

DIAGNOSTIC GENETIQUE DES FORMES RARES D'HEMOCHROMATOSE

ARBRE DECISIONNEL

ANPGM - version 2018

Evaluation du contexte biologique, clinique et familial

Il est rappelé que toute demande de diagnostic moléculaire pour une forme rare de surcharge en fer génétique doit être précédée d'une démarche diagnostique visant à éliminer les autres causes d'hyperferritinémie (HF) et les surcharges en fer secondaires.

- Les causes les plus communes d'HF, d'origine non génétique, doivent systématiquement être recherchées
- Les contrôles biologiques listés ci-après doivent être réalisés

Éliminer les causes acquises d'hyperferritinémie

Bilan nécessaire à l'interprétation

Syndrome inflammatoire aigu ou chronique

Élévation de la ferritine parfois jusqu'à 1000
Dans la maladie de Still ou les syndromes d'activation macrophagique (SAM), jusqu'à 10000

CRP

Lyse cellulaire

Hémolyse
Lyse hépatique
Lyse musculaire

ASAT, ALAT, CPK
NFS
Réticulocytes, HP, LDH

Apport excessif de fer

Transfusions répétées (maladies hématologiques)
Prise de fer IV à forte dose

Interrogatoire clinique, ATCD

Alcool, mécanismes multiples :

- induction de la synthèse de ferritine
- diminution de synthèse de l'hepcidine
- toxicité cellulaire

GGT, VGM, Test de sevrage (baisse significative de la ferritine)

Syndrome dysmétabolique

Ferritinémie en lien avec le degré d'insulinorésistance

IMC, tour de taille, TA
Bilan lipidique, glycémie

Hyperthyroïdie Cancer

Bilan thyroïdien,
etc...

Ecarter les étiologies génétiques

- ***Syndrome hyperferritinémie cataracte héréditaire (SHCH)***
et hyperferritinémie inexpliquée sans cataracte
 - La survenue précoce d'une cataracte congénitale ou à un âge jeune permet d'évoquer ce syndrome
 - Cette observation peut être renforcée par un contexte familial suggérant une transmission autosomique dominante
 - L'examen génétique devra alors cibler la partie 5'UTR et l'exon1 du gène *FTL* de la ferritine (Code acte N906x2)
- ***Acéruplasminémie héréditaire***
 - La description d'atteintes neurologiques associées à une anémie et à un diabète sucré, permet d'évoquer l'acéruplasminémie héréditaire
 - Il existe des présentations d'acéruplasminémie héréditaire sans atteintes neurologiques (anémie et surcharge uniquement)
 - L'examen génétique devra être précédé d'un dosage biologique témoignant d'une diminution anormale de la céruloplasminémie
 - L'examen génétique devra alors cibler le gène *CP* de la céruloplasmine

Ecarter une hémochromatose héréditaire (HH) C282Y

L'évolution des connaissances fait qu'il est bien établi, aujourd'hui, que l'**homozygotie C282Y** constitue le principal terrain génétique qui peut conduire à une surcharge en fer et à une hémochromatose.

Porto et al. Eur J Hum Gen 2016;24:479

Bilan martial à jeun, vérifié au moins une fois

- Hyperferritinémie
- Coefficient de saturation augmenté ou normal

Génotypage ciblé de la mutation C282Y (code acte B180)



Sujet **homozygote** C282Y
HH C282Y
> **Arrêt des analyses**
si phénotype concordant



Sujet **hétérozygote** C282Y
Si CHF > 100 µmoles/g



Absence de C282Y
Si CHF > 100 µmoles/g



Recherche génétique d'une forme rare d'hémochromatose

par séquençage haut débit (NGS)

CHF : concentration hépatique en fer

Génotypage hémochromatose rare

séquençage haut débit (NGS)

Hyperferritinémie restant inexplicée
Homme > 300 µg/L; Femme > 200 µg/L



Evaluation de la charge hépatique en fer
Concentration hépatique en fer (**CHF**) à l'IRM > 100 µmoles/g,
ou quantité de fer soustraite par saignées > 3 g chez l'homme, > 2 g chez la femme, ou biopsie
(histologie, biochimie)



Panel de gènes à visée diagnostique

HFE
HJV
HAMP
TFR2
SLC40A1
BMP6

(Code acte N350; NGS < 20 kb)

Interprétation de variants de signification clinique inconnue

1- Evaluation phénotypique complémentaire

Saturation de la transferrine, âge d'apparition, diabète insulino-dépendant, cardiopathie, hypogonadisme, polyarthropathies, etc...

2- Contexte familial

Dosage de la ferritine sérique +/- saturation de la transferrine chez les apparentés au premier degré
Etude de la ségrégation familiale du variant

3- Prise en compte de la fréquence du variant

Interrogation des bases de données nationales (FREX) et internationales (ExAC, GnomAD, 1000 genomes)

4- Tests fonctionnels ex vivo

Mini-Gène (Code acte N314), ARN ou protéine du patient (Code acte N315). Modélisation 3D (*HFE*, *SLC40A1*).