Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

Hémochromatose

II-242

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Hémochromatose

Objectifs :

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

- L'hémochromatose est une surcharge en fer de l'organisme entraînant un dysfonctionnement des organes touchés par cette surcharge (foie, pancréas, cœur…)
- L'hémochromatose peut être d'origine génétique (primitive) ou secondaire à une autre pathologie responsable de cette accumulation de fer.
- L'hémochromatose génétique doit être fortement évoquée devant les 4 signes cliniques cardinaux (diabète, cirrhose, mélanodermie et cardiomyopathie) qui doivent faire rechercher une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine.
- La démarche diagnostique a beaucoup évolué depuis la description en 1996 du gène HFE, dont la mutation est responsable de la grande majorité des hémochromatoses génétiques.

ETIOLOGIES

1. Hémochromatoses génétiques

- Les hémochromatoses génétiques sont principalement de transmission autosomique récessive.
- La forme la plus fréquente, appelée également " hémochromatose héréditaire ", est associée à une mutation du gène HFE situé dans le locus HLA (human leucocyte antigen).
- On distingue :
  - Type 1 : hémochromatose héréditaire.
    - * Autosomique récessive liée au gène HFE.
  - Type 2 : hémochromatose juvénile :
    - * Autosomique récessive 1.
    - * Deux gènes récemment identifiés :
      - Type 2A : gène codant pour l'hémojuveline (HJV).
      - Type 2B : gène codant pour l'hepcidine.
  - Type 3, autosomique récessif, lié au gène du récepteur de la transferrine (TFR2).
  - Type 4, autosomique dominant, lié au gène de la ferroportine 1.
  - Type 5, autosomique dominant, lié au gène de la sous-unité H de la ferritine.
- La principale mutation de gène HFE remplace la cystéine 282 en tyrosine (C282Y). La seconde mutation décrite remplace l'histidine 63 en acide aspartique (H63D). Cette deuxième mutation a une moindre implication dans la maladie.
- La fréquence du génotype C282Y homozygote est estimée entre 0,2 et 0,8% en France. Une plus grande fréquence est observée dans les populations celtiques (bretons, irlandais, anglais).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- La pénétrance de ce génotype est incomplète.
- L'hémochromatose héréditaire est la plus fréquente des pathologies à transmission mendélienne connues en France.

2. Hémochromatoses secondaires

- Il s'agit de causes acquises ou secondaires à d'autres maladies génétiques.

a) Affections hépatiques

– Hépatopathie alcoolique.
– Stéatose hépatique.
– Cirrhose.
– Hépatite virale chronique.
– Carcinome hépato-cellulaire.

b) Excès d'apport exogène en fer

– Transfusions sanguines itératives.
– Excès d'apport en fer.
– Hémodialyse.

c) Hépatosidérose métabolique

– Pathologie survenant dans un contexte de syndrome polymétabolique :
  * Surcharge pondérale.
  * Hypertension artérielle.
  * Hyperlipidémie.
  * Diabète non-insulinodépendant.
  * Hyperuricémie.
– La surcharge en fer est généralement modérée.
– La ferritine est peu augmentée (< 1000 mg/L) et le CST fréquemment normal (< 45 %).

d) Autre maladie génétique

– Maladie hémolytique chronique (thalassémie).
– Acéruléoplasminémie congénitale :
  * Déficit en céruléoplasmine.
  * Surcharge en fer (et on en cuivre) hépatique et pancréatique (diabète).
  * Atteinte neurologique (extrapyramidale, cérebelleuse) et oculaire (rétinienne).
– Atransferrinémie congénitale :
  * Pathologie rare due à l'absence de transferrine.
  * Anémie microcytaire hypochrome et surcharge en fer d'organe (cœur, foie, reins, thyroïde, pancréas).
  * L'anémie est améliorée par transfusion de transferrine.
– Porphyrie cutanée tardive.
– Autres : dysérythropoïèse congénitale, anémie sidéroblastique liée à l'X, hémochromatose néonatale, surcharge en fer des africains (Bantous).

DIAGNOSTIC

1. Signes cliniques précoces

- Les signes cliniques apparaissent vers l'âge de 30 ans pour les hommes et plus tardivement chez les femmes naturellement protégées par les pertes sanguines physiologiques.
- Les premiers signes à apparaître sont :
  – **Une asthénie** chronique inexpliquée.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier
SERVIER

– **Des arthralgies :**
  * Poly- ou oligoarthrites destructrices :
    ▪ Prédominant aux mains : 2èmes et 3èmes articulations métacarpo-phalangiennes, signe de la " poignée de mains " douloureuse.
    ▪ Autres articulations touchées : poignets, genoux, orteils.
  * Evolution chronique ou par poussées.
  * La présentation peut également être celle d'une crise de goutte (cristaux de pyrophosphate à la ponction articulaire).
– L'atteinte cutanéo-phanérienne :
  * Mélanodermie :
    ▪ Teinte de peau marron grisâtre.
    ▪ Coloration des zones découvertes, des mamelons, du scrotum.
  * Ichtyose.
  * Atteinte unguéale (prédominant sur les 3 premiers doigts): platonychie (ongle plat), koïlonychie (ongle en cuiller).

