

ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE

DOSSIER PRESSE 2017



HÉMOCHROMATOSE
Maladie avec surcharge
en fer de l'organisme

1 personne sur 200 est concernée !

Faites-vous
dépister !

SEMINE NATIONALE
du 1er au 7 mai 2017

 **Appelez-nous !**
04 66 64 52 22

Excès de fer dans l'organisme

ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE

ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE
BP 57118 - 30912 NÎMES cedex 2
www.hemochromatose.fr

Dossier presse 2017

Semaine Nationale de l'Hémochromatose
1^{er} au 7 mai 2017

L'hémochromatose génétique est la première maladie génétique en France

bénigne si elle est reconnue à 20-35 ans,

souvent grave et parfois mortelle si elle est reconnue à 50-65 ans

SOMMAIRE



La Semaine Nationale de Sensibilisation à l'Hémochromatose	3
L'Hémochromatose	4
Les complications	8
Le diagnostic	10
Le traitement	12
L'Association Hémochromatose France	15
Annexes	
La transmission familiale	17
La prise en charge	18
Témoignages	20

DU 1er AU 7 MAI PROCHAINS, L'ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE ORGANISE LA SEMAINE NATIONALE DE L'HÉMOCHROMATOSE

Contact Presse : Pr Henri MICHEL

Tel. : 04 66 64 52 22 ou 09 75 49 14 52

Courriel : hemochromatose@orange.fr

Facebook.com /hemochromatose.fr

twitter.com/HEMOCHROMATOSEF

La Semaine Nationale de l'Hémochromatose

1 Français sur 200 est porteur du gène. 2 500 Français en meurent chaque année. Première maladie génétique en France, l'hémochromatose est due à une surcharge en fer de l'organisme.

Si cette maladie génétique n'est pas traitée assez tôt, le corps, attaqué par le fer, développera une fatigue intense, une dépression, de l'arthrose, une cirrhose, un diabète, des cancers...

Un simple dépistage pratiqué entre 20 et 35 ans permet un traitement par saignées et en conséquence la disparition de la plupart des symptômes et l'espérance d'une vie normale.

Sauver sa santé et celle de sa famille en faisant doser sa surcharge en fer par une prise de sang adaptée tel est le message que souhaite dispenser l'Association Hémochromatose France à l'occasion de **la Semaine Nationale de l'Hémochromatose du 1^{er} au 7 mai prochains**.

Cette Semaine Nationale de Sensibilisation à l'Hémochromatose se veut avant tout être une prise de conscience collective ; professionnels de la santé, politiques, grand public, tous sont invités à découvrir la maladie et ses symptômes dans le but de soulager les personnes qui souffrent de fatigue physique ou psychique, de diabète, de certains troubles cardiaques (tachycardie, insuffisance cardiaque...), du foie (cirrhose, cancer), ayant des problèmes osseux (douleurs articulaires, chondrocalcinose, ostéoporose...), de la peau (mélanodermie diffuse), des troubles sexuels (ménopause précoce, impuissance, perte de libido, troubles de l'érection)...

Un seul mot d'ordre pour cette semaine de sensibilisation :

Sauver sa santé et celle de sa famille en pratiquant le dépistage de la maladie, le plus jeune possible, à partir de 20 ans.

Trop de fer, c'est l'enfer !



Réalisation d'une saignée

Cette année, la Semaine Nationale de l'hémochromatose aura lieu **du 1er au 7 mai 2017**.

Ces dates ont été retenues pour répondre à l'appel de **Haemochromatosis International** qui a demandé à toutes les associations de malades concernées par l'hémochromatose dans le monde d'unir leur force sur une même période pour faire parler de cette maladie.

haemochromatosis-international.org



L'Hémochromatose

L'hémochromatose génétique (HG) est une maladie due à une absorption excessive du fer apporté dans les aliments au niveau du tube digestif. Cette absorption excessive a pour conséquence une accumulation progressive de fer dans tous les organes : le foie, le pancréas, le cœur, les glandes endocrines, les articulations et la peau. Ce fer accumulé détruit les organes. Il apparaît alors un diabète sucré, une insuffisance cardiaque, un état dépressif, des douleurs articulaires, une cirrhose et parfois même un cancer.

C'est la première maladie génétique en France. Elle atteint 1 Français sur 200, soit 310 000 patients en France, 2 200 000 en Europe, 2 000 000 aux USA.

L'HG EST UNE MALADIE DÉCOUVERTE IL Y A DEUX SIÈCLES

L'HG fut décrite par deux médecins français sous le nom de cirrhose pigmentaire en 1865 par Trousseau puis en 1871 par Troisier sous le nom de diabète bronzé. Elle fut ensuite nommée par Von Recklinghausen sous le terme peu explicite d'hémochromatose (sang coloré). En 1935, l'anglais Sheldon évoque une responsabilité du fer. En 1976, Simon, de Rennes, établit son caractère génétique, l'anomalie portant sur le chromosome 6. En 1996, Feder, américain, identifie le gène HFE responsable. En 2003, les groupes de recherche à Rennes et Paris (Cochin) confirment que l'hormone du fer responsable de l'hyperabsorption est l'hépcidine. En 2009, l'équipe de l'INSERM de Toulouse découvre la BMP6 et son rôle dans le métabolisme du fer.

LA PRÉVALENCE DE L'HG EST VARIABLE DANS LE MONDE

La prévalence varie de 5 pour 1 000 en France et aux USA, 7,7 pour 1 000 en Australie jusqu'à 9,5 pour 1 000 en Afrique du Sud. L'HG est plus fréquente dans les populations d'origine caucasienne, plus rare dans les autres ethnies notamment africaines et asiatiques. Dans tous les cas, cette fréquence est supérieure à celle des autres maladies génétiques dépistées en France, pour certaines, dès la naissance.

