

## Item 242 – Hémochromatose

I. DEFINITION II. PHYSIOPATHOLOGIE III. MANIFESTATIONS CLINIQUES	IV. DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE V. STADES DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
---	--

## Objectifs pédagogiques

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

## I. DEFINITION

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 5/1 000 personnes, mais la pénétrance de la mutation principale, touchant le gène HFE (C282Y), est faible et variable.

Non traitée, 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 au 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 15.I).

**Tableau 15.I.** Les différentes causes de surcharge en fer

Hémochromatoses génétiques ou primitives *	Mutations de HFE (> 95 %) Mutations d'autres gènes (plus rares)
Surcharges en fer secondaires	Transfusionnelles : - thalassémie - anémie sidéroblastique Surcharge alimentaire Maladie hépatique chronique : - hépatite B ou C - hépatopathie alcoolique - porphyrie cutanée tardive - stéatose hépatique
Causes diverses	Hémosidérose africaine (alimentaire) Acéculéoplasminémie Atransferrinémie congénitale
* Cf. tableau 15.II.	

## 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 avant la ménopause (environ 35 mg/kg). La majorité du fer est incorporé dans l'hémoglobine (60 %), tandis que 10 à 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 (1 000 mg) et les macrophages du tissu réticulo-endothélial constituent les principaux sites de stockage du fer.

### *1. Dans les conditions physiologiques*

De 1 à 2 mg de fer sont éliminés chaque jour par la transpiration et la desquamation des cellules cutanées et intestinales, ou chez la femme pendant les règles (figure 15.1a). 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 au *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 basolatéral 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 relient sur la transferrine pour une distribution aux tissus.

#### **»Fig. 15.1a. Métabolisme du fer chez l'adulte. »**

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'hépcidine réduit l'absorption du fer par les entérocytes et les macrophages ; sa concentration augmente quand le fer sérique est trop élevé.

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 intracellulaire.

L'hépcidine, 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'hépcidine diminue lorsque les besoins en fer augmentent.

## *2. 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 15.1b).

**Fig. 15.1b.** (*suite*) Métabolisme du fer chez l'adulte.

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 cela conduirait à une absorption exagérée du fer. De nombreux travaux suggèrent le rôle central de l'hépcidine 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.

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 15.II). Il code pour une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, HLA3. Deux mutations ponctuelles, C282Y et H63D, ont été identifiées.

La mutation C282Y (Cys 282 Tyr : remplacement, en position 282, d'une cystéine par une tyrosine) 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 : remplacement, en position 63, d'une histidine par un acide aspartique) 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 15.II).

**Tableau 15.II. Surcharges génétiques en fer**

Typ e	Anomalie génétique Mutation gène codant pour	Transm ission	Clinique
I	HFE - C282Y/C282Y (90 à 92 %) - H63D/H63D (1 à 2 %) - C282Y/H63D (5 %) - autres mutations de HFE	Récessi ve	Hémochromatose héréditaire classique (> 95 % des cas) Faible pénétrance Expression inconstante et tardive
II	Hémojuvéline	Récessi ve	Hémochromatose juvénile de type IIA Sujet jeune < 30 ans Pénétrance ++ Atteinte cardiaque et hypogonadisme
	Hepcidine		Hémochromatose juvénile de type IIB Pénétrance ++ Phénotype très sévère
III	Récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2)	Récessi ve	Exceptionnelle Manifestations identiques à celles de l'hémochromatose classique

Typ e	Anomalie génétique Mutation gène codant pour	Transm ission	Clinique
----------	---	------------------	----------

IV	Ferroportine 1	Dominante	Ferritine élevée contrastant avec la 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 »
CS-Tf: coefficient de saturation de la transferrine.			

### 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 clinique de l'homozygotie C282Y étant très faible, un pourcentage élevé de patients n'aura aucune expression phénotypique de la maladie. En pratique, il est impossible de prédire quels sujets homozygotes pour la mutation C282Y évolueront vers une hémochromatose symptomatique.

Dans sa forme historique, symptomatique, le tableau clinique de l'hémochromatose associe une mélanodermie diffuse (photo 44, cf. cahier couleur), un diabète sucré, une hépatomégalie (ou « cirrhose bronzée »

avec diabète), une cardiomyopathie, des arthralgies et d'autres endocrinopathies (tableau 15.III).

À l'heure actuelle, le diagnostic est le plus souvent effectué à un stade plus précoce, voire à un stade présymptomatique 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 15.III. L'association d'une asthénie inexpliquée, d'arthralgies et d'une élévation des aminotransférases ALAT est considérée comme évocatrice : c'est la « règle des 3 A ».

**Tableau 15.III.** Fréquence des signes et symptômes lors du diagnostic d'une hémochromatose symptomatique

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

#### 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  $\beta$  des îlots de Langerhans, les cellules  $\alpha$  responsables de la sécrétion de glucagon restant normales, comme la sécrétion exocrine. Il s'agit donc essentiellement d'un *diabète lié à une insulinopénie*, mais la surcharge en fer pourrait également être responsable d'une *insulinorésistance*. Il s'agit parfois d'un diabète instable difficile à traiter, devenant rapidement insulinorequérant et susceptible de complications micro et macroangiopathiques. 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 exceptionnelle. Les saignées ne permettent pas d'obtenir une récupération.

### 3. Autres atteintes endocriniennes

La survenue d'une insuffisance thyroïdienne périphérique 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. En pratique, elle est exceptionnelle chez les patients avec mutation HFE.

#### 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<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> métacarpophalangiennes, responsable d'une « poignée de main douloureuse ». Les interphalangiennes proximales, les poignets, les genoux, les chevilles, les épaules et les hanches peuvent aussi être affectés. Le mécanisme en est mal connu.

L'hémochromatose est une cause importante de chondrocalcinose (+++).

#### E. Atteinte cutanée

La mélanodermie (photo 44, cf. cahier couleur) 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

Les autres signes non spécifiques peuvent être la fatigue, la dépression, des douleurs abdominales, une perte de poids.

## IV. DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE

La découverte du gène HFE 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 :

- la suspicion d'hémochromatose devant des manifestations cliniques ou paracliniques ;
- le dépistage familial chez un patient asymptomatique, apparenté au 1<sup>er</sup> degré à 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, myocardopathie atypique ;
- des manifestations biologiques : 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 15.2.

**Fig. 15.2.** Diagnostic d'une hémochromatose génétique : arbre décisionnel.



#### *1. Première étape*

*La première étape consiste à 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 est de 94 % et 97 %, respectivement.

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 1 000 µg/L et que les transaminases sont normales.

a. CS-Tf supérieur à 45 %

À cette condition, la suspicion d'hémochromatose primitive est forte. L'élévation de la ferritinémie renforce cette présomption mais sa normalité n'élimine pas le diagnostic (+++).

b. CS-Tf inférieur à 45 %

À cette condition, 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 (*cf.* tableau 15.I), et en particulier :

- l'hépatosidérose dysmétabolique ou NASH (*non alcoholic steatosis hepatitis*), observée au cours des syndromes d'insulinorésistance, associant une élévation des ALAT, des γGT 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'acéruéoplasminémie héréditaire, qui peut s'accompagner d'un diabète et d'une surcharge hépatique en fer, avec des signes neurologiques (syndrome extrapyramidal, ataxie, démence) n'existant pas dans l'hémochromatose. Il s'agit d'une affection rare

liée à un déficit de l'activité céruloplasmine ferroxidase (la céruloplasminémie 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 réponse au traitement par déplétion martiale est faible ou nulle (*cf.* tableau 15.II).

## 2. Deuxième étape

La deuxième étape consiste à rechercher une mutation C282Y ou H63D du gène HFE, par analyse génétique, après consentement écrit du patient.

### a. Patient homozygote C282Y ou hétérozygote composite

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 15.IV).

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 cofacteurs 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 1 000 µg/L, 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).

**Tableau 15.IV.** Bilan complémentaire à pratiquer après confirmation du diagnostic d'hémochromatose, d'après les recommandations de l'HAS [11]

Évaluation 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 % et ferritine élevée (stades 2 à 4)*
Bilan à pratiquer	Pas d'examens complémentaires		Rechercher une atteinte : – pancréatique (glycémie à jeun) – hépatique (transaminases, échographie) – cardiaque (échographie pour les stades 3-4) – gonadique (dosage de testostérone chez l'homme) – osseuse (ostéodensitométrie si cofacteurs d'ostéoporose) Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et des résultats du bilan (en particulier si ferritinémie > 1 000 µg/L)
* Cf. tableau 15.VI.			

#### b. Patient hétérozygote simplex ou absence de mutation

Si la recherche de mutation est négative ou si le patient est hétérozygote simplex 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 15.V). Il faut donc toujours confronter les données clinicobiologiques.

**Tableau 15.V.** Causes d'élévation du 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

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, *cf.* tableau 15.II), à rechercher par des tests génétiques de 2<sup>e</sup> 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 premier 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 avec l'aide du patient, chargé d'informer les apparentés et après accord de ces derniers, par un généticien ou un spécialiste œuvrant 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 (cf. tableau 15.IV).

## V. STADES DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE (++++)

On identifie 5 stades :

- les stades 0 à 2 correspondent aux phases présymptomatiques de la maladie ;
- les stades 3 et 4 sont des stades symptomatiques avec retentissement métabolique ou viscéral (tableau 15.VI).

**Tableau 15.VI.** 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 <i>sans</i> expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique
Stade 3	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie <i>avec</i> 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 <i>avec</i> expression clinique pouvant <i>compromettre le pronostic vital</i> (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque)

## VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge, conditionnée par le stade de la maladie (*cf.* tableau 15.VI), a fait l'objet de recommandations HAS (tableau 15.VII). 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).

**Tableau 15.VII.** Prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose, d'après les recommandations de l'HAS [11]

Évaluation initiale	Interrogatoire Examen clinique Bilan martial : CS-Tf et ferritine			
Stades	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stades 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 à 4 mois pour maintenir une 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.)
CHC: carcinome hépatocellulaire.				

## A. Moyens thérapeutiques

### 1. Saignées

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 15.VIII). De plus, elles permettent d'éviter l'installation de complications irréversibles, si l'observance est satisfaisante.

**Tableau 15.VIII.** 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	Peu réversible
Diabète	En général irréversible

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

Les contre-indications temporaires sont :

- l'hypotension (TAS < 100 mmHg) ;
- une concentration d'hémoglobine < 11 g/dL ;
- la grossesse ;
- une artériopathie sévère des membres inférieurs ;
- une fréquence cardiaque < 50/min ou > 100/min.

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.

## 2. *Érythraphérèse*

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. *Traitement par chélation du fer*

Le traitement par chélation du fer constitue une alternative de 2<sup>e</sup> intention dans les cas de contre-indication, permanente ou temporaire, ou de non-faisabilité des saignées. La déféroxamine (Desféral<sup>®</sup>) dispose d'une autorisation de mise sur le marché 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. *Autres*

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.

En cours de diabète, le traitement repose sur la lutte contre l'insulinorésistance, essentiellement par la metformine, et rapidement après une utilisation temporaire de sulfamides sur un traitement insulinique. La surveillance sur le taux de l'hémoglobine glyquée est faussée du fait des saignées (+++).

## 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 (*cf.* tableaux 15.IV et 15.VI). 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.

### 1. *Traitement d'induction*

Au cours du 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.

## 2. Traitement d'entretien

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 tous les 2 à 4 mois en fonction des patients.

## C. 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 et amélioration de l'état myocardique, mais elle entraîne peu de changement de l'état articulaire (*cf.* tableau 15.VIII).

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. 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. Il s'agit d'une maladie prise en charge à 100 % dans le cadre d'une ALD. 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 (*cf.* tableau 15.VI). Lorsqu'il existe des complications viscérales ou métaboliques, une surveillance étroite est nécessaire. Cela 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.

## Points clés

- La physiopathologie de l'hémochromatose a été éclaircie par la découverte de l'hepcidine, nouveau régulateur du métabolisme du fer. Néanmoins, de nombreuses inconnues persistent encore.
- La suspicion diagnostique existe dès que le coefficient de saturation de la transferrine est  $>45\%$ .
- La forme génétique la plus fréquente est due à la mutation homozygote C282Y du gène HFE.
- La recherche de complications est systématique dès que la ferritine est élevée.
- Le traitement par saignées dès que la ferritine est élevée a pour but d'éviter les complications.
- Les principales complications sont le diabète, la cirrhose et le cancer du foie, l'hypogonadisme, les atteintes articulaires.
- Le dépistage génétique a radicalement modifié la stratégie diagnostique.