2. Une atteinte d'organe est parfois révélatrice

● Ces atteintes sont plus tardives (40-50 ans).

a) Signes hépatiques

– Prédominant sur le lobe gauche +++.
– Hépatomégalie ferme, parfois très importante (20-30 cm)..
– Initialement, cette hépatomégalie tranche avec l'absence de signe d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire.
– Le point d'appel est parfois une augmentation modérée des transaminases, sans cause évidente retrouvée (alcool, virus, médicament…).

b) Signes cardiaques

– Ils témoignent d'une cardiomyopathie :
  * Troubles du rythme ou de la conduction
  * Insuffisance cardiaque globale

c) Signes endocriniens

– Pancréatique :
  * Intolérance aux hydrates de carbone.
  * Diabète parfois insulinodépendant.
– Atteinte de l'axe hypophyso-gonadique :
  * Troubles de la libido, impuissance.
  * Atrophie testiculaire, diminution de la pilosité pubienne.
– Les autres atteintes sont plus rares :
  * Maladie d'Addison.
  * Hypothyroïdie.
  * Hypoparathyroïdie.

3. Diagnostic positif

● Le diagnostic positif d'hémochromatose est porté en plusieurs étapes.

a) Evocation du diagnostic

– Signes cliniques précoces.
– Plus rarement, complications d'organe.

b) Mise en évidence d'une anomalie du métabolisme du fer

– Augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) +++.
– Le CST est supérieur à 45%, habituellement :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier
SERVIER

* CST > 60 % chez l'homme
* CST > 50 % chez la femme

– Le fer sérique et la ferritine sont également augmentés.
– En l'absence de syndrome inflammatoire, un CST normal exclut le diagnostic d'hémochromatose (+++).

c) Diagnostic génétique : recherche de la mutation C282Y du gène HFE

– En pratique, on recherche les deux mutations C282Y et H63D.
– Trois situations peuvent se présenter
* Le patient est homozygote pour la mutation C282Y :
  ▪ Il s'agit d'un diagnostic de certitude.
  ▪ Un bilan du retentissement de l'hémochromatose doit être réalisé.
  ▪ Une enquête génétique familiale est proposée.
* Le patient est hétérozygote pour la mutation C282Y :
  ▪ Il peut alors s'agir d'un hétérozygote composite C282Y/H63D (patient hétérozygote pour les deux mutations), profil responsable d'une surcharge en fer modérée.
  ▪ Dans tous les cas (hétérozygote composite ou hétérozygote C282Y simple), il faudra rechercher un facteur aggravant cette surcharge : alcoolisme, hépatite virale chronique, hépatosidérose dysmétabolique, porphyrie cutanée tardive…
* Le patient ne présente pas la mutation C282Y :
  ▪ En cas de suspicion clinique forte, la démarche diagnostique est identique à celle existant avant le diagnostique moléculaire. Une ponction biopsie hépatique doit être réalisée pour mettre en évidence la surcharge en fer.
  ▪ Les causes d'hémochromatose secondaire doivent être écartées.
  ▪ Il peut s'agir d'une hémochromatose juvénile de révélation plus précoce ou d'un rare cas d'hémochromatose de type 3 ou 4.

BILAN DES COMPLICATIONS

● Le diagnostic de toute hémochromatose doit faire réaliser un bilan du retentissement systémique de la surcharge en fer.
● Cette surcharge est grossièrement évaluée par la mesure de la ferritinémie (normale = 10-300 mg/L).

1. Complications hépatiques

● L'atteinte hépatique peut se traduire initialement par une augmentation isolée des transaminases (ASAT>ALAT), généralement inférieure à 3 fois la normale.
● Cette surcharge hépatique évolue vers une fibrose, puis une cirrhose qui se complique alors d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire (HTP).
● Le risque majeur est la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC).
● **Biologiquement :** bilan hépatique dont transaminases, a-foeto-protéine.
● Indications de la **ponction biopsie hépatique** :
– Elle n'a plus la place qu'elle occupait dans le diagnostic positif de l'hémochromatose en objectivant la surcharge en fer :
  * Surcharge hépatocytaire à prédominance périportale.
  * Quantification de l'excès sidérique par rapport à l'âge (Concentration Hépatique en Fer = CHF/âge).
  * Détermination du risque d'homozygotie.
– Elle reste indiquée pour évaluer :
  * La gravité de la fibrose, de la cirrhose.
  * La présence de foyers de CHC (nodules pauvres en fer).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– L'absence d'hépatomégalie et la normalité des ASAT et une ferritinémie <1000 mg/L dispense de réaliser une PBH, le risque de fibrose étant minime.

• **L'IRM hépatique :**
– Visualise la surcharge en fer (hyposignal en T2) et la quantifie (fer-IRM).
– Détecte les foyers de CHC qui contiennent moins de fer (foyer d'hypersignal relatif en T2).

• **L'échographie-doppler hépatique :**
– Elle est plus utile au cours du suivi des patients qu'au diagnostic.
– Elle recherche, entre autres, des signes d'HTP et des foyers de CHC hypoéchogènes.

2. Complications cardiaques

• L'atteinte cardiaque de l'hémochromatose est multiple :
– Cardiomyopathie dilatée avec hypertrophie ventriculaire.
– Troubles du rythme (tachyarythmie auriculaire > extrasystoles ou tachycardie ventriculaire).
– Troubles de la conduction (jusqu'au BAV complet).
• Des douleurs thoraciques évoquent un angor ou une péricardite.
• L'insuffisance cardiaque peut être brutalement aggravée par la prise de vitamine C.
• Le bilan comprend :
– **Un ECG** qui peut ne montrer initialement que :
* Des troubles de la repolarisation : aplatissement et inversion des ondes T, allongement de l'espace QT.
* Un microvoltage
– Une échographie cardiaque.

3. Complications endocriniennes

• Diabète non-insulinodépendant :
– La surcharge en fer entraîne un dysfonctionnement des cellules b pancréatiques mais également une insulino-résistance.
– Le diabète est non-insulinodépendant mais souvent insulinorequérant.
– **Le bilan :** glycémie à jeun, épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.
• Hypogonadisme hypogonadotrope :
– Il témoigne de l'atteinte hypophysaire et principalement de l'axe hypophyso-gonadique.
– Les troubles de la libido et l'impuissance sont fréquents chez l'homme. La fréquence de ménopause précoce chez la femme est mal évaluée.
– En pratique, on demande une testostéronémie chez l'homme.
• Les autres atteintes sont plus rares et seront explorées en fonction du contexte clinique :
– Insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison)
– Hypothyroïdie
– Hypoparathyroïdie

4. Ostéoarthropathie

• Les explorations radiologiques sont guidées par la symptomatologie clinique.
• Les radiographies mettent en évidence :
– Une ostéoarthropathie sous-chondrale :
* Pincement de l'intervalle articulaire
* Micro-géodes sous-chondrales
* Condensations, ostéosclérose
– Une chondrocalcinose par dépôt de pyrophosphate de calcium
– Une ostéoporose

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

PRISE EN CHARGE

- La prise en charge de l'hémochromatose repose sur :
  - Les saignées qui assurent la déplétion en fer
  - Les règles hygiéno-diététiques
  - La détection et la prise en charge des complications
  - Le conseil génétique

1. Les saignées

- Les saignées constituent l'essentiel du traitement. Elles ne sont pas indiquées avant 18 ans (symptomatologie exceptionnelle à cet âge).
- Le traitement d'attaque peut durer plusieurs mois ; le traitement d'entretien est à vie.
  - Traitement d'attaque :
    - 300-500 ml/semaine.
    - Objectif : ferritine < 30 mg/L, CST < 30 %.
  - Traitement d'entretien :
    - Rythme adapté à chaque patient (3-12 saignées annuelles).
- La tolérance est généralement bonne. On surveille :
  - La tolérance hémodynamique.
  - L'apparition d'une anémie (traitée par folates si mégaloblastique).
  - Le retentissement fonctionnel (asthénie).
- Les dates de saignées, les quantités de sang soustraites, la tolérance et les paramètres biologiques (ferritine, CST, Hb) doivent être consignés dans un livret.
- Les traitements chélateurs (deferoxamine) ne trouvent d'indication que lorsque les saignées sont contre-indiquées : anémie, mauvaise tolérance cardiaque, insuffisance hépato-cellulaire (rare), autre pathologie associée…

2. Règles hygiéno-diététiques

- La prise d'alcool doit être contre-indiquée, notamment en cas de fibrose hépatique.
- Une éventuelle supplémentation en fer doit évidemment être suspendue.
- Une alimentation pauvre en fer n'est pas indiquée, mais la prise régulière d'aliments riches en fer doit être évitée.
- La prise de vitamine C doit également être évitée (asthénie) en raison de :
  - Son rôle sur l'absorption intestinale du fer.
  - Sa cardiotoxicité potentielle dans ce contexte.
- La consommation de thé pourrait être bénéfique en diminuant l'absorption intestinale du fer.

3. Prise en charge des complications

- **L'arthropathie** répond aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et à l'immobilisation lors des poussées.
- La prise en charge des **complications hépatiques reposent** sur :
  - L'éviction de l'alcool.
  - Le traitement d'autres facteurs de comorbidité (hépatite virale, stéatose…) et la vaccination anti-hépatite B.
  - Une surveillance régulière :
    - Biologique : bilan hépatique dont ASAT, ALAT, a-FP (1x/6 mois si cirrhose).
    - Morphologique : échographie, IRM hépatique.
  - La transplantation hépatique peut-être proposée en cas d'atteinte grave.
- **L'hypogonadisme** est traité par androgènes naturels, sauf en cas de cirrhose (potentialisent la survenue de CHC).
- **L'insuffisance cardiaque** est prise en charge de façon symptomatique.
  - Les digitaliques doivent être évités en raison de l'aggravation des troubles du rythme.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– La transplantation cardiaque est rarement indiquée.
- **Le diabète** est initialement pris en charge par un régime et des hypoglycémiants oraux jusqu'à l'insulinorequérance.

4. Conseil génétique

- **Si le patient (index) présente une mutation C282Y homozygote,** le risque d'un membre de sa fratrie d'être homozygote est 1/4 (1/2 si l'un des parents est homozygote) :
  – Pour tous les frères et sœurs, on conseille :
    * Un examen clinique.
    * Un dosage de ferritine et du CTF.
    * Un dépistage de mutation du gène HFE (sauf mineurs).
  – Pour les enfants du patient, le risque d'être homozygote est d'environ 5% (prévalence de la mutation) si le génotype du conjoint du patient n'est pas connu :
    * Le conjoint du patient est donc dépisté en première intention. Si il présente une mutation C282Y, le risque pour les enfants d'être homozygote est 1/4.
    * Le dépistage génétique ne sera effectué que chez les enfants majeurs (absence de " bénéfice médical individuel direct " à l'identification de la mutation, étant donné l'apparition tardive des premiers signes).
  – Chez les parents du patient, le dépistage n'est envisagé qu'en cas d'anomalie clinique ou biologique évocatrice.
- **Si le cas index présente un génotype atypique** (non C282Y homozygote), un examen clinique et biologique régulier doit être proposé aux apparentés du 1er degré. Un dépistage génétique est proposé en cas d'anomalie.
- Les dépistages génétiques obéissent à certaines règles :
  – Le patient doit avoir compris la nature du test et ses conséquences (traitement, suivi).
  – Le patient doit donné son consentement écrit à la pratique du test.
  – Le patient peut refuser
    * De prendre connaissance des résultats du test.
    * De faire connaître à sa famille les résultats et/ou les conséquence du résultat du test. Le médecin est alors tenu au strict secret professionnel.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- **La disparition des signes et des complications sous traitement** est variable :
  – Répondent bien au traitement :
    * L'asthénie
    * La mélanodermie
    * L'augmentation des transaminases isolée
  – Répondent moyennement au traitement :
    * Les arthralgies (quelques aggravations sous traitement)
    * L'intolérance aux hydrates de carbone, le diabète non insulino-dépendant
    * La fibrose hépatique sans cirrhose
    * L'impuissance
  – Ne répondent pas au traitement :
    * La cirrhose et son risque d'évolution vers le CHC.
    * L'arthrite destructive
    * Le diabète insulino-requérent
- **Les causes principales de décès** sont :
  – Le CHC
  – La cirrhose
  – Le diabète
  – La myocardiopathie

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- **Le pronostic** de l'hémochromatose héréditaire repose essentiellement sur la précocité du dépistage et de la prise en charge.
  - Le principal facteur pronostique est l'existence d'une cirrhose hépatique au diagnostic qui multiplie le risque de décès par 5.
  - L'espérance de vie d'un patient traité précocement rejoint celle d'une personne non atteinte.

POINTS FORTS

- Principale cause génétique = mutation homozygote C282Y du gène HFE,

- Le diagnostic doit être évoqué précocement +++ :
  - Asthénie
  - Arthralgies
  - Mélanodermie
  - Cytolyse hépatique

- Démarche diagnostique :
  1) Augmentation du CST
  2) Recherche des mutation C282Y et H63D de HFE
  3) Bilan des complications

- Principales complications :
  - Hépatiques (cirrhose, CHC)
  - Cardiaque
  - Endocriniennes (diabète)

- Recommandations de l'ANAES concernant le dépistage :
  - Pas de dépistage systématique de la population
  - Favoriser un dépistage familial +++
  - Informer les médecins sur les signes cliniques
  - Pas de dépistage national systématique pour l'instant

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier