

LE DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE

par

V. KERLAN*

INTRODUCTION

Le diabète faisait partie de la définition initiale de l'hémochromatose « diabète-cirrhose bronzée ».

La fréquence et la gravité du diabète de l'hémochromatose sont en relation directe avec le degré et sans doute la durée de la surcharge en fer. Le diagnostic et le traitement adaptés et précoces de la surcharge en fer sont essentiels dans la prévention des conséquences cliniques de l'hémochromatose et en particulier du diabète dont la fréquence a déjà nettement diminué.

La survie des patients hémochromatosiques diabétiques était significativement inférieure à celle des patients hémochromatosiques non diabétiques, mais il a été montré que cette surmortalité était liée non au diabète mais aux atteintes viscérales autres de la surcharge en fer et en particulier la cirrhose.

Le diagnostic de l'hémochromatose, grâce au dépistage précoce dans la population générale, dont l'exploration du fer est plus généralisée, et l'exploration génétique dans les familles, se fait maintenant de plus en plus à un stade où les facteurs diabétogènes sont réversibles.

Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer le diabète de l'hémochromatose associent une insulino-résistance hépatique encore aggravée par une cirrhose éventuelle et l'atteinte élective des cellules bêta-pancréatiques et donc de l'insulinosécrétion.

De nombreuses controverses sont actuellement publiées sur l'association éventuelle des mutations hétérozygotes C282Y et H63D avec le diabète de type 2 ou ses complications. Par ailleurs la description du NASH syndrome par certains auteurs réactive la discussion entre surcharge en fer et trouble de la glyco-régulation.

* Service d'Endocrinologie, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, France.

RELATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ENTRE HÉMOCHROMATOSE ET DIABÈTE

Prévalence de l'hémochromatose dans la population générale

La fréquence de l'hémochromatose génétique, correspondant à la forme homozygote, est d'environ 0,2 à 0,4 % de la population en Europe, Amérique du Nord et Australie. Mais il existe des variations dans la prévalence entre les différents pays et entre les régions d'un même pays.

Prévalence de l'hémochromatose dans la population de diabétiques

Jusqu'en 1997, le diagnostic d'hémochromatose génétique était porté sur les critères classiques de surcharge en fer (biopsie hépatique) après avoir éliminé les causes secondaires. Dans ces études, la prévalence de l'hémochromatose dans la population diabétique de type 2 varie de 0,49 à 0,96 % dans trois séries de patients diabétiques sans population témoin [1, 2, 3].

Sur une population d'Italie du nord de 894 diabétiques, Conte [4] a retrouvé une prévalence de 1,34 % dans une population de diabétiques de type 2 comparé à 0,2 % dans la population témoin. Par contre, Turnbull [5] dans la région nord-est de l'Angleterre n'avait pas mis en évidence d'augmentation de la fréquence des hémochromatoses dans une population des diabétiques de type 2 (prévalence 0,13 %).

Prévalence des mutations du gène HFE dans la population de diabétiques

Depuis la découverte des mutations C282Y et H63D du gène HFE, plusieurs études se sont intéressées soit aux patients hémochromatosiques homozygotes pour la mutation C282Y soit à la prévalence des mutations C282Y et/ou H63D à l'état hétérozygote dans la population diabétique de type 2 avec des résultats discordants.

Certaines études retrouvent une prévalence plus importante des porteurs de la mutation C282Y chez les diabétiques (21,9 % chez les hétérozygotes [6] versus 11,7 % [7]). Salonen [8] dans une étude prospective finlandaise sur une cohorte d'hommes de 50 à 60 ans suivie 4 ans a montré que 11 % des patients porteurs de la mutation C282Y ont développé un diabète sur ces 4 ans contre 5 % des non-porteurs.

D'autres n'ont pas mis en évidence de prévalence plus importante de la mutation dans la population diabétique de type 2. Sampson [9] en Norvège trouve 0,45 % d'homozygotes et 11,3 % d'hétérozygotes C282Y et/ou H63D dans une population de 220 diabétiques, fréquence non différente par rapport à la population témoin. Frayling [10] au Royaume-Uni ne retrouve aucune association entre la mutation C282Y sur le gène HFE que ce soit à l'état homo- ou hétérozygote et le diabète de type 2, pas plus que Florkowski en Nouvelle Zélande [11] ni Dubois-Laforgue [12] en France.

