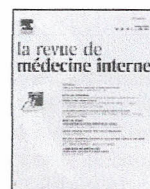




Disponible en ligne sur  
SciVerse ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com



Article original

## Hémochromatose héréditaire : circonstances de découverte et délais diagnostiques

*Hereditary hemochromatosis: Presenting manifestations and diagnostic delay*

B. Gasser<sup>a,\*</sup>, F. Courtois<sup>b</sup>, S. Hojjat-Assari<sup>c</sup>, E.A. Sauleau<sup>d</sup>, C. Buffet<sup>e</sup>, P. Brissot<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Service de pathologie, hôpital E.-Muller, 20, rue du Dr-Laennec, BP 1370, 68070 Mulhouse cedex, France

<sup>b</sup> European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, 4, rue Paul-Demange, 78290 Croissy-sur-Seine, France

<sup>c</sup> Établissement français du sang, 20, avenue du Stade-de-France, 93210 La Plaine Saint-Denis, France

<sup>d</sup> Laboratoire de biostatistique, faculté de médecine, 4, rue Kirschleger, 67085 Strasbourg cedex, France

<sup>e</sup> Service de hépato-gastro-entérologie, hôpital Bicêtre, AP-HP, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

<sup>f</sup> Service des maladies du foie, CHU Ponchaillou, 2, rue Henry-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :  
Arthropathie  
Homozygotie C282Y  
Hémochromatose héréditaire  
Ferritinémie  
Délai diagnostique

### RÉSUMÉ

**Propos.** – L'hémochromatose héréditaire se caractérise par une absorption excessive et une accumulation progressive du fer dans le foie, le pancréas, le cœur et les articulations. Fatigue et arthralgies précèdent volontiers les signes d'une atteinte hépatique, diabétique ou cardiaque. Ces signes d'appel banals et peu spécifiques semblent mal connus et d'importants retards diagnostiques sont rapportés. Le but de ce travail a été d'évaluer les circonstances de découverte et les délais diagnostiques.

**Méthodes.** – Enquête menée auprès des hémochromatosiques homozygotes C282Y français, contactés par l'intermédiaire des associations de malades ou des centres de saignées.

**Résultats.** – Trois cent soixante-quatorze patients ont répondu à cette enquête. L'âge moyen au diagnostic était de  $48,6 \pm 11,9$  ans. La ferritinémie était, dans 53% des cas, supérieure à  $1000 \mu\text{g/L}$ . Le diagnostic a été fait, dans 29% des cas par l'enquête familiale, dans 26% par la découverte fortuite d'un fer ou d'une ferritine sérique élevés, dans 45% sur signes d'appel cliniques. Arthralgies, fatigue et hépatopathie étaient les motifs de consultation essentiels. Seuls 2,1% des patients avaient consulté pour diabète, cardiopathie ou teint modifié. Les délais diagnostiques étaient de moins de un an chez 98% des patients ayant consulté pour fatigue mais allaient d'un à 15 ans respectivement chez 23,4% et 29% des patients consultant pour arthralgies ou hépatopathie.

**Conclusion.** – Cinquante-cinq pour cent des malades ont été détectés par hasard ou par l'enquête familiale. Une ferritinémie supérieure à  $1000 \mu\text{g/L}$  était un facteur de sévérité retrouvé chez un patient sur deux, dès le diagnostic initial. Ces deux éléments doivent être pris en considération dans le débat portant sur le dépistage à large échelle. Les délais diagnostiques constatés soulignent l'importance de sensibiliser la population générale et médicale à cette maladie.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

**Purpose.** – Hereditary hemochromatosis is characterized by an excessive absorption and progressive accumulation of iron in the liver, the pancreas, the heart, and the joints. Tiredness and joint manifestations occur usually before hepatopathy, diabetes or cardiopathy. Such common and unspecific symptoms seem to be largely unknown and important diagnostic delays have been reported. The aim of this study was to investigate the discovery circumstances and the diagnostic delay.

**Methods.** – A survey was carried out amongst French patients with C282Y homozygous hemochromatosis who were contacted through patients associations or blood centers.

