

Hémochromatose

Une santé de fer ?

Dr Jacqueline Yaouanq (hôpital Pontchaillou, Rennes [35])

Diagnostic sur phénotype

L'hémochromatose est l'une des maladies génétiques les plus répandues. Un diagnostic à la pointe du progrès, par tests génétiques [voir page 8], permet souvent d'échapper à la barbare ponction du foie. Le traitement par saignées [voir page 11], antique mais efficace, évite des complications parfois très graves. Et, page 7, l'arbre décisionnel de l'hémochromatose.

BSP



L'HEMOCHROMATOSE est une maladie héréditaire due à une **hyperabsorption du fer alimentaire**. Elle touche préférentiellement les sujets d'origine nord-européenne, où le taux de prévalence dans la population générale est estimée entre 1 et 4 pour mille. Elle provoque chez l'adulte une surcharge en fer généralisée dont les conséquences cliniques sont d'autant plus rares que le diagnostic est précoce.

Une histoire naturelle en trois temps

La **période de latence**, muette, dure jusqu'à l'âge de 15 à 20 ans.

Puis on peut détecter les **anomalies biologiques**. On observe une augmentation, d'abord transitoire puis permanente, du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine (CST), et, secondairement une progression lente de la ferritinémie parallèlement à celle des réserves en fer. (Le dosage du fer et la mesure du CST coûtent 88 F [voir encadré « Le prix des examens, page 9 »].)

Le passage à la **maladie clinique** est insidieux, en général vers la quarantaine chez l'homme, plus tard chez la femme. Les manifestations les plus précoces (asthénie, arthropathies) sont inconstantes et les autres complica-

tions peuvent rester longtemps méconnues si le patient n'est pas soumis à un examen médical [voir tableau « Suspicion d'une hémochromatose »]. Les lésions tissulaires s'installent à bas bruit et deviennent irréversibles, principalement sur le foie, le pancréas et l'hypophyse. Le tableau terminal associe à des degrés divers : mélanodermie, arthropathies, cirrhose, diabète, hypogonadisme, cardiomyopathie. A ce stade, les causes principales de décès sont la défaillance cardiaque brutale et le cancer du foie.

Ce schéma évolutif général est modulé par de nombreux facteurs, d'où une importante variabilité individuelle de l'âge de début, du degré de surcharge et de l'expression de la maladie. L'effet protecteur des pertes physiologiques de fer (menstruations, grossesses) explique que la femme soit moins souvent atteinte (sex-ratio F/H : environ 1/3) et présente une surcharge moins importante que l'homme du même âge. La vitesse d'accumulation du fer est modifiée par des facteurs minorant les réserves en fer (dons de sang, saignements chroniques, port d'un dispositif intra-utérin) ou les majorant (apports en fer ou en vitamine C, autre cause de surcharge en fer associée).

Les conséquences varient en type et sévérité pour un même niveau de surcharge. En particulier, le risque de cirrhose est majoré par des cofacteurs hépatotoxiques (alcool, hépatites virales) et celui de cardiopathie par un apport massif en vitamine C.

Le moment du diagnostic conditionne le pronostic. Les complications cliniques ne sont pas réversibles, excepté l'asthénie et la cardiopathie. La présence d'une cirrhose, voire d'une simple fibrose, expose au risque de cancer

Hémochromatose et Sécu

L'hémochromatose figure sur la liste des affections de longue durée bénéficiant d'un remboursement à 100 % :

- au chapitre 17, alinéa 6 (maladies héréditaires) ;
- au chapitre 6 (maladies chroniques du foie et cirrhoses).

Hémochromatose juvénile

L'hémochromatose juvénile est une entité récemment individualisée par la génétique moléculaire. Elle a longtemps été considérée comme une forme précoce de l'hémochromatose, car elle en partage le mode de transmission (autosomique récessif) et répond aux mêmes critères de diagnostic positif (surcharge en fer massive et sans cause connue).

Elle paraît rare, mais sa fréquence pourrait être sous-estimée par l'absence de frontière nette avec une authentique hémochromatose exprimée avant 30 ans. Elle s'en démarque seulement par la rapidité d'évolution de la surcharge, la précocité des signes cliniques (15 à 30 ans) et l'atteinte plus marquée des secteurs gonadique et cardiaque.

Le gène, qui n'est pas encore identifié, est localisé sur le bras long du chromosome 1. Il faut évoquer cette pathologie chez un sujet jeune, en particulier si le test HFE révèle l'absence de mutation C282Y. Le dépistage des apparentés repose exclusivement sur le phénotype, et il n'y a pas de test prédictif puisque le gène n'est pas connu.

D.R.



Koilonychie.

du foie. En revanche, le traitement par saignées prévient toutes les complications et normalise l'espérance de vie s'il est débuté dès le stade d'expression biologique, puis correctement adapté pour maintenir basses les réserves en fer.

Les mutations de HFE

La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif, donc par héritage de deux gènes pathologiques. Sa pénétrance est incomplète, c'est-à-dire que le pourcentage de malades parmi les sujets génétiquement prédisposés n'atteint pas 100 %. Des études familiales antérieures à la découverte du gène indiquent que la pénétrance biologique serait totale (CST et ferritine élevés) au plus tard à 40 ans chez l'homme, et seulement partielle (ferritine normale) chez deux tiers des femmes de plus de 60 ans.

La localisation du gène responsable, sur le **bras court du chromosome 6**, est connue depuis la fin des années 1970 quand il fut démontré que la transmission familiale de la maladie est liée à celle des marqueurs HLA. **Ce gène est dénommé HFE (« H » pour hé-**

mochromatose, « Fe » pour fer). La protéine correspondante est localisée sur les cellules épithéliales du tube digestif, en particulier au niveau des sites d'absorption du fer. On sait qu'elle s'exprime à la surface des cellules où elle peut se lier au récepteur de la transferrine, mais son rôle exact dans le métabolisme du fer est encore imprécis.

Les deux principales mutations du gène HFE (C282Y et H63D) sont aisément identifiées en biologie moléculaire. D'autres mutations rares sont décrites à ce jour, mais il n'est pas utile de les rechercher en pratique courante.

Le test génétique HFE (recherche des mutations C282Y et H63D) est une nouvelle étape de la démarche diagnostique quand on suspecte une surcharge en fer. Le génotype C282Y homozygote (une mutation C282Y sur chaque chromosome) signe quasiment le diagnostic positif, car il est fréquent (en moyenne 80 %) dans l'hémochromatose et rare (moins de 1 %) dans la population générale. Les autres génotypes HFE [voir encadré « Caractéristiques génétiques associées à l'hémochromatose », page 4] ne permettent pas d'orienter formellement le diagnostic étiologique (hémochromatose ou autre type de surcharge en fer), notamment si les



D.R.

Ichtyose.

Caractéristiques génétiques associées à l'hémochromatose

Les deux principales mutations décrites dans le gène HFE (C282Y et H63D) remplacent un acide aminé sur la protéine. Elles n'ont jamais été observées en association sur le même chromosome. La mutation C282Y (substitution d'une base guanine en adénosine sur le gène) remplace une cystéine (C) par une tyrosine (Y) en position 282 sur la protéine, empêchant ainsi son expression à la surface cellulaire. La mutation H63D (substitution d'une cytosine en guanine) qui remplace une histidine (H) par un acide aspartique (D) en position 63 altérerait plus modestement les propriétés de la protéine.

Le phénotype compatible avec un diagnostic d'hémochromatose recouvre une hétérogénéité génétique.

Le **génotype C282Y homozygote** (une mutation C282Y sur chaque chromosome) est largement majoritaire, mais il existe des variations selon les études (92 % à 64 % des cas), avec apparemment un gradient décroissant du nord au sud de l'Europe (64 % en Italie). Dans la population générale, 1 à 10 % des sujets portent ce génotype, mais ils ne développent pas tous une surcharge en fer significative (pénétrance incomplète du génotype C282Y homozygote).

Les **patients C282Y hétérozygotes** (une mutation C282Y sur un des deux chromosomes) représentent 5 à 10 % des cas. Plus de la moitié d'entre eux portent la mutation H63D sur l'autre chromosome (il s'agit alors d'hétérozygotes composites : C282Y/H63D), ce qui suggère une interaction des deux mutations dans le développement de la surcharge en fer.

Les **patients C282Y négatifs** (5 à 20 % des cas) sont porteurs de la mutation H63D (à l'état hétérozygote ou homozygote) ou encore négatifs pour les deux mutations.

Beaucoup d'interrogations persistent quant au lien de causalité entre les génotypes atypiques (non-C282Y homozygote) et l'hémochromatose. Certains d'entre eux favoriseraient le phénotype en présence de facteurs associés environnementaux, ce qui expliquerait leur faible pénétrance. Par exemple, la fréquence élevée de H63D dans la population générale (20 à 28 % des sujets) suggère que cette mutation a un effet minime, en tout cas insuffisant pour provoquer à lui seul une surcharge en fer significative. La contribution d'autres mutations sur le gène HFE est suspectée. Et l'intervention d'autres gènes est déjà démontrée.

investigations ne retrouvent pas de facteur circonstanciel ou pathologique dont l'association à une surcharge en fer est connue. En pratique, cette question a peu d'intérêt pour l'individu concerné, puisque la prise en charge et les moyens thérapeutiques sont souvent les mêmes qu'il s'agisse d'une authentique hémochromatose ou d'une forme frontière (surcharge en fer dont l'étiologie reste imprécise).

