

L'HÉMOCHROMATOSE. LA PLUS FRÉQUENTE DES MALADIES RARES

V. THIELEN (1), P. CLOSE (1), G. HENNEN (2)

RÉSUMÉ : L'hémochromatose dite familiale (HHC) est un trouble du métabolisme du fer caractérisé par une augmentation de l'absorption intestinale du fer et son dépôt au sein de nombreux parenchymes. La maladie engendre donc un tableau de surcharge en fer au même titre que les troubles hématologiques (tels que les dysérythropoïèses et les anémies hémolytiques) et les maladies hépatiques créant une anastomose porto-cave. A côté des deux mutations classiques C282Y et H63D du locus HFE, trois autres ont été décrites et d'autres pourraient encore être identifiées. Il est intéressant pour le praticien d'acquiescer une vue globale de l'analyse du test génétique; il pourra ainsi évaluer le risque pour son patient de présenter une forme grave de la maladie. En effet, l'expression clinique de l'HHC dépend non seulement de la sévérité du dommage génétique, mais aussi d'autres facteurs de risque tels qu'une consommation excessive d'alcool ou encore l'existence d'une hémopathie associée. La porphyrie cutanée tardive (PCT) s'est avérée, elle aussi, associée à l'HHC avec une fréquence non fortuite; le rapport existant entre l'expression clinique de la PCT et le niveau de surcharge en fer est, d'ailleurs, connu depuis de nombreuses années. Actuellement, l'héritage des mutations HFE est considéré, au même titre que l'alcool et l'infection par HBV, comme un facteur de susceptibilité à l'accumulation du fer au sein des hépatocytes, responsable de l'inactivation de l'URO-D et donc du développement des manifestations cliniques de la PCT. A côté de l'hémochromatose familiale classique, trois autres types ont été décrits, chacun caractérisé par un locus génétique particulier impliqué dans le métabolisme du fer.

HEMOCHROMATOSIS : THE MOST COMMON OF RARE DISEASES
SUMMARY : Familial (hereditary) haemochromatosis (HH) is an iron storage disorder characterized by an increased intestinal absorption of iron and its accumulation in numerous tissues. The disease generates an iron overload with tissue damages also seen in haematologic disturbances (with dyserythropoiesis and haemolysis) and hepatic disorders. Besides typical mutations linked to HH (C282 Y and H63D, HFE locus), three other mutations have been identified and more have to be defined. A complete genetic testing is important to assess the risk of morbidity. Indeed, the clinical picture of HH is dependent upon the specific mutations as well as the individual context (sex, environment, associated hepatic and/or haematologic disorders). Porphyria cutanea tarda (PCT) has for long been found significantly associated with HH. It is now considered that hepatic iron overload related to the combination of heterogeneous genetic traits and environmental factors, including alcoholism and viral hepatitis, precipitates the expression of PCT through the inhibition of uroporphyrinogen decarboxylase (Uro.D).

KEYWORDS : Iron overload - Hepatic disease - Hereditary hemochromatosis - Presymptomatic diagnosis - Multisystemic disease

En l'absence de phénotype spécifique, l'hémochromatose est un diagnostic d'exclusion au terme d'une démarche méthodique accumulant les preuves d'une surcharge en fer évolutive et sans autre étiologie connue. Actuellement, la situation se complique, vu que certains diagnostics différentiels habituellement pris en considération s'avèrent être associés à l'hémochromatose avec une fréquence non fortuite. C'est le cas de la porphyrie cutanée tardive, déficience en alpha-1-anti-trypsin, mais aussi dans une moindre mesure des surcharges en fer associées, à une dysérythropoïèse, à l'alcool, à une hépatite.

INTRODUCTION

L'hémochromatose héréditaire (HHC) est un trouble du métabolisme du fer caractérisé par une augmentation de l'absorption intestinale du fer alimentaire et son dépôt au sein de nombreux parenchymes comme le foie, le pancréas, le cœur, l'hypophyse, mais aussi les articulations et la peau. Sans traitement, les dommages cellulaires évoluent avec comme conséquences : cirrhose, hépatocarcinome, diabète, cardiomyopathie, hypogonadisme, arthrose, mélanodermie, autant de séquelles tardives engendrant morbidité et mortalité. Cependant, un diagnostic précoce associé à une prise en charge adaptée (via saignées) permet d'éviter la progression et, même, dans certains cas, de faire régresser les lésions. Il faut savoir que l'HHC n'est pas une maladie rare. En effet, c'est le désordre génétique le plus fréquent dans la population caucasienne avec une prévalence estimée à 1/200-1/400 (homozygotes) tandis que le nombre de porteurs (hétérozygotes) est estimé à 1/8-1/10 (1, 2). Cependant, de nombreux cas restent non diagnostiqués.