**Results.** – The questionnaire was answered by 374 patients. Mean age at diagnosis was  $48.6 \pm 11.9$  years. In 53% of the cases, the serum level of ferritin was greater than  $1000 \mu\text{g/L}$ . Diagnosis was based on family genetic survey (29%), or fortuitous analyses showing an abnormal serum ferritin (26%), or clinical

Keywords:  
Arthropathy  
C282Y homozygosity  
Hereditary hemochromatosis  
Serum ferritin  
Diagnostic delay

\* Auteur correspondant.  
Adresses e-mail : gasserb@ch-mulhouse.fr, gasser.bernard@wanadoo.fr (B. Gasser).



manifestations (45%). Main complaints were joint pain, tiredness or liver disease. Only 2.1% consulted for diabetes, cardiopathy or changed complexion. Time to diagnosis was lower than 1 year for 98% of patients who presented with fatigue but from 1 to 15 years for 23.4% and 29% of patients who presented with arthropathy and hepatopathy, respectively.

**Conclusion.** – For 55% of patients, diagnosis was based on familial genetic survey or fortuitous abnormal results of blood samples. An initial serum level of ferritin greater than 1000 µg/L was a factor of severity for 50% of patient. These two elements must be taken into account to consider a population mass screening. Long time to diagnosis required a sensitization of the population to be aware of the clinical manifestations of hemochromatosis.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

L'hémochromatose héréditaire (HH), dans sa forme habituelle (HH de type 1) est une maladie autosomique récessive caractérisée par une absorption digestive excessive du fer qui s'accumule progressivement dans le foie, le pancréas, le cœur, les articulations et les glandes endocrines. Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 35 ans. En l'absence de traitement, l'évolution peut être sévère avec une arthropathie invalidante, un diabète insulino-dépendant, une cardiopathie, une cirrhose, voire un hépatocarcinome.

L'HH survient chez le sujet homozygote pour un gène muté codant pour la protéine HFE, situé sur le bras court du chromosome 6 [1]. La mutation la plus fréquente (plus de 80% des patients) en position 282 entraîne le remplacement d'une cystéine par une tyrosine (mutation C282Y) [2]. La prévalence de l'homozygotie C282Y dans la population française varie selon les régions, oscillant entre un sur 200 dans l'Ouest et un sur 600 dans le Sud [3,4]. La pénétrance de l'homozygotie C282Y, actuellement non établie est faible. Selon Allen et al., seuls 1% des femmes et 28% des hommes homozygotes développeraient la maladie [5]. L'homozygotie C282Y entraîne une prédisposition génétique et l'expression clinique dépend de cofacteurs génétiques ou environnementaux.

L'HH est diagnostiquée dans trois situations principales : signes d'appel cliniques, enquête dans la famille d'un malade connu, découverte fortuite d'une hyperferritinémie. La fatigue chronique, souvent associée à une impuissance chez l'homme, et les arthralgies, représentent les premiers symptômes de l'imprégnation ferrique. L'absence de prise en compte de ces signes d'appel explique l'absence de diagnostic ou un diagnostic tardif au stade de complications hépatiques, pancréatiques et cardiaques [6,7]. Le retard diagnostique, si souvent évoquée par les associations de malades, nous a conduits à évaluer, en fonction des circonstances de découverte, le délai de prise en charge. Pour répondre à cette question, une enquête a été menée, en France, auprès de 374 patients porteurs d'une HH de type 1.

## 2. Patients et méthodes

Cette enquête a été menée de janvier à juillet 2011, auprès de patients homozygotes C282Y, traitées par saignées. Les sujets présentant d'autres profils génotypiques HFE n'ont pas été retenus. Le questionnaire comportait trois séries d'items :

- sexe, âge du patient, âge au moment du diagnostic ;
- manifestations classiques l'HH : fatigue anormale, douleurs articulaires, hépatopathie, diabète, atteinte cardiaque, mélanodermie, troubles sexuels ;
- circonstances de découverte : enquête familiale, découverte fortuite d'une anomalie du bilan martial. Il était demandé aux patients de cocher dans cette liste le ou les symptômes ayant motivé la première consultation ou les circonstances ayant

conduit au diagnostic et d'indiquer, en cas d'arthralgies, la ou les localisations articulaires concernées. En troisième lieu, les patients devaient préciser le délai entre la consultation initiale et l'évocation du diagnostic, le délai de confirmation génétique et indiquer la ferritinémie initiale.