Diagnostic en trois étapes

La **démarche diagnostique classique à partir du phénotype** reste d'actualité dans les nombreux cas où le génotype HFE ne permet pas de conclure [voir plus loin]. En l'absence de signe phénotypique spécifique, l'hémochromatose est un diagnostic d'exclusion au terme d'une démarche méthodique accumulant les preuves d'une surcharge en fer évolutive et sans autre étiologie connue. Le tableau historique associant plusieurs complications cliniques devient rare. Le plus souvent, un signe clinique isolé ou un signe biologique découvert lors d'un bilan de santé [voir tableau page 5] attirent l'attention. Le diagnostic s'affine en trois étapes.

- **Le bilan martial donne la première indication.** Le dosage du fer sérique a peu de valeur et sert uniquement à calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CST). Un CST élevé (supérieur à 45 %) doit toujours être vérifié une seconde fois, le matin à jeun. S'il est confirmé élevé, notamment s'il est supérieur à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme, on demande la ferritinémie. Celle-ci reflète les réserves tissulaires en fer en dehors des nombreuses causes qui contribuent à l'aug-

**Signes cliniques et biologiques
devant faire suspecter une hémochromatose**
(les plus précoces sont en italique)

Généraux	<i>Asthénie</i> , altération de l'état général, douleurs abdominales
Cutanéo-phanériens	Mélanodermie brune ou grise, ichtyose, koïlonychie, hypopilosité
Hépatiques	<i>Elévation des transaminases (Alat > Asat)</i> , hépatomégalie
Ostéo-articulaires	<i>Tuméfaction des métacarpo-phalangiennes, ostéopathie sous-chondrale, chondrocalcinose, ostéoporose</i>
Métaboliques	<i>Diminution de tolérance aux glucides</i> , diabète
Endocriniens	<i>Dysfonctionnement sexuel</i> , impuissance, diminution des caractères sexuels secondaires, <i>stérilité, troubles de l'ovulation</i> , aménorrhée secondaire, ménopause précoce
Cardiaques	Troubles du rythme, myocardiopathie non obstructive

menter. Elle progresse physiologiquement avec l'âge dans une fourchette dont la valeur supérieure varie selon la technique de dosage utilisée. Les valeurs normales se situent en général entre 30 µg par litre et 300 µg par litre chez la femme non ménopausée, 400 µg par litre chez l'homme et la femme ménopausée. Au-delà, on peut suspecter une surcharge en fer.

• **Dans un deuxième temps la biopsie hépatique** (PBH) dit apporter la preuve de la surcharge en fer hépatique et mesurer la concentration hépatique en fer (elle est normalement inférieure à 36 µmol par gramme de foie sec). Cette dernière peut aussi être évaluée indirectement par IRM si l'appareil est correctement étalonné.

• Enfin, l'excès de fer mobilisable au moment du diagnostic

peut être quantifié *a posteriori* d'après le volume total des saignées hebdomadaires nécessaires pour effondrer les réserves en fer (0,5 gramme de fer pour un litre de sang soustrait).

De nombreux diagnostics différentiels

A chaque étape de la démarche diagnostique, de nombreux diagnostics différentiels doivent être évoqués.

• Un coefficient de saturation de la transferrine (CST) élevé peut être iatrogène (traitement martial, estrogénique) ou secondaire à une hépatopathie.

• Une hyperferritinémie sans surcharge en fer s'observe en cas de syndrome inflammatoire, lyse cellulaire (hépatique, musculaire, globulaire), alcoolisme, syndro-

me néoplasique, hyperthyroïdie, diabète déséquilibré, syndrome hyperferritinémie-cataracte (défaut du gène L-ferritine). Dans ces cas l'augmentation du CST est inconstante et souvent modérée mais l'association à une hémochromatose peut compliquer le raisonnement.

• Une surcharge en fer hépatique, généralement diffuse et modérée (CHF aux alentours de 100 µmol par gramme), accompagne plusieurs hépatopathies chroniques acquises ou nutritionnelles : cirrhose, hépatite virale chronique, syndrome dysmétabolique avec ou sans stéatose pseudo-alcoolique. Cette dernière étiologie, relativement fréquente, est le principal diagnostic différentiel à évoquer devant une hyperferritinémie à CST normal, surtout en présence d'un ou plusieurs signes du syndrome d'insulinorésistance (surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie ou diabète).

• Devant une surcharge en fer plus massive et généralisée, d'autres diagnostics sont à envisager. La plupart des causes de surcharges secondaires sont aisément reconnues par le contexte nutritionnel (excès d'apport oral en fer et/ou vitamine C), iatrogène (transfusions, dialyse), ou hématologique (hémoglobinopathies, dysérythropoïèse acquise ou congénitale) dans lequel elles s'inscrivent. D'autres sont moins évidentes (porphyrie cutanée tardive) ou exceptionnelles (maladies génétiques avec déficit en transferrine ou en céruloplasmine).

Le diagnostic positif d'hémochromatose est classiquement retenu sur un faisceau d'arguments négatifs (absence d'autres causes) et positifs. Ces derniers incluent des critères qualitatifs (hépatosidérose à prédominance parenchy-

mateuse) et quantitatifs combinant le degré de surcharge en fer et l'âge (CHF/âge > 1,9) ou le sexe (total de fer mobilisable supérieur à 4 grammes chez la femme et à 5 grammes chez l'homme).

Quant à l'histoire familiale, elle a peu de valeur pour deux raisons. D'une part, un traitement par saignées chez un apparenté ne signe pas le caractère héréditaire et n'est pas un argument étiologique fiable pour le sujet en cours d'exploration. D'autre part, l'absence d'autre cas dans la famille n'écarte pas le diagnostic, puisqu'un trait récessif autosomique apparaît souvent sporadique, surtout dans des fratries de taille réduite (sur trois enfants, un seul est malade dans près de 75 % des cas).

Au terme de la démarche, un doute étiologique peut persister. Le plus souvent le problème se pose devant une surcharge en fer modérée sans cause identifiée mais qui ne répond pas aux critères positifs d'une hémochromatose. Dans ce cas, un traitement symptomatique par saignées est souvent indiqué. Plus rarement, une surcharge massive chez un jeune (moins de 30 ans) peut faire hésiter avec une hémochromatose juvénile [voir encadré « Hémochromatose juvénile », page 2]. ■

Bibliographie

Anaes, « Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose en France », rapport, octobre 1999 (site : www.anaes.fr).

Borecki I.B., Rao D.C., Yaouanq J. et coll., « Serum Ferritin as a Marker of Affection for Genetic Hemochromatosis », *Hum. Hered.*, 1990, 40, 159-66.

Burke W., Press N., McDonnell S.M., « Hemochromatosis: Genetics Helps to Define a Multifactorial Disease », *Clin. Genet.*, 1998, 54, 1-9.

Burke W., Thomson E., Khoury M.J., et coll., « Hereditary Hemochromatosis : Gene Discovery and its Implications for Population-Based Screening », *Jama*, 1998, 280, 172-8.

Charvet S., Yaouanq J., Fleurette F., « Faut-il dépister l'hémochromatose ? Analyse critique de la littérature », *Revue d'épidémiologie et santé publique*, 1997, 45, 315-327.

CCNE, « Application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population », Avis n° 25, juin 1991 (site : www.ccne-ethique.org).

CCNE, « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention », *Cahiers du CCNE pour les sciences de la vie et de la santé*, 1996, n°6, Avis, n° 46, octobre 1995 (site : www.ccne-ethique.org).

Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. et coll., « A Novel MHC Class I-like Gene is Mutated in Patients with Hereditary Hemochromatosis », *Nat. Genet.*, 1996, 13, 399-408.

Pietrangello A., « Hemochromatosis 1998 : is One Gene enough ? », *Journal of Hepatology*, 1998, 29 : 502-509.

Pinson S., Yaouanq J., Jouanolle A.M., Turlin B., Plauchy H., « Non C282Y Familial Iron Overload : Evidence for Locus

Heterogeneity in Haemochromatosis », *Journal of Medical Genetics*, 1998, 35: 954-956.

Piperno A., « Classification and Diagnosis of Iron Overload », *Haematologica*, 1998, 83 : 447-455.

Powell L.W., George D.K., McDonnell S.M. et coll., « Diagnosis of Hemochromatosis », *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 925-31.

Roetto A., Totaro A., Cazzola M. et coll., « Juvenile Hemochromatosis Locus Maps to Chromosome 1q », *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 65 : 1388-93.

Simon M., Brissot P., « The Genetics of Hemochromatosis », *Journal of Hepatology*, 1988, 6 : 116-124.

Yaouanq J., Feingold J., Lacombe D., « Hémochromatose. Société Française de génétique humaine. Commission "Pratique de la génétique". Fiche de synthèse des données scientifiques utiles pour le conseil génétique », *Annales de génétique*, 1999, 4, 234-240 (site : www.timc.imag.fr/Olivier.Cohen/college/ ; pour accéder à l'article, cliquer sur le bouton « Pratique »).

A consulter

Allo-Genes :

www.afmteleton.asso.fr/allogenes.htm (numéro azur : 0.801.63.19.20).

Anaes : www.anaes.fr

Association France hémochromatose : <http://perso.wanadoo.fr/hemochromatose>

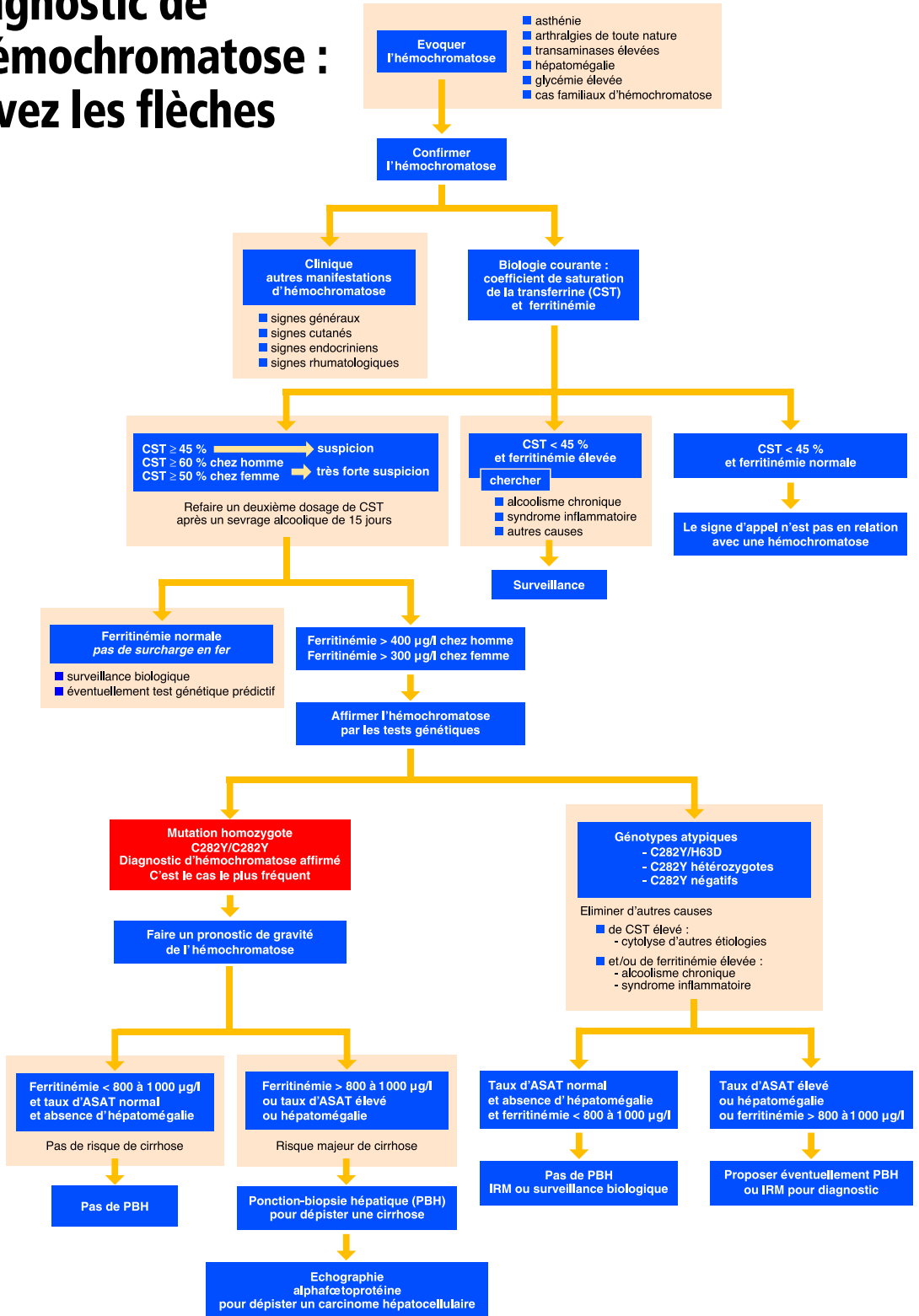
CCNE : www.ccne-ethique.org

Centres réalisant le test HFE :

— www.cs-i.com/pediatric

— Orphanet : <http://orphanet.infobiogen.fr>

Diagnostic de l'hémochromatose : suivez les flèches



Test HFE : quand l'utiliser ?

Il existe aujourd'hui un test génétique simple qui facilite la démarche diagnostique et permet, dans certains cas, d'éviter le recours à une biopsie hépatique. L'intérêt de ce test en pratique, ses limites et le cadre de son application sont ici mentionnés dans le contexte des connaissances actuelles.

LES dernières conclusions de l'Anaes insistent sur le rôle des praticiens dans la détection des premiers signes de la maladie plutôt que sur un dépistage de masse dans la population générale. Nous examinerons ici deux situations courantes pour le médecin généraliste qu'il suspecte le diagnostic ou soit impliqué dans un dépistage familial.

La Société française de génétique humaine (SFGH) a récemment formulé des recommandations pratiques qui rappellent les conditions générales de prescription des tests génétiques et précisent le champ d'application du test HFE. Comme tout test génétique, le test HFE ne peut être réalisé qu'à la double condition d'une information par un médecin compétent en génétique médicale et d'une autorisation écrite du patient stipulant qu'il accepte le test (références du CCNE).

La Société française de génétique humaine insiste sur le fait que le test HFE doit toujours être un examen de seconde intention car l'information qu'il procure dépend du phénotype :

— **si l'hémochromatose est déjà connue** et traitée par saignées, le test n'apporte pas un bénéfice direct au patient et sert uniquement à orienter un éventuel conseil génétique pour les apparentés ;

Si le sujet a des symptômes, le test a un intérêt diagnostique.



— **si l'affection est symptomatique** (CST et ferritine élevés), le test a un intérêt diagnostique ;

— **si elle est asymptomatique** (ferritine normale, que le CST soit normal ou élevé), le test ne sert qu'à prédire le risque de survenue de la maladie. L'intérêt de ce test prédictif (ou diagnostic présymptomatique) est en fait limité car la valeur prédictive des différents génotypes n'est pas connue avec précision : le génotype C282Y homozygote est associé à un risque élevé, mais sa pénétrance est incomplète (certains sujets ne développeront pas la maladie) ; les autres génotypes HFE sont associés à un risque plus faible mais non nul (leur pénétrance dépend probablement d'autres facteurs associés).

Test HFE et démarche diagnostique

Devant un signe d'appel clinique ou biologique évocateur d'hémochromatose, le bilan martial doit toujours être effectué en premier car il conditionne la conduite ultérieure.

• **Si le bilan martial suggère une surcharge en fer** (CST et ferritine élevés), le test HFE s'intègre à la stratégie diagnostique puisqu'il vise à orienter le diagnostic étiologique :

— le génotype C282Y homozygote confirme le diagnostic d'hémochromatose et permet d'éviter la biopsie de foie ; celle-ci garde pourtant un intérêt pronostique s'il existe un facteur de risque hépa-

Le prix des examens

- Fer sérique : B 30 (B = 1,74 F).
- Fer + CST : B 50.
- Fer + CST + dosage de la ferritinémie : B 70.
- Le test génétique n'est toujours pas à la nomenclature des actes biologiques. Il est donc :
 - non facturé s'il parvient dans certains laboratoires hospitaliers ;
 - facturé entre 150 et 450 F s'il est fait dans des laboratoires privés.

tique associé (alcool, hépatite virale) ou un signe faisant suspecter un retentissement fibreux (hépatomégalie, cytolysse, ferritinémie supérieure à 800 ou à 1000 ng/ml selon les auteurs) qui conditionnera la surveillance ultérieure ;

- l'interprétation des autres génotypes HFE n'est pas univoque : l'hémochromatose ne peut être ni affirmée, ni formellement exclue ; la stratégie classique (ponction-biopsie hépatique à visée diagnostique, exclusion d'autres causes) garde alors toute sa valeur.

- **Si la ferritinémie est normale** (témoignant par conséquent de réserves en fer normales), le signe d'appel n'est pas lié à une surcharge en fer. Le test HFE n'est pas obligatoire. Il peut être réalisé dans un but prédictif, notamment si le CST est élevé. Que le risque soit jugé élevé ou faible, une surveillance biologique sera utile pour détecter les sujets évoluant vers une surcharge en fer. Chaque futur contrôle sera prévu dans un délai de six mois à trois ou quatre ans, selon la dernière ferritinémie, le sexe et l'âge. Un sujet devenant biologiquement symptomatique sera d'emblée traité par saignées (s'il est C282Y homozygote) ou entrera dans une démarche diagnostique classique (si son génotype est atypique).

Test HFE et dépistage familial

La Société française de génétique humaine a détaillé les modalités du conseil génétique dans la famille d'un cas index. Il s'agit en fait d'un dépistage biologique,

suivi, le cas échéant, d'un test génétique à visée diagnostique ou prédictive. L'approche prédictive s'adresse aux apparentés asymptomatiques dont on cherche à identifier une éventuelle prédisposition à l'hémochromatose.

Dans cette logique, deux informations préalables doivent être vérifiées : le diagnostic du cas index est validé et son génotype HFE est connu. Les moyens de prédiction et l'interprétation se déclinent alors comme suit :

- **si le cas index a un génotype typique (C282Y/C282Y)**, la situation est simple car le diagnostic est certain ; le test HFE est particulièrement recommandé aux frères et sœurs ; il peut être proposé aux enfants à partir de 15 ans, éventuellement en ciblant ceux dont l'autre parent est C282Y hétérozygote ; une surveillance biologique est conseillée à tous ceux qui ont un risque élevé (C282Y/C282Y), mais aussi aux

C282Y hétérozygotes (dont les composites C282Y/H63D) malgré leur risque plus faible ;

- **si le cas index a un génotype atypique**, tout dépend du niveau de preuves en faveur du diagnostic d'hémochromatose. En pratique courante, mieux vaut conseiller un dépistage biologique régulier à tous les apparentés au premier degré.

Le généraliste ne dispose pas toujours d'informations précises sur les caractéristiques (phénotype, génotype) du cas index dont l'histoire lui est rapportée. En assimilant ce cas à un signe d'appel, il entame une stratégie de dépistage ciblé sur une population jugée à risque (la famille) où chaque membre est un malade potentiel. Un simple dépistage phénotypique (examen clinique, bilan martial) dictera la conduite à tenir pour chaque apparenté :

- **déjà symptomatique** (phénotype suspect avec ferritine élevée), le patient intégrera la voie diagnostique, comme un individu isolé ;

- **asymptomatique**, il relève d'une démarche prédictive : celle-ci est recommandée à la fratrie, possible chez les enfants (éventuellement après avoir testé le conjoint), inutile chez les parents et rarement justifiée chez les apparentés au second degré. **Elle ne peut pas être systématique** et sera gérée au mieux dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. ■

TRAITEMENT

Essentiellement les saignées

Les saignées obligent l'organisme à puiser dans ses réserves le fer nécessaire au renouvellement globulaire. Elles visent à réduire puis stabiliser les réserves en fer à leur strict minimum et doivent rester parfaitement tolérées, cliniquement comme biologiquement.

AUCUN régime alimentaire n'est justifié pour combattre la surcharge en fer. Les saignées sont l'arme essentielle pour éliminer le fer déjà accumulé, puis équilibrer au plus bas les réserves en fer en compensant l'excès d'entrée (lié à l'hypersorption digestive constitutionnelle).

Le traitement symptomatique par saignées est toujours indiqué dès lors que la ferritine dépasse le seuil de normalité (en général, 300 ng/ml chez la femme et 400 ng/ml chez l'homme).

Le rythme est d'abord hebdomadaire (phase d'attaque) puis espacé (phase d'entretien). Le volume soustrait dépend de plusieurs facteurs : corpulence, tolérance (clinique et biologique), état physiologique (pathologie associée, vieillissement).

Saignées intensives = soustraire rapidement l'excès de fer

Les saignées hebdomadaires sont de 200 à 350 millilitres chez la femme et de 300 à 450 millilitres chez l'homme (selon la corpulence et la tolérance) ; il ne faut pas les faire à jeun ; on assure une bonne hydratation dans le quart d'heure suivant.

Que faire du sang prélevé ?

À l'hôpital, les poches de sang prélevé sur des malades atteints d'hémochromatose sont étiquetées « risque infectieux » et acheminées vers des centres de destruction.

Au cabinet, les praticiens disposent en général, pour leurs déchets piquants et coupants, et pour les compresses, de contenants trop petits pour les poches de sang. En outre, le ramassage de ces poches ne peut être que peu fréquent, si bien que le délai de stockage des produits sanguins — un mois — risque d'être excédé. Les médecins devraient peut-être apporter ces déchets au centre hospitalier voisin.

Le matériel de la saignée

La prise en charge de la saigné à domicile suppose le matériel suivant.

- Un redon PET de 600 ml basse pression (750 ml), avec sortie luer lock et clamp (le redon est une bouteille de 600 ml sous vide faite en polyéthylène sans chlore [protection de l'environnement]). Les graduations sont très précises (de 10 ml en 10 ml) et donnent une totale sécurité pour évaluer le volume de sang prélevé. Le clamp permet à tout moment d'arrêter la saignée, ou de la ralentir, et rassure le patient. Un témoin vert signale en se dépliant la baisse du vide à l'intérieur du redon.

- Une tubulure (rallonge) luer lock mâle/mâle 100 cm qui se visse sur le redon d'un côté et sur le microperfuseur de l'autre.

- Un microperfuseur (aiguille de 7/10 de mm avec tubulure de 30 cm) qui se pose au bras du patient.

En plus de ces accessoires obligatoires prévus dans le TIPS, il semble utile d'ajouter :

- une paire de gants stériles taille 7/8 ;
- une serviette en non tissé non stérile (à mettre sous le coude du patient pour éviter les taches).

Hématochromatose et grossesse

Si la femme est déjà traitée efficacement pour une hémochromatose avec, de ce fait, des réserves en fer basses, il est préférable d'interrompre les saignées durant la grossesse afin qu'elle puisse faire face aux besoins accrus.

Si la femme n'est pas traitée, mais que son exposition au risque d'hémochromatose soit connue par enquête familiale, la prescription de fer ne peut pas être systématique ; biologiquement justifiée (carence en fer ou ferritinémie effondrée), elle n'est pas contre-indiquée.

De façon générale, la prescription de fer à titre systématique (sans dosage préalable de la ferritine) en cours de grossesse risque de majorer la surcharge en fer chez une femme porteuse d'une hémochromatose méconnue.

On conseillera, le cas échéant :

- de modérer la consommation de boissons alcoolisées (qui aggrave le risque hépatotoxique) ;
- d'adjoindre un régime pauvre en glucides d'absorption

rapide (si un trouble du métabolisme glucidique est associé) ;

- de consommer au cours des repas des aliments riches en fibres et du thé, qui contribuent à diminuer l'absorption digestive du fer (ils ne sont jamais suffisants).

On doit proscrire :

- les saignées d'emblée espacées qui ne font que stabiliser les réserves en fer ;
- les apports médicamenteux en vitamine C (la vitamine C accroît l'absorption du fer) ;
- les régimes supposés « appauvris en fer » qui sont inefficaces et nuisent à l'équilibre nutritionnel.

La surveillance est :

- clinique : contrôler la tension artérielle et s'assurer de l'absence d'asthénie dans les heures suivant la saignée ;
- biologique (les analyses peuvent être faites lors de la saignée) : en moyenne une fois sur deux, on dose l'hémoglobine, le VGM, le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine (CST) ; en moyenne une fois sur quatre (plus souvent quand la désaturation approche), on dose la ferritinémie.

Noter sur un carnet les saignées (date et volume) et les résultats des analyses.

A côté des saignées

Les chélateurs du fer sont exceptionnellement utilisés :

- ou bien ils sont associés aux saignées (dans l'urgence que constitue la décompensation d'une myocardiopathie) ;
- ou bien ils se substituent aux saignées quand celles-ci sont impossibles (capital veineux inaccessible, dysérythropoïèse ou anémie sidéroblastique associée à l'hémochromatose).

Les **mesures associées** sont, d'une part, l'éviction des facteurs de risque hépatotoxiques (modérer les apports en alcool, vacciner contre l'hépatite B), d'autre part, l'éviction des apports médicamenteux en fer et en vitamine C ; éventuellement, la **prise en charge spécifique des complications de la surcharge en fer**. Celle-ci comprend :

- un traitement symptomatique de chaque complication, avec un principe de précaution dans l'usage des digitaliques (risque de troubles du rythme), des corticoïdes (risque diabétogène) et de certains androgènes (risque hépatique) ;
- une surveillance semestrielle (bilan hépatique, alphafoetoprotéine, échographie) à partir de 50 ans chez les patients porteurs d'un retentissement fibreux, pour dépister un éventuel cancer du foie, dont le traitement sera discuté en milieu spécialisé (transplantation hépatique, résection chirurgicale ou radiologie interventionnelle).

Les **saignées sont efficaces si le taux de la ferritinémie décroît progressivement**, parfois après une augmentation passagère.

La **tolérance** du traitement est évaluée par les dosages :

- du fer sérique et du CST : ils fluctuent habituellement dans les valeurs élevées puisque les saignées ont pour effet de libérer le fer depuis les secteurs de réserve vers la circulation ;
- de l'hémoglobine : elle se maintient au niveau initial tant que les réserves en fer sont suffisantes pour assurer l'érythropoïèse ; elle fléchit parfois avant la désaturation en fer de l'organisme, traduisant une lenteur à la libération du fer en réserve ; il suffit alors de réduire un peu le volume hebdomadaire de sang prélevé.

Une **macrocytose** peut apparaître. Elle se corrige par apports en folates et/ou vitamine B12, sans modifier le rythme ni le volume des saignées.

Désaturation = effondrement des réserves

On décrit trois niveaux de désaturation :

- niveau 1 : ferritine < 50 ng/ml ;
- niveau 2 : niveau 1 + chute du fer et du coefficient de saturation de la transferrine (CST) ;
- niveau 3 : déficit de l'érythropoïèse avec fléchissement de l'hémoglobine.

