

Aspects récents de l'hémochromatose idiopathique

La transmission génétique de l'hémochromatose et, depuis peu, la localisation de son gène sont connues. On ne sait en revanche que peu de choses encore sur les mécanismes de la surcharge en fer et de sa toxicité.

Pierre Brissot

Professeur à la faculté de médecine de Rennes, médecin des hôpitaux.

Yves Deugnier

Chef de travaux à la faculté de médecine de Rennes, assistant des hôpitaux.

Marcel Simon

Professeur à la faculté de médecine de Rennes, médecin des hôpitaux.

Michel Bourrel

Professeur à la faculté de médecine de Rennes, médecin des hôpitaux.

Maladie familiale caractérisée par une surcharge en fer prédominant dans le foie, l'hémochromatose idiopathique (HI) a bénéficié dans la période récente d'apports déterminants pour son diagnostic et sa thérapeutique : démonstration de sa nature génétique et de son mode de transmission, connaissance affinée de sa sémiologie clinique, recours à des procédures performantes d'évaluation de la surcharge en fer. Nombre d'importantes questions demeurent toutefois encore posées par cette affection ; elles concernent en particulier la spécificité du gène de l'HI, le mécanisme de toxicité viscérale du fer et surtout la nature de l'anomalie métabolique assurant le lien entre le gène responsable et la constitution d'une surcharge en fer délétère.

Données génétiques

Liaison HI-HLA [1-3] (*figure 1*). La découverte par Simon *et al.* [4] d'une association entre l'HI et l'antigène HLA-A3 a constitué une étape historique pour la démonstration de la nature génétique de l'affection. Depuis, nombre d'études ont confirmé et prolongé cette découverte [5] : (a) HLA-A3 est augmenté dans toutes les séries dans une propor-

tion de 73 % des malades contre un maximum de 29 % des témoins ; (b) HLA-A11 présente une augmentation relative [6] ; (c) une association significative avec HLA-B7 est retrouvée dans la plupart des séries et avec HLA-B14 dans environ la moitié des études ; ces associations se font par l'intermédiaire d'une liaison privilégiée de ces antigènes du locus B à l'allèle HLA-A3, réalisant des associations haplotypiques A3 B7, A3 B14 ou encore A11 B35 ; (d) le gène de l'HI a été localisé par l'étude des lod-scores [4, 7], avec un risque d'erreur inférieur à 10^{-60} , sur le chromosome 6 à moins d'un centimorgan* du système HLA ; le locus HI est proche du locus HLA-A, probablement au-delà de lui par rapport au locus B et au centromère mais sans que la démonstration formelle en ait été apportée ; (e) la fréquence du gène dans certaines populations, telle la population bretonne, est forte, allant de 5 % à 7-8,8 % ; ainsi jusqu'à 16 % de la population pourrait être hétérozygote pour la maladie. **Mode de transmission** [4] (*figures 2a et 2b, p. 544*). Les enquêtes génotypiques (c'est-à-dire basées sur l'étude HLA des familles ou de sujets non apparentés) ont confirmé les conclusions des enquêtes phénotypiques (reposant sur la présence ou non des signes de la maladie) : l'HI est transmise selon

ADRESSES

P. Brissot, Y. Deugnier, M. Simon, M. Bourrel : Clinique de médecine interne et des maladies du foie et Inserm U. 49, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes.

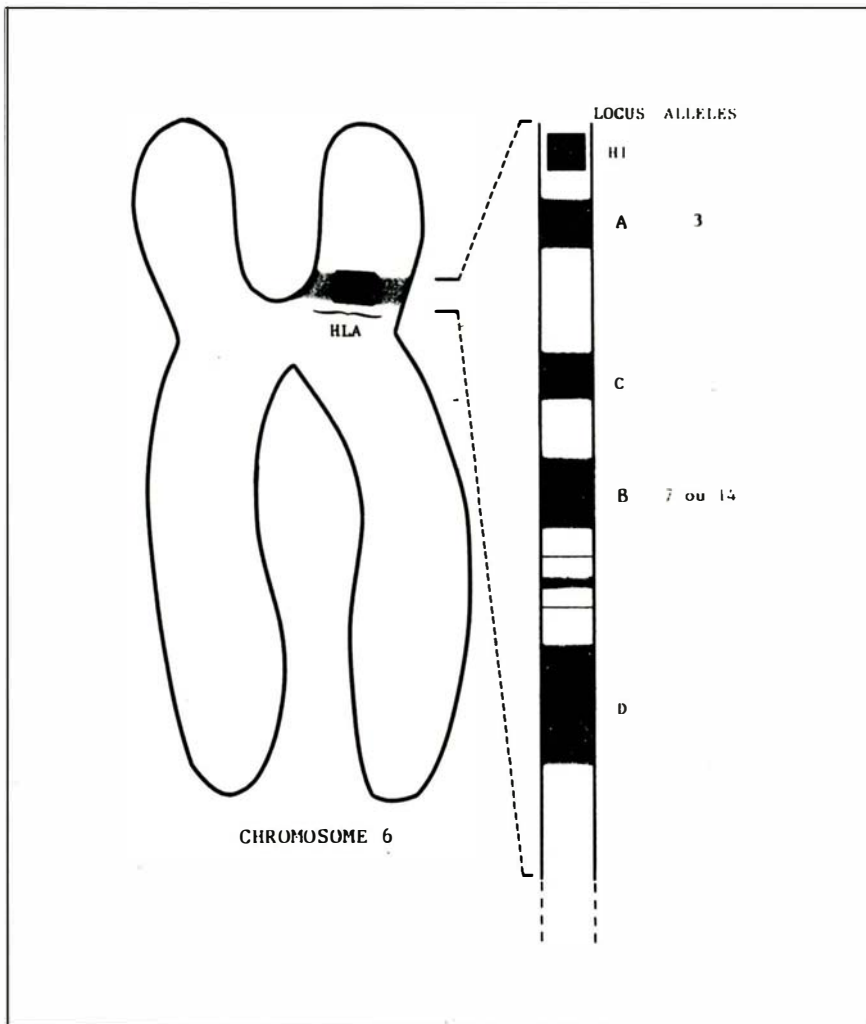


Figure 1. **Représentation schématique du site du gène HI sur le chromosome 6** (à moins d'un centimorgan du système HLA). Les principaux marqueurs du gène au niveau des loci A et B sont également indiqués.

le mode autosomique récessif. Ainsi la maladie naît de l'héritage d'un gène unique HI présent à double dose, c'est-à-dire porté séparément par chaque parent. Dans une fratrie, la répartition des germains (= frères ou sœurs) par rapport au probant (= premier malade diagnostiqué dans une famille) se fait en : (a) HLA-identiques : ces sujets possèdent les deux haplotypes du probant ; ils sont homozygotes, c'est-à-dire porteurs du risque de la maladie (exprimée ou en puissance de l'être) ; (b) HLA-semi-identiques : ils ont un haplotype en commun avec le probant, sont donc hétérozygotes pour le gène

et n'expriment pas (ou que très faiblement) le risque ; (c) HLA-différents : ils ne possèdent aucun des haplotypes du probant et sont jugés indemnes du risque hémochromatosique. Deux types d'exceptions sont observables : soit des cas de germains malades haplotypiquement différents ou semi-identiques par rapport au probant, soit des cas de transmission directe parents à enfants prenant l'allure d'une transmission dominante. Les explications pour ces exceptions peuvent être : la survenue de recombinaisons chromosomiques ou surtout l'existence de mariages homozygotes-hétérozygotes, éventualité non excep-

tionnelle connaissant la relative fréquence du gène HI dans la population, ou éventuellement l'intervention de facteurs d'environnement susceptibles de modifier l'expression de la maladie.

Expression phénotypique du gène hémochromatose. A l'état homozygote, l'expression phénotypique du gène est chez l'homme presque constante et le plus souvent nette. Chez la femme, elle manque parfois et se révèle modérée. Elle est indépendante de la présence ou non de HLA-A3 qu'il importe de considérer à sa juste valeur, c'est-à-dire comme étant non pas le gène HI lui-même mais un marqueur de ce gène, absent dans environ un quart des cas d'authentiques hémochromatoses homozygotes.

A l'état hétérozygote, l'expression clinique est absente. Une expression biologique modérée — surtout marquée par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine — est trouvée dans à peu près 25 % des cas. Une surcharge modeste du foie en fer est observée chez un tiers des hétérozygotes. Bassett *et al.* [2] ont bien montré l'absence de progression de la surcharge en fer avec le temps dans une série de 44 hétérozygotes suivis pendant 4 à 16 ans.

Données diagnostiques

Sémiologie clinique actualisée.

Les formes sévères de la maladie s'expriment par des atteintes viscérales et métaboliques diverses :

- Atteinte cutané-phanérienne : hyperpigmentation cutanée (à base de mélanine) absente chez les sujets roux, états ichtyosiques*, ongles creux (koïlonychie).

- Atteinte hépatique : hépatomégalie prédominant souvent dans le lobe gauche et dont le volume majeur et la dureté contrastent longtemps avec la discrétion de l'atteinte fonctionnelle (qui se résume à une augmentation modérée — en règle inférieure à 80UI/l — des transaminases) ; développement progressif d'une

* Voir glossaire page 549.

RÉFÉRENCES

1. Bourel M, Simon M, Brissot P, Lemignon L. Hémochromatose. *Encycl Med Chir, Foie-Pancréas* 1984 ; 7035 E10 : 1-20.
2. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Genetic hemochromatosis. *Semin Liv Dis* 1984 ; 4 : 217-27.
3. Valberg LS, Ghent CN. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Ann Rev Med* 1985 ; 36 : 27-37.
4. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R. Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 1017-21.
5. Simon M, Fauchet R, Hespel JP, Brissot P, Genetet B, Bourel M. Idiopathic hemochromatosis and HLA. In : Farid N, ed. *HLA in Endocrine and Metabolic Disorders*. New York : Academic Press, 1981 : 291-323.
6. Lemignon L, Simon M, Fauchet R, et al. An HLA-A11 association with the hemochromatosis allele ? *Clin Genet* 1983 ; 24 : 171-6.
7. Lalouel JM, Lemignon L, Simon M, et al. Genetic analysis of idiopathic hemochromatosis using both qualitative (disease status) and quantitative (serum iron) information. *Am J Hum Genet* 1985 ; 37 : 700-18.
8. Kley HS, Stremmel W, Niederau C et al. Androgen and estrogen response to adrenal and gonadal stimulation in idiopathic hemochromatosis : evidence for decreased estrogen formation. *Hepatology* 1985 ; 5 : 251-6.
9. Bories C, Mézières P, Courouble Y, Marche C, Gislou J. Hémochromatose idiopathique découverte à la suite d'une infection à Yersinia : deux nouvelles observations. *Gastroentérol Clin Biol* 1986 ; 10 : 184-5.
10. Dabestani A, Child JS, Henze E, et al. Primary hemochromatosis : anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 153-9.

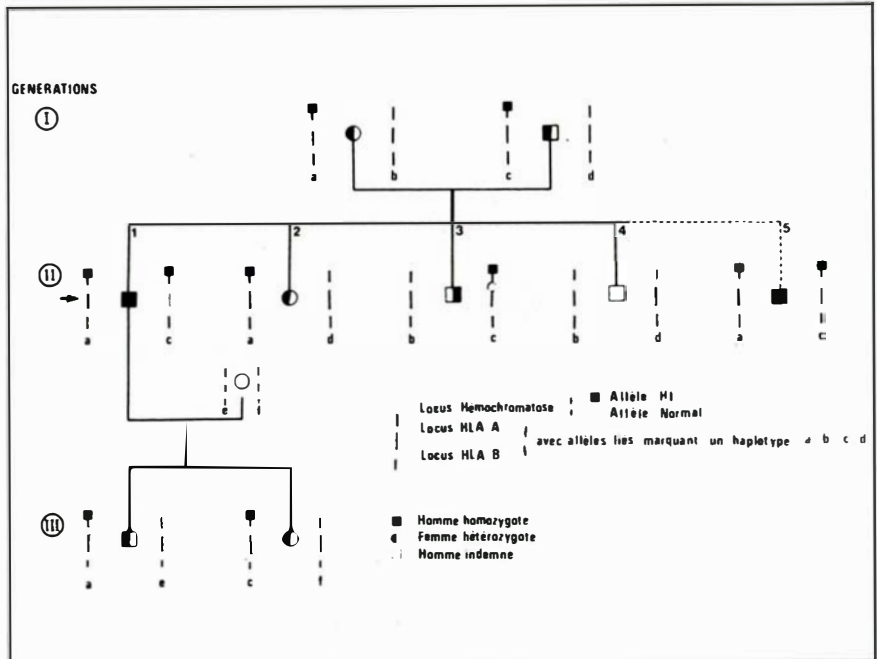


Figure 2a : **Arbre généalogique théorique représentant les parents du premier degré d'un sujet atteint d'HI (→, II, I).**

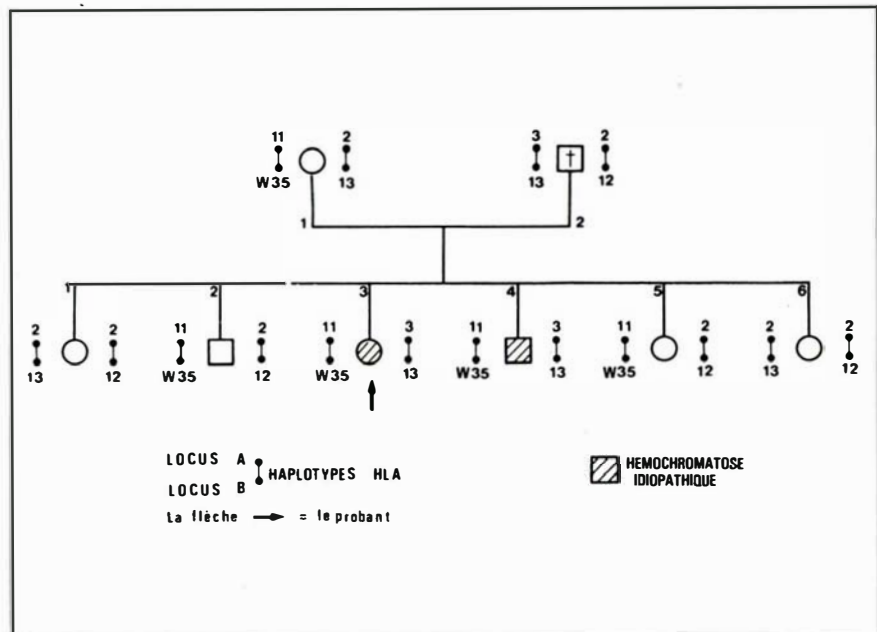


Figure 2b : **Arbre généalogique de la famille R...**

fibrose puis d'une cirrhose grevée du risque majeur d'évolution vers le carcinome hépatocellulaire (l'importance du rôle respectif, dans cette cancérisation, du fer lui-même, du développement d'une cirrhose voire d'une virose B associée, restant à déterminer).

- Myocardiopathie : l'expression en est fréquemment uniquement électrocardiographique. Sur le plan hémodynamique, des atteintes de type restrictif ont été décrites mais le plus souvent il s'agit de myocardiopathie non obstructive à montée de pression soit lente soit rapide. L'insuffisance cardiaque est rare mais peut engager le pronostic vital en particulier chez le sujet jeune. Elle pourrait survenir après l'administration de vitamine C (du fait d'une toxicité cellulaire de l'acide ascorbique liée à une augmentation de la peroxydation lipidique et/ou un effet de dérive du fer du système réticulo-endothélial vers les cellules parenchymateuses).

- Troubles endocrino-métaboliques : le tableau est dominé par l'hypogonadisme qui s'exprime chez l'homme par une impuissance, une régression des caractères sexuels secondaires et une atrophie testiculaire et chez la femme par une ménopause précoce. L'origine en est habituellement hypophysaire (insuffisance gonadotrope). Une hypoactivité œstrogénique a été récemment rapportée [8]. Le diabète est un signe révélateur classique de la maladie. Volontiers insulino-dépendant, il comporte les mêmes complications dégénératives que le diabète commun, avec sans doute une moindre sévérité. Le diabète de l'HI ne semble pas partager l'hérédité du diabète commun.

- Signes ostéo-articulaires : fréquents, parfois révélateurs de la maladie, ils sont souvent méconnus. Cliniquement, ils sont dominés par des crises pseudo-goutteuses, des signes de rhumatisme chronique d'allure mécanique ou modérément inflammatoire. Ils touchent, de manière quasi-pathognomonique* en région d'endémie, les 2^e et 3^e articulations métacarpo-phalan-

giennes, siège d'un gonflement et de douleurs (« signe de la poignée de main douloureuse »). Radiologiquement, les signes les plus fréquemment observés sont l'arthropathie sous-chondrale* et la chondrocalcinose*, souvent sur fond de déminéralisation osseuse.

- Signes infectieux : quelques cas de yersiniose* ont été rapportés [9], mais la fréquence globale de survenue de complications infectieuses au cours de l'HI semble limitée.

Les formes légères d'hémochromatose sont de rencontre de plus en plus fréquente en raison de la précocité croissante du diagnostic. Elles correspondent soit à l'observation des signes cliniques précédents plus ou moins isolés et exprimés, soit à celle de perturbations infra-cliniques repérées grâce à des techniques performantes telles que, au plan cardiaque, l'échocardiographie ou l'angiographie isotopique [10].

Place de la détermination du groupe tissulaire HLA.

L'intérêt théorique de la découverte d'une relation HI-HLA est évident mais la valeur diagnostique pratique de la détermination du groupe tissulaire doit être nuancée. En effet, si chez un individu donné, présentant des signes de surcharge en fer, la mise en évidence d'un antigène HLA-A3 est un élément utile au diagnostic d'HI, il faut bien remarquer que 20 % des sujets témoins dans les séries publiées sont porteurs de A3 en l'absence de toute HI et que 25 % d'HI vraies ne sont pas « marquées A3 ». C'est dire qu'en pratique, à l'échelon de l'individu, la présence de A3, considérée isolément, ne fait pas plus l'HI que l'absence de A3, en circonstance suggestive d'HI (signes de surcharge en fer, notion familiale), ne permet de l'exclure. Il importe également pour le diagnostic de rappeler que (a) l'allèle A3 ne résume pas le marquage du gène HI (A11 peut aussi être en cause) ; (b) plus spécifiques sont les associations haplotypiques A3 B7 et A3 B14 ; (c) par contre B7

et B14 considérés isolément (en l'absence de A3) sont dénués de signification diagnostique.

Il apparaît ainsi que la seule préoccupation diagnostique pourrait ne pas justifier pleinement la réalisation de cet examen onéreux qu'est le groupage tissulaire HLA. C'est en fait la possibilité offerte par la connaissance du groupe tissulaire du probant d'évaluer le risque hémochromatosique de sa fratrie qui rend aujourd'hui indispensable le recours à cette exploration.

Procédures d'évaluation de la surcharge en fer.

Elles sont nombreuses, nécessitant une approche critique de leur intérêt diagnostique.

Variables sériques et urinaires

- Fer sérique : de valeur normale moyenne d'environ 20 $\mu\text{mol/l}$, plusieurs facteurs atténuent sensiblement son intérêt diagnostique : ses variations nyctémérales (avec un pic matinal et un minimum vespéral), ses fluctuations d'un jour à l'autre chez un même sujet, son élévation chez environ 10 % des sujets à stock normal de fer et sa normalité dans près d'un quart des cas de sujets surchargés en fer.

- Saturation de la transferrine : de valeur moyenne (30 %), elle est actuellement considérée comme un précieux test de dépistage des sujets homozygotes. Ainsi Dadone *et al.* ont montré dans une série de 537 sujets appartenant à 18 familles HI qu'une saturation de la transferrine supérieure à 62 % diagnostiquait correctement 92 % des germains homozygotes de probants hémochromatosiques.

- Ferritinémie : son taux, qui échappe au reproche d'instabilité de la sidéremie, est normalement inférieur à 200 $\mu\text{g/l}$ chez la femme et à 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme. Il s'élève en cas de surcharge en fer proportionnellement au degré de cette surcharge. La ferritinémie permet donc une approche quantitative commode de l'excès en fer, à condition de tenir compte des divers autres facteurs susceptibles d'en accroître le taux (nécrose hépatocellulaire, inflammation, hémopathie...). Des cas de surcharges en fer normoferriti-

* Voir glossaire page 549.

RÉFÉRENCES

11. Brissot P, Bourel M, Herry D, *et al.* Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology* 1981; 80: 557-65.
12. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24-9.
13. Stark DD, Moseley ME, Bacon BR, *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopy of hepatic iron overload. *Radiology* 1985; 154: 137-42.
14. Niederau C, Fischer R, Sonnenbert A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in non cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-62.
15. Simon M. Secondary iron overload and the haemochromatosis allele. *Br J Haematol* 1985; 60: 1-5.
16. Simon M, Beaumont C, Briere J, *et al.* Is the HLA-linked haemochromatosis allele implicated in idiopathic refractory sideroblastic anaemia? *Br J Haematol* 1985; 60: 75-80.
17. Fargion S, Piperno A, Panaiotopoulos N, Taddei MT, Fiorelli G. Iron overload in subjects with beta-thalassemia trait: role of idiopathic hemochromatosis gene. *Br J Haematol* 1985; 61: 487-90.
18. Kushner JP, Edwards CQ, Dadone MM, Skolnick MH. Heterozygosity for HLA-linked hemochromatosis as a likely cause of the hepatic siderosis associated with sporadic porphyria cutanea tarda. *Gastroenterology* 1985; 88: 1232-8.
19. Beaumont C, Fauchet R, Nhu Phung L, De Verneuil H, Gueguen M, Nordmann Y. Porphyria cutanea tarda and HLA-linked hemochromatosis: evidence against a systematic association. *Gastroenterology* (sous presse).
20. Lesage GD, Baldus WP, Fairbanks VF, *et al.* Hemochromatosis: Genetic or alcohol-induced? *Gastroenterology* 1983; 84: 1471-7.
21. Brissot P, Campion JP, Guillouzo A, *et al.* Experimental hepatic iron overload in the baboon: results of a two-year study. *Digest Dis Sci* 1983; 28: 616-24.
22. Bacon BR, Tavill AS, Brittenham GM, Park CH, Recknagel RO. Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. *J Clin Invest* 1983; 71: 429-39.
- tinémiques ont été rapportés mais demeurent exceptionnels.
- Tests à la desferrioxamine: épreuve de chélation longtemps utilisée pour quantifier, à partir du taux de sidérurie obtenue, la surcharge en fer, elle est aujourd'hui avantageusement remplacée par le dosage de la ferritinémie.
 - Interprétation d'ensemble de ces signes biologiques de surcharge en fer: (a) ils tendent à sous-estimer la surcharge martiale dans l'HI (peut-être du fait d'un déficit vitaminique C¹) et à la surestimer dans les hépatopathies d'autre origine notamment alcoolique [11]. À cet égard, le dosage de la ferritine érythrocytaire permettrait d'éviter l'écueil de l'interférence du dysfonctionnement hépatique dans l'évaluation de la surcharge; (b) ils ont intérêt à être déterminés conjointement en situation de suspicion d'HI.
- Biopsie hépatique.** Son apport est déterminant pour deux raisons:
- A l'examen histologique: la dominance hépatocytaire et périlobulaire de la surcharge est un argument précieux en faveur du caractère « idiopathique » d'une hémochromatose. De plus, des systèmes de gradation histologique, éventuellement par méthode automatique, permettent une approche semi-quantitative de cette surcharge.
 - Au dosage biochimique: le dosage de la concentration hépatique en fer (CHF) demeure un examen de référence [11]. Ses résultats sont en étroite corrélation avec les mesures de stock de fer appréciées notamment par la méthode des saignées. La « barre » pour parler de surcharge en fer peut être placée à 3, 6 $\mu\text{mol}/100 \text{ mg}$ de poids sec. Dans l'HI, des valeurs supérieures à 10,7 sont habituelles. Un récent index CHF/âge [12] serait utile pour différencier l'HI homozygote débutante de l'HI à forme hétérozygote.

Autres méthodes

- Densitométrie par scanner: elle constitue un procédé très spécifique pour détecter la surcharge hépatique en fer et de bonne valeur pour la quantifier. Elle semble toutefois manquer de sensibilité et sous-estime la surcharge en cas de stéatose* associée.

- Mesure de la susceptibilité magnétique: de très grande sensibilité, cette méthode présente l'inconvénient majeur de reposer sur un appareillage hautement sophistiqué et très peu disponible.

- Étude en résonance magnétique nucléaire: son intérêt pour le diagnostic de surcharge hépatique en fer est suggéré par de récents travaux [13] qui nécessitent toutefois confirmation.

- Méthode des saignées: ancienne et ne fournissant qu'une information à posteriori, cette méthode n'en demeure pas moins, de par son exactitude, le procédé de référence de quantification de la surcharge martiale de l'organisme. Elle est cliniquement précieuse lorsque le patient refuse la biopsie hépatique ou que le médecin ne retient pas l'indication biopsique (par exemple lorsque le degré de surcharge en fer suspectée est si faible que l'existence de lésions hépatiques de type fibrose, s'avère très improbable).

Traitement curatif

Il reste fondé sur l'élimination de la surcharge en fer par les saignées (le régime sans fer est sans effet et le recours au traitement chélateur par desferrioxamine, en perfusion sous-cutanée continue, réservé aux cas exceptionnels de contre-indications aux saignées: anémie, hypoprotidémie...). Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 ml/semaine jusqu'à élimination de l'excès de fer. La durée de cette phase de traitement d'attaque est directement corrélée au degré de la surcharge et peut être prévue à partir de la valeur de la CHF ini-

* Voir glossaire p. 549.

tiale. Dans les grandes surcharges, une durée de une à deux années est nécessaire. La décroissance de la ferritinémie représente l'index le plus fiable de surveillance de l'efficacité du traitement. Une fois la désaturation obtenue, un traitement d'entretien s'impose (une saignée de 400 à 500 ml tous les un à trois mois), l'objectif étant de maintenir normales ferritinémie, saturation de la transferrine et sidéremie. Ce traitement déplétif a permis une transformation du pronostic vital de l'HI. Son résultat sur les divers syndromes de l'affection est toutefois variable : (a) net sur l'état général, la

mélanodermie, l'hépatopathie et la myocardiopathie ; (b) mitigé sur le diabète ; (c) quasi inexistant sur les manifestations articulaires et gonadiques. Concernant le risque de carcinome hépatocellulaire, estimé à plus de 200 fois celui de la population normale [14], il ne paraît pas disparaître en dépit du traitement par saignées lorsque celui-ci a débuté après constitution d'une cirrhose.

Traitement préventif

Il a pris une importance grandissante depuis que la découverte des marqueurs génétiques de l'HI a

permis une logistique raisonnée du dépistage des formes latentes (cliniquement inapparentes) de l'affection. Il comporte 2 aspects :
 • La procédure de dépistage : dès que le diagnostic d'HI est porté chez un malade, une enquête familiale est déclenchée (figure 3) et les germains (génération II) repérés sur un arbre généalogique (en même temps que les parents-génération I — et les enfants-génération III —). Cette enquête est double : enquête phénotypique, basée sur la recherche des signes clinico-biologiques de surcharge en fer et enquête génotypique, basée sur la détermination

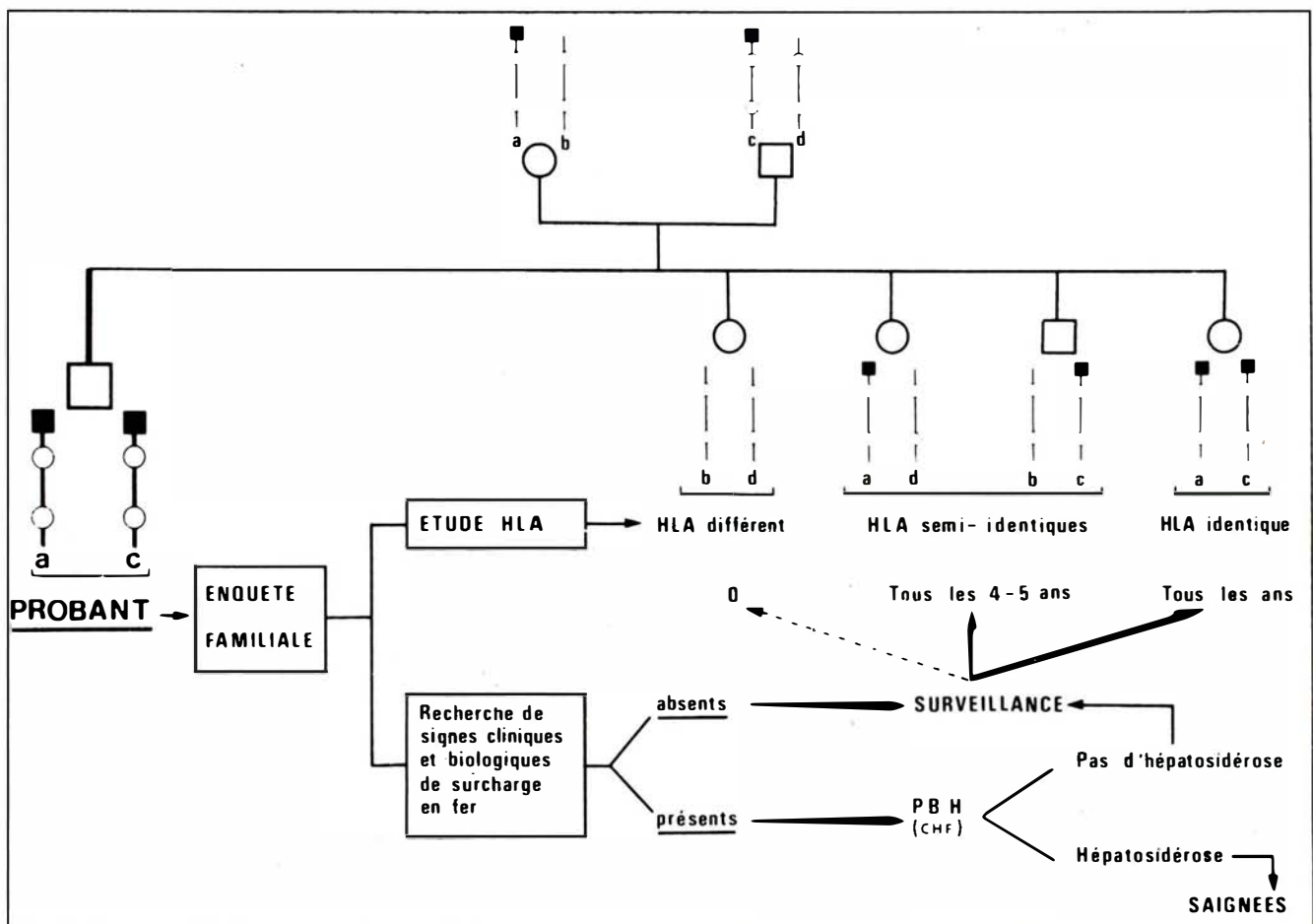


Figure 3. **Organigramme de l'enquête familiale au cours de l'hémochromatose idiopathique.** a, b, c, d : haplotypes HLA ; ○ représente les loci A et B ; ■ représente le gène HI ; PBH = ponction-biopsie hépatique ; CHF = concentration hépatique en fer. (Figure extraite de Brissot P, et al., Gastroenterol Clin Biol 1981 ; 5 : 1108-19).

RÉFÉRENCES

23. Batey RG, Lai Chun Fong P, Shamir S, Sherlock S. A non-transferrin bound serum iron in idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1980 ; 25 : 340-6.
24. Brissot P, Wright TL, Ma WL, Weisiger RA. Efficient clearance of non-transferrin-bound iron by rat liver. Implications for hepatic iron loading in iron overload states. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 1463-70.
25. Gutteridge JMC, Rowley DA, Griffiths E, Halliwell B. Low-molecular-weight iron complexes and oxygen radical reactions in idiopathic haemochromatosis. *Clin Sci* 1985 ; 68 : 463-7.
26. Mak IT, Weglicki WB. Characterization of iron-mediated peroxidative injury in isolated hepatic lysosomes. *J Clin Invest* 1985 ; 75 : 58-63.
27. Cox TM, Peters TJ. Uptake of iron by duodenal biopsy specimens from patients with iron deficiency anaemia and primary haemochromatosis. *Lancet* 1978 ; i : 123-4.
28. Lesage GD, Kost LJ, Barham SS, Larusso NF. Biliary excretion of iron from hepatocyte lysosomes in the rat. A major excretory pathway in experimental iron overload. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 90-7.
29. Cleton MI, Sindram JW, Louk HP, et al. Ultrastructural evidence for the presence of ferritin-iron in the biliary system of patients with iron overload. *Hepatology* 1986 ; 6 : 30-5.
30. Cattan D. Hémochromatose idiopathique, macrophages mononucléés et régulation de l'absorption martiale. *Gastroentérol Clin Biol* 1979 ; 3 : 59-66.
31. Fillet G, Marsaglia G. Idiopathic hemochromatosis. Abnormality in RBC transport of iron by the reticuloendothelial system. *Blood* 1975 ; 46 : 1007.
32. Pollack MS, Martins Da Silva B, Moshief RD, et al. Ferritin secretion by human mononuclear cells : association with HLA phenotype. *Clin Immunol Immunopathol* 1983 ; 27 : 124-34.
33. Stefanelli M, Bentley DP, Cavill I, Roeser HP. Quantification of reticuloendothelial iron kinetics in humans. *Am J Physiol* 1984 ; 247 : 842-9.
34. Sizemore DJ, Bassett ML. Monocyte transferrin-iron uptake in hereditary hemochromatosis. *Am J Haematol* 1984 ; 16 : 347-54.
35. Ward JH, Kushner JP, Ray FA, Kaplan J. Transferrin receptor function in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1984 ; 103 : 246-54.
36. Cragg SJ, Drysdale J, Wordwood M. Human ferritin H chain sequences are present on several chromosomes. *Hum Genet* 1985 ; 71 : 108-12.

du groupe HLA et destinée à situer les membres de la famille (surtout les germains) par rapport aux antigènes HLA du probant.

• La stratégie de prévention : (a) pour les sujets trouvés atteints de la maladie cliniquement et biologiquement exprimée, c'est la mise en route des saignées après quantification de la surcharge en fer (ferritinémie, CHF, éventuellement densitométrie par scanner) et réalisation d'un bilan polyviscéral orienté ; (b) pour les sujets en apparence indemnes, les mesures de prévention dépendent du risque encouru : les germains HLA-identiques doivent être considérés comme des malades potentiels. La présence de signes cliniques ou biologiques suggestifs d'un excès sidérique, même mineur, justifie la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique suivie de la mise en route de saignées. Ce traitement permettra dans un délai bref (quelques semaines ou mois) l'obtention de la désaturation et mettra ces sujets à l'abri des complications viscérales de la maladie. En cas d'enquête phénotypique totalement négative, il suffit de proposer une surveillance annuelle ainsi que des soustractions sanguines de type donneur de sang (une saignée trois à quatre fois l'an). Les germains HLA-semi-identiques sont considérés comme hétérozygotes pour la maladie. L'attitude pratique en présence de signes suggestifs d'excès de fer (par définition ici biologiques et modérés) est proche de celle adoptée pour les germains HLA-identiques (le plus souvent ponction-biopsie hépatique et élimination du fer en excès si minime soit-il) ; par contre en cas de négativité de l'enquête phénotypique, une surveillance plus lâche (tous les quatre à cinq ans) suffit. Les germains HLA-différents sont considérés sans risque et l'un des avantages de telles enquêtes est bien de permettre de lever l'hypothèse d'une maladie familiale redoutée et de libérer le sujet de toute surveillance médicale dans le domaine hémochromatosique. Une telle méthodologie permet un dépistage satisfaisant des formes

latentes ou frustes de la maladie. Elle contribue à rajeunir le tableau clinique de l'affection de telle sorte qu'en région d'endémie, le profil historique dramatique de l'hémochromatose idiopathique s'estompe.

Spécificité du gène HI

L'évolution des concepts en matière d'hémochromatose a ceci de paradoxal qu'après une longue phase de mise en doute de la nature génétique — aujourd'hui largement démontrée — de l'HI, c'est le caractère non génétique (traditionnellement admis) de certaines surcharges en fer « secondaires » qui tend actuellement à être remis en question. Autrement dit, gène de l'HI ou gène de surcharge en fer ? Une approche de cette question est réalisée par la recherche d'une augmentation de fréquence de l'antigène HLA-A3 en circonstance de surcharge en fer secondaire [15, 16].

Surcharge en fer et anémies :

• Anémie sidéroblastique réfractaire* idiopathique (ASRI). Cartwright *et al.* ont rapporté la présence de A3 dans cinq cas sur sept d'ASRI. Par contre Simon *et al.* [16] étudiant 22 cas d'ASRI ont retrouvé une prévalence de A3 identique aux témoins et significativement différente de celle observée tant chez les HI homozygotes qu'hétérozygotes.

• Trait bêta-thalassémique : confortant les résultats d'Edwards *et al.*, Fargion *et al.* [17] rapportent une forte prévalence de HLA-A3 chez les sujets présentant une surcharge en fer. Ainsi 50 % des cas avec excès de fer (12 cas sur 24) étaient A3 contre 18 % des sujets non surchargés (15 cas sur 83) ($p < 0,01$). Il faut toutefois noter que l'évaluation de la charge en fer n'est dans cette étude basée que sur la seule appréciation de la ferritinémie.

Surcharge en fer et porphyrie* cutanée tardive (PCT).

A la différence de Santonianni *et al.*, Kuntz *et al.* notent une fré-

* Voir glossaire page 549.

quence accrue de HLA-A3 dans la PCT, significative non par rapport au groupe contrôle de l'étude mais par rapport à un plus large groupe. Récemment, Kushner *et al.* [18] suggèrent que l'hétérozygotie pour HI est la cause probable de la sidérose hépatique associée à la PCT sporadique. Cette hypothèse n'est toutefois basée que sur l'étude d'une seule famille et ne trouve nullement confirmation dans une étude de Beaumont *et al.* portant sur la fréquence allélique A3 de 92 membres issus de 37 familles PCT et sur 42 cas de PCT sporadique non apparentés [19].

Surcharge en fer et hémodialyse chronique.

Plusieurs travaux, à la suite de celui de Bregman *et al.*, concluent au rôle des « allèles hémochromatose » dans le développement de la surcharge en fer. Des problèmes méthodologiques les rendent cependant peu convaincants [15] : recours au seul dosage de la ferritinémie pour l'appréciation de la charge en fer ; choix arbitraire d'une valeur seuil de 1 000 µg/l pour la ferritinémie ; prise en compte d'une fréquence cumulée de A3, B7 et B14 alors que B7 et B14 sans A3 sont dépourvus de signification ; interférence de l'apport sidérique transfusionnel.

Surcharge en fer et hépatopathies alcooliques.

Lorsque l'excès de fer est modéré — circonstance de loin la plus fréquente —, il a été clairement montré par Simon *et al.* que la fréquence de l'antigène A3 est analogue à celle des témoins et significativement inférieure à celle d'une population HI homozygote ou hétérozygote. En cas de surcharge en fer importante, la plupart des malades doivent être considérés comme porteurs d'une HI [20]. Ainsi le concept « d'hémochromatose secondaire à l'alcoolisme » a aujourd'hui quasiment vécu.

Au total l'interprétation de ces études, aux résultats volontiers contradictoires, demeure délicate. Il faut bien noter que si l'allèle HI devait se trouver impliqué, fût-ce à l'état hétérozygote, dans certaines surcharges en fer fré-

quentes, cette implication poserait question relativement à sa propre fréquence (qu'il faudrait concevoir très élevée), à son expression (qu'il faudrait concevoir faible même à l'état homozygote pour rendre compte de la rareté de la maladie dans certaines régions), à son rôle alors non prédominant mais seulement permissif vis-à-vis d'autres gènes ou de facteurs d'environnement dans le développement de la maladie... toutes éventualités que ne laisse pas soupçonner l'étude intrinsèque de la relation HLA-HI.

Mécanisme de toxicité de la surcharge en fer

L'excès de fer est-il pathogène ?

Cette question pourrait apparaître superflue au clinicien pour qui nombreux sont les arguments en faveur d'une toxicité de la surcharge chronique en fer : existence d'une corrélation entre l'intensité (et la durée) de la surcharge et celle de la fibrose hépatique [12] ; régression de nombre des manifestations de la maladie sous l'effet de l'élimination de la surcharge.

Il n'en est pas de même pour le

chercheur. En effet, la mise au point de modèles animaux expérimentaux de surcharge chronique en fer s'est avérée difficile. Des résultats récents apparaissent toutefois encourageants : surcharge du babouin par le fer parentéral permettant la démonstration d'un effet cytolytique du fer et le développement de lésions modérées de fibrose hépatique [21] ; surtout surcharge du rat par le fer carbonyl oral permettant l'obtention d'un type d'excès sidérique hépatique mimant l'HI [22].

Comment s'exerce l'effet pathogène du fer ?

• Nature du fer toxique : le fer lié à la transferrine est très peu toxique. Le fer-hémosidérine par contre pourrait intervenir, une corrélation ayant été retrouvée entre sa concentration et les indicateurs de fragilité lysosomiale. Mais c'est surtout le fer dit « non lié » (en fait lié probablement à l'albumine ou à des protéines de faible poids moléculaire) qui pourrait être en cause : en effet, il a été trouvé à des taux élevés (5-15 µmol/l) dans le sérum hémochromatosique et est avidement capté par le foie d'hémochromatose idiopathique [23] de

GLOSSAIRE

Centimorgan : unité de recombinaison (lorsque la fréquence de recombinaison entre deux locus est de 1 %, la distance entre ces deux locus est dite égale à l'unité de recombinaison).

Ichtyosique : siège d'une ichtyose (état particulier de la peau qui est sèche et couverte de squames).

Pathognomonique : qui est caractéristique d'une maladie et qui n'appartient qu'à elle.

Sous-chondral : sous le cartilage articulaire.

Chondrocalcinose : calcification des cartilages articulaires (donnant

un aspect radiographique de fin liséré opaque).

Yersiniose : maladie infectieuse due aux germes du genre *Yersinia*.

Stéatose : accumulation graisseuse dans un tissu.

Anémie sidéroblastique réfractaire : anémie chronique par insuffisance médullaire qualitative, avec trouble de la synthèse de l'hémoglobine et du métabolisme du fer, insensible aux traitements par vitamines et androgènes.

Porphyries : maladies liées à l'accumulation de certains précurseurs de l'hème dans les tissus.

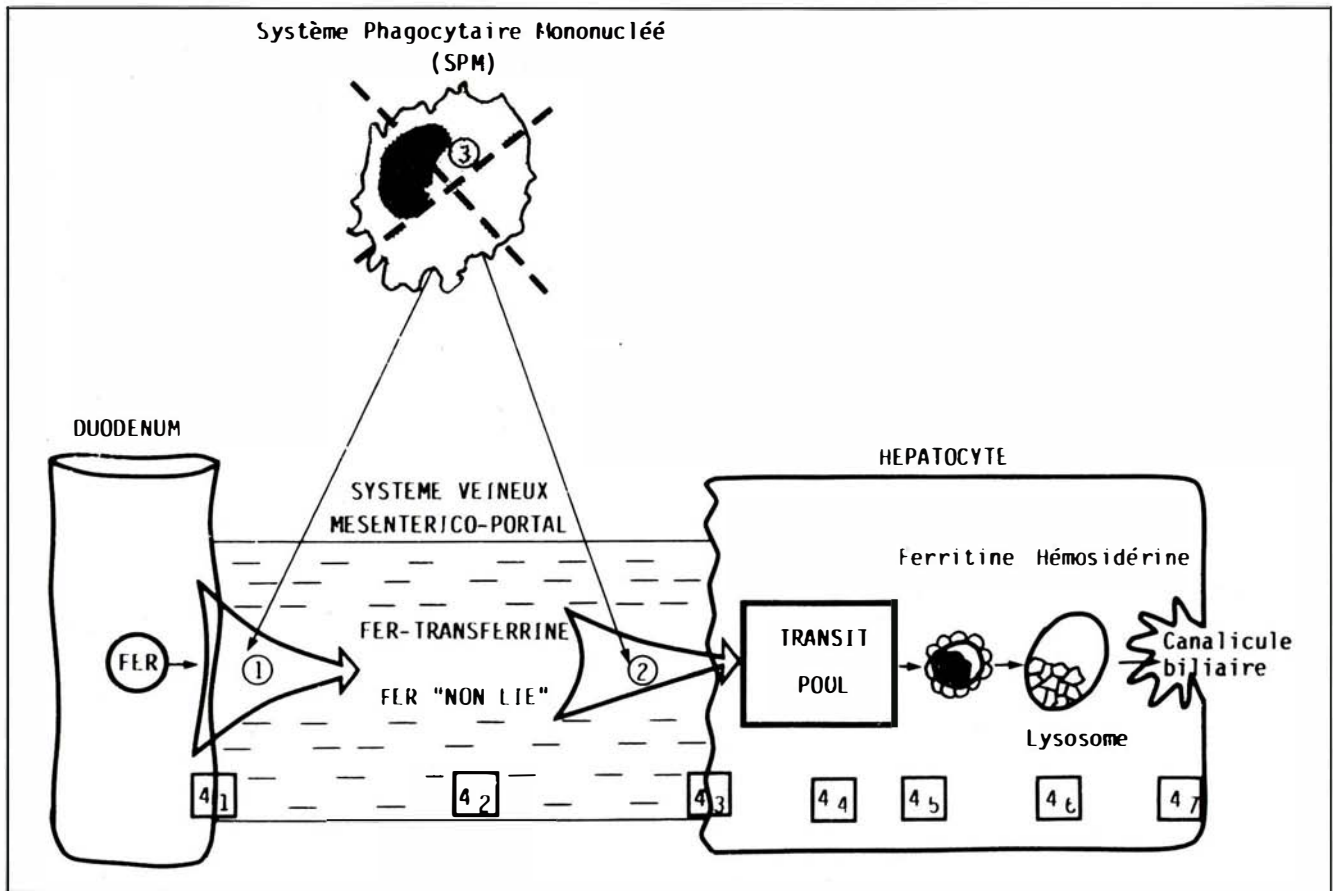


Figure 4. **Mécanismes hypothétiques de la surcharge en fer au cours de l'HI.** — Acquis : ① hyperavidité digestive du fer ; ② hyperavidité hépatique du fer. — En discussion : ③ déficit du SPM, responsable de ① et ② ; ④ cibles hypothétiquement en cause en cas d'intégrité du SPM (4₁ : trouble de l'absorption intestinale ; 4₂ : anomalie de la liaison du fer à la transferrine ; 4₃ : trouble de la captation hépatocytaire ; 4₄ : trouble au niveau du « transit pool » ; 4₅ : trouble de synthèse de la ferritine ; 4₆ : trouble au niveau lysosomal ; 4₇ : trouble de l'excrétion biliaire).

même que par le foie de rat isolé et perfusé [24].