Les patients pouvaient dans une rubrique ouverte apporter des remarques ou commentaires. L'évaluation de ce questionnaire auprès de 30 premiers patients a conduit à reformuler certaines questions pour en assurer une compréhension optimale. Le questionnaire final a été diffusé par l'intermédiaire des associations de malades ou proposé lors des saignées thérapeutiques aux patients pris en charge dans les centres de santé de l'Établissement français du sang (EFS). Les associations qui ont participé à cette étude sont : Alsace Hémochromatose, Hémochromatose Aquitaine, Hémochromatose Paris, Île-de-France, Poitou-Charente, Hémochromatose Ouest. Les centres de santé de l'EFS participants ont été : Agen, Angoulême, Besançon, Bordeaux, Brest, Lorient, Mont de Marsan, Morlaix, Niort, Pau, Poitiers, Quimper, Tours et Rennes.

Cette étude est essentiellement descriptive : les résultats en sont exprimés en pourcentage ou en moyenne ( $\pm$ écart-type). L'analyse statistique des données quantitatives (âges, ferritinémie) a été effectuée par comparaison des moyennes (test *t* de Student), les conditions d'application étant fonction de l'homogénéité des variances (test *F*). Le seuil de significativité *p* était 0,05. Les logiciels utilisés étaient Microsoft Office Excel 2003 et R pour les statistiques (R : A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing 2012, Vienne, Autriche).

## 3. Résultats

### 3.1. Population étudiée

L'enquête a recueilli 394 réponses dont 374 exploitables, concernant 149 femmes (39,8%) et 225 hommes (60,2%). L'âge moyen des patients ayant répondu était de 56,9  $\pm$  12,3 ans (14–85). L'âge des hommes (H) et des femmes (F) n'était pas significativement différent. Ces patients vivaient pour la plupart dans l'Ouest et le Sud-Ouest de la France.

L'âge moyen lors du diagnostic était de 48,6  $\pm$  11,9 ans (14–81 ans) (Fig. 1). Deux cent quatre-vingt-quatorze des 374 patients ayant répondu (78%) avaient entre 36 et 65 ans lors du diagnostic. L'âge moyen des femmes lors du diagnostic était de 50,5  $\pm$  12,5 ans significativement supérieur à celui des hommes, 47,3  $\pm$  11,2 ans (*p* = 0,004).

En utilisant la classification en cinq stades de la Haute Autorité de santé (HAS) de 2005 [8], parmi les 374 patients ayant répondu, 152 (40%) étaient au stade 2 (coefficient de saturation de la transferrine [CS-Tf]  $\geq$  45%, hyperferritinémie, absence d'expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique). Deux cent vingt-deux patients (60%) étaient aux stades 3 ou 4 (CS-Tf  $\geq$  45%, hyperferritinémie, expression clinique affectant la



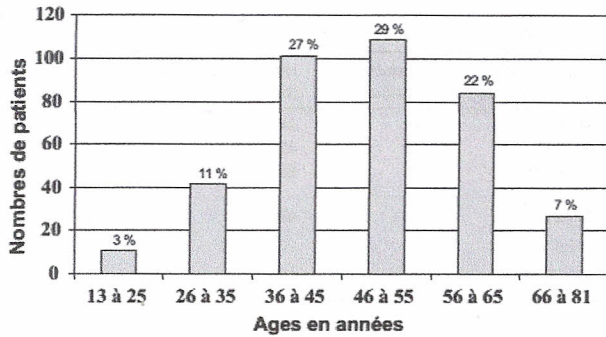


Fig. 1. Âges auxquels le diagnostic d'hémochromatose a été porté.