LE GÈNE HFE EST LE PRINCIPAL GÈNE EN CAUSE DANS L'HG

Les mutations de ce gène sont de deux ordres : C282Y et H63D de type homozygote ou hétérozygote. Les patients sont homozygotes s'ils héritent d'un gène muté de chaque parent. La mutation C282Y est due à la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 et la mutation H63D est la substitution d'une histidine par un acide aspartique en position 63. En France, de 80 à 90% des malades sont homozygotes pour la mutation C282Y (C282Y+/+/C282Y+/+). Une large proportion, 6% est « hétérozygote composite » pour les mutations C282Y et H63D (C282Y+/-/H63D+/-). Il existe un gradient Nord-Sud de la fréquence allélique de la mutation C282Y.

Cependant, la présence de la mutation homozygote C282Y n'entraîne pas toujours une HG grave, c'est-à-dire une importante surcharge en fer. La surcharge peut être modérée, minime ou inexistante. Ainsi en Bretagne, 10% des hommes homozygotes C282Y sont asymptomatiques, 60% ont des signes biologiques et 30% des signes cliniques. La pénétrance

est plus faible chez la femme : 20% sont asymptomatiques, 65% ont une expression biologique et 10% seulement ont une expression clinique mais avec une aggravation progressive avec l'âge. En fait dans la littérature médicale, la pénétrance varie de 1% à 80% selon les auteurs.

LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HG EST BIEN CONNUE À CE JOUR

Un sujet normal possède 3 g de fer environ (poids d'un clou) répartis entre l'hémoglobine des globules rouges, la myoglobine des muscles, les cellules macrophages et les réserves qui sont la ferritine et l'hémosidérine. Le transport du fer est assuré par une protéine : la transferrine. Des 15 à 20 mg de fer apportés par l'alimentation, 1 à 2 mg sont absorbés tous les jours et seul 1 mg est éliminé. Par contre, chez les malades atteints d'HG, 5 à 10 mg du fer alimentaire sont absorbés tous les jours tandis qu'1 seul mg de fer est éliminé. La conséquence est une surcharge progressive de l'organisme. Le fer accumulé produit des radicaux libres responsables d'altérations irréversibles des cellules et de la production de tissus fibreux hépatiques puis de cirrhose pouvant se compliquer en cancer. Il en est de même pour les autres organes : pancréas, cœur, articulations avec destruction du cartilage.

L'absorption du fer est due à l'hepcidine. Synthétisée par le foie, elle jouerait un rôle essentiel dans l'homéostasie du fer en freinant son absorption digestive. Ainsi, chez des souris déficientes en hepcidine, il y a une surcharge en fer comme dans une hémochromatose. Des souris dont le gène HFE est muté développent une hémochromatose par absence de production d'hepcidine. Il y aurait donc une anomalie de synthèse de l'hepcidine par le foie dans l'hémochromatose liée à la mutation du gène HFE. Ces données ont été confirmées chez l'homme. Elles permettent de comparer l'HG par défaut d'hepcidine au diabète sucré où il y a un défaut d'insuline non sécrétée par le pancréas.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HG SONT ENCORE TROP MÉCONNUES

Il y a 3 phases :

1 - LA PHASE DE LATENCE CLINIQUE (DE 0 À 20 ANS).

Elle correspond au besoin en fer des organes depuis la naissance. Elle est parfaitement tolérée, rarement détectée lors des tests biologiques. Le fer est indispensable à la croissance, aux échanges enzymatiques et à l'ADN.

2 - LA PHASE SYMPTOMATIQUE (VERS 20 / 35 ANS).

C'est la phase idéale pour faire le diagnostic, hélas pas toujours fait. L'attention du médecin doit être attirée par le fait d'observer chez des sujets « trop jeunes pour avoir » une fatigue continue ou à l'emporte-pièce rapportée à tort à un surmenage physique ou intellectuel. Premier symptôme, elle motive paradoxalement et souvent la prescription de « fortifiants » à base de fer (!), de vitamine C (!) ou un dosage du fer à la recherche d'une carence. La surcharge en fer découverte par ce bilan ne sera souvent prise en compte que 8 à 10 ans plus tard ! Les troubles sexuels sont plus caractéristiques et constants, souvent non exprimés à cet âge par pudeur (perte de la libido, troubles de l'érection, aménorrhée). Les douleurs articulaires métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes des 2ème et 3ème doigts (la poignée de main est douloureuse) sont fréquentes, mais aussi les arthralgies des poignets,

genoux, chevilles, coudes... Les troubles du rythme cardiaque ressentis ou vus sur l'électrocardiogramme (ECG) peuvent être observés de même qu'un essoufflement à un effort minime. Quelquefois les premiers signes sont une élévation modérée et inexplicée des transaminases ou une hyperglycémie intermittente.

3 - LA PHASE DES COMPLICATIONS : ENTRE 45 ET 70 ANS (par défaut de diagnostic)

Les complications sont multiples et égarent le diagnostic. Elles ne devraient plus se voir. L'asthénie est permanente, intense, obligeant à l'arrêt de l'activité professionnelle, à l'alitement et plus tard à l'invalidité. Elle est souvent associée à un état dépressif accentué par une incompréhension familiale, un sentiment d'inutilité personnelle. Les rhumatismes (75%) affectent la qualité de vie : polyarthrite des grosses articulations mimant une polyarthrite rhumatoïde avec accès de synovite ou de pseudogoutte. Les signes radiologiques sont spécifiques : géode sous-chondrale, une chondrocalcinose (dépôt sur les cartilages, les ménisques, révélé par un fin liseré opaque), déminéralisation osseuse parfois diffuse ; l'ostéoporose s'accroît fortement en raison de la ménopause précoce. L'atteinte hépatique (95%) est soit une hépatomégalie associée à une grosse rate longtemps bien tolérée soit d'emblée une cirrhose après un épisode de fibrose. Les transaminases sont modérément élevées. La surcharge ferrique (mise en évidence par l'IRM et exceptionnellement par la coloration de Perls sur une biopsie de foie) est responsable de fibrose et de cirrhose. L'alcoolisme parfois surajouté multiplie par 9 la fréquence de la cirrhose. Le cancer du foie survient dans 5 à 10% des cas sur cette cirrhose même après traitement déplétif. Une surveillance semestrielle par le dosage de l'alpha-foetoprotéine et l'échographie hépatique est recommandée. Dans 10% des cas, le diagnostic d'HG est fait à ce moment-là. Le diabète sucré (50%) est souvent insulino-nécessitant. Les complications du diabète dans l'HG sont aussi fréquentes. La destruction des cellules bêta du pancréas par le fer diminue la sécrétion d'insuline de façon irréversible. L'atteinte cardiaque (15%) provoque des troubles du rythme (fibrillation auriculaire) avec insuffisance cardiaque et infarctus. La mélanodermie (90%) gris verdâtre est accentuée sur les organes génitaux, les cicatrices et les zones exposées au soleil. Elle est due à la stimulation de la mélanogénèse dans la couche basale de l'épiderme par l'hémossidérine. Il y a aussi une pigmentation ardoisée dans la bouche, le palais et sur les conjonctives. Il existe une déformation des ongles, une diminution de la pilosité, une finesse de la peau. L'accumulation de fer dans l'antéhypophyse diminue la sécrétion de FSH et LH avec comme conséquence de l'hypogonadisme, c'est-à-dire, chez l'homme, l'impuissance sexuelle et l'atrophie testiculaire s'associent à une diminution de la testostérone ; chez la femme, le déficit hormonal provoque une ménopause précoce à 40 ans.

CONCLUSION : UN PARADOXE

L'hémochromatose génétique est la première maladie génétique en France, bénigne si elle est reconnue à 20-35 ans, souvent grave et parfois mortelle si elle est reconnue à 50-65 ans, dont le diagnostic est simple par une prise de sang (saturation de la transferrine, taux de ferritine puis recherche du gène HFE) et dont le traitement est facile, peu onéreux et efficace.

Or l'HG est mal connue, le diagnostic est fait souvent trop tard.

L'Association Hémochromatose France a pour but de faire disparaître ce paradoxe.

Stades	Anomalies	Bilan	Que faire ?
0	Aucun signe clinique CS-Tf < 45% Ferritine N	Aucun	Rien A surveiller dans 3 ans
1	Pas de signes cliniques CS-Tf > 45% Ferritine N	Aucun	Rien A surveiller dans 1 an
2	Pas de signes cliniques CS-Tf > 45% Hyperferritinémie Gène	Pancréatique Hépatique Cardiaque Osseux Gonadique	IRM Saignées
3	Signes cliniques Hyperferritinémie	Idem	Saignées Echographie du foie alphafoetoprotéine
4	<u>Complications</u> Diabète Cirrhose Myocardiopathie Hépatocarcinome	Idem	Saignées Echographie + alphafoetoprotéine

D'après la HAS (2005) Stades cliniques de l'HG HFE1

Les complications

L'hémochromatose a une gravité variable (ou « pénétrance »), ce qui explique ses complications.

Certains malades ont peu de complications (fatigue, douleurs articulaires), d'autres associent plusieurs complications graves, décrites ci-dessous. Les raisons de cette extrême variabilité sont liées à des facteurs environnementaux favorisant l'absorption du fer (tels que la vitamine C), des facteurs intercurrents (alcool, virus hépatotropes), des facteurs génétiques (autres gènes associés), des troubles dysmétaboliques associés.

La pénétrance biologique est estimée à 50%, la pénétrance clinique est plus faible : 25 à 40% suivant les auteurs.

La fatigue (90%) est devenue permanente, intense, obligeant à l'arrêt de l'activité professionnelle, à l'invalidité et à l'état dépressif.

Les lésions ostéo-articulaires sont graves chez 2/3 des patients, très douloureuses, mimant une polyarthrite rhumatoïde avec des accès de synovite, ou de pseudo-goutte. À la radiologie, on peut distinguer des aspects d'arthropathie sous-chondrale, de chondrocalcinose, de déminéralisation osseuse. L'ostéoporose s'accroît en raison de la ménopause précoce.

L'atteinte hépatique est fréquente chez 55% des malades. Les transaminases peuvent être normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la normale). Le diagnostic de cirrhose doit être envisagé lorsque la ferritine est supérieure à 1 000 ng/ml, les plaquettes inférieures à 100 000/mm³ et les aspartate amino-transférases (ASAT) supérieures à 50 UI/l. L'alcoolisme, parfois surajouté, multiplie par 9 la fréquence de la cirrhose. L'hépatocarcinome survient dans 10% des cas sur cirrhose. Une surveillance tous les 6 mois par l'alphafoetoprotéine et l'échographie hépatique est recommandée sur les sujets traités ou même désaturés.

Le diabète sucré survient chez 40 à 60% des HG. Il est souvent insulino-nécessitant. La destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas par le fer, diminue la sécrétion d'insuline de façon irréversible. L'insulino-résistance due à la cirrhose hépatique aggrave encore le diabète.

L'atteinte cardiaque s'observe chez 15% des malades. L'importance du dépôt de fer dans le myocarde conditionne les manifestations cliniques depuis les troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter), jusqu'à la cardiomyopathie dilatée et la mort subite.

La mélanodermie à ce stade est présente chez 90% des malades. L'hyperpigmentation gris verdâtre est due à la stimulation de la mélanogenèse dans la couche basale de l'épiderme par l'hémosidérine. Il existe des déformations des ongles, une diminution de la pilosité, une

finesse de la peau et des signes cutanés d'insuffisance hépatique (angiome stellaire, érythème palmaire, pigmentation ocre des chevilles).

