



Review

L'hémochromatose, une maladie génétique lente mais potentiellement fatale: attention aux eaux ferrugineuses et à certaines habitudes alimentaires et nutritionnelles.

Théophile KAMGAING

Laboratoire Lachinge (Chimie des Nuisances et Génie de l'Environnement), Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Dschang, Cameroun.

Courriel: theokamgaing@yahoo.fr

RESUME

L'hémochromatose, maladie liée au métabolisme défaillant du fer, a de graves conséquences quand elle n'est pas dépistée à temps, en particulier hépatiques (cirrhose et cancer du foie), pancréatiques (diabète insulino-dépendant) et cardiaques (cardiomyopathie). Assez connue en Europe et en Amérique, elle est peu connue en Afrique et en Asie. Ici, l'auteur fait une synthèse de la littérature sur le sujet en mettant en exergue la physiopathologie de l'hémochromatose, les mutations mises en causes, la stratégie de dépistage et la stratégie du diagnostic en vigueur, le traitement et les perspectives thérapeutiques. Ensuite un avis personnel est donné quant à la conduite à tenir en cas d'hémochromatose, le cas spécifique des pays en développement étant préoccupant.

© 2007 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés: Fer, hémochromatose, gènes (HFE, HEMOJUVELINE, HEPCIDINE, TFR2, SLC40A1), mutations, dépistage, diagnostic, traitement, précautions.

INTRODUCTION

L'hémochromatose est une maladie génétique (Brissot et al., 2001) bien plus fréquente que la mucoviscidose, mais peu connue. Elle se caractérise par une hyper-absorption du fer avec des dépôts secondaires au niveau du foie, cœur, pancréas, glandes endocrines, articulations et peau (ANDEM, 1995; ANAES, 1999). Des études essentiellement américaines et européennes estiment sa prévalence entre 1 et 6 pour 1000 (Merryweather et al., 2000; Harison et al., 2001). La forme la plus répandue de la maladie est liée au gène HFE (Harison et Bacon, 2003; ANAES, 2004). Il existe d'autres surcharges génétiques non liées à HFE et pas assez connues, surtout des pays en développement, ce qui complique le diagnostic de l'Hémochromatose (HC) et son dépistage. En vue d'une plus large diffusion des connaissances scientifiques et techniques sur cette maladie, une revue synthétique de la

littérature semble nécessaire : physiopathologie, aspects cliniques, précautions à prendre en cas de surcharge en fer sont autant d'aspects à prendre en considération.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOCHROMATOSE

Des progrès considérables ont été observés dans les cinq dernières années quant à la compréhension du métabolisme du fer et des anomalies génétiques à l'origine des surcharges en fer.

Chez l'adulte, le stock en fer de l'organisme est d'environ 4 g. Sa stabilité résulte d'une régulation de l'absorption intestinale qui équilibre la quantité de fer absorbée au quotidien avec les pertes. Dans les conditions normales, 10 à 20 mg de fer d'origine alimentaire sont ingérés chaque jour sous forme héminique (viandes et poissons essentiellement) et non héminique

(inorganique). Environ 10% de cet apport (1 à 2 mg) sont absorbés par le duodénum ; après absorption, le fer est transporté dans le plasma et dirigé surtout vers les sites d'utilisation (moelle osseuse surtout où il est incorporé à l'hémoglobine) et à un moindre degré vers les sites de stockage (foie et macrophages). La protéine du sang qui assure ce transport est la *transferrine*. En temps normal, le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) ne doit pas excéder 45% (Vernet et al., 2001 ; BCMA, 2003).

Un autre composant du régulateur de stock est l'hepcidine (Pigeon et al., 2001; Nicolas et al., 2003; Viatte et al., 2006), molécule peptidique synthétisée par le foie, laquelle inhibe également le relargage du fer par les macrophages dans le sang (Khan, 2003).