RAPPEL : LE MÉTABOLISME DU FER

Le fer est un élément capital du métabolisme humain. Il joue un rôle essentiel dans l'érythropoïèse et la synthèse de l'hémoglobine. Physiologiquement, deux facteurs régulent l'absorption du fer par l'organisme : l'état des réserves en fer et le niveau de stockage du fer de réserve sous forme de ferritine dans les entérocytes qui sera perdu par défoliation de la muqueuse et éliminé au niveau des fèces (3).

1. CINÉTIQUE DE L'UTILISATION DU FER

Le fer des entérocytes est exocyté et se lie à la transferrine, protéine plasmatique synthétisée par le foie et présentant deux sites de liaison de fer.

Le fer ne peut quitter le pool plasmatique qu'après liaison de la transferrine à ses récepteurs cellulaires. Ceux-ci sont ubiquitaires.

(1) Etudiant 4^{ème} doctorat.

(2) Professeur émérite, Université de Liège, Service de Biochimie.

Cependant, leur synthèse varie en fonction des besoins en hème de la cellule. Aussi, les cellules de la lignée rouge, ainsi que les hépatocytes, ont de nombreux récepteurs. Il faut savoir que le fer plasmatique est en continuel renouvellement (turn over, $T_{1/2}=3-4h$) auquel participe le système réticulo-endothélial (3).

2. LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES PERMETTANT D'APPRÉCIER L'ÉQUILIBRE EN FER D'UN ORGANISME

La ferritine plasmatique est le reflet de la quantité de ferritine tissulaire et, donc, des réserves en fer de l'organisme. La forme circulante est essentiellement l'apoferritine dont la concentration est précisément corrélée à sa biosynthèse cellulaire; or, celle-ci diminue lors d'une déplétion du fer de réserve. L'inverse, par contre, ne signifie pas nécessairement une surcharge. La ferritine étant une protéine de la phase aiguë, sa synthèse est augmentée en cas d'inflammation, d'infection, ou par évolution d'un processus malin. L'hyperthyroïdie, les maladies parenchymateuses hépatiques (hépatites, stéatose, ...), les dégâts tissulaires sont aussi des causes d'élévation de la ferritine circulante. La signification clinique de la concentration de la ferritine circulante doit donc être examinée avec attention, en tenant compte non seulement de la situation spécifique de chaque patient, mais aussi, des autres paramètres du métabolisme du fer.

La capacité totale de fixation du fer d'un échantillon plasmatique ou "total iron binding capacity" (TIBC) permet l'évaluation de la quantité de transporteurs disponibles en circulation. C'est donc une appréciation indirecte de la concentration de la transferrine. Ce paramètre diminue dans les surcharges en fer.

Le taux de saturation de la transferrine est le paramètre le plus important du bilan martial; son augmentation est le signe le plus précoce d'une situation de surcharge au cours du développement du tableau biologique complet.

En conclusion, la surcharge en fer s'exprime typiquement par une nette élévation de la concentration sérique de la ferritine, une diminution de celle de la transferrine, dont le taux de saturation en fer est précocément excessif ($> 60\%$). Enfin, en fonction de l'état clinique du patient, les paramètres du métabolisme du fer sont à mettre en relation avec la réponse de la phase aiguë, les fonctions hépatiques, la fonction thyroïdienne ainsi que les marqueurs tumoraux (4).

3. LES TABLEAUX CLINIQUES DES SURCHARGES EN FER

A côté du tableau bien connu de surcharge en fer parenchymateuse de l'hémochromatose

familiale, il ne faut pas oublier de mentionner les états de surcharge liés aux dysérythropoïèses et aux troubles hépatiques

D'une façon générale, l'hypersidérémie (valeur supérieure à $160 \mu g/dl$) résulte principalement de troubles hématologiques tels que l'anémie aplastique ou hémolytique.