Dans une population danoise de 716 diabétiques de type 1 dont le diabète est apparu après 30 ans (*Late onset diabetes*), comparée à une population contrôle de 1 174 patients, Ellervick [13] a retrouvé une association entre un génotype homo-

zygote pour la mutation C282Y et le diabète de type 1 de cette population. La fréquence relative de la mutation est de 1,26 % chez les diabétiques contre 0,25 % chez les contrôles.

Le fait de savoir si l'hétérozygotie de l'hémochromatose est un facteur de risque pour le diabète reste donc un sujet de controverse. La majorité des études a néanmoins montré que la fréquence des deux mutations du gène HFE (C282Y et/ou HIS63D) n'est pas augmentée chez les sujets porteurs de diabète de type 2. Cependant il a été décrit d'une part une association du gène HFE et une augmentation des paramètres de surcharge en fer, et d'autre part une association entre l'augmentation des réserves en fer et une intolérance au glucose et/ou des anomalies de la sensibilité à l'insuline.

Les résultats de l'étude des caractéristiques cliniques d'une population de 262 diabétiques de type 2 [14] en fonction de leur génotype HFE, retrouvant une obésité de façon significativement moins fréquente chez les porteurs d'au moins une mutation par rapport à ceux qui n'en n'ont pas (27,6 % versus 42,8 %) suggèrent qu'en l'absence d'obésité les mutations du gène HFE via l'insulino-résistance associée à une surcharge martiale modérée peuvent contribuer à la survenue d'un diabète de type 2.

Faut-il rechercher une hémochromatose chez les diabétiques de type 2 ?

La discordance entre ces différentes données amène à s'interroger sur la nécessité ou non de rechercher une hémochromatose dans un diabète de type 2. Compte tenu du fait que le diabète survient tard dans l'évolution de la maladie et est le plus souvent diagnostiqué quand la cirrhose est déjà présente, du fait que le risque paraît peu ou pas augmenté d'être porteur de la mutation à l'état homozygote dans la population diabétique de type 2 tout venant, la recherche de l'hémochromatose chez un diabétique de type 2 nouvellement diagnostiqué doit être faite seulement si associée à une cirrhose ou d'autre condition classique évocatrice [15].

L'élévation de la ferritine pourrait être un argument justifiant la recherche génétique sachant pourtant qu'un certain nombre de situations expliquées plus loin peuvent induire une élévation de la ferritine en association avec un diabète.

Le coefficient de saturation de la transferrine est un meilleur index de surcharge ferrique, et ce n'est que quand il est supérieur à 50 % qu'il est justifié de pratiquer la recherche de la mutation génétique de l'hémochromatose [16].

Prévalence du diabète dans une population d'hémochromatosiques

La prévalence du diabète était estimée à 20 à 50 % des hémochromatosiques.

Dans une population de 474 patients hémochromatosiques étudiés par le groupe rennais, 40,3 % étaient diabétiques (16,5 % insulino-traités, 23,8 % non insulino-traités), 13,3 % étaient intolérants au sucre et seulement 46,4 % avaient une glycorégulation normale [17]. La prévalence du diabète était liée à la quantité de fer, significativement plus élevée dans le groupe diabétique que le groupe intolérant ou normo-glycémique. Dans le groupe diabétique il y avait aussi de façon significative beaucoup plus de cirrhose (59,4 %) que dans le groupe intolérant (43,6 %) et surtout le groupe normoglycémique (12,4 %).

La prévalence du diabète est d'autant plus importante qu'il existe une cirrhose [18]. Dans une série de 105 patients, Buysschaert [19] retrouve 53 % de diabétiques au moment du diagnostic dans une population ayant déjà une cirrhose contre 25 % en l'absence de cirrhose.

Classiquement, l'expression clinique de l'hémochromatose est présumée moins fréquente et moins sévère chez la femme que chez l'homme du fait de la perte de fer associée aux règles et à la grossesse. Moirand [20] retrouve sur une population de 176 hommes et 176 femmes, appariés par année de naissance, une différence d'incidence de diabète entre les deux sexes (15,9 % chez les hommes versus 7,4 % chez les femmes). Néanmoins, l'hémochromatose de la femme peut engendrer des conséquences sévères comme le diabète et la cirrhose, et ce même avant la ménopause.

