

Un diagnostic précoce est indispensable.

Il est évident que le mécanisme de la surcharge en fer étant élucidé, les signes cliniques seront d'autant plus graves que le patient sera plus âgé, c'est-à-dire qu'il aura accumulé de grandes quantités de fer (30-40 g par exemple). Il faut donc faire un diagnostic précoce à l'âge de 25-35 ans et non à 50-70 ans comme cela se voit, lorsque le fer aura détruit les organes.

Le diagnostic de l'HH doit être fait à 25-35 ans chez un sujet trop jeune pour avoir :

De la fatigue permanente ou à l'emporte-pièce

Des douleurs articulaires surtout des 2e et 3e doigts (poignée de main douloureuse)

Des troubles sexuels (de l'érection, de la libido, aménorrhée)

Des troubles cardio-respiratoires au moindre effort

Une hypertransaminasémie ou une hyperglycémie

Il faut demander trois tests biologiques :

La saturation de la transferrine (à jeun).

La ferritinémie (stock de fer).

Le gène HFE si ces deux premiers tests sont anormaux.

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

La ferritinémie est en général très élevée en fonction de la surcharge en fer (sauf chez la jeune femme réglée ou chez certains donneurs de sang réguliers). Il faut éliminer un état inflammatoire, des cancers, les cirrhoses, le syndrome polymétabolique...

Le fer sérique a peu d'intérêt car son dosage est peu sensible et variable dans la journée.

En fait, la certitude diagnostic est la découverte des mutations du gène HFE (C282Y, H63D).

Le diagnostic établi, un bilan général est souhaitable, même à 25-35 ans.□

Il comprend □ :□

L'IRM pour apprécier la surcharge en fer du foie. La ponction biopsie du foie est abandonnée sauf s'il s'agit de cirrhose.

La recherche d'un diabète sucré.

La recherche de lésions osseuses.

La recherche de lésions cardiaques.

Malheureusement le diagnostic d'HH est fait à 50-70 ans, c'est-à-dire à la phase de complications souvent irréversibles.

La fatigue est devenue permanente, intense, obligeant à l'arrêt de l'activité professionnelle, à l'invalidité et à l'état dépressif.

Les lésions ostéo-articulaires sont graves chez 2/3 des patients, très douloureuses, mimant une polyarthrite rhumatoïde avec des accès de synovite, ou de pseudo-goutte. A la radiologie, on peut distinguer des aspects d'arthropathie sous-chondrale, de chondrocalcinose, de déminéralisation osseuse. L'ostéoporose s'accroît en raison de la ménopause précoce.

L'atteinte hépatique est fréquente chez 95% des malades. Les transaminases peuvent être normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la normale). Le diagnostic de cirrhose doit être envisagé lorsque la ferritine est supérieure à 1000 ng/ml, les plaquettes inférieures à $200 \times 10^9/l$ et les aspartate amino-transférases (ASAT) supérieures à 50 UI/l. L'alcoolisme, parfois 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.

Le diabète sucré survient chez 40 à 60% des HH. Il est 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 manifestations cliniques depuis les troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter ou fibrillation ventriculaire), jusqu'à la cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque. Une cardiomyopathie constrictive est parfois observée.

La mélanodermie à ce stade 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.

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.

Il faut savoir que l'hémochromatose HFE1 a une gravité variable (ou pénétrance), ce qui explique ses complications. Certains malades ont peu de complications (fatigue, douleurs articulaires), d'autres associent plusieurs complications graves, décrites ci-dessus. Les raisons de cette extrême variabilité sont liées à des facteurs environnementaux favorisant l'absorption du fer (tels que la vitamine C), des facteurs intercurrents (alcool, virus hépatotropes), des facteurs génétiques (autres gènes associés). La pénétrance est estimée entre 10 et 50% suivant les auteurs.

Diagnostic différentiel.

Il faut distinguer l'HH :

1. Des autres surcharges en fer héréditaires.

On en connaît de plus en plus mais heureusement ce sont des formes très rares (2 à 3

%) que nous ne ferons que citer. Elles sont dues aux gènes de l'hémojuvénine, de l'hémojuvénile (formes juvéniles), du gène TFR2, de la ferroportine (formes adultes).
2. Des surcharges en fer acquises.

Les maladies alcooliques du foie. La surcharge en fer a des causes multiples : déficit en transferrine, alcool, transfusions...

L'hépatite chronique C.

Le syndrome polymétabolique : s'associe à un surpoids, une HTA, un diabète avec gros foie stéatosique ou cirrhose. Les saignées normalisent l'hyperferritinémie. Maigrir et bouger sont obligatoires.

La porphyrie cutanée tardive caractérisée par des bulles cutanées hémorragiques. Il s'agit d'une anomalie de l'hémoglobine. Les saignées sont efficaces.

Les maladies du sang, soit anémies hémolytiques qui libèrent le fer par lyse des

globules rouges, soit une insuffisance de production de la moelle osseuse qui oblige à transfuser, d'où hyperferritinémie. L'exjade® est le médicament efficace.