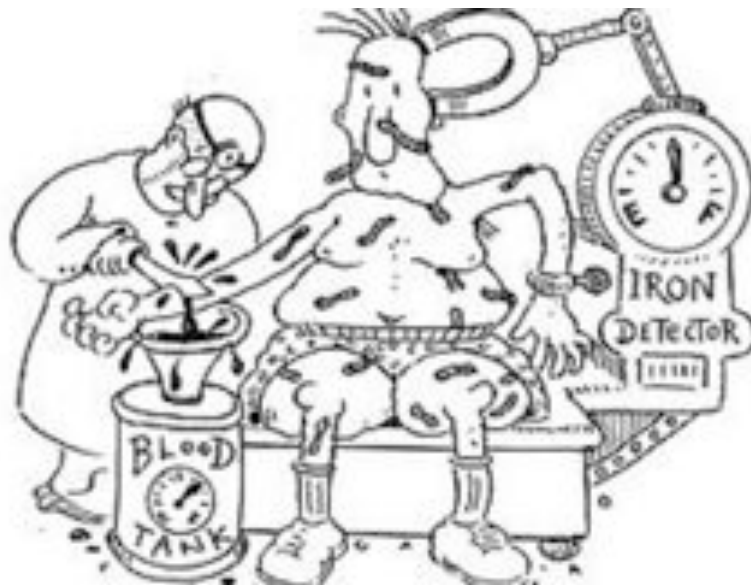
Parmi les désordres endocriniens, l'accumulation de fer dans l'antéhypophyse diminue la sécrétion de FSH et LH avec comme conséquence un hypogonadisme. Chez l'homme, l'impuissance sexuelle et l'atrophie testiculaire s'associent à une diminution de la testostérone. Chez la femme, le déficit hormonal peut provoquer une ménopause précoce vers l'âge de 40 ans. Il n'y a pas de stérilité.

Ainsi, les signes cliniques de l'Hémochromatose ne sont pas aussi insidieux qu'on puisse le penser à ce stade.

De nombreux patients interrogés reconnaissent aujourd'hui avoir constaté depuis longtemps (souvent depuis des années avant le véritable diagnostic), les signes précurseurs qui auraient dû les alerter à 20-35 ans.

Si seulement ils en avaient su l'existence !

Le fer est un tueur silencieux !



Le diagnostic

Un diagnostic précoce est indispensable à 20 – 35 ans.

Il est évident que le mécanisme de la surcharge en fer étant élucidé, les signes cliniques seront d'autant plus graves que le patient sera plus âgé, c'est-à-dire qu'il aura accumulé de grandes quantités de fer (30-40 g par exemple).

Il est donc nécessaire d'effectuer un diagnostic précoce à l'âge de 20 - 35 ans et non à 50 - 70 ans, comme cela se voit encore, lorsque le fer aura altéré les organes.

Le diagnostic de l'HG doit être fait entre 20 et 35 ans, chez un sujet trop jeune pour avoir :

- De la fatigue permanente ou à l'emporte-pièce,
- Des douleurs articulaires surtout des 2e et 3e doigts (poignée de main douloureuse),
- Des troubles sexuels (de l'érection, de la libido, aménorrhée),
- Des troubles cardio-respiratoires au moindre effort,
- Une hypertransaminasémie ou une hyperglycémie.

Les trois tests biologiques à demander sont :

- La saturation de la transferrine (à jeun),
- La ferritinémie (stock de fer),
- Le gène HFE si ces deux premiers tests sont anormaux.

La saturation de la transferrine à 60, 80, voir même 100% de fer est le signe diagnostic le plus parlant, à condition toutefois que l'analyse soit faite à jeun et au moins à deux reprises.

La ferritinémie est en général très élevée, 1 000 à 6 000 ng/ml, en fonction de la surcharge en fer (sauf chez la jeune femme réglée ou chez certains donneurs de sang réguliers).

Il faut éliminer un état inflammatoire, des cancers, une cirrhose, un syndrome dysmétabolique...

Le fer sérique a peu d'intérêt car son dosage est peu sensible et variable dans la journée (plus élevé de 30% le matin).

La certitude diagnostic est la découverte des mutations du gène HFE (C282Y, H63D).

Le diagnostic établi, un bilan général est souhaitable, même à 20 - 35 ans, qui comprendra :

- L'IRM pour apprécier la surcharge en fer du foie. La ponction biopsie du foie est abandonnée sauf s'il s'agit de cirrhose,
- La recherche d'un diabète sucré,
- La recherche de lésions osseuses,
- La recherche de lésions cardiaques.

Malheureusement, le diagnostic d'HG est souvent effectué entre 50 et 70 ans, c'est-à-dire au moment de la phase de complications souvent irréversibles.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il est toutefois indispensable de différencier l'HG :

1. Des autres surcharges en fer héréditaires : On en connaît de plus en plus mais heureusement ce sont des formes très rares que nous ne ferons que citer. Elles sont dues aux gènes de l'hémojuvélène, de l'hepcidine, de la transferrine, de la ferroportine, de la céruloplasmine et des mutations du gène DMT1.

2. Des surcharges en fer acquises telles que :

- Les maladies alcooliques du foie. La surcharge en fer a des causes multiples : déficit en transferrine, alcool, transfusions pour hémorragies... Certaines boissons contiennent du fer.
- L'hépatite chronique C et B.
- Le syndrome dysmétabolique : s'associe à un surpoids, une HTA, un diabète avec gros foie stéatosique ou une cirrhose. Les saignées peuvent normaliser l'hyperferritinémie. Maigrir et bouger sont obligatoires.
- La porphyrie cutanée tardive caractérisée par des bulles cutanées hémorragiques. Il s'agit d'une anomalie de l'hémoglobine. Les saignées sont efficaces.
- Les maladies du sang, soit anémies hémolytiques qui libèrent le fer par lyse des globules rouges, soit insuffisance de production de la moelle osseuse qui oblige à transfuser, d'où hyperferritinémie. Le type même en est la thalassémie.

DÉPISTAGE FAMILIAL

La chance d'un diagnostic précoce !

Comme il s'agit d'une maladie génétique, le patient qui a enfin été décelé (appelé le probant), souvent après 5 à 10 ans de consultations médicales ce qui semble incompréhensible en 2016, doit absolument prévenir toute sa famille.

