

Item 242 : HÉMOCHROMATOSE

Objectifs pédagogiques terminaux :

- Diagnostiquer une hémochromatose
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

I. Définition

L'hémochromatose primitive ou héréditaire est une maladie génétique conduisant à une surcharge en fer. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans la population blanche. Sa prévalence est de 3 à 5 /1000 personnes mais la pénétrance de la mutation principale touchant le gène HFE (C282Y) est faible et variable.

Elle s'accompagne fréquemment d'une atteinte endocrinienne et notamment d'un diabète, liée à la cytotoxicité du fer stocké en excès. La morbidité de la mutation n'est pas réellement évaluée sur le plan épidémiologique mais les formes sévères peuvent conduire à une cirrhose et à une augmentation de la mortalité

L'hémochromatose primitive doit être distinguée des nombreuses autres causes de surcharge en fer (tableau 1).

II. Physiopathologie

A. Rappel sur le métabolisme du Fer

Du fait de sa capacité à échanger des électrons en situation d'aérobie, le fer est indispensable au fonctionnement cellulaire et notamment à la synthèse de l'ADN, à la respiration cellulaire et au transport de l'oxygène. L'excès de fer conduit, cependant, à des dommages tissulaires, en catalysant la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux libres susceptibles d'attaquer les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN.

Le stock normal de fer est de 35-45 mg/kg chez l'homme, un peu inférieur chez la femme en période d'activité génitale (environ 35 mg/kg). La majorité du fer est incorporé dans l'hémoglobine (60%), tandis que 10-15% sont retrouvés dans la myoglobine musculaire, et les

cytochromes (10%). Le fer circulant, lié à la transferrine ne représente qu'une faible proportion (1%). Le foie (1000 mg) et les macrophages du tissu réticulo-endothélial constituent les principaux sites de stockage du fer.

Dans les conditions physiologiques (Fig 1.A), 1-2 mg de fer est éliminé chaque jour par la transpiration et la desquamation des cellules cutanées et intestinales, ou chez la femme pendant les règles. Cette perte est compensée par l'apport alimentaire. L'absorption intestinale du fer s'effectue au niveau du duodénum. Le fer alimentaire, réduit à l'état ferreux, est capté au pôle apical de l'entérocyte puis internalisé grâce à DMT1 (divalent metal transporter 1). Il peut alors être stocké dans l'entérocyte sous forme de ferritine ou être relargué dans la circulation, au pôle baso-latéral grâce à la Ferroportine. Dans le sang, le fer circule lié à la transferrine. Le complexe est capté par les cellules utilisatrices, en particulier l'hépatocyte, grâce aux récepteurs de la transferrine (TRF1 et 2) et s'accumule dans les cellules sous forme de ferritine. Les macrophages récupèrent le fer ferrique des érythrocytes vieillissants et le refixent sur la transferrine pour une distribution aux tissus. Il n'y a pas de régulation de l'élimination du fer, c'est donc son absorption intestinale qui conditionne le stockage du fer dans l'organisme et explique qu'une dysrégulation de l'absorption puisse conduire à une surcharge en fer. L'expression des transporteurs (DMT1 et Ferroportine) dépend des stocks de fer intra cellulaire. L'hepcidine, peptide de 25 AA synthétisé par le foie, est l'hormone de régulation de l'absorption du fer. Elle agit sur la ferroportine pour inhiber le transport du fer, entraînant une diminution de son absorption et une augmentation de sa rétention dans les macrophages et les cellules de Kupfer. La synthèse de l'hepcidine diminue lorsque les besoins en fer augmentent.

Dans l'hémochromatose primitive :

- l'expression des transporteurs DMT1 et Ferroportine est augmentée de manière inappropriée, ce qui conduit à une absorption de fer supérieure aux pertes journalières et à son accumulation progressive dans l'organisme (figure 1.B).
- l'hepcidine est effondrée, d'où une majoration du transport en fer. Le mécanisme par lequel les protéines impliquées dans la survenue d'une hémochromatose régulent l'expression de l'hepcidine est mal connu. Le rôle important de l'hepcidine est souligné par le fait que, chez les souris transgéniques présentant une hémochromatose, une surexpression de l'hepcidine prévient la survenue de la surcharge en fer.

En cas d'inflammation, la synthèse de l'hepcidine est augmentée. De ce fait, dans les anémies inflammatoires, il existe une diminution de l'absorption du fer et une rétention élevée dans le système macrophagique.

B. Aspects génétiques

On sait depuis 1996, que la forme classique de l'hémochromatose primitive, représentant plus de 95% des cas, est liée au gène HFE (tableau 2). Il code pour une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I HLA3. Deux mutations ponctuelles C 282Y et H63D ont été identifiées. La mutation C282Y (Cys 282 Tyr) est la plus fortement associée à l'hémochromatose. En France, 90% des patients porteurs d'une hémochromatose sont homozygotes pour la mutation C282Y (hémochromatose de type 1). La transmission s'effectue sur un mode autosomique récessif mais la pénétrance est incomplète et l'expressivité variable. L'hétérozygotie simplex C282Y n'a pas d'expression clinique. La seconde mutation H63D du gène HFE (His 63 Asp) n'est impliquée qu'en cas d'association à la précédente chez des patients hétérozygotes composites C282Y/H63D. D'autres mutations touchant d'autres gènes ont également été identifiées ; elles sont exceptionnelles (tableau 2).

III. Manifestations cliniques

Le fer s'accumule progressivement dans le foie, le cœur et les tissus endocrines. Les premiers symptômes sont observés entre 40 et 50 ans chez l'homme. Chez la femme, l'accumulation du fer est retardée par les menstruations et la maladie ne devient généralement patente qu'après la ménopause. Les facteurs de variabilité de l'expression de la maladie sont outre le sexe, les facteurs génétiques qui conditionnent le degré de surcharge en fer et les facteurs d'environnement (rôle aggravant d'une hépatopathie préexistante ou d'un alcoolisme chronique associé). La pénétrance de la maladie étant incomplète, on estime que 20-25% des hommes et 40% des femmes porteurs d'une hémochromatose par mutation du gène HFE n'auront aucune expression phénotypique de la maladie. Le pourcentage de patients évoluant d'une phase pré clinique vers les phases cliniques de la maladie serait de l'ordre de 50%.

Dans sa forme historique, le tableau clinique de l'hémochromatose associe une mélanodermie diffuse, un diabète sucré, une hépatomégalie (" cirrhose bronzée avec diabète "), une cardiomyopathie, des arthralgies et d'autres endocrinopathies.

A l'heure actuelle, le diagnostic est le plus souvent effectué à l'heure actuelle à un stade plus précoce voire même à un stade pré-symptomatique et l'enjeu est alors de prévenir la survenue des complications. En effet, en l'absence de cirrhose ou de diabète, la maladie n'entraîne pas de réduction significative de l'espérance de vie. La fréquence respective des signes et symptômes présents au moment du diagnostic clinique est donnée dans le tableau 3.

L'association d'une asthénie inexpliquée, d'arthralgies et d'une élévation des aminotransférases (ALAT) est considérée comme évocatrice (règle des 3 A).

A. Atteinte hépatique :

Une élévation des enzymes hépatiques, prédominant sur les ALAT, et/ou une hépatomégalie sont observées chez 95% des patients symptomatiques. Les transaminases sont habituellement à 2 fois la limite supérieure de la normale. L'évolution vers une cirrhose et ses complications explique 90% des décès dus à l'hémochromatose. Les patients cirrhotiques, porteurs d'une hémochromatose, ont un risque de carcinome hépatocellulaire de 5% par an.

B. Atteinte cardiaque :

L'hémochromatose s'accompagne d'un risque de cardiopathie dilatée, de troubles du rythme, à type notamment de fibrillation auriculaire. La sévérité de l'atteinte myocardique n'est pas corrélée à celle des autres organes. L'atteinte cardiaque peut être responsable d'une mort subite.

C. Atteinte endocrinienne :

1. Diabète : L'hémochromatose peut-être responsable d'un diabète, retrouvé chez 25% des patients dans une étude prospective récente. La présence d'un diabète témoigne d'une surcharge ferrique importante et ces patients sont plus exposés au risque de cirrhose que les patients non diabétiques. Le mécanisme principal est une accumulation pancréatique du fer, conduisant à des phénomènes oxydatifs et favorisant la survenue d'une apoptose des cellules β des îlots de Langerhans. Il s'agit donc essentiellement d'un diabète lié à une insulino-pénie mais la surcharge en fer pourrait également être responsable d'une insulino-résistance. Il s'agit souvent d'un diabète instable difficile à traiter, devenant rapidement insulino-requérant et susceptible de complications micro et macro-angiopathiques. Une fois déclaré, le diabète évolue, en effet, pour son propre compte ; il n'y a pas de régression avec la déplétion martiale..

2. Hypogonadisme : c'est la cause la plus fréquente d'endocrinopathie au cours de l'hémochromatose, en dehors du diabète. L'hypogonadisme peut se révéler par une impuissance chez l'homme, une aménorrhée chez la femme, une perte de la libido ou une ostéoporose. Il s'agit d'une insuffisance gonadotrope, liée à une accumulation de fer dans l'hypophyse. Une atteinte gonadique primitive est possible mais exceptionnelle. Les saignées ne permettent pas d'obtenir une récupération.

3. Autres atteintes endocriniennes

La survenue d'une insuffisance thyroïdienne serait plus fréquente au cours de l'hémochromatose que dans la population générale du fait de la coexistence d'une accumulation thyroïdienne du fer, responsable d'une fibrose, et d'une atteinte auto-immunitaire

D. Atteinte articulaire :

L'arthropathie est fréquente, survenant chez 1/2 à 1/3 des patients. L'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les 2^{ème} et 3^{ème} métacarpophalangiennes, dont responsable d'une « poignée de main douloureuse ». Les interphalangiennes proximales, les poignets, les genoux, les chevilles, les épaules, les hanches peuvent aussi être affectés. Le mécanisme en est mal connu.

E. Atteinte cutanée :

La mélanodermie survient tardivement au cours de l'évolution, conduisant à une coloration grisâtre ou brune des téguments, parfois limitée aux zones découvertes (visage, cou, dos des mains, avant-bras, partie inférieure des jambes) et aux parties génitales. Elle est souvent visible sur la muqueuse buccale.

Il peut s'y associer une atrophie cutanée, une perte des cheveux et des ongles cassants.

F. Autres signes : fatigue, dépression, douleurs abdominales, perte de poids

IV. Diagnostic de l'hémochromatose

La découverte du gène a profondément modifié la stratégie diagnostique. Il faut cependant se rappeler que la mutation C282Y à l'état homozygote n'est pas suffisante pour produire la maladie.

On doit différencier deux situations :

- Suspicion d'hémochromatose devant des manifestations cliniques ou para cliniques.
- Dépistage familial chez un patient asymptomatique, apparenté au 1^{er} degré d'un sujet génétiquement atteint.

A. Suspicion d'hémochromatose

Le diagnostic est souvent évoqué devant :

- des manifestations cliniques peu spécifiques : asthénie, perte de poids, douleurs articulaires, douleurs abdominales, diminution de la libido, myocardiopathie atypique
- des manifestations biologiques : anomalie inexpliquées des transaminases, élévation des marqueurs sériques du fer, élévation des transaminases, hyperglycémie ou diabète de type 2
- des anomalies morphologiques: hépatomégalie, ostéoporose.

La stratégie diagnostique est schématisée sur la figure 2.

1. La première étape est d'affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer.

Il faut mesurer le **coefficient de saturation de la transferrine** (CS-Tf) qui constitue le marqueur le plus sensible et spécifique de la maladie. Pour un seuil fixé à 45 %, sa sensibilité pour dépister une hémochromatose primitive est de 81% chez l'homme et de 48% chez la femme et sa spécificité respectivement de 94% et 97%.

Le dosage de la **concentration plasmatique de la ferritine** permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme. Une valeur supérieure à 300 µg/l chez l'homme et à 200 µg/l chez la femme est en faveur d'une surcharge en fer mais de fausses augmentations sont observées au cours des pathologies inflammatoires. Par ailleurs, au cours de l'hémochromatose, la ferritinémie n'augmente que tardivement, lorsque survient la surcharge hépatique en fer. Son dosage permet d'apprécier le stade évolutif de la maladie. Le risque de cirrhose serait nul tant que la ferritinémie est inférieure à 1000 µg/l et que les transaminases sont normales.

a. Lorsque le CS-Tf est inférieur à 45%, l'hémochromatose primitive peut être éliminée. La constatation fréquente d'une ferritinémie élevée associée à un CS-Tf bas doit faire évoquer une autre cause de surcharge en fer (tableau 1) en particulier.

- l'hépatosidérose dysmétabolique (NASH: non alcoholic steatosis hepatitis) observée au cours des syndromes d'insulino-résistance associant une élévation des ALAT, des GGT et de la ferritinémie à un foie stéatosique à l'échographie. Il s'agit d'une cause fréquente de surcharge en fer susceptible d'évolution vers la fibrose hépatique, qui tire bénéfice de la prise en charge de l'insulinorésistance et éventuellement d'une déplétion martiale.
- l'acéruléoplasminémie héréditaire qui peut s'accompagner d'un diabète et d'une surcharge hépatique en fer avec des signes neurologiques (syndrome extrapyramidal, ataxie, démence)

qui n'existent pas dans l'hémochromatose. Il s'agit d'une affection rare liée à un déficit de l'activité ceruloplasmine ferroxidase. La ceruloplasminémie est indétectable.

- la surcharge hépatique en fer par mutation du gène de la ferroportine- 1. Il s'agit d'une maladie exceptionnelle, décrite récemment, de transmission dominante avec surcharge en fer macrophagique. La ferritine très élevée et le CS-Tf normal. La réponse au traitement par déplétion martiale est faible ou nulle (tableau 2).

b) Lorsque le CS-Tf est supérieur à 45% la suspicion d'hémochromatose primitive est forte. L'élévation de la ferritinémie renforce cette présomption.

2. La deuxième étape est de rechercher une mutation C282Y ou H63D du gène HFE.

a) Si le patient est homozygote C282Y +/+ ou hétérozygote composite C282Y/H63D : le diagnostic d'hémochromatose est acquis (HFE1). La ferritinémie permet d'estimer la surcharge ferrique et d'orienter la prise en charge (tableau 4):

Lorsque la ferritinémie est élevée, il existe un risque de retentissement viscéral et métabolique.

- Il est indispensable de pratiquer des examens complémentaires : glycémie à jeun, dosage des transaminases, échographie abdominale, ECG et, en fonction du contexte clinique, radiographies articulaires, échographie cardiaque, bilan hormonal avec dosage de testostérone chez l'homme, ostéodensitométrie osseuse s'il existe des co-facteurs d'ostéoporose.
- En fonction des résultats, il sera nécessaire de confier le patient à un spécialiste. Le recours au spécialiste est systématique, si la ferritine est supérieure à 1000 pour discuter la réalisation d'examen complémentaires (mesure de la surcharge hépatique en fer par IRM quantitative). La ponction biopsie hépatique n'est pratiquée qu'en cas de suspicion de fibrose et pour rechercher des signes de gravité (cirrhose, cancer hépatocellulaire).

b) Si la recherche de mutation est négative ou que le patient est hétérozygote simple pour C282Y ou H63D : il faut être très critique vis à vis du diagnostic d'hémochromatose.

Il faut se souvenir qu'une élévation du CS-Tf n'est pas totalement spécifique de l'hémochromatose.(tableau 4) .Il faut donc toujours confronter les données clinico-biologiques.

Si le contexte est très évocateur et qu'il existe une élévation persistante de la ferritinémie, on évoquera une autre forme d'hémochromatose héréditaire (hémochromatose juvénile, mutation du gène du récepteur de la transferrine.) (tableau 2) à rechercher par tests génétiques de 2°

intention. En pareil cas, on proposera le plus souvent une ponction biopsie hépatique qui pourra donner des arguments en faveur d'une probable hémochromatose héréditaire (index de surcharge ferrique, distribution hépatocytaire du fer..):

La biopsie hépatique, autrefois couramment utilisée pour le diagnostic, n'est donc utilisée actuellement que :

- soit à visée diagnostique, en cas d'anomalie ferrique avec enquête génétique négative,
- soit à visée pronostique en cas de suspicion d'atteinte hépatique sévère.

B. Dépistage familial

Le dépistage est proposé de manière systématique chez les apparentés du 1° degré. Compte tenu du caractère généralement tardif des manifestations cliniques, il est réalisé chez le jeune adulte. Un bilan martial perturbé conduit d'emblée à la réalisation d'un test génétique pour confirmer le diagnostic.

La normalité du bilan martial n'exclut pas le diagnostic. On peut proposer

- une surveillance régulière du bilan martial
- un dépistage génétique, qui, dans le cadre de la loi sur le dépistage des apparentés sains des patients porteurs de maladie génétique, sera réalisé, après accord du patient, par un généticien ou un spécialiste oeuvrant dans le cadre d'un réseau spécialisé. Le dépistage permettra d'interrompre toute surveillance chez les sujets indemnes de la mutation et leurs descendants. Chez les sujets atteints, le diagnostic sera ainsi posé à un stade totalement asymptomatique et conduira à la réalisation d'un bilan martial tous les 3 ans, en se souvenant que tous les sujets porteurs de la mutation ne présenteront pas la maladie (tableau 5).

V. Stades de l'hémochromatose primitive

On identifie 5 stades. Les stades 0 à 2 correspondent aux phases pré symptomatiques de la maladie, les stades 3 et 4 aux stades symptomatiques avec retentissement métabolique ou viscéral (tableau 6)

VI. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge, conditionnée par le stade de la maladie (tableau 6), a fait l'objet de recommandations HAS (tableau 7).

Le but du traitement est à la fois d'éliminer l'excès de fer (traitement d'induction ou d'attaque) et d'éviter la reconstitution des stocks de fer (traitement d'entretien).

A. Les moyens thérapeutiques

1. **Les saignées** constituent le traitement de référence. Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients et la régression d'un certain nombre de complications liées à la surcharge martiale (tableau 8). De plus, elles permettent d'éviter l'installation de complications irréversibles, si l'observance est satisfaisante

2. **L'érythraphérèse** permet, à l'aide d'un séparateur de cellules, de soustraire en une seule fois un volume plus important d'hématies que les saignées. Il s'agit d'une alternative séduisante mais la technique est coûteuse et plus difficile à mettre en œuvre techniquement. De ce fait les saignées restent, à l'heure actuelle, le traitement de première intention

3. **Le traitement par chélation du fer** constitue une alternative de 2^e intention dans les cas de contre-indication, permanente ou temporaire, ou de non faisabilité des saignées. La déféroxamine (Desféral®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hémochromatose primitive. Compte tenu de son coût, de ses effets indésirables potentiels (réactions érythémateuses au point d'injection, manifestations allergiques locales ou générales), du mode d'administration (voie parentérale), elle est réservée aux formes non curables par saignées.

4. L'approche thérapeutique doit également comporter :

- des conseils diététiques visant à supprimer les boissons alcoolisées, notamment tant que la désaturation n'est pas obtenue, et à éviter l'apport en vitamine C qui favorise l'absorption du fer ; en revanche un régime pauvre en fer n'est pas indiqué.
- le traitement symptomatique des complications viscérales et métaboliques, lorsqu'elles sont présentes. Leur prise en charge n'est pas différente de celle des mêmes pathologies survenant chez des patients ne présentant pas d'hémochromatose.

B. Stratégie thérapeutique

La relation entre intensité de la surcharge martiale, risque de survenue des complications (notamment diabète, cirrhose) et sur risque de mortalité est bien démontrée. De ce fait, il est recommandé d'entreprendre les saignées dès que la ferritinémie est supérieure à 300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme c'est-à-dire pour les stades 2, 3 et 4 (tableaux 5 et 6). Les stades 3 et 4 imposent aussi la prévention et le traitement éventuel des atteintes viscérales et métaboliques. Les stades 0 et 1 ne requièrent aucun traitement.

Au cours de traitement d'induction, le rythme des saignées est hebdomadaire ; il peut être adapté au niveau de la ferritinémie et à la tolérance du patient. Le traitement d'induction doit être poursuivi jusqu'à ce que la ferritinémie soit < 50 µg/l. Le volume de sang prélevé varie avec le poids du sujet et ne doit pas dépasser 550 ml. La surveillance régulière vise surtout à contrôler l'évolution de la réduction de la surcharge martiale, et à éviter la survenue d'une anémie. Les saignées sont effectuées dans un environnement sécurisant, en présence d'un médecin, chez un patient bien informé.

Lorsque la ferritinémie est inférieure à 50 µg/l, on passe au traitement d'entretien dont l'objectif est de maintenir la ferritine au même taux, en espaçant les saignées sont généralement de 2 à 4 mois en fonction des patients.

Les contre-indications permanentes à la réalisation des saignées sont l'anémie sidéroblastique, la thalassémie majeure, les cardiopathies sévères non liées à l'hémochromatose

Les contre-indications temporaires sont : l'hypotension (TAS <100 mm Hg), une concentration d'hémoglobine < 11 g/dl, la grossesse, une artériopathie sévère des membres inférieurs, une fréquence cardiaque < 50/mn ou > 100/mn. Dans ces situations ou lorsque le réseau veineux insuffisant ne permet pas la réalisation des saignées, on pourra avoir recours à l'érythraphérèse ou au traitement chélateur.

C. Les résultats

La déplétion martiale entraîne une amélioration de l'état général, en 3 à 6 mois avec atténuation de la mélanodermie, régression de l'hépatomégalie en l'absence de cirrhose, amélioration de l'état myocardique, mais elle entraîne peu de changement de l'état articulaire (tableau 8).

En cas de cirrhose évoluée, une transplantation hépatique peut être envisagée mais le résultat de la transplantation est moins bon dans cette indication du fait notamment des complications cardiaques.

Le diabète ne disparaît pas avec la déplétion martiale qui facilite cependant son équilibration

On observe une mauvaise réponse de l'insuffisance gonadique qui doit être compensée par un traitement hormonal substitutif en l'absence de contre-indication

D. Le suivi

Il nécessite une prise en charge coordonnée, le plus souvent multidisciplinaire. Le médecin traitant est l'interlocuteur privilégié des spécialistes impliqués. Son rôle est particulièrement important pour la surveillance et le dépistage des complications. La surveillance repose sur des bilans ferriques réguliers dans les stades 0 et 1, des contrôles de la ferritinémie et de l'hémoglobine dans les stades 2 à 4 (tableau 6). Lorsqu'il existe des complications viscérales ou métaboliques, une surveillance étroite est nécessaire. Ceci est tout particulièrement vrai pour le diabète dont le suivi n'est pas différent d'un diabète d'autre cause mais dont l'équilibre est souvent difficile à obtenir

Conclusion

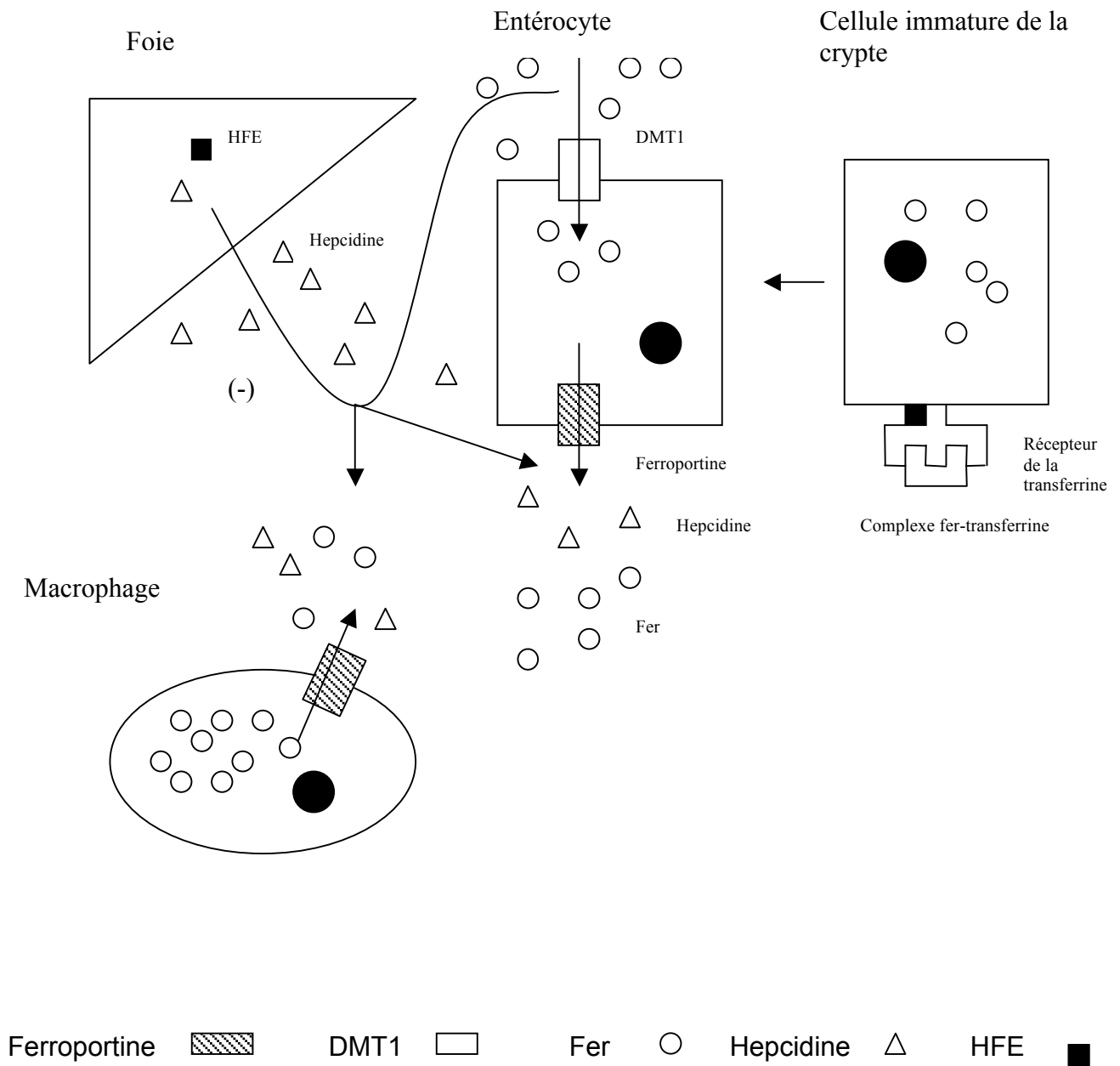
La physiopathologie de l'hémochromatose a été renouvelée par la découverte de l'hepcidine, nouveau régulateur du métabolisme du fer. Néanmoins, de nombreuses inconnues persistent. Le dépistage génétique a radicalement modifié la stratégie diagnostique. La prise en charge doit être adaptée au stade de la maladie.

Figure 1. Métabolisme du fer chez l'adulte (1)

A. Dans les conditions normales, l'appréciation des besoins en fer de l'organisme par les cellules immatures de la crypte dépend de la concentration intracellulaire du fer capté par l'intermédiaire du récepteur de la transferrine qui interagit avec la protéine HFE. Les cellules immatures de la crypte, programmées par cette information, se transforment en entérocytes matures. L'activité des transporteurs DMT1 et Ferroportine basolatérale permet d'absorber une quantité de fer équivalente aux pertes journalières. L'hepcidine réduit l'absorption du fer par les entérocytes et les macrophages. Sa concentration augmente quand le fer sérique est trop élevé.

B. Les mécanismes, conduisant à la surcharge en fer au cours de l'hémochromatose primitive, ne sont pas totalement élucidés. L'une des hypothèses est que le produit du gène muté HFE ne peut interagir correctement avec le récepteur de la transferrine, ce qui limiterait la captation du fer circulant lié à la ferritine par les cellules immatures de la crypte, conduisant à une déplétion relative de leur contenu en fer. De ce fait, les entérocytes matures exprimeraient les transporteurs DMT1 et Ferroportine de manière inappropriée pour compenser le déficit présumé en fer et ceci conduirait à une absorption exagérée du fer. De nombreux travaux suggèrent le rôle central de l'hepcidine dans la genèse de la surcharge ferrique. Régulée par la protéine HFE, elle est effondrée au cours de l'hémochromatose, d'où une libération inadaptée du fer par les entérocytes et les macrophages.

A- régulation du fer dans les conditions physiologiques



B- Régulation du fer au cours de l'hémochromatose

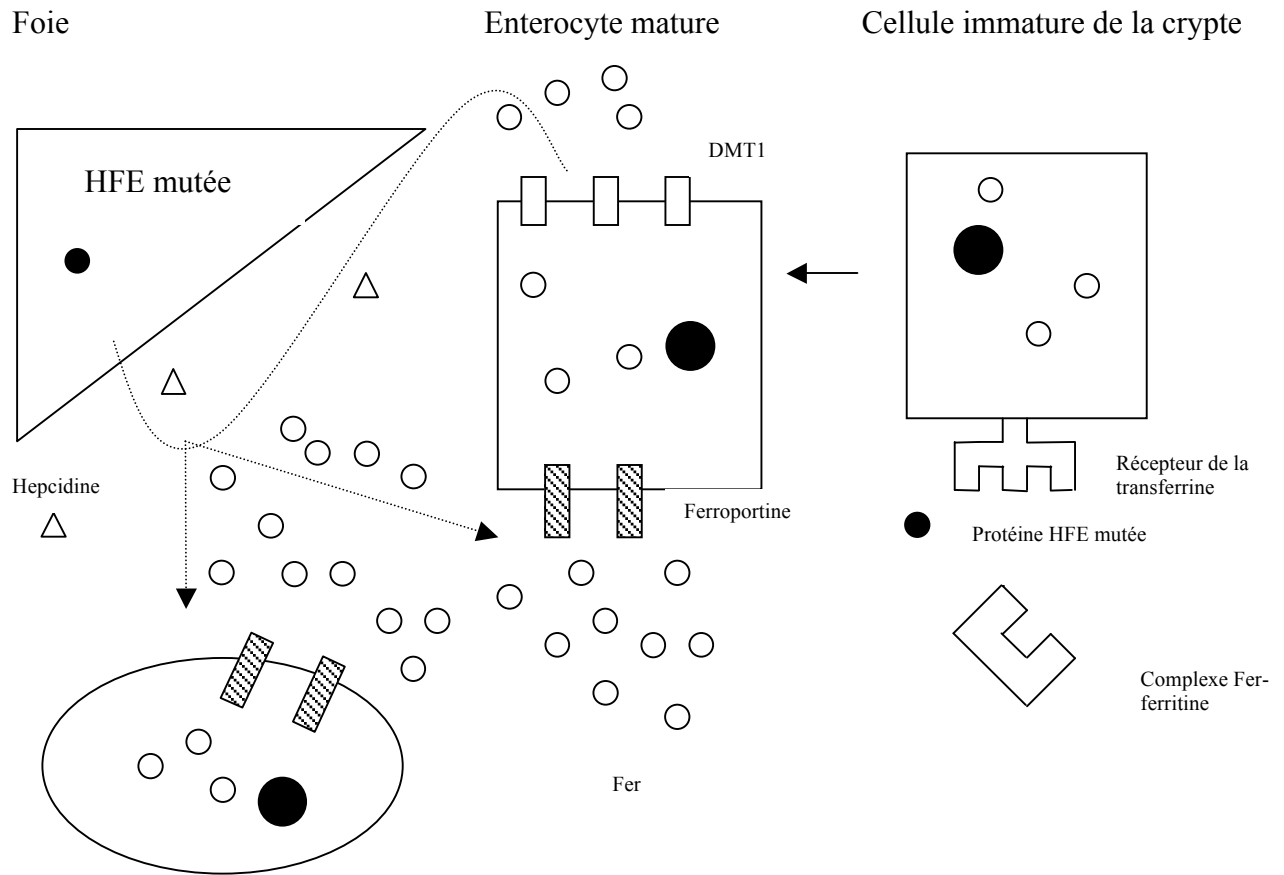


Figure 2: Diagnostic d'une hémochromatose génétique : Arbre décisionnel

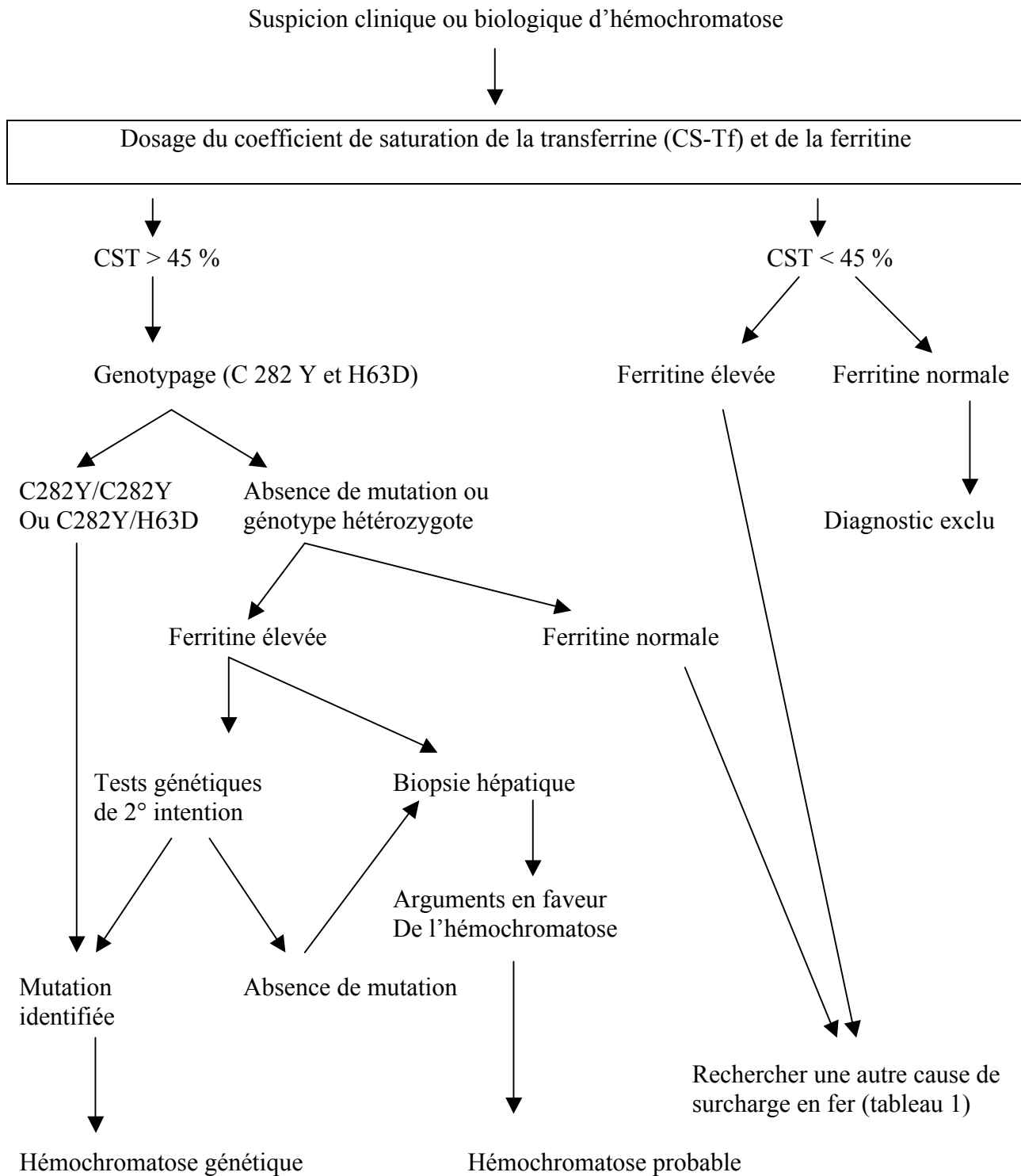


Tableau 1 : Les différentes causes de surcharges en fer

Hémochromatoses génétiques ou primitives (tableau 2)

- Mutations de HFE (> 95%)
- Mutations d'autres gènes (exceptionnelles)

Surcharges en fer secondaires

- Transfusionnelles : thalassémie, anémie sidéroblastique
- Surcharge alimentaire
- Maladie hépatique chronique
 - hépatite C ou B
 - hépatopathie alcoolique
 - porphyrie cutanée tardive
 - stéatose hépatique

Causes diverses

- Hémosidérose africaine (alimentaire)
- Acéruléoplasminémie
- Atransferrinémie congénitale

Tableau 2: Surcharges génétiques en fer

Type	Anomalie génétique Mutation gène codant pour	Transmission	Clinique
I	Gène HFE - C282Y/C282Y (90-92%) - H63D/H63D (1-2 %) - C282Y/H63D (5%) - autres mutations de HFE	Récessive	Hémochromatose héréditaire classique (> 95% des cas) Faible pénétrance Expression inconstante et tardive
II	Hémojuvénile	Récessive	Hémochromatose juvénile de type II A Sujet jeune < 30 ans Pénétrance ++ Atteinte cardiaque- hypogonadisme
	Hepcidine		Hémochromatose juvénile de type II B Pénétrance ++. Phénotype très sévère
III	Récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2)	Récessive	Exceptionnelle Manifestations identiques à celles de l'hémochromatose classique
IV	Ferroportine 1	Dominante	Ferritine élevée contrastant avec normalité du CS-Tf Dominante macrophagique de la sidérose Tolérance médiocre des saignées
V	H-Ferritine	Dominante	1 famille japonaise
VI	L-Ferritine	Dominante	Ferritine élevée « Syndrome Hyperferritinémie-cataracte héréditaire ».

Tableau 3 : Fréquence des signes et symptômes lors du diagnostic d'une hémochromatose

Anomalies fonctionnelles hépatiques	75%
Asthénie, adynamie	74%
Mélanodermie	70%
Diabète	48%
Impuissance	45% des hommes
Arthralgies	44%
Anomalies ECG	31%

Tableau 4 : Les causes d'élévation coefficient de saturation de la transferrine

Hémochromatoses génétiques ou primitives

Supplémentations martiales excessives

Anémies hémolytiques

Dysérythropoïèses

Cytolyses majeures (hépatite C)

Insuffisances hépatocellulaires.

Surcharges en fer secondaires

Tableau 5 : Bilan complémentaire à pratiquer après confirmation du diagnostic d'hémochromatose (d'après recommandations HAS 2005)

	Evaluation initiale : interrogatoire, examen clinique, bilan martial : CS-Tf et ferritine		
Résultats du bilan martial	CS-Tf < 45% Ferritine N (stade 0)	CS-TF > 45% Ferritine N (stade 1)	CS-Tf > 45%, Ferritine élevée (stades 2 à 4)
Bilan à pratiquer	Pas d'examens complémentaires		<p>Rechercher une atteinte :</p> <p>Pancréatique : glycémie à jeun</p> <p>Hépatique : transaminases, échographie</p> <p>Cardiaque : échographie (stades 3 et 4)</p> <p>Gonadique : dosage de testostérone chez l'homme</p> <p>Osseuse: ostéodensitométrie si co-facteurs d'ostéoporose</p> <p>Orienter vers spécialiste : en fonction de la clinique et des résultats du bilan (en particulier si ferritinémie > 1000 µg/l)</p>

Tableau 6 : Les différents stades de l'hémochromatose primitive

Stade 0	Hémochromatose asymptomatique Absence de toute expression phénotypique (CS-Tf < 45% et ferritinémie normale)
Stade 1	Augmentation du CS-Tf (> 45%) sans élévation de la ferritinémie
Stade 2	Augmentation du CS-Tf > 45% et du taux de ferritinémie <u>sans</u> expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique
Stade 3	Augmentation du CS-Tf > 45% et du taux de ferritinémie <u>avec</u> expression clinique pouvant compromettre la qualité de vie (asthénie, impuissance, arthropathie, diabète, hépatopathie non cirrhotique, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie)
Stade 4	augmentation du CS-Tf > 45% et du taux de ferritinémie <u>avec</u> expression clinique pouvant compromettre <u>le pronostic vital</u> (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque)

Tableau 7 : Prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose (d'après recommandations HAS 2005)

	Evaluation initiale : interrogatoire, examen clinique, bilan martial : CS-Tf et ferritine			
stades	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3 et 4
traitement	Pas de traitement		Traitement déplétif par saignée (sans dépasser 550 ml -phase d'induction hebdomadaire. Objectif ferritine < 50 µg/L - phase d'entretien par saignée tous les 2-4 mois pour maintenir ferritinémie < 50 µg/L	
				Traitement des complications : en fonction de la clinique
suivi	Tous les 3 ans Interrogatoire Examen clinique Ferritinémie et CS-Tf	Chaque année Interrogatoire Examen clinique Ferritinémie et CS-Tf	En phase d'induction : contrôle mensuel de la ferritinémie jusqu'au seuil de 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme En dessous contrôle toutes les 2 saignées En phase d'entretien : contrôle de la ferritine toutes les 2 saignées, contrôle de l'hémoglobinémie 1 semaine avant la saignée	
				Suivi des complications en fonction de la clinique (dépistage CHC, bilan de diabète etc...

Tableau 8 : Bénéfices attendus des saignées

Asthénie	Amélioration importante
Mélanodermie	Disparition
Perturbations du bilan hépatique	normalisation
hépatomégalie	Résolution habituelle
hépatalgies	Disparition sauf pathologie hépatobiliaire
cirrhose	irréversible
cardiomyopathie	Amélioration partielle, non certaine
arthralgies	Amélioration partielle
hypogonadisme	irréversible
diabète	En général irréversible