Tableau 1  
 Symptomatologie des patients ayant une hémochromatose héréditaire.

|                        | Nombre de patients (%)<br>Total : 374 |
|------------------------|---------------------------------------|
| Aucun symptôme signalé | 152 (40)                              |
| Fatigue                | 158 (42)                              |
| Arthralgies            |                                       |
| Toutes articulations   | 121 (32)                              |
| Membres inférieurs     | 79 (21)                               |
| Membres supérieurs     | 41 (11)                               |
| Mains                  | 84 (22)                               |
| Index et majeurs       | 53 (14)                               |
| Hépatopathies          | 39 (10)                               |
| Mélanodermie           | 26 (7)                                |
| Diabète                | 15 (4)                                |
| Atteinte cardiaque     | 11 (3)                                |
| Troubles sexuels       | 11 (3)                                |

qualité de vie ou compromettant le pronostic vital). Les symptômes signalés sont présentés dans le Tableau 1. Les âges moyens de diagnostic chez les patients symptomatiques ou asymptomatiques, n'était pas significativement différent ( $p=0,352$ ).

La ferritinémie initiale était connue dans 292 cas ( $N < 300 \mu\text{g/L}$  chez l'homme,  $< 200 \mu\text{g/L}$  chez la femme). Chez les patients symptomatiques, la ferritinémie ( $n=188/222$ ) était comprise entre 227 et  $8445 \mu\text{g/L}$  (moyenne :  $1725 \pm 1567$ , médiane : 1062). Cette concentration était supérieure ou égale à  $1000 \mu\text{g/L}$  dans 58,3% des cas (105/188). Dans le groupe des patients asymptomatiques, la ferritinémie ( $n=104/152$ ) était comprise entre 244 et  $6800 \mu\text{g/L}$  (moyenne :  $1395 \pm 1199$ , médiane : 965). La ferritinémie était supérieure ou égale à  $1000 \mu\text{g/L}$  dans 48% des cas (50/104). La ferritinémie était significativement supérieure dans le groupe des patients symptomatiques ( $p=0,022$ ).

Tableau 2  
 Délais diagnostiques en fonction des circonstances de découverte et des motifs de consultation initiale.

| Circonstances diagnostiques             | Nombre de patients (%)<br>Total : 374 | Délai diagnostique |             |           |         |
|---|---------------------------------------|--------------------|-------------|-----------|---------|
|   |                                       | < 1 mois           | 2 à 11 mois | 1 à 5 ans | > 5 ans |
| <b>Sur signes d'appel cliniques</b>     | 167 (45)                              | 97                 | 37          | 22        | 11      |
| Fatigue                                 | 49                                    | 32                 | 13          | 3         | 1       |
| Arthralgies                             | 25                                    | 14                 | 4           | 4         | 3       |
| Fatigue/arthralgies                     | 56                                    | 31                 | 13          | 7         | 5       |
| Hépatopathie                            | 29                                    | 14                 | 7           | 6         | 2       |
| Diabète                                 | 4                                     | 3                  |             | 1         |         |
| Cardiopathie                            | 3                                     | 2                  |             | 1         |         |
| Mélanodermie                            | 1                                     | 1                  |             |           |         |
| <b>Autres</b>                           | 207 (55)                              | 166                | 31          | 5         | 5       |
| Enquête familiale                       | 109 (29)                              | 100                | 7           | 2         |         |
| Hyperferritinémie (découverte fortuite) | 98 (26)                               | 66                 | 24          | 3         | 5       |

### 3.2. Circonstances de découverte et délais diagnostiques

Parmi ces 374 patients, seuls 167 (45%) ont été diagnostiqués sur des signes cliniques d'appel. Pour 207 d'entre eux (55%), le diagnostic a été fait par l'enquête pratiquée dans la famille d'un hémochromatosique connu (109 patients, 29%) ou par la découverte fortuite d'une hyperferritinémie (98 cas, 26%) (Tableau 2).

#### 3.2.1. Enquête génétique familiale

Dans ce groupe de 109 patients (54 F et 55 H), 34 avaient un ou plusieurs symptômes (fatigue, douleurs articulaires, hépatopathies). Le diagnostic était confirmé dans un délai d'un à trois mois dans 107 cas et entre un à deux ans dans deux cas. Le délai diagnostique moyen était de  $1,4 \pm 2,4$  mois.