Il est d'importance capitale de réaliser une enquête familiale. Frères, sœurs, ascendants et descendants devront tous se faire tester. Dans le cas de cette maladie génétique qui n'est invalidante qu'à l'âge adulte, il faut le savoir et surtout le faire savoir. Grâce au diagnostic précoce, les membres atteints de la famille se feront soigner plus tôt. Ils s'évitent ainsi un avenir douloureux, encombré de graves problèmes de santé et peut-être une fin de vie écourtée. La recherche du gène HFE est indispensable d'emblée chez les frères et sœurs. Les autres membres doivent contrôler ferritine et coefficient de saturation avant...

Malheureusement, le dépistage familial est décevant car les familles peuvent être désunies, dispersées et ne se préoccupent pas toujours d'une maladie génétique qui risque d'être synonyme d'une augmentation de tarif des assurances et des emprunts, d'un défaut de titularisation pour le sujet atteint...

En manque d'information sur la maladie, 310 000 français, porteurs des mutations du gène HFE, ignorent au début que le fer qu'ils peuvent accumuler tous les jours dans leur organisme les conduit sournoisement vers une invalidité, une mort parfois prématurée alors que soignés à 20 - 35 ans, les malades voient disparaître la plupart des symptômes et retrouvent une espérance de vie normale.

Le traitement

Le traitement est fondé sur les saignées. Appliqué depuis 1947, il s'agit d'un traitement simple, efficace, bien toléré et peu coûteux.

Le traitement comporte deux phases :

- Le traitement d'attaque pour éliminer la surcharge en fer

Il consiste en général à pratiquer des saignées hebdomadaires de 400 à 500 ml en moyenne, durant 1 à 2 ans en fonction de la surcharge en fer. La soustraction des globules rouges, riches en fer, oblige l'organisme à puiser dans les réserves de fer pour former de nouveaux érythrocytes. Chaque saignée, de 400 ou 500 ml, permet de soustraire environ 200 à 250 mg de fer. La tolérance clinique est excellente. L'efficacité du traitement déplétif sera évaluée par la surveillance de la ferritinémie et la tolérance biologique par le taux d'hémoglobine qui doit rester supérieur à 11 g/dl. L'objectif est d'obtenir une ferritinémie entre 50 et 100 ng/ml.

- Le traitement d'entretien pour éviter la ré-accumulation du fer

Le traitement par saignées doit être poursuivi « à vie » pour maintenir la ferritinémie entre 50 et 100 ng/ml. L'efficacité est d'autant plus spectaculaire que le traitement est précoce (20 - 35 ans). L'asthénie, la mélanodermie s'atténuent. En revanche, les douleurs articulaires, les troubles cardiaques et le diabète disparaissent plus difficilement lorsqu'ils sont installés.

Dons-saignées : Depuis le 18 avril 2009, l'hémochromatose génétique n'est plus une contre-indication aux dons de sang pour les malades qui remplissent les critères de sélection des donneurs de sang. Ils peuvent transformer leurs saignées en « dons-saignées », ainsi le sang n'est pas jeté mais utilisé pour d'autres malades. Ceci ne peut se faire que dans certains Etablissements Français du Sang (avec Centre de Santé) et pour un volume de saignée compris entre 400 et 500 ml.

Autres traitements possibles :

Les chélateurs du fer ne sont utilisés que dans les rares cas de contre-indications aux saignées (veines non ponctionnables, anémie associée en particulier). Il s'agit de traitements astreignants, lourds et coûteux, dont les effets secondaires ne sont pas négligeables. Le plus ancien est le Desferal, en perfusion sous cutanée abdominale la nuit. L'Exjade® utilisée surtout en hématologie est parfois administrée (par la bouche). Elle n'a pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'HG.

L'érythro-aphérèse, permet de prélever uniquement les globules rouges et donc d'éliminer le fer qu'ils contiennent. Ainsi, de 500 à 1 000 mg de fer peuvent être éliminés à chaque séance. Ce traitement nécessite un appareillage complexe (séparateur de cellules), deux bonnes veines, ce qui en restreint l'accès.

Au stade de cirrhose décompensée, avec hépatocarcinome, la transplantation hépatique est le meilleur traitement effectif de l'HG.

La découverte de l'hepcidine, peptide impliqué dans la régulation de l'absorption digestive du fer, constitue peut-être un espoir thérapeutique.

Il n'y a aucun régime alimentaire à suivre si ce n'est qu'il faut éviter de prendre du fer ou de la vitamine C sous forme pharmaceutique. Il est recommandé de boire du thé. Certaines huîtres du Nord de la France peuvent être toxiques car elles contiennent un virus (*vibrio vulnificus*) qui se multiplie en présence du fer.

La Haute Autorité de la Santé

Recommandations pour la prise en charge de la maladie.

Synthèse des recommandations

Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (HAS, consensus formalisé d'experts, juillet 2005)

L'hémochromatose HFE (hémochromatose de type 1) est une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée (génotype C282Y homozygote), de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. Les recommandations figurant ci-dessous concernent les conditions de prise en charge des sujets hémochromatosiques pour lesquels un diagnostic d'homozygotie C282Y du gène HFE vient d'être établi. Elles sont consultables dans leur entier sur le site « www.has-sante.fr ».

Quelle évaluation initiale ?

- Interroger le sujet homozygote pour C282Y sur ses antécédents médicaux ;
- identifier les facteurs de risque de survenue d'une complication ou d'aggravation des complications existantes (consommation excessive d'alcool, infection à VHC, antécédents familiaux, etc.) ;
- réaliser un examen clinique, un bilan martial (ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine [CS-Tf]) si celui-ci n'a pas encore été réalisé et, le cas échéant, les examens complémentaires;
- déterminer le stade de sévérité

Quand et comment traiter ?

- Démarrer un traitement d'induction par saignées pour tout stade 2, 3 ou 4, c'est-à-dire dès lors que la ferritinémie est supérieure au seuil de 300 g/l s'il s'agit d'un homme et 200 g/l s'il s'agit d'une femme ;
- n'utiliser le traitement par chélation du fer que dans les cas exceptionnels de contre-indication ou de non-faisabilité de la soustraction veineuse.

Où réaliser les saignées ?

