

Dépistage de l'hémochromatose

P. SOGNI (Paris)

Tirés à part : Philippe Sogni - Service d'Hépto-

gastroentérologie, Hôpital Cochin et Faculté de Médecine

Cochin Port-Royal (Paris V).

Introduction

L'hémochromatose est une maladie autosomale récessive caractérisée par une augmentation de l'absorption intestinale de fer et son accumulation dans le foie, le pancréas, le cœur, les articulations et les gonades notamment. Sans traitement, l'hémochromatose est responsable d'une surmortalité liée au risque de survenue de carcinome hépato-cellulaire, des autres complications de la cirrhose, des complications du diabète et de cardiomyopathie. En 1996, le gène HFE a été cartographié sur le bras court du chromosome 6 [1] et 2 variants alléliques (C282Y et H63D) ont été trouvés comme significativement associés au phénotype hémochromatose. La combinaison C282Y/C282Y (homozygote C282Y) représente la combinaison la plus fréquemment retrouvée chez les malades atteints d'hémochromatose (75 à 100% des malades). Actuellement, l'hémochromatose fait l'objet d'un dépistage ciblé individuel destiné soit à des patients symptomatiques avec des manifestations cliniques ou biologiques soit à des patients asymptomatiques dans le cadre d'une enquête familiale d'un patient atteint d'hémochromatose [2]. Cependant, étant donné la fréquence et la gravité potentielle de l'hémochromatose ainsi que des possibilités de diagnostic génotypique et de traitement précoce, se pose la question de la mise en place d'un dépistage systématique généralisé de cette pathologie.

Dépistage de l'hémochromatose chez les apparentés (tableau I)

Le dépistage des apparentés est efficace et doit être systématiquement proposé à tous les apparentés au 1^{er} degré d'un patient C282Y +/+ (proband). Une étude française réalisée en Bretagne [3] a montré que le dépistage des apparentés au 1^{er} degré permettait de mettre en évidence 13% d'homozygotes dépistés par typage HLA et confirmés dans plus de 8 fois sur 10 par génotypage. En raison du caractère récessif de cette affection, le dépistage était surtout efficace chez les collatéraux où environ 1/4 étaient homozygotes [3]. Logiquement, il est retrouvé un risque plus élevé de manifestations cliniques graves chez les frères et sœurs de patients atteints d'hémochromatose par rapport aux frères et sœurs de leur épouse [4]. Chez les descendants, bien que la fréquence des homozygotes soit inférieure, le dépistage permettait de retrouver environ 5% d'homozygotes [3]. Il a été montré dans ce cas particulier, que le dépistage systématique des descendants restait coût-efficace [5]. En cas de descendants jeunes (mineurs), chez qui le risque de surcharge en fer est faible, il est possible de proposer un génotypage à l'épouse d'un patient homozygote C282Y +/+ plutôt que de dépister les enfants, permettant d'évaluer plus précisément le risque de ces enfants [6].

Le dépistage des apparentés a été facilité sur le plan pratique par la découverte de la mutation «majeure» C282Y et de la mutation «mineure» H63D. Le premier postulat est que seuls les homozygotes C282Y +/+ (et à moindre degré les hétérozygotes composites C282Y/H63D et les homozygotes H63D +/+) sont à risque de développer une surcharge clinique en fer. Le second postulat est que les sujets porteurs de la mutation à l'état hétérozygotes C282Y +/- ou H63D +/-, très fréquents dans la population générale, n'expriment pas cliniquement de surcharge en fer, en l'absence d'autres facteurs de risque.

En cas de diagnostic chez un patient d'une hémochromatose C282Y +/+, celui-ci devra être clairement informé des risques chez ses parents au 1^{er} degré et devra être encouragé à prévenir ses apparentés qu'ils doivent prendre un avis médical pour réaliser un test de dépistage génétique après information individuelle. Ce type de démarche se heurte à des difficultés pratiques comme l'éclatement des familles ou la démarche volontaire qui doit être effectuée par le patient et chacun de ses apparentés.

Dépistage systématique dans des populations suivies pour une pathologie extra-hépatique

En dehors du diagnostic d'hémochromatose en cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs, un dépistage systématique de cette pathologie pourrait s'envisager au sein de populations suivies pour une pathologie extra-hépatique entrant dans le spectre clinique possible de l'hémochromatose. Deux pathologies notamment ont fait l'objet d'études de dépistage, les atteintes rhumatologiques et le diabète.