#### 3.2.2. Découverte fortuite d'une hyperferritinémie

Dans ce groupe de 98 patients (40 F et 58 H), 21 présentaient un ou plusieurs signes liés à l'hémochromatose. Le diagnostic était évoqué dès la constatation de l'hyperferritinémie et confirmé dans un délai de l'ordre d'un mois dans 66 cas. Pour huit patients, la notion de « fer élevé » était connue depuis un à 15 ans. Le délai diagnostique moyen était de  $8,9 \pm 28,6$  mois.

#### 3.2.3. Signes d'appel cliniques

Dans ce groupe de 167 patients (55 F et 112 H), les motifs de consultation initiale étaient les suivants :

- fatigue dans 49 cas (13% de l'effectif total);
- arthralgies dans 25 cas (6,6% de l'effectif total);
- arthralgies et fatigue dans 56 cas (14,9% de l'effectif total);
- hépatopathie clinique ou biologique dans 29 cas (7,7% de l'effectif total).

**3.2.3.1. Fatigue.** Dans ce groupe de 49 patients (16 F et 33 H), une mélanodermie et une atteinte cardiaque étaient signalés respectivement dans deux et un cas, un diabète était connu dans un cas. Le diagnostic a été évoqué et exploré dans un délai de un mois chez 32 patients (65%) et entre un à dix ans dans quatre cas (8%). Le délai diagnostique moyen était de  $6,2 \pm 19,2$  mois.

**3.2.3.2. Arthralgies.** Des douleurs mono- ou pluri-articulaires ont motivé la consultation initiale pour 81 des 374 patients ayant répondu (21,6%). Le siège de ces arthralgies était variable : membres inférieurs ( $n=50$ ), membres supérieurs ( $n=35$ ), mains ( $n=57$ ), index et majeurs ( $n=35$ ). Dans 19 cas, les arthralgies se limitaient aux articulations de la main, voire uniquement aux articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales de l'index et du majeur ( $n=2$ ). La consultation initiale était motivée pour 25 patients par des arthralgies et pour



**Tableau 3**

Données démographiques et circonstances de découverte (exprimées en pourcentage) à partir de quatre séries publiées après 1990.

| Auteurs             | Pays                                     | Date de publication | Nombre de patients | Ratio H/F | Âge moyen au diagnostic (ans) | Enquête familiale | Hyperferritinémie (découverte fortuite) | Signes d'appel |
|---------------------|--|---------------------|--------------------|-----------|-------------------------------|-------------------|---|----------------|
| Adams et al. [6]    | Canada                                   | 1991                | 93                 | 1,8       | 54 (nr)                       | 40                | 24                                      | 36             |
| Bacon et al. [9]    | États-Unis                               | 1997                | 40                 | 1,8       | 46 (±12)                      | 18                | 45                                      | 17             |
| McDonnel et al. [7] | États-Unis, Canada, Australie            | 1999                | 2851               | 1,6       | 50 (±13)                      | 20                | 65                                      | 35             |
| Brissot et al. [10] | États-Unis, Royaume-Uni, Irlande, France | 2011                | 210                | 1,2       | 46 (±12)                      | 28                | 42                                      | 30             |
| Travail présenté    | France                                   | 2013                | 374                | 1,5       | 48 (±11)                      | 29                | 26                                      | 45             |

nr : non renseigné.

56 patients par des arthralgies combinées à une asthénie. Dans ce groupe de 25 patients (9 F et 16 H), une mélanodermie et un diabète étaient signalés respectivement dans deux et un cas. Le diagnostic a été évoqué dans un délai d'un mois chez 14 de ces 25 patients (56%). Pour sept d'entre eux (28%), ce délai allait d'un à 20 ans. Le délai diagnostique moyen était de  $24,3 \pm 54$  mois.

**3.2.3.3. Arthralgies et fatigue.** Parmi ces 56 patients (28 F et 28 H), dix signalaient des signes associés : mélanodermie dans cinq cas, diabète dans un cas, atteinte hépatique dans un cas et atteinte cardiaque dans trois cas. Le diagnostic était évoqué et exploré dans un délai d'un mois chez 31 des 56 patients (55%). Pour 12 d'entre eux (21%) ce délai allait d'un à 15 ans. Le délai diagnostique moyen était de  $15,5 \pm 39$  mois.

**3.2.3.4. Hépatopathie.** Pour 29 patients (2 F et 27 H), une atteinte hépatique clinique ou biologique conduisait au diagnostic. La nature de l'hépatopathie restait peu précise : 13 patients signalaient la notion de bilan enzymatique perturbé ( $n=8$ ), d'hépatomégalie ( $n=4$ ), ou « d'hépatite » ( $n=1$ ). Des symptômes associés (essentiellement fatigue et arthropathie) étaient signalés dans 16 cas. Le diagnostic était évoqué et exploré dans un délai d'un mois chez 14 de ces 29 patients (48%). Pour huit d'entre eux (27%), ce délai allait d'un à dix ans. Le délai diagnostique moyen était de  $13,8 \pm 26,5$  mois.

**3.2.3.5. Autres.** Certaines circonstances diagnostiques ont été plus rarement signalées :

- au décours d'un diabète (quatre cas) soit lors de sa découverte ( $n=3$ ) ou après quatre ans de suivi ( $n=1$ );
- au décours d'un bilan pour cardiopathie (trois cas) : dans un délai d'un mois ( $n=2$ ) ou après un suivi de cinq ans ( $n=1$ );
- au décours d'une consultation pour mélanodermie (un cas).

#### 4. Discussion

Cette enquête est, à notre connaissance, l'une des plus vastes menées en France. Avec un sexe ratio (H/F) de 1,5 et un âge moyen de diagnostic de  $48,5 \pm 11$  ans, cette cohorte de patients français présente des caractéristiques (Tableau 3) très superposables à celles rapportées dans les travaux menés après 1990 au Canada, aux États-Unis, en Irlande, au Royaume-Uni et dans une région française (Bretagne) [6,7,9,10]. Classiquement, lors du diagnostic, l'âge des femmes, tout au moins symptomatiques, était supérieur de dix ans à celui des hommes. Cette différence d'âge, bien que significative, n'est que de trois ans dans notre série.

Deux cent vingt-deux patients (60%) étaient symptomatiques. Fatigue (42%) et arthralgies (32%) sont les plaintes les plus souvent notées. Atteintes hépatiques (10%), diabète (4%) et troubles cardiaques (3%) sont plus rarement signalés. Même si les patients

semblent bien connaître leur maladie (78% d'entre eux connaissent leur taux de ferritine initiale), certains symptômes ont pu être sous-estimés comme la faible prévalence des troubles sexuels (3%) alors que Brissot et al. [10] signalaient une diminution de la libido dans 30% des cas. Le questionnaire était axé sur les signes d'appel ayant conduit au diagnostic et non pas sur la symptomatologie présentée par les patients.

L'HH n'a longtemps été diagnostiquée que tardivement, au stade des classiques cirrhoses et diabètes « bronzés » [11]. Les circonstances diagnostiques ont radicalement changé depuis 1996, date de la description du gène *HFE* et de l'apparition du test génétique. Notre étude vient confirmer la part croissante des patients dépistés par l'enquête familiale d'un hémochromatose connu ou par une hyperferritinémie découverte lors d'un bilan systématique (55% dans notre série, de 65 à 83% dans les études menées Outre-Atlantique ou Outre-Manche, Tableau 3).

