



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## **RECHERCHE DES MUTATIONS DU GÈNE *HFE1***

Classement NABM : chapitre 18 – codes : 8000 et 8001

**AVRIL 2006**

**Service évaluation des actes professionnels**

## L'ÉQUIPE

---

Ce dossier a été réalisé par le Dr Denis Jean David, chef de projet, service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille Cecchin, documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie Lascols sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Colette Perreve.

.....  
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

Service évaluation des actes professionnels  
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin  
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

## SYNTHÈSE

---

### INTRODUCTION

L'hémochromatose *HFE1* est une pathologie de la surcharge en fer liée à des mutations situées dans le gène *HFE1*.

La protéine HFE mutée n'est pas capable de diminuer l'absorption intestinale du fer. L'histoire naturelle de l'hémochromatose comprend une phase asymptomatique (biologique et clinique), une phase préclinique (surcharge martiale sans symptôme clinique) et une phase clinique liée aux effets délétères de l'accumulation progressive de fer dans différents organes, accumulation aboutissant à des complications pouvant compromettre le pronostic vital. Les deux principaux dosages biologiques effectués sont le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) et la ferritinémie.

Les mutations du gène *HFE1* sont détectées par séquençage des fragments géniques obtenus par réaction de polymérisation en chaîne.

La recherche des mutations du gène *HFE1* n'est pas inscrite à la NABM. Dans les nomenclatures consultées, cette recherche est inscrite dans les nomenclatures américaine (mais sans prise en charge), australienne et québécoise (dans ce dernier cas, sous forme d'un libellé générique valable quelle que soit la mutation).

L'évaluation de la recherche des mutations du gène *HFE1* a été demandée par la direction de la sécurité sociale suite à la proposition d'inscription faite par la commission de la NABM sous la forme de deux actes (le 1<sup>er</sup> pour la mutation C282Y, le 2<sup>ème</sup> pour les autres mutations), en vue de leur inscription à la NABM. La Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de ces deux actes pour rendre un avis sur cette inscription.

### MÉTHODE

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et sur l'avis de professionnels (ici la commission de la NABM). Suite à la publication de l'évaluation technologique « Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose *HFE1* en 2004 » de l'Anaes, et des recommandations de bonne pratique « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) » de la HAS en 2005, une actualisation de la recherche documentaire a été réalisée ; aucun document de niveau de preuve équivalent ou apportant des données nouvelles sur l'intérêt de l'identification des mutations du gène *HFE1* n'a été identifié par cette actualisation.

### RÉSULTATS

Les résultats sont issus de l'évaluation technologique de l'Anaes en 2004 (méthode : analyse critique de la littérature identifiée après recherche systématique dans les bases de données), et des recommandations de bonne pratique de la HAS en 2005 (méthode : consensus formalisé d'experts par manque de littérature).

#### La mutation C282Y

La mutation C282Y à l'état homozygote ne rend pas compte à elle seule de l'apparition de l'hémochromatose. En effet :

- la prévalence (pourcentage de porteurs de cette mutation, parmi les sujets présentant une surcharge en fer) se situe entre 52 et 96 % selon les séries (médiane = 80 %) ;

- la pénétrance (pourcentage de malades, parmi les porteurs de la mutation) est estimée à 50 % pour le stade biologique ; la pénétrance serait plus importante dans les familles comptant déjà un porteur de la mutation (le probant).

Les performances diagnostiques du test de recherche de la mutation C282Y ne sont pas documentées dans la littérature identifiée.

La présence de la mutation C282Y faisant désormais partie de la définition de l'hémochromatose HFE1, la pénétrance étant peut-être plus élevée dans les familles comptant déjà un probant, et la probabilité de trouver d'autres sujets porteurs de la mutation étant plus élevée dans une telle famille, la recherche de la mutation C282Y a été retenue dans deux indications :

- dans un contexte individuel, il s'agit :
  - \* d'un bilan général au cours duquel une augmentation du CS-Tf est découverte ; après exclusion de toutes les autres étiologies pouvant entraîner cette augmentation, une recherche de la mutation C282Y est réalisée ; le seuil à partir duquel il est considéré que le CS-Tf est augmenté, n'est pas précisé. On peut néanmoins penser qu'il est de 45 %, car il s'agit du seuil retenu dans la conduite à tenir ;
  - \* d'un bilan orienté : si des signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggèrent une hémochromatose, une recherche de la mutation C282Y est réalisée ; les dosages biologiques de la surcharge martiale sont le fer, le CS-Tf et la ferritinémie ; les valeurs seuils ne sont pas précisées ;
- dans le cadre d'une famille comptant déjà un probant, il est proposé aux parents au premier degré la détermination du CS-Tf, de la ferritinémie, et la recherche de la mutation C282Y ; les précisions suivantes sont apportées :
  - \* la recherche de la mutation n'est faite chez le père et la mère du porteur, qu'après mise en évidence d'une surcharge martiale diagnostiquée par les dosages biologiques ;
  - \* la recherche de la mutation n'est pas nécessaire chez la mère du probant, lorsque celle-ci est ménopausée ou ne désire plus avoir d'enfant ;
  - \* la recherche de la mutation n'est pas à faire chez les mineurs.

La place dans la stratégie de prise en charge est, par conséquent, définie :

- dans un contexte individuel, la recherche de la mutation vient :
  - \* après la mise en évidence d'une augmentation du CS-Tf et après exclusion de toutes les autres étiologies, dans le cadre d'un bilan général ;
  - \* après la mise en évidence de signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggérant une hémochromatose, dans le cadre d'un bilan orienté ;
- dans un contexte familial, la recherche de la mutation se fait :
  - \* concomitamment à la mesure du CS-Tf et de la ferritinémie pour la fratrie et les enfants ;
  - \* suite à ces deux mesures pour le père et la mère.

En fonction du statut génétique, de la surcharge martiale et du tableau clinique, la conduite à tenir préconisée est :

- pour les sujets porteurs de la mutation C282Y à l'état homozygote :
  - \* pour un CS-Tf < 45 % et une ferritinémie < 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme : pas de traitement déplétif, et examen clinique et bilan martial tous les 3 à 5 ans en fonction des facteurs de risque ;
  - \* pour un CS-Tf > 45 % et une ferritinémie < 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme : pas de traitement déplétif, et examen clinique et bilan martial tous les ans ;
  - \* pour un CS-Tf > 45 % et une ferritinémie > 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme : mise en route du traitement déplétif ;
  - \* en cas de signes cliniques : mise en route du traitement déplétif et traitement des comorbidités.
- pour les sujets non porteurs ou porteurs à l'état hétérozygote : ils ne font l'objet d'aucun suivi, sauf si les anomalies biologiques sont également détectées.

La phlébotomie est le traitement déplétif de première intention ; si elle est débutée suffisamment tôt (avant l'apparition des complications), elle représente un traitement efficace de l'hémochromatose. Le bénéfice clinique de la découverte de la mutation C282Y n'est pas documenté dans la littérature identifiée.

Vu les indications retenues, le nombre potentiel de candidats à la recherche de la mutation C282Y serait compris entre 1 935 et 7 740 par an, en France.

### **Les autres mutations**

Il n'y a pas de donnée identifiée montrant un rôle clair de ces mutations dans la genèse d'une hémochromatose significative au plan clinique, voire même au plan biologique. La recherche de ces mutations ne peut avoir lieu que dans le cadre de programmes de recherche.

### **Avis de la commission de la NABM**

La commission de la NABM avait proposé l'inscription des deux actes en précisant les indications :

- pour la mutation C282Y : patient présentant une perturbation du bilan martial ou sujet apparenté à un porteur de la mutation C282Y ;
- pour les autres mutations : patient porteur de la mutation C282Y à l'état hétérozygote, et présentant des signes biologiques ou cliniques de l'hémochromatose.

La commission avait précisé que la technique devait permettre de différencier l'état hétérozygote ou homozygote des mutations.

## **CONCLUSION**

### **La mutation C282Y**

L'intérêt diagnostique de la recherche de la mutation C282Y repose sur :

- la définition de l'hémochromatose *HFE1*, incluant la présence de cette mutation à l'état homozygote, une pénétrance qui serait plus élevée dans les familles comptant déjà un probant, et la probabilité plus élevée de trouver d'autres sujets porteurs de la mutation dans une telle famille ;
- les stratégies de prise en charge, définies pour les porteurs de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'état hétérozygote, ainsi que pour les non porteurs.

Il n'y a pas de donnée identifiée pour démontrer l'intérêt en santé publique de cet acte.

Le service attendu peut donc être considéré comme suffisant. L'amélioration du service attendu est non connue, car aucune donnée permettant d'apprécier le bénéfice clinique pour le patient, ou pour ses parents au premier degré, n'a été identifiée.

### **Les autres mutations**

Il n'y a pas de donnée identifiée montrant un intérêt diagnostique de la recherche de ces mutations. Il en est de même pour l'intérêt en santé publique.

Le service attendu de la recherche des autres mutations du gène *HFE1* n'est donc pas encore déterminé aujourd'hui. Des données montrant i) le rôle de ces mutations du gène *HFE1* dans une surcharge en fer cliniquement significative, ii) le bénéfice clinique pour le patient induit par la connaissance de son statut génétique, permettront de le déterminer.