

Bilan extra-hépatique de l'hémochromatose dans la « vraie vie »

Dominique Guyader ; service d'Hépatologie, CHU Rennes

Les descriptions classiques de l'hémochromatose associent une atteinte hépatique et une atteinte extra-hépatique (classique cirrhose avec « diabète bronzé » et insuffisance cardiaque). Il est clair que la présentation de la maladie s'est beaucoup modifiée au fil du temps et que les formes évoluées sont aujourd'hui rares. La mise en évidence des mutations du gène HFE en 1996 ont permis le dépistage de formes asymptomatiques. La fréquence des malades ayant une cirrhose est maintenant inférieure à 20 %. La fréquence des signes extra hépatiques a suivi la même évolution, mais a peu été étudiée. Nous n'envisagerons ici que l'hémochromatose C282Y homozygote.

Les différentes atteintes extra-hépatiques

- 1- L'asthénie est classiquement un des premiers signes de la maladie. Elle répond bien au traitement déplétif.
- 2- La mélanodermie est souvent méconnue. Il s'agit d'une coloration plus souvent grisâtre que brunâtre des téguments et des muqueuses, qui prédomine au niveau des zones découvertes, des cicatrices et des organes génitaux externes. Elle est absente chez le sujet roux. Elle est liée plus à des dépôts mélaniques situés dans la basale de l'épiderme et non à la présence de fer. Ichtyose, leuconychie (coloration blanche des ongles), platonychie (aplatissement voire incurvation des ongles) sont des signes classiques. La dépilation, les cheveux fins et cassants sont secondaires à l'hypogonadisme.
- 3- L'atteinte ostéo-articulaire est volontiers révélatrice de la maladie. L'atteinte des petites articulations distales de la main (essentiellement les 2^e et 3^e articulations métacarpo-phalangiennes) est évocatrice. D'autres articulations peuvent être touchées (poignets, hanches, genoux, épaules). La symptomatologie est de rythme plutôt inflammatoire, évoluant par poussées. Dans 5-10% des cas, des accès pseudo-goutteux peuvent survenir. L'aspect radiologique est évocateur. Il s'agit d'une arthropathie sous-chondrale qui se traduit par un pincement de l'interligne articulaire, des micro géodes, et une condensation sous-chondrale. Des lésions de chondrocalcinose sont possibles. Une ostéoporose est fréquente, vraisemblablement poly-factorielle (hypogonadisme, maladie hépatique). Dans les formes évoluées, l'impotence fonctionnelle peut devenir majeure d'autant que les symptômes sont peu améliorés par le traitement. La physiopathologie de l'atteinte reste mal comprise. Classiquement, la fréquence de l'atteinte n'est pas corrélée à la surcharge en fer (bien que nos observations actuelles montrent une augmentation de fréquence au fur et à mesure que la surcharge progresse). Il a été démontré que le fer inhibait la nucléation des cristaux de pyrophosphates de calcium et inhibait leur dégradation (inhibition de la pyrophosphatase). Il a également été retrouvé une corrélation entre la ferritinémie et le fragment 44-68 de la parathormone.
- 4- Le diabète est un signe souvent tardif. Il est secondaire à la diminution de l'insulino sécrétion provoquée par la surcharge en fer des cellules β des îlots de Langerhans mais aussi à l'insulino-résistance liée à la maladie hépatique.
- 5- L'hypogonadisme s'exprime par des troubles sexuels et une atrophie testiculaire. Il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrope lié à la surcharge des cellules gonadotropes. La testostérone est basse ainsi que la LH et la FSH et peu stimulable par le clomifène. Chez la femme, il ne semble pas y avoir de ménopause précoce contrairement aux données classiques. Les autres atteintes endocriniennes, (hypothyroïdie et insuffisance surrénalienne), le plus souvent d'origine centrale sont exceptionnelles.

Med A

- 6- L'atteinte cardiaque se traduit par des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque avec cardiomégalie et atteinte de la fonction ventriculaire en échographie. C'était une cause classique de décès par mort subite en cas d'hémochromatose. Elle survient dans les formes évoluées de la maladie

Fréquence actuelle des signes extra hépatiques

La fréquence actuelle des signes extra-hépatique est mal précisée dans la littérature. Dans 3 séries récentes de sujets homozygotes C282Y individualisés par dépistage systématique, la fréquence des signes extra-hépatiques n'est pas différente de celle de signes identiques, non liés à une surcharge en fer, individualisés dans une population contrôle appariée en âge et en sexe.

La fréquence des signes extra-hépatiques augmente clairement avec le niveau de surcharge en fer (figure 1 et 2). Les manifestations les plus précoces sont la mélanodermie, l'asthénie et les signes rhumatologiques. Les manifestations cardiaques et endocriniennes ne surviennent que tardivement et n'ont une fréquence importante que lorsque la concentration hépatique en fer (CHF) est supérieure à 15 fois la limite supérieure de la normale.

Bilan extra hépatique

A moins de se situer dans une forme avec une forte surcharge (CHF > 10N), le bilan extra hépatique systématique est peu rentable et doit être orienté par un examen clinique soigneux, la réalisation d'une glycémie à jeun, et un électrocardiogramme. Si la surcharge est importante (CHF >15N) la recherche systématique d'une cardiopathie (échocardiographie) est indispensable du fait du risque de troubles du rythme paroxystiques.

La recherche d'une arthropathie a peu d'implication dans la prise en charge si elle n'est pas symptomatique. En cas de point d'appel clinique, une radiographie des mains et des articulations touchées est nécessaire.

L'hypogonadisme ne survient que dans les formes très évoluées mais là encore c'est la présence de signes cliniques qui doit faire réaliser le bilan endocrinien. Le dosage systématique de la testostérone a peu d'utilité.