Dépistage de l'hémochromatose et manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont fréquentes, pouvant toucher 3 malades sur 4 et précoces au cours de l'hémochromatose. Elles peuvent donc être révélatrices de la maladie et survenir pour des surcharges en fer faibles. Le délai entre le début des manifestations articulaires et le diagnostic d'hémochromatose peut être important. L'atteinte la plus caractéristique est l'arthrite chronique des 2^e et 3^e articulations métacarpo-phalangiennes [7, 8]. D'autres articulations peuvent également être atteintes (poignet, pouce,...). Des tableaux cliniques de pseudo-gouttes ou de chondro-calcinose avec atteinte radiologique font également partie des manifestations associées [7, 8]. Si les manifestations articulaires n'entraînent pas de surmortalité, il a été montré qu'elles étaient le principal facteur d'altération de la qualité de vie chez les patients atteints d'une hémochromatose [9]. Le dépistage systématique d'hémochromatose en cas d'arthrite inflammatoire chronique semble peu efficace [10]. En revanche, le dépistage au sein d'une population précisément phénotypée (chondrocalcinose radiologique ou pseudo-goutte) a retrouvé un risque relatif de présence de la mutation C282Y à l'état homozygote 3,4 fois plus élevé que le chiffre attendu dans une population de référence essentiellement d'origine de l'Europe du Nord et de l'Ouest [11]. La sensibilisation des médecins généralistes et des rhumatologues face aux manifestations articulaires et la recherche systématique d'une surcharge en fer en cas de chondrocalcinose semblent 2 axes d'action qui pourraient permettre le dépistage de formes précoces d'hémochromatose.

Dépistage de l'hémochromatose et diabète (tableau II)

Le diabète est une complication tardive de l'hémochromatose, rencontré au moment du diagnostic dans 20 à 50% des cas d'hémochromatose clinique [12-16]. La survie des patients atteints d'hémochromatose est plus faible en cas de diabète alors qu'elle rejoint la survie de la population générale en l'absence de diabète [13]. La question du dépistage systématique de l'hémochromatose chez des patients suivis pour un diabète a donc été posée. Au cours du diabète de type 2, les données de la littérature sont discordantes, retrouvant une prévalence plus élevée [17-19] ou non [20-23] des mutations C282Y ou H63D par rapport à une population non diabétique. Des facteurs de confusion entre une surcharge en fer modérée et une intolérance aux hydrates de carbone associée à un syndrome dysmétabolique en sont probablement la cause. Le diabète au cours de l'hémochromatose apparaît comme la conséquence d'une diminution de sécrétion d'insuline par atteinte des cellules β des îlots de Langerhans et un degré variable d'insulino-résistance due à la maladie hépatique. Il apparaît donc plus pertinent, comme dans une étude danoise récente [24], de rechercher systématiquement une hémochromatose chez des patients d'origine caucasienne suivis pour un diabète de type 1 de survenue tardive (plus de 30 ans) (cf. tableau). Tous les patients de cette étude chez qui a été découverte une homozygotie C282Y $+/+$ avaient une saturation de la transferrine supérieure à 50% et les 2/3 avaient une cirrhose histologiquement prouvée.

Dépistage systématique dans la population générale

L'hémochromatose répond à la majorité des critères émis par l'OMS pour le dépistage systématique d'une maladie (tableau III). Cependant, un certain nombre de questions restent à préciser, notamment au sein de la population française.

Les enjeux du dépistage systématique

L'hémochromatose est longtemps asymptomatique. Il est donc important de pouvoir dépister cette maladie le plus précocement possible par des tests validés et réalisables en routine. Cependant, deux stratégies différentes peuvent être envisageables avec des enjeux différents (tableau IV).

Stratégie 1: Le dépistage d'une surcharge en fer au stade clinique II asymptomatique (si possible) et envisager son traitement. Ce dépistage ne peut être réalisé que par des tests biochimiques et permet de dépister les sujets à un stade «maladie», le diagnostic spécifique de l'hémochromatose restant à faire par le génotypage et/ou la ponction biopsie hépatique et/ou la mesure du stock de fer par les saignées.

Stratégie 2: Le dépistage d'une prédisposition génétique pour l'hémochromatose (stade clinique I) qui nécessite l'utilisation de tests génétiques, puis la mise en place d'une surveillance biologique régulière pour diagnostiquer la constitution de la surcharge en fer (stade clinique II), puis traiter précocement cette surcharge. Cette stratégie implique que certains patients ayant la prédisposition génétique mais qui n'exprimeront pas la maladie seront suivis «à tort», alors que d'autres patients ayant une surcharge en fer d'une autre origine seront «exclus» du dépistage systématique.