- En établissement de santé ou en structure de soins autorisée : ne pas réaliser les saignées en hôpital de jour dès lors que l'état du patient ne nécessite pas de prise en charge particulière et que les tarifs pratiqués ne sont pas justifiés.
- À domicile : n'entreprendre un traitement à domicile qu'après :
 - vérification de la tolérance (au moins 5 saignées en établissement de santé ou structure de soins) ;
 - rédaction d'un projet thérapeutique écrit, pluridisciplinaire et multiprofessionnel, et de procédures sécurisées, incluant la gestion des déchets ;
 - s'être assuré que l'infirmier(ère) sera présent(e) pendant toute la durée de la saignée et qu'un médecin pourra intervenir rapidement.

Comment suivre le patient ?

- Mettre en place et veiller à ce que soit tenu à jour un outil de suivi du patient partagé entre le patient et les professionnels de santé qui le prennent en charge (par exemple un carnet de suivi);
- adapter le suivi du patient en fonction de la sévérité de la maladie ;
- traitement et suivi des complications : se reporter aux recommandations existantes concernant leur prise en charge dans le cadre général (non spécifique de l'hémochromatose) ;
- apporter des conseils concernant les facteurs de risque tels que l'abus d'alcool et les infections virales hépatotropes (par exemple vaccination anti-VHB).

Quel conseil génétique apporter ?

- Expliquer au probant l'intérêt pour ses frères et sœurs, ses parents, ses enfants majeurs et l'autre parent naturel de ses enfants de participer à une enquête génétique. Attention, l'information des apparentés sur ce sujet relève du seul patient ;
- accompagner systématiquement tout test génétique d'un dosage du CS-Tf et d'un dosage de la ferritinémie.

Le fer agit en circuit fermé, il est constamment réutilisé.

L'idéal serait le dépistage systématique à 20 - 35 ans que préconise l'Association Hémochromatose France.

L'ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE

Créée à Nîmes en février 1989 par un malade de l'Hémochromatose, M. Pierre-Marie MOREL, l'Association a pour objet de lutter contre l'hémochromatose génétique, en sensibilisant l'opinion publique, en promouvant la recherche, en suscitant le dépistage précoce de la maladie et en assistant les malades.

Ses moyens d'action sont : Son site internet, la publication d'un bulletin bimestriel et la production d'articles dans la presse, le contact avec les malades et le corps médical, l'action auprès des organismes de décision de la Santé et toutes initiatives pouvant aider à la réalisation de l'objet de l'association.

Le Conseil d'Administration de l'Association Hémochromatose France (AHF) est composé de 10 membres.

Deux secrétaires assurent une permanence téléphonique du lundi au vendredi de 8 H à 18 H.

Les personnes qui contactent l'association sont renseignées, orientées ou prises en charges par téléphone.

L'Association regroupe quelque 2 000 adhérents.

Pendant 7 ans, elle a organisé une journée nationale au mois de juin. A cette occasion des conférences se déroulaient dans de nombreuses villes de France, animées par des médecins spécialistes exerçant dans les Centres Hospitaliers des villes concernées. Cette journée nationale s'accompagnait d'une importante campagne médiatique : articles dans la presse nationale, régionale, locale, diffusion d'un spot de prévention sur de nombreuses chaînes de télévision et de radios, reportages télé et radio. Depuis 2011, c'est une Semaine Nationale d'Information.

L'Association participe également aux réunions d'Institutions (INSERM, AFSSAPS, CNAMTS, HAS...).

Une vidéo sur la maladie a été réalisée. Elle est présentée parfois devant des médecins et des infirmières ou lors de réunions publiques. Elle est disponible sur internet sur la chaîne Youtube de l'association ainsi que sur ses pages Facebook et twitter.

L'Association est présente sur des salons santé destinés au grand public mais aussi sur des salons professionnels, tel que les Entretiens de Bichat en octobre 2015, le Medec en mars 2010, le Salon Infirmier, le Congrès de Médecine générale France...

Un bulletin est édité tous les deux mois où est retransmise toute l'actualité sur la maladie ; il est envoyé à tous les adhérents de l'Association, mais aussi aux médecins, aux responsables de la santé publique et aux journalistes.

L'ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE travaille au quotidien pour faire connaître la maladie afin de sauver des vies...

ASSOCIATION HÉMOCHROMATOSE FRANCE
BP 57118
30912 NIMES CEDEX 2

www.hemochromatose.fr

hemochromatose@orange.fr

04 66 64 52 22 ou 09 75 49 14 52 (coût d'un appel local)

[Facebook.com /hemochromatose.fr](https://www.facebook.com/hemochromatose.fr) - twitter.com/HEMOCHROMATOSEF

Écouter, entendre, c'est bien...
Agir, c'est mieux !

Fatigue, douleurs, diabète...
Surcharge en fer ?
Pensez à l'hémochromatose

**ASSOCIATION HEMOCHROMATOSE FRANCE**
04 66 64 52 22
www.hemochromatose.fr

Annexe

La transmission familiale

La découverte d'un cas d'HG (proband) doit déclencher une enquête familiale chez ses frères, sœurs, enfants majeurs, parents.

