

LE CAS CLINIQUE DU MOIS
Hémochromatose génétique

N. COLLIGNON, J. DELWAIDE, J. BELAICHE

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hémochromatose génétique

N. COLLIGNON (1), J. DELWAIDE (2), J. BELAICHE (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas particulier d'un patient âgé de 60 ans porteur d'une cirrhose attribuée depuis des années à l'alcool. L'exploration a permis de mettre en évidence une hémochromatose. Ce cas clinique illustre l'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces de l'hémochromatose génétique tant pour le patient en raison des complications de la maladie (cirrhose, hépatocarcinome, myocardiopathie, infections) que pour la famille après dépistage des sujets porteurs des anomalies génétiques.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un homme de 60 ans, d'origine italienne et mineur de profession. Ce patient a été hospitalisé à plusieurs reprises, dans un autre hôpital, pour décompensations ascitiques d'une cirrhose attribuée à un éthylysme poursuivi depuis le début des symptômes.

Ses antécédents personnels révèlent en particulier une anthracosilicose, une méningite, un éthylysme chronique, une cirrhose hépatique compliquée de varices oesophagiennes et une hernie discale. Sa mère est décédée à 80 ans d'un accident vasculaire cérébral, son père à 60 ans d'un accident de la route. Un de ses deux frères a une maladie du foie non étiquetée; l'autre frère ainsi que ses deux soeurs sont en bonne santé. Le patient a une fille qui a donné naissance à une petite fille.

Au mois de mars 95, le patient se présente aux urgences pour une asthénie et une prise de poids rapidement importante. A l'examen clinique, on note un teint métallique, de nombreux tatouages d'anthracosilicose, un hippocratisme digital, une érythrose palmaire, des conjonctives ictériques, des oedèmes aux deux membres inférieurs, des rhonchi disséminés aux deux bases pulmonaires, une ascite importante, un foie à quatre travers de doigts et à bord dur, des tremblements fins des extrémités et une hyposensibilité au niveau de la face dorsale des deux pieds. La fréquence cardiaque est à 88 par minute et la pression artérielle est normale à 130/80 mmHg. Le reste de l'examen est sans particularité.

Devant l'altération de l'état général, le patient est admis dans le Service de Gastroentérologie. La biologie initiale montre les données suivantes.

GB : 3.900/mm³, plaquettes : 49.000/mm³,
GR : 4,8 x 10⁶/mm³, hémocrite : 36,1%, hémoglobine :

11,8 g/dl, temps de Quick : 89%, fibrinogène : 2,39 g/l, glucose : 1,16 g/l, sodium : 132 mmol/l, potassium : 3,5 mmol/l, chlore : 96 mmol/l, fonction rénale normale, altération des tests hépatiques avec des bilirubines totales : 12,1 µmol/l, bilirubines conjuguées : 4,9 µmol/l, bilirubines non conjuguées : 7,2 µmol/l, γGT : 435 U/l, TGP : 200 µmol/l, TGO : 102 µmol/l, CRP : 26 µg/l, albumine : 30 g/l, alphafoetoprotéine : 3 ng/ml, cholestérol total : 0,85 g/l, IgG : 23 g/l, IgA : 13 g/l, IgM : 3 g/l, sérologie de l'hépatite B : 0, autoanticorps : 0, céruloplasmine : 0, réserves accrues en fer sérique : 1,66 mg/l (normale : 0,6-1,5), ferritine : 1000 µg/l (normale : 150-300 µg/l), transferrine : 1,37 g/l (normale : 2-3,80), coefficient de saturation à la transferrine : 87 % (normale : 30-50 %).

L'échographie abdominale montre un foie à contours nodulaires et une stéatose hépatique. La gastroscopie démontre des varices oesophagiennes. La ponction d'ascite a révélé un liquide contenant 25 g/l de protéines.

En raison de signes de surcharge en fer, une biopsie hépatique est réalisée par voie transjugulaire du fait de la quantité importante d'ascite et de l'hypoplaquettose. L'histologie réalisée sur le fragment de foie prélevé montre une accumulation importante de fer, principalement dans les hépatocytes, rendue plus visible à la coloration de Perls. Malheureusement, ce fragment n'a pas été suffisant pour que le dosage du fer intrahépatique soit contributif. Une valeur de 1,7 µmol/g de poids sec a été trouvée.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) détecte un hyposignal en T1 avec un hypersignal diffus en T2. La glycémie fractionnée est normale. Une hyperglycémie provoquée par voie orale est réalisée, montrant une courbe compatible avec un diabète. Le bilan thyroïdien et le bilan surrénalien sont normaux. Le dosage des antigènes leucoplaquettaires a permis le typage HLA du patient : HLA B5, B37, HLA DR2, DR6.