• Mécanismes biochimiques en cause : deux mécanismes sont considérés comme importants : la fragilisation et la rupture des lysosomes chargés en fer avec libération d'enzymes protéolytiques et la peroxydation des lipides membranaires sous l'effet de la production par le fer de radicaux libres (en particulier le radical hydroxyle, hautement réactif). Une telle peroxydation a été rapportée par Bacon *et al.* [22] chez le rat surchargé en fer carbonyl (avec une vulnérabilité mitochondriale supérieure à celle des microsomes). Gutteridge *et al.* [25] ont récemment montré dans l'HI

que le fer « non lié » stimulait à la fois la peroxydation lipidique membranaire et la formation de radicaux hydroxyle. Il importe de signaler que ces deux mécanismes sont en fait complémentaires, la peroxydation lipidique pouvant contribuer à la fragilisation lysosomiale [26].

Nature de l'altération métabolique

Les facteurs présidant à la constitution de la surcharge en fer au cours de l'HI demeurent globalement inconnus (*figure 4*). Trois questions peuvent, à leur propos, être posées :

Une hyperavidité intestinale et

hépatique du fer est-elle seule en cause ?

• La participation intestinale est certaine ; ainsi les études radioactives chez les sujets atteints d'HI et les membres de leur famille ont démontré l'hyperabsorption du fer et Cox et Peters [27], étudiant la muqueuse duodénale isolée, ont rapporté une captation accrue du fer dans l'HI par rapport aux hémochromatoses secondaires.

• Une hypercaptation du fer par le foie au cours de l'HI a également été rapportée, portant à la fois sur le fer non lié à la transferrine et sur le fer transferrinique.

• Ces deux types de résultats sont compatibles avec une altération

cellulaire *généralisée* du métabolisme du fer ; ils n'écartent pas l'éventuelle implication d'une insuffisance d'élimination biliaire du fer. Lesage *et al.* [28] ont récemment démontré chez le rat surchargé en fer le rôle important joué par l'excrétion biliaire du fer. Cleton *et al.* [29] apportent chez le sujet hémochromatosique des arguments morphologiques en faveur de l'excrétion biliaire sous forme de ferritine d'une partie du fer stocké dans les hépatocytes. Ces données peuvent certes être interprétées comme des mécanismes compensateurs, contribuant à limiter la surcharge hépatique en fer, mais une altération de cette voie d'élimination potentielle du fer pourrait à l'inverse avoir quelque part de responsabilité dans la constitution de la surcharge elle-même par le biais d'une atteinte fonctionnelle lysosomiale primitive ou secondaire (ainsi que le suggère la constatation par Lesage *et al.* d'une baisse significative du débit biliaire de trois enzymes lysosomiales). **Cette hyperavidité entéro-hépatique du fer est-elle primitive ou secondaire ?**

C'est poser la question d'une altération du métabolisme du fer au niveau du système des phagocytes mononucléés (SPM) (ou système réticulo-endothélial) au cours de l'HI (le niveau du stock en fer du SPM ayant un rôle régulateur déterminant vis-à-vis de l'absorption intestinale du fer).

Plusieurs éléments s'inscrivent en faveur d'un tel déficit du SPM : faible concentration en fer des macrophages des villosités intestinales, de la moelle osseuse et du foie (cellules de Kupffer) [30] ; incapacité du SPM à retenir le fer provenant de la destruction globulaire rouge [31]. La diminution de la sécrétion de ferritine monocyttaire chez les sujets normaux A3 par rapport aux non-A3 [32] pourrait représenter, dans ce cadre, un argument indirect d'importance. D'autres données tendent à infirmer cette hypothèse : non-confirmation du défaut de rétention réticulo-endothélial du fer par Stefanelli *et al.* [33] ; absence

d'anomalies des monocytes d'HI vis-à-vis tant de la synthèse de ferritine que de la captation du fer lié à la transferrine [34] ; possibilité d'expliquer la relative épargne — au plan de la surcharge en fer — du SPM de l'HI par la source intestinale du fer (par opposition à la source globulaire rouge des surcharges transfusionnelles) et/ou la nature du fer en cause (le « fer non lié à la transferrine » étant avidement capté par les hépatocytes [24]). Les résultats de Cox et Peters sur muqueuse duodénale isolée s'inscriraient à priori au titre des arguments en défaveur d'un trouble secondaire, encore que, comme le soulignent Bassett *et al.* [2], une origine extra-intestinale de l'anomalie constatée ne puisse être formellement exclue. **Quelle que soit la cible cellulaire initiale, la nature du défaut métabolique fondamental de l'HI reste une énigme.** Seules des informations très partielles peuvent à ce jour être fournies.

- Anomalie au niveau de la protéine transporteuse essentielle, la transferrine ? Elle apparaît improbable depuis la découverte de la localisation du gène de la transferrine et du récepteur de la transferrine au niveau du chromosome 3. Ward *et al.* [35] ont d'ailleurs montré l'absence d'anomalies des récepteurs de la transferrine dans les fibroblastes d'HI.

- Anomalie de la synthèse de la protéine de stockage, la ferritine ? Elle n'a pu être démontrée dans l'HI au niveau tant de l'intestin que du foie ou des fibroblastes en culture. Toutefois, la découverte récente de la présence de séquences de la sous-unité H de la ferritine humaine sur le bras court d'au moins dix chromosomes (dont le n° 6) revêt un grand intérêt théorique [36].

Ainsi le défi aujourd'hui lancé par l'hémochromatose idiopathique est bien celui de l'identification du trouble métabolique fondamental responsable de la surcharge en fer. Cette découverte constituera une nouvelle étape décisive, et sans doute ultime, dans la connaissance de cette maladie ■

Summary

Familial disease characterized by iron overload predominating in the liver, idiopathic hemochromatosis took recently advantage of important diagnostic and therapeutic improvements : demonstration as a genetic disease transmitted in an autosomal recessive manner, better knowledge of its clinical signs, new efficient procedures for iron excess evaluation. However, important questions remain raised by this disease. They concern particularly the specificity of the idiopathic hemochromatosis gene, the mechanism of iron toxicity and, especially, the nature of the basic defect making the link between the responsible gene and the development of an injurious iron overload.

TIRÉS A PART

P. Brisot : Clinique de médecine interne et des maladies du foie, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes.