

COMMENT AFFIRMER ET TRAITER UNE HÉMOCHROMATOSE EN 2002 ?

par

P. BRISSOT*, F. LAINÉ*, A. GUILLYGOMARC'H*,
D. GUYADER*, O. LORÉAL*, Y. DEUGNIER* et R. MOIRAND*

La découverte récente de la protéine HFE-1 [1] a non seulement permis une très grande avancée dans la connaissance physiopathologique de l'hémochromatose mais encore transformé, rapidement et profondément, l'approche diagnostique et la stratégie préventive de la maladie [2, 3].

DIAGNOSTIC DE L'HÉMOCHROMATOSE

La stratégie diagnostique repose sur trois étapes successives (fig.1) [4].

Première étape : l'évocation du diagnostic à partir de situations très diverses

CETTE ÉVOCACTION EST FACILE
EN CAS DE TABLEAU CLINIQUE TYPIQUE DE LA MALADIE

Homme d'âge moyen présentant, de manière plus ou complète : i) une mélanodermie diffuse, de teinte plus souvent grise métallique que brune ; ii) une hépatomégalie. Le foie est fortement augmenté de volume, à bord inférieur dur et tranchant. Donnée très orientante pour le diagnostic, ce foie d'allure cirrhotique ne s'accompagne pas de signes de dysfonctionnement hépatique. Ainsi, l'examen clinique ne retrouve habituellement ni ecchymoses, ni angiomes stellaires, ni érythème palmaire, ni signes d'hypertension portale. Quant à la biologie fonctionnelle hépatique, elle ne détecte ni baisse du taux de prothrombine, ni hypergammaglobulinémie ; iii) un diabète sucré, le plus souvent insulino-dépendant. Il est

* Service des Maladies du Foie et Unité INSERM U-522, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

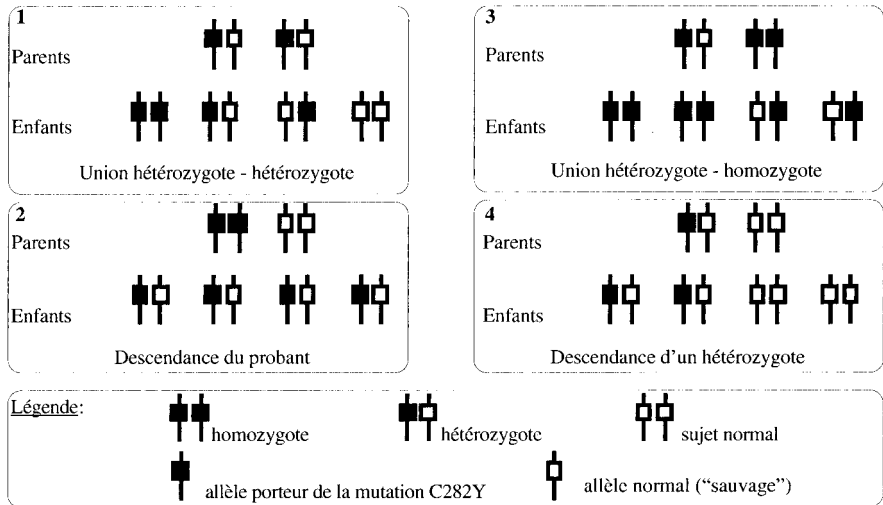


FIG. 1. — Les différents modes de transmission familiale au cours de l'hémochromatose HFE-1.

clair que face à cette triade de la « cirrhose bronzée avec diabète », le diagnostic est immédiatement suggéré, d'autant plus que s'associeraient des signes de myocardiopathie. Mais un tel ensemble syndromique correspond en fait à des complications irréversibles et il faut donc considérer que poser le diagnostic d'hémochromatose à ce stade bien trop tardif est une situation d'échec diagnostique.

L'ÉVOCACTION DU DIAGNOSTIC À UN STADE PLUS PRÉCOCE EST ESSENTIELLE

Il convient en premier lieu de se rappeler que des formes sévères de la maladie peuvent s'observer aussi bien chez la femme jeune que chez la femme âgée [5]. En second lieu, il convient de prêter attention à trois ordres de signes qui peuvent être regroupés sous l'intitulé de la « règle des 3 A » et correspondent habituellement à des symptômes relativement précoces : (i) Asthénie. Une fatigue chronique inexpliquée, avec parfois composante sexuelle chez l'homme, peut représenter la seule traduction clinique de l'hémochromatose et il n'est pas rare que la surcharge en fer soit découverte alors que le dosage des marqueurs sériques martiaux avait été demandé dans l'optique d'une possible déficience en fer. (ii) Arthralgies. L'arthropathie est un mode de révélation fréquemment méconnu, le retard diagnostique étant en moyenne de 4 à 10 ans. L'expression la plus caractéristique en est l'arthrite chronique des deuxième et troisième métacarpophalangiennes, responsable en particulier du syndrome de la « poignée de main douloureuse » hautement suggestif de la maladie. De nombreuses autres articulations peuvent être atteintes, en particulier les poignets et les genoux. Les patients peuvent également souffrir de crises de pseudo-goutte (du fait d'une arthropathie à pyrophosphates). Radiologiquement, les anomalies les plus fréquentes sont constituées par l'arthropathie sous-chondrale et la chondrocalcinose. Cette atteinte articulaire peut affecter sévèrement la qualité de vie des malades hémochromatosiques. (iii) Aminotransférase (transaminase).

Il convient de garder à l'esprit que toute hypertransaminasémie chronique, inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale, qui n'est pas due à un alcoolisme, à une stéato-hépatite non alcoolique, à une virose, à une prise médicamenteuse, à une atteinte dysimmunitaire ou à une maladie de Wilson, peut être en rapport avec une atteinte hépatique de nature hémochromatosique. Parmi les autres signes qui, bien que non spécifiques, doivent faire penser à l'hémochromatose, peuvent être citées l'ichtyose (notamment des faces externes des jambes) et les anomalies unguéales. Ces dernières touchent en particulier les trois premiers doigts et consistent en une platonychie voire une koïlonychie, signe paradoxal puisqu'il est également observé au cours de la déficience en fer. Une déminéralisation osseuse qui ne fait pas sa preuve étiologique doit aussi faire rechercher une hémochromatose.

Deuxième étape : affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer

Le point crucial est, à ce stade, l'évaluation du taux de saturation de la transferrine sérique.

LA NORMALITÉ DU TAUX DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE ÉCARTE UNE HÉMOCHROMATOSE

Il est établi qu'un taux normal de saturation de la transferrine (< 45 %) écarte une hémochromatose sous réserve toutefois qu'il ne résulte pas de l'interférence d'un syndrome inflammatoire fortuitement associé à une authentique hémochromatose. C'est dire qu'il importe, avant d'exclure formellement l'hypothèse hémochromatosique, de s'assurer de la normalité du taux de CRP sérique.

Il est également important de garder à l'esprit qu'un taux normal de saturation de la transferrine reste compatible avec deux autres types d'excès chroniques en fer. L'un est fréquent et correspond habituellement à un excès sidérique hépatique modéré. Il s'agit de l'hépatosidérose dysmétabolique (ou hyperferritinémie dysmétabolique) qui est observée dans le contexte d'un syndrome d'insulino-résistance (surpoids, hypertension artérielle, diabète non insulino-dépendant, hyperlipidémie) et se marque, concernant les marqueurs sériques du fer, par le contraste entre une franche hyperferritinémie et la normalité du taux de saturation de la transferrine [6]. Cette situation est souvent interprétée à tort comme reflétant une hémochromatose.

La seconde situation est exceptionnelle et peut correspondre à une surcharge en fer majeure de l'organisme. Il s'agit de l'acéruлоplasminémie héréditaire [7, 8]. Cette affection peut mimer une hémochromatose du fait qu'elle est familiale, peut s'accompagner d'un diabète et d'une surcharge hépatique en fer indiscernable histologiquement de celle d'une hémochromatose. Toutefois, l'acéruлоplasminémie comporte une ambiance neurologique (syndrome extrapyramidal, ataxie cérébelleuse, démence...) qui n'est jamais présente dans l'hémochromatose. En outre, fer sérique et saturation de la transferrine sont normaux ou bas (parfois associés à une anémie) et contrastent avec une forte hyperferritinémie. Une fois évoqué, le diagnostic est aisément confirmé par le caractère indétectable de la cérulo-plasmine sérique.

L'AUGMENTATION DU TAUX DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE REFLÈTE L'ANOMALIE MÉTABOLIQUE DE BASE DE L'HÉMOCHROMATOSE ET EST LE TEST BIOCHIMIQUE LE PLUS SENSIBLE POUR L'IDENTIFICATION PHÉNOTYPIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE

Il a été montré que la saturation de la transferrine était en règle supérieure à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme. De plus, la saturation reste élevée tout au cours du nyctémère.

Cependant, bien que marqueur sensible, l'augmentation de la saturation de la transferrine n'est nullement spécifique de la surcharge en fer hémochromatosique. Elle est en effet observée dans les surcharges en fer par supplémentation martiale excessive (orale ou parentérale) et dans les excès en fer hématologiques, tels que ceux observés dans les anémies hémolytiques (de type β -thalassémie) ou les syndromes myélodysplasiques (de type anémie sidéroblastique réfractaire). Au cours de ces atteintes hématologiques, dysérythropoïèse et/ou transfusions constituent les mécanismes dominants de la surcharge. L'argument essentiel qui permet de distinguer un excès en fer hématologique de celui de l'hémochromatose est la présence d'une anémie dans le cas d'une atteinte hématologique. La saturation de la transferrine peut aussi s'élever en l'absence de tout excès en fer en cas de cytolyse hépatique marquée (reflétée par une hypertransaminasémie habituellement supérieure à trois fois la limite de la normale) d'autant que coexiste une insuffisance hépatocellulaire (qui résulte en une baisse de la synthèse de transferrine), voire un alcoolisme ou une virose C.

En résumé, lorsque la clinique suggère une hémochromatose, une saturation normale de la transferrine écarte le diagnostic si la CRP est normale ; une élévation de la saturation est quant à elle hautement indicative de la maladie à condition que les taux d'hémoglobine, de transaminases et de prothrombine soient normaux.

Troisième étape : prouver l'hémochromatose

Cette étape de confirmation repose désormais sur un simple test sanguin, le test génétique HFE, à la recherche de la mutation C282Y. Trois cas de figures peuvent, au retour du résultat du test, se présenter pour le clinicien.

LE PATIENT EST C282Y/C282Y (= C282Y +/+),
C'EST-À-DIRE QU'IL EST HOMOZYGOTE POUR CETTE MUTATION

Dès lors, le diagnostic d'hémochromatose HFE-1 est affirmé et il n'est plus besoin d'envisager la moindre exploration complémentaire pour confirmer le diagnostic. À ce stade, le problème est d'engager un bilan destiné à la fois à quantifier la surcharge en fer et à en évaluer le retentissement viscéral et/ou métabolique.

Quantification de la surcharge

Elle repose sur deux types d'examen. L'un est biochimique et aisément réalisable : la détermination de la concentration de ferritine sérique. En effet, dans l'hémochromatose, le taux de ferritinémie est bien corrélé au degré d'excès en fer. Il importe cependant d'interpréter la ferritinémie avec précaution. En effet, son taux peut être exagérément accru (au regard du seul excès en fer) du fait de facteurs associés à l'hémochromatose tels qu'une inflammation, une cytolyse, un alcoolisme ou un syndrome polymétabolique. À l'inverse, il existe un risque de sous-estimation d'une élévation modérée de la ferritine. Ce risque provient notamment de la large fourchette

de variation des valeurs normales indiquées par les laboratoires d'analyse (souvent de 10 à 300 µg/l) et le piège est, par exemple, de considérer comme normal un taux de 200 µg/l chez une femme jeune alors que le taux normal avoisine 30 ! Une étude multicentrique américaine [9] a montré que le taux médian de ferritinémie croissait après la ménopause pour atteindre une valeur maximale de l'ordre de 80 µg/l. L'autre modalité exploratoire pour quantifier l'excès en fer est l'IRM hépatique, à condition qu'elle soit correctement calibrée. Cette technique permet la détermination d'une « CHF-IRM » (CHF = concentration hépatique en fer) tout à fait fiable.

Évaluation du retentissement viscéral et métabolique

Un bilan exhaustif doit être entrepris, comportant en particulier un contrôle des transaminases, de la glycémie, et – en fonction du contexte – un bilan cardiaque (ECG/écho), des radiographies ostéo-articulaires et un bilan hormonal. En fait, l'une des difficultés majeures pour le clinicien est de savoir s'il faut ou non programmer une PBH afin d'apprécier un éventuel retentissement fibrogène. Cette décision constitue un réel dilemme dans la mesure où d'une part la PBH demeure une exploration invasive dont il faut s'abstenir si la probabilité de trouver une fibrose est minime et où, d'autre part, il importe de ne pas méconnaître une fibrose sévère (i.e. grade 3, fibrose en ponts, ou grade 4, cirrhose constituée) en raison du risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire (avec la conséquence pratique de la mise en œuvre d'un suivi, tous les 6 mois, du taux d'AFP et de l'aspect échographique hépatique). Guyader et coll. [10] ont défini les critères qui permettent de décider, chez un sujet C282Y/C282Y, de ne pas pratiquer de PBH en raison de l'absence de risque de fibrose : il s'agit de la conjonction de l'absence d'hépatomégalie, de l'absence de cytolyse et d'une ferritinémie inférieure à 1 000 µg/l.

En résumé, quand, chez un sujet présentant une élévation de la saturation de la transferrine, la mutation C282Y est présente à l'état homozygote, le diagnostic d'hémochromatose peut être affirmé. Une PBH ne sera effectuée qu'en cas de suspicion de fibrose hépatique, c'est-à-dire non plus dans une optique de diagnostic de l'hémochromatose mais dans celle de l'évaluation de son retentissement.

LE PATIENT EST C282Y/WT (= C282Y +/-)
(IL EST HÉTÉROZYGOTE POUR LA MUTATION)

La réaction de principe doit être alors de mettre en doute la relation de causalité entre la surcharge en fer et cet état d'hétérozygotie C282Y et, en conséquence, de rechercher tout autre cause d'excès en fer pouvant expliquer une élévation de la saturation de la transferrine, en particulier supplémentation médicamenteuse excessive ou atteinte hématologique.

En l'absence de repérage d'une autre étiologie de surcharge en fer susceptible de rendre compte de l'élévation de la saturation de la transferrine, il faut alors demander la recherche complémentaire de la mutation H63D afin de mettre en évidence une éventuelle hétérozygotie composite (C282Y/H63D) (= C282 +/- et H63D +/-). En effet, ce profil d'hétérozygotie composite peut être responsable d'une surcharge en fer mais qui, le plus souvent, n'est que modérée, en sorte qu'il est toujours de mise de rechercher un autre facteur d'excès en fer (alcoolisme chronique, polymétabolisme, porphyrie cutanée tardive) vis-à-vis duquel l'hétérozygotie composite jouerait un rôle potentialisateur.

Exceptionnellement, une hétérozygotie C282Y peut, en l'absence de mutation H63D, être à l'origine d'un tableau phénotypique typique d'hémochromatose. Il s'agit

en fait de profils d'hétérozygoties composites impliquant une autre mutation que H63D de sorte que l'apparence est celle d'une hétérozygotie C282Y « simplex ». Les mutations complémentaires en cause, qui ne relèvent bien sûr pas de l'analyse de routine, sont notamment : IVS3 + 1 G--T [11], I105T [12], G93R [12], G168T [13], G169A [13] et C282S [14]. Quant à la mutation S65C [15], son rôle semble mineur.

LE PATIENT, EN DÉPIT D'UN TABLEAU PHÉNOTYPIQUE D'HÉMOCHROMATOSE, EST C282WT/WT (= C282Y--/-) (IL N'EST PAS PORTEUR DE LA MUTATION C282Y)

Plus encore qu'en cas de résultat montrant une hétérozygotie, il convient d'être très suspicieux avant d'affirmer l'hémochromatose génétique, et par conséquent de rechercher une autre cause de surcharge en fer.

Si cette recherche est négative, il peut toutefois s'agir d'une authentique forme d'hémochromatose génétique pouvant correspondre aux situations suivantes : i) l'hémochromatose juvénile (ou HFE-2) ; cette affection exceptionnelle (moins de 100 cas rapportés), liée à un gène du chromosome 1 [16] doit être évoquée chez tout sujet hémochromatosique de moins de 30 ans, surtout lorsque le tableau clinique est dominé par une atteinte cardiaque et endocrinienne (hypogonadisme hypogonadotrope) ; ii) l'hémochromatose HFE-3, en rapport avec une mutation du gène du récepteur de la transferrine de type 2, rapportée chez des sujets siciliens [17] ; iii) une hémochromatose dominante liée à une mutation de la ferroportine [18, 19] ; iv) une hémochromatose dominante liée à une mutation de l'IRE de la sous-unité H de la ferritine [20].

En pratique, chaque fois qu'un patient est fortement surchargé en fer et que le test HFE ne montre pas d'homozygotie C282Y, l'attitude clinique doit être de recourir à une biopsie hépatique dans un but diagnostique, comme à l'époque « pré-HFE ». En effet, en cas d'hémochromatose non C282Y/C282Y, la biopsie hépatique est riche d'informations à plusieurs niveaux. Elle confirme l'excès en fer. Elle en montre la répartition préférentielle aux niveaux périlobulaire et hépatocytaire. Elle permet la détermination de la CHF qui est bien corrélée dans l'hémochromatose avec le degré d'excès en fer de l'organisme et peut être effectuée soit à partir de la biopsie fraîche soit à partir d'un fragment déparaffiné. De plus, il est possible de calculer l'index hépatique en fer (rapport CHF sur âge) qui, avant l'ère HFE, était fortement suggestif d'hémochromatose lorsqu'il était supérieur à 1,9 (à condition d'avoir éliminé une surcharge en fer de nature hématologique). Enfin, elle est capable de repérer des lésions associées (stéatose notamment).

TRAITEMENT CURATIF [21]

Déplétion de la surcharge en fer

MÉTHODES

Mesures diététiques

Le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. La consommation d'alcool doit être minime tant que la désaturation n'est pas obtenue et nulle en cas de cirrhose. Le thé diminue l'absorption intestinale du fer, et il est démontré que l'absorption

quotidienne de 150 ml de thé à chaque repas permet de diminuer le nombre de phlébotomies nécessaires en traitement d'entretien (de 2 par an).

Phlébotomies

- **Technique** : les phlébotomies peuvent être réalisées en milieu hospitalier, en Établissement de Transfusion Sanguine, au domicile du patient par une infirmière ou au cabinet médical. La ponction veineuse se fait sur le patient en décubitus dorsal avec une poche à don de sang posée sur le sol. Il est recommandé de faire boire au malade, au décours de la phlébotomie, une quantité de liquide approximativement équivalente au volume soustrait.

- **Surveillance** : le patient doit tenir un « carnet de suivi » où il consignera les phlébotomies (date et volume), les résultats des examens de suivi, ses observations ainsi que celles de son médecin traitant.

La tolérance est évaluée cliniquement à chaque phlébotomie (état général, tension artérielle...) et hématologiquement (hémoglobininémie) à intervalles réguliers.

L'efficacité est jugée sur des critères à la fois cliniques (état général, mélanodermie, hépatomégalie...) et, surtout, paracliniques. Le plus intéressant des paramètres paracliniques de surveillance est la ferritinémie. Lors du traitement par phlébotomies la décroissance du taux de ferritine sérique reflète globalement la diminution de la surcharge. L'utilisation de l'IRM hépatique en surveillance du traitement déplétif est intéressante lorsque la fiabilité de la ferritinémie est rendue aléatoire, par exemple en situation de syndrome dysmétabolique ou de consommation excessive d'alcool.

- **Les 2 phases du traitement déplétif** :

Phase de déplétion. Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 ml par semaine. Chez le sujet âgé et/ou aux antécédents vasculaires, il est souhaitable de débiter plus prudemment par une phlébotomie de 250 ml tous les 15 jours, puis toutes les semaines en cas de bonne tolérance. En cas de faible surcharge (ferritine de départ inférieure à 300 µg/l), on peut réaliser des phlébotomies de 400 ml tous les 15 jours. La durée du traitement d'attaque est directement fonction de la quantité de fer en excès, et s'échelonne de 3 mois à deux ans. La périodicité de la surveillance biologique dépend de l'excès de départ. La numération formule sanguine est en règle mensuelle. Le dosage de la ferritinémie peut être trimestriel initialement si le taux de départ est supérieur 1 000 µg/l, puis mensuel lorsque la désaturation approche. Fer sérique et saturation ne sont dosés que lorsque la ferritine approche de la normale. En effet, ils ne se normalisent que tardivement, peu avant l'obtention de la désaturation. Le but à atteindre est une ferritinémie inférieure ou égale à 50 µg/l et une saturation de la transferrine inférieure à 20 %.

Phase d'entretien : engagée dès la désaturation obtenue, elle doit durer toute la vie. L'habitude est d'effectuer des phlébotomies de 400 à 500 ml tous les mois à tous les trois mois. L'objectif est de maintenir la ferritinémie et la saturation de la transferrine à des taux respectifs inférieurs à 50 µg/l et à 45 % [22].

Chélateurs [23]

- **La déféroxamine** :

Le seul chélateur disponible à l'heure actuelle est la déféroxamine (Desféral®). Ce chélateur, non utilisable par voie orale, doit être administré par voie parentérale. La perfusion continue par voie sous-cutanée est, en dehors de l'urgence, la modalité de choix. Elle se fait en variant les sites (région abdominale, cuisses, bras), au moyen d'une aiguille reliée à un infuseur de petite taille, porté à la

ceinture. La déféroxamine est administrée le jour, sur une douzaine d'heures, 5 à 6 jours sur 7. L'adjonction de vitamine C per os permet de potentialiser l'effet de chélation.

La tolérance de ce traitement peut être considérée comme bonne. Un certain nombre de complications ont cependant été décrites : ophtalmologiques, traduites par une diminution de l'acuité visuelle et une perte de la vision des couleurs, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement ; auditives à type de déficit portant sur les hautes fréquences, pouvant aller jusqu'à la surdité, et semblant moins réversibles ; cardiaques à type de défaillance myocardique, en fait secondaire à la charge en vitamine C associée. C'est pourquoi il faut ne débiter la vitamine C qu'après la déféroxamine et sous réserve de l'absence de cardiomyopathie. Ces complications sont plus fréquentes en cas de fortes doses de chélateur ainsi que chez les sujets présentant une faible surcharge en fer.

- Les nouveaux chélateurs : un chélateur efficace par voie orale est activement recherché. Le composé le plus étudié, la déféripone (Ferriprox[®]), est utilisé chez les patients thalassémiques surchargés en fer, en cas de contre-indication à la déféroxamine. Sa marge thérapeutique est très étroite avec un risque de toxicité hématologique, en particulier d'agranulocytose. Ce risque rend, en pratique, impossible son utilisation en cas d'hémochromatose génétique.

- Autres possibilités : d'autres modalités thérapeutiques ont été décrites, mais restent d'utilisation anecdotique : érythrocytaphérèses, qui permettent de retirer uniquement les globules rouges ; adjonction d'érythropoïétine recombinante chez des patients présentant une surcharge en fer et une anémie co-existante.

INDICATIONS

L'utilisation des chélateurs n'a que des indications très restreintes, constituées par les contre-indications aux phlébotomies : anémie, insuffisance hépatique avec décompensation œdémato-ascitique, hypoprotidémie sévère, âge avancé, antécédents vasculaires marqués ou leur impossibilité technique. La phlébotomie représente donc la modalité thérapeutique de choix.

RÉSULTATS

Le pronostic vital est sensiblement amélioré. La survie rejoint celle de la population générale lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation de la cirrhose ou du diabète insulino-dépendant [24-27]. Aucun essai prospectif contrôlé n'a été effectué dans ce domaine mais l'évidence du bénéfice du traitement par phlébotomies rend aujourd'hui la conduite d'une telle étude éthiquement injustifiée.

Les manifestations de la maladie répondent de façon variable au traitement. Le patient, 3 à 6 mois après l'institution des phlébotomies, ressent une amélioration certaine de son état général. La mélanodermie s'atténue puis disparaît. En l'absence de cirrhose constituée, l'hépatomégalie régresse et la biologie fonctionnelle hépatique se normalise. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée, mais la cirrhose est irréversible et représente alors le facteur pronostique majeur de la survie, faisant courir le risque de carcinome hépatocellulaire, justifiant un dépistage systématique. La cardiomyopathie réagit bien au traitement par phlébotomies. Les manifestations ostéo-articulaires sont peu influencées par les phlébotomies, pouvant même apparaître ou s'aggraver en cours de traitement. L'insuffisance gonadique ne répond pas classiquement aux

phlébotomies. Cependant, l'augmentation des taux de testostérone plasmatiques et le retour d'une fonction sexuelle normale ont été décrits chez quelques patients jeunes.

Au total, le traitement par phlébotomies représente la thérapeutique élective de l'hémochromatose génétique car à la fois simple, peu coûteux, bien toléré et efficace. Cette efficacité est d'autant plus marquée que le traitement est entrepris tôt, avant le stade des complications viscérales irréversibles. C'est donc insister sur l'absolue nécessité d'un diagnostic précoce.

Traitement des complications viscérales

Seules selon rapportées les particularités liées à l'hémochromatose.

ATTEINTE HÉPATIQUE

Un nombre restreint de transplantations effectuées chez des sujets hémochromatosiques a été publié. Les résultats en sont moins bons que dans d'autres indications, du fait de complications cardiaques et infectieuses. Il faut souligner que, souvent, il s'agit de situations mixtes (associant hémochromatose et hépatopathie d'autre nature), ce qui rend l'interprétation de ces données délicate. En fait, notre expérience est qu'une hémochromatose « pure » n'est qu'exceptionnellement une indication à la greffe car : i) le dysfonctionnement hépatique n'est pas en règle un problème dans cette affection, et ii) la complication hépatique majeure est le carcinome hépatocellulaire qui survient souvent à un âge tardif et qui contre-indique la greffe (d'autant que le terrain général et polyviscéral est alors souvent problématique).

MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

Les synoviorthèses sont fréquemment indiquées dans les formes résistantes.

INSUFFISANCE GONADIQUE

Le potentiel co-carcinogène des androgènes incite à peser le risque encouru et le bénéfice espéré, notamment en cas de cirrhose. Les nouveaux dérivés naturels d'application transcutanée apparaissent bien tolérés. Ils ne seront prescrits qu'après authentification du déficit hormonal et élimination d'une impuissance psychogène qui nécessite une prise en charge sexologique.

TRAITEMENT PRÉVENTIF [21]

Justification du dépistage

L'hémochromatose répond aux critères de l'OMS concernant les maladies nécessitant la mise en route d'un dépistage : (i) La maladie à dépister doit représenter un problème de santé significatif. Or la prévalence du phénotype hémochromatose est de l'ordre de 2,2 pour mille, avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,5 à 3 pour mille, tandis que la prévalence de l'homozygotie C282Y est encore supérieure, de l'ordre de 5 pour mille. (ii) L'histoire naturelle de la maladie doit

être bien connue et comprendre une phase pré-symptomatique prolongée. Cette condition est parfaitement remplie par l'hémochromatose. De plus, toutes les études récentes convergent vers le fait qu'un diagnostic précoce de l'hémochromatose, en particulier par dépistage familial, permet de détecter des formes pauci- ou asymptomatiques de la maladie, correspondant à des surcharges en fer moins importantes que celles diagnostiquées auparavant. (iii) La maladie doit être accessible à un traitement, et les indications de celui-ci doivent être généralement acceptées. Cette condition est tout à fait remplie par l'hémochromatose, qui est la seule maladie génétique pour laquelle existe un traitement simple, efficace et peu coûteux. (iv) Les tests diagnostiques doivent être connus et acceptables par la population. La séquence largement proposée repose sur un premier test phénotypique, le coefficient de saturation de la transferrine, suivi, en cas d'anomalie, de la recherche de la mutation C282Y du gène HFE [28]. (v) Le rapport coût/efficacité doit être favorable. Le dépistage doit être financièrement acceptable, permettant au mieux une économie en diminuant, malgré le coût de sa mise en œuvre, les frais inhérents à la prise en charge des formes diagnostiquées tardivement. Il doit être en tout cas chiffré, exprimé au mieux en « année de vie sauvée ».

Il est clairement démontré à l'heure actuelle que le dépistage précoce de l'hémochromatose, avant l'apparition de signes fonctionnels et l'installation d'une cirrhose, permet de normaliser la qualité et l'espérance de vie des patients, au prix d'un traitement simple et bien toléré. Aucune étude ne permet formellement de démontrer l'efficacité clinique du dépistage de l'hémochromatose, c'est-à-dire l'obtention d'une amélioration potentielle de l'état de santé de la population dépistée par rapport à une population qui ne le serait pas. Mais il existe un puissant faisceau d'arguments pour penser que tel serait le cas.

Dépistage familial (cas de l'hémochromatose HFE-1)

BASES GÉNÉTIQUES

Le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose est posé est appelé « probant ». La maladie se transmettant selon un mode autosomal récessif, seuls les sujets porteurs, sur leurs deux chromosomes 6, du gène hémochromatose muté (gène HFE) (= homozygotes) expriment la maladie. Les sujets porteurs d'un seul gène muté (= hétérozygotes) n'expriment pas la maladie en l'absence d'autres facteurs étiologiques de surcharge en fer [29].

Le probant est le plus souvent issu de l'union de 2 parents hétérozygotes, et c'est dans sa fratrie qu'il y a le plus de risque de trouver un autre homozygote : en effet, l'union de deux hétérozygotes donne statistiquement naissance à 1/4 d'enfants homozygotes, 1/2 d'enfants hétérozygotes et 1/4 d'enfants indemnes (fig. 1.1).

Les enfants du probant sont au minimum hétérozygotes, puisqu'ils reçoivent obligatoirement un gène muté (fig. 1.2). Cependant, l'union du probant à un sujet hétérozygote est possible (fréquence des hétérozygotes dans la population générale bretonne : 12 %) et donne statistiquement naissance à une fratrie constituée, à parts égales, de sujets homozygotes et de sujets hétérozygotes (fig. 1.3) (transmission pseudo-dominante).

Les parents du probant sont au minimum hétérozygotes. Etant donné leur âge, il est rare, mais possible (surtout chez les mères) de faire le diagnostic d'homozygotie chez un des deux parents en cas d'union homozygote-hétérozygote.

RÉALISATION DU DÉPISTAGE

Dépistage phénotypique

Le dépistage phénotypique reproduit la démarche diagnostique de l'hémochromatose. La disponibilité du test génétique a transformé l'enquête familiale. La réalisation de ce test répond à une réglementation stricte (Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative à la « médecine prédictive et identification génétique ») : le sujet chez qui il est pratiqué doit donner son consentement éclairé par écrit. Le résultat doit lui être communiqué et donner lieu à un conseil génétique.

Définition du probant

Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage génétique ne se conçoit que dans les familles des probants homozygotes C282Y. En cas de tableau phénotypique évocateur d'hémochromatose génétique, mais non marqué par l'homozygotie C282Y, ce qui représente moins de 4 % des patients dans notre série, un dépistage phénotypique simple peut être réalisé dans la famille (sans réelle rentabilité dans notre expérience) [30].

Apparentés

Le dépistage s'adresse en première intention aux apparentés au premier degré du probant, c'est-à-dire aux parents, aux frères et sœurs et aux enfants. Il sera étendu à la descendance des homozygotes et hétérozygotes dépistés.

Les parents sont souvent âgés, c'est dire qu'une éventuelle homozygotie sera soit exprimée phénotypiquement, soit ne s'exprimera probablement pas ou que très faiblement. Nous conseillons un dépistage phénotypique, ne débouchant sur un test génétique qu'en cas d'anomalies.

La fratrie doit faire l'objet d'un dépistage phénotypique et d'un test génétique : en effet, certains homozygotes, en particulier de sexe féminin, peuvent ne pas exprimer encore de surcharge. Surtout, il importe de distinguer les sujets indemnes des sujets hétérozygotes afin de conseiller ou non un dépistage dans la descendance.

Les enfants posent le problème de l'âge optimal du dépistage. Le Comité Consultatif National d'Éthique ne favorise pas un dépistage avant la majorité, et l'existence de lésions viscérales est exceptionnelle avant l'âge de 35 ans. Une façon de résoudre le problème, tout en répondant à l'inquiétude des parents, est de faire le test génétique chez le conjoint du probant : si celui-ci n'est pas hétérozygote, les enfants peuvent être rassurés. De plus, il a été démontré que cette démarche, économique, permet de diminuer le coût de 40 % [31].

Conduite pratique

L'organisation du dépistage dans la famille d'un patient atteint d'hémochromatose se heurte à des difficultés pratiques (dispersion de la fratrie), éthiques et même légales. Le patient n'est pas obligé de prévenir ses apparentés, et le médecin ne peut passer outre : la démarche recommandée par le Comité Consultatif National d'Éthique implique que le probant prévienne lui-même les membres de sa famille, puis que ceux-ci prennent contact avec le corps médical, au mieux par l'intermédiaire d'une consultation de conseil génétique, pour la réalisation du dépistage. Il revient au médecin du probant de lui expliquer clairement l'utilité de dépister ses apparentés. Il faut ensuite une information claire de chaque apparenté sur la nature, les conséquences et le mode de transmission de la maladie, ainsi que sur les modalités thérapeutiques éventuelles et leur incidence sur le pronostic.

Conséquences thérapeutiques

Les homozygotes C282Y doivent être traités. Un certain nombre n'ont aucune expression de la maladie et doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle de la ferritinémie.

L'existence d'anomalies martiales chez un hétérozygote doit faire rechercher une hétérozygotie composite ou une autre cause de surcharge en fer si cette recherche est négative.

Les sujets sans mutation peuvent être totalement rassurés et aucune surveillance n'est nécessaire.

Efficacité et coût du dépistage

Le dépistage familial est naturellement plus efficace que le dépistage de masse, car il s'adresse à une population à plus haut risque d'homozygotie C282Y.

Dépistage de masse

Il reste encore controversé, les obstacles mis en avant étant techniques (choix du marqueur phénotypique initial et des seuils à utiliser), éthiques (conséquences sur les assurances en particulier), logistiques et surtout financiers. Il faut toutefois rappeler qu'il n'est pas d'autre exemple de maladie génétique dont on puisse : i) détecter l'expression par un test biologique simple (saturation de la transferrine) avant toute survenue de symptômes cliniques ; ii) confirmer le diagnostic par un test génétique sanguin (i.e. de manière non invasive) ; iii) engager un traitement (phlébotomies) dénué d'effets secondaires et qui permet d'éviter le développement d'une affection dont les risques en termes de morbidité et de mortalité ne sont plus à démontrer. C'est pourquoi nous proposons que tout sujet adulte jeune bénéficie d'un contrôle de la saturation de la transferrine, suivi, en cas de taux $\geq 45\%$, de la recherche de la mutation C282Y.

CONCLUSION

En conclusion, l'hémochromatose est donc une maladie hautement contrastée, avec un diagnostic récemment bouleversé par la génétique moléculaire alors que son traitement demeure, dans son approche curative, d'une simplicité et d'une efficacité inégalées dans le domaine des maladies génétiques. Assurer le dépistage systématique de cette maladie constitue désormais le défi de Santé Publique qu'il convient de relever.

BIBLIOGRAPHIE

1. FEDER JN, GNIRKE A, THOMAS W et al. A novel MHC class1-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis *Nat Genet*, 1996, 13 : 399-408.
2. BRISSOT P, DEUGNIER Y. Genetic haemochromatosis. *In* : J Bircher, JP Benhamou, N McIntyre, M Rizzetto, J Rodes. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Second Edition, 1999, 1 : 409-413.

3. BARTON JC, EDWARDS CQ. Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment, Cambridge University Press, 2000, 600 pages.
4. BRISOT P, GUYADER D, LORÉAL O et al. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfus Sci*, 2000, 23 : 193-200.
5. MOIRAND R, ADAMS P, BICHELER V et al. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared to men. *Ann Intern Med*, 1997, 127 : 105-110.
6. MENDLER MH, TURLIN B, MOIRAND R et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*, 1999, 117 : 1155-1163.
7. YOSHIDA K, FURIHATA K, TAKEDA S et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet*, 1995, 9 : 267-272.
8. LORÉAL O, TURLIN B, PIGEON C et al. Aceruloplasminemia : new clinical, patho-physiological and therapeutic insights. *J Hepatol* (sous presse).
9. CUSTER EM, FINCH CA, SOBEL RE, ZETTNER A. Population norms for serum ferritin. *J Lab Clin Med*, 1995, 126 : 88-94.
10. GUYADER D, JACQUELINET C, MOIRAND R et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1998, 115 : 929-936.
11. WALLACE DF, DOOLEY JS, WALKER AP. A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology*, 1999, 116 : 1409-1412.
12. BARTON JC, SAWADA-HIRAI R, ROTHENBERG BE, ACTON RT. Two novel missense mutations of the HFE gene (1105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. *Blood Cells Mol Dis*, 1999, 25 : 146-154.
13. PIPERNO A, AROSIO C, FOSSATI L et al. Two novel nonsense mutations in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology*, 2000, 119 : 441-445.
14. ROSMORDUC O, POUPOIN R, NION I et al. Differential HFE allele expression in hemochromatosis heterozygotes. *Gastroenterology*, 2000, 119 : 1075-1086.
15. MURA C, RAGUENES O, FÉREC C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands : Evidence for S65C implication in mild forms of hemochromatosis. *Blood*, 1999, 93 : 2502-2505.
16. ROETTO A, TOTARO A, CAZZOLA M et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet*, 1999, 64 : 1388-1393.
17. CAMASCHELLA A, ROETTO A, CALI A et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*, 2000 ; 25 : 14-15.
18. NIAJOU OT, VAESSEN N, JOOSSE M et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*, 2001, 28 : 213-214.
19. MONTOSI G, DONOVAN A, TOTARO A et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*, 2001, 108 : 619-623.
20. KATO J, FUJIKAWA K, KANDA M et al. A mutation, in the iron-responsive-element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet*, 2001, 69 : 191-197.
21. MOIRAND R. Traitement de l'hémochromatose. *Med Ther*, 2001, 7 : 356-359.
22. LORÉAL O, GOSRIWATANA I, GUYADER D et al. Determination of non-transferrin bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol*, 2000, 32 : 727-733.
23. HERSHKO C, LINK G, KONIN AM. Chelation therapy in iron overload. *In* : JC Barton, CQ Edwards. Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Cambridge University Press, 2000, 339-354.
24. ADAMS PC, SPEECHLEY M, KERTESZ AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1991, 101 : 368-372.
25. NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*, 1985, 313 : 1256-1262.
26. NIEDERAU C, FISCHER R, PURSCHEL A et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1996, 110 : 1107-1119.
27. FARGION S, MANDELLI C, PIPERNO A et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*, 1992, 15 : 655-659.
28. Prevention and Control of Hemochromatosis : Improved Diagnosis. Report of a Joint WHO/Hemochromatosis Foundation/Canadian, French and UK Hemochromatosis Associations Meeting,

-
- St. Malo, France, 18 June 1997. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/HGN/HEMOCH/WG/98.3).
29. MOIRAND R, JOUANOLLE A, BRISSOT P et al. Phenotypic expression of the HFE mutations : a French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology*, 1999, *116* : 372-377.
 30. BRISSOT P, MOIRAND R, JOUANOLLE AM et al. A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as « genetic hemochromatosis » on « classical » phenotypic criteria. *J Hepatol*, 1999, *30* : 588-593.
 31. ADAMS PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet*, 1998, *53* : 176-178.
 32. EASL international consensus conference on haemochromatosis. *J Hepatol*, 2000, *33* : 485-504.