En fait, le choix de l'une de ces stratégies repose sur la réponse à certaines questions qui sont inter-dépendantes:

- l'âge auquel le dépistage doit être fait et la population à cibler;
- la valeur prédictive positive et négative des tests biochimiques ou génétiques utilisés;
- le but du dépistage qui peut être la prévention soit d'une surcharge en fer, soit des complications de cette surcharge en fer, soit d'une surmortalité due à ces complications (cf. tableau IV);
- la définition des critères biochimiques d'une surcharge en fer, ses modalités de surveillance et le seuil de traitement chez des patients asymptomatiques;
- la fréquence estimée de la pathologie au sein de la population générale.

Quels tests de dépistage?

Les deux types de tests pouvant être envisagés, bien que ne répondant pas à la même question, sont soit des tests biochimiques soit des tests génétiques. En effet, les tests biochimiques mettent en évidence une surcharge en fer qu'elle qu'en soit la cause alors que les tests génétiques mettent en évidence une prédisposition génétique à la maladie.

TESTS BIOCHIMIQUES

La saturation de la transferrine est un examen simple qui est le meilleur test de dépistage biochimique chez le patient homozygote. Au-delà de 45%, le diagnostic d'hémochromatose doit être évoqué. De nombreuses études ont été réalisées, basées essentiellement sur la saturation de la transferrine (mais aussi la ferritinémie ou l'association de ces 2 tests). Ces études ont permis, avec des critères et des seuils différents de retrouver des homozygotes avec des fréquences similaires dans des populations originaires du Nord ou de l'Ouest de l'Europe [25-31]. Ce dépistage biochimique a montré un rapport coût/efficacité favorable [32-34]. Cependant, la valeur seuil de la saturation de la transferrine pour un dépistage systématique est discuté dans les études, allant de 45% à 70%, notamment en fonction de la population étudiée. En effet, ce test va perdre de sa sensibilité chez l'adulte jeune et notamment chez la femme jeune en période d'activité génitale avec une perte physiologique menstruelle de fer. Par ailleurs, la positivité de ce test signifie un certain degré de surcharge en fer et donc éventuellement déjà la présence de complications organiques. De plus, rapidement, chez le patient atteint d'hémochromatose, la saturation de la transferrine va être proche de 100% et ne permettra pas d'apprécier la surcharge en fer qui est alors mieux appréhendée par la ferritinémie. Enfin, en dehors de l'hémochromatose, la saturation de la transferrine ou la ferritinémie peuvent être élevées en cas d'autres hépatopathies aiguës ou chroniques, notamment alcooliques.

TESTS GÉNÉTIQUES

Deux mutations principales ont été décrites comme associées à l'hémochromatose. La mutation C282Y correspond au remplacement d'une guanine par une adénine en position 845 sur le gène HFE correspondant à une substitution d'une cystéine par une tyrosine sur la protéine HFE en position 282. La mutation H63D correspond, quant à elle, au remplacement d'une cytosine par une guanine en position 187 sur le gène correspondant à une substitution d'une histidine par un aspartate sur la protéine en position 63. Trois génotypes (C282Y/C282Y, C282Y/H63D, H63D/H63D) couvrent la très grande majorité des cas d'hémochromatose en France (environ 85%, 5% et 5% respectivement). Ils ne permettent pas d'expliquer toutes les formes d'hémochromatose. En effet, d'autres mutations du gène HFE pourraient être également responsables d'hémochromatose, notamment de formes mineures pour la mutation S65C. Par ailleurs, d'autres formes d'hémochromatose, comme l'hémochromatose juvénile ou l'hémochromatose africaine ne sont pas liées à des mutations HFE. Ces tests génétiques permettent un dépistage au stade asymptomatique. Cependant, leur valeur prédictive positive dépend de la pénétrance de la maladie (cf. infra). Comme tout test génétique, ils sont soumis à une réglementation spécifique et à un consentement éclairé et signé de la personne si elle est majeure ou de la personne détenant l'autorité parentale si elle est mineure.

Pourquoi dépister?

La justification d'un dépistage d'une maladie génétique est d'autant plus aisée qu'il s'agit d'une maladie fréquente, grave, avec une pénétrance élevée et un traitement préventif efficace et facile à mettre en place.

