

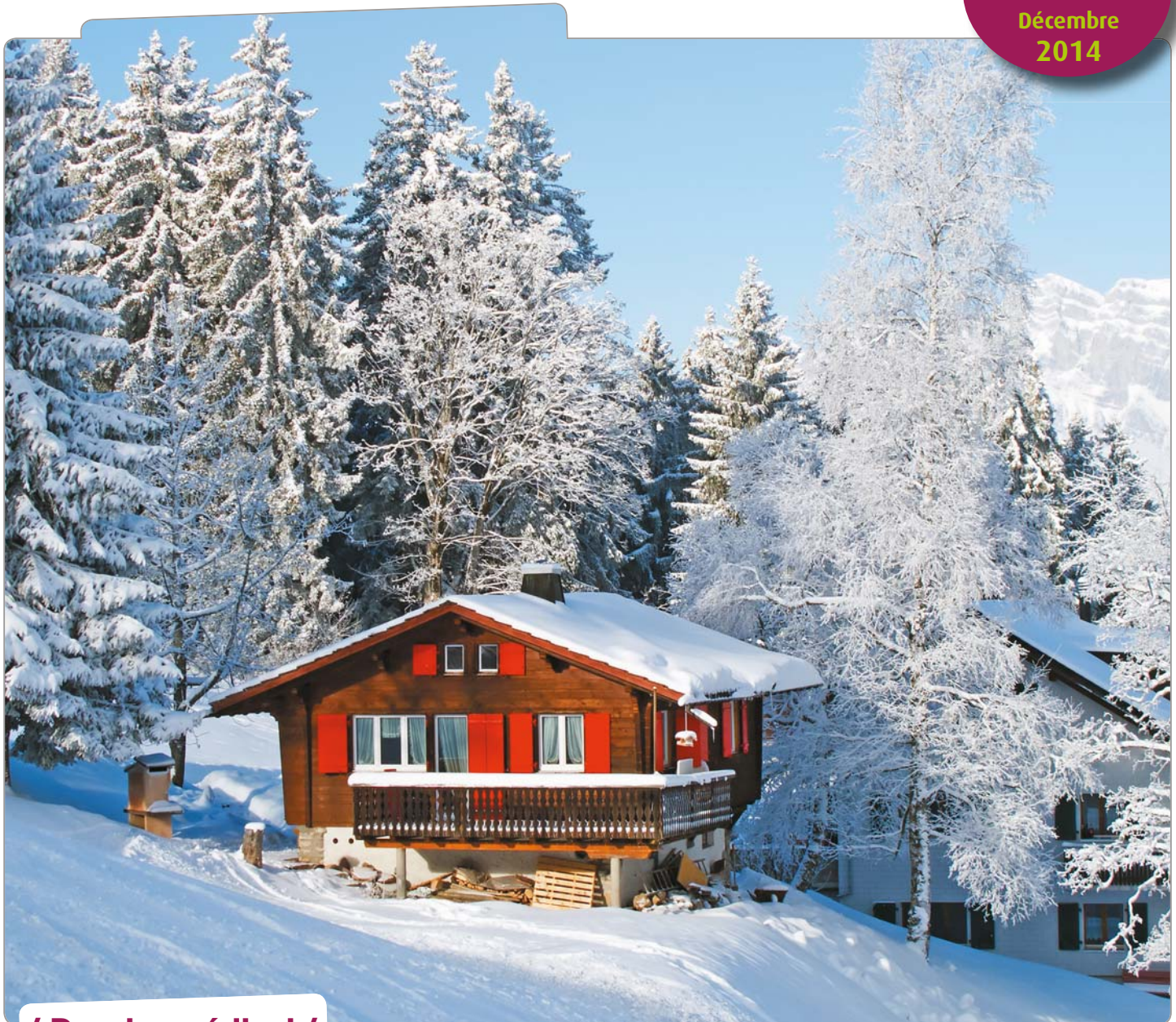


Solidarité

L'association au service des personnes malades et handicapées de La Poste et de France Télécom

Magazine

TRIMESTRIEL
n° 342
Décembre
2014



/ Dossier médical /

L'hémochromatose (par les Drs Pierre BRISSOT, Brigitte PINEAU, Olivier LORÉAL et Pascal GUGGENBUHL)

/ ACTUALITÉS MÉDICALES /

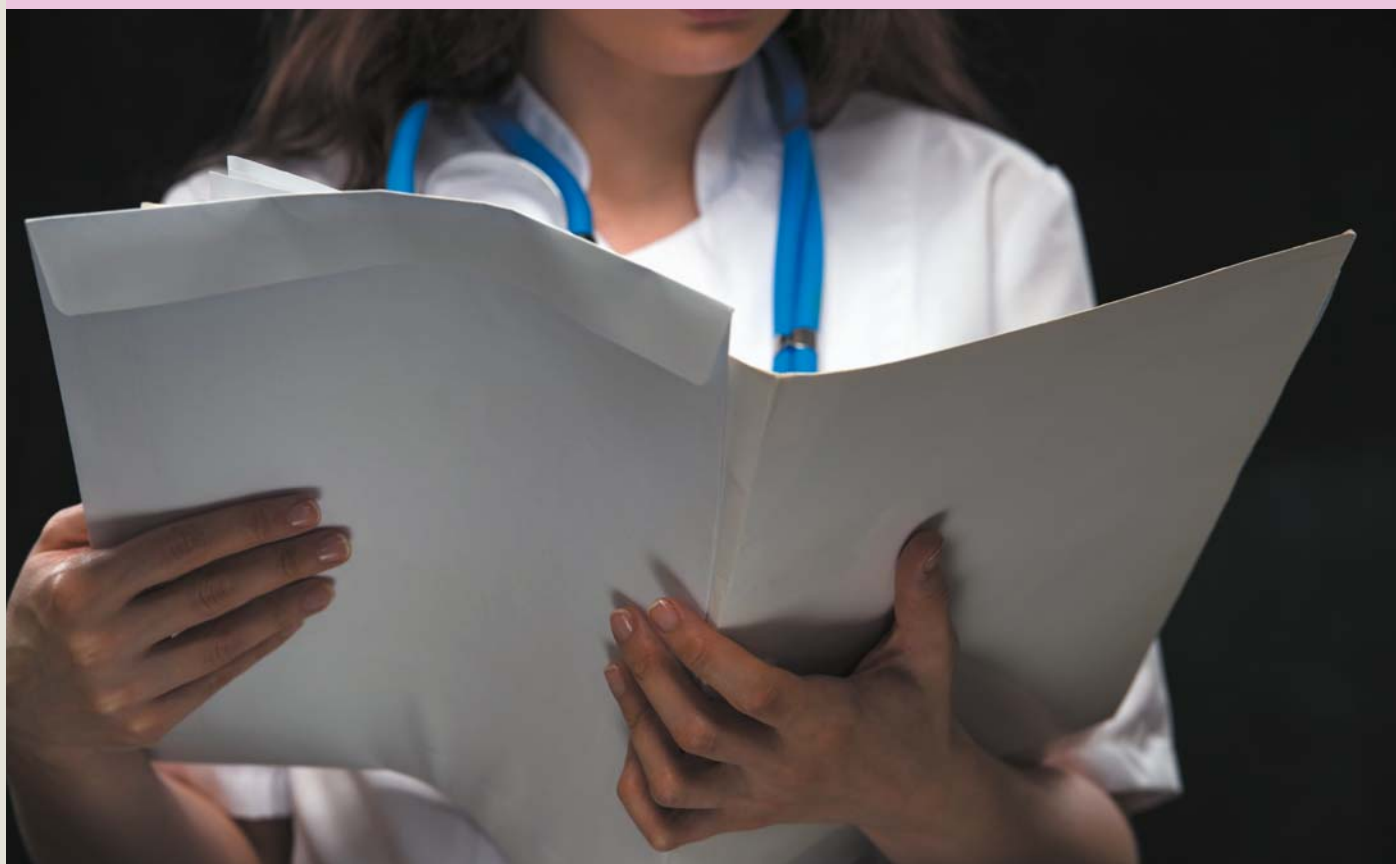
La télémédecine
Maladies infectieuses et voyage

/ ACTUALITÉS /

La Loi Léonetti
Le point sur Gardasil
MONALISA

/ FICHE TECHNIQUE /

Le remboursement des frais
de transport



L'hémochromatose :

une maladie fréquente,
potentiellement grave,
et pourtant méconnue

Par Pierre Brisso^(1, 2, 4, 5)
Brigitte Pineau⁽²⁾,
Olivier Loréal^(1, 4, 5) et
Pascal Guggenbuhl^(3, 4, 5)

1. Centre de référence des surcharges en fer rares d'origine génétique, CHU de Rennes
2. Fédération française des associations de malades de l'hémochromatose (FFAMH), Paris
3. Service de rhumatologie, CHU de Rennes
4. Inserm-UMR 991, CHU Pontchaillou
5. Université de Rennes 1

L'hémochromatose est une affection due à une surcharge chronique en fer d'origine génétique. Non diagnostiquée, elle peut donner lieu à des atteintes viscérales multiples et être responsable de mortalité. Son diagnostic, à condition d'y penser, est facile, basé sur une démarche ne comportant plus aujourd'hui d'examen à risque. Son traitement, qui consiste en des soustractions sanguines répétées visant à retirer le fer en excès dans l'organisme, est remarquable de simplicité et d'efficacité, sous réserve qu'il soit entrepris suffisamment tôt.

I - COMMENT CETTE MALADIE SE DEVELOPPE-T-ELLE ?

La surcharge en fer est due à une absorption intestinale accrue du fer contenu dans l'alimentation. Cette hyperabsorption commence dès la naissance et conduit à une accumulation très progressive, au fil des années, du fer dans les organes. Cette accumulation s'explique par le fait que l'organisme humain n'a pas la capacité d'éliminer le fer qu'il reçoit en excès. Ce fer est donc stocké, jour après jour, dans les organes, et en premier lieu dans le foie qui est en première ligne pour recevoir le fer en provenance de l'absorption digestive. On sait aujourd'hui que ce qui détermine cette "avidité" anormale pour le fer est la baisse dans le sang de l'hormone du fer, appelée hepcidine. Cette baisse de l'hepcidine est la conséquence d'un défaut de sa production par le foie, défaut de synthèse lui-même due à une anomalie d'un gène.

Ce gène, situé sur le chromosome 6 et appelé HFE, est anormal du fait d'une mutation (*dite C282Y*). Lorsque cette mutation est présente, chez un sujet, à double dose (*ç.à.d. une mutation C282Y reçue du père et une mutation C282Y reçue de la mère, aboutissant chez le patient au profil C282Y/C282Y*), elle peut entraîner au niveau du foie une cascade de conséquences moléculaires qui aboutit à la baisse de la production d'hepcidine. Un grand nombre d'organes peuvent ainsi se surcharger en fer et être endommagés par cette surcharge du fait d'un véritable phénomène

de "rouille" tissulaire. Citons notamment le foie, le pancréas, les articulations, l'os et le cœur.

II - CHEZ QUI OBSERVE-T-ON L'HEMOCHROMATOSE ?

L'hémochromatose liée au gène HFE, qui est de loin la forme la plus fréquente d'hémochromatose, ne s'observe que chez les sujets de race blanche.

Ce gène est probablement apparu en Europe centrale et s'est développé tout particulièrement dans la population celte, laquelle du fait de ses migrations a diffusé le gène dans de très nombreux pays de par le monde.

Le gène de l'hémochromatose est parmi les gènes les plus fréquents, retrouvé chez environ 1 sujet sur 10. Il importe de noter que la présence du gène à simple dose (*qui correspond à l'hétérozygotie C282Y*) n'entraîne en elle-même aucune conséquence dommageable. Seule la présence du gène muté à double dose (*homozygotie C282Y*) peut être source de maladie. On admet qu'au moins 1 sujet sur 1 000 est homozygote pour la mutation, prévalence pouvant atteindre et dépasser 5 pour 1 000 dans les populations restées à dominante celte (Bretagne, Irlande).

Donnée importante à considérer : l'expression clinique de l'homozygotie C282Y n'est que partielle. Cela signifie que tout sujet homozygote pour la mutation (*ç.à.d. C282Y/C282Y*) ne deviendra pas malade d'hémochromatose, loin s'en faut.

Une grande différence existe à cet égard entre l'homme et la femme. En effet, bien que génétiquement la femme soit aussi fréquemment atteinte que l'homme, elle exprime beaucoup moins et plus tardivement la maladie.

Il est probable, qu'à côté de facteurs hormonaux, le rôle des événements de la vie gynécologique contribue à atténuer le développement de la surcharge en fer. En effet, les règles, les grossesses et l'allaitement, sont autant de facteurs qui conduisent à une diminution des réserves de fer.

III - COMMENT EN FAIT-ON LE DIAGNOSTIC ?

3.1 - La première notion, essentielle, est que pendant une très longue période, la surcharge en fer est cliniquement silencieuse. Autrement dit, bien que le fer se dépose inexorablement dans les organes, ceux-ci n'en ont pas encore subi le contrecoup et le sujet ne ressent aucun symptôme particulier. Cette période "muette" peut durer une trentaine d'années chez l'homme et une quarantaine d'années chez la femme. Il apparaît ainsi qu'en dehors d'une recherche systématique, le diagnostic ne peut pas être posé.

3.2 - Lorsque les symptômes apparaissent, ils peuvent être très divers et plus ou moins associés.

3.2.1 - Trois ordres de signes affectent la qualité de vie sans pour autant compromettre le pronostic vital.

Ce sont :

- **une fatigue chronique tranchant** sur un dynamisme antérieur. Cette fatigue peut être physique, psychologique (*tendance dépressive*) ou sexuelle. Elle conduit souvent le médecin à rechercher...une carence en fer et c'est parfois par ce biais qu'une surcharge est à l'inverse détectée ;

- **des manifestations ostéo-articulaires.** Les douleurs articulaires sont fréquentes, touchant environ 2/3 des patients. Celles-ci peuvent être plus ou moins invalidantes mais dans un nombre de cas non négligeable diminuent franchement la qualité de vie. Elles peuvent se présenter sous la forme de douleurs arthrosiques ou au contraire d'une polyarthrite qui ressemble à de la goutte ou dans quelques cas à une polyarthrite chronique invalidante. Quelques localisations sont particulièrement évocatrices : les atteintes des mains et particulièrement des articulations métacarpo-phalangiennes (*à la base des doigts*) des 2^{ème} et 3^{ème} doigts, des hanches, des chevilles... mais toutes les articulations peuvent être atteintes. En outre, une ostéoporose peut se développer et être responsable de fractures ;

- **la mélanodermie :** il s'agit d'une pigmentation grisâtre diffuse de la peau, particulièrement évocatrice quand elle touche les régions non découvertes (*mamelons, organes génitaux externes*).

3.2.2 - Trois syndromes peuvent, quant à eux, compromettre le pronostic vital.



Figure 1

Atteinte des articulations métacarpo-phalangiennes (jointures de la base des doigts) typiques de l'hémochromatose. Noter la disparition de l'espace clair articulaire (flèche 1) et une construction osseuse surnuméraire, ostéophyte (flèche 2)

Ce sont :

- **l'atteinte du foie** : en effet, le foie, suite à la destruction progressive des cellules hépatiques, devient fibreux (*la fibrose est l'équivalent d'une cicatrice*). Cette fibrose, dans son développement extrême, aboutit à une déstructuration du foie correspondant à une cirrhose. Cette cirrhose, comme toute cirrhose quelle qu'en soit la cause (*alcool ou virus notamment*) peut évoluer vers le cancer du foie ;
- **l'atteinte pancréatique** : un diabète nécessitant de l'insuline peut survenir ;
- **l'atteinte cardiaque** : elle peut se révéler par des palpitations ou un essoufflement à l'effort.

3.3 - La démarche diagnostique

Elle se résume en trois étapes :

- **savoir penser au diagnostic** devant des symptômes qui peuvent paraître "banals" tels qu'une fatigue, des dou-

leurs articulaires, un teint un peu bronzé, une augmentation modérée du taux de transaminases dans le sang (traduisant une légère agression du foie due au fer ;

- **dès lors faire une première prise de sang** destinée à confirmer une augmentation du taux de fer (*dosages du fer, de la saturation de la transferrine, et de la ferritine*) ;
- **puis nouvelle prise de sang** pour demander (*après consentement écrit du patient*) le test génétique (recherche de la mutation C282Y qui, en cas d'hémochromatose, reviendra positive "à double dose" (C282Y/C282Y).

D'autres examens pourront ensuite être demandés afin de juger de l'intensité de la surcharge en fer (*Fig. 1 : IRM-Fer*) et de l'état des différents organes "cibles" (*échographie du foie, contrôle de la glycémie, radiographies articulaires, échocardiographie...*).

IV - COMMENT TRAITER ?

Il n'y a pas de conseils de régime pauvre en fer. Par contre, il faut éviter la prise de vitamine C (*en comprimés*) car elle augmente l'absorption du fer. Le thé (*pris en quantité conséquente et au moment des repas*) peut être bénéfique (*il diminue l'absorption du fer*) mais doit être considéré comme seulement un possible appoint au traitement principal. Il conviendra d'éviter tout facteur pouvant favoriser l'aggravation des lésions hépa-

tiques, tel l'alcool, et de prévenir, par la vaccination, une infection par le virus de l'hépatite B.

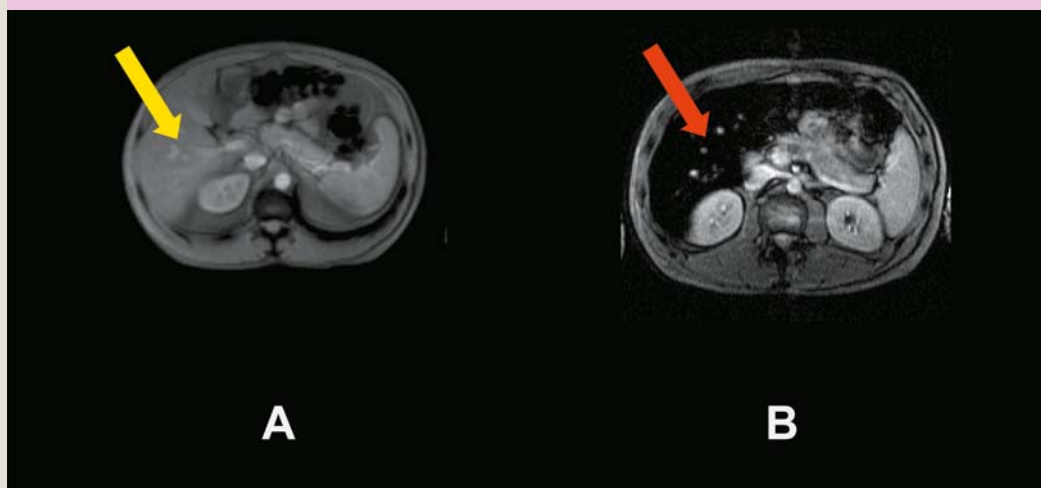
Le traitement principal est basé sur des soustractions sanguines répétées (*qualifiées de "saignées"*). En effet les globules sont très riches en fer. Quand ils sont soustraits par une saignée l'organisme est obligé de puiser dans ses réserves pour produire de nouveaux globules rouges de "compensation". Ainsi, par un système de recyclage du fer contenu dans les divers organes, il est possible de faire disparaître totalement la surcharge. Pratiquées, pour les cinq premières d'entre elles, en établissement de santé (*hôpital, établissement français du sang, cabinet médical ou infirmier, clinique*), les saignées peuvent ensuite être réalisées à domicile.

Ce traitement comporte deux phases :

- **une phase d'induction** où il s'agit d'éliminer la surcharge. Souvent, le schéma consiste en une saignée hebdomadaire (*de 300 à 500 mL selon le poids*) jusqu'à ce que l'excès en fer soit éliminé, ce qui est jugé sur le retour à la normale du taux de ferritine sanguin. Cette phase peut durer de quelques semaines à plusieurs mois selon le degré d'excès en fer au départ ;
- **ensuite, débute la phase d'entretien** qui a pour but d'empêcher la reconstitution progressive de la surcharge. Elle consiste en 1 saignée tous les 2 à 3 mois en moyenne. Ce traitement d'entretien est permanent (*car les saignées ne traitent*

à savoir

L'hémochromatose est une affection due à une surcharge chronique en fer d'origine génétique. Non diagnostiquée, elle peut donner lieu à des atteintes viscérales multiples et être responsable de mortalité. Son diagnostic, à condition d'y penser, est facile, basé sur une démarche ne comportant plus aujourd'hui d'examens à risque.



Intérêt de l'IRM-Fer (imagerie en résonance magnétique). La surcharge en fer "assombrit" l'image du foie qui devient noir en cas de surcharge massive (flèche B). En comparaison, foie sans surcharge en fer apparaissant "blanc" (flèche A)

pas la cause de la maladie qui est l'hyperabsorption de fer). Donnée importante, il est désormais possible aux sujets hémochromatosiques de donner leur sang sous réserve qu'ils répondent aux critères d'éligibilité de tout un chacun et qu'ils aient l'accessibilité à un établissement français du sang suffisamment proche de chez eux et qui est agréé pour le "don-saignée".

V - LE TRAITEMENT PAR SAIGNÉES : QUELS RÉSULTATS ?

5.1 - La tolérance

En dehors du désagrément de la piqûre (qui peut être atténué par la pose, peu avant la saignée, d'un patch antalgique), ce traitement est habituellement très bien toléré (comme un don de sang). Il convient de vérifier la tension artérielle avant et après l'acte, de s'assurer que le patient -qui ne doit pas être à jeun pour sa saignée- prend, au décours immédiat de celle-ci, une boisson d'un volume équivalent à celui qui a été soustrait. Des contrôles sanguins doivent vérifier régulièrement qu'il n'y a pas d'anémie.

5.2 - L'efficacité

Elle est habituellement excellente. La fatigue diminue au bout de quelques semaines, le teint grisâtre s'estompe, le foie et le cœur - s'ils sont atteints - s'améliorent très sensiblement et l'espérance de vie redevient normale. Toutefois, certaines atteintes peuvent continuer à poser problème. C'est le cas de l'atteinte articulaire qui peut ne pas s'améliorer voire s'aggraver en dépit de l'élimination de l'excès de fer. C'est le cas également pour la cirrhose qui, en dépit de la disparition de l'excès en fer hépatique, peut évoluer vers un cancer du foie. Ces réserves soulignent l'importance primordiale de faire un diagnostic précoce, c.à.d. avant que des lésions irréversibles ne se soient développées.

VI - L'INTÉRÊT MAJEUR DE L'ENQUÊTE FAMILIALE

S'agissant d'une maladie génétique, il est essentiel, lorsque le diagnostic d'hémochromatose est porté chez un sujet donné, de rechercher si, dans sa famille, il n'y a pas des sujets à risque ou déjà malades.

Pour ce faire, il importe d'adopter une procédure rigoureuse :

- c'est au patient diagnostiqué en premier dans une famille (appelé probant) qu'il revient d'informer les membres de sa famille (le médecin de ce probant n'est pas autorisé à les contacter directement) ;
- le bilan à réaliser comporte à la fois un test génétique (recherche de la mutation C282Y) et une vérification des paramètres sanguins du fer (fer, saturation de la transferrine, ferritine).

Etant donné les difficultés (notamment géographiques) de toucher les différents membres d'une famille et de s'assurer du bon recueil des données et de leur interprétation, cette procédure est au mieux facilitée par une structure de type centre de dépistage familial de l'hémochromatose.

Telles sont les principales informations relatives à une maladie génétique très particulière par sa fréquence, par son expression clinique tardive, par la facilité de son diagnostic et par l'existence d'un traitement et de possibilités de prévention aussi simples qu'efficaces. La connaissance du mécanisme sous-tendant la cause de la surcharge en fer, à savoir le déficit en hepcidine, fournit désormais la voie d'une approche thérapeutique curative et non plus symptomatique qui consistera en la supplémentation en hepcidine permettant le retour à un métabolisme normal du fer.



La saignée reste le traitement de choix de l'hémochromatose.



L'FFAMH

(Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose)

Histoire et réalisations

L'histoire de la Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose est étroitement liée à celle d'un de ses membres fondateurs : l'Association Hémochromatose Ouest (AHO), créée en 2002 par un malade, Jean RIALLAND, avec le soutien du Pr Pierre BRISSOT, grande personnalité mondiale de l'hémochromatose, coordinateur du Centre de Référence sur les surcharges en fer rares au CHU de Pontchaillou à Rennes.

Basée dans une région où 1 personne sur 200 est concernée par cette maladie d'origine Celte, l'AHO, dès sa création, est parvenue, avec le soutien des politiques et des autorités de santé, à mettre en place des actions d'envergure. La plus marquante fût notamment la conception et organisation d'un colloque au Sénat, en octobre 2002, sur le thème "L'Hémochromatose, un enjeu de santé publique".

La conclusion du Pr Pierre BRISSOT, lors de cet événement, nous permet de préciser ce qui, par la suite, a déterminé notre plan d'action : "Je reprendrai quelques points essentiels de cette journée.

En premier lieu, le remboursement du test génétique est nécessaire (...).

En deuxième lieu, je souhaite revenir sur le traitement déplétif. Nous devons assurer en France la diffusion, la sécurisation et la valorisation du traitement déplétif.

En troisième lieu, concernant le dépistage systématique, l'organisation n'est peut-être pas encore définie, mais cette maladie est fréquente, sa pénétrance clinique et biologique a été prouvée (...) Nous devons innover et trouver le moyen en France de dépister l'hémochromatose."

Deux de ces objectifs ont été partiellement atteints : prise en charge, sous certaines conditions, du remboursement du test génétique (janvier 2007), levée de la contre-indication au don de sang pour les hémochromatosiques (janvier 2009) bien que l'accès aux soins soit encore loin d'être optimal. Pour le troisième objectif, à défaut d'obtenir un dépistage systématique, nous sommes engagés depuis 2 ans dans une vaste campagne de sensibilisation des médecins généralistes afin de parvenir à un "dépistage réflexe" de l'hémochromatose.

Suite aux actions pilotes menées en Alsace, par l'Association Alsace Hémochromatose affiliée à notre fédération, et dans les Yvelines par la Fédération Européenne des Associations de Malades de l'Hémochromatose, dont nous sommes membre fondateur, l'AHO, qui n'a pas perdu son sens de l'action, vient de mettre en place une campagne en direction des 3 132 médecins généralistes de Bretagne, avec le soutien des Instances de santé régionale.

Information - prévention aide et soutien au cœur de notre engagement

Administrées par des malades bénévoles, la FFAMH et ses associations régionales sont au service des malades auxquelles elles apportent aide et soutien personnalisés.

Nos sites national :

- www.ffamh.hemochromatose.org - et breton
- www.hemochromatose-ouest.fr présentent une information médicale qui se veut claire et accessible à tous et est validée par notre conseil scientifique. N'hésitez pas à les consulter et à poster vos messages dans les espaces dédiés.

Notre point fort : une structure fédérative

Jean RIALLAND et Pierre BRISSOT ont toujours été animés par une forte volonté de fédérer d'où la création des Fédérations Européenne et Française en 2004 et 2006 et d'une association internationale à Vancouver en 2011.

La FFAMH qui compte, à ce jour, 5 associations régionales - Association Hémochromatose Ouest, Association Hémochromatose Paris Ile-de-France, Hémochromatose Aquitaine, Hémochromatose Poitou Charentes et Alsace Hémochromatose - souhaite étendre son maillage national par la création de nouvelles associations.

Notre structure fédérative permet un partage d'expérience, une mutualisation des outils de communication et une potentialisation des actions de manière à mobiliser au mieux grand public, média, politiques et mécènes et à exercer une influence croissante sur les acteurs et décideurs de Santé Publique.

Brigitte PINEAU,
Présidente FFAMH

Contact

FFAMH
60, rue du Rendez-Vous
75012 Paris
Tél. : 06 87 22 72 73

contact@ffamh.hemochromatose.org
www.ffamh.hemochromatose.org