

Item 242 : Hémochromatose

Date de création du document 2008-2009

Table des matières

* Introduction	1
1 Manifestations ostéoarticulaires.....	1
1 . 1 Manifestations articulaires.....	1
1 . 2 Manifestations osseuses.....	1
1 . 3 Quand évoquer le diagnostic ?.....	1
2 Examens biologiques.....	2
2 . 1 Augmentation du coefficient de la saturation de la transferrine.....	1
2 . 2 Test génétique.....	1
2 . 3 Diagnostic différentiel.....	1
3 Prise en charge des manifestations ostéoarticulaires de l'hémochromatose.....	3
4 Surcharges en fer non hémochromatosiques.....	4
4 . 1 Avec un coefficient de saturation normal.....	1
4 . 2 Avec un coefficient de saturation augmenté.....	1

OBJECTIFS

ENC :

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

SPECIFIQUE :

- Connaître les manifestations articulaires et osseuses de l'hémochromatose génétique.
- Savoir prescrire les examens biologiques permettant d'affirmer le diagnostic d'hémochromatose génétique.
- Causes d'hémochromatose secondaire et particularités de la prise en charge.
- Principes de la prise en charge des manifestations osseuses et articulaires de l'hémochromatose.

INTRODUCTION

L'hémochromatose liée au gène HFE est une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée (génotype C282Y homozygote), de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. Les recommandations concernant les conditions de prise en charge des patients hémochromatosiques sont consultables sur le site www.has-sante.fr.

I MANIFESTATIONS OSTÉOARTICULAIRES

Le tableau typique de l'hémochromatose peut associer une mélanodermie, un diabète sucré, une hépatopathie, une cardiomyopathie, des atteintes articulaires et d'autres manifestations.

I.1 MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Les manifestations articulaires sont importantes à connaître. En effet, elles sont fréquentes, en particulier dans l'hémochromatose génétique (deux tiers des cas), et font souvent partie, avec l'asthénie inexpliquée, des premières manifestations de l'affection. Elles seraient inaugurales dans 20 % à 37 % des cas, mais seraient très souvent négligées, entraînant un retard de diagnostic de plusieurs années.

Ces manifestations articulaires sont très diverses. Grossièrement, deux grands types de tableaux peuvent être observés :

- *arthropathies chroniques*, de type le plus souvent mécanique, mais parfois de type inflammatoire. L'atteinte peut être mono-, oligo- ou polyarticulaires, de gravité variable, depuis de simples arthralgies jusqu'à des troubles articulaires sévères et invalidants. Elle concerne plus particulièrement les articulations métacarpophalangiennes, notamment les deuxièmes et troisièmes, mais elle peut s'étendre aux interphalangiennes proximales et aux poignets, voire aux grosses articulations des membres supérieurs et inférieurs. En général, n'existent au début que des douleurs ou une limitation de la flexion, puis peut survenir une tuméfaction chronique, voire une déformation, en général non ou peu inflammatoire;
- *chondrocalcinose secondaire* : des arthrites aiguës microcristallines à microcristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté peuvent être observées. Elles sont relativement rares, concernent en particulier les genoux.

Radiologiquement, peuvent être observés :

- des stigmates de chondrocalcinose dans les interlignes articulaires et à la périphérie des articulations ;
- des signes d'arthropathie chondrale et sous-chondrale sur des articulations peu touchées par l'arthrose, avec des géodes cernées par une condensation et disposées dans la zone osseuse sous-chondrale, des ostéophytes à extrémité arrondie ou acuminée en hameçon (figure 33.1)

Fig. 33.1. Hémochromatose. Arthropathie des articulations métacarpophalangiennes d'allure mixte, destructrice (pincement de l'interligne articulaire et géodes sous-chondrales) et constructive (condensation osseuse et ostéophytose périphérique). A. Radiographie de la main de face. B. Cliché centré sur les articulations métacarpophalangiennes.



I.2 MANIFESTATIONS OSSEUSES

L'hémochromatose HFE apparaît être associée à une perte osseuse significative, d'origine multifactorielle (toxicité du fer, cirrhose, hypogonadisme). Une ostéopathie fragilisante doit être recherchée par l'ostéodensitométrie, même en l'absence d'hypogonadisme ; la prévalence de l'ostéoporose densitométrique est comprise entre 25 % et 35 %. La prévalence des fractures rachidiennes est estimée entre 1,8 % et 18 %.

I.3 QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC ?

Le diagnostic peut être difficile à évoquer. En effet, la symptomatologie articulaire est volontiers d'allure très banale. Les crises de pseudo-goutte peuvent être confondues avec des crises de goutte uratique ; les arthrites chroniques plus ou moins déformantes distales (poignets, métacarpo- et interphalangiennes) peuvent prêter à confusion avec la polyarthrite rhumatoïde ; les arthropathies dégénératives peuvent être difficilement différenciées de l'arthrose.

Les éléments suivants peuvent orienter :

- association à des manifestations non rhumatologiques de l'hémochromatose : en début d'évolution à une asthénie et/ou une élévation inexplicquée des Transaminase, plus tardivement avec les manifestations classiques ;
- survenue simultanée ou successive, en cours d'évolution, de différents types de manifestations articulaires sur une même articulation ou sur des articulations différentes ;
- arthropathies concernant isolément ou préférentiellement les deuxièmes et troisièmes articulations métacarpophalangiennes ;
- arthropathies dégénératives concernant, outre les articulations susnommées, d'autres articulations habituellement peu concernées par l'arthrose (poignets, coudes, épaules) ;
- chondrocalcinose du sujet jeune ;
- déminéralisation osseuse et ostéoporose chez un sujet sans facteurs de risque (bien que l'ostéoporose survienne en général plus tardivement dans l'évolution d'une maladie en général connue).

II EXAMENS BIOLOGIQUES

II.1 AUGMENTATION DU COEFFICIENT DE LA SATURATION DE LA TRANSFERRINE

Les anomalies biologiques évocatrices sont l'augmentation du coefficient de la transferrine, d'abord isolée (stade 1) puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique (stades 2, 3, 4). Toute hypertransaminasémie chronique, inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale, doit évoquer une hépatopathie hémochromatosique, après avoir éliminé un alcoolisme, une stéato-hépatite non alcoolique, une virose, une prise médicamenteuse, une atteinte dysimmunitaire et une maladie de Wilson.

L'évaluation du taux de saturation de la transferrine sérique est indispensable pour affirmer biologiquement l'anomalie du métabolisme en fer. Un taux normal de saturation de la transferrine (< 45 %) permet d'écarter une hémochromatose sous réserve qu'il n'existe pas de syndrome inflammatoire associé (CRP normale).

L'augmentation du taux de saturation de la transferrine est le test biologique le plus sensible pour l'identification phénotypique de l'hémochromatose, à condition d'être fait le matin à jeun et en s'abstenant de boissons alcooliques depuis une semaine ; celui-ci est généralement supérieur à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme. Il faut tenir compte des variations nyctémérales (maximum le matin). Enfin, l'augmentation de la saturation de la transferrine peut être due à une cytolyse hépatique (transaminases supérieures à trois fois la normale), et ce d'autant que coexistent une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme ou une hépatite virale C.

II.2 TEST GÉNÉTIQUE

En cas de surcharge en fer attestée par une saturation de la transferrine anormalement élevée, il faut proposer le test génétique HFE à la recherche d'une mutation en HFE, après avoir obtenu le consentement du patient. S'il existe une **mutation homozygote en C282Y**, le diagnostic est confirmé. Il suffit de quantifier la surcharge en fer et d'évaluer le retentissement viscéral et/ou métabolique. La quantification de la surcharge en fer se fait par le dosage de la ferritine sérique, dont le taux est corrélé à l'importance de la surcharge ferrique, après avoir éliminé les causes d'hyperferritinémie non liée à une surcharge en fer (alcool, inflammation, hépatopathie aiguë ou chronique) ; le taux de ferritine augmente avec l'âge, surtout chez la femme après la ménopause. S'il existe une **mutation hétérozygote en C282Y**, il faut remettre en cause le lien entre la surcharge en fer et l'hétérozygotie C282Y et rechercher une autre cause d'excès en fer ; si cette recherche est négative, il faut dépister une **mutation H63D** car l'hétérozygotie composite C282Y/H63D peut entraîner une surcharge en fer modérée, tout comme l'hétérozygotie composite impliquant une autre mutation que H63D.

III.3 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

S'il n'existe aucune mutation du gène HFE, il faut aussi rechercher une autre cause de surcharge en fer, des formes exceptionnelles d'hémochromatose génétique (hémochromatose juvénile, mutations du gène du récepteur de la transferrine 2 et du gène de l'hepcidine) ou d'authentiques hémochromatoses non liées à HFE si le patient est d'origine méditerranéenne.

III PRISE EN CHARGE DES MANIFESTATIONS OSTÉOARTICULAIRES DE L'HÉMOCHROMATOSE

Le principal traitement de l'hémochromatose génétique est représenté par les saignées. Toutefois, elles sont peu efficaces sur les arthropathies, dont le traitement est donc essentiellement symptomatique.

Les arthropathies chroniques peuvent bénéficier :

- de traitements antalgiques et par kinésithérapie (physiothérapie antalgique, rééducation) ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent être proposés en l'absence de contre-indication en cas d'échec ou de poussée aiguë ;
- des gestes locaux à type d'infiltration ou de synoviorthèse, parfois proposés en cas d'atteinte mono- ou oligoarticulaire persistante (prudemment et sous surveillance si injection cortisonée en cas de diabète associé compte tenu du risque de déséquilibre diabétique induit par l'injection) ;
- d'autres mesures (économie articulaire, ergothérapie) éventuellement proposées.

Les crises aiguës de chondrocalcinose peuvent bénéficier de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens, proposés en l'absence de contre-indication, voire par colchicine.

Le traitement de l'ostéoporose de l'hémochromatose ne diffère pas du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (cf. Recommandations de l'HAS, 2007)

IV SURCHARGES EN FER NON HÉMOCHROMATOSIQUES

IV.1 AVEC UN COEFFICIENT DE SATURATION NORMALE

Un taux normal de saturation de la transferrine est compatible avec deux types de surcharges chroniques en fer : le premier est fréquent, dénommé hépatosidérose dysmétabolique, caractérisé par une surcharge hépatique en fer en règle modérée, non hémochromatosique et non alcoolique, et l'existence d'un syndrome d'insulinorésistance associant un surpoids, une hypertension artérielle, un diabète de type 2 ou une dyslipidémie. Il peut s'y associer une arthropathie mimant le rhumatisme de l'hémochromatose. L'hyperferritinémie franche contraste avec la normalité du taux de saturation de la transferrine. Le traitement repose sur la prise en charge des anomalies métaboliques et un court programme de saignées visant à abaisser la ferritinémie autour de 100 ng/ml. Le second est exceptionnel et correspond à l'acéruplasminémie héréditaire, mimant l'hémochromatose par sa surcharge hépatique en fer avec hyperferritinémie, son diabète et son caractère familial, s'en démarquant par une symptomatologie neurologique, la normalité ou la diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine. Le seul espoir thérapeutique réside dans l'administration d'un chélateur du fer.

VI.2 AVEC UN COEFFICIENT DE SATURATION AUGMENTÉ

L'augmentation du taux de saturation de la transferrine n'est cependant nullement spécifique de l'hémochromatose et peut s'observer dans les *surcharges en fer par supplémentation martiale excessive et dans les excès en fer d'origine hématologique* (anémies hémolytiques, dysérythroïèses). Dans ce dernier cas, la présence d'une anémie doit attirer l'attention ; le plus souvent, le diagnostic hématologique est connu et le patient traité par transfusions quand se démasque la surcharge en fer. Au cours de la thalassémie majeure, l'hyperabsorption du fer et les besoins transfusionnels concourent à la constitution précoce de la surcharge : le traitement repose sur les mesures diététiques visant à limiter l'apport et l'absorption du fer (consommation de thé) et sur les chélateurs du fer (déféroxamine). *La porphyrie cutanée tardive* est marquée par des signes cutanés et une hépatosidérose mixte et peu marquée. La déplétion martiale par soustractions sanguines régulières conduit à l'extinction des manifestations cutanées de la maladie, même chez les patients indemnes de surcharge hépatique en fer. Enfin, la présence d'anomalies du bilan martial au cours des *hépatopathies de toutes causes* (alcool, virus, insulinorésistance, etc.) est très fréquente. Une hyperferritinémie à saturation normale ou peu augmentée s'observe dans les hépatopathies non cirrhotiques. Un tableau pseudo-hémochromatosique est fréquent au cours des cirrhoses et il est parfois nécessaire de disposer d'une recherche de la mutation génétique pour faire la part entre une hémochromatose génétique et une surcharge en fer secondaire à l'état de cirrhose.

V ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- ALAT : Transaminase