Différentes données cliniques nous ont permis de nous orienter vers le diagnostic d'hémochromatose génétique, à savoir la valeur élevée de la ferritine, du coefficient de saturation de la transferrine et l'histologie du fragment hépatique.

Le traitement par saignée est entrepris à raison d'une soustraction de 500 ml/semaine avec un contrôle étroit de son hémoglobine. Un

(1) Etudiante 4ème doctorat de Médecine.

(2) Résident spécialiste, (3) Professeur, Université de Liège, Service d'Hépatogastroentérologie.

régime désodé et diabétique avec une restriction hydrique à 700 cc/j a été conseillé ainsi qu'une abstention de toute boisson alcoolisée. Le patient a très bien supporté les différentes saignées avec une hémoglobine stable. Son évolution nous a permis de confirmer notre hypothèse diagnostique puisque, par définition, l'absence de chute de l'hémoglobine lors des saignées caractérise l'hémochromatose génétique. L'état clinique du patient semblait s'améliorer depuis le début de ce traitement mais, vu son manque de compliance thérapeutique, le pronostic reste sombre.

Signalons que la famille a été convoquée en vue de la réalisation d'une biologie comprenant les tests hépatiques, la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine. Ces biologies n'ont montré aucune altération.

DISCUSSION

La discussion sera axée sur le diagnostic différentiel. Les principales affections donnant une surcharge en fer sont l'anémie hémolytique, l'hépatopathie éthylique et l'hémochromatose.

L'anémie hémolytique, qu'elle soit primaire ou secondaire, est à envisager. La valeur normale de la bilirubine non conjuguée, des réticulocytes, de LDH nous a permis raisonnablement d'éliminer cette hypothèse.

L'hépatopathie éthylique constitue une seconde hypothèse. Dans le cas qui nous préoccupe, la cirrhose a longtemps été attribuée à l'éthylisme chronique du patient. En effet, dans l'éthylisme chronique, la ferritine et le fer sérique sont augmentés proportionnellement à la valeur des TGO et le coefficient de saturation de la transferrine est le plus souvent aux alentours de 40-50%. Or, chez notre patient, deux arguments sont en défaveur de ce diagnostic, l'un étant la valeur de TGO faiblement élevée par rapport à celle du fer et de la ferritine, l'autre, un coefficient de saturation augmenté à 87%.

L'hémochromatose génétique est une maladie métabolique sérieuse de diagnostic complexe, surtout si l'origine de la surcharge en fer est mixte comme c'est le cas chez ce patient. Différents examens sont actuellement disponibles et d'une grande spécificité.

Le coefficient de saturation de la transferrine est un élément à considérer de manière isolée dans le diagnostic différentiel entre l'hémochromatose génétique (HG) et la maladie hépatique d'origine alcoolique (MHA). Une valeur inférieure à 60% plaide plus en faveur d'une MHA, alors qu'une valeur supérieure à 60% est en

faveur de l'HG. Ce coefficient était de 87% chez notre patient. Une étude danoise (7) a montré qu'au-dessus de 60 % de saturation, on classait correctement 96 % des patients qui étaient homozygotes pour une HG et qui avaient une atteinte hépatique confirmée par la biopsie hépatique.

Le CT scanner montre une augmentation de la densité du parenchyme hépatique (supérieur à 65 U Hounsfield) dans les surcharges de fer importantes (6). Utile pour suivre l'évolution au cours du traitement, l'examen paraît trop peu sensible pour un dépistage précoce de l'affection. Il n'a pas été réalisé chez le patient.

La RMN tend, actuellement, à remplacer le scanner abdominal dans le diagnostic de cette affection montrant un hyposignal diffus tant en pondération T1 que T2 (5, 6).