GRAVITE POTENTIELLE DE L'HEMOCHROMATOSE ET EFFICACITE DU TRAITEMENT [13–16, 35]

La gravité de l'hémochromatose augmente avec l'importance de la surcharge en fer. De même, cette gravité est majorée chez les patients symptomatiques par rapport aux patients asymptomatiques. Il existe une surmortalité des patients atteints d'hémochromatose par rapport à la population de référence. Cette surmortalité est due à la fréquence plus élevée des complications de la cirrhose, au carcinome hépato-cellulaire et aux complications cardiaques. En revanche, le rôle des complications du diabète dans la surmortalité est discuté suivant les études. Enfin, parmi les co-variables, une consommation excessive d'alcool a été rapportée comme facteur indépendant de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose [16]. Aucune étude prospective contrôlée n'a été réalisée (et ne sera réalisée dans l'avenir), comparant l'efficacité de saignées à l'absence de traitement. Cependant, l'efficacité du traitement a été démontrée au moins dans 3 études [13, 15, 16] qui rapportent que si les saignées sont débutées avant le stade de cirrhose, la mortalité des patients atteints d'hémochromatose n'est pas différente de la population de référence.

FREQUENCE DE L'EXPRESSION PHENOTYPIQUE DE LA MALADIE [13, 35–38]

L'expression phénotypique de l'hémochromatose est variable. Elle dépend bien évidemment de la présence de l'anomalie génétique mais également de l'âge, du sexe, des pertes et des apports de fer, de la consommation d'alcool ou d'éventuelles hépatopathies associées (virus B ou C). Les symptômes initiaux sont non spécifiques entraînant un diagnostic tardif d'hémochromatose. Dans les formes évoluées, il s'associe à des degrés divers cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, hyperpigmentation, manifestations articulaires, diabète, hypogonadisme, hypopituitarisme, cardiomyopathie et fatigue importante. Parmi l'ensemble de ces organes, le foie est souvent le premier organe à être atteint. Cependant, la proportion de patients atteints de cirrhose au moment du diagnostic varie de 20 à 60% en fonction des études et du biais de recrutement. En présence de l'anomalie génétique, la pénétrance de la maladie peut être estimée de 50 à 70% chez l'homme et de 40 à 50% chez la femme [39]. Le risque d'une surcharge en fer dépend également de l'anomalie génétique considérée (tableau VII) [40, 41]. La pénétrance de la maladie est maintenant mieux appréhendée par la recherche d'une surcharge en fer (appréciée par la mesure de la ferritinémie) chez les patients systématiquement dépistés par la réalisation de tests génotypiques (tableau V).

Une discussion plus récente dans la littérature a été de s'interroger sur le risque d'expression clinique de la maladie (stades III et IV) chez des patients dépistés à un stade asymptomatique (stade I ou II). Certains auteurs retrouvent de façon étonnante un taux très faible d'expression clinique chez des patients homozygotes C282Y +/- [42, 43]. Ces résultats divergents pourraient être en rapport avec l'exclusion systématique des patients déjà atteints d'hémochromatose ou avec une population contrôle non représentative de la population générale.

FREQUENCE DE L'HEMOCHROMATOSE ET DES ANOMALIES GENETIQUES DANS LA POPULATION GENERALE

A partir d'études essentiellement américaines et européennes (ou de populations d'origine européenne), la prévalence de l'hémochromatose est estimée entre 51 et 64 pour 10000 [39]. De même, à partir d'études européennes, la prévalence des homozygotes et hétérozygotes C282Y a été estimée à 0,4 et 9,2% respectivement [39]. Cependant, ces études sont le reflet essentiellement de population d'Europe du Nord et de l'Ouest. La prévalence semble plus faible en Europe du Sud (Italie) et sur le pourtour méditerranéen, notamment dans les populations maghrébines. Une étude réalisée dans le Sud de la France (Montpellier) a mis en évidence une fréquence plus faible des homozygotes C282Y et notamment chez les nouveaux-nés dont les 4 grands-parents n'étaient pas d'origine européenne (tableau IV) [44]. Pour connaître la prévalence exacte des anomalies génétiques dans la population française, il faudrait réaliser ce dépistage sur un échantillon représentatif de la population en fonction de l'origine des ascendants (2^e degré ou plus).

Quand dépister et quelle population dépister?

Trois périodes pourraient être envisagées pour un dépistage de masse.

PERIODE NEO-NATALE

Le dépistage à la période néo-natale ne peut se faire que par test génétique. Son organisation pourrait s'appuyer sur le système mis en place de manière systématique pour le test de Guthrie. La faisabilité des tests génétiques sur ce type de support a été démontrée. Le bénéfice d'un tel dépistage dépend des valeurs prédictives et négatives des tests. Les anomalies génétiques décrites (homozygotes C282Y, homozygotes H63D et double hétérozygotes) permettent d'expliquer environ 95% des hémochromatoses en Europe de l'Ouest. Le problème non résolu d'un tel programme de dépistage est la protection de l'individu et l'absence de discrimination socio-professionnelle pour une maladie qui ne s'exprimerait qu'1 fois sur 2 et à partir de la 3^e décade. En effet, toutes les maladies dépistées chez le nouveau-né à l'heure actuelle en France, s'expriment dans l'enfance, ce qui n'est pas le cas de l'hémochromatose. Des difficultés par exemple pour contracter une assurance personnelle ont déjà été rapportées aux Etats-Unis. Il est clair, à l'heure actuelle qu'il n'existe pas de protection juridique adaptée pour de tels enfants et futurs adultes porteurs de ce type d'anomalie génétique.

CHEZ L'ADULTE JEUNE (25 A 50 ANS)

Les modalités du dépistage chez l'adulte jeune sont superposables à celles du nouveau-né puisque les patients seraient toujours dans une phase de latence clinique. Les tests biochimiques manquent de sensibilité à cet âge notamment chez les femmes (cf. tableau V). En effet, une étude française récente a montré qu'environ 1/3 des femmes C282Y +/- âgées de 35 à 50 ans n'avaient pas de surcharge en fer mais pour certaines, une carence martiale [45]. Si un seul test devait être effectué, identique chez l'homme et chez la femme, le génotypage semble être le mieux adapté à cette tranche d'âge. Les tests biochimiques en revanche, devraient être adaptés au sexe et répétés dans le temps, notamment chez la femme. Cependant, ce dépistage ne correspond à aucune organisation pré-établie du système de santé français. La question éthique soulevée par la réalisation du test génétique chez le nouveau-né reste identique, cependant s'adressant à des adultes dont certains auront déjà une surcharge en fer ou une surveillance régulière, elle pourrait sans doute recevoir une réponse, notamment juridique, plus appropriée.

CHEZ L'ADULTE PLUS AGE (40 A 60 ANS)

Les symptômes de l'hémochromatose apparaissent habituellement entre 40 et 60 ans chez l'homme et plus tardivement chez la femme. Il serait donc possible de dépister des patients asymptomatiques par des tests biochimiques. Ces tests auraient probablement une sensibilité accrue par rapport à l'adulte plus jeune. A nouveau, ce dépistage ne correspond à aucune organisation pré-établie du système de santé français et nécessiterait donc une mise en place «de novo». De plus, certains patients asymptomatiques pourraient déjà avoir une atteinte organique (stades cliniques III ou IV) infra-clinique, dont la fréquence est difficile à estimer.

Les obstacles au dépistage systématique

A l'heure actuelle, il n'y a pas, notamment en France, de programme systématique de dépistage. Un rapport émis par l'ANAES en 1999, a jugé qu'il existait encore un trop grand nombre d'incertitudes pour le mettre en place (<http://www.anaes.fr>). Cependant, des études de dépistage à une large échelle et déjà anciennes, ont conclu à un bénéfice coût-efficacité d'un dépistage de masse. Par ailleurs, l'utilisation des tests génétiques développés depuis, a permis de simplifier la démarche diagnostique. De plus, il est clairement établi qu'instaurer un traitement à un stade précoce de la maladie permet de prévenir les complications et la surmortalité due à l'hémochromatose. Enfin, en dehors de la surmortalité, la morbidité et la diminution de qualité de vie, rarement évoquées pour l'hémochromatose, sont à l'évidence à prendre en compte.

Un certain nombre de questions médicales restent cependant en suspens. Il est évident qu'un certain nombre de ces questions ne pourront plus avoir de réponse scientifiquement définitive. En effet, l'histoire naturelle de l'hémochromatose ne peut plus s'envisager sans traitement des formes cliniquement avancées et donc une amélioration du pronostic. Il est évident également qu'aucune étude ne pourra plus tester le traitement déplétif par rapport à l'absence de traitement. Se retrancher devant des questions qui ne peuvent être résolues ne permet pas de faire avancer le débat. De même, avancer l'absence de chiffre définitif concernant la pénétrance et la prévalence de la maladie, ainsi que la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques pour récuser un dépistage de masse de l'hémochromatose n'est pas médicalement recevable. En revanche, les modalités et le choix entre les différentes stratégies en sont beaucoup plus difficiles à élaborer.

En fait, le principal obstacle à la mise en place d'un dépistage de masse de l'hémochromatose ne semble pas d'ordre explicitement médical mais plutôt en raison d'une part de l'absence de cadre éthique précis et donc juridique (législatif?) qui permettrait de réaliser un dépistage de masse en préservant les droits des individus et d'autre part, de l'absence de structure de santé adaptée. Au moment où se mettent en place des organisations pour le dépistage du cancer du colon, du sein et du col de l'utérus, il semble important qu'une réflexion analogue se mette également en place pour l'hémochromatose.