Une nouvelle molécule, découverte récemment, régulerait également le métabolisme du fer. Il s'agit de la ferroportine-1 (Goncalves et Beaumont, 2004). En effet, quand l'érythropoïèse est stimulée, l'absorption du fer augmente. Le fer ferrique devient ferreux sous l'action de la réductase ferrique (Dcytb) localisée à la surface apicale de l'enthérocyte ; Transporté par le divalent metal transporter (DMT-1), il est exporté à la partie basolatérale par la ferroportine-1 (Harison et Bacon, 2003).

Au cours de l'hémochromatose, il se produit, du fait de la mutation du gène HFE, une baisse de la production hépatique de l'hepcidine, à l'origine du développement de la surcharge en fer. L'hepcidine agit en diminuant l'expression membranaire de la ferroportine (Nemeth et al., 2004).

GENES ET MUTATIONS GENETIQUES

Il existe plusieurs types de HC selon la mutation mise en cause :

Mutations du gène HFE

Le gène HFE, cloné par Feder et al (1996) connaît en ce jour deux types de mutations donnant lieu à l'hémochromatose HFE appelée hémochromatose de type 1, de transmission autosomique récessive :

- la mutation C282Y résulte d'une substitution G → A du nucléotide 845 sur l'exon 4 qui remplace une cystéine par une tyrosine (Harison, 2001 ; Whitlock, 2006). Elle est présente à l'état homozygote +/+ chez 92 à 64% des malades avec un gradient décroissant

du Nord au Sud de l'Europe (Burke et al., 1998). En Europe de l'Ouest, 52,4 % à 100 % des sujets atteints de HC (cliniquement et biologiquement exprimée) sont homozygotes pour la mutation C282Y (ANAES, 1999 ; Merryweather et al., 2000 ; Harison et al., 2001). L'allèle C282Y est une caractéristique des populations caucasiennes (d'origine Nord-Européenne). Sa fréquence varie entre 0,5% et 10% avec un maximum au Nord de l'Europe (Merryweather et al., 1997, 1999 ; Hansen et al., 2001).

- la mutation H63D résulte d'une substitution 187 C → G sur l'exon 2 qui remplace une histidine par un acide aspartique en position 63. Elle est rare. La simple hétérozygotie H63D n'a aucune signification pathologique: il s'agit d'un simple polymorphisme (Rochette et al., 1999 ; Merryweather et al., 1999) sans influence sur le métabolisme du fer (Bentler et al., 2002 ; de Villiers et al., 1999). L'hétérozygotie composite n'a le plus souvent pas d'expression. Lorsqu'elle s'exprime (rarement), elle le fait modérément (excès en fer mineur) et habituellement en présence de co-facteurs tels que l'alcoolisme ou le dysmétabolisme. L'homozygotie H63D n'a également le plus souvent aucune expression phénotype.

Il existe d'autres formes réelles, mais moins fréquentes de HC.

Mutations de l'hémojuvénile ou de l'hepcidine

L'hémochromatose juvénile ou HC de type 2 est due soit à une mutation sur le chromosome 1 du gène de l'hémojuvénile, HFE2A (Papanikolaou et al., 2004), soit à celle du gène de l'hepcidine sur le chromosome 1q, HFE2B (Roetto et al., 2003). L'hémochromatose juvénile est de transmission autosomique récessive et se distingue par son évolution rapide et l'atteinte clinique précoce (15-30 ans).

Mutation du gène TFR2

L'hémochromatose de type 3 (HFE3) résulte d'une mutation du gène du récepteur 2 de la transferrine (TFR2) au niveau du chromosome 7 (Camaschella et al., 2000 ; Roetto et al., 2001 ; Girelli et al., 2002). HFE3 mime la forme classique ; La mutation Y250X du gène TFR2 a été mise en évidence chez des sujets originaires de Sicile (Camaschella et al., 2000 ; Roetto et al., 2001).

Mutations en ferroportine-1 du gène SLC40A1

L'hémochromatose de type 4 (HFE4) est due à des mutations du gène SLC40A1 codant pour la ferroportine-1 (Montosi et al., 2001; Njajou et al., 2001; Loréal et al., 2003; Jouanolle et al., 2003). Contrairement aux formes précédentes, HFE4 est à transmission autosomique dominante.

*** Surcharges en fer secondaires**

Elles sont essentiellement dues à des anomalies hémolytiques, surtout thalassémies, et à des syndromes myelodysplasiques (Harison et Bacon, 2003). Il y a apport de fer par les transfusions répétées et hyper-absorption du fer, mais sans mutations génétiques.

De ce qui précède, il se dégage trois formes d'hémochromatose HC (Aguilar et al., 2004) :

- HC adulte (mutations des gènes HFE ou TFR2),
- HC juvénile (mutations de l'hémojuvénile ou de l'hepcidine),
- HC africaine (mutations en ferroportine-1).

La distinction de ces 3 formes cliniques est importante pour l'approche diagnostique de ces affections.

ASPECTS CLINIQUES DE L'HEMOCHROMATOSE

L'hémochromatose HFE affecte les sujets des deux sexes, les femmes exprimant plus tardivement la maladie (effet protecteur des menstruations et des grossesses). Elle évolue en 4 phases (ANAES, 2004) :

- une phase asymptomatique pendant laquelle la surcharge en fer se constitue. La durée est estimée à 20 ans;
- une phase biologique qui témoigne de la surcharge en fer constituée, mais encore cliniquement asymptomatique. Elle se caractérise par une augmentation de CS-Tf (Vernet et al., 2001; BCMA, 2003), puis de la ferritinémie. Celle-ci est normale quand elle est comprise entre 30 et 300 µg/l chez l'homme et 20 et 200 µg/l chez la femme (ANAES, 2004). Ces valeurs dépendent des réactifs utilisés (ANAES, 1999) et sont par conséquent indicatives. Toutefois, le critère retenu pour la désaturation est un taux de ferritine < 50 µg/l (Encyclopédie Orphanet, 2006);

-une phase symptomatique caractérisée par des signes très variés : asthénie, arthropathie (mains, poignets, chevilles), métabolisme des glucides et bilan hépatique perturbés, hypogonadisme, arythmies;

- une phase de complications caractérisée par l'un des signes suivants : mélanodermie, diabète, insuffisance cardiaque, cirrhose (Willis et al., 2000 ; Asberg et al., 2001 ; Fletcher, 2002) ou carcinome hépatocellulaire (Martini, 1990 ; Deugnier et al., 1993 ; Willis, 2000 ; Cauza et al., 2003).

Dépistage et diagnostic de l'Hémochromatose HFE

Plusieurs conférences et études sur les stratégies de dépistage et de diagnostic de l'Hémochromatose HFE ont eu lieu depuis 1999 (ANAES, 1999; Moirand et al., 1999 ; Adams, 2000 ; Dooly et Worwood, 2000 ; El-Serag et al., 2000; Krawczak, 2001). Les sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie ont publié conjointement en 2001 des recommandations sur un algorithme de prescription pour le diagnostic d'une surcharge en fer (Vernet et al., 2001). Plus récemment, une analyse économique de la stratégie de dépistage familial en France a été faite (ANAES, 2004). Ces études révèlent :

- la pertinence du dépistage familial de HFE sur le plan économique par rapport à une absence de dépistage et par rapport à un dépistage phénotypique familial (El-Serag et al., 2000),
- la pertinence du dépistage génétique familial en priorité dans la fratrie du probant,
- la pertinence du dépistage génétique familial, moins coûteux qu'un dépistage en population générale (Krawczak, 2001),
- l'association CS-Tf et test génétique dans la stratégie de dépistage en population générale en vue d'un meilleur coût (Basset et al., 1997; Adams et Valberg, 1999 ; ANAES, 2004),
- l'efficacité du dépistage lorsqu'on teste génétiquement le conjoint du probant avant les enfants (ANAES, 2004). L'algorithme décisionnel retenu pour la simulation du dépistage génétique familial est indiqué à la figure 1.

La stratégie de dépistage de l'hémochromatose de type 1 doit comporter simultanément l'exploration de la saturation de la transferrine, de la ferritine et du test génétique.