Pour les HH asymptomatiques, cette enquête montrait dans 53% une ferritinémie au moment du diagnostic supérieure à 1000 µg/L. Cette concentration élevée de ferritine témoignait du caractère souvent tardif du diagnostic reposant la question du dépistage dans la population générale. L'évaluation clinique et économique du dépistage de l'HH de type 1 faite par la HAS en 2004 concluait à la pertinence du dépistage familial [12]. Le dépistage dans la population générale se révèle en revanche extrêmement complexe. Trois stratégies de dépistage ont été évaluées : dépistage génétique de l'ensemble de la population, dépistage biologique fondé sur deux mesures du CS-Tf avec confirmation ultérieure de l'homozygotie C282Y, dépistage phénotypique basé sur l'élévation du CS-Tf et de la ferritinémie avec confirmation ultérieure de l'homozygotie. La performance imparfaite des tests diagnostiques représente l'un des principaux arguments avancés contre le dépistage. Le test génétique permet de désigner les homozygotes C282Y mais la pénétrance incomplète de ce génotype en fait un paramètre coûteux et difficile à utiliser en pratique. Le CS-Tf est en principe augmenté de façon précoce mais sa détermination reste délicate (patient à jeun, court délai d'acheminement) et imparfaitement reproductible. La ferritinémie est augmentée sans surcharge en fer, en cas de syndromes inflammatoires, de cytolyses ou d'intoxications alcooliques [13-15]. L'âge et les circonstances d'un tel dépistage posent un réel problème de stratégie de santé publique. L'absence de données cliniques permettant d'évaluer à long terme l'efficacité d'un tel dépistage autant que l'analyse coût/efficacité n'ont pas permis à la HAS d'aboutir à des conclusions formelles quant au choix de la stratégie à adopter. En 2005, l'HAS ne recommandait pas le dépistage dans la population générale [8]. Cette position était reprise en 2010 et 2011 par les Sociétés savantes d'études des maladies hépatiques [2,16]. Cette enquête révèle qu'à l'heure actuelle, un patient français sur deux est détecté alors qu'il a une ferritinémie supérieure ou égale à 1000 µg/L. Une telle concentration est corrélée à un risque de 50% de développer une fibrose hépatique sévère ainsi qu'à un risque relatif de



mortalité liée à la surcharge en fer multiplié par 5 même avec traitement [17,18]. Cette donnée ne peut être négligée et doit être intégrée dans la réflexion sur le dépistage dans la population générale.

Les recommandations émises par l'HAS et par les sociétés savantes pour l'étude des maladies hépatiques, européenne ou nord-américaine, soulignent l'importance de sensibiliser le public et les médecins aux signes précoces de la maladie que sont, en particulier, l'asthénie et les arthralgies [2,8,16]. Le temps moyen entre l'apparition de ces symptômes et la première consultation a pu être estimé à deux ans. L'intervalle moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic a été évalué à cinq ans chez l'homme, huit ans chez la femme, avec des extrêmes allant jusqu'à 30 ans [6,7]. Notre étude s'est appliquée à évaluer plus spécifiquement le temps séparant la consultation initiale motivée par l'un des signes d'appel clinique ou biologique de la maladie et l'évocation du diagnostic.

Le bilan martial est évidemment l'élément essentiel du diagnostic. Une hyperferritinémie peut traduire une surcharge en fer génétiquement déterminée (hémochromatose communes ou formes rares) ou acquise (maladies hématologiques, hépatopathies chroniques, transfusions répétées). Syndromes inflammatoires, cytolyses, intoxication alcoolique, syndrome métabolique, hyperthyroïdie, cancers sont autant de conditions pouvant conduire à une hyperferritinémie [14]. Une ferritinémie augmentée et un CS-Tf supérieur ou égal à 40% doivent faire évoquer le diagnostic d'hémochromatose, et huit patients sur 98 dépistés au décours d'un bilan systématique signalaient un « fer élevé » connu depuis un à 15 ans.

La fatigue est un motif de consultation qui a conduit au diagnostic dans un délai court (délai médian : un mois). L'asthénie est un signe d'appel classique mais très commun qui n'évoque pas d'emblée une hémochromatose et c'est parfois un bilan prescrit dans l'hypothèse d'une carence martiale qui révèle la surcharge en fer. L'atteinte articulaire, qui survient dans notre série avec la même fréquence chez l'homme que la femme, est révélatrice une fois sur cinq de la maladie ( $n=81/374$ ). Lorsque les consultations initiales sont motivées par des arthralgies voire par des arthralgies combinées à une asthénie, les délais diagnostiques sont très longs, une fois sur quatre supérieurs à un an et pouvant aller jusqu'à 20 ans. Les signes articulaires de la maladie semblent mal connus. L'atteinte la plus évocatrice et quasiment pathognomonique est l'atteinte des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales de l'index et du majeur. Ces arthralgies, mono- ou pluri-articulaires peuvent cependant toucher toutes les articulations. Seuls un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoces pourront empêcher ou limiter l'évolution fonctionnelle ou anatomique désastreuse de ces arthropathies, évolution qui impose une chirurgie articulaire lourde dans 15% des cas [19]. L'atteinte hépatique représente l'une des complications majeures, avec évolution potentielle et fréquente vers la cirrhose et possiblement un carcinome hépatocellulaire. En dépit du caractère classique de l'atteinte hépatique dans l'hémochromatose, le diagnostic n'est évoqué que trois fois sur quatre avant un an, le retard diagnostique pouvant atteindre, une fois sur quatre, un à dix ans. Diabète, cardiopathies, manifestations cutanées sont autant de signes relativement rares pouvant s'intégrer dans une hémochromatose mais sont peu représentés dans notre série et nos données sont insuffisantes pour permettre une quelconque évaluation de l'intervalle diagnostique.

## 5. Conclusion

Nos données permettent de faire le point sur l'approche de l'HH en France et de contribuer ainsi à la sensibilisation du milieu médical aux signes d'appel de la maladie. L'accroissement du nombre de cas dépistés est essentiellement lié au développement des

enquêtes familiales et à l'intégration, dans les examens sanguins de routine, d'un bilan martial. La fréquence d'une hyperferritinémie élevée constatée chez les sujets asymptomatiques (1 fois sur 2 > 1000 µg/L) est un élément qui doit, à notre sens, être pris en considération dans le débat portant sur le dépistage de masse. La détection clinique de la maladie revêt une importance cruciale. L'absence de prise en compte ou la méconnaissance des arthralgies comme signes d'appel doivent être soulignées car entraînant des retards diagnostiques. En cas d'hépatopathie, le retard diagnostique d'un à dix ans, constaté une fois sur quatre, reflète également le chemin qui reste à parcourir pour une prise en charge optimale de la maladie.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Remerciements

Pour leurs aides à la diffusion des questionnaires, nous remercions les personnels des différents centres de saignée de l'Établissement français du sang ayant participé à cette enquête, tout particulièrement les Docteurs Larricq D, Martenot B, Tavernier M, Bijou F, Mercier AY, Ritchen L, Segui Y, Chanu B, Stocco V, Martin B, Cabantous A, Rochette N, Arles F, Dugor C, Jaulmes D.

Pour son aide dans l'élaboration de ce manuscrit nous remercions Mme Léger MC.

## Références

- [1] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patient with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399–408.
- [2] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guideline for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3–22.
- [3] Jouanolle AM, Fergelot P, Gandon G, Yaouanq J, Le Gall JY, David V. A candidate gene for hemochromatosis: frequency of the C282Y and H63D mutation. *Hum Genet* 1997;5–6:544–7.
- [4] Aguilar-Martinez P, Picot MC, Becker F, Boulou P, Montoya F, Mares P, et al. Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France. *Br J Haematol* 2001;114:914–6.
- [5] Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221–30.
- [6] Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med* 1991;90:445–9.
- [7] McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106:619–24.
- [8] Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>). Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Argumentaire juillet 2005.
- [9] Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997;92:784–9.
- [10] Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion* 2011;51:1331–8.
- [11] Milder MS, Cook JD, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an interim report. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:34–49.
- [12] Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>). Évaluation clinique et économique de dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004.
- [13] Deugnien Y, Lainé F, Le Lan C, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Brissot P. Hémochromatose et autres surcharges hépatiques en fer. *EMC Hépatologie* 2011, [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976\(11\)40364-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(11)40364-8) [7-007-B-22].
- [14] Deugnien Y, Bardou-Jacquet E, Lainé F, Gandon Y, Jouanolle AM. Diagnostic d'une surcharge hépatique en fer. *Rev Med Int* 2012;33(Suppl.1): S10–4.
- [15] Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnien Y, Brissot P, et al. Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl.1):S3–9.
- [16] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54: 328–43.

- [17] Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Mendler MH, Chaperon J, David D, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929–36.
- [18] Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adam PC. Increased risk of death from iron-overload among 422 treated probands with HFE Hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000  $\mu\text{g/L}$  at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:412–6.
- [19] Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3792–8.