

Résumé

Hémochromatose *HFE* : influence de facteurs génétiques et non génétiques sur l'expression phénotypique

L'hémochromatose *HFE* est une maladie du métabolisme du fer liée au gène *HFE* dont la principale mutation est C282Y. L'objectif général de ce travail était d'étudier l'influence de facteurs génétiques et non génétiques sur l'expression phénotypique de patients atteints d'hémochromatose *HFE*. Cette étude prospective incluait les patients C282Y/C282Y et C282Y/H63D inclus en protocole de saignées entre janvier 2004 et décembre 2011 au centre de santé brestois de l'EFS-Bretagne. Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du génotype C282Y/H63D sur la survenue d'une surcharge en fer. Nous avons confirmé que le variant H63D doit être considéré comme un facteur de susceptibilité dont l'expression est liée à la présence de co-facteurs responsables d'une hyperferritinémie. Ensuite, nous avons étudié le rôle des grossesses et de l'alimentation sur l'expression phénotypique du génotype C282Y homozygote. Nous avons montré qu'il existe bien une différence d'expressivité clinique liée au sexe chez les patients C282Y/C282Y. Cependant, nos données n'ont pas confirmé l'effet protecteur typiquement attribué aux grossesses pour expliquer la plus lente accumulation de fer chez les femmes. Cette étude a également mis en évidence une association modérée entre la consommation d'aliments riches en fer et le degré de surcharge en fer des patients C282Y homozygotes traités par phlébotomies. Ce travail contribue à mieux comprendre l'hétérogénéité phénotypique observée dans l'hémochromatose *HFE*. La finalité est de pouvoir repérer précocement les sujets les plus à risque de développer les surcharges en fer les plus sévères et par conséquent des complications cliniques.

Mots-clés : Hémochromatose *HFE* - C282Y - Maladie multifactorielle - Surcharge en fer - Pénétrance incomplète – Epidémiologie – Grossesse - Alimentation

Abstract

HFE hemochromatosis : influence of genetic and non genetic factors on phenotypic expression

HFE hemochromatosis is a disorder of iron metabolism related to the *HFE* gene whose main mutation is C282Y. The overall aim of this study was to investigate the influence of genetic and non genetic factors on phenotypic expression of patients with *HFE* hemochromatosis. This prospective study included the C282Y/C282Y and C282Y/H63D patients enrolled in a phlebotomy program between 2004 and 2011 in a blood centre of western Brittany (Brest, France). First, we assessed the weight of the C282Y/H63D genotype in the occurrence of iron overload. We confirmed that H63D is a discrete genetic susceptibility factor whose expression is most visible in association with other co-factors responsible for hyperferritinemia. Then we investigated the effect of pregnancies and iron-rich diet on phenotypic expressivity of the C282Y/C282Y genotype. We have shown that there is a difference in clinical expression related to gender in C282Y/C282Y patients. However our findings did not confirm that pregnancies protect against iron accumulation in women. This study established a moderate link between dietary iron intake and the degree of iron overload in *HFE* hemochromatosis patients who come to medical attention. This work contributes to a better understanding of the phenotypic heterogeneity observed in *HFE* hemochromatosis. The purpose is to identify precociously subjects the most at risk of developing iron overload and therefore clinical complications.

Keywords: *HFE* hemochromatosis - C282Y - Multifactorial disease - Iron overload - Incomplete penetrance – Epidemiology – Pregnancy - Diet