Il ne faut pas passer au rythme d'entretien avant d'avoir atteint au moins le niveau 1 ; seule une désaturation franche permet de passer d'emblée à un rythme d'entretien peu contraignant.

Le volume total de sang soustrait à ce stade quantifie *a posteriori* l'excès de fer au moment du diagnostic (un litre de saignée élimine environ 0,5 gramme de fer).

Saignées d'entretien = maintenir l'état de désaturation

On cherche à stabiliser les réserves en fer à leur niveau le plus bas. Pour en juger, **la ferritinémie doit être maintenue dans les valeurs basses de la normale** (aux alentours de 50 ng/ml). En pra-

tique, l'objectif est atteint par une saignée tous les un à quatre mois (le rythme doit être adapté à chacun). On se fonde sur le taux de la ferritinémie pour adapter le traitement.

Ce qu'il ne faut pas faire :

- surveiller seulement le fer sérique et le CST ;
- utiliser la ferritinémie pour décider au coup par coup quand faire la future saignée.

Ce qu'il faut faire :

- au début du traitement d'entretien, programmer d'emblée une saignée de 300 à 400 millilitres tous les un et demi à deux mois ;
- sur une période de quelques mois, suivre l'évolution de la ferritinémie : si elle se maintient aux alentours de 50 ng/ml, poursuivre sans changement ; si elle augmente progressivement, accélérer la fréquence des saignées ; si elle tend progressivement vers zéro, espacer la fréquence des saignées et/ou réduire leur volume ;
- quand les modalités (rythme et volume) sont satisfaisantes, les poursuivre sans modification tant que la ferritinémie reste en plateau (toujours autour de 50 ng/ml) et tant que la tolérance est bonne et qu'il n'y a pas d'événement intercurrent.

En règle générale, on préfère soustraire sur un an six à douze fois un volume modéré plutôt que trois à six fois un volume plus important.

L'efficacité et la tolérance des saignées sont évaluées sur les dosages :

- du fer sérique et du CST : leur augmentation entre deux saignées n'est pas un critère d'inefficacité (elle traduit l'hyperabsorption digestive du fer) à condition que la ferritine reste dans les valeurs basses ;
- de l'hémoglobine dont le taux doit rester normal.

Ce traitement est compatible avec le maintien d'une activité normale, à condition d'être correctement adapté. Il existe parfois des résistances culturelles à la pratique des saignées. Des répercussions psychologiques sont possibles comme pour tout traitement au long cours.

Quand l'hémochromatose est parvenue au stade clinique, le résultat des saignées est favorable sur l'état général et sur certains signes (mélanodermie, hépatomégalie, cardiopathie, diminution de tolérance aux glucides). Les autres complications sont irréversibles (arthropathie, diabète, hypogonadisme, cirrhose), et le risque de cancer du foie demeure.

La surveillance est adaptée aux conséquences organiques de la surcharge en fer. En cas de fibrose ou de cirrhose au moment du diagnostic, un bilan hépatique, une échographie abdominale, un dosage de l'alphafoetoprotéine sont prescrits deux fois par an. ■

LE POINT DE VUE DE L'HÉPATOLOGUE

Tous les chemins mènent au foie

Dr Pierre Brissot (Inserm U522, hôpital Pontchaillou, Rennes [35])

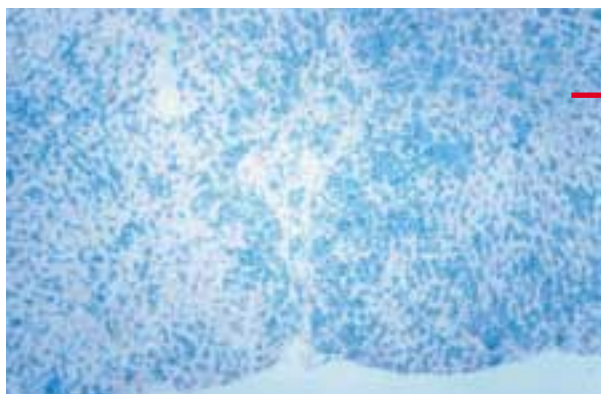
Le foie est l'organe cible dominant de l'hémochromatose puisqu'il représente tout à la fois le site initial de dépôt du fer qui provient en excès de l'intestin et un lieu majeur de toxicité viscérale de la surcharge martiale chronique. Un mot d'ordre : faire le diagnostic d'hémochromatose avant l'apparition d'une cirrhose.

HÉPATOMÉGALIE, augmentation des transaminases ou cancer du foie sont les trois principaux signes d'appel d'une hémochromatose.

• **La palpation du foie évoque une cirrhose, mais le reste de l'examen clinique et la biologie ne confirment pas ce diagnostic.**

L'hépatomégalie est volumineuse, de caractère palpatoire cirrhotique (bord inférieur dur et tranchant), mais il manque les signes de dysfonctionnement hépatique habituellement présents dans les autres cirrhoses (notamment alcooliques ou virales). En effet, l'examen clinique constate l'absence d'insuffisance hépatocellulaire : il n'y a ni ecchymose, ni angiome stellaire, ni érythème palmaire, ni hippocratisme digital ; en revanche les ongles peuvent être blancs, plats ou creux.

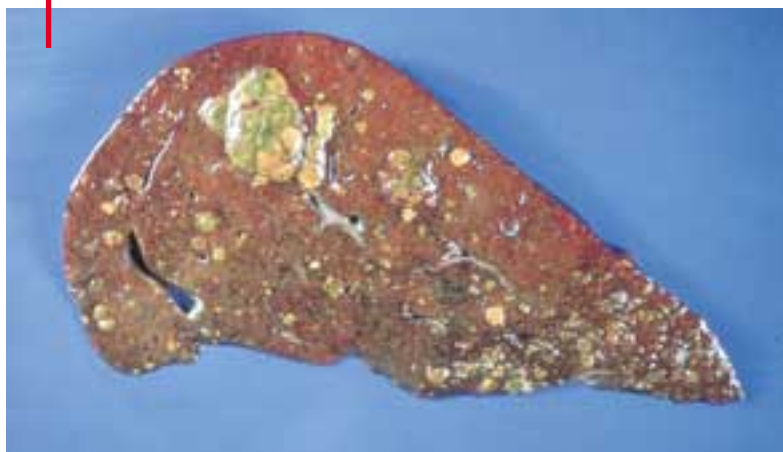
D'autre part, on ne note aucun signe d'hypertension portale, comme la splénomégalie ou la circulation veineuse collatérale abdominale. Enfin, le bilan fonctionnel hépatique ne montre ni insuffisance hépatocellulaire (normalité du



Surcharge en fer majeure (classe IV).

D.R.

Un foie nodulaire.

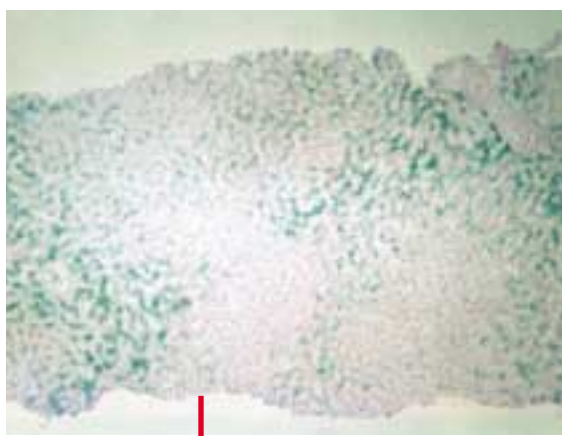


D.R.

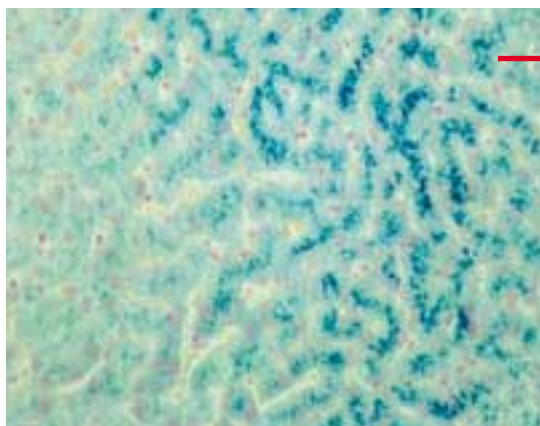


D.R.

Répartition
périportale
et périlobulaire.



D.R.



D.R.

Surcharge avec la distribution caractéristique de l'hémochromatose : prédominance au niveau des hépatocytes périportaux avec un gradient décroissant des zones périportales aux zones centrolobulaires (contrairement aux surcharges en fer secondaires qui sont généralement plus diffusément réparties).

taux de prothrombine) ni inflammation hépatique (normalité des gammaglobulines); cependant on repère parfois une hypertransaminasémie modérée.

L'échographie confirme l'hépatomégalie sans signes suggestifs d'hypertension portale, mais ne donne aucun renseignement sur l'existence d'un excès en fer.

• Une hypertransaminasémie inférieure à trois fois la normale.

Que celle-ci soit de découverte systématique (bilan dans un centre d'exams de santé) ou repérée dans le cadre du bilan d'une asthénie chronique, elle doit évoquer l'hémochromatose lorsque les deux conditions suivantes sont réunies :

— la cytolyse est modérée, puisque le taux de transaminases

n'excède pas trois fois la limite supérieure de la normale ;

— on ne repère aucune autre étiologie, notamment alcoolique, dysmétabolique (stéatose), virale ou médicamenteuse.

Donc, toute cytolyse chronique modérée qui ne fait pas sa preuve étiologique doit faire penser à l'hémochromatose.

• **Un cancer du foie.** Quel que soit le mode de découverte (altération de l'état général, hépatomégalie nodulaire, métastases...), le cancer primitif du foie impose de rechercher à son origine une hémochromatose, et cela même si le patient se trouve en phase préterminale en raison du bénéfice familial potentiel que comporte l'affirmation de ce diagnostic.

Confirmer le diagnostic en trois étapes

La stratégie de confirmation comporte trois étapes successives : la clinique, puis l'exploration du fer, enfin les tests génétiques.

• **Etape clinique.** Les signes extra-hépatiques d'hémochromatose renforcent la suspicion diagnostique : asthénie chronique (parfois impuissance), signes articulaires, mélanodermie, diabète...

• **Etape biologique.** La confirmation d'une anomalie du métabolisme du fer est fournie par le coefficient de saturation de la transferrine (CST) :

— une saturation de la transferrine normale (< 45%) permet d'écarter le diagnostic d'hémochromatose

(sous réserve de s'être assuré de l'absence de syndrome inflammatoire et de l'absence de saignement chronique) ;

— si la saturation de la transferrine est supérieure ou égale à 45% (notamment, si elle est mesurée au-dessus de 60% chez l'homme et de 50% chez la femme), l'hémochromatose est très fortement suspectée. La seule précaution diagnostique est alors d'éliminer une autre cause d'élévation de la saturation qui peut précisément s'observer en pathologie hépatique, à savoir une cytolysé signalée par une hypertransaminasémie et/ou un alcoolisme chronique. Il est de bonne règle d'attendre au moins quinze jours après l'obtention du sevrage avant de contrôler le CST.

• **Etape génétique.** L'affirmation de l'hémochromatose repose ici sur la recherche, par examen sanguin (et après accord écrit du patient), de la mutation C282Y. Deux principaux cas de figure peuvent alors se présenter :

— le plus souvent, la mutation est présente à l'état homozygote (C282Y +/+) ; le diagnostic d'hémochromatose peut dès lors être affirmé et il n'est besoin d'aucune autre exploration complémentaire (en particulier, et c'est le bouleversement de la stratégie diagnostique créé par la découverte du gène HFE, la ponction-biopsie hépatique n'est d'aucune utilité à ce stade du diagnostic) ;

— lorsque la mutation n'est pas présente à l'état homozygote, le diagnostic d'hémochromatose, devenu très improbable, ne doit pas pour autant être d'emblée écarté. En effet, il peut s'agir soit d'une hétérozygotie de type composite (C282Y +/- et H63D +/-), qui peut s'accompagner d'une hépatosidérose (mais habituellement de degré modéré) ; soit d'une forme d'hémochromatose non associée à C282Y (qu'il s'agisse d'une autre mutation du gène HFE ou d'un autre gène), en particulier décrite chez les sujets méditerranéens.



Un foie tumoral.

D.R.

C'est dans ces situations de test génétique partiellement ou totalement négatif que la ponction-biopsie hépatique (PBH) conserve son indication, afin de rechercher les signes qui, avant l'ère HFE, constituaient l'assise du diagnostic. Le **diagnostic anatomopathologique** de l'hémochromatose est affirmé lorsque la sidérose a trois caractéristiques :

— elle est exclusivement (ou à très nette dominante) hépatocytaire ;

— on relève un gradient décroissant de la périphérie des lobules (c'est-à-dire des zones portales, lieu d'arrivée du fer en provenance de l'intestin) vers le centre de ces lobules ;

— elle correspond à un index hépatique en fer (rapport de la concentration hépatique en fer sur l'âge) supérieur à 2.

Pronostiquer la gravité de l'hémochromatose

Une fois l'hémochromatose C282Y +/+ affirmée (par conséquent sans passer par une ponction-biopsie hépatique), les questions se posent de l'importance de la surcharge et de l'évaluation de son retentissement hépatique.

Deux examens complémentaires permettent, de manière non invasive, une bonne approche quantifiée de la surcharge en fer :

— le taux de ferritinémie, l'excès en fer étant habituellement majeur lorsque ce taux est supérieur à 1 000 µg par litre ;

— l'évaluation de la concentration hépatique en fer par IRM : l'hyposignal hépatique en T2 présente, sur un appareil bien calibré à cet effet, une très bonne corrélation avec le degré d'excès en fer.

Mais la question dominante est celle du recours ou non à une ponction-biopsie hépatique non pas, comme il a été dit, pour confirmer l'hémochromatose (puisque le diagnostic a pu être affirmé sur l'élévation de la saturation de la transferrine et sur le résultat du test HFE), mais pour apprécier le retentissement fibrogène de la surcharge en fer. **La préoccupation est en effet de savoir s'il existe une cirrhose**, car ce stade évolutif signifie qu'il existe un risque de développer un carcinome hépatocellulaire.

En pratique, les critères clinico-biologiques permettant d'éviter le recours à une ponction-biopsie hépatique, car le risque de cirrhose est

absent, ont été récemment définis par Guyader et coll. Ils reposent sur l'association :

- absence d'hépatomégalie ;
- normalité du taux sérique d'Asat ;
- taux de ferritinémie inférieur à 1 000 µg par litre.

Dans tous les cas où ces trois conditions ne sont pas réunies simultanément, l'indication de la ponction-biopsie hépatique est justifiée.

Les saignées sont-elles efficaces sur les signes hépatiques ?

Le traitement de l'hémochromatose repose exclusivement sur les saignées. Il n'y a pas de régime à préconiser autre que la suppression des boissons alcoolisées en cas de fibrose hépatique. On tient que l'efficacité des saignées est :

- bonne quand l'hépatomégalie régresse, voire disparaît, et que la

cytolysse disparaît après l'élimination de la surcharge ;

- mitigée en cas de fibrose non cirrhotique, celle-ci pouvant soit régresser soit persister ;

— nulle en cas de cirrhose constituée : celle-ci est irréversible ; du fait même de la persistance de l'état cirrhotique et en dépit de la disparition de l'excès de fer, le patient est exposé au risque de carcinome hépatocellulaire (que l'on pourrait traiter par une hépatectomie partielle ou une alcoolisation) ; cette situation relève d'un suivi régulier (tous les six mois) du taux sérique de l'alphafoetoprotéine et de l'aspect échographique hépatique.

Il est donc capital de poser le diagnostic d'hémochromatose avant l'apparition d'une cirrhose pour éviter le développement d'un cancer du foie et permettre au patient de retrouver, sous réserve que le diagnostic ait été porté également avant la survenue d'un diabète insulino-requérant, une espérance de vie normale. ■

Références

- Brissot P., « Le diagnostic de l'hémochromatose à l'heure du gène », *Presse Médicale*, 2000 ; 29 : 425-7.
- Brissot P., « Clinical Spectrum of Hepatic Disease in Haemochromatosis », in *Haemochromatosis*, J.C. Barton and C.Q. Edwards (eds), Cambridge University Press., 2000 ; pp 250-7.
- Gandon Y., Bourel M., Heautot J.F., Reda M., Yaouanq J., Buhé T. et coll., « Haemochromatosis : Diagnosis and Quantification of Liver Iron with Gradient-Echo MR Imaging », *Radiology*, 1994 ; 193 : 533-8.
- Guyader D., Jacquelinet C., Moirand R., Turlin B., Mendler M.H., Chaperon J., et coll., « Noninvasive Prediction of Fibrosis in C282Y Homozygous Haemochromatosis », *Gastroenterology*, 1998 ; 115 : 929-36.
- Moirand R., Guyader D., Brissot P., Deugnier Y., « Hémochromatose génétique », *Encycl. Méd. Chir.* (sous presse).

LE POINT DE VUE DU RHUMATOLOGUE

Ayez le réflexe CST !

Pr Gérard Chalès (Hôpital Sud, Rennes [35])

Les manifestations ostéo-articulaires sont présentes dans deux cas d'hémochromatose sur trois, précoces et révélatrices une fois sur trois. C'est assez dire l'importance d'y prêter attention et de demander au moindre doute un dosage des paramètres sériques du fer (en particulier du coefficient de saturation de la transferrine [CST]).

DOULEURS articulaires, découverte radiologique d'arthropathies destructrices ou d'ostéoporose sont les trois circonstances qui doivent amener le médecin généraliste à penser à l'hémochromatose génétique.

Douleurs obscures

Ce sont des manifestations articulaires variées, quelle que soit leur expression clinique, qu'elles touchent une ou plusieurs articulations, qu'elles soient de topographie périphérique ou axiale, d'horaire « mécanique ou inflammatoire », d'évolution aiguë ou chronique.

Devant une arthrite aiguë, évocatrice d'une origine microcristalline, il faut penser à une crise de goutte, mais aussi à une arthropathie hémochromatosique, comme devant une douleur rachidienne aiguë fébrile. En cas de polyarthropathie chronique, avec déformations des deuxième et troisième métacarpophalangiennes, on ne doit pas poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde sans évoquer en même temps l'hémochromatose génétique. Même réflexe devant une arthropathie mécanique dégénérative de la hanche et du genou. Enfin, il faut



D.R.



D.R.

*Tuméfaction des
deuxième et troisième
métacarpo-
phalangiennes.*

penser particulièrement au rhumatisme de l'hémochromatose lorsque la polyarthropathie touche des articulations classiquement respectées dans l'arthrose : les métacarpo-phalangiennes, les poignets, les coudes et les épaules.

L'efficacité des saignées est relativement faible sur les manifestations articulaires, surtout s'il existe une atteinte avec des remaniements articulaires (arthropathie sous-chondrale). Les saignées n'empêchent pas toujours une progression des lésions au niveau des articulations atteintes.

Epiphyses à double contour

Ce sont des anomalies radiologiques, en particulier des images de chondrocalcinose articulaire, d'arthropathie sous-chondrale ou encore d'arthropathie destructrice.

La chondrocalcinose articulaire est évoquée lorsqu'il existe sur les radiographies des dépôts calciques doublant le contour des épiphyses d'une articulation, siégeant dans les fibrocartilages (ménisques, ligaments triangulaires du carpe, symphyse pubienne, annulus) et s'étendant parfois à la périphérie des articulations.

Les arthropathies sous-chondrales ressemblent aux lésions de l'arthrose : pincement de l'interligne articulaire ou du disque intervertébral, condensation osseuse sous-chondrale, géodes, ostéophytes et ostéochondromatose secondaire. Ces lésions doivent attirer l'attention lorsqu'elles siègent sur des articulations habituellement peu touchées par l'arthrose : les poignets, la radio-carpienne, la radio-cubitale inférieure, la scapho-trapézienne, les



Chondrocalcinose des genoux.



Chondrocalcinose des genoux.



Arthropathie sous-chondrale des métacarpo-phalangiennes.

> MESSAGES CLES

- ▶ Prévalence de 1 à 4 pour mille. Sans le savoir vous avez peut-être une hémochromatose dans votre clientèle.
- ▶ L'hémochromatose est latente jusqu'à l'âge de 15 ans. On peut alors la détecter par un dosage de fer et une mesure du coefficient de saturation de la transferrine (CST). La ferritinémie s'élève un peu plus tard. Les signes cliniques ne sont pas caractéristiques et apparaissent le plus souvent après la quarantaine.
- ▶ Un réflexe simple (dosage de fer et mesure du CST) lors d'une consultation peut conduire au diagnostic à un stade où le traitement par saignées prévient toutes les complications.
- ▶ Il ne faut manquer aucune occasion de prescrire un bilan martial (fer, CST, ferritinémie) devant une asthénie, des arthralgies, une diminution de tolérance aux glucides, une hypertransaminémie persistante inexpliquée. Lors d'une grossesse ce bilan peut être utile (une prescription de fer à l'aveugle peut aggraver une hémochromatose méconnue).
- ▶ Tout signe clinique découvert à la faveur d'un examen général doit faire rechercher le diagnostic : mélanodermie, hépatomégalie, diabète, troubles endocriniens (attention aux troubles ovulatoires et aux aménorrhées), problèmes cardiaques.
- ▶ Les complications cliniques ne sont pas réversibles excepté l'asthénie, l'hépatomégalie et la cardiopathie. En présence d'une cirrhose, le risque de cancer du foie impose un suivi régulier.
- ▶ Un traitement par saignées bien conduit doit effondrer les réserves en fer le plus rapidement possible puis les maintenir au niveau le plus bas (l'efficacité se juge sur la ferritine).
- ▶ Le test génétique HFE a une place précise dans la démarche diagnostique. Il permet de réduire les indications de la biopsie hépatique à visée diagnostique.

métacarpo-phalangiennes, les épaules et les coudes. Les géodes sont évocatrices lorsqu'elles sont petites, nombreuses, parallèles à la surface articulaire et en zone sous-chondrale.

Dans l'hémochromatose génétique, les arthropathies sous-chondrales sont plus fréquentes que la chondrocalcinose. Les ar-

thropathies destructrices, quelles qu'elles soient, peuvent être liées à une hémochromatose.

En pratique, devant toute manifestation articulaire, il faut :

— faire un dosage des paramètres sériques du fer (le coefficient de saturation de la transferrine [CST] est l'examen clé) ;

— faire des radiographies systématiques des poignets et des mains, du bassin et des genoux, permettant de reconnaître la quasi-totalité des rhumatismes à cristaux de pyrophosphate de calcium dihydratés, mode de révélation du rhumatisme de l'hémochromatose ;

— faire une analyse du liquide synovial lors d'un épanchement articulaire, à la recherche de cristaux de pyrophosphate de calcium.

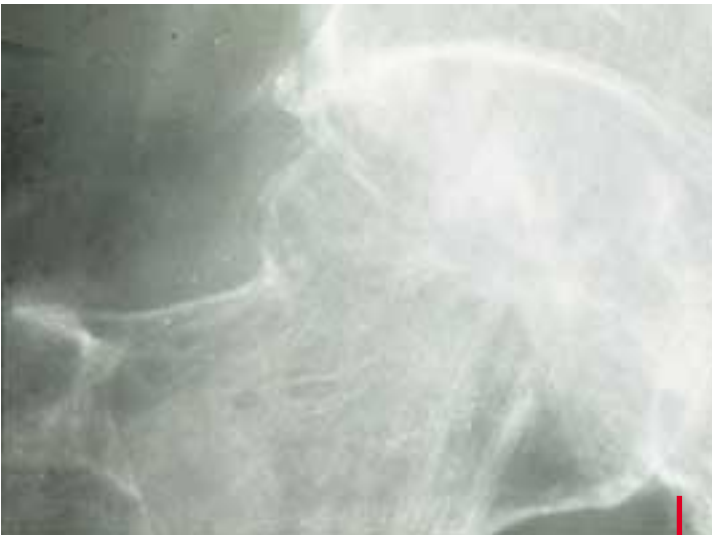
Os transparents

La découverte d'une ostéoporose doit faire penser à l'hémochromatose génétique, les dosages des paramètres sériques du fer faisant dès lors partie du bilan de toute ostéoporose.

L'ostéoporose est objectivée par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis et du col fémoral par absorptiométrie à rayons X (DEXA : Double Energy X Ray Absorptiometry). Une étude récente [3] a montré, en utilisant la mesure de la DMO par DEXA, que 74,2 % des sujets atteints d'hémochromatose présentaient une ostéopénie et 29 % (32 % chez l'homme, dans une étude personnelle) une ostéoporose (définie par un T score inférieur à - 2,5 DS). Il est sûr que la prévalence de l'ostéoporose dans l'hémochromatose est mieux appréciée chez l'homme car le facteur de la carence estrogénique n'intervient pas.

La prévalence des fractures rachidiennes est estimée entre 15 et 18 % dans la littérature. Dans notre population de sujets recrutés par le centre de dépistage, elle est rare (2 %).

Cette ostéoporose peut être suspectée devant la découverte d'une hypertransparence osseuse



**Chondrocalcinose
du poignet
(qui en fait serait
rare).**

**Chondrocalcinose
fémorale.**

sur des radiographies, que celles-ci aient été demandées à l'occasion d'une douleur articulaire ou d'une fracture, ou qu'il s'agisse d'un examen radiologique pour une autre pathologie (urographie intraveineuse, artériographie, etc.)

Les mécanismes invoqués pour expliquer l'ostéoporose, en dehors de l'hypogonadisme, sont la surcharge en fer et l'hépatopathie (en particulier au stade de cirrhose).

Le traitement de l'ostéoporose fait appel aux mesures préventives habituelles (exercices, sup-

plémentation en calcium et vitamine D, suppression du tabac et de l'alcool), parfois aux bisphosphonates.

Devant toute manifestation articulaire inexpliquée, comme devant toute ostéoporose, il faut penser à demander un dosage des paramètres sériques du fer. A l'inverse, tout patient chez qui on a posé le diagnostic d'hémochromatose génétique relève, bien sûr, d'un bilan de l'état articulaire et de l'état osseux.

Il faut y penser « avant la cirrhose », si l'on veut améliorer le pronostic [4]. ■

Références

- [1] Brissot P, Moiran R, Guyader D, Loréal O, Turlin B, Deugnier Y., « Haemochromatosis After the Gene Discovery : Revisiting the Diagnostic Strategy », *J. Hepatol.*, 1998 ; 28, suppl. 1 : 14-18.
- [2] Pawlotsky Y., Le Dantec Ph., Moiran R., Guggenbuhl P, Jouanolle A.M., Catheline M., Meadeb J., Brissot P, Deugnier Y., Chalès G., « Elevated Parathyroid Hormone 44-68 and Osteo Articular Changes in Patients with Genetic Haemochromatosis », *Arthritis Rheum.*, 1999 ; 42 : 799-806.
- [3] Sinigaglia L., Fargion S., Fracanzani A.L., Binelli L., Battafaro N., Varenna M., Piperno A., Firolli G., « Bone and Joint Involvement in Genetic Haemochromatosis : Role of Cirrhosis and Iron Overload », *J. Rheumatol.*, 1997 ; 24 : 1809-1813.
- [4] Noiry J.P., « Dossier l'hémochromatose », *Rev. Prescrire*, 2000 ; 20 : 210-217.

L'ENDOCRINOLOGIE DE L'HÉMOCHROMATOSE

Trop de fer, trop de sucre !

Dr Jean-Yves Poirier (Hôpital Sud, Rennes [35])

En médecine, affirmer qu'un train peut en cacher un autre relève du lieu commun. Cela se vérifie pourtant avec le diabète et l'hémochromatose : le diabète est même d'autant plus fréquent et sévère que l'hémochromatose est ancienne. En cas de surcharge en fer importante chez un homme, on s'avisera aussi de doser la testostérone.

LES atteintes endocriniennes secondaires à l'hémochromatose (impuissance, diminution de la libido, aménorrhée) sont devenues très rares grâce au dépistage plus précoce de la maladie. Elles s'observent en effet dans des formes sévères et sont alors rarement au premier plan du tableau clinique : même si le motif de la consultation est un symptôme endocrinien, l'examen clinique systématique montre toujours d'autres signes évocateurs d'une surcharge en fer déjà importante.

Hémochromatose : penser au diabète

Devant une hémochromatose, il faut systématiquement chercher un diabète. **Le dépistage et le traitement précoces de l'hémochromatose permettent d'éviter une insulinothérapie.** Le rôle diabéto-gène de l'excès de fer est clairement établi dans l'hémochromatose comme toutes les surcharges en fer. L'hyperglycémie résulte de deux mécanismes plus ou moins associés : un déficit de la sécrétion d'insuline et une insulino-résistance, notamment hépatique, sous l'effet de l'accumulation de fer dans les cellules bêta pancréatiques et les hépatocytes.

Plusieurs arguments démontrent une étroite relation entre l'importan-

tance (donc l'ancienneté) de la surcharge en fer et les perturbations du métabolisme glucidique :

- la fréquence et la sévérité de l'hyperglycémie diminuent lorsque l'hémochromatose est dépistée sur des signes cliniques mineurs ou dans le cadre d'enquêtes familiales et traitée précocement ; par exemple, une étude réalisée en Bretagne a permis de constater que 53 % des patients hémochromatosiques diagnostiqués entre 1958 et 1975 étaient diabétiques, alors qu'ils n'étaient plus que 34,5 % à l'être quand ils avaient été dépistés à partir de 1975 ; grâce à une politique active de dépistage de l'hémochromatose, les seconds présentaient une surcharge en fer deux fois moindre ; de plus, la fréquence des diabètes insulino-dépendants était passée de 25 à 12,5 % ;

- l'insulinosécrétion semble être préservée dans les formes mineures, sans cirrhose, tandis que la fréquence du diabète est plus importante chez les patients dont l'hémochromatose est compliquée de cirrhose.

La recherche du diabète est systématique lors du bilan initial d'une hémochromatose. Dans ce domaine, les critères diagnostiques et la classification sont tels qu'ils ont été récemment révisés :

- la glycémie est normale quand elle est inférieure à 1,09 gramme par litre ;

- une hyperglycémie mesurée à jeun entre 1,1 et 1,25 gramme par litre n'est pas un diabète ;

- on parle de diabète si plusieurs glycémies à jeun sont supérieures ou égales à 1,26 grammes par litre.

Ces nouveaux critères, qui font l'objet d'un consensus encore fragile, ont été proposés pour plusieurs raisons, mais en particulier avec l'objectif de limiter le recours à l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Toutefois, en raison de la fréquence des perturbations du métabolisme glucidique, il semble nécessaire de réaliser une HGPO chez le patient hémochromatosique dont la glycémie à jeun est inférieure à 1,26 gramme par litre. Cette règle permet de dépister des anomalies mineures qui nécessiteront une information diététique et une surveillance.

Diabète : penser à l'hémochromatose

Inversement, il faut penser à l'hémochromatose chez un diabétique que l'on vient de dépister. Dans l'éventualité où le diabète est secondaire à la surcharge en fer, d'autres signes cliniques sont déjà présents dans la grande majorité des cas (mélanodermie, hépatomégalie, arthropathies...). Le diagnostic sera aisément confirmé devant les signes biologiques classiques témoignant de la surcharge en fer.

Beaucoup plus fréquentes chez le diabétique, sont les augmentations de la ferritine indépendantes d'une authentique hémochromatose génétique. Ces hyperferritinémies sont modérées (leur taux est souvent inférieur à 600 µg par litre) ; surtout, elles ne s'accompagnent jamais d'une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine. Elles s'intègrent le plus souvent dans un syndrome très stéréotypé associant : obésité, hyperlipémie, hépatomégalie hyperéchogène, hyperglycémie chronique, perturbations du bilan biologique à type de cytolysse ou de cholestase modérées. C'est un tableau de stéatose hépatique qui répond souvent, mais pas toujours, à une prise en charge nutritionnelle et à un équilibre strict du diabète. Certains auteurs ont rapporté une fréquence accrue des mutations C282Y et/ou H63D à l'état hétérozygote chez ces patients, mais cette notion est encore discutée.

Un diabète comme un autre

La prise en charge du diabète de l'hémochromatose ne se distingue en rien de celle du diabète commun. Elle dépend de la sévérité de l'hyperglycémie, de l'état hépatique, fait appel au respect de règles diététiques, à la prescription de sulfamides hypoglycémisants ou de biguanides, d'inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

L'insulinothérapie est souvent nécessaire dans les formes évoluées, d'autant que celles-ci se compliquent fréquemment d'une cirrhose qui contre-indique les traitements oraux ou en limite l'efficacité. C'est dans ces formes très évoluées que les difficultés d'équilibration du diabète sont les plus importantes, justifiant parfois l'application de schémas multi-injections avec des résultats souvent insuffisants.

Il est classique de dire que l'HbA1c n'est pas un paramètre biologique fiable pour évaluer la qualité de l'équilibre du diabète au cours du traitement dépletif d'attaque, en raison des modifications de la durée de vie des hématies que celui-ci induit.

Les complications dégénératives du diabète de l'hémochromatose doivent faire l'objet de la surveillance habituelle de tout diabète, telle qu'elle a été récemment définie par l'Anaes.

Les gonades, mais pas les surrénales

Les autres atteintes endocriniennes doivent, elles aussi, être recherchées dès le diagnostic d'hémochromatose posé.

L'hypogonadisme hypogonadotrophique est la seule pathologie endocrinienne bien documentée. Sa fréquence est estimée entre 30 et 42 %. Son expression clinique ne présente aucune particularité (impuissance, diminution de la libido, diminution des caractères sexuels secondaires, atrophie testiculaire chez l'homme) et son diagnostic est aisément confirmé par la diminution du taux de la testostéronémie, alors que les gonadotrophines FSH et LH sont normales ou basses, peu stimulables par le LH-RH (= GnRH).

Même en l'absence de signes fonctionnels — ceux-ci n'étant pas toujours bien rapportés, notamment chez l'homme —, le dosage de la testostérone doit être réalisé dans les surcharges en fer importantes. Chez la femme, l'hypogonadisme semble être beaucoup plus rare, responsable d'une aménorrhée qui contribuera indirectement à accélérer la surcharge en fer. La restauration d'une fonction gonadotrope physiologique a été rapportée après traitement de la surcharge en fer, notamment chez le sujet jeune, mais

cette éventualité semble rare. Un traitement androgénique substitutif doit être discuté, dans la mesure où l'on n'est pas certain de son innocuité vis-à-vis du risque de cancer du foie sur ce terrain d'hémochromatose compliqué de cirrhose.

D'autres pathologies hormonales ont été décrites, mais elles sont plus rares et surtout plus ou moins bien documentées : hypogonadisme hypogonadotrophique (augmentation de FSH et/ou LH), hypothyroïdie périphérique (TSH élevée), hypoparathyroïdie, insuffisance en hormone de croissance (GH), insuffisance de la réponse de la prolactine au TRH. L'insuffisance surrénalienne a été longtemps considérée comme une manifestation endocrinienne habituelle des hémochromatoses sévères, mais cette relation est exclue depuis que des dosages hormonaux fiables et des tests dynamiques spécifiques ont été utilisés pour évaluer l'axe hypophyso-surrénalien.

Il faut d'ailleurs souligner le contraste entre la rareté des manifestations endocriniennes cliniques ou biologiques et la grande fréquence des surcharges en fer rapportées dans les études autopsiques au niveau de la thyroïde, des parathyroïdes et des corticosurrénales. ■

Références

Yaouanq J., « Diabète et hémochromatose : une revue », *Rev. franç. endocrinol. clin.*, 1996 ; 37 : 227-237.

Walsh C.H., Wright A.D., Williams J.W., Holder G., « A Study of Pituitary Function in Patients with Idiopathic Haemochromatosis », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976 ; 43 : 866-872.

Simon M., Hespel J.P., Brissot P., Fauchet R., Edan G., Le Reun M., Le Mignon L., Genetet B., Bourel M., « Les hémochromatoses », *Ann. med. interne*, 1981 ; 132 : 413-433.

Simon M., Le Mignon L., Edan G., Le Reun M., Hespel J.P., « Diabète "d'autres types" : pancréatites chroniques et hémochromatose », in *Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Flammarion, Paris, 1984 : 85-114.