci se produit lors de la différenciation des cellules de la crypte en cellules du villus. Une fois devenues matures, les cellules du villus, en fonction de leur capacité à synthétiser le DMT1 et la ferroportine feront entrer plus ou moins de fer dans l'organisme.



**Schéma 2 : Rôle de l'hepcidine et de la protéine HFE dans l'absorption intestinale du fer.**

- l'hepcidine : C'est une hormone adaptant l'absorption et la localisation cellulaire du fer aux besoins. Elle est synthétisée par le foie, codée par le gène *HAMP* (Hepcidin Anti Microbial Peptide) et éliminée dans les urines. Les facteurs de la régulation de la synthèse d'hepcidine sont encore largement inconnus. On sait aujourd'hui que trois voies indépendantes interviennent :

-la première est sous la dépendance du stock en fer de l'organisme et fait intervenir HFE, l'hémojuvéline et le RTf2 (le récepteur de la transferrine 2) mais le mécanisme intime de la cascade moléculaire et son ou ses régulateurs restent à découvrir.

-la deuxième fait intervenir l'inflammation et en particulier l'interleukine 6. Son activation aboutit à une hypersynthèse d'hepcidine responsable du tableau d'anémie inflammatoire (inhibition de l'absorption intestinale de fer et de la sortie de fer macrophagique).

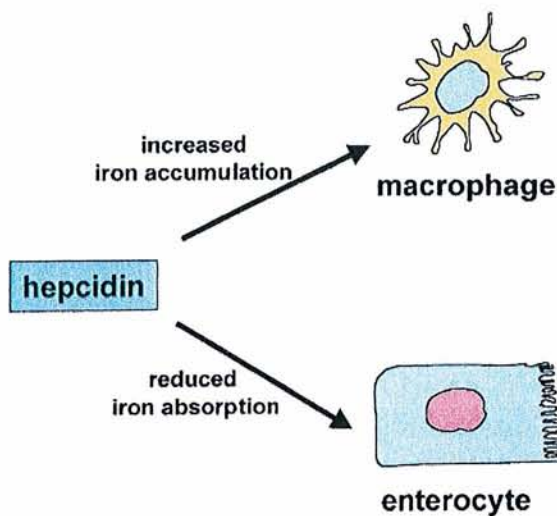
- la troisième voie de régulation de l'hepcidine est sous la dépendance de l'hypoxie.

L'hepcidine est donc impliquée dans des anomalies du métabolisme du fer de millions de personnes.

On peut ainsi définir un classement des surcharges en fer : Celles-ci apparaissent, pour la plupart, liées à une carence plus ou moins complète en hepcidine et, pour les autres, secondaires à l'atteinte de gènes impliqués à des niveaux différents du métabolisme du fer dont la ferroportine.

# Hepcidine: protéine phase rapide de l'inflammation

## produite par le foie et diminuant le fer



Nicolas et al. PNAS 2001 98;15: 8780-8785  
 Nicolas et al. PNAS USA 2002;99:4596-601.

Nicolas et al. Blood 2004;103:2841-3  
 Nicolas et al. Nat Genet 2003;34:97-101

↑↑ Hepcidine ⇒ anémie par  
 carence martiale

↑ Hepcidine dans les  
 anémies inflammatoires

↓↓ Hepcidine (HAMP-/-) ⇒  
 surcharge en fer

↓↓ Hepcidine (HAMP+/-) +  
 C282Y ⇒ majeure surcharge  
 en fer

↑ Hepcidine + C282Y ⇒  
 prévient la surcharge en fer

Les carences en hepcidine donnent des surcharges par hyperabsorption digestive du fer, dans la mesure où l'absence d'hepcidine lève l'inhibition de l'absorption intestinale du fer. Ces surcharges sont essentiellement parenchymateuses, en l'occurrence hépatocytaire, et réalisent le tableau typique de l'hémochromatose génétique. Elles peuvent être en rapport avec l'atteinte directe du gène de l'hepcidine ou, plus souvent, avec l'atteinte de gènes impliqués dans la régulation du gène de l'hepcidine. On connaît aujourd'hui trois de ces gènes : le gène HFE, dont la mutation C282Y est, à l'état homozygote, la cause majeure de l'hémochromatose génétique de l'adulte (95% des cas) ; le gène du récepteur de la transferrine 2 (RTf2), exceptionnellement en cause ; le gène de l'hémojuvéline, dont l'atteinte est responsable des rares cas d'hémochromatose juvénile. L'atteinte du gène de la ferroportine est la cause la plus fréquente des surcharges génétiques non hémochromatosiques

#### **D. Classification**

Il existe plusieurs types d'hémochromatose héréditaires :

- Hémochromatose de type 1

C'est la plus fréquente à l'âge adulte, elle implique le gène HFE localisé sur le chromosome 6. Deux mutations sont connues : C282Y et H63D, la mutation C282Y représentant la cause majeure de l'hémochromatose génétique de l'adulte (95% des cas). Elle est à transmission autosomique récessive.

- Hémochromatose juvénile de type 2A

Elle est due à des mutations du gène codant pour l'hémojuvéline localisé sur le chromosome 1.

- Hémochromatose juvénile de type 2B

Elle est due à des mutations du gène HAMP codant pour l'hépcidine localisé sur le chromosome 19.

Ces 2 types sont à transmission autosomique récessive, elles touchent des sujets jeunes (moins de 30 ans) et correspondent à des tableaux particulièrement sévères associant une atteinte cardiaque, hypophysaire et une insuffisance hépatique précoce.

- Hémochromatose de type 3

Elle est due à des mutations du gène codant pour le récepteur sérique de la transferrine 2 localisé sur le chromosome 7. De transmission autosomique récessive, le tableau est très proche d'une hémochromatose HFE (=de type 1) mais en général plus précoce.

**Ces 3 types présentent une hyperferritinémie associée à un CS-Tf proche des 100%.**

- Hémochromatose de type 4

Elle est due à des mutations du gène (SLC4000A1) codant pour la ferroportine localisé sur le chromosome 2. Elle se caractérise par une transmission autosomique dominante, un contraste entre une importante ferritinémie et un CS-Tf normal, une dominance macrophagique de la sidérose (IHF>2) et une tolérance médiocre des saignées. Les sujets sont plutôt de type noirs africains ou américains.

Il existe une autre pathologie de surcharge en fer génétique non liée à HFE avec une normalité du CS-Tf et une hyperferritinémie : l'acéruléoplasminémie.

Elle est due à des mutations du gène codant pour la céruléoplasmine localisé sur le chromosome 3 et est à transmission autosomique récessive. Elle se traduit par la coexistence de signes neurologiques liée à une sidérose cérébrale, une sidérose hépatique essentiellement hépatocytaire (due à un défaut d'excrétion cellulaire du fer), une indétectabilité de la céruléoplasminémie. Les saignées sont contre-indiquées.

## II. Hémochromatose de type 1

### A. Définition

C'est de loin la plus fréquente.

Le gène impliqué dans le déterminisme de cette maladie est le gène HFE1, localisé sur le bras court du chromosome 6. Ce gène code pour la protéine HFE.

La protéine HFE mutée est alors incapable de se lier avec la  $\beta_2$ μglobuline.

Les 2 principales mutations décrites dans ce gène sont :

- la mutation 845A ou Cyst282Tyr ou C282Y : Elle concerne le remplacement d'une base guanine par une base adénine en position 845 dans l'exon 4. Il en résulte la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine transcrite. Cette mutation est à l'origine de la perte d'un pont dissulfure au niveau de la protéine HFE, altérant sa liaison avec la bêta2μglobuline.

- la mutation H63D : Il s'agit d'une substitution d'une base cytosine par une base guanine en position 187 dans l'exon 2, conduisant au remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63 de la protéine transcrite. Le rôle de cette mutation dans la genèse de la surcharge en fer est encore mal connu.

Différents profils génétiques sont possibles:

- mutation homozygote C282Y
- mutation hétérozygote C282Y
- mutation homozygote H63D
- mutation hétérozygote H63D
- hétérozygoties composites C282Y et H63D

A noter qu'il existe une troisième mutation : la S65C.

Le génotype le plus fréquemment rencontré est l'homozygotie C282Y (chez 85 % des patients atteints d'une hémochromatose génétique), 2 à 5% des patients ont une homozygotie H63D ou une hétérozygotie composite.

De transmission autosomique récessive, l'hémochromatose HFE est de pénétrance incomplète et d'expressivité variable.

**Selon le rapport de l' ANAES 2004<sup>15</sup>, l'hémochromatose HFE peut, en pratique, être définie par l'association, chez un sujet caucasien, du génotype homozygote C282Y/C282Y et d'un phénotype de surcharge en fer caractérisé au minimum par une élévation du CS-Tf .**

## **B. Epidémiologie**

Maladie congénitale la plus fréquente dans le nord de l'Europe, elle atteint un sujet sur 300 en moyenne (un sur sept en Bretagne), soit 180 000 en France, 2 200 000 en Europe.

La prévalence de l'hémochromatose génétique a été estimée en 1999 comprise entre 1,6 et 4,6 pour 1 000 dans la population d'origine européenne (hommes et femmes âgés de 18 à 70ans).<sup>16</sup>

L'hémochromatose génétique affecte les 2 sexes mais les femmes expriment plus tardivement la maladie en raison du rôle protecteur des grossesses et des menstruations vis-à-vis de la surcharge en fer. Le sexe ratio H : F est d'environ 1 : 3.

## C. Physiopathologie

Chez un sujet hémochromatosique, 5 à 10 mg de fer sont absorbés chaque jour au niveau du duodénum.

La transferrine transporte alors le maximum de fer : 60, 80, 100% de sa capacité.

Seuls, comme chez le sujet normal, 1 à 2 mg sont utilisés.

Donc tous les jours, 3 à 8 mg de fer s'accumulent dans tous les organes, produisent des radicaux libres qui altèrent les cellules des différents organes.

D'une part, une anomalie de la protéine HFE est responsable de la perte de sa liaison avec la  $\beta_2$ μglobuline. La production d'une protéine HFE non fonctionnelle a pour conséquence de réduire la captation de fer au pôle basolatéral des cellules de la crypte. Par conséquent, la synthèse de DMT1 et de ferroportine (par l'intermédiaire des IREP) est augmentée, ce qui a pour effet d'augmenter l'absorption intestinale de fer au niveau des entérocytes du villus.

D'autre part, la première voie de synthèse de l'hepcidine (sous la dépendance du stock de fer et faisant intervenir HFE, l'hémojuvéline et le RTf2) est bloquée entraînant un déficit plus ou moins marqué à l'origine d'une hyperabsorption digestive et d'une fuite macrophagique de fer.

Les conséquences de cette accumulation de fer dans l'organisme se situent à plusieurs niveaux :

- dans les hépatocytes, des altérations irréversibles stimulent l'expression de gènes impliqués dans la genèse hépatique.
- Au niveau du pancréas, la destruction des cellules bêta va provoquer à terme un diabète insulino-dépendant.
- Au niveau de l'épicarde, l'accumulation intra tissulaire de fer est responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche.
- Au niveau articulaire, la pathogénie des atteintes reste encore inexpliquée

## D. Expression phénotypique

La maladie évolue en trois phases<sup>15</sup> :

### 1. Phase de latence clinique

Cette phase, dont la durée est estimée à 20 ans est caractérisée par l'absence de symptomatologie clinique.

Biologiquement, on observe une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine puis une augmentation de la ferritinémie.

### 2. Phase clinique symptomatique

Cette deuxième phase est prolongée et s'étend habituellement de la deuxième à la cinquième décennie. Elle est caractérisée par des signes cliniques aspécifiques :

-L'asthénie (dans 73 % des cas) : d'abord physique, ancienne (>1 an), permanente, progressive et résistante. Elle est déprimante et invalidante (arrêt de travail)

-Les arthropathies (dans 45 % des cas) : elles touchent notamment les doigts (articulation métacarpophalangienne, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> interphalangienne, la poignée de main est douloureuse), les poignets, coudes, épaules, genoux et hanches.

Les femmes sont plus touchées que les hommes. La douleur est progressivement diffuse et inflammatoire avec un aspect de poussées pseudo goutteuses. Y penser devant un rhumatisme localisé vers l'âge de 20-30 ans

-L'augmentation des transaminases et des GGT ou perturbation du métabolisme des glucides (dans 39 % des cas)

-troubles sexuels (dans 17 % des cas) : ils sont fréquents et rarement avoués. On note une impuissance, une aménorrhée et des signes associés d'hypogonadisme (perte de cheveux, dépilation, sécheresse cutanée)

-troubles cardiaques (plus rarement) : surnois, on relève une dyspnée d'effort chez un sujet jeune, des troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, rarement des fibrillations auriculaires), une hypertrophie du ventricule gauche.

**A cette phase, le patient présente de gros troubles fonctionnels pouvant interférer avec son mode de vie (fatigue, douleurs articulaires)**

### *3. Phase de complications*

Cette phase débute aux alentours de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme. Elle est caractérisée par l'un des signes suivants :

- mélanodermie
- diabète de type 1
- insuffisance cardiaque
- myocardiopathie et insuffisance cardiaque
- hépatomégalie liée à une fibrose hépatique
- cirrhose et carcinome hépatocellulaire
- arthropathies destructrices

Le pronostic vital est engagé à cette phase tardive sur plusieurs plans du fait du risque des complications de la cirrhose et du développement d'un carcinome hépatocellulaire, de la décompensation d'une cardiomyopathie ou d'un diabète.

## E. Diagnostic

### 1. Tests biologiques

#### a) Coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf)

Valeurs seuils pour l'hémochromatose génétique :

60% chez l'homme et 50% chez la femme.

Au delà de ces valeurs, on est en droit d'évoquer une hémochromatose génétique<sup>15</sup>.

#### b) Ferritinémie

Valeurs seuils : 200µg/l chez la femme, 300µg/l chez l'homme.

Le dosage de la ferritinémie est davantage recommandé dans la surveillance du traitement déplétif de l'hémochromatose génétique que dans son dépistage en raison des nombreuses étiologies de l'hyperferritinémie mais également compte tenu de l'importante variabilité pouvant exister entre les réactifs utilisés par les laboratoires.

#### c) Tests génétiques

La recherche des mutations C282Y et H63D est réalisée par une technique de biologie moléculaire avec amplification génique de cible in vitro : la Polymerase Chain Reaction (PCR). La réalisation de ces tests génétiques est soumise à une réglementation stricte (Loi 94-654 du 29 juillet 1994, relative à la médecine prédictive et identification génétique). Le patient doit remplir un formulaire de consentement éclairé (Annexe 3). Le test doit être accompagné d'un conseil génétique et le résultat doit lui être communiqué.

Il en est de même pour la mutation S65C.

## *2. Protocole recommandé*

Dans son rapport d'avril 2004<sup>15</sup>, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) préconise, dans le cadre du diagnostic individuel de l'hémochromatose génétique, le protocole suivant :

- 1) En première intention, chez tout sujet dont une hémochromatose génétique est suspectée, demander un coefficient de saturation de la transferrine
- 2) Si le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à la normale, demander un deuxième dosage.
- 3) En cas de confirmation de l'augmentation, effectuer un test génétique.
- 4) Si l'homozygotie C282Y confirme le diagnostic, réaliser une ferritinémie pour rechercher la surcharge en fer.

La mise en évidence d'une hémochromatose chez un sujet doit conduire à réaliser une enquête familiale comprenant les ascendants, les co-latéraux et les descendants. L'enquête repose sur la recherche de signes phénotypiques, cliniques et biologiques de surcharge en fer, ainsi que sur la recherche d'une mutation C282Y. La mise en évidence d'une homozygotie C282Y chez un membre de la famille est un facteur de fort risque d'hémochromatose. Toutefois, la présence de cette mutation n'est pas constamment associée à une surcharge en fer.

## *3. IRM hépatique*

Elle permet de quantifier la surcharge en fer en calculant l'index hépatique en fer. Elle est une alternative à la biopsie hépatique.

## **F. Facteurs modulateurs d'expression**

L'ANAES, dans son rapport d'avril 2004<sup>15</sup>, reconnaît que la pénétrance de l'hémochromatose HFE1 dépend de sa définition : pénétrance biologique (augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritinémie) ou pénétrance clinique (signes cliniques de surcharge en fer). La première serait comprise entre 47 et 94 % et la deuxième, plus faible, serait inférieure à 50 %. Tout facteur modifiant les réserves martiales influence la vitesse d'évolution de la surcharge en fer. Certains la ralentissent (dons de sang, port d'un dispositif intra-utérin, saignements chroniques, grossesses, régime végétarien, forte consommation de thé ou de café), d'autres l'accélèrent (supplémentation en fer ou en Vitamine C, régimes riches en viandes, transfusions, syndrome inflammatoire, cytolyse, autre cause de surcharge en fer associée). Le type et la sévérité des atteintes varient 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. L'HAS, dans son rapport sur l'hémochromatose HFE, précise également que la variabilité d'expression phénotypique est très probablement sous la double dépendance de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux modulateurs.

## **G. Classification de la maladie**

Les paramètres cliniques et biologiques peuvent servir de base à une classification. La HAS a retenu, pour les sujets homozygotes C282Y, une classification en 5 stades de sévérité :

### Stade 0 :

Absence de toute expression phénotypique, c'est à dire CS-Tf < 45% et ferritinémie normale. Ce stade correspond à une phase asymptomatique (au sens de symptômes cliniques et biologiques).

### Stade 1 :

Augmentation du CS-Tf (>45%) sans élévation du taux de ferritinémie. Ce stade correspond à une phase pré clinique.

#### Stade 2 :

Augmentation conjointe du CS-Tf (>45%) et du taux de ferritinémie sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Ce stade correspond également à une phase pré clinique.

#### Stade 3 :

Augmentation conjointe du CS-Tf (>45%) et du taux de ferritinémie avec une expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie (asthénie, impuissance, signes ostéoarticulaires, hépatopathie non cirrhotique, troubles du rythme cardiaque, signes dermatologiques).

#### Stade 4 :

Augmentation conjointe du CS-Tf (>45%) et du taux de ferritinémie avec une expression clinique qui correspond à des atteintes viscérales pouvant compromettre le pronostic vital (cirrhose, carcinome hépato cellulaire, diabète requerrant de l'insuline, insuffisance cardiaque).

A noter qu'il n'y a pas de passage obligé du stade 0 aux autres stades (on peut avoir une absence totale d'expression du génotype C282Y homozygote). Le pourcentage de sujets homozygotes évoluant vers les stades cliniques sont de documentation imprécise : il pourrait être de l'ordre de 50% pour le stade 3 (en particulier pour l'asthénie et les signes articulaires) et de moins de 1% pour le stade 4.

### **H. Traitement**

Même si les récentes découvertes sur l'hepcidine offrent des perspectives d'avenir très prometteuses en ce qui concerne le traitement des hémochromatoses, actuellement son seul traitement consiste à diminuer la surcharge en fer par la réalisation de phlébotomies répétées tout au long de la vie<sup>17</sup>.

Bien qu'un régime pauvre en fer ne soit pas indiqué, certaines mesures diététiques peuvent être bénéfiques : la consommation d'alcool doit être minime tant que la désaturation n'est pas obtenue et nulle en cas de cirrhose, la consommation de thé est conseillée, celui-ci diminuant l'absorption intestinale du fer.

Lorsque les phlébotomies sont contre-indiquées (anémie, insuffisance hépatique avec décompensation œdémato-ascitique, hypoprotidémie sévère, âge avancé, antécédents vasculaires marqués ou leur impossibilité technique), un chélateur du fer peut être utilisé. Longtemps seul sur le marché, la déféroxamine (Desféral®), est administré par voie parentérale (perfusions sous-cutanées), un nouveau chélateur par voie orale est maintenant disponible, le déférasirox (Exjade®) mais il est encore peu évalué dans l'hémochromatose de type 1.

La modalité thérapeutique de choix reste la phlébotomie.

Il faut distinguer 2 périodes dans le traitement :

### *1. Le traitement d'attaque*

Il a pour but « d'assécher » la surcharge en fer. Il consiste en une saignée hebdomadaire de 300-500 ml (soit 7ml/kg de poids) pendant une durée de quelques mois à 2 ans.

La surveillance biologique des malades comprend tous les mois<sup>18</sup> :

- une numération formule sanguine
- un CS-Tf
- une ferritinémie

Le traitement d'attaque fait place au traitement d'entretien lorsqu'un état de « désaturation » est obtenu, ce qui correspond à un CS-Tf inférieur à 40 % et à une ferritinémie inférieure à 50 µg/l).

## *2. Traitement d'entretien*

Le traitement d'entretien lutte contre les apports continus de fer digestif.

Il consiste en une saignée de même volume tous les 3-4 mois tout au long de la vie.

Cela suffit en général pour maintenir CS-Tf et la ferritinémie dans des taux normaux.

La surveillance biologique des malades comprend <sup>18</sup> 3 fois par an :

- une numération formule sanguine
- un CS-Tf
- une ferritinémie

## *3. Tolérance*

Quel que soit le traitement d'attaque ou d'entretien, les saignées doivent être bien tolérées. Tout malaise en cours, et surtout fatigue excessive le lendemain, doit faire contrôler le CS-TF, la ferritinémie et surtout le taux d'hémoglobine. Il se peut que les phlébotomies répétées rendent le sujet anémique par manque de fer.

## *4. Contre-indications*

La ménopause : les phlébotomies doivent être espacées et réduites en volume.

La grossesse : les phlébotomies doivent être arrêtées car la surcharge en fer sera compensée par la consommation en fer du fœtus, ainsi que par la perte de sang durant l'accouchement.

Les sujets âgés : les saignées sont réduites à 200-250 ml en raison des problèmes cardiaques liés à l'âge.

## *5. Efficacité sur la symptomatologie*

Puisque cette maladie est due à une surcharge progressive en fer, plus le traitement sera fait précocement, moins la quantité de fer à retirer sera grande.

Le traitement sera donc d'autant plus efficace qu'il sera fait chez un sujet jeune<sup>17</sup>, c'est à dire avant l'apparition des complications liées à la surcharge en fer.

En effet, le fer est d'autant plus toxique pour les organes qu'il s'est accumulé en plus grande quantité. Donc l'effet des saignées va être très efficace rapidement sur la fatigue, les ennuis sexuels, les douleurs articulaires, les troubles du rythme cardiaque chez le sujet jeune.

Il est à noter également une variabilité de l'efficacité des phlébotomies constatées dans certaines études qui serait liée à une mauvaise observance du traitement<sup>19</sup> ou à l'inclusion de malades tardivement diagnostiqués<sup>20</sup>. Ces études rapportent en particulier une absence de régression voire une aggravation des arthralgies ou des troubles sexuels.

## *6. Efficacité sur l'espérance de vie*

Avant le stade de complications hépatiques, l'espérance de vie des patients atteints d'hémochromatose génétique peut être normalisée grâce aux phlébotomies. C'est ce que rapporte l'ANAES dans son rapport de 2004<sup>15</sup>. Elle rappelle néanmoins que cette conclusion se base sur des études publiées il y a plus de 10 ans<sup>17</sup>.

Par contre, l'ANAES admet qu'une fois les complications hépatiques installées, les phlébotomies n'ont aucune influence quant au devenir de ces lésions.

# TABLEAU I. ÉLÉMENTS STANDARD DE PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE

## ÉVALUATION INITIALE : INTERROGATOIRE, EXAMEN CLINIQUE, BILAN MARTIAL (FERRITINÉMIE & CS-Tf)

|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptôme</li> <li>CS-Tf &lt; 45 %</li> <li>Ferritinémie normale</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptôme</li> <li>CS-Tf &gt; 45 %</li> <li>Ferritinémie normale</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptôme</li> <li>CS-Tf &gt; 45 %</li> <li>Hyperferritinémie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase d'expression clinique</li> <li>CS-Tf &gt; 45 %</li> <li>Hyperferritinémie</li> </ul> |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| STADES | STADE 0                                                                                                                  | STADE 1                                                                                                                  | STADE 2                                                                                                               | STADES 3 & 4                                                                                                                      |

|                              |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE | Pas d'examens complémentaires                                                                                                                       |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechercher une atteinte : <ul style="list-style-type: none"> <li>pancréatique (glycémie à jeun) ;</li> <li>hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ;</li> <li>cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ;</li> <li>gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ;</li> <li>osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose.</li> </ul> </li> <li>Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie <math>\geq 1\,000\ \mu\text{g/l}</math>).</li> </ul> |
| TRAITEMENT                   | Pas de traitement                                                                                                                                   |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | <p><b>Traitement dépletif par saignée</b> (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase d'induction par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne <math>\leq 50\ \mu\text{g/l}</math>.</li> <li>Phase d'entretien par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie <math>\leq 50\ \mu\text{g/l}</math>.</li> </ul> <p><b>Traitement des complications</b> à adapter en fonction de la clinique.</p>                                                                                                              |
| SUIVI                        | <p>Tous les 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interrogatoire</li> <li>examen clinique</li> <li>ferritinémie &amp; CS-Tf</li> </ul> | <p>Chaque année :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interrogatoire</li> <li>examen clinique</li> <li>ferritinémie &amp; CS-Tf</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>À chaque saignée : interrogatoire et évaluation clinique.</li> <li>En phase d'induction : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de <math>300\ \mu\text{g/l}</math> chez un homme et <math>200\ \mu\text{g/l}</math> chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées.</li> <li>En phase d'entretien : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobinémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée.</li> <li>Suspendre les saignées en cas d'hémoglobinémie <math>&lt; 11\ \text{g/dl}</math>.</li> </ul> <p>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</p> |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**DEUXIEME PARTIE :**

**DEPISTAGE DE L'HEMOCHROMATOSE DANS UNE  
CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE.**

## **DEUXIEME PARTIE : DEPISTAGE DE L'HEMOCHROMATOSE DANS UNE CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE.**

### **I. Introduction**

La formation des médecins généralistes sur l'Hémochromatose peut paraître insuffisante. Que ce soit dans les FMC, la presse médicale ou au moment de son enseignement, ce sujet n'a longtemps été que peu abordé et la sensibilisation du corps médical souvent trop faible. Ceci pouvant être largement expliqué par les découvertes très récentes concernant cette pathologie.

C'est en trouvant des résultats de bilans standards avec des ferritinémies très élevées que le Docteur Erbstein a commencé à s'intéresser à l'hémochromatose dans le cadre du bilan étiologique de ces hyperferritinémie. Encouragé par le Professeur de Korwin dans cette démarche en soins primaires, le dépistage, d'abord orienté est devenu systématique pour des malades chroniques pour enfin se systématiser à tous les consultants.

Cette étude s'est déroulée en 3 phases répondant à des protocoles d'étude différents :

Phase 1 : d'avril 2003 à octobre 2003

Phase 2 : d'octobre 2003 à octobre 2004

Phase 3 : d'octobre 2004 à avril 2005

Le but initial de ce travail étant de dépister les hémochromatosiques dans une population donnée.

## **II. Méthodes et matériels**

### **A .Présentation du cabinet**

Le Docteur Erbstein est Médecin Généraliste pour la Carmi-Est, anciennement SSM (Sécurité Sociale Minière) de Moselle est depuis 1994.

La Carmi-Est assure les prestations de sécurité sociale à tous les mineurs de fond et leurs ayant droit.

Les affiliés sont attachés à un médecin, sont pris en charge à 100% et par conséquent n'avancent aucun frais de santé : consultation, médicaments, biologie.

Les médecins sont salariés.

Pendant la durée de cette étude, d' avril 2003 à avril 2005, seuls des patients affiliés à la Carmi-Est ont été dépistés.

Cette action s'est trouvée facilitée par le côté « fermé » de cette consultation sans nomadisme possible et avec une bonne adhésion des patients à cette campagne.

Ceci n'est plus le cas depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2005, les patients pouvant choisir d'être suivis par un médecin libéral. De même, les centres de santé de la Carmi-Est peuvent depuis s'occuper de patients du régime général.

Par ailleurs, la population minière a une autre particularité : sa grande variété (melting-pot). On y retrouve diverses populations originaires d'Afrique du nord, d'Italie, de Pologne ainsi que des personnes originaires du Nord de la France (les mines ayant fermées prématurément dans cette région, les actifs ont été mutés en Moselle-Est).

Les résultats de cette étude sont donc peu représentatifs de la population lorraine rurale.

## B. Protocole clinique et critère d'inclusion

### 1. Etude 1

L'étude 1 consiste en un dépistage génétique individuel de l'hémochromatose réalisé en soins primaires chez des patients porteurs de maladies chroniques diverses ayant un CS-Tf élevé et/ou une hyperferritinémie.

Elle s'est déroulée en 2 phases :

– Phase 1 : Dépistage orienté

D'avril 2003 à octobre 2003, les patients de plus de 18 ans dont la ferritine était supérieure à 400 µg/l (associée dans 2 cas à des signes cliniques d'hémochromatose) ont eu un dosage du CS-Tf . Une recherche génétique a été entreprise chez **9 patients** sur les **29 patients** initiaux ayant un CS-Tf supérieur à 45% à deux reprises avec un délai d'au moins quinze jours entre les deux dosages.

– Phase 2 : dépistage systématique sur des patients présentant une maladie chronique.

D'octobre 2003 à octobre 2004, les patients de plus de 18 ans ayant un bilan sanguin systématique de contrôle (diabétique, hypercholestérolémique...) bénéficiaient, en plus, du dosage du CS-Tf et de la ferritine .

Durant cette période P2, **79 patients** ont été explorés. Une recherche de mutation génétique a été entreprise dès que le CS-Tf était supérieur à 45% à deux reprises quelque soit le résultat de la ferritinémie. Ainsi **20 patients** ont été dépistés.

## *2. Etude 2*

Elle consiste en un dépistage individuel systématique de l'hémochromatose réalisé en soins primaires.

Elle correspond à un vrai dépistage de masse qui a débuté en Octobre 2004 pour s'achever en Avril 2005. Cette fois, tous les patients de plus de 18 ans venant consulter le Docteur Erbstein avait une prescription de dosage de CS-Tf. De cette manière, **510 patients** ont été explorés. Comme pour l'étude 1, une recherche de mutation génétique était entreprise dès que le CS-Tf était supérieur à 45% à deux reprises. Ainsi **29 patients** ont été dépistés.

Le dosage de la ferritinémie étant fait ultérieurement à visée thérapeutique éventuelle.

## *3. Suivi des patients*

Dans la première phase de l'étude 1, les patients avec un CS-Tf anormal était vus en consultation auprès du Professeur de Korwin au CHU de Nancy. Dans la seconde phase de l'étude 1 et dans l'étude 2, seuls les patients avec une mutation pour la protéine HFE étaient vus au CHU ainsi que ceux avec des taux de ferritine très élevés ( $> 900 \mu\text{g/l}$ ) pour planifier la conduite à tenir thérapeutique (saignée ou non) et le protocole de surveillance notamment IRM hépatique avec une mesure de l'index hépatique en fer.

Par la suite les IRM hépatiques avec mesure de le l'IHF ont été réalisées par le Dr Brasse, radiologue à Saint-Avold.

Les patients dont le taux de ferritine nécessitait une saignée, ont été traité dans le cabinet du Docteur Erbstein, l'infirmière de la consultation se chargeant des phlébotomies.

#### 4. Information des patients

Dans la phase 1, le consentement du patient n'a pas été recherché puisque nous étions dans le cadre du bilan étiologique d'un signe clinique et/ou biologique.

Dans la phase 2 de l'étude 1 et surtout dans l'étude 2, le patient a été informé du type de dosage qu'on lui proposait et avait toujours le choix de le refuser.

Pour les recherches génétiques, le législateur a prévu un formulaire de consentement éclairé qui était joint à l'ordonnance envoyée au laboratoire d'analyse.

Enfin, le journal régional « L'Est Républicain » (Annexe 1) avait publié en Octobre 2004 un article assez didactique sur l'hémochromatose dont une copie était systématiquement remise au patient chez qui une recherche génétique était proposée. Cet article avait fait suite à conférence ayant eu lieu durant la semaine médicale de Lorraine .

#### Résumé des protocoles d'étude

| Etude   | Phase                                                                                  | Protocole                                                                                                                               | Durée<br>(en mois) | Patients<br>explorés |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Etude 1 | 1                                                                                      | <b>Malades chroniques</b><br>Avec Ferritine > 400 µg/l :<br>=> CS-Tf<br>Si CS-Tf >= 45% à deux<br>reprises<br>=> recherche mutation HFE | 6                  | 29                   |
|         | 2                                                                                      | Dépistage systématique<br>chez des malades<br>chroniques<br>=> CS-Tf<br>Si CS-Tf >= 45% à deux<br>reprises => recherche<br>mutation HFE | 12                 | 79                   |
| Etude 2 | Dépistage systématique<br>Si CS-Tf >= 45% à deux reprises => recherche<br>mutation HFE |                                                                                                                                         | 6                  | 510                  |

### **C. Méthode des dosages biologiques**

Les dosages de ferritinémie et de CS-Tf ont été effectués de manière quasi exclusive dans le même laboratoire d'analyse médicale (Laboratoire de la Source à Valmont dont la directrice était le Docteur Marie-Laure Friant). La technique utilisée pour la ferritine est un dosage immunologique Vidas Biomérieux, valeurs normales :

Pour les hommes : 70 µg/l à 435 µg/l

Pour les femmes : 10 µg/l à 160 µg/l avant la ménopause

25 µg/l à 280 µg/l après la ménopause

Pour le CS-Tf, dosage du fer par ferrozine puis mise en évidence de la capacité de fixation TIBC qui est de l'hydroxycarbonate de Mg. La lecture se faisant par spectrophotométrie.

En cas de découverte d'un CS-Tf supérieur ou égal à 45%, un second dosage à une dizaine de jour était proposé pour éliminer les faux positifs (prise de Vitamine C, de fer etc...).

Quant à la recherche de mutation génétique, elle a été réalisée pour 13 patients lors d'une consultation au CHU de Nancy dans le service de Médecine H. Pour les autres patients, la recherche a eu lieu au laboratoire d'analyse médicale de l'hôpital de Freyming-Merlebach.

A noter que la législation actuelle permet un remboursement de la recherche génétique de la mutation C282Y depuis janvier 2008, lors de cette étude le remboursement était possible uniquement dans le cadre d'une consultation hospitalière ou d'une hospitalisation de jour

### **D. Coût des méthodes biologiques**

La recherche C282Y est cotée B180 soit 48,6€, elle est prise en charge par la sécurité sociale.

La recherche H63D est cotée HN, elle vaut 55€ et n'est pas remboursée.

Une ferritinémie est cotée B55 soit 14,85€.

Le dosage d'un CS-Tf est coté B30+B35 et vaut 17,55€

Ces 2 dosages sont également remboursés.

## E. Etudes comparatives

Nous pouvons, à partir de ces 2 études, comparer les résultats obtenus et ainsi étudier différentes corrélations :

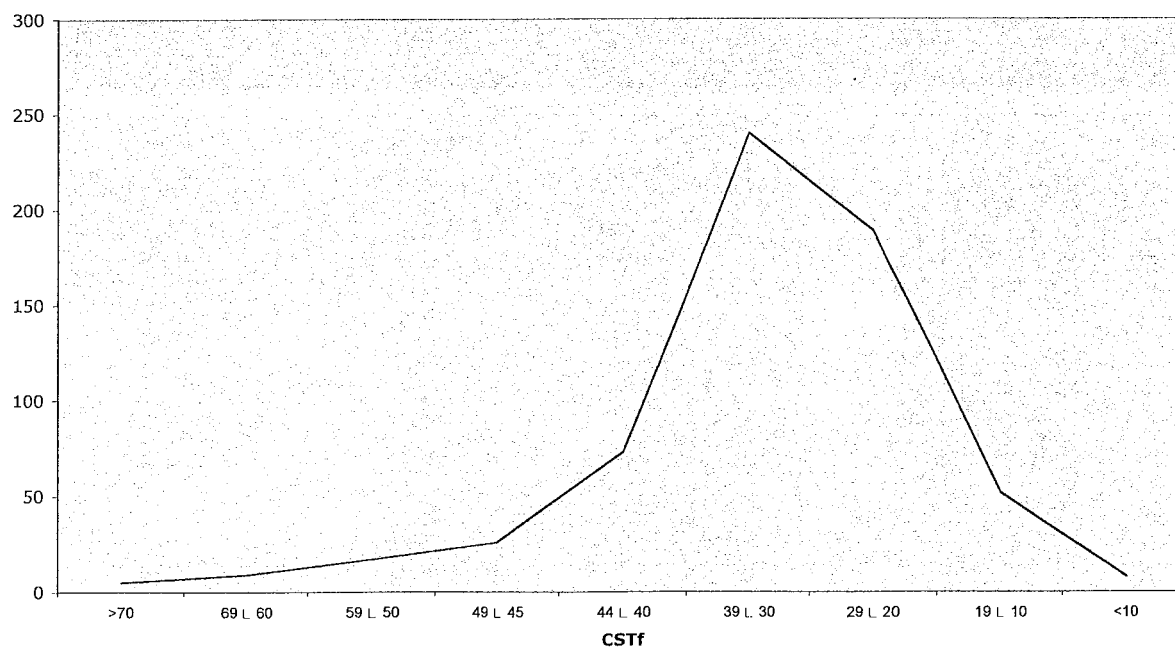
- corrélation mutation / paramètres du fer
- corrélation alcool / mutation / paramètres du fer
- corrélation sexe / mutation / paramètres du fer

## F. Résultats

Au cours de cette étude 618 patients ont été explorés. Que ce soit dans le cadre du dépistage orienté, systématique chez des patients à la pathologie chronique ou chez tous les consultants, la recherche d'une élévation du CS-Tf reste le pivot de cette étude.

Etudions plus particulièrement ces CS-Tf :

**Répartition des CSTf**



| CS-Tf    | >70   | 69 à 60 | 59 à 50 | 49 à 45 | 44 à 40 | 39 à 30 | 29 à 20 | 19 à 10 | <10   |         |
|----------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|---------|
| Patients | 5     | 9       | 16      | 26      | 73      | 240     | 189     | 52      | 8     | 618     |
|          | 0,81% | 1,45%   | 2,74%   | 4,68%   | 11,45%  | 38,71%  | 30,48%  | 8,39%   | 1,29% | 100,00% |

Sur cette courbe, on peut s'apercevoir que la répartition des résultats s'apparenterait à une loi normale avec aspect d'une courbe de Gauss.

58 patients (9,53%) avait un CS-Tf supérieur ou égal à 45%.

Sur ces 58 patients : -9 sont issus de la phase 1 (étude 1)

-20 sont issus de la phase 2 (étude1)

-29 sont issus de l'étude 2

### 1. Résultats généraux

#### Résultats répartis dans les trois groupes d'études

Groupe 1= phase 1 étude 1   Groupe 2= phase 2 étude 1   Groupe 3= étude 2

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| CS-Tf >= 45% | Ferritine >= 400µg/l |
| CS-Tf < 45%  | Ferritine < 400µg/l  |

C282Y +/- C282Y +/- H63D +/- H63D +/- Composite Pas de mutations Refus de recherche

|          |     |     |     |   |   |   |   |   |    |   |
|----------|-----|-----|-----|---|---|---|---|---|----|---|
| Groupe 1 | 29  | 9   | 9   | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 4  | 1 |
|          |     |     | 0   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 |
|          | 20  | 20  |     |   |   |   |   |   |    |   |
|          |     |     | 0   |   |   |   |   |   |    |   |
| Groupe 2 | 79  | 20  | 10  | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 5  | 2 |
|          |     |     | 10  | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8  | 0 |
|          | 59  | 59  | 3   |   |   |   |   |   |    |   |
|          |     |     | 56  |   |   |   |   |   |    |   |
| Groupe 3 | 510 | 29  | 2   | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0  | 0 |
|          |     |     | 27  | 0 | 1 | 0 | 3 | 2 | 21 | 0 |
|          | 481 | 481 | 2   |   |   |   |   |   |    |   |
|          |     |     | 479 |   |   |   |   |   |    |   |

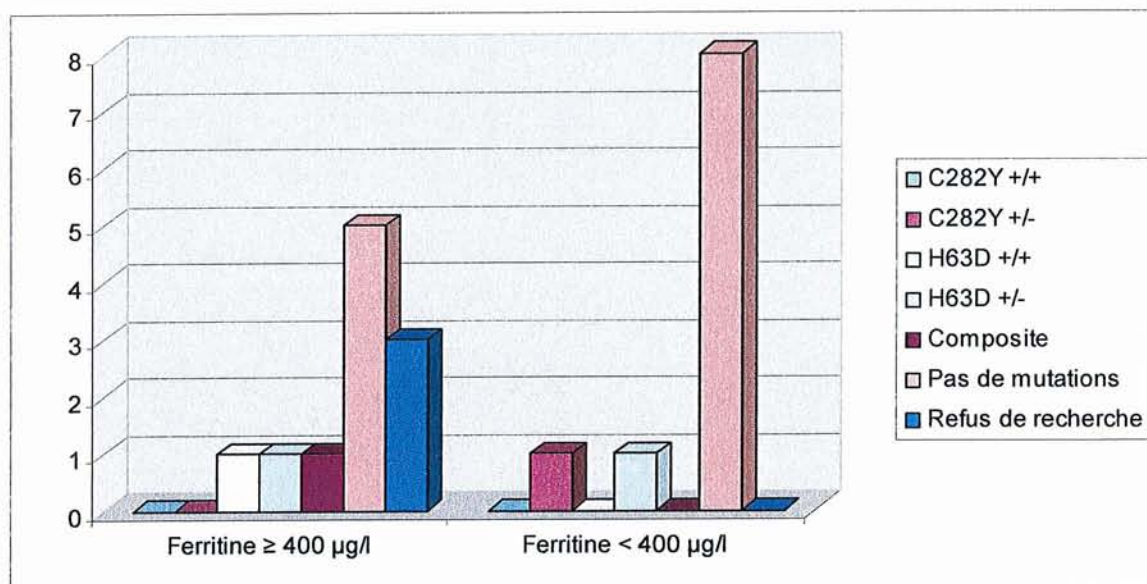
## Répartition tenant compte du sexe des patients

|         |     | Homme   | CS-Tf ≥ 45% | Ferritine ≥ 400µg/l |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|---------|-----|---------|-------------|---------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|---------------|------------------------|------------------------------|---|---|
|         |     | Femme   | CS-Tf < 45% | Ferritine < 400µg/l |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         |     |         |             |                     | C282Y<br>+/+ | C282Y<br>+/- | H63D<br>+/+ | H63D<br>+/- | comp<br>osite | Pas de<br>mutatio<br>n | Refus<br>de<br>recherc<br>he |   |   |
| ETUDE 1 | 108 | 98      | 28          | 18                  | 1            | 1            | 1           | 3           | 1             | 9                      | 2                            |   |   |
|         |     |         |             | 10                  | 0            | 1            | 0           | 1           | 0             | 8                      | 0                            |   |   |
|         |     |         | 70          | 20                  |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         |     |         |             | 50                  |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         |     | 10      | 1           | 1                   | 0            | 0            | 0           | 0           | 0             | 0                      | 1                            |   |   |
|         |     |         |             | 0                   | 0            | 0            | 0           | 0           | 0             | 0                      | 0                            |   |   |
|         |     |         | 9           | 3                   |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         |     |         |             | 6                   |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         |     | ETUDE 2 | 510         | 215                 | 9            | 1            | 0           | 0           | 0             | 1                      | 0                            | 0 | 0 |
|         |     |         |             |                     |              | 8            | 0           | 0           | 0             | 0                      | 0                            | 8 | 0 |
| 206     | 2   |         |             |                     |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         | 204 |         |             |                     |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
| 295     | 20  |         |             | 1                   | 0            | 0            | 0           | 1           | 0             | 0                      | 0                            |   |   |
|         |     |         |             | 19                  | 0            | 1            | 0           | 3           | 2             | 13                     | 0                            |   |   |
|         | 275 |         |             | 0                   |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |
|         |     |         |             | 275                 |              |              |             |             |               |                        |                              |   |   |

## 2. Résultats de l'étude 1

Au cours de cette étude :

- 29 patients avaient un CS-Tf >45% : G1 n=9 (31%), G2 n=20 (25%)
- Des mutations HFE étaient mises en évidence dans 9/26 cas :  
G1 n=4/8 (50%), G2 n=5/18 (28%)
- Un seul patient (G1) présentait une hémochromatose C282Y+/, associée à une surcharge en fer (ferritinémie =2599 ng/ml) et à une consommation chronique d'alcool, mais sans pathologie spécifique de l'hémochromatose. 6 des 8 autres patients avec d'autres mutations (C282Y+/-, H63D+/, H63D+/-, composite C282Y+/- et H63D+/-), avaient une surcharge en fer attestée par une élévation de la ferritinémie et, parmi eux, 5 avaient une consommation chronique élevée d'alcool et le dernier une hépatosidérose dysmétabolique.
- Chez les patients du groupe 2 avec CS-Tf >45%, les fréquences des mutations HFE non C282Y+/+ étaient voisines en présence (3/8) ou en l'absence d'élévation de la ferritinémie (2/10).
- 1 seule femme sur les 10 présentes dans l'étude a un CS-Tf et une ferritinémie élevés mais elle a refusé l'étude génétique, elle est porteuse d'un DNID.
- La ferritinémie moyenne était plus élevée en cas d'intoxication éthylique chronique associée à une mutation HFE (valeur moyenne=2216 µg/l) qu'en l'absence de mutation (valeur moyenne=616 µg/l).
- 7 patients avec mutations HFE et surcharge en fer ont été traités par saignées, la normalisation de la ferritinémie s'accompagnant d'une amélioration de l'état général.



Conclusion : La découverte de mutations du gène HFE chez des patients ambulatoires souffrant de maladies chroniques avec un CS-Tf élevé est fréquente, mais la mutation C282Y+/+ est rarement mise en évidence. La cause de l'hyperferritinémie n'est pas univoque. Une relation entre mutations HFE, alcoolisation chronique et surcharge en fer paraît plausible.

### 3. Résultats de l'étude 2

Au cours de cette étude :

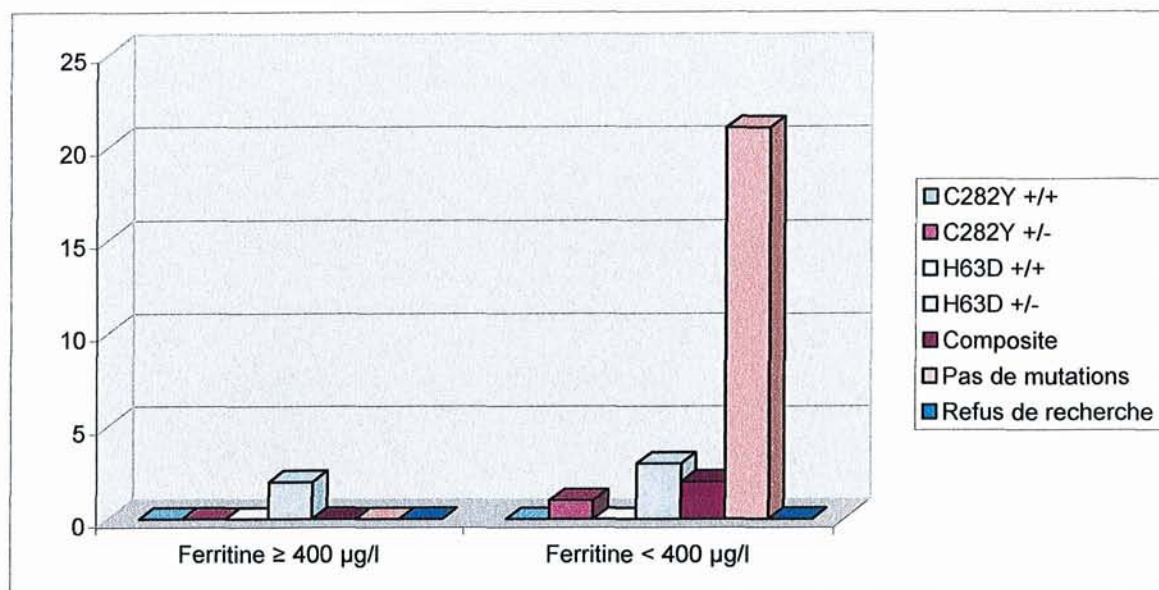
- 29 (5,7%) patients présentaient un CS-Tf > 45%.
- Seuls 2/29 avaient en plus une hyperferritinémie (>400 ng/ml). Aucun cas d'hémochromatose C282Y+/+ n'a été mis en évidence.
- D'autres mutations HFE (C282Y+/-, H63D+/+, H63D+/-, composite C282Y+/- et H63D+/-) ont été trouvées dans 8/29 cas (28%), dont 2 cas associées à une hyperferritinémie (H63D+/-).
- 6/7 femmes présentant une mutation HFE non C282Y+/+ n'avaient pas d'hyperferritinémie, 2 d'entre elles consommaient de la vitamine C.
- La femme présentant une hyperferritinémie associée à la mutation H63D+/- avait une dépendance alcoolique.

Tableau récapitulatif :

| patient | sexe  | age | CS-Tf | mutation            | ferritine | Pathologie associée          | commentaire                                      |
|---------|-------|-----|-------|---------------------|-----------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1       | homme | 46  | 58.1  | H63D+/-             | 1227      | aucune                       | Dépendance alcoolique                            |
| 2       | femme | 52  | 80.7  | H63D+/-<br>C282Y+/- | 335       | sarcoïdose                   | Pré ménopause<br>1 enfant, Vit C                 |
| 3       | femme | 45  | 52.1  | H63D+/-             | 29        | aucune                       | 1 enfant<br>fille de la patiente<br>8            |
| 4       | femme | 58  | 54.6  | H63D+/-             | 40        | aucune                       | Tabagisme actif<br>+++<br>3 enfants<br>Ménopause |
| 5       | femme | 43  | 56    | H63D+/-             | 45        | Embolie pulmonaire           | 2 enfants                                        |
| 6       | femme | 20  | 71    | C282Y+/-            | 42        | aucune                       | Père hémophile<br>Vit C                          |
| 7       | femme | 81  | 64.8  | H63D+/-<br>C282Y+/- | 125       | dyslipidémie                 | Enfant+<br>ménopause                             |
| 8       | femme | 71  | 65.3  | H63D+/-             | 627       | DNID<br>Syndrome métabolique | Dépendance alcoolique<br>Enfant +<br>Ménopause   |

On note que les 2 patients présentant une hyperferritinémie sont les seuls à avoir une dépendance alcoolique.

Graphique récapitulatif de l'étude 2 :



Conclusion: Dans une consultation de médecine générale, la fréquence de découverte d'une surcharge en fer est rare. Le dépistage de l'hémochromatose par le CS-Tf, en l'absence de signe d'orientation, n'est pas productif. La signification des mutations HFE non C282Y+/, associée à une élévation du CS-Tf, doit être précisée.

**En étudiant l'ensemble des 2 études, on note que 21 patients étaient porteurs d'une hyperferritinémie et d'une élévation du CS-Tf et que le seul cas d'hémochromatose de type 1 ( C282Y+/+) fait parti de ce groupe.**

#### 4. Etudes comparatives

Tableau récapitulatif des 2 études

CS-Tf >= 45%

Ferritine >= 400µg/l

CS-Tf < 45%

Ferritine < 400µg/l

ETUDE 1

108

29

19

10

79

23

56

1

1

1

3

1

9

3

0

1

0

1

0

8

0

ETUDE 2

510

29

2

27

481

2

479

0

0

0

2

0

0

0

0

1

0

3

2

21

0

C282Y +/-

C282Y +/-

H63D +/-

H63D +/-

Composite

Pas de mutations

Refus de recherche

Comparons désormais ces deux groupes en utilisant le test du Khi 2 ( $X^2$ ). Lorsque les effectifs théoriques sont inférieurs à 5, nous appliquerons la correction de Yates.