La surcharge en fer accompagnant ces hémopathies mais aussi les transfusions, l'absorption iatrogène ou alimentaire excessive (alcool, vin surtout) constitue ce que l'on appelle l'hémochromatose secondaire. Une étude française s'est interrogée sur le lien existant entre l'HHC et l'hémochromatose secondaire. Il apparaît maintenant nécessaire de rechercher les mutations caractéristiques de l'hémochromatose primitive devant toute surcharge en fer paraissant exogène étant donné le facteur de prédisposition à la surcharge en fer que constitue l'état hétérozygote (5).

Des maladies hépatiques créant une anastomose porto-cave (comme les cirrhoses d'origines diverses, ...), et donc un effet shunt empêchant le recyclage du fer récupéré par la dégradation des hématies, sont une autre cause possible de surcharge en fer.

HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE

1. GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE

Longtemps considérée comme une maladie récessive au sens propre, l'HHC est actuellement perçue comme l'expression phénotypique d'un héritage génotypique, mais dépend également de l'existence de facteurs de risques associées comme la consommation excessive de vin rouge ou encore un antécédent d'infection à virus hépatotropes. Il est intéressant pour le praticien d'acquiescer une vue globale de l'analyse du test génétique; il pourra ainsi évaluer le risque pour son patient de présenter une forme grave de la maladie.

a) Locus

Le gène HFE a été localisé sur le chromosome 6 (6p21.3) à proximité de la région télomérique HLA.A3 (4).

La protéine HFE a une distribution ubiquitaire, mais s'exprime préférentiellement à la surface des cellules des cryptes duodénales à proximité des sites d'absorption du fer; elle se lie à la bêta-2 microglobuline (b2m) par un pont disulfure pour former un hétérodimère (HFE-b2m) jouant un rôle dans le métabolisme du fer via formation d'un complexe avec le récepteur de la transferrine. Cette interaction a pour effet

de diminuer l'affinité du récepteur pour la transferrine et, de ce fait, intervient dans la modulation de l'absorption du fer par la cellule de l'organisme (6). La perte de ce mécanisme par mutation aboutit à la surcharge en fer (7).

b) Les mutations C282Y, H63D et autres

On connaît depuis longtemps la mutation de l'allèle C282Y dont la présence à l'état homozygote se retrouve chez près de 80 % (60 à 95 % selon les séries) des patients atteints d'HHC. Par ailleurs, il existe un gradient Nord-Sud de sorte que, dans la population caucasienne, on retrouve 80 à 100 % d'homozygotes C282Y parmi les patients atteints d'HHC alors que, en Italie, 36 % des patients avec un phénotype typique ne sont pas homozygotes pour le variant C282Y (8).

En ce qui concerne la mutation H63D, les résultats ne sont pas en faveur d'un rôle significatif. D'une part, sa fréquence dans la population est non négligeable et ce dans des ethnies où l'hémochromatose est quant à elle peu prévalente. D'autre part, l'état homozygote est moins fréquent que l'état hétérozygote chez les patients présentant une surcharge en fer. Cette dernière observation remet en question les principes de récessivité jusqu'alors établis. Par la suite, la recherche de l'allèle H63D sur les chromosomes au niveau desquels la mutation C282Y n'avait pas été mise en évidence s'est avérée intéressante vu que la fréquence de celle-ci était bien supérieure à celle obtenue auparavant. Il s'agissait pour la plupart d'hétérozygotes composites C282Y/H63D présentant une surcharge en fer significative bien que la pénétrance reste modérée par rapport aux homozygotes C282Y.

Ces observations suggèrent donc que la mutation H63D est insuffisante pour causer à elle seule une surcharge en fer, mais est un cofacteur de l'expression phénotypique notamment dans d'autres situations susceptibles d'être associées à une surcharge en fer comme l'alcoolisme, le syndrome d'insulino-résistance, la cirrhose ou encore l'état hétérozygote pour l'allèle C282Y (9).

Ce dernier point amène au problème des hétérozygotes composites. Cet état consiste à posséder sur un chromosome, l'allèle C282Y et sur l'autre, soit l'allèle H63D, soit un allèle dit sauvage, car encore inconnu. Une étude de 1999 réalisée en Alabama s'est intéressée à 30 descendants de l'Europe de l'Ouest présentant une surcharge en fer et porteur d'un génotype atypique. En effet, ils n'étaient ni homozygotes C282Y, ni homozygotes H63D, ni hétérozygotes C282Y/H63D. Le séquençage des régions

codantes du locus HFE mit en évidence 3 nouvelles mutations : I105T, G93R, et S65C (cette dernière avait déjà été découverte lors d'une étude française).