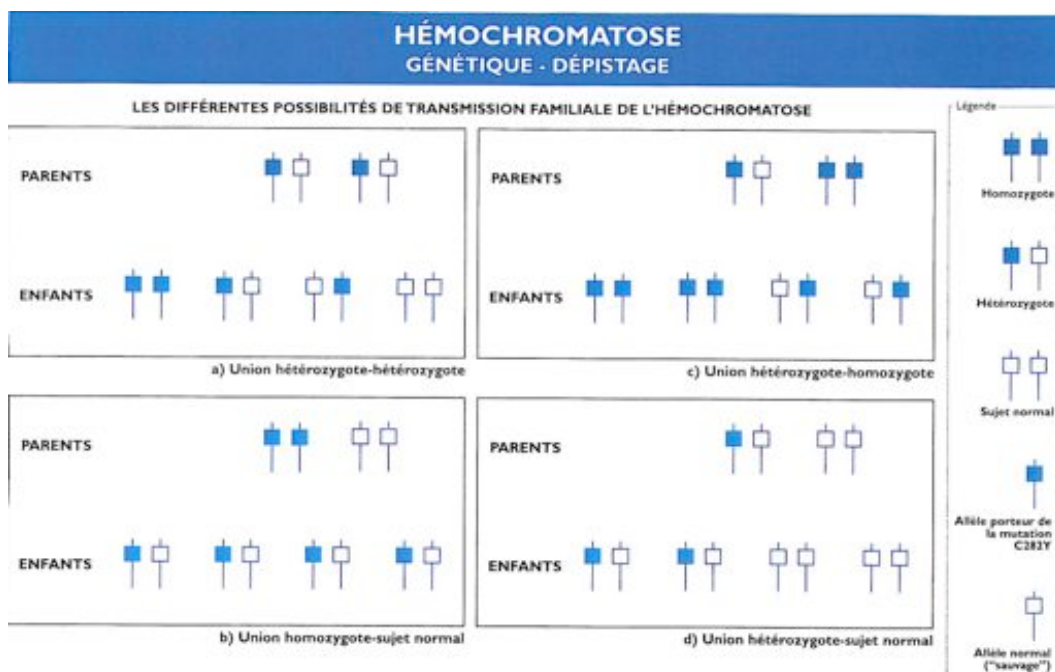
L'enjeu est motivant : ce sont souvent des sujets jeunes qui n'ont aucune manifestation clinique.

Le diagnostic et le traitement si nécessaire leur donnent une espérance de vie normale.

Certaines règles sont imposées : le malade suspect doit signer la recherche demandée par le médecin. Seul le médecin recevra le résultat du test et il ne pourra avertir que le patient.

Chez les ascendants, il vaut mieux prescrire un taux de saturation et de ferritine car les manifestations sont déjà présentes. Chez les frères, sœurs, le test génétique est fait d'emblée avec les deux autres tests car on peut être porteur du gène sans avoir d'hyperferritinémie. Seul le proband a le droit de contacter les membres de sa famille mais des difficultés peuvent apparaître si mésentente familiale, problème de filiation, danger de porter à la connaissance des employeurs, assurances ou banques, inquiétude pour la transmission aux petits-enfants. Dans ces cas, faire le test au conjoint. Si négatif, les enfants seront hétérozygotes et n'auront pas la maladie ; si positif, les surveiller à l'âge de 20-25 ans (saturation de la transferrine et ferritinémie).

La Haute Autorité de Santé conseille vivement le dépistage familial (remboursé dans certaines conditions par la Sécurité Sociale).



Annexe

La prise en charge

JOURNAL OFFICIEL DU 30 MARS 2007 - REMBOURSEMENT DU TEST GENETIQUE

Ministère de la Santé et des Solidarités

Décision du 24 janvier 2007 relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'Assurance Maladie.

Chapitre 18 : Diagnostic biologique des maladies héréditaires.

Hémochromatose : 8 000 : recherche de la mutation C282Y du gène HFE B180

Cette recherche ne peut être entreprise que dans les indications suivantes :

Cadre individuel : suite à un bilan général au cours duquel une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf > 45%) est découverte et après exclusion de toutes les autres étiologies pouvant entraîner cette augmentation ; suite à un bilan orienté ayant permis de diagnostiquer des signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggérant une hémochromatose.

Cadre familial : sujet ayant un parent au premier degré porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des sujets mineurs et des mères ménopausées ou ne désirant plus avoir d'enfant.

Les techniques doivent permettre de différencier les homozygotes des hétérozygotes pour cette mutation.

La présente décision entrera en vigueur un mois après sa publication au Journal officiel de la République française.

PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT

CODE DE LA SECURITE SOCIALE

Article D322-1

Modifié par Décret n°2004-1049 du 4 octobre 2004 - art. 1 JORF 5 octobre 2004

La liste des affections comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse susceptibles d'ouvrir droit à la suppression de la participation des assurés sociaux aux tarifs servant de base au calcul des prestations en nature de l'assurance maladie, en application du 3° de l'article L. 322-3, est établie et consultable.

L'hémochromatose figure sur la liste des affections de longue durée bénéficiant d'un remboursement à 100 % :

- Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses.
- Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Les malades doivent demander à leur médecin de faire valoir leurs droits auprès des organismes concernés.

Le médecin établira un certificat précisant que le malade est atteint d'hémochromatose. Ce certificat sera remis à l'organisme d'assurance maladie dont relève l'assuré.

L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE N'EST PLUS UNE CONTRE-INDICATION AU DON DE SANG

Mme Roselyne BACHELOT, Ministre de la Santé, a arrêté les décisions suivantes concernant les critères de sélection des donneurs de sang, décisions parues au Journal Officiel du 18 janvier 2009 et qui entreront en vigueur trois mois après leur parution.

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE n° 0015 du 18 janvier 2009
page 1067 texte n° 23

ARRETE DU 12 JANVIER 2009 FIXANT LES CRITERES DE SELECTION DES
DONNEURS DE SANG EXTRAIT
A N N E X E V I

DISPOSITIONS RELATIVES AUX DONNEURS PORTEURS D'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

L'hémochromatose génétique n'est pas une contre-indication au don de sang. En cas d'indication de déplétions sanguines thérapeutiques, le don de sang est autorisé, sur proposition d'un médecin de l'Etablissement français du sang ou du Centre de transfusion sanguine des armées, sous réserve d'une information éclairée du donneur et de son consentement, et dans le respect des conditions suivantes : - le prélèvement est fait sur un site transfusionnel comprenant un centre de santé ; - le prélèvement est fait en collaboration avec l'équipe médicale assurant le suivi du patient ; - le don respecte les critères de sélection fixés par le présent arrêté. Le médecin peut décider de déroger aux dispositions relatives aux intervalles entre deux dons et au nombre de dons par an.

Fait à Paris, le 12 janvier 2009.

