

HÉMOCHROMATOSE ET DIABÈTE SUCRÉ : Approche diagnostique et évolution clinique

V. THIELEN (1), R.P. RADERMECKER (2), J.C. PHILIPS (2), N. PAQUOT (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Nous rapportons les caractéristiques du diabète sucré dans une population de dix patients suspects d'hémochromatose génétique. Les résultats de la série ont été comparés avec les données de la littérature récemment décrites dans un précédent article. Il apparaît que la précocité du diagnostic et de l'instauration d'un traitement par saignées permet la stabilisation, voire l'amélioration, de l'équilibration d'un diabète peu évolué. Par contre, lors d'un diagnostic plus tardif (diabète insulino-traité), la mise en place d'un traitement adéquat par saignées n'influence pas l'évolution ultérieure du diabète.

MOTS-CLÉS : *Diabète sucré - Hémochromatose - Diagnostic - Traitement*

**HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS AND DIABETES MELLITUS :
DIAGNOSTIC APPROACH AND CLINICAL EVOLUTION**

SUMMARY : We report the characteristics of diabetes mellitus in 10 patients with a suspicion of hereditary hemochromatosis. The results of this personal series were compared to literature's data described in a recent article. Early diagnosis and treatment by phlebotomy can improve blood glucose control in the early stages of the disease. If diagnosis occurs later, when the patient already needs insulin therapy, diabetes will not be improved by phlebotomy anymore.

KEYWORDS : *Hemochromatosis - Diabetes mellitus - Diagnosis - Treatment*

INTRODUCTION

L'hémochromatose génétique («Hereditary Hemochromatosis» ou HH) est une maladie héréditaire causée par une augmentation de l'absorption digestive de fer, associée au dépôt du métal dans de nombreux parenchymes, particulièrement le foie et le pancréas. Souvent considérée comme rare, il s'agit d'une des maladies héréditaires les plus fréquentes dans les populations caucasiennes du Nord de l'Europe : un sujet sur 200 porte le gène responsable à l'état homozygote et un sujet sur 8 est hétérozygote (gène HFE) (1).

Dans un précédent article, nous avons insisté sur les caractéristiques du diabète secondaire à l'HH (1). Il convient de rechercher l'hémochromatose devant tout diabète de présentation atypique associant un âge entre 40 et 50 ans, sans surpoids, ni auto-anticorps (2). Dans cette situation, le dosage de la ferritine plasmatique ou, mieux, du coefficient de saturation de la transferrine permet de suspecter le diagnostic qui sera confirmé par la recherche de la mutation.

Cet article a pour but d'analyser les dossiers médicaux de patients étiquetés porteurs d'une hémochromatose suivis au CHU de Liège et d'étudier les caractéristiques du diabète secondaire associé.

PATIENTS ET MÉTHODES

Les dossiers de 53 patients adultes (9 femmes et 44 hommes) ont été analysés rétrospective-

ment. Tous étaient suivis dans le service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Dix d'entre eux (2 femmes et 8 hommes) étaient également suivis dans le service de Diabétologie pour la présence d'un diabète sucré. Plusieurs caractéristiques de l'hémochromatose et du diabète ont été évaluées.

Les renseignements généraux concernant les patients sont le sexe, l'âge au moment du diagnostic de l'HH et du diabète, l'indice de masse corporelle (IMC), l'existence d'antécédents familiaux d'HH ou de diabète. Le résultat du test génétique attestant l'existence d'une HH est également pris en considération lorsqu'il a été réalisé.

Les divers critères permettant d'évaluer la surcharge en fer sont le dosage de la ferritine plasmatique, le coefficient de saturation de la transferrine, les techniques d'imagerie comme l'échographie, le scanner, la résonance magnétique nucléaire (IRM) abdominale. Dans certains cas, une biopsie hépatique a permis d'objectiver la surcharge en fer. L'existence d'une cirrhose, d'endocrinopathies ou d'autres complications associées à l'HH a également été recherchée.

Les caractéristiques du diabète étudiées sont le moment du diagnostic par rapport à celui de l'hémochromatose, la durée de traitement avant le passage à l'insuline et la dose d'insuline utilisée pour obtenir un équilibre correct. Sont également pris en considération les paramètres biologiques permettant de préciser l'atteinte pancréatique au moment du diagnostic du diabète que sont le peptide-C, marqueur de l'insulinosécrétion résiduelle, et la glycémie correspondante. Enfin, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) sera également noté comme indicateur de la sévérité du diabète au moment du diagnostic.

(1) Assistante clinique, (2) Résident spécialiste, (3) Agrégé, Chef de Clinique, (4) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

RÉSULTATS

Parmi les 53 patients étudiés, nous avons retrouvé une intolérance glucidique ou un diabète sucré chez 10 d'entre eux (2 femmes et 8 hommes). L'âge moyen au moment du diagnostic de l'HH était de 47,5 ans. L'évaluation de l'IMC permet de classer les patients en différentes catégories (normal, surpoids, obésité avec différentes stades). Les résultats se présentent comme suit : poids normal (IMC entre 17-24,9 kg/m²) chez 4 patients, surpoids (IMC entre 25-29,9 kg/m²) chez 3 patients, obésité modérée (IMC entre 30-34,9 kg/m²) chez 1 patient et obésité sévère (IMC > 35 kg/m²) chez deux patients. L'IMC moyen est de 27.3 kg/m² (Tableau I).

La recherche d'antécédents héréditaires d'HH met en évidence l'atteinte d'au moins un parent du premier degré chez cinq patients. Deux patients présentent des antécédents familiaux de diabète. L'étude des mutations a été réalisée chez 8 des 10 patients. Elle révèle la présence d'une homozygotie pour le variant C282Y chez trois patients, d'un état hétérozygote composite (C282Y/H63D) chez deux patients, d'une homozygotie pour le variant H63D et d'un état hétérozygote pour l'allèle C282Y. Chez le patient 6, aucune mutation n'a été décelée (Tableau I).

La ferritine plasmatique a été dosée chez les 10 patients étudiés (Tableau II). Ce taux est élevé (> 440 ng/ml) chez tous les patients. Le coefficient de saturation de la transferrine est disponible chez 9 patients et est augmenté (> 45 %) chez chacun d'entre eux.

En ce qui concerne l'évaluation de la surcharge en fer par imagerie, cinq patients (n°1, 3, 4, 5, 8 du tableau II) ont été évalués par échographie abdominale en première intention. Chez

cinq patients (n° 4, 5, 7, 10), un scanner a ensuite été réalisé dans le bilan de la surcharge en fer. Trois autres patients (n° 1, 2 et 8) ont pu bénéficier d'une IRM dans leur mise au point. En échographie, le foie apparaît hyperéchogène chez tous les patients. Le volume hépatique est normal ou légèrement augmenté pour la plupart, à l'exception du patient 3, dont le foie est hypotrophique et à contours bosselés. Au scanner, deux patients présentent une densité parenchymateuse accrue (patients n° 5 et 8) alors qu'elle paraît diminuée chez un patient (n° 7) en présence d'une stéatose. En IRM, le foie est hypointense en pondération T2. L'IRM permet de quantifier la surcharge en fer de façon non invasive. La classification de cette surcharge en 4 groupes est possible en répertoriant les rapports d'intensité obtenus pour chaque patient dans des tables de références (Tableau II).

On retrouve une cirrhose chez trois patients (n° 2, 3 et 8). Pour l'un d'entre eux (n° 3), celle-ci fut inaugurale et permit d'aboutir au diagnostic d'hémochromatose en présence d'un coefficient de saturation de la transferrine très augmenté. Chez ce patient, une ponction-biopsie hépatique (PBH) confirme la cirrhose hépatique et le diagnostic histologique d'hépatocarcinome, suspecté par la mise en évidence au scanner de lésions parenchymateuses nodulaires multiples. Dans ce cadre, le patient a bénéficié d'une transplantation hépatique. Le patient n° 8 présente, quant à lui, une atteinte hépatique étonnamment évoluée vu son jeune âge et l'absence de facteurs de risque associés (pas de consommation chronique d'alcool, sérologies négatives pour les virus hépatotropes).

En ce qui concerne l'existence d'endocrinopathies (Tableau III), un bilan thyroïdien a été réalisé chez tous les patients. Une hypothyroïdie

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES DES 10 SUJETS PRÉSENTANT UNE HÉMOCHROMATOSE (HH) ET UN DIABÈTE SUCRÉ ÉTUDIÉS DANS CE TRAVAIL.

Patients	Sexe	Age au moment du diagnostic d'HH	Age au moment du diagnostic de diabète	IMC (kg/m ²)	Histoire familiale d'HH	Histoire familiale de diabète sucré	Mutations
1	F	66	66	24	non	non	C282Y/C282Y
2	H	51	50	29	oui	non	C282Y/H63D
3	H	58	57	35	non	non	C282Y/0
4	H	34	35	31	oui	non	Non réalisé
5	H	51	55	25	oui	non	C282Y/C282Y
6	H	36	36	27	non	non	Pas de mutation
7	F	50	50	37	non	oui	C282Y/H63D
8	H	34	34	20	oui	oui	C282Y/C282Y
9	H	43	42	24	oui	non	Non réalisé
10	H	52	42	21	non	non	H63D/H63D
Moyenne	9H/1F	47,5	46,7	27,3	5 oui	2 oui	3 C282Y/C282Y 2 C282Y/H63D 1 C282Y/0 1 H63D/H63D

TABLEAU II : CARACTÉRISTIQUES DES PARAMÈTRES DE SURCHARGE EN FER ET DE L'IMAGERIE MÉDICALE HÉPATIQUE CHEZ LES 10 SUJETS ÉTUDIÉS (VOIR AUTRES CARACTÉRISTIQUES DE CES SUJETS DANS LES AUTRES TABLEAUX)

Patients	Ferritine maximale (ng/ml)	Coefficient de saturation (%)	Echographie hépatique	Scanner abdominal	IRM abdominale	Cirrhose
1	1400	62	Hyperéchogène	NR	Surcharge en fer (groupe 3)	non
2	1824	65	NR	NR	Surcharge en fer (groupe 2)	oui
3	517	91	Hyperéchogène	NR	NR	oui (*)
4	1043	72	Hyperéchogène	Normal	NR	non
5	3454	Non fait	Hyperéchogène	Densité accrue	NR	non
6	1127	57	NR	NR	NR	non
7	1006	75	NR	Densité diminuée (stéatose)	NR	non
8	1794	100	Hyperéchogène	Densité accrue	Surcharge en fer (groupe non précisé)	oui
9	2190	95	NR	NR	NR	non
10	5986	98	NR	Densité normale	NR	non

(*) Seul patient chez qui une biopsie a été réalisée, examen qui a confirmé le diagnostic de surcharge en fer et de cirrhose
NR : examen non réalisé

est mise en évidence chez les 2 premiers patients. Chez le patient n° 1, elle est associée à la présence d'autoanticorps (contexte auto-immun indépendant de l'HH). On note également l'existence d'un hypogonadisme chez quatre autres patients (n° 4, 5, 8 et 9). Pour trois d'entre eux, l'atteinte est périphérique et peu symptomatique (asthénie et diminution de libido) alors que pour le dernier (n° 8), elle est typiquement centrale et réalise un tableau symptomatique (diminution de libido, dysérection, patient imberbe) et biologique (FSH et LH effondrées avec hypotestostéronémie) d'hypogonadisme hypogonadotrope. Les patients 5, 8 et 9 présentent une cardiomyopathie et deux d'entre eux (n° 5 et 9) ont également une atteinte rhumatologique avec chondrocalcinose. Tous les patients présentent une mélanodermie, mais le degré d'atteinte est d'intensité variable. Ainsi, les patients 5, 8 et 9 ont une activation mélanocytaire cutanée particulièrement prononcée («diabète bronzé») (Tableau III).

Le tableau IV reprend les caractéristiques du diabète. Au moment du diagnostic, le patient 1 présente une intolérance glucidique traitée par mesures hygiéno-diététiques; deux autres patients (n° 4 et 7) présentent un diabète peu évolué nécessitant l'introduction de faibles doses d'antidiabétiques oraux. L'équilibration de ces trois patients ne nécessite pas de passage à l'insuline. Par contre, une insulinothérapie est instaurée chez les sept autres patients : d'emblée chez les patients 6, 8, 9 et 10, après un an de traitement maximal par antidiabétiques oraux pour

le patient 3, après 2 ans pour le patient 2, après 5 ans pour le patient 5.

Le taux de peptide-C est élevé chez les deux patients avec diabète peu évolué au moment du diagnostic (patients n° 4 et 7), patients qui présentent par ailleurs une obésité. Par contre, il est fortement abaissé chez les trois patients insulino-réquirants d'emblée. Les taux d'HbA_{1c} sont très variables d'un patient à l'autre : la valeur est «normale» (normes : 4-6 %) chez le sujet avec simple intolérance au glucose, elle est modérément accrue chez les individus mis sous antidiabétiques oraux et elle est très élevée, proche de 10 % chez les sujets les plus sévèrement atteints, nécessitant une insulinothérapie d'emblée.

L'intervalle de temps entre le diagnostic d'hémochromatose et celui de diabète est relativement bref (0 – 4 années), sauf pour le patient n° 10 où le diagnostic de diabète a précédé de 10 années celui d'HH. Pour quatre patients (n° 1, 6, 7 et 8), le diagnostic de diabète et d'HH est simultané face à un diabète de présentation peu classique avec une altération des tests hépatiques. Chez quatre patients (n° 2, 3, 9 et 10), la découverte du diabète est antérieure (1 seule année pour 3 patients) au diagnostic d'hémochromatose, tandis que pour les deux derniers le diabète est survenu dans le décours d'une HH connue et suivie (n° 4, 5).

DISCUSSION

Dans certains cas, le diabète survient après la découverte de l'hémochromatose, dans d'autres le diabète est mis en évidence le premier et le

TABLEAU III : PRINCIPALES COMPLICATIONS (HORMIS LE DIABÈTE SUCRÉ) LIÉES À L'HÉMOCHROMATOSE CHEZ LES 10 SUJETS ÉTUDIÉS.

<i>Patients</i>	<i>Hypothyroïdie</i>	<i>Hypogonadisme</i>	<i>Cardiomyopathie</i>	<i>Chondrocalcinose</i>	<i>Mélanodermie</i>
1	Oui (*)	Non	Non	Non	Modérée
2	Oui (*)	Non	Non	Non	Modérée
3	Non	Non	Non	Non	Modérée
4	Non	Oui (P)	Non	Non	Modérée
5	Non	Oui (P)	Oui	Oui	Sévère
6	Non	Non	Non	Non	Modérée
7	Non	Non	Non	Non	Modérée
8	Non	Oui (C)	Oui	Non	Sévère
9	Non	Oui (P)	Oui	Oui	Sévère
10	Non	Non	Oui	Non	Modérée

*: A noter que l'hypothyroïdie n'est pas une complication classique de l'hémochromatose
P : Hypogonadisme périphérique C : Hypogonadisme central

diagnostic d'hémochromatose suspecté au vu d'un phénotype clinique et/ou biologique particulier. Souvent, deux questions se posent: 1) le patient a-t-il bien une HH ?; 2) Le diabète est-il bien associé à l'HH ou s'agit-il d'un diabète de type 2 dans un contexte d'obésité et de syndrome métabolique ?

1) CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC D'HÉMOCHROMATOSE

a) Biologie clinique

Le diagnostic d'HH est suspecté devant une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et, éventuellement, de la ferritinémie. Il est confirmé par le test génétique. La ferritinémie, dont les valeurs normales varient avec l'âge, le sexe et les méthodes de dosage, est souvent supérieure à la normale et peut être très élevée. Elle est corrélée avec l'intensité de la

surcharge en fer. Cependant, la ferritine peut être normale, voire basse, ce qui ne permet pas d'écarter le diagnostic d'HH, en particulier chez la femme avant la ménopause et chez le donneur de sang régulier. Par ailleurs, si la ferritine est un indicateur fiable de carence martiale, l'hyperferritinémie n'est pas synonyme de surcharge. Près de la moitié des hyperferritinémies ne témoignent pas d'une surcharge viscérale en fer et peuvent être associées à des circonstances pathologiques variées (syndrome inflammatoire, cytolyse hépatique, consommation excessive d'alcool, hyperthyroïdie, syndrome plurimétabolique, cancers et certaines hémopathies) (3, 4). La ferritine est donc peu sensible et peut être normale en début de maladie. Elle est également peu spécifique et il convient de vérifier qu'aucune des affections intercurrentes pré-citées ne vienne en compliquer l'interprétation. Cepen-

TABLEAU IV : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU DIABÈTE ASSOCIÉ À L'HÉMOCHROMATOSE CHEZ LES 10 PATIENTS ÉTUDIÉS.

<i>Patients</i>	<i>Année diagnostic HH</i>	<i>Année diagnostic diabète</i>	<i>Durée diabète avant insuline (années)</i>	<i>Dose d'insuline initiale (U/jour)</i>	<i>Glycémie (g/l)**</i>	<i>Peptide-C (pmol/ml)**</i>	<i>HbA1c (%)</i>
1	2001	2001	*	*	1,35	--	6,2
2	2002	2001	2	24	2,14	1,90	9,5
3	1998	1997	1	22	1,59	--	6,7
4	1989	1990	*	*	0,74	3,69	4,9
5	1990	1994	5	12	2,34	1,26	6,8
6	2001	2001	0	42	2,68	0,70	10,5
7	1999	1999	*	*	2,60	3,39	10,0
8	2003	2003	0	68	3,80	0,17	10,2
9	1985	1984	0	31	0,81	0,06	?
10	2002	1992	?	18	1,53	0,35	6,6

*: pas de passage à l'insuline
**: dosage simultané de la glycémie et du C-peptide au moment du diagnostic du diabète.

dant, en cas de surcharge, elle est un excellent reflet du stock de fer en excès (3, 4).

Chez le sujet normal, l'ensemble des molécules de transferrine est saturé à seulement 30 % de sa capacité de transport. Dans l'HH, la transferrine est saturée à plus de 45 % et jusqu'à 100 % de sa capacité (3). Ainsi, un coefficient de saturation de la transferrine supérieure à 45 % est actuellement considéré comme le test phénotypique biologique le plus sensible de dépistage ou de confirmation d'une suspicion, clinique ou biologique, d'hémochromatose (3).

b) Analyse génétique

Comme nous l'avons discuté précédemment (1), l'hémochromatose héréditaire, longtemps considérée comme une maladie récessive au sens strict, est une entité extrêmement hétérogène du point de vue génétique. La mutation C282Y est présente à l'état homozygote chez plus de 90 % des patients bien définis phénotypiquement, et constitue un test diagnostique important. Les autres mutations décrites ont un rôle plus controversé. Les individus hétérozygotes composites (C282Y/H63D) sont susceptibles de développer cliniquement la maladie. Il s'agit, le plus souvent, de formes moins sévères (13). D'autres génotypes atypiques (H63D/H63D, C282Y/-, par exemple) peuvent également présenter un certain degré de surcharge en fer. Cependant, l'expression phénotypique est extrêmement variable et dépend notamment de facteurs exogènes (consommation d'alcool, hémopathie concomitante) qui en modulent la gravité. En pratique, les 3 mutations recherchées sont C282Y, H63D, S65C (1). L'implication de la mutation S65C pourrait être similaire à H63D, mais reste à définir (5). Des mutations d'autres gènes impliqués dans la régulation du contenu en fer de l'organisme (notamment ceux codant, respectivement, pour le RTf2 et l'hépcidine) sont actuellement à l'étude et sont responsables de formes d'hémochromatose non associées au gène HFE, comme l'hémochromatose juvénile, qui atteint les patients au cours des deuxième et troisième décennies (6).

c) Imagerie médicale

Du fait des propriétés physiques du fer, la surcharge peut être décelée et quantifiée par imagerie, en particulier dans le foie. La tomographie est la première méthode qui a été évaluée. Vu sa densité, le fer est responsable d'une hyperatténuation hépatique spontanée qui permet une visualisation anormalement nette des structures vasculaires portales et sus-hépatiques. Toutes les études ont retrouvé une augmentation

de l'atténuation hépatique supérieure à 70 UH lors des surcharges en fer, qu'elles soient primitives ou secondaires (4). Les valeurs d'atténuation diminuent lors du traitement par saignées et retournent à la normale lorsque le patient est désaturé. Une hyperatténuation hépatique peut être également notée lors d'un traitement par amiodarone (4). En dehors de cette situation, elle est spécifique de la surcharge en fer. En fait, le peu d'intérêt clinique de la tomographie est expliqué par son manque de sensibilité: elle ne détecte la surcharge en fer que lorsque celle-ci dépasse 5 fois la limite supérieure de la concentration hépatique en fer normale. De plus, la stéatose (qui diminue l'atténuation hépatique) risque de masquer une surcharge en fer, même majeure. Toutes ces raisons expliquent la tendance actuelle à abandonner la technique. Toutefois, il faut garder en mémoire que la découverte fortuite d'une atténuation hépatique élevée lors d'un scanner effectué pour une autre raison que la prise en charge d'une surcharge en fer doit faire évoquer le diagnostic (4).

La résonance magnétique nucléaire (IRM) peut représenter une alternative intéressante par rapport à la tomographie. Le fer en lui-même ne crée pas de signal IRM mais, par ses propriétés dites «supramagnétiques», il influence fortement le signal des protons voisins induisant un raccourcissement des temps de relaxation, qui est plus marqué sur le T2 (temps de relaxation transversal) que sur le T1 (temps de relaxation longitudinal), proportionnel à la quantité de fer en excès. Ceci conduit à une diminution de l'intensité de signal du foie et/ou des autres organes concernés par la surcharge en fer, sur les images pondérées en T2. La stéatose ne diminue pas la sensibilité de la technique, ce qui est un grand avantage par rapport à la tomographie. L'IRM est actuellement l'examen de référence pour quantifier la surcharge en fer de manière non invasive (3). Cependant, son indication doit être posée de façon judicieuse pour des raisons socio-économiques évidentes. Ainsi, la recherche des mutations du gène HFE1, réalisée devant un coefficient de saturation de la transferrine supérieure à 45 %, permet de confirmer le diagnostic en présence d'homozygotie C282Y ou d'hétérozygotie C282Y/H63D et l'IRM est superflue. Par contre, si un autre génotype est mis en évidence, l'IRM permet d'évaluer la surcharge en fer de façon non invasive.

L'échographie, peu utile pour le diagnostic, est, par contre, indispensable pour le suivi trimestriel des patients atteints d'HH, en association avec l'alpha-foetoprotéine. En effet, l'évolution de la maladie est compliquée, dans

15 % des cas environ, d'un carcinome hépatocellulaire (9).

d) Ponction biopsie hépatique

Avant 1996 (découverte des gène HFE), la biopsie hépatique était incontournable pour aboutir au diagnostic d'HH en mettant en évidence la surcharge en fer à l'histologie : 1) présence de fer en grande quantité dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer; 2) rapport entre la concentration hépatique en fer et l'âge du malade (>1,9 si hémochromatose). Actuellement, le diagnostic d'hémochromatose est rendu plus facile par l'existence du test génétique et de l'IRM; la PBH permet uniquement de déterminer l'importance de l'hépatopathie (8, 9).

2) CONFIRMATION DU LIEN ENTRE DIABÈTE ET HÉMOCHROMATOSE

a) Données démographiques et anthropométriques

Dans un précédent article intitulé hémochromatose et diabète (2), nous avons décrit les caractéristiques du diabète secondaire à l'HH. Cette étude de cas nous permet d'analyser nos résultats à la lumière des données issues de la littérature. Les patients hémochromatosiques et diabétiques sont au nombre de 10 : 2 femmes et 8 hommes. La prépondérance masculine est évidente. Or, nous savons que le sexe ratio (H/F) est estimé à 7/1 dans l'HH (1, 2). Le diabète dans l'HH est caractérisé par un phénotype clinique particulier, à savoir un début plus précoce (45-50) que dans le type 2 et l'absence de surpoids. Dans notre série, on observe que l'âge moyen au moment du diagnostic du diabète est de 47,5 ans. Cependant, il apparaît que, seuls, quatre patients présentent un IMC normal et que l'IMC moyen est supérieur à la normale, avec même deux obésités sévères. Cette constatation souligne la difficulté d'établir une frontière nosologique stricte avec le diabète de type 2. C'est d'autant plus vrai que l'obésité sévère, en particulier lorsqu'elle est associée au diabète, peut s'accompagner d'une augmentation de la ferritine et d'une altération des tests hépatiques rentrant dans le cadre de ce qu'il est convenu d'appeler la «Non Alcoholic Steato-Hepatitis» (NASH) (10).

b) Caractéristiques biologiques et cliniques

En ce qui concerne le métabolisme glucidique, l'anomalie biologique initiale est l'intolérance au glucose. D'une part, le fer est toxique pour la cellule B et, d'autre part, il contribue à créer une insulino-résistance et diminue la capacité du foie à extraire l'insuline avec, comme

conséquence, un hyperinsulinisme. Le dépôt progressif du fer dans la cellule B des îlots de Langerhans provoque une réduction de la capacité sécrétoire de celle-ci, aboutissant finalement à l'insulinopénie. Le moment de passage à l'insuline dépend de la durée d'évolution du diabète avant le diagnostic d'HH et de l'instauration d'un traitement adéquat par saignées (3). Parmi les 10 patients diabétiques, trois sujets restent bien contrôlés par traitement hygiéno-diététique seul ou associé à une faible dose d'antidiabétiques oraux, sans nécessité de passage à l'insuline. Il est intéressant de constater que, chez ces trois patients, le diabète est peu évolué au moment du diagnostic (valeurs du peptide-C élevées, accentuées par l'obésité) et que le diagnostic de diabète est simultané à celui de l'HH. Dans ce cas, l'introduction des saignées est précoce dans l'histoire naturelle du diabète, ce qui offre l'avantage de pouvoir mieux freiner la progression de ce dernier.

L'équilibration des autres patients a nécessité l'instauration d'une insulinothérapie. Trois patients présentent un diabète insulino-requérant d'emblée et très insulino-pénique (valeurs du peptide-C fortement abaissées). Chez ces patients, l'évolution de l'équilibration semble indépendante de la réalisation de saignées et les doses d'insuline sont inchangées, bien que le recul interprétatif puisse être considéré comme insuffisant. Cette constatation clinique souligne l'importance d'un diagnostic précoce et de l'instauration rapide d'un traitement par saignées. Par cette attitude, les anomalies discrètes de la tolérance glucidique sont souvent améliorées. Par contre, l'influence des saignées sur l'insulino-requérance est faible. Ce constat pourrait être dû à des lésions des cellules B devenues irréversibles (11).

Pour trois autres patients, le passage à l'insuline s'est fait assez rapidement, dans les 5 ans. Il est intéressant de constater que deux des patients présentent une cirrhose. Or, comme nous le savons (2, 11, 12), l'incidence du diabète et son déséquilibre sont plus importants en présence d'une atteinte hépatique. En effet, il existe un hyperinsulinisme, par diminution de la clairance hépatique de l'insuline, et une hyperglycémie post-prandiale, suite à la présence éventuelle de shunts porto-cave. Chez ces deux patients, le diagnostic de diabète est antérieur par rapport à celui de l'HH. Par contre, chez le patient n° 5, le diagnostic de diabète survient 4 années après celui d'HH. Ainsi, le patient bénéficie de l'instauration précoce des saignées. Il reste longtemps bien contrôlé par antidiabétiques oraux. L'insulinothérapie est instaurée après 5 ans. Il

s'agit alors de l'évolution classique de la maladie vers l'insulinopénie.

c) Autres endocrinopathies liées à la surcharge en fer

L'atteinte endocrinienne multiple est classique, mais de moins en moins rencontrée, étant donné le diagnostic plus précoce et l'amélioration de la prise en charge. Outre un diabète sucré (complication endocrinienne la plus fréquente), on observe fréquemment une insuffisance gonadique, qu'elle soit d'origine périphérique ou centrale. L'étude menée par Paris et al. (11) renforce le concept d'un hypogonadisme hypogonadotrope via atteinte antéhypophysaire, bien qu'une origine hypothalamique ou périphérique soit parfois incriminée par certains auteurs (13). Par contre, l'existence d'une hypothyroïdie, observée chez 2 de nos 10 patients, semble fortuite. Aucune étude ne mentionne, en effet, une association significative entre hypothyroïdie périphérique et HH (2, 13).

CONCLUSION

L'hémochromatose est une maladie sournoise, mais grave. Un diagnostic tardif entraîne des atteintes parenchymateuses irréversibles, responsables de la sévérité du pronostic. Toute suspicion clinique, biologique ou familiale doit aboutir à la réalisation d'un test génétique permettant de préciser le diagnostic en présence d'un génotype typique. Une IRM doit être réalisée si la suspicion clinique est grande et si la génétique n'a pas permis d'aboutir au diagnostic. Le diabète dans l'HH est caractérisé par un phénotype atypique : 1) âge moyen au moment du diagnostic; 2) absence d'excès pondéral (mais pas toujours); 3) absence d'antécédents familiaux de diabète; 4) absence de marqueurs génétiques et auto-immuns de diabète de type 1. Le diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement adéquat par saignée permettent de stabiliser, voire d'améliorer, l'équilibration du diabète, sans passage à l'insuline. Par contre, lorsque le diagnostic est plus tardif dans l'évolution du diabète ou dans l'évolution de l'HH elle-même, avec atteinte multisystémique au moment de la prise en charge, il existe une insulinopénie importante avec nécessité de passage à l'insuline d'emblée. Dans ce cas de figure, l'évolution ultérieure du diabète n'est pas influencée par la réalisation de saignées. La présence d'une cirrhose entraîne une équilibration plus difficile du diabète, avec passage rapide à l'insuline. Même si le diagnostic de diabète secondaire à l'HH est basé sur plusieurs arguments, il peut exister un flou nosologique avec le diabète de type 2, ce qui rend le diagnostic différentiel parfois difficile. C'est particulièrement le cas en l'absence de mutation

pathognomonique de l'HH et en présence d'une obésité, comme chez plusieurs patients de notre série.

REMERCIEMENTS

Le Docteur V. Thielen remercie le Professeur G. Fillet (Service d'Hématologie, CHU Sart Tilman) et le Docteur J. Delwaide (Service de Gastroentérologie-Hépatologie, CHU Sart Tilman) pour l'aide apportée dans le recrutement des patients et l'interprétation des données ainsi que pour les discussions intéressantes concernant la problématique de l'hémochromatose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thielen V, Close P, Hennen G.— L'hémochromatose, la plus fréquente des maladies rares. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 59-64.
2. Thielen V, Paquot N, Scheen AJ.— Hémochromatose et diabète. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 29-31.
3. Bismuth M, Aguilar-Martinez P, Michel H.— L'hémochromatose héréditaire. *Presse Med*, 2003, **39**, 1716-1723.
4. Guyader D, Gandon Y.— Quantification de la surcharge en fer. *Bull Acad Natle Med*, 2000, **184**, 337-348.
5. Moirand R.— Hémochromatose génétique et gène HFE. *Bull Acad Natle Med*, 2000, **184**, 325-336.
6. Pietrangelo A.— Hereditary Hemochromatosis – A new look at an old disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2383-2397.
7. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C.— Surcharge en fer et cancer. *Bull Acad Natle Med*, 2000, **184**, 355-363.
8. Buffet C.— Chez les malades ayant une hémochromatose, prévoir la cirrhose sans biopsie hépatique. *Presse Med*, 2002, **32**, 1109-1110.
9. Pelletier G.— Peut-on se passer de la biopsie hépatique pour la prise en charge des maladies diffuses du foie? *Presse Med*, 2003, **32**, 98-100.
10. Luyckx FH, Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Non-alcoholic steatohepatitis : association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diab Metab*, 2000, **26**, 98-106.
11. Paris I, Hermans M, Buyschaert M.— Les complications endocriniennes de l'hémochromatose génétique. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 334-345.
12. Buyschaert M, Paris I, Selvais P.— Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic haemochromatosis in French-speaking Belgium. *Diab Metab*, 1997, **23**, 308-313.
13. Stopforth HB, Heyns CF, De Kock ML, et al.— Ejaculatory failure and hypogonadotrophic hypogonadism caused by haemochromatosis. *BJU International*, 1999, **83**, 728.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. V. Thielen, Service de Diabétologie, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.