Conclusion: stratégie actuelle du dépistage de l'hémochromatose et évolutions possibles

A côté du dépistage de masse, et parfois occulté par le débat qu'il suscite, il est nécessaire de poursuivre l'information de l'ensemble des médecins et de la population générale vis-à-vis du dépistage chez les apparentés, qui montre tous les jours son efficacité. De même, la sensibilisation des médecins généralistes ou des spécialistes correspondants vis-à-vis de certaines manifestations atypiques ou extra-hépatiques (diabète de type 1 tardif ou chondro-calcinose) doit permettre un dépistage ciblé efficace.

Les possibilités d'un diagnostic génotypique, s'il a permis de faciliter le diagnostic de l'affection ou la réalisation de l'enquête familiale, a en revanche, probablement compliqué la mise en place du dépistage systématique dans la population générale. En effet, en rajoutant des contraintes éthiques encore en questionnement, en soulevant de nouvelles questions sur la pénétrance de la maladie ou encore sur l'hétérogénéité de la population française, le dépistage génotypique n'a pas montré la preuve d'une supériorité sur le dépistage biochimique chez l'adulte en termes de prévention de morbidité et de mortalité par hémochromatose. D'un point de vue pragmatique, la recherche d'anomalies du bilan martial par des tests biochimiques simples et de réalisation courante (saturation de la transferrine à jeun) chez l'adulte à partir de 30 ans et à répéter ensuite, semble rester encore la base du dépistage systématique de l'hémochromatose dans la population générale.

RÉFÉRENCES

1. FEDER JN, et al. – A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
2. ROBSON KJ, et al. – Diagnosis management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene: a European experience. *Br J Haematology* 2000; 108: 31-39.
3. ANONYMOUS. – Prevention and Control of Hemochromatosis. In Report of a Joint WHO/Hemochromatosis Foundation/Canadian, French and UK Hemochromatosis Association Meeting. 1997. Saint-Malo, France: WHO (www.who.int).
4. NELSON R, et al. – Risk of disease in siblings of patients with hereditary hemochromatosis. *Digestion* 2001; 64: 120-124.
5. ADAMS PC, KERTESZ AE, VALBERG LS. – Screening for hemochromatosis in children of homozygotes: prevalence and cost-effectiveness. *Hepatology* 1995; 22 (6): 1720-7.
6. ADAMS P. – Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet* 1998; 53: 176-178.
7. HAMILTON E, et al. – The natural history of arthritis in idiopathic haemochromatosis: progression of the clinical and radiological features over ten years. *Q J Med* 1981; 50: 321-329.
8. ASKARI A, et al. – Arthritis of haemochromatosis. *Am J Med* 1983; 75: 957-965.
9. ADAMS PM, SPEECHLEY. – The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol* 1996 ; 23: 707-710.
10. WILLIS G, et al. – HFE in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology* 2002; 41: 176-179.
11. TIMMS A, et al. – Genetic testing for haemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 745-747.

12. ANONYMOUS. – EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33: 485-504.
13. NIEDERAU C, et al. – Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
14. NIEDERAU C, et al. – Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-1262.
15. ADAMS PC, SPEECHLEY M, KERTESZ AE. – Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 368-372.
16. FARGION S, et al. – Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992; 15: 655-659.
17. KWAN T, et al. – Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med* 1998; 21: 251-257.
18. FERNANDES-REAL JM, et al. – C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 525-526.
19. MOCZULSKI D, GRZESZCZAK W, GAWLIK B. – Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1187-1191.
20. FRAYLING T, et al. – C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 1933-1934.
21. BRAUN J, et al. – Hereditary haemochromatosis mutations (HFE) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41: 983-984.
22. FLORKOWSKI CM, et al. – Haemochromatosis gene mutations Cys282Tyr and His63Asp are not increased in Type 2 diabetic patients compared with the Canterbury (New Zealand) general population. *Diabetes Research & Clinical Practice - Supplement*, 1999; 43 (3): 199-203.
23. DUBOIS-LAFORGUE D, LARGER E, TIMSIT J. – Faut-il rechercher une hémochromatose lors de la découverte d'un diabète? *Diabetes & Metabolism* 2000; 26 (4): 318-21.
24. ELLERVIK C, et al. – Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001; 358 (9291): 1405-9.
25. EDWARDS CQ, et al. – Screening for hemochromatosis in healthy blood donors. Preliminary results. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 526: 258-73.
26. HALLBERG L, BJORN-RASMUSSEN E, JUNGNER I. – Prevalence of hereditary haemochromatosis in two Swedish urban areas. *J Int Med* 1989; 225 (4): 249-55.
27. VELATI C, et al. – Prevalence of idiopathic hemochromatosis in Italy: study of 1301 blood donors. *Haematologica* 1990; 75 (4): 309-12.
28. LEGGETT BA, et al. – Prevalence of haemochromatosis amongst asymptomatic Australians. *B J Haematol* 1990; 74 (4): 525-30.
29. WIGGERS P, et al. – Screening for haemochromatosis: prevalence among Danish blood donors. *J Int Med* 1991; 230 (3): 265-70.
30. BALAN V, et al. – Screening for hemochromatosis: a cost-effectiveness study based on 12,258 patients. *Gastroenterology* 1994; 107 (2): 453-9.
31. BAER DM, et al. – Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. *Am J Med* 1995; 98 (5): 464-8.
32. BUFFONE GJ, BECK JR. – Cost-effectiveness analysis for evaluation of screening programs: hereditary hemochromatosis. *Clinical Chemistry* 1994; 40 (8): 1631-6.
33. PHATAK PD, et al. – Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Int Med* 1994; 154 (7): 769-76.
34. ADAMS PC, et al. – Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. [see comments]. *Gastroenterology* 1995; 109 (1): 177-88.
35. MOIRAND R, et al. – Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997; 127: 105-110.
36. ADAMS PC, KERTESZ AE, VALBERG LS. – Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med* 1991; 90 (4): 445-9.
37. ADAMS PC, et al. – The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25 (1): 162-6.
38. BOTHWELL TH, MacPhail AP. – Hereditary hemochromatosis: etiologic, pathologic, and clinical aspects. *Sem Hematol* 1998; 35 (1): 55-71.

39. HANSON EH, IMPERATORE G, BURKE W. – HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol* 2001; 154 (3): 193-206.
40. BURKE W, IMPERATORE G, McDONNELL SM. – Contribution of different HFR genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Genetic Medicine* 2000; 2: 271-277.
41. MURA C, RAGUENES O, FEREC C. – HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999; 93 (8): 2502-5.
42. ASBERG A, et al. – Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65238 persons. *Scand J Gastroenterology* 2001; 36: 1108-1115.
43. BEUTLER E, et al. – Penetrance of 845G-A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in USA. *Lancet* 2002; 359: 211-218.
44. AGUILAR-MARTINEZ P, et al. – Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France. *Br J Haematol* 2001; 114 (4): 914-6.
45. DEUGNIER Y, et al. – Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol* 2002; 118: 1170-1178.
46. BULAJ ZJ, et al. – Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343 (21): 1529-35.
47. WILSON JMG, JUNGER G. – The principles and practice of screening for disease. World Health Organization, Geneva, 1968.
48. BURT MJ, et al. – The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. *Gut* 1998; 43 (6): 830-6.
49. OLYNYK J, et al. – A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
50. ADAMS PC. – Population screening for hemochromatosis. *Hepatology* 1999; 29 (4): 1324-7.

Tableau I

DÉPISTAGE DES APPARENTÉS

Ref.	Probants	Apparentés	Apparentés	Dépistage	Surcharge	Symptômes	Cirrhose
	homozygotes	(familles)	homozygotes		en fer		
[5]	179	255a (8)	11a (4,3 %)	HLA 100 %	27 %	9 %	
[3]	475	1 298 (?)	170b (13 %)	HLA (génotype)	? 79 %	?	
[46]	291	?	214	HLA	77 %	24 %	7,5 %

(génotype)

a : descendants ; b : 170 apparentés homozygotes dont 5 ascendants (2,5 %), 132 collatéraux (25,4 %) et 33 descendants (6,8 %).

Tableau II

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE LA PRÉSENCE DES MUTATIONS C282Y OU H63D DANS UNE POPULATION DE PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1 DE SURVENUE TARDIVE (APRÈS 30 ANS) PAR RAPPORT À UNE POPULATION CONTRÔLE.

Mutations	Diabétiques	Contrôles	Odds Ratio [IC 95 %]
	% [IC 95 %]	% [IC 95 %]	(ajusté pour l'âge et le sexe)
	(n = 716)	(n = 9 174)	
Non mutés	66,2 [63-70]	66,9 [66-68]	1
C282Y +/-	1,3 [0,6-2,4]	0,3 [0,2-0,4]	4,6 [2,1-10,1]*

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %. * : p = 0,001.