La biopsie hépatique : l'examen histologique du foie prélevé par ponction biopsie montre une accumulation importante de fer principalement dans les hépatocytes, accessoirement dans les cellules de Kupffer alors que la surcharge dans les cellules de Kupffer est plus significative de MHA (1, 6). La surcharge de fer est rendue plus visible par la coloration spécifique du fer (coloration de Perls) (6). Le dosage du fer intrahépatique peut aider à faire la distinction définitive entre l'HG et la MHA surtout si on exprime le dosage (en $\mu\text{mol/g}$ de poids sec) par rapport à l'âge. Ce rapport n'est jamais inférieur à 2 dans l'HG et n'est jamais supérieur à 1,65 dans la MHA (9). Le dosage de fer chez le patient ne peut malheureusement être pris en compte, vu la petitesse du fragment prélevé.

Le diagnostic d'HG étant confirmé par les différents examens, il est important d'exclure toute autre lésion qui peut être rencontrée dans l'HG, par un examen biologique comportant les fonctions gonadiques, surrénaliennes, thyroïdiennes, une glycémie à jeun, et par une échographie cardiaque.

Deux questions se posent alors devant un patient atteint d'HG.

QUE FAIRE DEVANT UN TEL PATIENT ?

Le traitement efficace de l'HG consiste en des saignées répétées. Le rythme de celles-ci est d'abord de 500 ml/semaine jusqu'à normalisation du fer et de la ferritine (50-150 $\mu\text{g/l}$). Le nombre de saignées peut se calculer en fonction de la valeur de la ferritine. Par exemple dans le cas du patient, la ferritine était de 1000 $\mu\text{g/l}$; en sachant que 100 $\mu\text{g/l}$ de ferritine correspondent à une réserve en fer de 1 gramme et que 1 litre

de sang renferme 500 milligrammes de fer, le total de litres à soustraire est de 20. On peut prévenir le patient que les saignées s'échelonnent vraisemblablement sur 40 semaines. En cas d'hémochromatose, les saignées rapprochées n'entraînent pas de chute rapide de l'hémoglobine, vu l'importance de la surcharge en fer, contrairement aux hémosidéroses d'origine éthylique considérées par erreur comme une hémochromatose.

Une fois la surcharge en fer éliminée, la séquence des saignées est de 500 ml tous les deux à quatre mois en surveillant la biologie. Néanmoins, le traitement ne permet pas la régression de la cirrhose et ne met pas à l'abri du carcinome hépatocellulaire. Il faut donc réaliser une échographie hépatique et un dosage d'AFP tous les six mois afin de diagnostiquer assez vite la survenue de l'hépatocarcinome dont le pronostic est mauvais et qui est responsable de 30 % de décès. L'incidence d'un hépatocarcinome chez un patient cirrhotique avec une hémochromatose est de 3 % par an.

QUE FAIRE AVEC LA FAMILLE DE CE PROBANT ?

La réponse à cette deuxième question est délicate et fait l'objet de nombreux protocoles.

Premièrement, pour tous les frères et soeurs, toute la descendance et le conjoint du patient, la biologie réalisée doit comprendre, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sérique. Les deux analyses combinées permettent d'avoir une haute sensibilité diagnostique.

Deuxièmement, bien que le gène de l'hémochromatose ait été localisé sur le chromosome 6, une étude génétique directe de ce gène n'est pas possible à l'heure actuelle. L'enquête génétique doit prendre un chemin indirect. Le gène d'HG est, en effet, lié dans la grande majorité des cas à la classe I du groupe HLA. En comparant les groupes HLA du patient et de son conjoint avec ceux de sa descendance, les porteurs homozygotes ou hétérozygotes du gène peuvent être détectés.

Il faut savoir que ce gène HG est le plus souvent lié aux HLA A3, HLA B7, HLA B14 (6). Ainsi, un arbre généalogique peut alors être établi et son analyse tient compte, à la fois, de l'haplotype HLA du probant et de celui de son conjoint.

Dans la situation où un patient est homozygote pour l'affection et son conjoint hétérozygote, statistiquement, sur quatre enfants de la première génération, deux seront homozygotes,

atteints d'HG et porteurs des groupes (haplotypes) HLA identiques à leurs parents. Les deux autres seront porteurs non malades, avec la présence d'un des allèles h (hémochromatose), identique à l'allèle h d'un de leurs parents (4).

Dans la situation où aussi bien le patient et son conjoint sont hétérozygotes pour la maladie, seul un de leurs enfants sera atteint d'HG puisqu'il a hérité des deux allèles h. Un autre sera sain et les deux derniers seront porteurs sains (7).