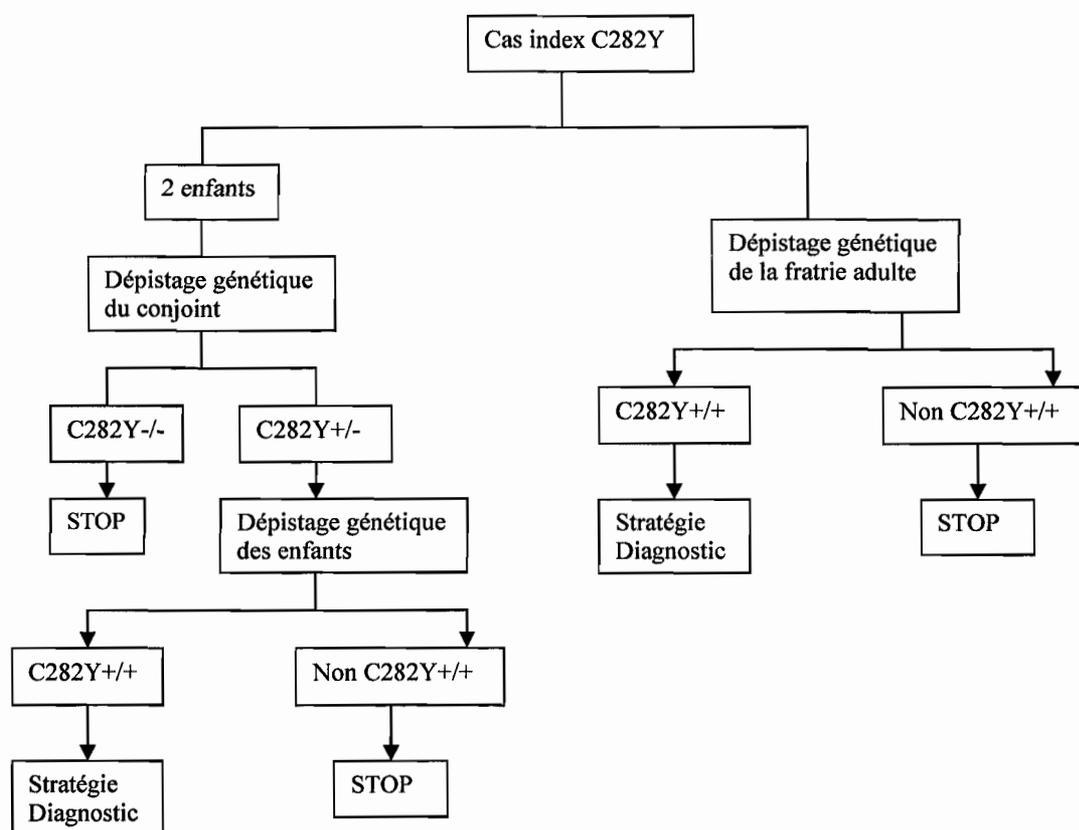


Figure 1: Algorithme de simulation pour le dépistage génétique de HFE.
(Source: ANAES, 2004)

- La stratégie de diagnostic de l'hémochromatose de type 1 chez un sujet donné doit comporter la séquence : Suspicion clinique, élévation de la saturation de la transferrine, test HFE (en se limitant à la recherche de la mutation C282Y) (le diagnostic est alors posé si C282Y est présent à l'état homozygote) puis ferritine pour quantifier la surcharge en fer.

Traitement et perspectives thérapeutiques

Le traitement conventionnel de la surcharge en fer consiste en un traitement d'induction et un traitement d'entretien par des saignées (Adama et al., 1991 ; Fargion et al., 1992 ; Niedereau et al., 1996).

-Traitement d'induction: saignées rapprochées, en règle hebdomadaires à raison de 7 ml/kg sans excéder 550 ml par saignée; Les saignées sont poursuivies jusqu'à ferritine < 50µg/l (Haute Autorité de Santé, 2005).

- **Traitement d'entretien :** saignées à vie – tous les 1 à 4 mois dans le but de maintenir le fer et les réserves à des taux normaux (ferritine ≤ 50 µg/L).