Roselyne Bachelot-Narquin

Témoignages

DÉPENSES DE SANTÉ EN CAS DE DIAGNOSTIC TARDIF

« Si j'avais la possibilité de calculer la somme d'argent qu'a dû déboursier la Sécurité Sociale pour les soins prodigués à mon épouse depuis 1984, date de la découverte de son hémochromatose, à ce jour, il se monterait à un total qui aurait permis de couvrir des centaines de tests de dépistage. J'espère que votre lutte pour le dépistage précoce de l'hémochromatose aboutira rapidement et permettra ainsi de sauver des milliers de vies et d'éviter à des malades les souffrances que mon épouse a dû endurer et endure toujours».

RÉFLEXION D'UNE MALADE ATTEINTE D'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

« Depuis l'âge de 15 ans mes frères et sœurs (nous étions 6) me disaient toujours que j'étais paresseuse car toujours fatiguée, avec des évanouissements deux ou trois fois par an. Alors on m'envoyait me reposer chez une de mes sœurs aînées. En un mot, j'étais l'affreux petit canard de la famille et j'en ai beaucoup souffert».

HANDICAP PAR DIAGNOSTIC TARDIF (12 ANS)

« Je suis homozygote C282Y. Agé de 44 ans, j'ai été dépisté en 1993 avec un taux de ferritine à 3 000 g/l et un coefficient de saturation de la transferrine à 99%. Mon médecin de famille ne s'en est pas inquiété.

Le traitement par saignées commence fin 2005 : une saignée de 400 ml par semaine pendant un an et demi. Aujourd'hui, je gère mes saignées et je maintiens ma ferritine au-dessous de 100. Mon père est décédé de cette maladie à 44 ans et, pour le médecin de famille, il était alcoolique. Quel dommage, quel gâchis !

DIAGNOSTIC TARDIF MALGRÉ DE NOMBREUX SYMPTÔMES

« Nous nous rendons compte, en lisant les bulletins, que mon mari a eu de nombreuses fractures : cheville avec opération, poignet, côtes fêlées, etc. Peut-être a-t-il une ostéoporose ? Après une arthrose, il a eu une prothèse de hanche. Il a encore maintenant (sous anticoagulant) des fibrillations auriculaires avec arythmie complète (ceci depuis avril 2006). Il est envisagé une cardioversion électrique. Depuis de nombreuses années, il a souffert de dépression, fatigue générale, troubles sexuels, etc. Il n'avait jamais eu un seul examen complet du sang avec dosage de fer malgré les triglycérides élevés et une opération. C'est au cours d'un banal examen prescrit par un médecin remplaçant qu'au mois d'avril 2007, à 65 ans, a été diagnostiquée une hémochromatose génétique C282Y homozygote. Que de temps perdu depuis toutes ces années malgré les nombreux troubles énumérés ! Cette maladie est mal connue. Le traitement par saignées de 500 ml est en cours. Son taux de ferritine était au départ, en avril 2007, de 1762 g/l ; il est actuellement de 983 g/l. Est-il en voie d'évolution favorable» ?

HÉMOCHROMATOSE SÉVÈRE

« Je suis porteur d'une hémochromatose C282Y homozygote diagnostiquée à l'âge de 29 ans, découverte sur de la fatigue et des douleurs articulaires. La saturation de la transferrine était à 98%, la ferritine à 9 800 g/l. Après de nombreuses saignées de 400 ml fréquentes puis faites tous les 3 mois, ma ferritine est à 20 g/l. Je suis très fatigué, avec des douleurs articulaires, surtout des mains. Depuis deux ans, je ne peux plus m'occuper de ma ferme; la traite des vaches en particulier m'est impossible. Je suis adulte handicapé pris en charge par la Cotorep à 85 %. Ma situation familiale s'est détériorée (divorce, éloignement des enfants). J'ai fait un état dépressif. L'échographie et le fibroscan montrent une fibrose hépatique. J'ai beaucoup de traces de piqûres aux deux bras ; en cas de contrôle de police, je crains que l'on me considère comme un drogué. Je garde toujours dans ma voiture des documents prouvant que je suis atteint d'hémochromatose génétique».

DIAGNOSTIC TARDIF

« J'ai 73 ans. Il y a peu de temps, sur une fatigue et des douleurs lombaires, mon médecin découvre une hémochromatose C282Y homozygote. Ma ferritine est à 2 573 g/l. L'échographie abdominale est normale. Le fibrotest montre un foie fibreux. J'ai un souffle cardiaque. J'ai eu, à 61 ans, une prothèse de hanche. J'ai une sœur décédée d'un problème cardiaque à 65 ans (hémochromatose ?). On doit commencer les saignées de 500 ml toutes les semaines. J'ai 3 petits-enfants de 7, 14 et 16 ans. Ma fille de 42 ans doit faire la recherche de l'hémochromatose. Je suis surpris que les médecins demandent une série de tests biologiques mais jamais la ferritinémie, ce qui m'aurait permis d'être diagnostiqué plus tôt».

ENCORE UNE ERREUR DE DIAGNOSTIC MALGRE DES SIGNES EVIDENTS D'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

« Cela fait bientôt deux ans que nous avons découvert l'excès de fer de mon mari, après des années de souffrances articulaires, problèmes de thyroïde, insuffisance cardiaque, peau brune, grande fatigue. Le médecin se contentait de lui prescrire du tardiféron et de lui dire de freiner les « apéros ». J'ai eu l'idée de lui faire doser la ferritine (pensant qu'il en manquait), résultat : 2 500 g/l en juillet 2007. Le test génétique a révélé un état homozygote. En février 2009 la ferritine était descendue à 1 100 g/l. Très découragé après deux ans de saignées (1 tous les 15 jours), il envisage d'arrêter. Il souffre des articulations (cheville) au point de ne plus vouloir sortir, les mains lui font très mal. Il a un début d'ostéoporose (il s'est cassé le poignet lors d'une chute sur un sol mouillé). Il dort très mal. Que faire ? Bon vivant, il est devenu triste. L'échographie hépatique montre un foie un peu gros sans lésions. Quel est ce nouveau médicament : l'Hepcidine dont vous parlez dans votre courrier ?