En ce qui concerne les allèles I105T et G93R, ils sont associés à une surcharge en fer significative lorsqu'ils sont hérités en association avec les mutations H63D et C282Y, respectivement.

Pour ce qui est de la mutation S65C, sa présence à l'état hétérozygote en association avec l'allèle C282Y est elle aussi responsable d'une surcharge en fer. Il est intéressant de noter que l'état hétérozygote simple pour la mutation S65C peut à lui seul être responsable d'une surcharge en fer sévère à condition d'être hérité avec un autre facteur de surcharge, à savoir dans cette étude une stomatocytose héréditaire. Ceci rejoint ce qui avait été dit précédemment au sujet de la mutation H63D (10).

c) Test génétique

Toute suspicion clinique et biologique doit amener le clinicien à proposer au patient un test génétique. L'interprétation de ce dernier dépendra des possibilités du laboratoire de recherche. En pratique clinique, seules les 3 mutations C282Y, H63D, S65C sont recherchées. Il faut dès lors rester prudent dans l'interprétation du test, d'autant plus qu'il n'y a pas encore de consensus à ce sujet. La découverte d'une homozygotie pour le variant C282Y ne pose aucun problème; il faut considérer le sujet comme à très haut risque de développer une surcharge en fer parenchymateuse. Lorsque ce même variant est présent à l'état hétérozygote, il faut rester vigilant étant donné la fréquence des hétérozygotes composites. Les sujets C282Y/G93R sont à risque de développer une surcharge en fer significative. Par compte, les hétérozygotes pour les mutations H63D ou S65C sont interprétés comme de faible risque de développer un phénotype d'HHC. Toutefois, il faudra rechercher la présence d'une maladie associée tel que une anémie hémolytique, une hépatite, une cirrhose éthylique qui, associée à un état hétérozygote simple, permet le développement clinique d'une HHC.

Chez les apparentés du premier degré d'un probant C282Y/C282Y, un test génétique est justifié d'emblée. En effet, le risque pour la fratrie d'être porteur homozygote est de 25 % alors que celui de la descendance est de 3-6 % étant donné la prévalence de 1/200-1/400 de la maladie (2). Ce diagnostic présymptomatique doit conduire à une surveillance biologique adaptée au risque et à discuter un éventuel traitement via saignées.

2. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

a) Test de laboratoire

Au cours des dix dernières années, le diagnostic d'hémochromatose est devenu anticipatif. En effet, rares sont les cas évoqués sur base de critères cliniques tels que le développement d'une cirrhose, d'un diabète, ... Le diagnostic actuel est basé sur des critères biologiques: le taux de saturation de la transferrine et la concentration de ferritine plasmatique. Le taux de saturation de la transferrine est l'indicateur le plus fiable et le plus précoce du risque de surcharge en fer, et donc potentiellement d'HHC. En effet, chez 80 % des individus avec HHC, on observe précocement un taux > 60 % pour le sexe masculin et > 50 % pour le sexe féminin sur deux prélèvements au moins en l'absence d'autres étiologies. Des études récentes indiquent qu'un taux de saturation de transferrine > 45 % peut être considéré comme le plus sensible pour détecter précocement des sujets à risque (particulièrement les hétérozygotes). Ce critère a été décrit par Mc Laren et coll. en 1998 (1). La ferritine sérique, quant à elle, est moins utile pour un dépistage précoce vu que sa concentration plasmatique augmente plus tardivement; d'autre part, son manque de spécificité en fait un indicateur moins fiable, notamment dans les états inflammatoires chroniques. Elle est toutefois considérée comme le second screening biologique de l'HHC et doit interpeller le clinicien qui corrèlera cette donnée à celle du coefficient de saturation de la transferrine. La ferritine sérique permet également le suivi biologique des patients traités par saignées (4).

b) Imagerie médicale

Une approche diagnostique par imagerie médicale est désormais possible.

L'IRM constitue actuellement l'examen complémentaire de référence dans le cadre de l'hémochromatose. En effet, le fer donne un signal hypointense détectable en pondération T2 (1).

c) Diagnostic histologique

La biopsie hépatique est utile pour déterminer objectivement la surcharge parenchymateuse. Elle est recommandée quand le taux de saturation de la transferrine est augmenté ainsi que celui de la ferritine (mais cette dernière condition est facultative selon les études). Elle va permettre de quantifier l'hépatosidérose par la mesure de la concentration en fer intrahépatique (en $\mu\text{mole/g}$ de poids sec) ainsi que par le calcul de l'index du fer (1).

3. LES AUTRES TYPES D'HÉMOCHROMATOSE

Muir et coll. ont reconnu qu'il existe quatre types différents d'expression de la maladie, chacune caractérisée par un locus génétique particulier impliqué dans le métabolisme du fer (11). L'hémochromatose familiale classique comme nous l'avons décrite jusqu'à présent, appelée aussi type 1, est la forme la plus connue et la plus fréquemment rencontrée. Son locus localisé sur le chromosome 6 est appelé HFE; plusieurs mutations alléliques y ont été décrites, comme dit précédemment. Cependant, il existe bien trois autres types que nous allons détailler.

a) Type 2 : Hémochromatose juvénile, (locus : 1q)

Elle se caractérise par la précocité de l'installation des dysfonctionnements cardiaques et endocriniens, ainsi que par l'absence de la prépondérance masculine observée dans l'HHC. Cazzola et coll. (12) décrivent schématiquement l'histoire clinique comme suit : douleur abdominale dans la première décennie, hypogonadisme hypogonadotrophique dans la seconde décennie et arythmie, décompensation cardiaque dans la troisième décennie. Camaschella et coll. (13) ont démontré que l'hémochromatose juvénile est génétiquement distincte de l'HHC.

b) Type 3 (Locus : 7q22).

Depuis l'étude de Carella et coll. (14), on sait que la répartition des variants au sein de la population italienne est différente de celle observée chez les caucasiens. Seulement 64 % des patients sont homozygotes pour la mutation C282Y. Ces résultats rendent compte du gradient décroissant Nord-Sud. Pietrangelo et coll. (15) ont décrit une famille italienne comportant 53 membres dans laquelle le phénotype de l'HHC se transmet au fil des générations sans qu'aucune mutation HFE ou haplotype HLA ne soit mis en évidence. L'étude de cette famille Sicilienne permet d'identifier sur le chromosome 7 la substitution tyr→ter en position 250 d'un locus qu'il appela HFE3 codant pour le récepteur de la transferrine 2 (TFR2). Cette découverte souligne l'hétérogénéité de l'HHC sur le plan génétique et les nombreuses découvertes qu'il reste à faire dans ce domaine.

c) Type 4 (Locus 2q32)

Cette forme d'expression clinique identique à l'HHC se caractérise par un début plus tardif (> 60 ans chez les hommes et >70 ans chez les femmes). Son mode de transmission est autosomal dominant. Elle fut décrite par Njajou et coll. (16) sur base de l'étude d'une large famille allemande.

LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'HHC

La simple observation de patients atteints d'hémochromatose a soulevé le problème de son association, avec une fréquence non fortuite, à certaines maladies telles que la porphyrie cutanée tardive (PCT), le déficit en alpha-1-antitrypsine, mais aussi les hémopathies comme déjà signalé.

1. PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE (PCT)

La PCT est une maladie de la peau se présentant comme une éruption vésiculaire bulleuse au niveau des mains et de la face causée par photosensibilisation induite par le dépôt sous cutané de porphyrines. C'est le type de porphyrie le plus fréquemment rencontré. On décrit une forme familiale et une forme sporadique, dont la caractéristique commune est une diminution de l'activité de l'uroporphyrinogène déshydrogénase (URO-D).

On sait depuis longtemps que de nombreux facteurs influencent l'expression clinique de la PCT. Parmi ceux-ci, on retrouve l'infection par HCV, HBV, l'alcool, les œstrogènes (endogène ou exogène), mais aussi la surcharge en fer hépatique. Cette association est connue depuis de nombreuses années. On a remarqué que la majorité des patients atteints d'une forme sporadique de PCT avait une sidérose hépatique et une surcharge en fer biologique d'origines diverses. D'autre part, la déplétion en fer obtenue par saignées répétées peut induire une rémission des lésions cutanées et une amélioration des tests hépatiques. C'est ainsi que l'hypothèse d'une réduction d'activité enzymatique induite par le fer a pris naissance. En fait, le fer interviendrait non pas comme inhibiteur direct de l'URO-D, mais plutôt comme cofacteur requis pour l'inactivation de cette enzyme (17, 18).

Plusieurs études ont montré l'association entre PCT et HHC, au travers de l'analyse des allèles HLA-A. En effet, on retrouve le locus HLA-A3, ainsi que les mutations caractéristiques de l'HHC avec une fréquence significative chez les patients atteints de PCT, ce qui justifie l'hypothèse que cette association non fortuite pourrait correspondre à l'héritage d'un facteur de prédisposition puisque l'hémochromatose induit une surcharge en fer hépatique qui, on l'a vu, participe à l'expression clinique de la PCT (18).

En conclusion, l'hypothèse actuelle est que l'anomalie métabolique associée aux mutations HFE et, en particulier, au variant H63D peut engendrer une accumulation de fer au niveau des hépatocytes, responsable de l'inactivation de

l'URO-D et, donc, du développement des manifestations cliniques de PCT, et ce au même titre que les autres facteurs déjà connus comme l'alcool ou l'infection par HBV.

2. DÉFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE

En 1992, Rabinovitz et coll. démontrent une importante corrélation entre déficit en AAT et hémochromatose dans une série de patients postulant sur une liste de transplantation hépatique (19).

En 1995, Elzouki et coll. concluent que l'association entre ces deux maladies accélèrent l'expression clinique de la cirrhose sans augmenter le risque d'hépatocarcinome (20).

PATHOGÉNIE DES LÉSIONS

Le foie est habituellement le premier organe touché et on retrouve fréquemment une hépatomégalie lors de l'examen clinique. Actuellement, le diagnostic est évoqué chez des sujets mono- ou pauci-symptomatiques. Un nombre significatif de patients sont même asymptomatiques. C'est alors le bilan biologique systématique ou un dépistage familial qui amène le praticien à envisager la maladie. Cependant, une étude belge (21) a suggéré que le diagnostic est encore trop peu souvent évoqué. L'âge moyen de dépistage de l'HHC était de 50 ans selon l'étude. Cette reconnaissance tardive a amené, chez les malades étudiés, le développement d'une surcharge en fer multiviscérale. Le diabète était la deuxième atteinte parenchymateuse la plus fréquemment observée. Il est admis que le fer est diabétogène. Il est toxique et contribue à l'hyperglycémie par deux mécanismes principaux. D'abord, le dépôt de fer dans les cellules des îlots de Langerhans provoque une réduction de la sécrétion d'insuline. D'autre part, un excès de fer entraîne une insulino-résistance liée au dépôt de fer intrahépatique qui aboutit à la diminution des récepteurs à l'insuline.

On observe aussi un dépôt de fer au sein de la tige pituitaire et/ou de l'hypothalamus entraînant un hypogonadisme d'origine centrale.

L'atteinte articulaire est caractéristique de l'HHC. L'arthrose est présente chez 50 % des patients au cours de l'évolution de leur maladie et peut être inaugurale dans 30 % des cas. La pathogénie des lésions réside dans le dépôt d'hémosidérine au niveau de la synoviale et des chondrocytes. Cette présence de fer intra-articulaire peut altérer la production d'enzymes ou de substrats. En fait, le dommage articulaire résulterait d'une altération des mucopolysaccharides complexes ou de l'augmentation de la peroxyda-

tion des lipides avec pour conséquence l'altération des membranes et des lysosomes (22).

Les manifestations cardiaques comprennent des troubles du rythme et une cardiomyopathie restrictive (23). En effet, le dépôt de fer parenchymateux entraîne œdème, fragmentation des fibres myocardiques, nécrose et finalement fibrose locale. Les répercussions hémodynamiques de cette cardiomyopathie sont tout d'abord une diminution de la précharge par perte de l'expansion élastique avec comme conséquence une diminution du volume d'éjection systolique et donc un bas débit systémique.

L'HHC fut longtemps appelé diabète "bronzé" en raison de la pigmentation de la peau des patients. Il fut intéressant de noter qu'il existe une association entre l'HHC et le vitiligo. En effet, chez ces patients présentant les deux maladies, on a pu constater qu'il n'y avait pas d'hyperpigmentation au niveau des aires vitiligi-neuses. Cette observation suggère que ce sont les mélanocytes et non le dépôt de fer qui sont responsables de la pigmentation. Cependant, le rapport entre le dépôt d'hémosidérine sous-cutané et l'augmentation de production de mélanine est encore inconnu (24).

TRAITEMENT ET SUIVI

La base du traitement de l'hémochromatose consiste à réaliser des saignées. Il faut savoir que chaque retrait de 500 ml de sang équivaut à l'élimination de 250 mg de fer. Le but étant d'atteindre et de maintenir un taux de ferritine < 50 µg/l, on réalise tout d'abord des saignées hebdomadaires ou bihebdomadaires permettant d'atteindre jusqu'à 20-50 µg/l de ferritine alors que le taux d'hémoglobine plasmatique est encore acceptable chez des patients sans anémie préalable. Ensuite, on instaure des saignées au long cours à raison de 3 à 6 fois par an afin de maintenir le niveau de ferritine à 50 µg/l (7).

BIBLIOGRAPHIE

1. Kowdley KV, Tait JF, Bennett RL, et al.— Hereditary Hemochromatosis. *Geneclinics*, 2000, **151**, 67-75.
2. Hanson EH, Imperatore G, Burke W.— HFE gene and hereditary hemochromatosis: review article. *Am J Epidemiol*, 2001, **154**, 193-206.
3. Hennen G.— *Introduction biochimique à la médecine interne*. Première édition. De Boeck, Paris-Bruxelles, 1996, 144-149.
4. Hennen G.— *La concentration sanguine de la ferritine, un paramètre aux multiples implications*. Fascicule Bio-code-Hycl, Liège, 2002.
5. Paris I, Dahan K, Van Ypersele M, Rahier J.— Existe-t-il un lien entre hémochromatose secondaire et génétique. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 26-9.
6. Roy C, Enns C.— Iron homeostasis : new tales from the crypt : review article. *Blood*, 2000, **96**, 4020-4025.
7. Richard D, Press.— Hereditary Hemochromatosis. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, **123**, 1053-1059.
8. Robson J.H.— Diagnosis and management of Haemochromatosis since discovery of HFE gene. *Br J Haematol*, 2000, **108**, 31-39.
9. Moirand R, Deugnier Y, Brissot P.— Haemochromatosis and HFE gene. *Acta Gastroenterol Belg*, 1999, **62**, 403-409.
10. Barton JC, Sawada-Hirai R, Rothenberg BE, et al.— Two novel missense mutations of the HFE gene (I105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. *Blood Cells Mol Dis*, 1999, **25**, 147-55.
11. Muir WA, Mc Laren GD, Braun W, et al.— Evidence for heterogeneity in hereditary hemochromatosis. Evaluation of 174 persons in nine families. *Am J Med*, 1984, **76**, 806-814.
12. Cazzola M, Ascari E, Barosi G, et al.— Juvenile idiopathic haemochromatosis : a life-threatening disorder prese as hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Genet*, 1983, **65**, 149-154
13. Camaschella C, Roetto A, Cicilano M, et al.— Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders. *Eur J Hum Genet*, 1997, **5**, 371-375.
14. Carella M, D'ambrosio L, Torato A, et al.— Mutation analysis of the HLA-H gene in italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet*, 1997, **60**, 828-832.
15. Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A.— Hereditary hemochromatosis in adults whitout pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 725-732.
16. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, et al.— A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*, 2001, **28**, 213-214.
17. Födinger M, Sunder-Plassmann G.— Inherited disorders of iron metabolism. *Kidney Int*, 1999, **69** Suppl S22-34.
18. Sampietro M, Fiorelli G, Fargion S.— Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Haematologica*, 1999, **84**, 248-53.
19. Rabinovitz M, Gavaler JS, Kelly RH, et al.— Association between heterozygous alpha 1 antitrypsine deficiency and genetic hemochromatosis. *Hepatology*, 1992, **16**, 145-148.
20. Elzouki AN, Hultcrantz R, Stal P, et al.— Increased PiZ gene frequency for alpha 1 antitrypsine in patients with genetic haemochromatosis. *Gut*, 1995, **36**, 922-926.
21. Paris I, Hermans M, Buyschaert M.— Les complications endocriniennes de l'hémochromatose génétique. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 334-45.
22. Kelley R, Harvis C, Rudy R.— *Textbook of rheumatology*. Deuxième édition. W.B. Sanders, 1999, vol 2, 1424-1427.
23. Cheng TO.— *The international textbook of cardiology*. Pergamon, 1997, 959-960.
24. Smoller BR, Horn TD.— *Dermatopathology in systemic disease*. Oxford University Press, 2000, 1167-1169.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Melle V. Thielen, Rue Bêche, 79, 4041 Milmort.