La précocité actuelle du diagnostic d'hémochromatose, suspectée sur une anomalie du métabolisme du fer exploré beaucoup plus systématiquement depuis 10 à 20 ans, a permis de diminuer considérablement le nombre de diabétiques dans cette population. Seulement 5 à 10 % selon les dernières études [21, 22] des nouveaux cas diagnostiqués sont diabétiques.

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE

Il semble bien établi actuellement que le facteur génétique ne joue pas un rôle par lui-même, mais qu'il s'agit uniquement de la surcharge en fer. Le rôle diabéto-gène de l'excès de fer tissulaire est confirmé par les différentes études. Il s'agit d'un diabète indépendant du diabète de type 1 ou type 2, classé à part dans la classification de l'ADA en 1997 [23].

Relation entre surcharge en fer et diabète

La responsabilité du fer dans l'apparition du diabète est étayée par la fréquence élevée de diabète et d'intolérance au glucose observée dans les surcharges en fer post-tranfusionnelles [24]. Chez les patients multi-transfusés, la glycémie est corrélée avec le nombre de transfusions reçues [25]. L'administration de chélateurs du fer peut diminuer le risque d'intolérance au glucose chez les patients thalassémiques multi-transfusés [26].

De plus, chez l'animal, l'administration de fer par voie orale [27] ou intra-péritonéale [28] induit un diabète, dont l'apparition peut être prévenue par les saignées répétées.

Dans l'hémochromatose génétique chez l'homme, une régression des altérations précoces du métabolisme du glucose (augmentation du peptide C à jeun et après charge glucosée) peut être obtenue après déplétion en fer [29].

Il existe une relation directe entre l'importance de la surcharge en fer, appréciée par la concentration ferrique du foie, et l'existence d'un diabète comme cela a été montré sur différentes études dans l'hémochromatose [30, 18] mais aussi dans une population non hémochromatosique : une étude cas témoin finlandaise [31] a montré un odds ratio de 2,4 de développer un diabète sur un suivi de 4 ans si le stock en fer est élevé, même à des taux nettement inférieurs à ceux notés dans l'hémochromatose.

Tuomainen [32] a montré qu'à la fois glycémie et insulïnémie sont élevées à partir d'un taux de ferritine modérément élevé (150 µg/l) chez des patients non hémochromatosiques. Fernandez-Real [33] a retrouvé une relation directe entre glycémie et ferritinémie et une relation inverse directe entre sensibilité à l'insuline et ferritinémie lors de l'hyperglycémie par voie intraveineuse chez le sujet normal.

Il existe donc bien un lien entre surcharge en fer et hyperglycémie.

Mécanismes expliquant l'hyperglycémie

L'accumulation de fer est responsable d'un dysfonctionnement par surcharge ferrique :

- dans les hépatocytes avec une insulino-résistance ;
- dans les cellules bêta-pancréatiques avec réduction des capacités insulino-sécrétoires ;
- dans les muscles plus accessoirement.

INSULINO-RÉSISTANCE HÉPATIQUE

L'anomalie primitive la plus connue au stade précoce est l'insulino-résistance médiée par le foie. Le dépôt de fer dans le foie peut induire une insulino-résistance en interférant sur la possibilité pour l'insuline de supprimer la production hépatique de glucose [34].

Après une charge orale en glucose [34] ou stimulation par le glucagon [35] il a été mis en évidence chez des patients hémochromatosiques avec un trouble de la glycorégulation minime ou inexistant des taux élevés de concentration sérique en insuline. Les taux de peptide C et de glucagon sont normaux, et l'hyperinsulïnémie paraît donc résulter davantage d'une diminution de l'extraction hépatique d'insuline [36] que d'une hypersécrétion d'insuline [34, 35, 37]. L'accumulation de fer dans les hépatocytes est probablement responsable de la mauvaise dégradation de l'insuline mais on ne connaît pas d'anomalie éventuelle sur le récepteur de l'insuline ou les événements post-récepteurs.

Chez les patients avec une hémochromatose primitive ou secondaire, la résistance à l'insuline (évaluée par le clamp euglycémique [38] ou la méthode du *minimal model* [37]) est corrélée avec la surcharge en fer, même en présence d'une tolérance au glucose normale.

Hramiak [39] a étudié chez des patients hémochromatosiques à des stades différents de la maladie la tolérance au glucose après hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, la sensibilité à l'insuline par la méthode du *minimal model* et l'insulino-sécrétion. Tous les patients ont une tolérance au glucose anormale. Ceux qui n'ont ni diabète ni cirrhose ont une sensibilité normale à l'insuline mais une insulino-sécrétion diminuée qui récupère en grande partie après phlébotomie et normalisation de la ferritine, comme se normalise la tolérance au glucose. Les sujets qui n'ont pas de diabète mais une cirrhose ont une insulino-sensibilité diminuée mais une sécrétion insulinique normale. La sensibilité à l'insuline n'est pas améliorée après phlébotomie. Les sujets avec cirrhose et diabète ont une insulino-sensibilité et une insulino-sécrétion diminuées mais non modifiées par les saignées.

L'atteinte hépatique, quelle qu'elle soit, favorise les anomalies du métabolisme du glucose. En effet, la prévalence du diabète associée à l'hépatite virale chronique est quatre fois plus importante par rapport à la population générale d'après l'étude

de Castro [40] en sachant que la prévalence est encore plus importante quand une cirrhose complique l'hépatite virale chronique.

Dans l'hémochromatose, d'après les données épidémiologiques, il y a une plus grande fréquence du diabète chez les patients ayant une atteinte hépatique.

Le stade ultime du diabète de l'hémochromatose associe l'insulino-résistance aggravée par le développement concomitant de la cirrhose et l'insulinopénie liée à la destruction des cellules bêta du pancréas.

ATTEINTE PANCRÉATIQUE

Au niveau du pancréas, les études immuno-histochimiques et ultra-structurales [41] sont en faveur d'un aspect particulier, différent du diabète de type 1 et du type 2 très évocateur d'un rôle spécifique joué par le fer, dans le diabète de l'hémochromatose. En dehors du tissu interstitiel et des acini, le fer est localisé exclusivement dans les cellules bêta et provoque un déficit fonctionnel mis en évidence par les méthodes immuno-chimiques par microscopie électronique, alors que les cellules A, B et PP restent inchangées. L'expression prédominante des récepteurs de la transferrine [42] (TfR) dans les cellules bêta est probablement largement responsable de cette atteinte. L'atteinte sélective des cellules bêta entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline et de peptide C alors que la fonction alpha-cellulaire semble intacte, comme l'atteste l'élévation du glucagon après perfusion d'arginine à des taux identiques à ceux vus dans le diabète de type 1 [43].

Une étude transversale de patients hémochromatosiques [35] montre une réduction progressive de la réponse du peptide C au glucagon, avec intolérance croissante au glucose.

Le fer pourrait favoriser la formation de radicaux libres contribuant à la destruction des cellules bêta-pancréatiques.

ATTEINTE PÉRIPHÉRIQUE

Enfin, le contenu musculaire en fer est aussi augmenté, contribuant à l'insulino-résistance périphérique. Le fer pourrait augmenter l'oxydation des lipides, surtout des acides gras libres, par l'intermédiaire d'une production accélérée de radicaux libres. Cette oxydation accrue des acides gras libres diminuerait l'utilisation du glucose dans le muscle et augmenterait la néoglucogenèse [32].

La physiopathologie permet de mieux comprendre le caractère de réversibilité du trouble de la glycorégulation au stade précoce puis d'irréversibilité au stade tardif.

RELATIONS ENTRE LE FER ET L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE EN DEHORS DE L'HÉMOCHROMATOSE

Syndromes associant surcharge en fer et hyperglycémie en dehors de l'hémochromatose

Moirand a décrit en 1997 [44] un nouveau syndrome de surcharge hépatique en fer, non associée à la mutation homozygote C282Y du gène HFE mais associée la plupart du temps à une anomalie du métabolisme du glucose. Si la ferritine est bien élevée le coefficient de la transferrine est normal (à la différence

de l'hémochromatose). La plupart des patients ont aussi une obésité, une hyperlipémie, une hypertension artérielle, parfois une hépatomégalie hyperéchogène.

Par ailleurs a été décrit le NASH syndrome (*Non Alcoholic Steato Hepatitis*) [45] qui est habituellement associé à une insulino-résistance. Le lien entre ces différents syndromes est sujet de controverse.

Du fait de la plus grande fréquence des hétérozygotes C282Y et H63D liée à une augmentation nette de la fréquence des hétérozygotes composites (27 % versus 3,5 %) [46] dans cette population, il a été proposé que l'existence du génotype hétérozygote composite C282Y/H63D favorise l'apparition de la surcharge en fer.

L'obésité et l'insulino-résistance sont des facteurs d'atteinte hépatique avec une stéatose et éventuellement une fibrose, et la surcharge en fer pourrait encore aggraver les lésions [47].

Le lien entre la surcharge en fer et l'insulino-résistance reste à déterminer sachant que la surcharge hépatique en fer a été signalée dans des syndromes congénitaux d'insulino-résistance, que parmi les patients ayant un syndrome d'insulino-résistance environ 30 % ont une hyperferritinémie et que la ferritinémie est corrélée positivement avec l'insulinémie en cas d'insulino-résistance. Les mécanismes moléculaires restent à préciser.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas légitime de rechercher une mutation du gène HFE dans ces cas d'hyperferritinémie avec coefficient de saturation de la transferrine normal.

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux classifier ces anomalies métaboliques et leurs associations.

Taux de ferritine chez le diabétique déséquilibré

Une confusion supplémentaire est liée au fait que les concentrations sériques en ferritine sont augmentées de façon significative chez les patients ayant un diabète mal contrôlé [48] et l'amélioration à court terme du contrôle glycémique est associée à une nette diminution de la concentration sérique en ferritine [49]. Ceci permet d'évoquer l'hypothèse que la glycosylation prolonge la demi-vie sérique de la ferritine et augmente donc son taux circulant sans augmentation des réserves paenchymateuses en fer [50].

TRAITEMENT

En dehors des anomalies discrètes de la glycorégulation qui régressent en général après les saignées mais justifient une surveillance biologique prolongée, le traitement du diabète de l'hémochromatose n'a rien de spécifique : diététique, activité physique, hypoglycémifiants oraux ou insuline en fonction de la sévérité de l'hyperglycémie et de l'état hépatique.

Traitement déplétif en fer

Le traitement approprié d'un patient diabétique porteur d'une hémochromatose génétique comporte la déplétion en fer, selon les recommandations, sous contrôle de la ferritine sérique, reflet des stocks de fer de l'organisme. Il n'y a pas lieu de

prescrire un régime « pauvre en fer ». Il est justifié d'éviter les compléments nutritionnels et vitaminiques contenant du fer et de la vitamine C.

Traitement par hypoglycémiants

Le traitement hypoglycémiant est à adapter au degré d'hyperglycémie, parfois difficile à apprécier puisque l'hémoglobine glyquée ne constitue pas un examen fiable : elle est faussement abaissée au cours des saignées itératives. Par ailleurs, le traitement dépend aussi du degré de l'atteinte hépatique qui limite l'utilisation des hypoglycémiants oraux.

La metformine a une place de choix dans le traitement du diabète de l'hémochromatose, compte tenu de l'insulino-résistance. Les glitazones n'ont pas été évaluées dans cette pathologie. Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides ont l'efficacité hypoglycémique connue dans le diabète de type 2.

Un patient équilibré sous hypoglycémiants oraux est habituellement stabilisé voire même amélioré par les saignées ; néanmoins, si le traitement spécifique de l'hémochromatose a été trop tardif il peut devenir insulino-requérant. À ce stade, du fait d'un certain degré d'insulino-résistance, les besoins en insuline sont supérieurs à ceux d'un diabétique de type 1 à poids égal et contrairement à ce qui a été dit le diabète n'est pas instable. Quand le diabète est devenu insulino-requérant, ce stade est définitif mais la déplétion en fer par les saignées itératives permet pour certains de diminuer les besoins en insuline.

Complications dégénératives du diabète

Les complications dégénératives du diabète doivent être régulièrement recherchées, comme chez tout diabétique. À âge et ancienneté égaux de diabète, les complications sont aussi fréquentes que dans le diabète de type 1. La rétinopathie est réputée peu proliférative (la relative bénignité a été attribuée dans les formes avancées d'hémochromatose à un déficit relatif en GH).

Traitement préventif du diabète

La meilleure prévention du diabète et de ses complications est le traitement par saignées avant l'instauration de lésions tissulaires irréversibles.

CONCLUSION

L'intérêt du dépistage d'une hémochromatose chez un sujet diabétique ne fait pas de doute, à la fois pour le patient pour éviter la destruction des cellules bêta et donc la nécessité d'une insulinothérapie mais aussi pour sa famille. Par contre le dépistage génétique doit rester orienté par d'autres arguments cliniques ou biologiques, au premier rang desquels se place le coefficient de saturation de la transferrine.

BIBLIOGRAPHIE

1. SINGH BM, GRUNEWALD RA, PRESS M et al. Prevalence of hemochromatosis amongst patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992, 9 : 730-731.
2. PHELPS G, CHAPMAN I, HALL P et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in diabetic patients. *Lancet*, 1989, 2 : 233-234.
3. O'BRIEN T, BARRETT B, MURRAY DM et al. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for hemochromatosis. *Diabetes Care*, 1990, 13 : 532-534.
4. CONTE D, MANACHINO D, COLLI A et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1998, 128 : 370-373.
5. TURNBULL AJ, MITCHISON HC, PEASTON RT et al. The prevalence of hereditary haemochromatosis in a diabetic population. *Q J Med*, 1997, 90 : 271-275.
6. KWAN T, LEBER B, AHUJA S et al. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med*, 1998, 21 : 251-257.
7. FERNANDEZ-REAL JM, VENDRELL J, BAIGET M et al. C 282 Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 525-526.
8. SALONEN JT, TUOMAINEN TP, KONTULA K. Role of C282Y mutation in haemochromatosis gene in development of type 2 diabetes in healthy men : prospective cohort study. *Br Med J*, 2000, 320 : 1706-1707.
9. SAMPSON MJ, WILLIAMS T, HEYBURN PJ et al. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *J Lab Clin Med*, 2000, 135 : 170-173.
10. FRAYLING T, ELLARD S, GROVE J et al. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 351 : 1933-1934.
11. FLORKOWSKI CM, GEORGE PM, WILLIS JA et al. Haemochromatosis gene mutations Cys282Tyr and His63Asp are not increased in Type 2 diabetic patients compared with the Canterbury (New Zealand) general population. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 43 : 199-203.
12. DUBOIS-LAFORGUE D, CAILLAT-ZUCMAN S, DJILALI-SAIAH I et al. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 1371-1372.
13. ELLERVIK C, MANDRUP-POULSEN T, NORDESTGAARD BG et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus : a retrospective study. *Lancet*, 2001, 358 : 1405-1409.
14. DUBOIS-LAFORGUE D, CAILLAT-ZUCMAN S, BOIFARD C, TIMSIT J. Clinical characteristics of type 2 diabetes in patients with mutations of HFE. *Diabetes Metab*, 2000, 26 : 65-68.
15. DUBOIS-LAFORGUE D, LARGER E, TIMSIT J. Is diabetes mellitus a sufficient condition to suspect hemochromatosis ? *Diabetes Metab*, 2000, 26 : 318-321.
16. The European and UK Haemochromatosis Consortia. Diagnosis and management of haemochromatosis since discovery of the HFE gene : a European experience. *Br J Haematol*, 2000, 108 : 31-39.
17. YAOUANQ J, POIRIER JY, MAUGENDRE D et al. Genetic hemochromatosis and diabetes association : a study in 474 hemochromatosis patients. *Diabetologia*, 1990, 33 *Suppl A* : 58.
18. NIEDERAU C, FISCHER R, PÜRSCHEL A et al. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1996, 110 : 1107-1119.
19. BUYSSCHAERT M, PARIS I, SELVAIS P et al. Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic hemochromatosis in French-speaking Belgium. *Diabetes Metab*, 1997, 23 : 308-313.
20. MOIRAND R, ADAMS PC, BICHELER V et al. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med*, 1997, 127 : 105-110.
21. BACON BR, SADIQ SA. Hereditary hemochromatosis : presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92 : 784-789.
22. DURUPT S, DURIEU I, NOVE-JOSSERAND R et al. Hereditary hemochromatosis. *Rev Med Interne*, 2000, 21 : 961-971.
23. The Expert Committee in the diagnosis and complications of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1183-1197.
24. SCHAFER AI, CHERON RG, DHULY R et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med*, 1981, 304 : 319-324.

25. SAUDEK CD, HEMM RM, PETERSON CM. Abnormal glucose tolerance in β thalassemic. *Metabolism*, 1977, 26 : 43-52.
26. BRITTENHAM G, GRIFFITH P, NIENHUIS A et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 1994, 331 : 567-573.
27. IANCU TC, WARD RJ, PETERS TJ. Ultrastructural changes in the pancreas of carbonyl iron-fed rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 10 : 95-101.
28. AWAI M, NARASAKI M, YAMANOI Y, SENO S. Induction of diabetes in animals by parenteral administration of fenic nitrilotetate. *Am J Pathol*, 1979, 95 : 663-674.
29. INOUE Y, NAKANISHI K, HIRAGA T et al. Recovery of pancreatic beta-cell function in hemochromatosis : combined treatment with recombinant human erythropoietin and phlebotomy. *Am J Med Sci*, 1997, 314 : 401-402.
30. ADAMS PC, DEUGNIER Y, MOIRAND R et al. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*, 1997, 25 : 162-166.
31. SALONEN J, TUOMAINEN TP, NYSSÖNEN K et al. Relation between iron stores and non insulin dependent diabetes in men : case-control study. *Br Med J*, 1998, 317 : 727.
32. TUOMAINEN TM, NYSSÖNEN K, SALONEN R et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentration. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 426-428.
33. FERNANDEZ-REAL JM, RICART-ENGEL W, ARROYO E, BALANCA R. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 62-68.
34. NIEDERAU C, BERGER M, STREMMEL W et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic haemochromatosis impaired hepatic insulin degradation. *Diabetologia*, 1984, 26 : 441-446.
35. RUMBAK MJ, JOFFE BI, SEFTEL HC et al. Plasma C peptide and insulin responses to intravenous glucagon stimulation in idiopathic haemochromatosis. *S Afr Med J*, 1987, 71 : 351-353.
36. CAVALLO-PERRIN P, PACINI G, CERUTTI F et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous β thalassemia. *Metabolism*, 1995, 44 : 281-286.
37. DMOCHOWSKI K, FINEGOOD DT, FRANCORBE W et al. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77 : 478-483.
38. MERKEL P, SIMONSON D, AMIEL S et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med*, 1988, 318 : 809-814.
39. HRAMIAK IM, FINEGOOD DT, ADAMS PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med*, 1997, 20 : 110-118.
40. CUSTRO N, CARROCCIO A, GANCI A et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab*, 2001, 27 : 476-481.
41. RAHIER J, LOOZEN S, GOEBBELS RM, ABRAHEM M. The haemochromatosis human pancreas : a quantitative immuno-chemical and ultrastructural study. *Diabetologia*, 1987, 30 : 5-12.
42. LU JP, HAYASHI K, OKADA S, AWAI M. Transferrin receptors and selective iron deposition in pancreatic B cells of iron overloaded rats. *Acta Pathol Jpn*, 1991, 41 : 647-652.
43. NELSON R, BALDUS W, RUBENSTEIN A et al. Pancreatic alpha cell function in diabetic hemochromatosis subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 49 : 412-416.
44. MOIRAND R, MORTAJI AM, LOREAL O et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*, 1997, 349 : 95-97.
45. JAMES OF, DAY CP. Non-alcoholic steatohe patitis (NASH) : a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*, 1998, 29 : 495-501.
46. MENDLER MH, TURLIN B, MOIRAND R et al. Insulin Resistance – Associated Hepatic Iron overload. *Gastroenterology*, 1999, 117 : 1155-1163.
47. FARGION S, MATTIOLI M, FRACANZANI A et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for non alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 : 2448-2455.
48. GALLOU G, GUILHEM I, POIRIER JY et al. Increased serum ferritin in insulin-dependant diabetes mellitus : relation to glycemic control. *Clin Chem*, 1994, 40 : 947-948.
49. KAYE TB, GUAY AT, SIMONSON DC. Non insulin-dependant diabetes mellitus and elevated serum ferritin level. *J Diabet Complications*, 1993, 7 : 246-249.
50. YAOUANQ JM. Diabète et hémochromatose : données actuelles, traitement et prévention. *Diabete Metab*, 1995, 21 : 319-329.