

Mr. Pierre BRISSOT

Hépatologue

Membre de l'académie de médecine

**Président du comité scientifique de l'association France Fer
Hémochromatose**

Universitaire, chercheur, animateur des équipes INSERM

Professeur émérite des universités

Ancien chef du service d'hépatologie du CHU de Rennes

Chevalier dans l'ordre de la légion d'honneur

L'hémochromatose

« ou quand le fer rend malade »

A-Le fer et le corps humain .

Le fer a deux aspects très contradictoires : il s'agit d'une nécessité absolue à la survie de l'organisme, mais il représente aussi un potentiel danger en cas d'excès. Le lien entre ces deux aspects est la relation étroite du fer avec l'oxygène. Le fer est transporté dans l'organisme par les globules rouges dans lesquels il est lié à l'oxygène, permettant ainsi la respiration cellulaire. Mais en cas d'excès de fer dans les cellules il devient toxique par le biais d'une oxydation, et provoque une dégradation cellulaire, et donc des tissus et des organes.

B- Le cycle du fer dans l'organisme.

Le fer, dans l'organisme, provient uniquement de l'alimentation. Il est absorbé au niveau intestinal, puis va à 80 % dans la moelle osseuse, lieu dans lequel il va participer à la production des globules rouges. Il se retrouve alors dans la circulation sanguine permettant ainsi, pendant 120 jours (durée de vie des globules rouges), l'oxygénation tissulaire. Au terme de ces 120 jours, les globules rouges sont détruits dans la rate et le fer est recyclé, retourne dans la moelle osseuse, via la circulation sanguine, et participe à la formation de nouveaux

globules rouges. Dans le courant sanguin le fer est transporté grâce à une protéine appelée transferrine dont le fer n'occupe que 30 à 45 % des capacités de fixation. Cliniquement on apprécie ce taux de fixation par un examen sanguin de laboratoire : la saturation de la transferrine, normalement de 30 à 45 %, mais qui varie en fonction du stock de fer de l'organisme, diminuée en cas de manque de fer (anémie) ou majorée en cas d'excès de fer (hémochromatose).

Les 20 % du fer absorbé dans l'organisme et qui ne vont pas dans la moelle osseuse, sont stockés dans différents organes, et notamment le foie. Le fer est alors fixé sur une autre protéine, la ferritine, afin d'éviter sa toxicité pour les cellules. Une partie de ce fer fixé sur la ferritine peut passer dans le sang où l'on peut doser la ferritine qui est donc un bon marqueur du stock de fer dans l'organisme. En principe le taux de ferritine traduit un excès de fer dans le foie, mais il existe une situation fréquente dans laquelle la ferritine est élevée, sans qu'il y ait une augmentation du fer, Il s'agit du syndrome métabolique associant souvent obésité, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète, excès d'acide urique. Mais dans ce cas, à l'inverse de l'hémochromatose, la saturation de la transferrine est normale.

Ce cycle du fer est régulé par l'hepcidine, protéine synthétisée par le foie, qui diminue l'absorption digestive du fer, et qui va donc permettre de moduler la quantité de fer dans l'organisme en fonction des besoins.

C- L'hémochromatose.

Maladie de la surcharge en fer, d'origine génétique, fréquente puisqu'une personne sur 200 est prédisposée à la maladie, touchant exclusivement la race blanche et notamment les celtes.

1- Les symptômes.

Pendant très longtemps la maladie reste asymptomatique et ce n'est souvent que vers l'âge de 35 à 45 ans que les signes apparaissent, d'où l'importance du dépistage. Les signes sont souvent plus tardifs chez la femme qui est protégée par les règles, la grossesse et l'allaitement. Les signes cliniques sont très variés, isolés ou associés, et souvent peu caractéristiques. Il peut s'agir de **fatigue chronique**, chez un adulte jeune, parfois accompagnée de troubles sexuels chez l'homme. Plus évocateurs sont les **troubles articulaires**, à type d'arthrite, pouvant toucher toutes les articulations, mais plus spécifiquement la main au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et inter phalangiennes proximales (signe de la poignée de main douloureuse) et la cheville. Il existe aussi une possibilité de décalcification osseuse avec tassements vertébraux. On retrouve également une **mélanodermie**, teint grisâtre de la peau, retrouvée en particulier au niveau des

cernes oculaires, des mamelons, et des organes génitaux externes. En cas de surcharge en fer très importante, ancienne, des **troubles menaçant le pronostic vital** peuvent apparaître, touchant le foie avec développement d'une fibrose, voire d'une cirrhose avec risque de cancérisation (surveillance échographique), le pancréas (risque de diabète) et le cœur (palpitations, insuffisance cardiaque).

2- Les signes biologiques.

Il s'agit essentiellement de l'augmentation de la ferritine dans le sang, > 300 µg/L chez l'homme et > 200 µg/L chez la femme, en se rappelant qu'il faut alors éliminer un syndrome métabolique, une consommation excessive d'alcool ou un syndrome inflammatoire, par le dosage de la saturation de la transferrine. On peut également doser le taux de fer dans le sang.

3- Le mécanisme.

Il s'agit d'une double mutation génétique C282Y/C282Y provenant à la fois du père et de la mère (homozygote). Seuls ces personnes vont développer la maladie. Ceux qui n'héritent de cette mutation C282Y que d'un seul de leur parent (hétérozygote) ne seront pas malades (15 % de la population en Bretagne). Cette double mutation entraîne la diminution de production d'hepcidine par le foie, et par conséquent l'augmentation de l'absorption digestive du fer, aboutissant à l'accumulation du fer dans l'organisme avec le temps.

4- Affirmer la maladie et son importance.

La confirmation de la maladie, suspectée par les signes cliniques et les dosages biologiques, se fait en 3 étapes :

- dosage du taux de ferritinémie élevé
- augmentation de la saturation de la transferrine
- test génétique qui retrouve la double mutation C282Y

L'évaluation de l'importance de la surcharge en fer est jugée sur le taux de ferritine dans le sang :

- < 500 µg/L, surcharge modérée.
- entre 500 et 1000 µg/L, surcharge importante.
- > 1000 µg/L, surcharge majeure.

et sur l'aspect du foie à l'IRM : le foie s'assombrit de plus en plus avec l'augmentation de la surcharge en fer.

5- Le traitement.

Il repose sur la pratique des saignées qui permettent de retirer des globules rouges, lesquels contiennent la moitié du stock de fer de l'organisme (stock total de 2 à 4 g). Afin de refaire de nouveaux globules rouges, l'organisme puise du fer à partir des sites de stockage et en particulier du foie, permettant ainsi la diminution progressive de la surcharge en fer. Initialement, dans les grandes surcharges en fer on peut pratiquer des saignées de 400 à 500 ml par semaine pendant 1 à 2 ans (phase d'induction), puis 3 à 4 saignées par an, à vie, (traitement d'entretien) pour maintenir la ferritine $< 50 \mu\text{g/L}$.

Ces saignées ont un effet favorable rapide sur la fatigue, la mélanodermie et les anomalies du foie. Par contre les atteintes rhumatologiques sont peu sensibles à ces saignées et peuvent même s'aggraver au fil du temps.

Ces résultats sont d'autant meilleurs que le diagnostic a été porté tôt et donc le traitement démarré rapidement.

6- La prévention.

L'essentiel est d'y penser tôt devant des signes peu évocateurs (fatigue) ou des anomalies courantes ayant une autre origine (diabète, troubles articulaires) ce qui va permettre d'effectuer les tests biologiques (ferritine, saturation de la transferrine).

Ensuite il faut débiter une enquête familiale à la recherche d'autres cas, ce qui n'est pas simple. Légalement, c'est le patient lui-même qui doit informer les membres de sa famille mais il est parfois difficile de dire qu'on est porteur d'une maladie génétique. Si le patient ne veut pas informer sa famille, il peut passer par son médecin traitant en le chargeant de prévenir les membres de la famille qu'il existe une maladie génétique, mais sans dire laquelle ni quelle personne est atteinte, permettant ainsi de garder un certain anonymat. Ensuite il existe une difficulté pour réunir les résultats des membres de la famille car il n'existe que deux centres de dépistage en France (Rennes et Montpellier). En pratique, le dépistage familial reste très insuffisant.

7- L'origine

Il s'agit d'une maladie d'origine celtique comme l'a montré la superposition des migrations celtiques et de la répartition géographique de la maladie, ce qui a permis de démontrer une origine génétique une vingtaine d'années avant la découverte de la double mutation génétique C282Y. La mutation génétique est apparue voici environ 3000 ans, en Europe centrale, et a probablement constitué, à l'époque, un avantage pour la survie en permettant d'éviter la carence en fer. On retrouve ensuite, vers 800 avant J.-C., deux foyers importants de présence de cette

mutation dans les Alpes autrichiennes et près du lac de Neufchâtel. La maladie est ensuite retrouvée tout le long des migrations celtiques : Bretagne, Cornouailles, Irlande, Pays de Galles, Écosse, Nord de l'Italie, et Nord-ouest de l'Espagne. Actuellement, dans le reste du monde, on retrouve des foyers de la maladie sur la côte Est des États Unis (migration irlandaise), dans l'Utah (mormons), l'Afrique du sud (Boers) et le Queensland en Australie (bagnards).

8- Le futur.

Les saignées persisteront probablement car il s'agit d'un moyen simple et peu coûteux de traiter la maladie, mais il existe des recherches pour fabriquer de l'hepcidine qui pourra être, ensuite, administrée au patient, notamment pendant la phase d'entretien du traitement, en remplacement des saignées.

Mise en place systématique d'un dépistage par le dosage du fer et de la ferritine vers l'âge de 25-30 ans. Sensibilisation de la population générale avec la semaine de l'hémochromatose, début Juin.

Site internet de l'association France Fer Hémochromatose :

www.hemochromatose.org