

# Hémochromatose

## diagnostic, surveillance, traitement

Dr. Joseph-Reinette Cathia  
Service d'hépatogastro-entérologie  
Hôpital d'Argenteuil

- ▶ Introduction
- ▶ Métabolisme du fer
- ▶ Diagnostic
- ▶ Diagnostics différentiels
- ▶ Traitement et surveillance

# Surcharge chronique en fer d'origine génétique

## ► Définition: **HEMOCHROMATOSE TYPE I**

Maladie génétique de transmission autosomique récessif (ch. 6)

Mutation sur le gène HFE: Cyst 282 Tyr à l'état homozygote

Fréquence: plus fréquente dans le nord de l'Europe

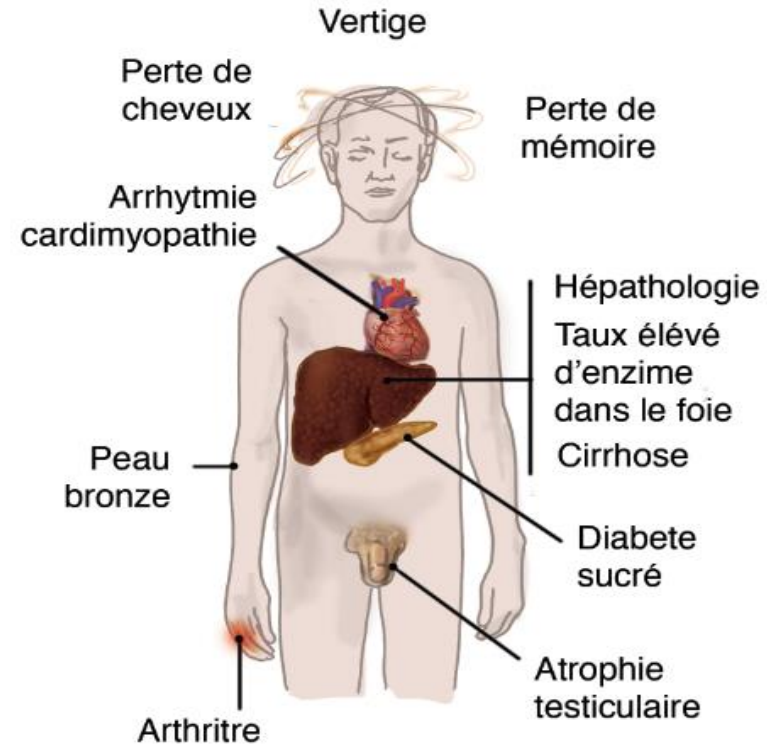
- 3/1000 en Europe
- 5/1000 en Bretagne
- 1/100 en Irlande
- 1/300 en France

► Cause de la maladie:

**Hyper-absorption digestive** du fer contenu dans les aliments

Et donc **accumulation** du fer dans certains organes  
(foie, pancréas, articulations, cœur, peau, glandes  
endocrines...)

# Accumulation du fer dans les organes



## Métabolisme du fer

Stock en fer= 4gr: 3 gr dans l'hémoglobine

1 gr dans le foie, muscles et enzymes

Circuit fermé

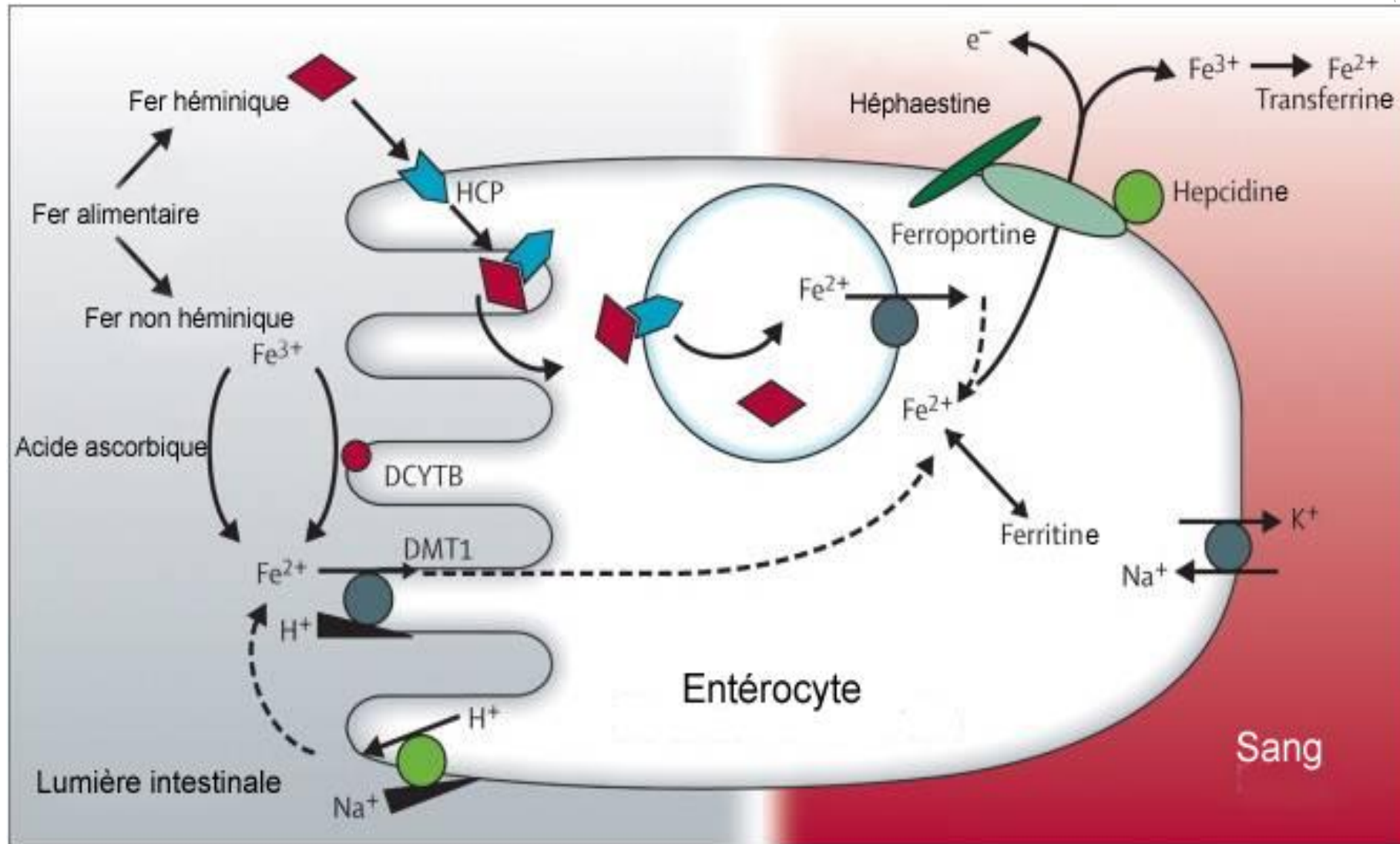
Entrées et sorties = 2mg/j

Si les entrées de fer > 2mg/j

=

accumulation

# Métabolisme du fer



## les éléments clé du métabolisme du fer

le **fer héminique** (viandes et poissons) est découpé au PH acide gastrique

le **fer minéral** (fruits, légumes céréales...) ( $Fe^{3+}$ ) est réduit en fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) en présence de l'**acide ascorbique**

Le  $Fe^{2+}$  rentrer dans la c. intestinale par le récepteur DMT1

La sécrétion vers la circulation sanguine se fait par un transporteur transmembranaire: la **ferroportine**

L'**hepcidine** inhibe l'absorption intestinale et le recyclage du fer

Dans la circulation sanguine il est rapidement transformé sous sa forme ferrique ( $Fe^{3+}$ ) puis fixé à la **transferrine** pour être transporté aux différents tissus où il est stocké fixé à la **ferritine**



# Mécanisme de l'accumulation du fer

## Défaut de production hépatique de l'Hepcidine

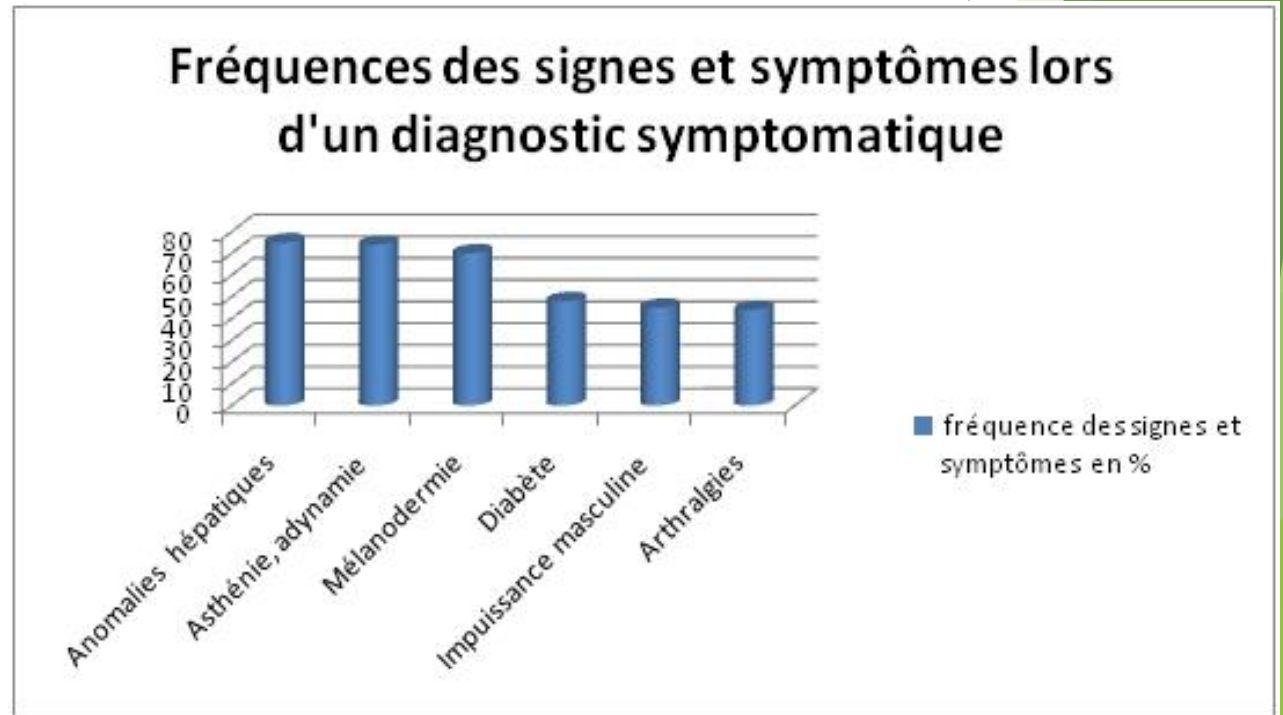


© 2010 Chery for Life Science

Augmentation de la sidérémie liée à une hyper absorption reflexe duodénale du fer  
Et donc accumulation du fer dans les différents organes

# Diagnostic de l'hémochromatose (HG) de type I

- ▶ Quand évoquer le diagnostic:
  - ▶ Éléments cliniques:
    - ▶ asthénie isolée inexplicé
    - ▶ douleurs articulaires
    - ▶ Diabète
    - ▶ Cardiomyopathie
    - ▶ Mélanodermie



## Diagnostic de l'hémochromatose (HG) de type I

- ▶ Quand évoquer le diagnostic

- ▶ Éléments biologiques:

- Anomalies même modérées du bilan hépatique

- Coefficient de saturation >45% et hyper-ferritinémie (>300ug)

## Confirmation de la maladie

### Présence de la mutation Cys 282 Tyr à l'état homozygote

La mutation H63D même à l'état homozygote n'est pas responsable de surcharge en fer

### Hétérozygotie composite C282Y/H63D

Pourrait être responsable de la surcharge en fer SI présence d'un co-facteur (alcool...)

► Selon les recommandations professionnelles 2005

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

### 4 stades dans la maladie

**Stade 0:** bilan ferritique normal et absence de signe clinique

**Stade 1:** coef>45%, ferritine normal sans signes cliniques

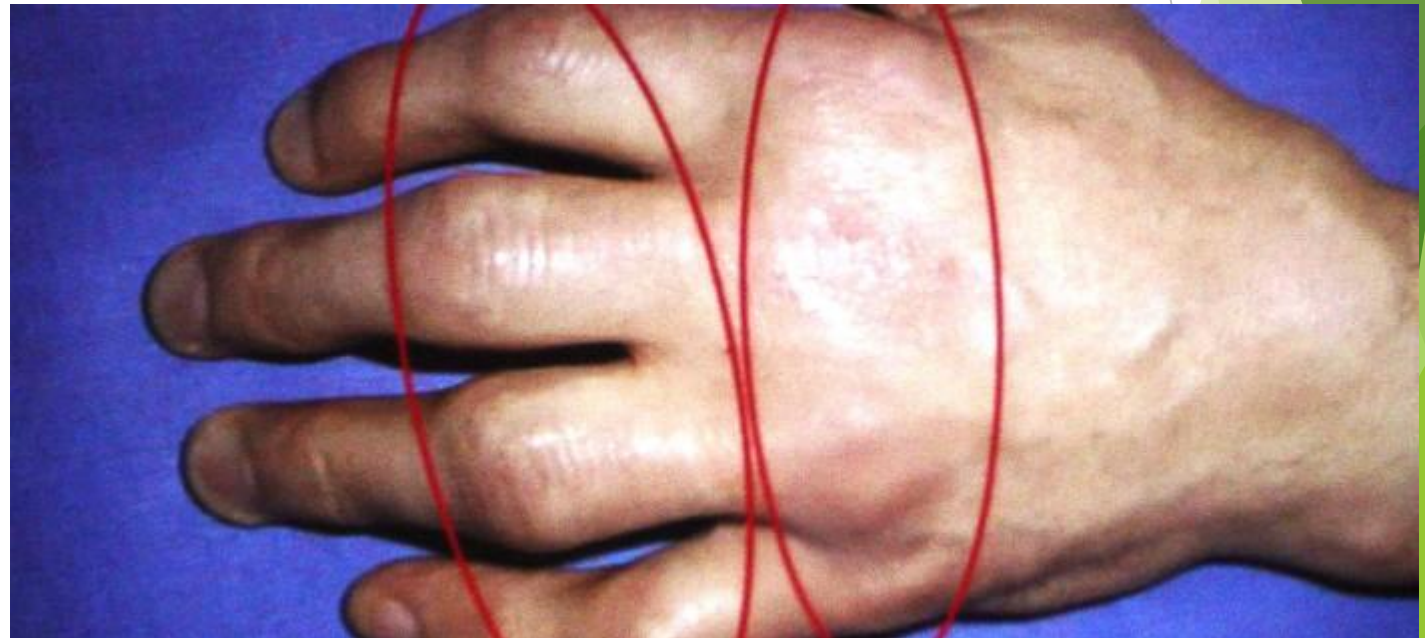
**Stade 2:** coef>45% et ferritine augmentée sans signes cliniques

**Stade 3:** coef>45% et ferritine augmentée **et signes cliniques altérant** la qualité de vie (asthénie, arthropathie, diabète, hépatopathie débutante...)

**Stade 4:** coef>45% et ferritine augmentée **et signes cliniques engageants** le pronostic vital (cirrhose, DID, cardiopathie)

## Atteinte ostéo-articulaires

- ▶ souvent révélatrice
- ▶ Atteinte des petites articulations distales de la main
- ▶ D'horaire inflammatoire
- ▶ Accès pseudo-goutteux
- ▶ Ostéoporose



## Maladie hépatique

► Hépatopathie chronique cirrhogène:

Bilan hépatique

Échographie si hépatomégalie et/ou hypertransaminasémie

Dépistage de la cirrhose si ferritine > 1000, ou si cytolyse, ou si hyper-transaminasémie

PBH supplantée par les tests non invasifs de dépistage de la fibrose hépatique: fibrotest, fibromètre, élastométrie

## Atteinte des glandes endocrines:

- ▶ témoigne d'une HG évoluée
- ▶ En lien direct avec la durée et l'intensité de la surcharge en fer

1. Diabète

2. Déficit gonadotrope



# 1-Diabète et hémochromatose

Mécanisme:

- ▶ insulinopénie par destruction des c. béta des îlots de Langerhans du pancréas
- ▶ insulino-résistance par la surcharge en fer hépatique

Prévalence <20% depuis la découverte du gène (dg plus précoce)

Caractéristique clinique:

« *diabète bronzé* », souvent associé à une cirrhose

**Irréversible**



## 2-Hypogonadisme et hémochromatose

► Atteinte de l'axe hypothalamo hypophysaire  
(hypogonadisme hypogonadotrope)

Plus fc chez l'homme de 50 ans

Associé dans 90% des cas à une cirrhose

**Clinique**: diminution de la libido, dysérection, diminution du volume testiculaire, ostéoporose, aménorrhée sans bouffées de chaleur chez la femme

**Dg biologique**: FSH et LH basse, testostérone ou oestradiol basse

## Autres atteintes endocriniennes (plus rare)

- Hypothyroïdie
- Hypoparathyroïdie
- Insuffisance surrénalienne
- Déficit en hormone de croissance

# Atteinte cardiaque au cours de l'Hémochromatose

- ▶ Troubles du rythme
- ▶ Insuffisance cardiaque
- ▶ Cardiomyopathie dilatée, rarement restrictive

## Evaluation de l'atteinte viscérale

stade 0: bilan clinique et bilan ferrique tous les 3/ans

Stade 1: bilan clinique et bilan ferrique tous les ans

Stade 2, 3 et 4:

Bilan somatique: pancréas: glycémie à jeun

hépatique: BH et écho. hépatique si cytolypse

cardiaque: échocardiographie

gonadique: testostérone et/ou œstradiol, LH FSH

osseuse: ostéodensitométrie

## Diagnostiques différentiels (1)

### ► Hémochromatose génétique non HFE

	Transmission	Mutation	Coef et ferritine
HG juvénile de type 2	Récessive	Hémojuvéline ou hepcidine	Coef. NI ou élevé Ferritine élevée
<b>HG de type 3</b>	Récessive	Récepteur de la transferrine 2	Coef. NL Ferritine élevée
<b>HG de type 4</b>	Dominante	Gène de la ferroportine	Coef. NI ou élevé Ferritine majeur

## Diagnostiques différentiels (2)

Anémie avec surcharge	Apport de fer en parentéral	Maladie hépatique	Autres
-Thalassémie majeure -Anémie sidéroblastique -Anémie hémolytique	-Polytransfusions -Hémodialyse -Perfusion de fer répété	-HVC, HBC -Intox. OH  <b>-NASH</b>	Lyse cellulaire: -hépatite... -Inflammation Hyperthyroïdie M. de Gaucher Sd. D'activation macrophagique
			PCT Acéruleoplasmine Hyperferritine- cataracte



## NASH et sd. Métabolique (SM)

► 1<sup>ère</sup> cause d'hyper-ferritinémie

► Présente dans 50% des SM

Le SM:

IMC > 30kg/m<sup>2</sup> ou tour de taille >102 cm (H) et 88 cm (F)

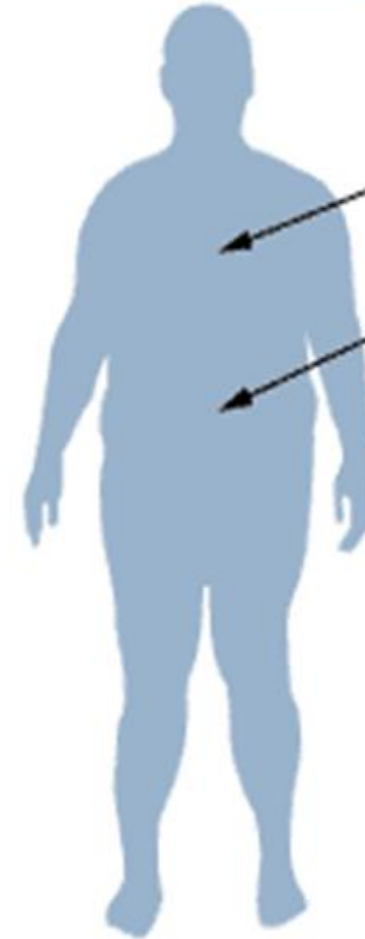
ET 2 des critères: glycémie élevée ou diabète

HTA

HDL-cholestérol augmenté

hyperTG

### Facteurs de risque



Hypertension artérielle

Surpoids ou obésité,  
surtout l'obésité  
abdominale

• Taux élevé de  
triglycérides sanguins

• Faible taux de  
cholestérol HDL

• Glycémie élevée  
(insulino-résistance)

## Traitement de l'hémochromatose (1)

► Soustractions sanguines (saignées)

□ Phase de déplétion

Cible: ferritine à 50ug/l

Rythme: 250 à 500 ml/semaine pdt 1 à 2 ans

□ Phase d'entretien (à vie)

Cible: ferritine entre 50 et 100ug/l

Rythme: tous les mois puis tous les 3 mois puis 2/an

But: éviter les complications



## Traitement de l'hémochromatose (2)

Saignées sous surveillance: pouls, tension

NFS 8 jours avant la saignée suivante

Arrêt des saignées si  $HB < 11g/dl$

Saignées au domicile avec IDE:

Après 5 saignées réalisées en milieu hospitalier

IDE présente pendant la saignée

Protocole pour traitement des déchets

Médecin joignable si besoin



## Traitement de l'hémochromatose (3)

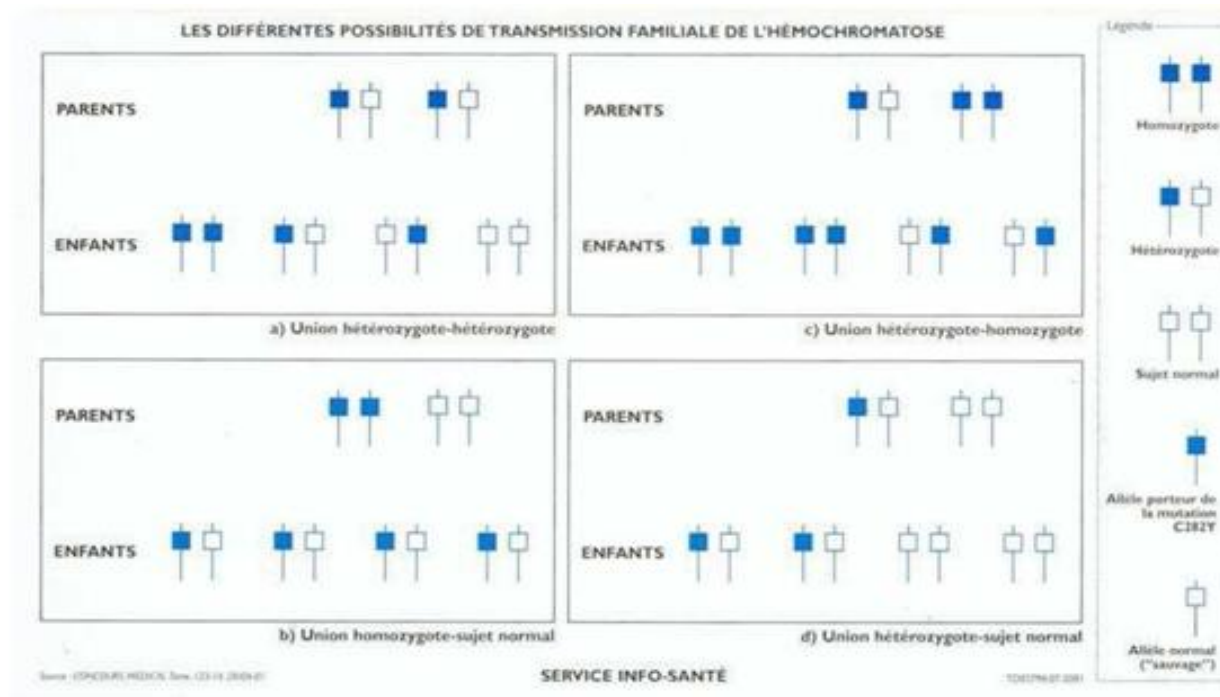
- ▶ Les chélateurs du fer
  - ▶ Si CI des saignées: anémie...
  - ▶ Beaucoup d'effet secondaires

Desferal ® (IV)

Ferriprox ® (PO)

# Dépistage familial

- ▶ Dosage coef. Ferritine et recherche de la mutation HFE
  - Frères et sœurs
  - Enfants majeurs
  - Parents en fonction de l'âge et des co-morbidités



## conclusions

- ▶ Maladie génétique la plus fréquente
- ▶ Un coef. < 45 % élimine le diagnostic
- ▶ Maladie à pénétrance variable (50%)
- ▶ Le dépistage précoce est essentielle pour le traitement
- ▶ Les saignées sont le traitement de référence
  
- ▶ Penser avant tout au SM devant une hyper-ferritinémie

Merci