#### a) Corrélation mutations et paramètres du fer

Comparaison du pourcentage de patients présentant une mutation de la protéine HFE qu'elle soit C282Y +/-, C282Y +/+, H63D +/-, H63D +/+ ou composite (C282Y +/- et H63D +/-) dans la population de l'étude 1 et celle de l'étude 2 :

Dans l'étude 1, **8,33%** des patients présentait une mutation.

Dans l'étude 2, **1,56%** des patients présentait une mutation.

|                     | Etude 1 | Etude 2 |
|---------------------|---------|---------|
| Nombre de patients  | 108     | 510     |
| Nombre de mutations | 9       | 8       |
|                     | 8,33%   | 1,56%   |

En réalisant un  $\chi^2$  avec une correction de Yates, on trouve :

$$\chi^2 = 12,54$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultats pour un risque de 5% ( $p=0,050$ ) avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il y a une différence significative entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne le nombre de patients présentant une mutation de la protéine HFE.

*Au total : Le dépistage d'une mutation de la protéine HFE chez des patients symptomatiques et/ ou porteur d'une pathologie chronique est significativement plus rentable que dans une population de consultants tout venant.*

Comparaison du pourcentage de patients présentant une mutation de la protéine HFE qu'elle soit C282Y +/-, C282Y +/+, H63D +/-, H63D +/+ ou composite (C282Y +/- et H63D +/-) dans la population de l'étude 1 et celle de l'étude 2 ayant un CS-Tf  $\geq$  45% :

Dans l'étude 1, **31,03%** des patients avec un CS-Tf  $\geq$  45 % présentait une mutation.

Dans l'étude 2, **27,58%** des patients avec un CS-Tf  $\geq$  45 % présentait une mutation.

|                     | Etude 1 | Etude 2 |
|---------------------|---------|---------|
| Nombre de patients  | 29      | 29      |
| Nombre de mutations | 9       | 8       |
|                     | 31,03%  | 27,58%  |

En réalisant un  $\chi^2$  on trouve :

$$\chi^2 = 0,046$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultats pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne le nombre de patients avec un CS-Tf  $\geq$  45 % présentant une mutation de la protéine HFE.

*Au total : Le nombre de mutations de la protéine HFE chez des patients avec un CS-Tf  $\geq$  45% symptomatiques et/ou porteur d'une pathologie chronique (avec une ferritinémie  $\geq$  400 $\mu$ g/l) n'est pas significativement différent que dans une population de consultants tout venant avec un CS-Tf  $\geq$  45%.*

Comparaison du pourcentage de patients présentant une mutation de la protéine HFE qu'elle soit C282Y +/-, C282Y +/+, H63D +/-, H63D +/+ ou composite (C282Y +/- et H63D +/-) dans la population de l'étude 1 et celle de l'étude 2 ayant une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  :

Dans l'étude 1, **16,67%** des patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  présentait une mutation.

Dans l'étude 2, **50%** des patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  présentait une mutation.

|                     | Etude 1 | Etude 2 |
|---------------------|---------|---------|
| Nombre de patients  | 42      | 4       |
| Nombre de mutations | 7       | 2       |
|                     | 16,67%  | 50%     |

En réalisant un  $\chi^2$  avec une correction de Yates, on trouve :

$$\chi^2 = 1,03$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne le nombre de patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  présentant une mutation de la protéine HFE.

*Au total : Le nombre de mutations de la protéine HFE chez des patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  symptomatiques et/ou porteur d'une pathologie chronique n'est pas significativement différent que dans une population de consultants tout venant avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$ .*

Comparaison du pourcentage de patients présentant une mutation de la protéine HFE qu'elle soit C282Y +/-, C282Y +/+, H63D +/-, H63D +/+ ou composite (C282Y +/- et H63D +/-) dans la population de l'étude 1 et celle de l'étude 2 ayant une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$  :

Dans l'étude 1, 36,84% des patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$  présentait une mutation.

Dans l'étude 2, 100 % des patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$  présentait une mutation.

|                     | Etude 1 | Etude 2 |
|---------------------|---------|---------|
| Nombre de patients  | 19      | 2       |
| Nombre de mutations | 7       | 2       |
|                     | 36,84%  | 100%    |

En réalisant un  $\chi^2$  avec une correction de Yates, on trouve :

$$\chi^2 = 0,9$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne le nombre de patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$  présentant une mutation de la protéine HFE.

*Au total : Le nombre de mutations de la protéine HFE chez des patients avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$  symptomatiques et/ou porteur d'une pathologie chronique n'est pas significativement différent que dans une population de consultants tout venant avec une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$ .*

Comparaison du pourcentage de patients présentant une mutation de la protéine HFE qu'elle soit C282Y +/-, C282Y +/+, H63D +/-, H63D +/+ ou composite (C282Y +/- et H63D +/-) dans la population de l'étude 1 et celle de l'étude 2 ayant une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% :

Dans l'étude 1, 20% des patients avec une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% présentait une mutation.

Dans l'étude 2, 22,22 % des patients avec une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% présentait une mutation.

|                     | Etude 1 | Etude 2 |
|---------------------|---------|---------|
| Nombre de patients  | 10      | 27      |
| Nombre de mutations | 2       | 6       |
|                     | 20%     | 22,22%  |

En réalisant un  $\chi^2$  avec une correction de Yates, on trouve :

$$\chi^2 = 0,241$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne le nombre de patients avec une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% présentant une mutation de la protéine HFE.

*Au total : Le nombre de mutations de la protéine HFE chez des patients avec une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% symptomatiques et/ou porteur d'une pathologie chronique n'est pas significativement différent que dans une population de consultants tout venant avec une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45%.*

**En conclusion, si le CS-Tf et la ferritinémie sont augmentés, le nombre de mutations n'est pas significativement différent entre une population de malades chronique et une population de consultants tout venant. Par contre, le dépistage de ces mutations est plus rentable dans une population de malades chroniques.**

Comparaison du pourcentage de patients présentant une mutation de la protéine HFE qu'elle soit C282Y +/-, C282Y +/+, H63D +/-, H63D +/+ ou composite (C282Y +/- et H63D +/-) dans la population des 2 études ayant une ferritinémie < 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% d'une part et une ferritinémie ≥ 400 µg/l et un CS-Tf ≥ 45% d'autre part :

|                     | ferritinémie < 400 µg/l et<br>un CS-Tf ≥ 45% | ferritinémie ≥ 400 µg/l et<br>un CS-Tf ≥ 45% |
|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Nombre de patients  | 37                                           | 21                                           |
| Nombre de mutations | 7                                            | 9                                            |
|                     | 18,91%                                       | 42,86%                                       |

En réalisant un  $\chi^2$ , on trouve :

$$\chi^2 = 2,08$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients présentant une élévation du CS-Tf et une hyperferritinémie et ceux présentant une élévation du CS-Tf sans hyperferritinémie.

*Au total : le nombre de mutations chez les patients présentant un CS-Tf élevé n'est pas significativement différent avec ou sans hyperferritinémie.*

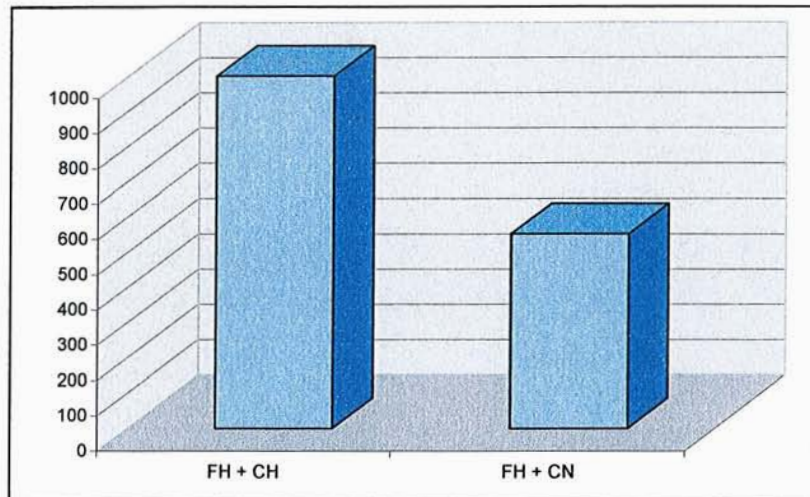
Il aurait été intéressant de comparer les patients présentant une ferritinémie  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $\geq 45\%$  (FH+CH) à ceux présentant une ferritinémie  $\geq 400\mu\text{g/l}$  et un CS-Tf  $< 45\%$  (FH+CN), malheureusement nous n'avons pas effectué de recherche de mutations en cas de CS-Tf  $< 45\%$ .

Par contre comparons les moyennes de ferritinémies dans ces 2 groupes :

FH+CH : n=21, moyenne=998  $\mu\text{g/l}$

FH+CN : n=25, moyenne=551  $\mu\text{g/l}$ ).

Il n'est pas possible d'effectuer un test de comparaison de moyenne les échantillons étant  $< 30$ .

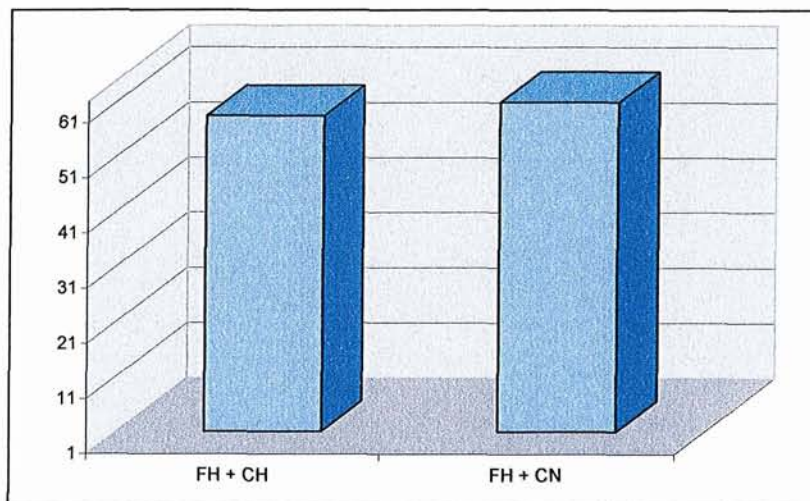


Sur ce graphique, on s'aperçoit que les ferritinémies moyennes sont plus élevées dans le groupe FH+CH (Ferritinémies  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$  et CS-Tf  $\geq 45\%$ ).

(Ratio de 1/1,8)

Enfin, on peut se demander si l'âge des patients est un paramètre déterminant, sachant que le CS - Tf augmente avant la ferritinémie.

Comparons les moyennes des âges dans le groupe avec un CS-Tf  $\geq 45\%$  (FH+CH, n=21, moyenne=58,23 ans) avec le groupe CS-Tf  $< 45\%$  (FH+CN, n=25, moyenne=60,72 ans). Il n'est pas possible d'effectuer un test de comparaison de moyenne les échantillons étant  $< 30$ .



Sur ce graphique, on s'aperçoit que l'âge moyen est sensiblement le même dans le groupe FH+CH : Ferritinémies  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  et CS-Tf  $\geq 45\%$  et dans le groupe FH+CN : Ferritinémies  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  et CS-Tf  $< 45\%$

*Au total : Même si les recherches de mutations n'ont pas été réalisées dans le groupe avec un CS-Tf  $< 45\%$ , il apparaît que les ferritinémies les plus élevées se retrouvent dans le groupe avec un CS-Tf  $\geq 45\%$ . L'âge n'entrant pas en ligne de compte.*

## b) Corrélation alcool / mutation / paramètres du fer

Etudions les patients avec une ferritinémie  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  :

-46 patients dans les 3 groupes initiaux présentent des ferritinémies  $\geq 400 \text{ g/l}$ .

-9 patients présentent une mutation de la protéine HFE :

1 mutation C282Y +/+ (Ferritine= 2599  $\mu\text{g/l}$ )

1 mutation C282Y +/- (Ferritine= 4832  $\mu\text{g/l}$ )

1 mutation H63D +/+ (Ferritine= 451  $\mu\text{g/l}$ )

5 mutations H63D +/- (Ferritine moyenne= 965,6  $\mu\text{g/l}$ )

1 mutation composite (Ferritine= 470  $\mu\text{g/l}$ )

Dans le bilan étiologique de ces hyperferritinémies on retrouve des intoxications éthyliques. Nous avons considéré un patient avec une intoxication éthylique si l'un des critères suivant était présent :

-Consommation  $> 40\text{g}$  d'alcool/j avouée

-Présence de GGT et/ou VGM élevé à la biologie

Nous avons comparé les patients en intoxication alcoolique porteurs d'une hyperferritinémie et d'une mutation (HF + M) avec ceux en hyperferritinémie (HF) sans mutation.

Dans le groupe HF + M, **88,88%** des patients présentait une intoxication éthylique avouée ou/et biologique.

Dans le groupe HF, **27,02%** des patients présentait une intoxication éthylique avouée ou/et biologique.

|                        | Groupe HF + M | Groupe HF |
|------------------------|---------------|-----------|
| Nombre de patients     | 9             | 37        |
| Intoxication éthylique | 8             | 10        |
|                        | 88,88%        | 27,02%    |

En réalisant un  $\chi^2$  avec correction de Yates, on trouve :

$$\chi^2 = 3,95$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il y a une différence significative entre le groupe HF + M et le groupe HF en ce qui concerne le nombre de patients avec une intoxication éthylique.

Le taux de ferritine moyen chez les patients en hyperferritinémie et porteur d'une mutation est de : **1863  $\mu\text{g/l}$**  (n=9).

Le taux de ferritine moyen chez les patients en hyperferritinémie sans mutation est de : **582  $\mu\text{g/l}$**  (n=37).

Le taux de ferritine moyen chez les patients en hyperferritinémie, porteur d'une mutation et en intoxication éthylique est de : **2216  $\mu\text{g/l}$**  (n =8).

Le taux de ferritine moyen chez les patients sans mutation et en intoxication éthylique est de : **616,4  $\mu\text{g/l}$**  (n=10).

*Au total : ces résultats tendent à montrer qu'une intoxication éthylique semble aggraver l'hyperferritinémie en présence d'une mutation de la protéine HFE.*

Cinq des 8 patients en hyperferritinémie, dont celui avec une mutation C282Y +/+, porteurs d'une autre mutation et en intoxication éthylique suivent d'ailleurs actuellement un protocole de saignée, les saignées étant envisagées dès que la ferritinémie restait supérieure à 1000 $\mu\text{g/l}$  malgré des mesures hygiéno-diététiques.

### c) Corrélation sexe / mutation / paramètre du fer

Dans le tableau ci-dessous ont été regroupés les résultats en fonction du sexe des patients.

|                                                                                     |     | Homme | CS-Tf ≥ 45% | Ferritine ≥ 400µg/l |   |   |   |   |   |    |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------------|---------------------|---|---|---|---|---|----|---|
|                                                                                     |     | Femme | CS-Tf < 45% | Ferritine < 400µg/l |   |   |   |   |   |    |   |
| C282Y +/- C282Y +/- H63D +/- H63D +/- Composite Pas de mutations Refus de recherche |     |       |             |                     |   |   |   |   |   |    |   |
| Etude 1                                                                             | 108 | 98    | 28          | 18                  | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 9  | 2 |
|                                                                                     |     |       |             | 10                  | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8  | 0 |
|                                                                                     |     |       | 70          | 20                  |   |   |   |   |   |    |   |
|                                                                                     |     |       |             | 50                  |   |   |   |   |   |    |   |
|                                                                                     |     | 10    | 1           | 1                   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 1 |
|                                                                                     |     |       |             | 0                   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0 |
|                                                                                     |     |       | 9           | 3                   |   |   |   |   |   |    |   |
|                                                                                     |     |       |             | 6                   |   |   |   |   |   |    |   |
| Etude 2                                                                             | 510 | 215   | 9           | 1                   | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0  | 0 |
|                                                                                     |     |       |             | 8                   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8  | 0 |
|                                                                                     |     |       | 206         | 2                   |   |   |   |   |   |    |   |
|                                                                                     |     |       |             | 204                 |   |   |   |   |   |    |   |
|                                                                                     |     | 295   | 20          | 1                   | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0  | 0 |
|                                                                                     |     |       |             | 19                  | 0 | 1 | 0 | 3 | 2 | 13 | 0 |
|                                                                                     |     |       | 275         | 0                   |   |   |   |   |   |    |   |
|                                                                                     |     |       |             | 275                 |   |   |   |   |   |    |   |

Dans l'étude 1, toutes les mutations touchent les hommes mais également à **77,78%** des patients avec une ferritinémie  $\geq 400 \mu\text{g/l}$ .

A noter, que dans cette étude, le nombre de femmes ne représentait que 9,2% des patients étudiés.

Dans l'étude 2, **87,5%** des porteurs de mutation sont des femmes et **85,71%** d'entre elles ont une ferritinémie  $< 400 \mu\text{g/l}$ .

Vingt femmes présentent un CS-Tf  $\geq 45\%$  dont 7 (35%) avec une mutation. Une seule a un taux de ferritine  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  avec une mutation H63D hétérozygote et souffre d'une intoxication éthylique chronique ; elle suit actuellement un protocole de saignée.

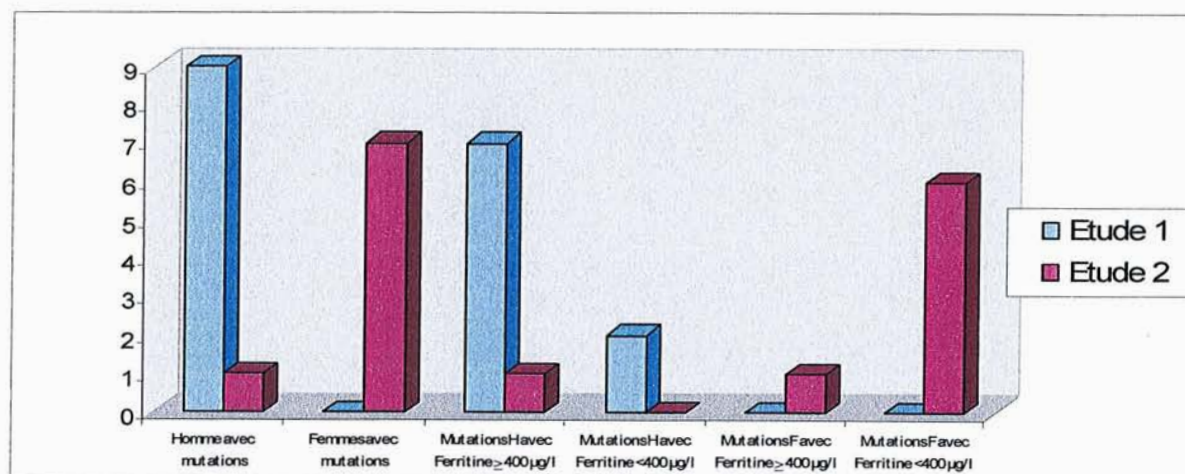
Le seul homme ayant une mutation avec un CS-Tf  $\geq 45\%$  et une ferritine  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  présente également une intoxication alcoolique.

Le diagnostic différentiel des CS-Tf élevés reste les anémies hypersidérémique et la prise de substance augmentant l'absorption du fer (Vit C par exemple).

Dans tous les cas le CS-Tf était supérieur ou égal à 45%, valeur seuil de la recherche de mutation.

Nous avons rappelé ces résultats dans le tableau et graphiques ci dessous :

|                                                     | Etude 1 | Etude 2 |
|-----------------------------------------------------|---------|---------|
| Homme avec mutations                                | 9       | 1       |
| Femmes avec mutations                               | 0       | 7       |
| Mutations H avec Ferritine $\geq 400 \mu\text{g/l}$ | 7       | 1       |
| Mutations H avec Ferritine $< 400 \mu\text{g/l}$    | 2       | 0       |
| Mutations F avec Ferritine $\geq 400 \mu\text{g/l}$ | 0       | 1       |
| Mutations F avec Ferritine $< 400 \mu\text{g/l}$    | 0       | 6       |



Comparaison du nombre de mutations chez l'homme et chez la femme dans les 2 études :

|               | Hommes + CH | Femmes + CH |
|---------------|-------------|-------------|
| Avec mutation | 10          | 7           |
| Sans mutation | 25          | 13          |

En réalisant un  $\chi^2$ , on trouve :

$$\chi^2 = 0,25$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre le nombre de mutations chez les hommes et chez les femmes porteurs d'un CS-Tf élevé sur les 2 études.

Nb : Les résultats sont à modérer car il existe dans l'étude 1 un biais de sélection indépendant de notre volonté avec plus de 90 % d'homme.

Comparaison du nombre de mutations chez l'homme et chez la femme  
dans l'étude 2 :

|               | Hommes + CH | Femmes + CH |
|---------------|-------------|-------------|
| Avec mutation | 1           | 7           |
| Sans mutation | 8           | 13          |

En réalisant un  $\chi^2$  avec correction de Yates, on trouve :

$$\chi^2 = 2,17$$

La table du  $\chi^2$  donnant 3,841 comme résultat pour un risque de 5% avec un ddl à 1, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre le nombre de mutations chez les hommes et chez les femmes porteurs d'un CS-Tf élevé dans l'étude 2.

*Au total : le nombre de mutations de la protéine HFE chez des patients porteur d'un CS-Tf  $\geq 45\%$  est le même quelque soit le sexe.*

### Paramètres du fer chez l'homme :

#### Etude 1 :

Le CS-Tf moyen chez les hommes avec mutation est de **67,6%**.

Le CS-Tf moyen chez les hommes sans mutation est de **49,9%**.

La ferritinémie moyenne des hommes avec mutation + CH est de **1271,9 µg/l** avec un âge moyen de 57,4 ans.

La ferritinémie moyenne des hommes sans mutation + CH est de **425,5 µg/l** avec un âge moyen de 56,8 ans.

#### Etude 2 :

Un seul homme avec un CH est porteur d'une mutation, sa ferritine est à **1227 µg/l**, il a 44 ans.

La ferritinémie moyenne des hommes sans mutation + CH est de **228,4 µg/l** avec un âge moyen de 59,1 ans.

Le CS-Tf moyen chez les hommes sans mutation est de **48,3%**.

#### Etude 1 et 2 :

Le CS-Tf moyen chez les hommes avec mutation est de **66,7%**.

Le CS-Tf moyen chez les hommes sans mutation est de **49,4%**.

La ferritinémie moyenne des hommes avec mutation + CH est de **1273,3 µg/l** avec un âge moyen de 52,1 ans.

La ferritinémie moyenne des hommes sans mutation + CH est de **362,4 µg/l** avec un âge moyen de 57,5 ans.

## **Paramètres du fer chez la femme :**

### **Etude 1 :**

Aucune mutation chez la femme n'a été retrouvée.

### **Etude 2 :**

La ferritinémie moyenne des femmes avec mutation + CH est de **177,6 µg/l** avec un âge moyen de 52,9 ans.

La ferritinémie moyenne des femmes sans mutation + CH est de **49,9 µg/l** avec un âge moyen de 52,6 ans.

Le CS-Tf moyen chez les femmes avec mutation est de **63,5 %**.

Le CS-Tf moyen chez les femmes sans mutation est de **49,7%**.

***Ces résultats tendent à montrer que :***

***- la ferritinémie en présence de mutation est nettement inférieure chez la femme par rapport à l'homme alors que le CS-Tf moyen en présence de mutation est sensiblement le même.***

***Par ailleurs, dans les 2 sexes, la ferritinémie et le CS-Tf sont plus élevés en présence de mutation.***

***-le nombre de mutation chez les patients ayant un CS-Tf élevé est sensiblement identique dans les 2 sexes***

***-la ferritinémie est fortement aggravée par la présence de cofacteurs comme l'alcool.***

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

## TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

De nombreuses études ont été publiées sur l'hémochromatose et ce dans de nombreux pays. Nous nous attacherons ici à celles faites dans le cadre du dépistage.

### I. Dépistage en population générale

De nombreuses études se sont intéressées à la fréquence des mutations C282Y et H63D dans des populations présumées saines (donneurs de sang, volontaires sains...).

En France, la fréquence du génotype C282Y homozygote est de l'ordre de 0,2% soit une prévalence de 2 cas pour 1000.

Par ailleurs, en Europe, il existe un gradient décroissant Nord-Sud, les fréquences les plus hautes se trouvant en Bretagne (prévalence de 5 pour 1000) et en Irlande ( ce qui est compatible avec une mutation fondatrice celtique)et les plus basses chez les Basques.

L'ANAES<sup>15</sup>, dans son rapport sur l'évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose (2004), a effectué une synthèse des données épidémiologiques internationales. La fréquence de l'homozygotie C282Y varie de 0 à 2%, celle de l'hétérozygotie C282Y de 0 à 29,8% et celle de l'hétérozygotie composite de 0 à 8,9%.

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats d'études réalisées en France et à l'étranger en population générale, la recherche de mutation ayant été réalisée chez tous les patients:

|                                       |      |                 |              | Mutation C282Y |      |     |       | Mutation H63D |      |     |       |           |      |
|---------------------------------------|------|-----------------|--------------|----------------|------|-----|-------|---------------|------|-----|-------|-----------|------|
| Auteur                                | An   | Pays            | Nb de Sujets | +/+            |      | +/- |       | +/+           |      | +/- |       | composite |      |
| Adam et al <sup>21</sup>              |      | USA , CANADA    | 20130        | 62             | 0,3% |     |       |               |      |     |       |           |      |
| Adam et al <sup>22</sup>              |      |                 | 99711        | 299            | 0,3% |     |       |               |      |     |       |           |      |
| Sanchez et al <sup>23</sup>           | 2003 | Espagne         | 5370         | 8              | 0,1% |     |       |               |      |     |       | 74        | 1,4% |
| Olynyk et al <sup>24</sup>            | 1999 | Australie       | 3011         | 16             | 0,5% | 359 | 11,9% |               |      |     |       | 6         | 0,2% |
| Burt MJ et al <sup>25</sup>           | 1998 | Grande Bretagne | 1064         | 5              | 0,5% | 121 | 11,4% | 24            | 2,3% | 240 | 22,6% | 19        | 1,8% |
| Aguillar Martinez et al <sup>26</sup> | 2001 |                 | 503          | 1              | 0,2% | 35  | 7,0%  | 15            | 3,0% | 145 | 28,8% | 9         | 1,8% |
| Pietrapertosa et al <sup>27</sup>     | 2003 |                 | 500          | 0              | 0,0% | 15  | 3,0%  | 5             | 1,0% | 130 | 26,0% | 0         | 0,0% |
| Jezequel et al <sup>28</sup>          | 1998 | Bretagne        | 254          | 2              | 0,8% | 35  | 13,8% | 6             | 2,4% | 65  | 25,6% | 9         | 3,5% |

Tableau 1 : dépistage d'une mutation du gène HFE en population générale

On peut constater que les résultats de notre étude sont très différents de ceux des études citées avec des fréquences obtenues plus faibles. On peut supposer que cette différence est liée à la méthodologie utilisée. En effet, nous n'avons recherché la présence de mutation qu'à la condition d'un CS-Tf augmenté, or les études présentées l'ont recherchée de façon systématique.

Ce qui est étonnant car c'est le contraire qui était attendu.

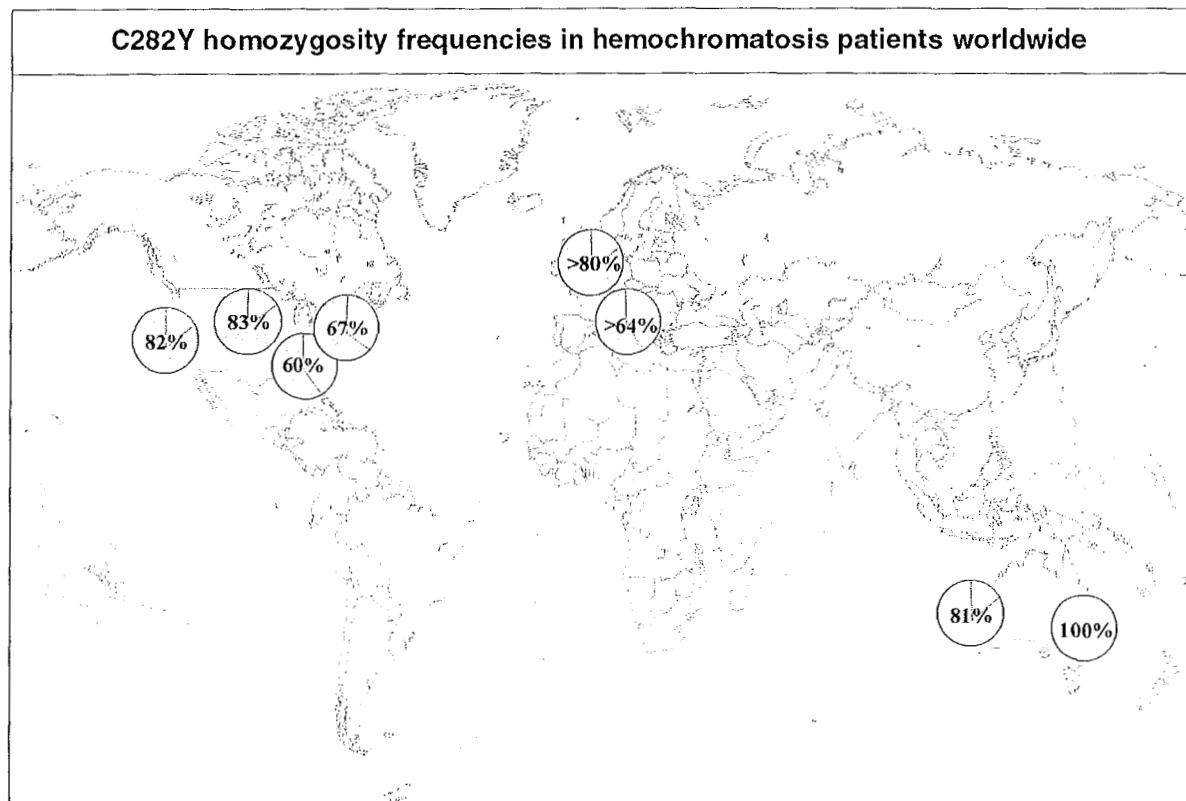
Le tableau ci-dessous récapitule les résultats d'études réalisées en France et à l'étranger en population générale , la recherche de mutation ayant été réalisée chez les patients présentant un CS-Tf et/ou une ferritine élevés :

|                                       |      |                                |              | 1 er TEST |      |                |   | 2 ème TEST       |   |                |       | Mutation C282Y |       |      |       | Mutation H63D |       |     |       |      |      |
|---------------------------------------|------|--------------------------------|--------------|-----------|------|----------------|---|------------------|---|----------------|-------|----------------|-------|------|-------|---------------|-------|-----|-------|------|------|
|                                       |      |                                |              | CS-Tf %   |      | Ferritine µg/l |   | CS-Tf %          |   | Ferritine µg/l |       | +/+            |       | +/-  |       | +/+           |       | +/- |       | Comp |      |
| Auteur                                | An   | Pays                           | Nb de Sujets | H         | F    | H              | F | H                | F | H              | F     |                |       |      |       |               |       |     |       |      |      |
| notre étude                           |      | France                         | 510          | >45       |      |                |   | >45              |   |                |       | 0              | 0,0%  | 1    | 0,2%  | 0,0%          |       | 5   | 1,0%  | 2    | 0,4% |
| Mura et al <sup>29</sup>              | 1999 | France + Bretagne              | 410          | >60       | >50  |                |   | >400 >300        |   | 2              | 0,5%  | 50             | 12,2% | 3    | 0,7%  | 100           | 24,4% | 9   | 2,2%  |      |      |
| Hagen et al <sup>30</sup>             | 2002 | Norvege                        | 51575        | > 55      | > 50 |                |   | >200 >110        |   | 248            | 0,5%  |                |       |      |       |               |       |     |       |      |      |
| Burt et al <sup>25</sup>              | 1998 | Nouvelle Zelande Pop Europeene | 1064         | >55       |      |                |   | >300 >160        |   | 5              | 0,5%  | 3              | 0,3%  | 0,0% |       | 5             | 0,5%  | 0   | 0,0%  |      |      |
| Barut et al <sup>31</sup>             | 2003 | Turquie Asie                   | 4633         | >50       |      |                |   | >50 Après 1 nuit |   | 0              | 0,0%  | 0              | 0,0%  | 1    | 0,02% | 11            | 0,2%  |     | 0,0%  |      |      |
| De Gobbi et al <sup>32</sup>          | 2004 | Nord Ouest Italie              | 13998        | >45       |      |                |   | >45              |   | 4              | 0,03% | 40             | 0,3%  | 30   | 0,2%  | 139           | 1,0%  | 18  | 0,13% |      |      |
| Rosenfeld et al <sup>33</sup>         | 2000 | France Clermont Ferrant        | 1554         | >45       |      |                |   |                  |   | 2              | 0,1%  |                |       |      |       |               |       |     |       |      |      |
| Dantreaux Lagarde et al <sup>34</sup> | 1999 | France Picardie                | 991          | >45       |      |                |   |                  |   | 2              | 0,2%  |                |       |      |       |               |       |     |       |      |      |

Tableau 2 : dépistage de l'hémochromatose sur un CS-Tf et/ou une ferritine élevés.

On peut remarquer que les études de Mura<sup>29</sup> (Bretagne), Hagen<sup>30</sup> (Norvège) et Burt<sup>25</sup> (Nouvelle-Zélande, descendant de populations anglaises) présentent des résultats équivalents sur la fréquence de l'homozygotie C282Y avec des tests proches. La fréquence retrouvée est plus importante que la moyenne française, ce qui pouvait être attendu car on sait la prévalence de l'hémochromatose HFE1 plus élevée en Europe du Nord et en Bretagne.

En comparant nos résultats à ceux obtenus par Mura<sup>29</sup> et De Gobbi<sup>32</sup>, ces 3 études ayant fait la recherche des 2 mutations C282Y et H63D, on remarque, d'une part que les fréquences sont nettement plus faibles dans l'étude de De Gobbi<sup>32</sup> avec un panel de patients important et au contraire élevées dans l'étude de Mura<sup>29</sup>, ceci pouvant être expliqué par l'existence d'un gradient Nord-Sud dans la prévalence de l'hémochromatose. D'autre part, on peut remarquer que sur la fréquence du génotype H63D (+/-), les résultats sont similaires avec 10 cas pour 1000 dans notre étude et 10 cas pour 1000 dans l'étude de De Gobbi<sup>32</sup>, alors que la fréquence est bien plus élevée dans l'étude de Mura<sup>29</sup> ( 244 pour 1000). Il en est de même pour le génotype H63D (+/+).



*Fréquence de l'homozygotie C282Y dans le monde*

A la lecture de ces 2 tableaux, on se rend compte que la découverte de l'homozygotie C282Y est sensiblement identique que l'on fasse une recherche de mutations d'emblée ou en cas d'élévation du CS-Tf et/ou de la ferritinémie. Par contre, le recherche des autres mutations de la protéine HFE est plus rentable lorsque l'on pratique directement la recherche génétique.

## II. Dépistage ciblé sur des populations chroniques

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats d'études réalisées chez des patients chroniques :

|                                       |      |                  |              | Mutation C282Y |        |     |       | Mutation H63D |       |     |       |      |       | Remarque                                                  |
|---------------------------------------|------|------------------|--------------|----------------|--------|-----|-------|---------------|-------|-----|-------|------|-------|-----------------------------------------------------------|
| Auteur                                | An   | Pays             | Nb de Sujets | +/+            |        | +/- |       | +/+           |       | +/- |       | comp |       |                                                           |
| Notre Etude                           |      | France           | 108          | 1              | 0,9%   | 2   | 1,9%  | 1             | 0,9%  | 4   | 3,7%  | 1    | 0,9%  | Pas de femme<br>Recherche si CSTF>50                      |
| E.Cadet <i>et al</i> <sup>35</sup>    | 2003 | Amiens           | 410          | 21             | 5,1%   | 47  | 11,5% | 31            | 7,6%  | 94  | 22,9% | 28   | 6,8%  | patient présentant des<br>signes cliniques                |
| Hallsall <i>et al</i> <sup>36</sup>   | 2003 | Norvege          | 512          | 2              | 0,4%   | 60  | 11,7% |               |       |     |       |      |       |                                                           |
| Florkowski <i>et al</i> <sup>37</sup> | 1999 | Nouvelle Zelande | 230          | 2              | 0,9%   | 17  | 7,4%  | 24            | 10,4% | 63  | 27,4% | 5    | 2,2%  | patients diabétiques de<br>type 2                         |
| Ellervik <i>et al</i> <sup>38</sup>   | 2001 | Copenha gue      | 716          | 9              | 1,3%   | 67  | 9,4%  | 15            | 2,09% | 143 | 20,0% | 8    | 1,1%  | patients diabétiques de<br>type 1                         |
| Moirand <i>et al</i> <sup>39</sup>    | 1999 | France           | 531          | 278            | 52,35% | 34  | 6,4%  | 16            | 3,0%  | 71  | 13,4% | 51   | 9,60% | patient présentant une<br>surcharge en fer<br>inexpliquée |

Tableau 3 : recherche de mutations dans des populations malades

L'étude de Cadet<sup>35</sup> se base sur une population de patients chroniques présentant des signes cliniques pouvant faire évoquer une hémochromatose, elle a eu lieu en Picardie et elle retrouve une fréquence élevée d'homozygote C282Y.

On remarque que la fréquence du génotype C282Y hétérozygote est similaire dans les 5 études, entre 6,4 cas pour 1000 et 11,7 cas pour 1000, alors que dans notre étude cette fréquence est bien plus basse. Ceci est certainement lié au faible échantillonnage et aux critères de recherche, l'étude génétique n'étant pratiquée qu'à la condition sine qua non d'un CS-Tf élevé.

L'analyse de ces études réalisées en soins primaires sur des populations présumées saines et sur des populations chroniques confirme la constatation de notre étude : le dépistage de l'hémochromatose est plus rentable sur des populations de malades chroniques.

L'étude de Moirand<sup>39</sup> sur des patients présentant une augmentation des paramètres du fer retrouve près d'un patient sur 2 homozygote pour la mutation C282Y, la prévalence de la maladie dans la population étudiée est donc importante mais cela signifie également qu'il y a près d'un patient sur 2 présentant une surcharge en fer qui ne soit pas porteur de l'hémochromatose HFE1. Il existe en effet d'autres étiologies à ces surcharges, intéressons nous au cas de l'hyperferritinémie.

### III. Diagnostics différentiels de l'hyperferritinémie

#### A. Avec surcharge en fer

##### 1. *Syndrome dysmétabolique*

L'hyperferritinémie dysmétabolique (ou «hépatosidérose dysmétabolique») constitue aujourd'hui le plus fréquent diagnostic différentiel de l'hémochromatose. En fait, il est essentiel de rappeler que l'hémochromatose HFE ne peut être rendue responsable d'hyperferritinémie sans élévation conjointe de la saturation de la transferrine (la seule exception est représentée par la coexistence fortuite d'un syndrome inflammatoire marqué qui non seulement majore le taux de ferritine mais diminue voire normalise le taux de fer sérique et celui de la saturation de la transferrine). Cette hyperferritinémie dysmétabolique se démarque de l'hyperferritinémie hémochromatosique par les éléments suivants : a) la saturation de la transferrine est normale; b) l'excès hépatique en fer, inférieur à 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale en terme de concentration hépatique en fer, c'est-à-dire  $<120 \mu\text{mol/g}$  de foie sec pour une  $N < 36$ . Il existe ainsi dans ce syndrome, une disproportion entre l'assez haut niveau de ferritinémie (qui peut dépasser  $1000 \mu\text{g/L}$ ) et le degré modéré de l'hépatosidérose, ce qui soulève le problème du mécanisme de cette hyperferritinémie qui pourrait plus relever d'une activation macrophagique que d'une surcharge en fer; c) il existe bien sûr un terrain polymétabolique, associant peu ou prou une surcharge pondérale, un périmètre abdominal  $\geq$  à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme, une hyperlipidémie, un DNID, une HTA, une hyperuricémie. Le syndrome métabolique répond à une définition stricte dont l'intérêt est de déduire les autres paramètres à partir d'un seul.

## *2. L'alcoolisme chronique*

Une hyperferritinémie (parfois  $>1000 \mu\text{g/L}$ ) est observable chez l'alcoolique en l'absence de toute cytolyse et de surcharge en fer (du fait d'une stimulation de synthèse de la ferritine par l'alcool), associée dans la moitié des cas à une hypersidérémie. Après sevrage, le fer se normalise en moins d'une semaine alors que la décroissance de la ferritine est plus lente pour se stabiliser après trois mois d'abstinence...

## *3. Autres causes exceptionnelles d'hyperferritinémie avec surcharge en fer*

### a) Avec CS-Tf élevé

Chez le sujet de moins de 30 ans il faut évoquer une hémochromatose juvénile (ou hémochromatose de type 2).

Chez le sujet de plus de 30 ans : deux entités, exceptionnelles, peuvent être en cause :

- Une surcharge en fer par mutation du gène codant pour le récepteur de la transferrine de type 2 (ou hémochromatose de type 3)
- Une forme particulière de surcharge en fer par mutation du gène de la ferroportine (ou hémochromatose de type 4)

En effet, si la mutation en ferroportine donne classiquement lieu à une surcharge en fer avec normalité (voire abaissement) du taux de saturation de la transferrine (voir ci-dessous), certaines formes peuvent mimer phénotypiquement l'hémochromatose avec un profil biologique des marqueurs sériques martiaux indiscernables d'une hémochromatose de type 1 .

### b) Avec CS-Tf quasi normal

Deux pathologies peuvent être en cause :

#### – Surcharge en fer par mutation en ferroportine

1. Les mutations en ferroportine semblent impliquées dans la survenue de la surcharge en fer des sujets noirs, qu'ils soient africains ou américains.

2. Transmission : elle est de type autosomal dominant.

3. Expression clinique : il s'agit d'une pathologie qui est relativement fréquente. Alors qu'une hyperferritinémie marquée peut survenir dès l'enfance, l'expression clinique semble de survenue tardive et de sévérité modérée. La surcharge en fer prédomine au niveau macrophagique. Son diagnostic différentiel principal est l'hyperferritinémie (ou hépatosidérose) dysmétabolique qui doit être évoquée en premier devant une hyperferritinémie à saturation normale de la transferrine. L'existence d'un syndrome polymétabolique et le caractère habituellement modéré de l'excès hépatique en fer permettent de la différencier d'une surcharge en fer par mutation de la ferroportine. Il faut toutefois se méfier de l'impression d'atteinte familiale que donne le repérage d'une hyperferritinémie chez des membres de la famille d'un sujet présentant une hyperferritinémie dysmétabolique car, en fait, il peut seulement traduire le même terrain polymétabolique et non pas, comme dans le syndrome ferroportine, la transmission de la mutation selon un mode dominant.

4. Traitement : il repose sur les soustractions sanguines, dont la tolérance est inconstamment moins bonne que dans les authentiques hémochromatoses.

#### –la porphyrie cutanée tardive (PCT)

Une hépatosidérose mixte et, en règle, peu marquée est présente dans 60 % à 70 % des cas de PCT. Les mutations HFE sont très fréquemment retrouvées chez les patients atteints de PCT sans toutefois qu'un lien ait été démontré entre leur présence et la charge hépatique en fer

### c) Avec CS-Tf abaissé

On évoque une surcharge en fer par acéruloplasminémie héréditaire.

1. En cas de mutation du gène correspondant, situé sur le chromosome 3, une surcharge en fer viscérale diffuse se développe avec la particularité d'une localisation cérébrale.

2. Transmission : elle est de type autosomal récessif.

3. Expression clinique : elle se démarque des autres syndromes de surcharge génétique en fer par l'existence d'une anémie et par la survenue de signes neurologiques (signes extrapyramidaux, ataxie cérébelleuse, dégénérescence rétinienne, démence progressive).

4. Traitement : les saignées sont en règle contre-indiquées par l'anémie. La desferrioxamine, en infusion sous-cutanée prolongée, peut être efficace.

## **B. Non associées à une surcharge en fer**

### *1. Causes fréquentes*

#### a) La cytolyse :

- D'origine hépatique : qu'il s'agisse d'une hépatite aiguë (surtout) ou chronique, l'hyperferritinémie peut alors s'accompagner d'un certain degré d'hypersidérémie et d'élévation de la saturation de la transferrine (surtout s'il y a insuffisance hépatocellulaire associée), d'où l'importance de coupler au dosage de la ferritine le contrôle des transaminases (ALAT et ASAT).

- D'origine musculaire : la myolyse cardiaque ou périphérique (rhabdomyolyse), d'où l'utilité d'un contrôle conjoint des enzymes musculaires (CPK, aldolase) et de la prise en compte de l'éventuelle dominante d'élévation de l'ASAT par rapport à l'ALAT.

### b) Le syndrome inflammatoire général

L'hyperferritinémie y est habituellement modérée (< 500 µg/L) et s'accompagne d'une hyposidérémie (et d'une baisse de la saturation de la transferrine). Importance par conséquent de vérifier le taux de CRP devant toute hyperferritinémie.

## *2. Causes plus rares*

### a) La maladie de Gaucher

Au cours de cette thésaurismose macrophagique, l'hyperferritinémie, de l'ordre de 1000-2000 µg/L, est un signe fréquent. Il faut y penser notamment lorsque cette hyperferritinémie, sans hypersidérémie ni élévation de la saturation de la transferrine, s'accompagne d'une splénomégalie.

### b) Le syndrome hyperferritinémie cataracte

Le piège est ici constitué par le caractère familial de l'hyperferritinémie, avec parfois réalisation de phlébotomies « pour hémochromatose » dans certains membres de la famille. En fait, ces phlébotomies s'avèrent avoir été fort mal tolérées (avec développement d'une anémie), fer et saturation sont normaux, et le diagnostic est le plus souvent obtenu par un simple interrogatoire orienté vers une histoire ophtalmologique familiale « bruyante ». Parfois, cependant, l'histoire personnelle et/ou familiale, peut n'être pas « parlante », et il convient alors de demander un examen ophtalmologique qui pourra découvrir une cataracte minime jusque-là insoupçonnée cliniquement.

#### c) Le syndrome d'activation macrophagique

Une hyperferritinémie, parfois considérable (supérieure à 10.000 µg/L), peut être observée au cours de cette affection qui est le plus souvent associée à une infection virale (VIH, virus du groupe herpès), bactérienne ou parasitaire, à un déficit immunitaire héréditaire, à une maladie néoplasique (tumeur solide ou hémopathie maligne) ou à une connectivite. Le contexte pathologique et le tableau clinique sévère (altération de l'état général, fièvre, diarrhée, atteinte respiratoire et neurologique, polyadénopathies...) orientent le diagnostic.

#### d) La maladie de Still.

L' hyperferritinémie est très marquée (> 10 000 µg/l), au moins en partie expliquée par le syndrome inflammatoire et une cytolyse hépatique lors des poussées évolutives ; le contexte d'atteinte articulaire fébrile oriente vers le diagnostic ; il a même été proposé d'utiliser l'hyperferritinémie comme test diagnostique ou marqueur d'évolutivité au cours de cette maladie en dosant la ferritine glycosylée.

#### e) Autres causes

Une hyperferritinémie modérée, de mécanisme incertain, peut être observée au cours des hyperthyroïdies et des pathologies malignes, viscérales ou hématologiques.

## IV. Etude de corrélation

### A. Corrélation mutation/paramètres du fer

#### 1. Analyse des valeurs du CS-Tf et de la ferritinémie en fonction des mutations

Les 4 études citées dans le tableau ci-dessous ont effectué une recherche génétique des mutations C282Y et/ou H63D ainsi qu'un dosage des différents paramètres de fer. Nous ne nous intéresserons qu'à la ferritinémie et au CS-Tf.

| Auteur                                   | An   | Nb de Sujets  | Mutation C282Y      |      |                |        | Mutation H63D       |      |                |       | composite |                |
|------------------------------------------|------|---------------|---------------------|------|----------------|--------|---------------------|------|----------------|-------|-----------|----------------|
|                                          |      |               | CS-Tf %             |      | Ferritine µg/l |        | CS-Tf %             |      | Ferritine µg/l |       | CS-Tf %   | Ferritine µg/l |
|                                          |      |               | +/+                 | +/-  | +/+            | +/-    | +/+                 | +/-  | +/+            | +/-   |           |                |
| Njajou <i>et al</i> <sup>41</sup>        | 2003 | 2095 > 55 ans | 49,14               | 31,4 | 511,34         | 215,6  | 43,62               | 31,9 | 289            | 191,1 | 32,13     | 189,9          |
| Pietrapertosa <i>et al</i> <sup>27</sup> | 2003 | 500           |                     | 29,5 |                | 78,3   | 43,3                | 30,9 | 20             | 79,9  |           |                |
| Burt <i>et al</i> <sup>25</sup>          | 1998 | 1064          | 83,4                | 34,7 | 397,2          | 93     | 39,3                | 33,4 | 107,5          | 90,7  | 42        | 127,3          |
| Rossi <i>et al</i> <sup>42</sup>         | 2001 | 3000          |                     | 31,1 |                | 113    |                     |      |                |       | 38,1      | 193            |
| Notre étude                              |      | 618           | 76,8<br>(1 patient) | 57,5 | 2599           | 1693,3 | 80,5<br>(1 patient) | 62,7 | 451            | 559   | 72,9      | 310            |

Tableau 4 : valeurs des paramètres du fer en fonction des mutations

On peut remarquer que nos valeurs de ferritinémie et de CS-Tf sont nettement plus élevées que dans les autres études, ceci pouvant à nouveau être expliqué par la méthodologie utilisée. Nous avons un biais de sélection car les deux mutations n'ont été recherchées que si le CS-Tf était élevé et 108 des patients étudiés sont issus d'une population chronique.

Par ailleurs, dans notre étude le taux le plus élevé de ferritinémie se retrouve chez le patient homozygote pour la mutation C282Y, tout comme dans les 4 autres études où les sujets homozygotes ont un taux moyen de ferritine plus élevé.

De plus, les valeurs du CS-Tf sont plus faibles chez les patients hétérozygotes pour l'une des 2 mutations et plus élevées chez les patients homozygotes C282Y sauf dans notre étude où le patient porteurs de l'homozygotie H63D a un CS-Tf à 80,5% contre 76,8% pour le patient C282Y à l'état homozygote. Ce résultat est à moduler car nous n'avons qu'un patient dans chaque groupe. A noter que le sujet H63D homozygote est par ailleurs porteur d'une hépatosidérose dysmétabolique.

Njajou *et al*<sup>41</sup>, retrouve des valeurs de ferritine et de CS-Tf significativement plus importantes chez les patients composites par rapport aux patients hétérozygotes pour l'une des 2 mutations. Ils évoquent un effet combiné des 2 mutations sur l'absorption du fer. Dans notre étude, nous avons également une hausse significative du CS-Tf chez les patients composites mais la ferritinémie est bien plus faible; ceci pouvant être expliqué par 2 constatations :

- la ferritinémie moyenne des sujets hétérozygotes pour la mutation C282Y est biaisée car l'un des 3 patients, ayant une consommation excessive d'alcool, a un taux de 4832 µg/l alors que les 2 autres patients abstinents ont respectivement des ferritinémies à 83 et 165 µg/l. Ces 2 valeurs sont plus en accord avec les résultats des autres études où la ferritinémie des sujets hétérozygotes est normale.
- on retrouve parmi les 3 patients hétérozygotes 2 femmes en âge de procréer.

## 2. Comparaison du résultat des 2 études et de celles retrouvées dans la littérature en fonction du type de dépistage

Nous allons étudier la fréquence de découverte des mutations de la protéine HFE en fonction du type de dépistage utilisé. Le tableau 5 correspond à la recherche des mutations de façon systématique à tous les sujets, dans le tableau 6, la recherche a été effectuée en cas de CS-Tf élevé et dans le tableau 7, en cas de CS-Tf et de ferritinémie élevés.

|                                               |      |                 |              | Mutation C282Y |      |     |       | Mutation H63D |      |     |       |           |      |
|-----------------------------------------------|------|-----------------|--------------|----------------|------|-----|-------|---------------|------|-----|-------|-----------|------|
| Auteur                                        | An   | Pays            | Nb de Sujets | +/+            |      | +/- |       | +/+           |      | +/- |       | composite |      |
| Burt MJ <i>et al</i> <sup>25</sup>            | 1998 | Grande Bretagne | 1064         | 5              | 0,5% | 121 | 11,4% | 24            | 2,3% | 240 | 22,6% | 19        | 1,8% |
| Aiguillar Martinez <i>et al</i> <sup>26</sup> | 2001 |                 | 503          | 1              | 0,2% | 35  | 7,0%  | 15            | 3,0% | 145 | 28,8% | 9         | 1,8% |
| Pietrapertosa <i>et al</i> <sup>27</sup>      | 2003 |                 | 500          | 0              | 0,0% | 15  | 3,0%  | 5             | 1,0% | 130 | 26,0% | 0         | 0,0% |
| Jezequel <i>et al</i> <sup>28</sup>           | 1998 | Bretagne        | 254          | 2              | 0,8% | 35  | 13,8% | 6             | 2,4% | 65  | 25,6% | 9         | 3,5% |

tableau 5 : dépistage systématique, recherche des mutations du gène HFE d'emblée.

|                                             |      | Nb de Sujets | Mutation C282Y |         | Mutation H63D |          | Composite |
|---------------------------------------------|------|--------------|----------------|---------|---------------|----------|-----------|
|                                             |      |              | +/+            | +/-     | +/+           | +/-      |           |
| Auteur                                      | An   |              |                |         |               |          |           |
| notre étude                                 |      | 618          | 1 0,2%         | 3 0,5%  | 1 0,2%        | 9 1,5%   | 3 0,5%    |
| Barut <i>et al</i> <sup>31</sup>            | 2003 | 4633         | 0 0,0%         | 0 0,0%  | 1 0,02%       | 11 0,2%  | 0,0%      |
| De Gobbi <i>et al</i> <sup>32</sup>         | 2004 | 13998        | 4 0,03%        | 40 0,3% | 30 0,2%       | 139 1,0% | 18 0,13%  |
| Rosenfeld <i>et al</i> <sup>33</sup>        | 2000 | 1554         | 2 0,1%         |         |               |          |           |
| Burt <i>et al</i> <sup>25</sup>             | 1998 | 1064         | 5 0,5%         | 3 0,3%  | 0 0,0%        | 5 0,5%   | 0 0,0%    |
| Dantreux Lagarde <i>et al</i> <sup>34</sup> | 1999 | 991          | 2 0,2%         |         |               |          |           |

Tableau 6 : recherche des mutations du gène HFE en cas de CS-Tf élevé

|                                  |      | Nb de Sujets | Mutation C282Y |          | Mutation H63D |           | Comp   |
|----------------------------------|------|--------------|----------------|----------|---------------|-----------|--------|
|                                  |      |              | +/+            | +/-      | +/+           | +/-       |        |
| Auteur                           | An   |              |                |          |               |           |        |
| notre étude                      |      | 618          | 1 0,2%         | 1 0,2%   | 1 0,2%        | 5 0,8%    | 1 0,2% |
| Mura <i>et al</i> <sup>29</sup>  | 1999 | 410          | 2 0,5%         | 50 12,2% | 3 0,7%        | 100 24,4% | 9 2,2% |
| Hagen <i>et al</i> <sup>30</sup> | 2002 | 51575        | 248 0,5%       |          |               |           |        |
| Burt <i>et al</i> <sup>25</sup>  | 1998 | 1064         | 3 0,3%         | 3 0,3%   | 0,0%          | 2 0,2%    | 0 0,0% |

Tableau 7 : recherche des mutations du gène HFE en cas de CS-Tf et de ferritinémie élevés.

Nous pouvons constater que dans la littérature, la rentabilité du dépistage de l'homozygotie C282Y est identique qu'il y ait ou non ciblage de la recherche génétique sur les cas d'élévation du CS-Tf. Pour les cas de mutation non C282Y+/, la rentabilité est supérieure en cas de dépistage systématique, ceci étant lié au fait qu'un grand nombre de ces mutations ne sont pas responsable d'une surcharge en fer.

Analysons maintenant les études ayant centré leurs recherches sur une élévation du CS-Tf et comparons leurs résultats à celles ayant dépisté les mutations du gène HFE en cas d'élévation du CS-Tf et de la ferritinémie.

#### Recherche génétique en cas de CS-Tf élevé :

Dans notre étude, 58 patients sur les 618 étudiés (étude 1 et 2 réunies) avaient un CS-Tf augmenté, nous avons dépisté 17 mutations du gène HFE soit une fréquence de 29,3%. Les études de Barut<sup>31</sup> et De Gobbi<sup>32</sup> ont respectivement découvert 12 mutations sur 26 patients et 231 mutations sur 501 patients soit une fréquence de 46,2% pour l'étude de Barut<sup>31</sup> et 46,1% pour l'étude de De Gobbi<sup>32</sup>.

#### Recherche génétique en cas de CS-Tf et de ferritinémie augmentés :

Dans notre étude, on retrouve 21 patients ayant ces 2 paramètres augmentés et parmi eux, 9 mutations soit une fréquence de 42,9%, l'étude de Hagen<sup>30</sup> n'a recherché que la mutation C282Y+/, il la retrouve chez 248 des 496 patients porteurs d'un CS-Tf élevé et d'une hyperferritinémie soit une fréquence de 50% et l'étude de Burt<sup>25</sup> a dépisté 13 patients porteurs de cette double anomalie, tous sont porteurs d'une mutation de la protéine HFE soit une fréquence de 100%.

A la vue de ces résultats, le couplage du dosage de la ferritinémie et du CS-Tf semble plus performant dans notre étude comme dans la littérature.

## B. Corrélation mutation/alcool/paramètres du fer

Peu d'études traitant du dépistage évoquent l'impact d'une consommation excessive d'alcool chez les patients porteurs de mutations pour la protéine HFE.

Rossi *et al*<sup>42</sup> en 2003 étudient, sur une population Australienne présumée saine de 3000 patients randomisés, l'effet d'une consommation d'alcool sur les taux de ferritinémie. Ils mettent ainsi en évidence une élévation de celle-ci parallèlement à l'augmentation de la consommation alcoolique mais ils ne différencient pas les patients porteurs de mutation de ceux qui n'en n'ont pas.

Notre étude s'est attachée à comparer les taux de ferritinémie moyens chez les patients porteurs de mutations pour la protéine HFE en intoxication alcoolique et chez les patients porteurs de mutations sans intoxication alcoolique. Nous avons ainsi pu constater que la ferritinémie moyenne est nettement plus élevée dans le premier groupe (2216 µg/l – 8 patients) que dans le second (616,4 µg/l – 10 patients). Nos résultats sont en accord avec 2 études effectuées sur des patients homozygotes pour la mutation C282Y :

Scolet *et al*<sup>43</sup> en 2003 comparent la ferritinémie et le CS-Tf chez des patients hémochromatosiques consommant plus de 60g d'alcool par jour à ceux de patients toujours hémochromatosiques mais consommant moins de 60g d'alcool par jour : les résultats montrent une ferritinémie moyenne plus élevée (1745,2 µg/l contre 968,7 µg/l) ainsi qu'un CS-Tf supérieur (87,1% contre 80,1%) dans le groupe ayant une consommation excessive d'alcool.

Adams *et al*<sup>44</sup>. en 1996 font de même avec un seuil de 80g d'alcool par jour, les résultats sont identiques avec une ferritinémie moyenne de 2629 µg/l pour le groupe consommant trop d'alcool contre 1055 µg/l pour l'autre. Idem pour les valeurs du CS-Tf moyen qui est de 78,5% pour le premier groupe contre 73,9% pour le second.

### C. Corrélation mutation/sexe/paramètres du fer

Dans notre étude, nous avons comparé les ferritinémies et les CS-Tf moyens chez l'homme et chez la femme porteur ou non d'une mutation de la protéine HFE, les valeurs des paramètres du fer par génotype étant difficilement exploitable en raison du faible échantillonnage.

Aucune étude similaire n'a été trouvée, celles détaillées dans le tableau 5 indiquent les valeurs du CS-Tf et de la ferritinémie en fonction du type de mutation et du sexe du patient :

| Auteur                             | An   | Nb de sujet   | S | Mutation C282Y |                |         |                | Mutation H63D |                |         |                | Comp    |                |
|------------------------------------|------|---------------|---|----------------|----------------|---------|----------------|---------------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|
|                                    |      |               |   | +/+            |                | +/-     |                | +/+           |                | +/-     |                | Comp    |                |
|                                    |      |               |   | CS-Tf %        | Ferritine µg/l | CS-Tf % | Ferritine µg/l | CS-Tf %       | Ferritine µg/l | CS-Tf % | Ferritine µg/l | CS-Tf % | Ferritine µg/l |
| Njajou <i>et al</i> <sup>41</sup>  | 2003 | 2095 > 55 ans | H | 73,87          | 665,51         | 34,93   | 267,64         | 43,95         | 388,4          | 31,16   | 227,67         | 31,18   | 189,67         |
|                                    |      |               | F | 24,41          | 357,1          | 27,86   | 163,52         | 43,29         | 189,6          | 32,65   | 154,52         | 33,08   | 190,12         |
| Rossi <i>et al</i> <sup>42</sup>   | 2001 | 3000          | H |                |                | 32,5    | 162            |               |                |         |                | 39,9    | 323            |
|                                    |      |               | F |                |                | 28,1    | 64             |               |                |         |                | 36,3    | 63             |
| Beutler <i>et al</i> <sup>45</sup> | 2002 | 41038         | H | 64,08          | 395            | 30,63   | 122            |               |                |         |                | 39,59   | 191            |
|                                    |      |               | F | 46,45          | 159            | 26,77   | 56             |               |                |         |                | 32,05   | 70             |
| Gochee <i>et al</i> <sup>46</sup>  | 2002 | 2531          | H |                |                |         |                | 35,1          | 226            | 31,5    | 235            |         |                |
|                                    |      |               | F |                |                |         |                | 29,6          | 134            | 26,7    | 94             |         |                |
| Jackson <i>et al</i> <sup>47</sup> | 2001 | 10556         | H | 63,6           | 154            | 33,1    | 82             | 36,4          | 99             | 31,8    | 81             | 40,5    | 107            |
|                                    |      |               | F | 49,9           | 65             | 27,3    | 44             | 29,5          | 46,5           | 27      | 43             | 33,2    | 50             |

Tableau 5 : étude des paramètres du fer en présence de mutations chez l'homme et la femme.

Certains résultats convergent avec notre étude :

- le nombre de mutations dépistées est similaire chez l'homme et chez la femme,

- en présence de mutation, la ferritinémie moyenne est plus élevée chez l'homme.

Par contre, ces études montrent un CS-Tf significativement plus élevé chez l'homme alors que dans notre étude, le CS-Tf moyen est sensiblement le même chez l'homme et chez la femme en présence de mutation. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées : le biais de sélection avec le recrutement de femmes ayant un CS-Tf > 45% ,le faible échantillonnage peu représentatif d'une population et la prise de vitamine C chez 2 des patientes sur les 7 présentant une mutation.

En étudiant le tableau 5, on constate que :

Toutes ces études retrouvent un CS-Tf moyen et une ferritinémie moyenne augmentés de façon significative chez les hommes et les femmes porteurs de l'homozygotie C282Y et de la mutation composite,

Les études de Gochee<sup>46</sup> et de Njajou<sup>41</sup> retrouvent un CS-Tf moyen augmenté de façon significative chez les hommes et les femmes porteurs de la mutation H63D à l'état homozygote et hétérozygote alors que Jackson<sup>47</sup> indique que chez la femme le génotype H63D hétérozygote ne modifie pas les paramètres du fer. Par ailleurs, dans ces études la ferritinémie moyenne n'est pas significativement modifiée par la mutation H63D chez la femme et chez l'homme mais elle est plus élevée chez ce dernier.

L'hétérozygotie C282Y augmente de façon significative le CS-Tf chez l'homme mais ne modifie pas la ferritine de façon significative. Dans notre étude, la patiente porteuse de ce génotype a un CS-Tf élevé (71%) mais consomme de la vitamine C quotidiennement.

Datz *et al*<sup>48</sup> en 1998 ont effectué une recherche de la mutation C282Y chez des jeunes femmes et son impact sur les paramètres du fer. Ils concluent, contrairement aux études du tableau 5, à une différence significative du CS-Tf chez la femme porteuse de cette mutation à l'état hétérozygote. Par contre les résultats convergent sur la ferritinémie, celle-ci n'étant pas modifiée de façon significative, bien qu'elle soit plus élevée.

Ils suggèrent un rôle de la mutation C282Y dans la prévention de la carence en fer chez les jeunes femmes. La protection contre la carence en fer et ses conséquences morbides peut avoir conféré un avantage de sélection pour les porteurs hétérozygotes de la mutation dans le passé et peut expliquer la haute prévalence de cette mutation, qui représente le désordre génétique le plus fréquent.

Parallèlement à cela une étude française<sup>49</sup> a essayé de définir quelle pourrait être la meilleure stratégie de dépistage en tenant compte de la différence d'expressivité de la maladie entre les hommes et les femmes (femmes non ménopausées). Faisant suite à un test génétique au sein d'une population de 9 396 sujets présumés sains (hommes âgés de 25 à 40 ans, et femmes âgées de 35 à 50 ans), un dosage de la ferritine sérique et une estimation du CS-Tf ont été effectués. À partir des données obtenues, une modélisation des modalités de dépistage des sujets homozygotes C282Y présentant des signes biologiques de surcharge en fer (CS-Tf > 55 % chez l'homme et 50 % chez la femme, ferritinémie > 280 ng/ml chez l'homme et 130 ng/ml chez la femme) a été proposée. Selon les auteurs de cette étude, la mesure du taux de saturation de la transferrine pourrait être chez l'homme la méthode la plus appropriée pour la première étape d'un dépistage. Chez la femme il serait préférable d'utiliser la recherche de la mutation C282Y en première intention car aucune variable biologique n'aurait de valeur prédictive d'une potentielle homozygotie C282Y.

Le faible impact des mutations de la protéine HFE sur les paramètres du fer chez la femme est expliqué en partie par le rôle protecteur des menstruations.

## **CONCLUSION**

Nos connaissances sur l'hémochromatose se sont très nettement améliorées ces dernières années et l'avenir semble encore prometteur notamment sur la perspective de nouveaux traitements.

Les pouvoirs publics, les médecins et les associations de patients contribuent à faire connaître cette maladie et à en améliorer la prise en charge : campagnes d'information tout public, formation des médecins, multiplication des études et des articles sur le sujet...

Dans ce travail, qui a été facilité par le caractère fermé de la consultation en régime minier avec peu de nomadisme et la présence du binôme médecin infirmière, nous nous sommes donc attachés au dépistage de cette maladie.

Même s'il est difficile de proposer un modèle univoque, la surcharge en fer semble être l'élément pilier du diagnostic puisque responsable de l'expression clinique.

Il nous semble donc licite de rechercher une mutation de la protéine HFE en cas de CS-Tf anormal, la ferritinémie apparaissant comme peu contributive chez la femme et ayant de nombreux diagnostics différentiels. D'ailleurs, dans ce travail, l'hyperferritinémie apparaît comme un marqueur polymorphe et polyfactoriel utile dans le dépistage de nombreuses pathologies comme le syndrome métabolique, facteur de risque important des maladies cardiovasculaires ou l'hémochromatose secondaire induite par une consommation excessive d'alcool.

L'hémochromatose, rappelons-le, est une maladie sous évaluée répondant à un traitement simple et responsable d'un tableau clinique sévère.

A l'avenir, la multiplication d'études pilotes comme celle-ci, qui se veut informative, il s'agit d'une étude de constatation en exercice de ville, pourrait permettre la mise en place d'un dépistage de cette maladie, à l'instar de l'hémocult dans le cancer du colon.

Les autres mutations de la protéine HFE apparaissent comme un facteur de risque supplémentaire de surcharge en fer en présence de cofacteurs comme l'alcool, l'intérêt de leur dépistage et ses modalités reste à préciser.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Hémochromatose : un enjeu de Santé Publique – Colloque au Palais du Luxembourg – Paris, 28 octobre 2002.
2. Trousseau. Diabète Sucré. Leçon de Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu. Paris : Baillière, 1865:663-7.
3. -Troisier CE: diabète sucré. Bulletin de la société anatomique de Paris, 16:231.  
-Hanot VC, Chauffard AME: cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Revue de Médecine Paris.1882,2:385-403.
4. Von Recklinghausen F. Über häemochromatose. Tageblott Versammlungen deutscher Naturforscher und Ärzte, Heidelberg 1889;62:324-5.
5. Sheldon JH. Haemochromatosis. Oxford University Press, 1935.
6. -Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and iron overload. In Zakim, Boyer eds. Hepatology. Raven Press 1997; 1439-72.  
-George DK, Powell LW. Review article: the screening, diagnosis and optimal mangement of haemochromatosis. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 631-9.
7. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. Gut 17, 332–334 (1976).
8. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A. Survival and causes of death in cirrhotic and in non cirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med1985; 313(20):1256-62.
9. Edwards, C.Q. *et al.* Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. N. Engl. J. Med. 318, 1355–1362 (1988).
10. JN Feder, A Gnirke, W Thomas: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis Nature Genetics 13, 399 - 408 (1996).  
Mercator Genetics, Inc., 4040 Campbell Avenue, Menlo Park, California 94025, USA.
11. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:8780-5.
12. -Nicolas G, Bennoun M, Porteu A *et al.* Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin.  
Proc Natl Acad Sci USA 99: 4596-460, 2002.  
-Nicolas G, Viatte D, Dan Qing LS *et al.* Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis.  
Nature Genet 34: 97-101, 2003.
13. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y *et al.* Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter.  
Nature 2000; 403: 776-81.

14. Beaumont C. Mécanisme moléculaire de l'homéostasie du fer. Med. Sci. ( Paris), 2004, 20:68-72 .  
Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Heparin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization  
Science 2004; 306: 2090-3.
15. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. Paris: Anaes.
16. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Paris: Anaes; 1999.
17. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique. Paris: Andem; 1995.
18. Deugnier Y. Hémochromatose : questions pratiques.  
Le Généraliste 2001;(2131) 29 juin.
19. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment.  
Am J Med 1999; 106(6):619-24.
20. Jouanolle AM, Douabin-Gicquel V, Halimi. Novel mutation in ferroportin 1 gene is associated with autosomal dominant iron overload.  
J Hepatol 2003; 39(2):286-9.
21. Adams PC, Adon R, Barton J. Hemochromatosis and iron overload screening study: an interim analysis of 20 130 primary care persons.  
Gastroenterology 2002,122 (4 supp.): A-634.
22. Adam PC, Reboussin DM, Barton J. Hemochromatosis and iron overload screening in a racially diverse population.  
N.Engl.Med, 2005, april 28; 352 (17):1741-4.
23. Sanchez M, Villa M, Ingelmo M. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors.  
Journal of Hepatology, 2003; 38: 745–750.
24. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene.  
N Engl J Med 1999; 341(10):718-24.
25. Burt MJ, George PM, Colett JD. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening.  
Gut 1998, 43:830-836.

26. Aguilar-Martinez P, Picot MC, Becker F. Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France.  
Br J Haematol 2001; 114(4):914-6.
27. Pietrapertosa A, Vitucci A, Campanal D. HFE gene mutations an Apulian population: Allele frequencies.  
European Journal of Epidemiology 18: 685–689, 2003
28. P Jézéquel, M Bargain, F. Lellouche. Allele frequencies of hereditary hemochromatosis gene mutations in a local population of west Brittany.  
Hum Genet (1998) 102:332-333.
29. Mura C, Ragueneas O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis.  
Blood 1999; 93(8):2502-5.
30. Hagen K, Stovner LJ, Åsberg A. High headache prevalence among women with hemochromatosis: the Nord-Trøndelag health study.  
Ann Neurol 2002; 51(6):786-9.
31. G Barut H Balci M Bozdayi. Screening for Iron Overload in the Turkish Population.  
Dig Dis 2003; 21:279–285.
32. De Gobbi M, Antico S, Castagno F. Screening selected blood donors with biochemical iron overload for hemochromatosis: a regional experience.  
Haematologica 2004; 89:1161-1167.
33. Rosenfeld L. Dépistage de l'hémochromatose génétique dans le département du Puy-de-Dôme [thèse].  
Clermont-Ferrand: université de Clermont-Ferrand; 2000.
34. Dautreaux-Lagarde M. Dépistage de l'hémochromatose génétique chez 991 assurés sociaux volontaires pour un bilan de santé [thèse].  
Amiens: université de Picardie Jules- Verne ; 1999.
35. Cadet E, Capron D, Perez AS. A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis.  
J Intern Med 2003; 253(2):217-24.
36. Halsall DJ, McFarlane I, Luan J. Typical type 2 diabetes mellitus and HFE gene mutations: a population-based case- control study.  
Hum Mol Genet 2003; 12(12):1361-5.
37. Florkowski CM, George PM, Willis JA. Haemochromatosis gene mutations Cys282Tyr and His63Asp are not increased in type 2 diabetic patients compared with the Canterbury (New Zealand) general population.  
Diab Res Clin Pract 1999; 43(3):199-203.

38. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001; 358(9291):1405-9.
39. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P. Phenotypic expression of HFE mutations. A french study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116(2):372-7.
40. -Brissot P. Connaître les examens complémentaires utiles pour préciser l'origine de l'hyperferritinémie. Connaître les modalités de traitement en fonction de l'étiologie. Post'U 2006. Association nationale de formation médicale continue en HGE.  
-JC Barbare, CHU compiègne. Fiche pratique, conduite à tenir devant une hyperferritinémie à saturation normale. CHP telemedecine 2007 réseau hépato Picardie.  
-Les hyperferritinémies. Gastroentérologie pratique, n°138, sept 2002.
41. Njajou OT, Houwing-Duistermaat JJ, Osborne RH. A population-based study of the effect of the HFE C282Y and H63D mutations on iron metabolism. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(3):225-31.
42. Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK. Effect of hemochromatosis genotype and life style factors on iron and red cell indices in a community population. *Clinical chemistry* 2001, 47: 2 202-208.
43. Scotet V, Mérour MC, Mercier AY. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol*, 2003; 158:129-134.
44. Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: prevalence and clinical consequences among homozygous siblings. *Hepatology*, vol. 23, No 4, 1996.
45. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA. Penetrance of 845G ->A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359(9302):211-8.
46. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002; 122:646-651.
47. Jackson HA, Carter K, Darke C. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10 500 blood donors. *Br J Haematol* 2001; 114(2):474-84.

48. Christian Datz, Thomas Haas, Heinrich Rinner. Heterozygosity for the C282Y mutation in the hemochromatosis gene is associated with increased serum iron, transferrin saturation, and hemoglobin in young women: a protective role against iron deficiency?

Clinical Chemistry 1998; 44:12 2429–2432.

49 . Deugnier Y , Jouanolle AM , Chaperon J *et al.*

Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 frenchpeople.

Br J Haematol 2002;118(4):1170-8.

## **ANNEXES**

# Et si c'était le fer ?

En 18/01/1

Le professeur Henri Michel, infatigable défenseur des malades de la surcharge du fer, l'hémochromatose, recommande un dépistage au moins une fois dans la vie.

« Il faudrait que les médecins fassent au moins une fois dans la vie d'un individu, le dosage de la saturation de la transferrine et de la ferritine ! » : le Pr Henri Michel président du comité exécutif de l'association Hémochromatose était venu en personne appuyer l'intervention du Pr Jean-Dominique de Korvin, sur l'actualité de cette maladie génétique de la surcharge en fer qui touche un Français sur 300.

L'hémochromatose, connue depuis 1851, résulte de mutations génétiques, sur le gène HFE. Sa connaissance a énormément progressé depuis que des chercheurs de l'Institut Cochin, dirigé par Axel Kahn, ont découvert presque par hasard, l'une de ces hormones régulatrices de l'absorption du fer, l'hépcidine. Une hormone très intelligente si l'on considère qu'elle régule à la fois le plus et le moins de fer, pour se relarguer dans le sang que la quantité de métal nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Chaque



Professeur Henri Michel : effectuer un dosage à la transferrine.



jour 1 mg de fer est absorbé au niveau du duodénum sur les 20 mg apportés par les aliments.

Chez les personnes atteintes d'hémochromatose, lorsque la protéine est absente ou si elle s'exprime mal, 2 à 5 mg sont absorbés quotidiennement et jusqu'à 15 à 30 g en quelques années.

Les conséquences de cette surcharge en fer peuvent être graves. Le métal accumulé détruit progressivement les organes : foie, poumon, cœur, pancréas, peau, glandes endocrines, etc... Il provoque fatigue, troubles sexuels, rhumatismes par lésions des articulations, teint brun de la peau, insuffisance cardiaque, cirrhose, dépression, nervosité. Avec un risque de mort prématurée.

## Gènes découverts

En fait, depuis 1996, on a découvert que la régulation du fer est commandée par plu-

sieurs gènes : outre l'hépcidine, l'hémojuveline, la ferroportine. Selon les combinaisons des loci de l'hérédité, les mutations de ces gènes et des facteurs environnementaux aboutissent à des expressions différentes de la maladie. Pour le moment quatre types d'hémochromatose ont pu être reconnus, à des âges plus ou moins avancés. Elles se manifestent généralement vers 20 ans chez l'homme et 35 ans chez la femme, « chez des sujets trop jeunes pour avoir une fatigue permanente et tenace, des écoulements urinaux (goûte du soir, de l'érection, arthralgies...), des douleurs articulaires des doigts, des genoux, chevilles, coudes, épaules, ostéoporose, des troubles du rythme cardiaque, un essoufflement à l'effort, une hypertension artérielle, une hypoglycémie intermittente ».

Le diagnostic est pourtant simple. Il suffit de mesurer le

coefficient de saturation de la transferrine, et la ferritine. Le test génétique est fait ensuite pour confirmation d'hémochromatose héréditaire et dépistage familial. Le premier test ne coûte que 7 euros.

Le traitement est tout aussi simple. Il s'agit d'éliminer la surcharge en fer par des saignées de 4 à 500 ml toutes les semaines pendant six mois à un an. Le taux de ferritine qui doit atteindre 50 à 100 ng/ml est alors surveillé tous les mois. Ensuite, les saignées sont effectuées à vie tous les 3 à 6 mois. Très efficace, ce traitement simple et bien toléré, permet de rejoindre l'espérance de vie commune à toute la population.

## Pas des alcooliques

Si le diagnostic est fait à 50-60 ans, en revanche, le fer peut avoir provoqué des complications, tels que diabète, insuffisance cardiaque, troubles sexuels, cir-

rhose du foie, fatigue chronique... Mais les saignées demeurent indispensables.

L'association « Hémochromatose France » se bat pour le dépistage systématique, dans toute la population. L'été dernier un premier pas vers cet objectif a été franchi, avec la reconnaissance par l'Agence nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, du test génétique pour le diagnostic individuel et le dépistage familial. Le rapport préconise une mise en œuvre au niveau national d'un dépistage génétique familial systématique, et la mise en œuvre, au niveau régional, d'un dépistage pilote en population générale.

Un nombre assez limité de médecins généralistes étaient présents à la Semaine médicale de Lorraine, mais les participants étaient très motivés. Plusieurs médecins généralistes soulignaient les confusions possibles, et très injustes pour les malades, des symptômes de l'hémochromatose, avec l'alcoolisme. Depuis qu'il est attentif aux signes de cette maladie, un médecin bordelais a déjà un suivi de 300 patients chromatosiques. Le dernier bulletin de l'association explique aussi pourquoi, l'alcool est beaucoup moins vite éliminé du sang chez la personne hémochromatosique, et rejete plus directement par la respiration, l'expirant... aux contrôles de police routière.

Marie-Thérèse COLIN

● Hémochromatose France : BP 7777 6 30912 Nîmes Cedex. Site internet : www.hemochromatose.fr.

## CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE

(Loi de Bioéthique n° 94-653 du 29 juillet 1994)  
Pour étude en biologie moléculaire et conservation du matériel biologique  
Pour le diagnostic d'anomalie chromosomique

M/Mme ..... né (e) le .....

Demeurant à .....

Consent à un prélèvement :

- Sanguin ☐
- Cutané ☐
- Ou autre .....

dans le but :

- 1) de conservation de cellules ou d'ADN au sein de la banque de génomes ☐
- 2) d'une étude diagnostique de : .....
- 3) d'une recherche sur : .....
- 4) d'une analyse cytogénétique dans le cadre d'un bilan.....

Dans le cadre d'un bilan, j'accepte les examens qui vont être réalisés et accepte volontairement ce prélèvement qui sera conservé au laboratoire selon les exigences légales. Les résultats de ce bilan et toutes les informations me concernant seront également conservées dans le respect du secret médical.

Dans le cadre d'une étude relevant de la recherche, je comprends qu'il est possible que je ne reçoive aucun résultat.

Pour cette étude, si la participation des membres de ma famille est nécessaire, je ferai les démarches pour les convaincre d'accepter.

Je pourrai à tout moment, si je le désire, arrêter ma participation, sans y porter aucune responsabilité.

J'en informerai alors le Docteur.....

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des membres mandatés par le Docteur..... organisateur de la recherche, pour collaborer à celle-ci et, éventuellement, par un représentant des Autorités de Santé.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Dr.....

Fait à ..... le .....

Signature de l'investigateur  
Ou du médecin qui le représente

Signature précédée de la mention  
"Lu et approuvé"

## Aide au remplissage du formulaire pires

Si l'on dispose des tests génétiques et de leurs résultats :

- C282Y : homozygote / hétérozygote / non précisé
- H63D : homozygote / hétérozygote / non précisé

Si l'on ne dispose pas de tels tests, il est nécessaire d'obtenir :

- le taux initial du fer sérique
- et le taux initial du coefficient de saturation de la transferrine

AUTRES :

### 1. Cliniques

- Antécédents familiaux d'hémochromatose ?
- Principaux signes cliniques de la maladie
- Poids (en kg), taille (en cm), tension artérielle
- Notion de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémie, d'éthylisme

### 2. Examens complémentaires

- Fer sérique
- Coefficient de saturation de la transferrine
- Ferritine
- ASAT
- GammaGT
- VGM
- Évaluation de la charge hépatique en fer (par PBH et/ou IRM)

### 3. Thérapeutiques

- Phlébotomies (date de début, rythme, volume)
- Délai d'obtention de la désaturation

## Annexe 3

VU

NANCY, le **15 octobre 2008**

Le Président de Thèse

**Professeur J.D. DE KORWIN**

NANCY, le **17 octobre 2008**

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Par délégation

**Professeur J.L. GUEANT**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 octobre 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Première maladie héréditaire par sa fréquence, l'Hémochromatose est un véritable enjeu de Santé Publique. De diagnostic souvent tardif, au stade de graves complications, aucun dépistage de masse n'est envisagé pour le moment.

Ce travail relate une étude pilote, réalisée en Moselle Est, au sein d'un cabinet de médecine générale.

Le dépistage, basé sur le CS-Tf et la ferritinémie, s'est déroulé en 2 étapes : d'abord chez des malades chroniques (étude 1 : 108 patients) puis chez des consultants tout venant (étude 2 : 510 patients).

Au cours de l'étude 1 : 29 patients avaient un CS-Tf >45%. Des mutations HFE étaient mises en évidence dans 9/26 cas, un seul patient présentait une hémochromatose C282Y+/, associée à une surcharge en fer et à une consommation chronique d'alcool. 6 des 8 autres patients avec d'autres mutations avaient une surcharge en fer attestée par une élévation de la ferritinémie et, parmi eux, 5 avaient une consommation chronique d'alcool et le dernier une hépatosidérose dysmétabolique.

Au cours de l'étude 2 : 29 patients présentaient un CS-Tf >45%. Seuls 2/29 avaient en plus une hyperferritinémie. Aucun cas d'hémochromatose C282Y+/+ n'a été mis en évidence. D'autres mutations HFE ont été trouvées dans 8/29 cas, dont 2 cas associées à une hyperferritinémie. 6/7 femmes présentant une mutation HFE non C282Y+/+ n'avaient pas d'hyperferritinémie. La femme présentant une hyperferritinémie associée à la mutation H63D/- avait une dépendance alcoolique.

En conclusion, la recherche d'une mutation de la protéine HFE en cas de CS-Tf anormal nous paraît logique, la ferritinémie apparaissant comme peu contributive chez la femme et ayant de nombreux diagnostics différentiels. Par ailleurs, la découverte de mutations du gène HFE chez des malades chroniques avec un CS-Tf élevé est fréquente, mais la mutation C282Y+/+ est rarement mise en évidence.

Le nombre de mutation chez les patients ayant un CS-Tf élevé est sensiblement identique dans les 2 sexes.

Les autres mutations de la protéine HFE apparaissent comme un facteur de risque supplémentaire de surcharge en fer en présence de cofacteurs comme l'alcool.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Screening of hereditary haemochromatosis in ambulatory general medicine : about two french pilot studies in Moselle-est with research for mutations in case of high TSC and hyperferritinaemia.

---

**THÈSE: MÉDECINE GÉNÉRALE, ANNÉE 2008.**

---

## MOTS CLEFS:

Dépistage, hémochromatose génétique, surcharge en fer, sujets sains, soins primaires.

---

Faculté de médecine de Nancy  
9 avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX