

L'HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE OU GÉNÉTIQUE (maladie par surcharge en fer)

DEFINITION : L'hémochromatose héréditaire (HH) est une maladie génétique due à une surcharge en fer du foie, pancréas, cœur, glandes endocrines, articulations et peau.

Première maladie génétique en France, elle atteint 1 Français sur 200, soit 320 000 patients en France, 2 200 000 en Europe, 2 000 000 aux USA. La mutation génétique responsable est la mutation du gène HFE en C282Y homozygote (90 %), et C282Y/H63D (5 %). Cet article est surtout consacré à l'HH liée au gène HFE.

MECANISME DE LA SURCHARGE EN FER : Ces mutations de HFE provoquent une disparition de l'hepcidine (hormone du fer) synthétisée par le foie.

Un sujet normal possède 4 g de fer (poids d'un clou), répartis entre l'hémoglobine des globules rouges (20 %), la myoglobine des muscles (20 %), les macrophages (10 %) la ferritine et l'hémosidérine contenue dans le foie, la moelle osseuse (fig. 1). Chez un sujet normal, tous les jours, 20 mg de fer sont apportés par l'alimentation, seuls 1 à 2 mg sont absorbés grâce à l'hepcidine, le reste est rejeté dans le tube digestif, la sueur, l'urine. Ce fer absorbé est transporté par la transferrine, chargée à 30% jusqu'à la moelle osseuse et les macrophages.

Chez les patients atteints d'HH, l'absence d'hepcidine due à la mutation génétique, fait que 5 à 8 mg sont absorbés tous les jours. La transferrine transporte donc une plus grande quantité de fer (80 à 100%), elle est saturée à 80-100%. Le fer s'accumule tous les jours un peu plus dans tous les organes. De ce fait, le taux de ferritine (qui représente le stock de fer) augmente et passe de 300 ng/ml à 1 000 ng/ml, puis 3 000, 5 000... avec l'âge, ce qui correspond à une surcharge en fer de 10 à 40 g. En effet, contrairement aux autres métalloïdes, il n'y a pas de régulation du métabolisme du fer d'où la maladie. Le fer non transporté par la transferrine (fer libre) est toxique et provoque des réactions d'oxydoréduction, avec destruction cellulaire qui finissent par altérer le fonctionnement des organes.

Figure 1 MÉTABOLISME NORMAL DU FER (REGULÉ PAR L'HEPCIDINE)
Se fait en circuit fermé : les entrées sont égales aux sorties

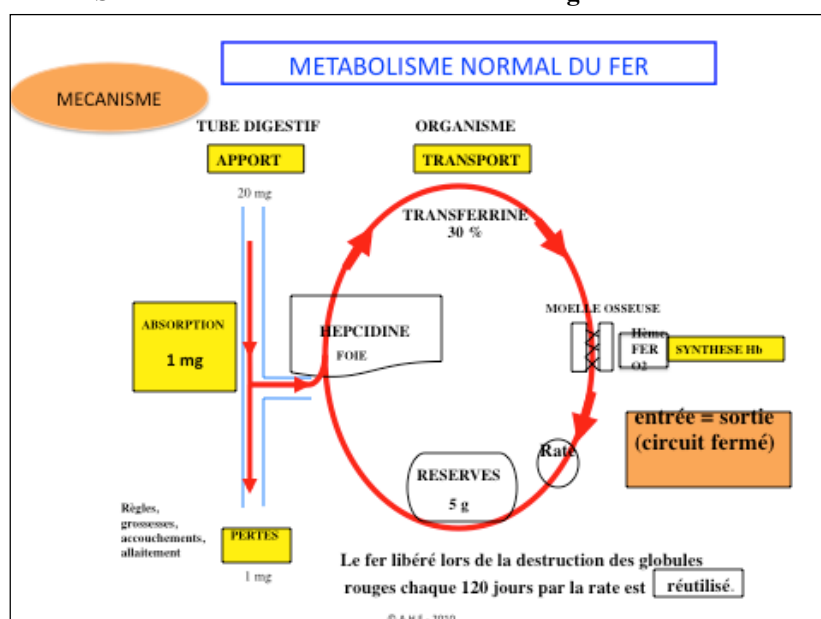
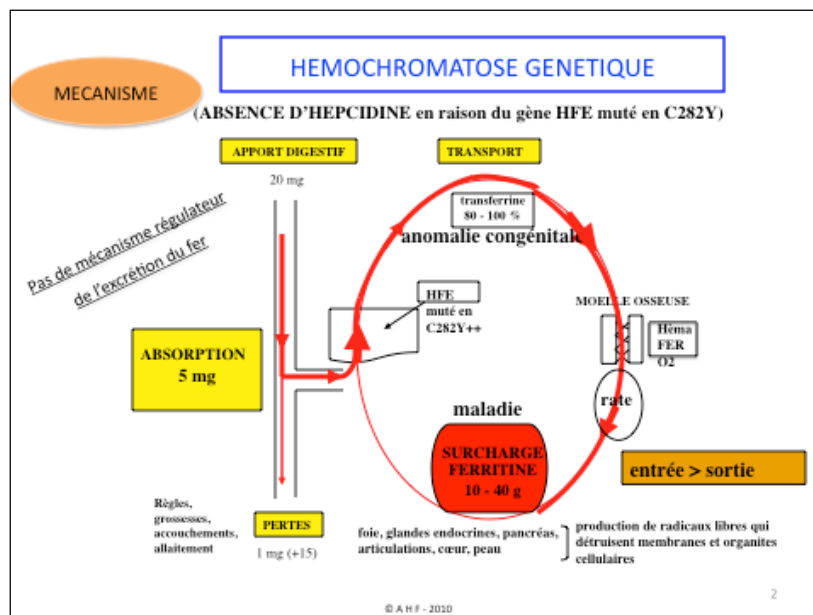


Figure 2 HÉMOCHROMATOSE (plus d'hepcidine par anomalie du gène HFE)
Les entrées sont supérieures aux sorties



DIAGNOSTIC DE L'HH : Il est évident que les signes cliniques seront d'autant plus graves que le patient sera plus âgé, c'est-à-dire qu'il aura accumulé 30-40 g de fer. Inversement, à 20-35 ans la surcharge en fer étant de 7 à 8 g le pronostic est moins grave, la maladie est bénigne. En conséquence :

1. LE DIAGNOSTIC DE L'HH DOIT ETRE FAIT A 20-35 ANS CHEZ « UN SUJET TROP JEUNE POUR AVOIR » :

- De la fatigue permanente ou à l'emporte-pièce, inexplicable ;
 - Des douleurs articulaires surtout des 2^e et 3^e doigts (poignée de main douloureuse) ;
 - Des troubles sexuels (de l'érection, de la libido, aménorrhée) ;
 - Une gêne cardio-respiratoire au moindre effort ;
 - Une hypertransaminasémie ou une hyperglycémie intermittentes.
- **Dans les antécédents familiaux**, il faut rechercher un diabète, des douleurs rhumatismales, un décès précoce, un cancer du foie...
 - **Trois tests biologiques** doivent être demandés : la saturation de la transferrine, la ferritinémie, le gène HFE si ces deux premiers sont anormaux.

La saturation de la transferrine (N : 45 %) à 60, 80 et même 100% de fer est le super signe diagnostique à condition que l'analyse soit faite à jeun et renouvelée.

La ferritinémie (N : 300 µg/l) élevée (> 1 000 µg/l) en fonction de la surcharge en fer.

En fait, la certitude diagnostic d' HH est la découverte des mutations du gène HFE (C282Y, homozygote ou C282Y/H63D hétérozygote).

Le diagnostic établi, un bilan général est obligatoire.

Il comprend :

- 1) L'IRM pour apprécier la surcharge en fer du foie, toujours supérieure à 36 $\mu\text{mol/g}$.
- 2) La recherche d'un diabète sucré (glycémie).
- 3) La recherche de lésions osseuses (démérialisation, lésions articulaires) par radiographie.
- 4) La recherche de lésions cardiaques (ECG, échocardiographie ou IRM).
- 5) Le dosage de la testostérone.

2. **MAIS LE DIAGNOSTIC D'HH EST FAIT EN GENERAL A 50-70 ANS,** c'est-à-dire à la phase de complications parfois irréversibles.
 - La fatigue est devenue permanente, intense, d'où arrêt de l'activité professionnelle, invalidité et état dépressif.
 - Les lésions ostéo-articulaires sont graves chez 2/3 des patients, très douloureuses, mimant une polyarthrite rhumatoïde ou une pseudo-goutte. A la radiologie, on peut distinguer des aspects de chondrocalcinose, de déminéralisation osseuse. L'ostéoporose s'accroît avec la ménopause précoce.
 - L'atteinte hépatique est fréquente chez 70% des malades. Les transaminases peuvent être modérément élevées (2 fois la normale). Le diagnostic de cirrhose doit être envisagé lorsque la ferritine est supérieure à 1 000 ng/ml, les plaquettes inférieures à 100 000. L'alcoolisme, surajouté, multiplie par 9 la fréquence de la cirrhose. L'hépatocarcinome survient dans 10% des cas sur cirrhose. Une surveillance tous les 6 mois par l'alpha-foeto-protéine et l'échographie hépatique est recommandée par la HAS.
 - Le diabète sucré survient chez 40 à 60% souvent insulino-nécessitant. La destruction des cellules β du pancréas par le fer, diminue la sécrétion d'insuline de façon irréversible. L'insulino-résistance due à la cirrhose hépatique aggrave encore le diabète.
 - L'atteinte cardiaque s'observe chez 15% des malades. L'importance du dépôt de fer dans le myocarde conditionne les troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter), jusqu'à la cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque souvent mortelle.
 - La mélanodermie est présente chez 90% des malades. L'hyperpigmentation gris verdâtre est due à la stimulation de la mélanogenèse dans la couche basale de l'épiderme par l'hémosidérine. Il existe des déformations des ongles, une diminution de la pilosité, une finesse de la peau et des signes cutanés d'insuffisance hépatique (angiomes).
 - Parmi les autres désordres endocriniens, l'accumulation de fer dans l'antéhypophyse diminue la sécrétion de FSH et LH avec comme conséquence un hypogonadisme. Chez l'homme, l'impuissance sexuelle et l'atrophie testiculaire s'associent à une diminution de la testostérone. Chez la femme, le déficit hormonal peut provoquer une ménopause précoce vers l'âge de 40 ans.

LE TRAITEMENT: il est fondé sur les saignées. Appliqué depuis 1947, il est simple, efficace, bien toléré, peu coûteux. Il comporte deux phases :

1) Le traitement d'attaque pour éliminer la surcharge en fer.

Il consiste en saignées hebdomadaires de 400 à 500 ml en fonction du taux de ferritine. La soustraction des globules rouges, riches en fer, est de 200 à 250 mg et oblige l'organisme à puiser dans les réserves de fer pour former de nouveaux érythrocytes. La tolérance clinique est souvent excellente. L'efficacité du traitement est évaluée par la surveillance de la ferritinémie et la tolérance biologique par le taux d'hémoglobine qui doit rester supérieur à 11 g/dl. L'objectif est d'obtenir une ferritinémie à 100 ng/ml.

2) Le traitement d'entretien pour éviter la ré-accumulation du fer.

Le traitement par saignées doit être poursuivi pour maintenir la ferritinémie aux environs de 100 ng/ml. L'efficacité est d'autant plus spectaculaire que le traitement est précoce (30-35 ans). L'asthénie, la mélanodermie, les troubles cardiaques peuvent s'atténuer. En revanche, les douleurs articulaires et le diabète disparaissent plus difficilement lorsqu'ils sont installés.

Les chélateurs du fer ne sont utilisés que dans les rares cas de contre-indications aux saignées (anémie, mauvais état veineux). Il s'agit de traitements astreignants, lourds et coûteux, dont les effets secondaires ne sont pas négligeables.

L'érythro-aphérèse, permet de prélever les globules rouges et d'éliminer le fer qu'ils contiennent. Ainsi, de 500 à 1 000 mg de fer peuvent être éliminés à chaque séance. Ce traitement nécessite un appareillage (un séparateur de cellules), il est remboursé par la Sécurité Sociale.

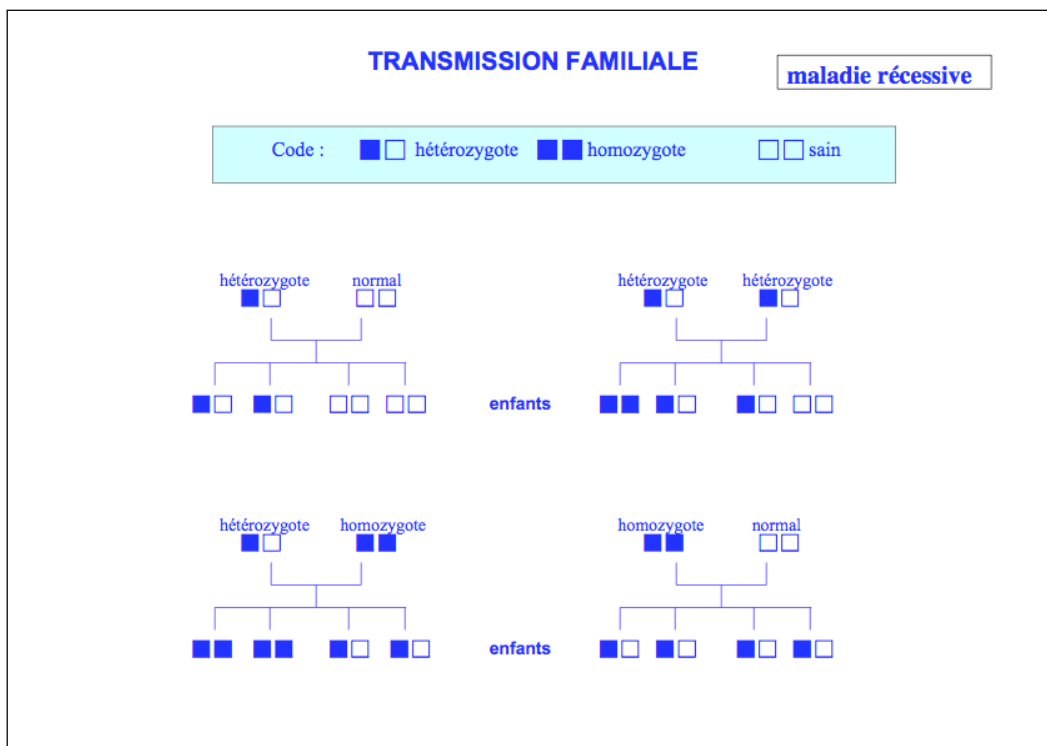
La découverte de l'hepcidine, peptide impliqué dans la régulation de l'absorption digestive du fer, constitue un espoir thérapeutique. L'Exjade® n'a pas l'autorisation de mise sur le marché.