L'Odds ratio pour les patients C282Y +/-, H63D +/-, H63D ++ ou C282Y/H63D n'était pas différent des patients non mutés. D'après [24].

Tableau III

CRITÈRES OMS POUR LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE D'UNE MALADIE.

Critères OMS

Représente un problème important de santé

Traitement accepté pour les personnes atteintes de la maladie

Facilités de diagnostic et de traitement

Reconnaissance possible des formes latentes ou pauci-symptomatiques

Coût du cas diagnostiqué raisonnable

Applicable dans le système de santé en vigueur

Test efficace disponible

Test acceptable pour la population

Histoire naturelle de la maladie connue (notamment progression latence vers symptômes)

Accord sur les indications de traitement

D'après Wilson & Junger [47].

Tableau IV

ENJEUX DU DÉPISTAGE.

Stades cliniques	Test	Enjeux individuels familial	Enjeu
I : absence de surcharge en fer	Génétique	Dépister le porteur de la mutation : prévention de la surcharge en fer	Dépistage des apparentés
II : surcharge en fer sans complication	Bilan martial	Dépister les surcharges en fer : la morbidité et la surmortalité	Dépistage des apparentés
III : manifestations cliniques précoces	Bilan martial	Prévenir les complications graves : la surmortalité, diminuer la morbidité	Dépistage des apparentés
IV : manifestations cliniques tardives	Bilan martial	Dépistage CHC, complications du diabète et cardiaques : diminuer la surmortalité	Dépistage des apparentés

CHC : carcinome hépato-cellulaire.

Tableau V

SATURATION DE LA TRANSFERRINE CHEZ LES PATIENTS C282Y +/- DÉPISTÉS PAR GÉNOTYPAGE SYSTÉMATIQUE.

Réf.	Populations testées	C282Y ++	Seuil	Sensibilité	Spécificité
[48]	N. Zélande (1 064 adultes)	5 (0,5 %)	55 %	1	0,99
[49]	Australie (3 011 adultes)	16 (0,5 %)	45 %	1	0,99
[50]	Canada (5 211 donneurs de sang)	16 (0,3 %) : 0,64	46 %	: 1	0,95
[45]	France (9 396 adultes – centres de santé)	54 (0,6 %) : 37 %	50 % : 0,7	1	0,9

Tableau VI

SURCHARGE EN FER (AUGMENTATION DE LA FERRITINÉMIE) CHEZ LES PATIENTS C282Y +/- DÉPISTÉS PAR GÉNOTYPAGE.

Réf.	Populations testées	C282Y ++	Ferritinémie élevée	Ferritinémie
[48]	N. Zélande	5 (0,5 %) : 300	1/1 (100 %)	

	(1 064 adultes)		: 160	2/4 (50 %)
[49]	Australie	16 (0,5 %)	: 300	5/7 (71 %)
	(3 011 adultes)		: 300	3/9 (33 %)
[50]	Canada	16 (0,3 %)	: 300	2/5 (40 %)
	(5 211 donneurs de sang)		: 200	1/11 (9 %)
[42]	Norvège	297 (0,5 %)	: 200	156/171 (91 %)
	(65 238 adultes)*		: 110	91/126 (72 %)
[43]	USA (41 038 adultes – centres de santé)	152 (0,4 %)	: 250	55/72 (76 %)
			: 200	43/79 (54 %)
[45]	France (9 396 adultes – centres de santé)	54 (0,6 %)	: 28	7/10 (70 %)
			: 13	14/42 (33 %)

Le génotypage n'a été réalisé qu'en cas d'élévation de la saturation de la transferrine.

Tableau VII

RISQUE DE SURCHARGE EN FER EN FONCTION DES MUTATIONS CONSTATÉES [40].

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %
C282Y/C282Y	4 383	[1 374 - > 10 000]
C282Y/H63D	32	[19–55]
H63D/H63D	6	[3–10]
C282Y/non muté 4*		[3–6]

* Présence de différence d'interprétation en fonction des études considérées.

Tableau VIII

FRÉQUENCE DES ANOMALIES GÉNÉTIQUES

EN FONCTION DE L'ORIGINE DES ASCENDANTS [44].

	n	Allèle C282Y (extrapolation) % [IC 95 %]	Homozygote C282Y (extrapolation) % [IC 95 %]
Total	1 276	3,0 ± 0,7 % [0,06–0,14]	0,09 %
4 grands-parents européens	849	3,9 ± 0,9 % [0,09–0,23]	0,15 %
4 grands-parents non européens	306	1,0 ± 0,8 % [0,004–0,03]	0,01

Dépistage systématique chez des nouveau-nés du Sud de la France (Montpellier).