La fréquence du gène est variable d'une population à l'autre. Dans nos populations, la prévalence des homozygotes serait de 0,1%. La prévalence des hétérozygotes peut ainsi être estimée à 0,3% (7). Un patient homozygote a donc une chance sur 30 de rencontrer un conjoint hétérozygote et de transmettre la maladie à la moitié de ses enfants, l'autre moitié devenant porteur hétérozygote du gène.

Les mesures à prendre pour les descendants dépendront des signes de surcharge biologique et des haplotypes HLA (6). Deux situations peuvent se rencontrer :

— Peu importe le génotype HLA du descendant, si des signes de surcharges biologiques sont présents. Une biopsie hépatique s'impose. Si la biopsie montre un dépôt important dans les hépatocytes, un traitement doit débuter le plus tôt possible.

— En l'absence de signes de surcharge, le génotype doit être pris en compte : si le descendant possède des allèles différents de ceux du probant, il ne faut rien faire. Par contre, s'il s'agit d'un homozygote, une surveillance de la ferritine et de la saturation de la transferrine doit être annuelle et pour les hétérozygotes, elle doit être faite tous les 4-5 ans.

Quant à l'étiologie de l'hémochromatose, il semble qu'il existe une déficience paradoxale de l'ion fer au niveau de la muqueuse duodénale (paradoxal mucosal iron deficiency (10)). Ceci semble s'expliquer par une augmentation de la vitesse de transfert de l'ion fer vers le sang due à une concentration accrue de MIBG (membrane iron binding protéine). Ainsi cet état de déplétion relative entraîne un manque de down-regulation des récepteurs de la transferrine sur les cellules de la muqueuse duodénale.

Une autre hypothèse est celle d'une diminution de la production ou du mauvais fonctionnement du facteur TNF. Celui-ci est normalement responsable de la régulation de l'absorption de fer.

A côté de ces deux explications étiopathogéniques rendant compte de l'absorption accrue de fer, il est important de savoir que le fer n'exerce pas une toxicité cellulaire directe, mais via les radicaux libres selon la réaction de Fenton (10). Il semble aujourd'hui bien acquis que le déficit métabolique responsable de l'HG n'est pas dû à une altération au niveau des récepteurs à la transferrine.

CONCLUSION

L'hémochromatose est une maladie sérieuse, la plus fréquente des anomalies métaboliques héréditaires (7), pour laquelle un dépistage et un traitement sont disponibles. Il est donc important d'en faire le diagnostic précocement aussi bien pour le patient que pour sa famille.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benhamou JP, Erlinger S.— in *Maladie du foie et des voies biliaires*. Médecine Sciences Flammarion, Paris, 1995, 63-68.
2. Brissot P, Deugnier Y.— Hémochromatose génétique. *Hépatol clin*, 1993, 948-952.
3. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Parnley RT.— Hereditary hemochromatosis : a prevalent disorder of iron metabolism with an elusive etiology. *Am J Hematol*, 1994, 47, 218-224.
4. Crawford DHG, Halliday JW.— Current concept in rational therapy for haemochromatosis. *Drugs*, 1991, 41, 875-882.
5. Deugnier Y, Moirand R, Guyader D, Brissot P.— Hémochromatose génétique : Aspects récents. *Hépatogastro*, 1995, 2, 429-438.
6. Dive Ch, Geubel A.— Maladies hépatiques d'origine génétique, in *Gastroentérologie clinique*. Dieu-Brichart, Ottignies-Louvain-la-Neuve, 1993, Vol 3, 87-94.
7. Edwards CQ, Kushner JP.— Screening for haemochromatosis. *N Engl J Med*, 1993, 328, 1616-1620.
8. Porto G, Vicente C, Fraga J, Martins da Silva B, de Sousa M, and the Hemochromatosis Clinical and Research Group.— Importance of establishing appropriate local reference values for the screening of hemochromatosis : a study of three different control population and 136 hemochromatosis family members. *J Lab Clin Med*, 1992, 119, 295-305.
9. Sallie R W, Reed WD, Shilkin KB.— Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut*, 1991, 32, 207-210.
10. Stremmel W, Riedel HD, Niederau C, Strohmeyer G.— Pathogenesis of genetic haemochromatosis. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23, 321-329.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Belaiche, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.