Au stade de cirrhose décompensée, avec hépatocarcinome, la transplantation hépatique est le seul traitement effectif de l'HH après avoir tenté le traitement par cryocoagulation, radio-fréquence, embolisation.

Il n'y a aucun régime alimentaire à suivre. Il faut éviter de prendre du fer ou de la vitamine C sous forme pharmaceutique. Il est recommandé de boire du thé.

TRANSMISSION DE L'HH

Il s'agit d'une maladie récessive, c'est-à-dire qu'il faut 2 gènes atteints (elle peut sauter une génération), autosomique, c'est-à-dire porté par des chromosomes non sexuels.



DEPISTAGE : La méconnaissance de cette maladie, sa gravité avec l'âge, nécessite un dépistage. Il y a trois possibilités :

- (1) Dépistage néonatal (non accepté par la Sécurité Sociale) réservé à 5 maladie (tableau 1) beaucoup plus rares mais nécessitant un traitement d'urgence ;
- (2) Dépistage familial (accepté par la Sécurité Sociale). La découverte d'un cas d'HH (proband) doit déclencher une enquête familiale chez ses frères, sœurs, enfants majeurs, parents. L'enjeu est motivant car ce sont souvent des sujets jeunes qui n'ont souvent aucune manifestation clinique. Un diagnostic précoce donnerait une espérance de vie normale. Certaines règles d'éthiques sont imposées : le malade doit signer la recherche demandée par le médecin, seul le médecin recevra le résultat du test. Il ne peut avertir que le patient. Seul le patient peut avertir sa famille. Chez les ascendants, il vaut mieux prescrire un taux de saturation et de ferritine car les manifestations sont déjà présentes. Chez les frères, sœurs, le test génétique est fait d'emblée avec les deux autres tests car on peut être porteur du gène sans avoir d'hyperferritinémie. Des difficultés peuvent apparaître : mésentente familiale, problème de filiation, danger de porter à la connaissance des employeurs, ou assurances, banques, inquiétude pour la transmission aux petits-enfants. Dans ces cas faire

le test au conjoint. Si négatif, les enfants seront hétérozygotes et n'auront pas la maladie ; si positif, les surveiller et à l'âge de 20-25 ans (saturation de la transferrine et ferritinémie).

(3) Le dépistage systématique (non accepté par la Sécurité Sociale). En fait ce qui reste à faire car le nombre de patients méconnus reste très élevé. Il faudrait, au cours d'une consultation médicale :

- A 20-35 ans demander à son médecin de faire la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine (remboursé par la Sécurité Sociale) ; Le gène serait recherché en cas d'anomalie de ces examens.
- A 40-70 ans (en particulier hospitalisés) atteints de diabète, dépressifs, cardiaques, rhumatisants car on sait que 2 % d'entre eux sont des patients hémochromatosiques « égarés » dans ces spécialités, demander les mêmes examens.

CONCLUSION

L'hémochromatose héréditaire ou génétique est une maladie grave dont le diagnostic précoce et le traitement par saignées permettent d'éviter l'évolution vers des complications irréversibles. Une meilleure connaissance des premiers signes d'appel ou mieux, la réalisation systématique d'un coefficient de saturation de la transferrine chez tous les sujets jeunes, à 20-35 ans, permettrait un diagnostic précoce, une espérance de vie normale et des économies financières importantes.

Pr Henri MICHEL

ASSOCIATION HEMOCHROMATOSE FRANCE

BP 57118 – 30912 NIMES CEDEX 2

Tél. : 04 66 64 52 22 – Fax : 04 66 62 93 87

Site Internet : www.hemochromatose.fr

E-mail : hemochromatose@orange.fr