Les stimulants de la synthèse et de la maturation de l'hepcidine, quand ils seront disponibles seront d'un intérêt considérable dans la thérapie de l'hémochromatose.

PRECAUTIONS A PRENDRE EN CAS DE SURCHARGE EN FER (AVIS PERSONNEL)

- Eviter les sources essentielles du fer assimilable; le fer héminique se trouve exclusivement dans les produits animaux et représente 40 à 50% du fer total des viandes et poissons. Il a une très bonne biodisponibilité : plus de 25% est assimilable. Par conséquent, les sujets atteints de HC doivent consommer avec modération le foie et le boudin cuit (Tableau 1). Le fer non héminique se trouve

dans les végétaux et les œufs ; sa biodisponibilité est faible, inférieure à 5% mais il est en concentration importante dans certains légumes secs (lentilles, haricots blancs, pois sec). Contrairement à une notion largement répandue dans le public, les épinards ne sont pas riches en fer (Tableau 1) et ne sont donc pas contre- indiqués en régime HC.

- Pas de supplémentation en Fe^{3+} ni de vitamine C qui accroît l'absorption du fer.

- Pas d'alcool en cas d'atteinte hépatique ! En effet, l'alcool accroît la toxicité hépatique du fer de telle sorte que le risque de fibrose, de cirrhose puis de carcinome hépatocellulaire soit accru.

- La biodisponibilité du fer est diminuée par les tanins (thé, café), épices, calcium, zinc, phytates (son). En régime HC, consommer de la viande épicée, puis prendre une tasse de café ou de thé.

- Attention aux eaux de boisson naturelles ferrugineuses : les eaux de nappe sont constituées essentiellement du fer et du

manganèse dans bon nombre de cas. C'est ainsi que le traitement de telles eaux est limité très souvent à la déferrisation et à la démanganisation (Desjardins, 1988). Dans les pays en développement et assez fréquemment, les eaux soustraites des nappes alimentent directement les usagers. Une attention devrait être portée aux régions à sol latéritique, riche en sesquioxides Al_2O_3 , Fe_2O_3 . En effet, un tel sol pourrait favoriser la concentration du fer aussi bien dans les végétaux que dans les eaux de surface et des nappes. Nos études faites sur les feuilles des roselières en développement dans un lac de retenue ont révélé des concentrations en fer 4 fois supérieures à la normale (Kenmogne, 1998). Il en est de même des eaux de source et de forage (puits) consommées dans cette région au sol latéritique : les teneurs en fer sont loin d'être négligeables (Vofo, 2002). La consommation des produits vivriers et maraîchers issus de telle zone devrait faire l'objet d'une attention particulière dans une région où la fréquence de l'hémochromatose est élevée.

Tableau 1 : Aliments riches en fer

Aliment	Teneur en fer (mg/100g)	Aliment	Teneur en fer (mg/100g)
<i>Source 1 : Wikipedia (Encyclopédie libre)</i>			
Clovisse	8	huîtres	5,5
Moule	6	Foie de veau, Noix de cajou	5,0
Boudin cuit	20	Amandes Noisettes séchées	4,5
Foie de porc	15	Epinard Farine de blé complet	4,0
Foie d'agneau ou de boeuf	10	Noix de coco sèche	3,6
Fève	9,0	pruneau	3,4
Pois chiche	7,2	Raisin sec	3,3
Rognon de boeuf	7,0	pissenlit	3,2
Lentilles, jaune d'oeuf	6,0	oeuf entier	2,3
Foie de lapin	7,9	Figue sèche, noix sèche, pain de seigle	2,0
<i>Source 2 : Dr Frédéric Maton, 28/02/06. Le fer, dossier diététique. www.irbms.com</i>			
Cacao	12	Haricots blancs	9
Abats	6 à 10	Poids secs	6
Huîtres	7	viandes	3
Jaune d'oeuf	7	Foie de veau	5
lentilles	7	Epinards, persil	3

CAS DES PAYS EN DEVELOPPEMENT - HEMOCHROMATOSE AFRICAINE - AVIS PERSONNEL

La mutation C282Y n'est pas décrite dans les populations noires et du Sud-est asiatiques (Encyclopédie orphane, 2006). Par contre la prévalence des mutations du gène HFE sur des sujets issus de l'Afrique du Nord a été décrite (Aguilar et Schved, 2004). L'hémochromatose liée à des mutations en ferroportine est signalée chez des sujets africains, afro-américains et asiatiques (Harison et Bacon, 2003; Loréal et al., 2003). Si son mode de transmission est connu (transmission autosomique dominante), il n'en est pas de même de sa prévalence ni de sa pénétrance. Seules des études épidémiologiques menées dans ces parties du globe pourront permettre un jour d'envisager une stratégie de dépistage et de diagnostic de l'hémochromatose HFE4. En attendant, un diagnostic fiable du probant est désormais possible :

- suspicion clinique (diabète, cirrhose...), manifestations les plus précoces telles asthénie, arthropathie (chevilles, mains, poignets),
- élévation de la saturation de la transferrine
- test HFE4 (en se limitant à la recherche de la mutation en ferroportine-1 ; le diagnostic est alors posé si mutation présente à l'état hétérozygote),
- dosage de la ferritine pour quantifier la surcharge en fer.

L'hémochromatose n'est pratiquement pas connue des cliniciens africains : ongles plats, ichtyose, hépatomégalie, diabète, hypogonadisme, myocardiopathie, insuffisance cardiaque, carcinome hépatocellulaire doivent faire partie intégrante des suspicions cliniques.

Etat des connaissances

L'hémochromatose est d'origine mixte chez le sujet africain : facteur nutritionnel et trait autosomique dominant. Elle réalise un tableau proche de l'hémochromatose héréditaire, mais avec quelques nuances (Imbert et al., 2001) : atteinte cardiaque et pancréatique moins commune, CS-Tf non élevé, dépôts de fer macrophagique marqués. Un excès d'apport en fer (boisson artisanale) a longtemps été considéré comme la seule explication physiopathologique jusqu'à ce que des études épidémiologiques actuelles

suggèrent l'existence d'une anomalie génétique liée à la mutation en ferroportine-1 (Loréal et al., 2003; Goncalves et Beaumont, 2004).

CONCLUSION

De cette revue de la littérature sur l'hémochromatose, il apparaît qu'à un même phénotype (surcharge chronique en fer) correspond une hétérogénéité génétique pouvant être allélique, mais aussi génique. Sur cette base, la définition de la maladie inclut des maladies de transmission récessive (HFE1, HFE2 ou HFE3), mais aussi dominante (HFE4). Maladie insidieuse, l'hémochromatose est curable si le diagnostic en est établi précocement : il faut donc penser au diagnostic devant des signes cliniques parfois trompeurs, puis doser la saturation de la transferrine, demander la mutation C282Y (cas de HFE1) ou la mutation en ferroportine-1 (cas de HFE4), la ferritinémie venant ensuite quantifier l'excès en fer. En cas de diagnostic positif et parallèlement au traitement à base des saignées, le patient devra modérer la consommation des aliments riches en fer assimilable, y compris des boissons ferrugineuses. L'hémochromatose étant une maladie génétique, le diagnostic une fois confirmé chez un sujet homozygote $+/+$ (HFE, HFE2, HFE3) ou chez un sujet hétérozygote $+/-$ (HFE4) doit faire engager une enquête au niveau des membres de la famille.

RÉFÉRENCES

- Adams P., Brissot P., Powell LW. EASL. 2000. International consensus conference on haemochromatosis. *J. Hepatol.*, **33**: 485-504.
- Adams PC, Valberg LS. 1999. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am. J. Gastroenterol.*, **94**(6): 1-9.
- Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. 1991. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, **101**: 368-372.
- Aguilar MP, Schved JF. 2004. Vers une classification raisonnée des surcharges en fer et des hyperferritinémies d'origine génétique. *Hématologie*, **10**(4): 275-285.

