

# Hémochromatose : un diagnostic trop souvent tardif

Une semaine nationale d'information et de sensibilisation à cette maladie liée au fer aura lieu cette année du 1<sup>er</sup> au 6 juin.

MARTINE LOCHOUARN

**FER.** C'est un diagnostic auquel les médecins ne pensent pas assez. Parce que les symptômes de la maladie, banals, peuvent avoir bien d'autres causes, et parce qu'elle reste encore mal connue. Pourtant, les personnes atteintes d'hémochromatose ont tout à gagner au diagnostic précoce de leur maladie, responsable d'une surcharge en fer de l'organisme aux conséquences potentiellement graves. Dans plus de 95 % des cas, l'hémochromatose génétique classique, ou de type 1, est due à une mutation du gène HFE, sur le chromosome 6, qui provoque un déficit en hepcidine, véritable « hormone du fer », d'où l'accumulation nocive de fer dans les tissus. Apparue voici 4 000 ans chez les Celtes, elle ne touche que des sujets de type européen.

Les premiers signes de l'hémochromatose surviennent le plus souvent après 40 ans. La maladie se manifeste d'abord par une fatigue persistante et des douleurs chroniques touchant diverses articulations, dont souvent celles des doigts : c'est le signe de la poignée de main douloureuse. « Il peut s'agir d'arthrose, souvent aux mains et aux chevilles, mais aussi beaucoup aux genoux et aux hanches, de chondrocalcinose - des dépôts de cristaux dans les articulations,

dans les tissus », précise le médecin. C'est ce fer non lié qui endommage ces organes au fil du temps.

Encore faut-il diagnostiquer la maladie. Outre la fatigue et les douleurs articulaires, certains signes devraient attirer l'attention du médecin, comme une hausse sans raison des enzymes hépatiques, les transaminases, ou un diabète inexpliqué. L'hémochromatose est parfois découverte par hasard : la fatigue fait soupçonner une anémie, mais le bilan sanguin montre au contraire une ferritine très élevée, reflétant la surcharge en fer des tissus. Le taux sanguin de cette protéine de stockage du fer peut exploser en cas d'hémochromatose. Une fois écartées d'autres causes d'élévation (syndrome métabolique, inflammation, alcool, hépatite...), si la ferritine et le fer plasmatique restent hauts, un test génétique, indolore, est réalisé pour rechercher la mutation.

« Ce diagnostic ne demande donc plus aujourd'hui de geste invasif. Pour quantifier la surcharge en fer, outre la ferritine, un examen, l'IRM-fer, peut être réalisé : un logiciel libre permet désormais de corriger très précisément le signal de l'IRM, assombri par le fer, à la quantité de fer présente dans le foie », indique le Pr Brissot.

Une fois le diagnostic d'hémochromatose établi, le traitement est simple. « Il repose sur des saignées périodiques, d'une efficacité remarquable. Au début, ces saignées sont hebdomadaires, pour réduire au plus vite la surcharge en fer. Le traitement d'entretien peut être

ensuite un peu espacé, mais doit rester très régulier. » Certaines atteintes de la maladie sont en partie réversibles : la fibrose du foie si elle n'a pas encore atteint le stade de cirrhose, le diabète tant qu'il n'est pas insulino-dépendant, parfois les atteintes cardiaques... Quant aux complications articulaires, « sous l'effet des saignées, un tiers régresse, un tiers se stabilise, mais un tiers continue à évoluer », précise le Pr Richette. Un dépistage de l'hémochromatose doit aussi être proposé aux proches.

Mais si le traitement est interrompu, l'hémochromatose et son cortège de complications reprennent leur cours. Or, les patients font de plus en plus face à des difficultés pour continuer à faire pratiquer ces saignées dans les services hospitaliers et les centres de l'établissement français du sang. L'avenir est donc à un traitement qui agirait sur la cause de l'hémochromatose, pas seulement la surcharge en fer, qui en est le symptôme.

C'est tout l'enjeu des recherches actuelles : trouver le moyen de mimer l'hepcidine ou de stimuler sa production... ■

## Comprendre l'hémochromatose

### LES SYMPTÔMES



### LES CAUSES

Le fer absorbé ou recyclé est transporté dans l'organisme par une protéine, la transferrine, jusqu'à la moelle osseuse où sont produits les nouveaux globules rouges. En cas d'hémochromatose, la capacité d'absorption du fer est perturbée.



### L'ORIGINE

L'hémochromatose génétique est généralement due à une mutation du gène HFE, sur le chromosome 6, qui provoque un déficit en hepcidine, l'« hormone du fer ».

### LES CONSÉQUENCES

La transferrine, débordée, ne joue plus son rôle. Une partie du fer reste dans les tissus et est très vite absorbée et stockée par certains organes vitaux, comme le cœur, le foie ou le pancréas.

Illustration : Sophie Jacopin

Infographie LE FIGARO

## Risque de pénurie de saignées thérapeutiques

« IL Y A UN RISQUE de pénurie de sang », nous répète-t-on régulièrement pour nous inciter au don de sang. Et c'est très bien. Mais il semble qu'on aille aussi vers une pénurie de saignées, tant il devient difficile de trouver dans certaines régions les services spécialisés effectuant cet acte thérapeutique indispensable en cas d'hémochromatose.

« Il y avait 11 centres de saignées à Paris en 2001, il n'y en a plus que 2 aujourd'hui, à l'hôpital Tenon et à l'EFS de Saint-Antoine. L'accessibilité aux saignées devient problématique dans plusieurs régions et dramatique à Paris. Les hôpitaux et l'Établissement français du sang se désengagent de cet acte unique pour des raisons financières, alors que c'est un geste vital pour tous les malades atteints d'hémochromatose ! », s'indigne le Pr Pierre Brissot.

### Médecins et malades tirent la sonnette d'alarme

Comme l'explique le Dr Françoise Courtois, ex-directrice d'un site transfusionnel de l'AP-HP, « avant 2000, ces centres bien équipés et spécialisés assuraient aussi les saignées thérapeutiques et tout se passait bien ». Il y avait alors 19 centres pour Paris et la petite couronne. « Après la création de l'EFS en 2000, certains hôpitaux ont fermé leur site et l'EFS a conservé peu d'activités de soins. Une enquête auprès des malades a montré dès cette époque qu'ils avaient des dif-

ficultés à se faire prélever. Depuis, par souci d'économie, 90 % des sites transfusionnels de Paris ont arrêté cette activité. Les services hospitaliers sont très frileux pour la reprendre car ce geste, mal rémunéré, demande des moyens en personnel et en locaux ».

Pourtant, selon le médecin, aujourd'hui responsable européenne d'associations de malades\*, environ 20 000 patients atteints d'hémochromatose dépendraient de ces saignées en Île-de-France. Devant cette pénurie, les rares centres encore ouverts courent sous les demandes. Certaines infirmières libérales réalisent cet acte. « Mais ce n'est pas très souhaitable, car il demande un cadre médical rigoureux ».

Face à ce qui commence à ressembler à un scandale sanitaire, médecins et malades tirent la sonnette d'alarme. « Nous avons saisi l'Agence régionale de santé, le ministère, l'AP-HP, la Sécurité sociale... », explique le Dr Courtois. « Une réunion est prévue en juin à l'ARS. Mais la situation actuelle ne doit pas rester en l'état ! » ■

\* Deux associations regroupent les malades en France : la Fédération française des associations de malade de l'hémochromatose (www.hemochromatose.org), rattachée à la Fédération européenne (www.efaph.eu), et l'association Hémochromatose-France (www.hemochromatose.fr)

Sous l'effet des saignées, un tiers des complications articulaires régresse, un tiers se stabilise, mais un tiers continue à évoluer.

Pr PASCAL RICHELTE RHUMATOLOGUE (CHU LARIBOSIÈRE, PARIS)

## MIEUX COMPRENDRE

Malgré la découverte de la mutation HFE en 1996, et du rôle de l'hepcidine en 2001, bien des aspects de l'hémochromatose restent obscurs. « HFE est un petit peptide exprimé à la surface des cellules hépatiques qui fabrique l'hepcidine. Il interagit avec le récepteur de la transferrine dans ce qui serait une voie de signalisation mesurant la saturation en fer de la transferrine et ajustant la production d'hepcidine à ce niveau », explique le chercheur Olivier Loréal (Inserm UMR 991, Rennes). « Quand HFE est mutée, un signal aberrant indiquerait à tort à l'hépatocyte qu'il y a peu de fer, alors qu'il est élevé. L'hepcidine serait donc peu produite, quand au contraire sa production devrait augmenter pour bloquer la sortie du fer vers le plasma où il est déjà abondant ».

Pour le Pr Brissot, « le grand défi, c'est aussi de mieux comprendre pourquoi certains patients auront une surcharge élevée chez certains et pas chez d'autres, avec différentes conséquences organiques ». Pour Olivier Loréal, la gravité variable de l'hémochromatose pourrait peut-être s'expliquer par l'action de gènes « associés ». En recherche thérapeutique, des chercheurs américains travaillent à la mise au point de mini-hepcidines. Et un essai international chez l'homme est envisagé avec un agoniste mimant l'hepcidine. ■

Il faut souvent plus de cinq ans pour que les premiers symptômes soient rattachés à leur vraie cause, l'hémochromatose.

Pr PIERRE BRISSOT, HÉPATOLOGUE (CHU RENNES)

surtout des mains et des genoux - ou d'ostéoporose », précise le Pr Pascal Richette, rhumatologue (CHU Lariboisière, Paris).

« Il faut souvent plus de cinq ans pour que ces premiers symptômes soient rattachés à leur vraie cause, l'hémochromatose », regrette le Pr Pierre Brissot, hépatologue (CHU Rennes), spécialiste de la maladie. « Or plus ce diagnostic est tardif plus le risque augmente d'atteintes du foie, du pancréas, plus rarement du cœur, qui peuvent potentiellement compromettre le pronostic vital, même si les formes graves sont plus rares qu'auparavant. » Non traitée, la surcharge en fer provoque notamment une fibrose progressive du foie, qui fait le lit de la cirrhose et du cancer.

Pourquoi surtout ces organes ? Le fer absorbé ou recyclé est transporté dans l'organisme par une protéine, la transferrine, jusqu'à la moelle osseuse où sont produits les nouveaux globules rouges. « L'hémochromatose, en abaissant l'hepcidine, accroît l'absorption du fer au point que les capacités de la transferrine sont débordées et qu'une partie du fer reste

## « Les médecins ne connaissent pas cette maladie »

À 54 ans, Éric commence tout juste à être traité pour son hémochromatose, puisqu'il ne connaît son diagnostic que depuis six mois. Et va bien, même s'il a encore mal aux genoux.

Cela fait une bonne quinzaine d'années que ceux-ci le font souffrir. « Mais comme j'étais en surpoids, tous les médecins consultés me disaient que je devais maigrir pour cesser d'avoir mal », raconte ce Lyonnais. « J'ai bien eu durant

toutes ces années 5 ou 6 médecins traitants, certains âgés, d'autres plus jeunes, qui m'ont prescrit toutes sortes d'examen, mais aucun n'a jamais demandé un dosage de la ferritine... Comme j'avais toujours aussi mal et que je n'arrivais pas à maigrir, j'ai finalement décidé de me faire poser un anneau gastrique. C'est le chirurgien qui a demandé toute une batterie d'examen, dont, pour la première fois, un dosage de ferritine. Quand il a vu

que celle-ci était à plus de 1 300 µg/ml, il m'a immédiatement dit qu'il y avait un souci et que je devais rapidement consulter un spécialiste parce qu'il soupçonnait une hémochromatose. »

### « Le dosage de ferritine est si simple... »

« Le spécialiste m'a aussitôt dit de prendre rendez-vous à l'hôpital pour démarrer les saignées et m'a prescrit des exa-

mens complémentaires comme un examen cardiaque, une ostéodensitométrie... etc. Il m'a également expliqué que je devais prévenir mes enfants et mes frères, pour qu'ils se fassent dépister », confie Éric, toujours aussi effaré par le temps qu'il a fallu pour mettre un nom sur sa maladie... Et par la méconnaissance manifeste des médecins qu'il avait consultés. « Les conséquences de cette maladie peuvent être dramatiques, et le dosage de ferritine est si simple... Je ne comprends pas pourquoi il n'est pas prescrit plus systématiquement. »

Aujourd'hui, Éric va chaque semaine faire faire sa saignée au service spécialisé de l'hôpital de Bourgoin-Jallieu. Son taux de ferritine est déjà redescendu autour de 600 µg/ml, ce qui reste encore bien au-dessus de la normale. « L'une des infirmières du centre m'avait dit au début qu'on aurait pu se douter de mon hémochromatose rien qu'à mon teint cuivré, typique de la maladie... Je l'ai croisée à nouveau récemment et, selon elle, j'ai déjà changé de couleur. C'est bon signe... » ■

DU LUNDI AU VENDREDI À 13H40 EN DIRECT

## LE MAGAZINE DE LA SANTÉ

5 Marina Carrère d'Encausse, Michel Cymes et Benoît Thievenet Jeudi 04 juin

Zabou Breitman, metteur en scène de la pièce « Journal de ma nouvelle oreille »

francetélévisions