- ANAES. 1999. *Evaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France*. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: Paris.
- ANAES. 2004. *Evaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004*. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: Paris; p 9.
- ANDEM. 1995. *Evaluation de l'opportunité d'un programme nationale de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique*. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale: Paris.
- Asberg A., Hveem K., Thorstensen K., Ellekjaer E., Kannelonning K., Fjosne U et al. 2001. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65238 persons. *Scand. J. Gastroenterol.*, **36**(10): 1108-1115.
- Khan A. 2003. Hcpidine. Le métabolisme du fer et ses maladies. Futura sciences, *Médecine et santé*, p 1-6.
- Basset ML, Leggett BA, Halliday JW, Webb S, Powell LW. 1997. Analysis of the cost of population screening for haemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J. Hepatol.*, **27**(3): 517-524.
- BCMA. 2003. *Investigation and management of iron overload*. British Columbia Medical Association, Canadian Ministry of Health Services, Guidelines and Protocols Advisory Committee. <http://www.hlth.gov.bc.ca/insp/protoguides/gps/ironoverload.pdf>
- Bentler E, Griffin MJ, Gelbart T, West C. 2002. A previously undescribed nonsense mutation of the HFE gene. *Clin. Genet.*, **61**(1): 40-42.
- Brissot P, Guyader D, Lainé F, Loréal O, Deugnier Y, Moirand R. 2001. L'hémochromatose génétique. *Méd. Nutr.*, **37**(5): 223-235.
- Burke W, Cogswell ME, McDonnell SM, Franks A. 2000. Center for disease control and prevention. Public health strategies to prevent the complications of haemochromatosis. In *Genetics and public health in the 21st century*. Oxford University Press: Oxford.
- Burke W, Thomson E, Khoury MI. 1998. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population - based screening. *Jama*, **280**: 172-178.
- Cogswell ME, Burke W., McDonnell SM, Franks AL. 1999. A public health perspective. *Am. J. Prev. Med.*, **16**(2): 134-140.
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M et al. 2000. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat. Genet.*, **25** (1): 14-15.
- Cauza E., Peck-Radosavljevic M., Ulrich-Pur H., Datz C., Gschwantler M., Schööniger-Hekele M et al. 2003. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, **198**(2): 442-447.
- De Villier JNP, Hillermann R., Lonbser L. Kotze MJ. 1999. Spectrum of mutations in the HFE gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum. Mol. Genet.*, **8**(8): 1517-1522.
- Deugnier YM, Guyader D., Crantock L., Lopez JM, Turlin B., Yaouang J. et al. 1993. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis, a clinical, pathological and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*, **104**(1): 228-234.
- Dooley J, Worwood M. 2000. Guidelines on diagnosis and therapy in genetic haemochromatosis. Darwin Medical Communication LTD: Abingdon.
- El-serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. 2000. Screening for hereditary haemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* **132**(4): 261-269.
- Encyclopédie orphane GP. 2006. <http://www.orphane.net/data/patho/pub/fr/hemochromatose...../> Oct 2006.
- Fargion S, et al. 1992. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*, **15**: 655-659.
- Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. 1996 A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.*, **13**: 399-408.

- Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG. 2002. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, **122**(2): 281-289.
- Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R. et al. 2002. Clinical and Pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology*, **122**(5): 1295-1302.
- Goncalves A, Beaumont C. 2004. La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer. *Hématologie*, **10**(6): 453-463.
- Hansen EH, Imperatore G, Burke W. 2001. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a huge review. *Human genome Epidemiology. Am. J. Epidem.*, **154**(3): 193-206.
- Harison SA, Bacon BR. 2003. Hémochromatose héréditaire. *Journal of hepatothology*, **38**: 14-23.
- Haute Autorité de Santé. 2005. Recommandations. <http://www.has-sante.fr>
- Imbert A, Darnige L, Barbare JC. 2001. Physiopathologie des surcharges en fer. http://www.angh.org/fer_hemochromatose_physiopathologie.htm
- Jouanolle AM, Douabin-Gicquel V, Halimi C, Loréal O, Fergelot P, Delacour T et al. 2003. Novel mutation in ferroportin-1 gene is associated with autosomal dominant iron overload. *J. Hepatol.*, **39**(2): 286-289.
- Krawczak M., Cooper DN, Schmidtke J. 2001. Estimating the efficacy and efficiency of cascade genetic screening. *Am. J. Hum. Genet.*, **69**(2): 361-370.
- Kenmogne FA. 1998. Etude hydrochimique du lac municipal de Dschang (Ouest-Cameroun) Mémoire de Maîtrise, Université de Dschang, Dschang.
- Loréal O, Guillygomarc'h A, Lainé F, Moirand R, Guyader D, Deugnier Y, Brissot P, Halimi C, Douabin-Gicquel V, Jouanolle AM, David V, Rochette J. 2003. Une nouvelle mutation du gène de la ferroportine-1 est associée à une surcharge en fer à transmission dominante reconnaissable par le clinicien. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, **27**, HS1, 0399-8320.
- Martini F. 1990. L'hépatome au cours de l'hémochromatose: dépistage et surveillance des patients traités. Thèse, Université d'Aix-Marseille II, Marseille.
- Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD. 1997. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J. Med. Genet.*, **34**: 275-278.
- Merryweather-Clarke AT, Simonsen H, Shearman JD. 1999. A retrospective anonymous pilot study in screening newborns for HFE mutations in Scandinavian populations. *Hum. Mutat.*, **13**: 154-159.
- Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJH, Jouanolle AM, Mosser A et al. 1999. Polymorphism in intron 4 of HFE does not compromise haemochromatosis mutation results. *Nat. Genet.*, **23**(3): 271-272.
- Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Roloson KJH. 2000. Geography of HFE, C282Y and H63D mutations. *Genet. Test*, **4**(2): 183-198.
- Moirand R., Jouanolle AM, Brissot P., Deugnier Y. 1999. Le dépistage de l'hémochromatose génétique. *Hépatogastro.*, **6**(5): 351-356.
- Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S et al. 2001. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J. Clin. Invest.*, **108**(4): 619-623.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al., 2004. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, **306**: 2090-2093.
- Nicolas G, Viatte L, Qing Lou D, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Andrews NC, Vanlont S. 2003. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nature Genetics*, **34**(1): 97-101.
- Niedereau C., Strohmeyer G., Stremmel W. 1994. Epidemiology, Clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **356**: 293-302.
- Njajou OT, Vaessen N, Joose M, Berghuis B, Van Dongen JWF, Breuning MH et al.

2001. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat. Genet.*, **28**(3): 213-214.
- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, Macdonald ML, Franchini PL, Dubé MP et al. 2004. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat. Genet.* **36**(1): 77-82.
- Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loréal O et al. 2001. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol. Chem.*, **276**: 7811-7819.
- Rochette J, Pointon JJ, Fischer CA, Perera G, Arambepola M, Kodikara Arichchi DS et al. 1999. Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. *Am. J. Hum. Genet.*, **64**(4): 1056-1062.
- Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G et al. 2001. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood*, **97**(9): 2555-2560.
- Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J et al. 2003. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat. Genet.*, **33**(1): 21-22.
- Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P et al. 2001. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann. Biol. Clin.*, **59**(2): 149-155.
- Viatte L, Nicolas G, Lou DQ, Bennoun M, Lesbordes-Brion JC, Canonne-Hergaux F, Schönig K, Bujard H, Kahn A, Andrews NC, Vaulont S. 2006. Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatic mice. *Blood*, **107**(7): 2952-2958.
- Vofo EB. 2002. Etude de quelques propriétés chimiques des eaux de source et de puits consommées dans la ville de Dschang (Ouest-Cameroun). Mémoire de Maîtrise, Université de Dschang, Dschang.
- Whitlock PE, Garlitz AB, Harris EL, Beil TL, Smith PR. 2006. Screening for hereditary hemochromatosis: A systematic review for the U.S. preventive services Task Force. *Annals Internl. Med.*, **145**(3): 209-223.
- Willis G, Wimperis JZ, Lonsdale R, Fellows IW, Watson MA, Skipper LM et al. 2000. Incidence of liver disease in people with HFE mutations. *Gut*, **46**(3): 401-404.