

Les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose

Dalila Mrabet, Imen Zouch, Héli Sahli, Leila Fendri*, Elhème Chéour, Nihel Meddeb, Slaheddine Sellami

Service de Rhumatologie, Hôpital La Rabta-Tunis

*Centre Intermédiaire Ali Trad. Tunis

Université Tunis El Manar

D. Mrabet, I. Zouch, H. Sahli, L. Fendri, E. Chéour, N. Meddeb, S. Sellami

D. Mrabet, I. Zouch, H. Sahli, L. Fendri, E. Chéour, N. Meddeb, S. Sellami

Les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose

Rheumatic manifestations of genetic hemochromatosis

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°12) : 891 - 895

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°12) : 891 - 895

R É S U M É

Prérequis : Les manifestations ostéoarticulaires de l'hémochromatose (HC) sont fréquentes, diverses, axiales ou périphériques, d'origine mécanique ou inflammatoire. Elles se résument en des manifestations articulaires et/ou osseuses.

But : Rapporter à partir de la littérature les manifestations ostéoarticulaires de l'HC.

Méthodes : Revue narrative de la littérature

Résultats : Le diagnostic d'HC doit être évoqué devant des signes radiographiques d'arthropathie chondrale et sous-chondrale sur des articulations habituellement peu touchées par l'arthrose et sur l'association fréquente à une chondrocalcinose articulaire. En cas d'HC, une ostéopathie fragilisante doit être recherchée par la mesure de la densité minérale osseuse, même en l'absence d'hypogonadisme.

Conclusion : Les manifestations ostéoarticulaires sont présentes dans deux cas d'HC sur trois, précoces et révélatrices une fois sur trois. Les douleurs articulaires, la découverte radiologique d'arthropathies destructrices ou d'ostéoporose sont les trois circonstances qui doivent amener le médecin généraliste à penser à l'HC génétique.

S U M M A R Y

Background: Rheumatic manifestations of genetic hemochromatosis are frequent with axial or peripheral arthropathies (mono-, oligo- or polyarticular). These manifestations are characterized by articular damage and osteoporosis.

Aim: To review the rheumatic manifestations of genetic hemochromatosis.

Methods: A narrative review of literature.

Results: The diagnosis should be brought to mind when we discover arthropathy resembling degenerative joint disease with involvement of unusual articular sites, almost identical to the arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate crystals deposition disease (chondrocalcinosis).

Conclusion: There is a significant bone loss in HC that cannot solely be explained by hypogonadism or cirrhosis and must lead to measure bone mass density to each patient with HC.

M o t s - c l é s

Hémochromatose ; arthropathie ; ostéopathie

Key - words

Hemochromatosis- Arthropathy- Osteopathy

L'HC génétique HFE est une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée, due à une mutation C282Y du gène HFE (génotype C282Y homozygote), de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. Les autres mutations HFE1 (hétérozygotie C282Y et H63D, homozygotie H63D) n'entraînent pas une surcharge en fer. L'hétérozygotie composite C282Y et H63D est associée à une surcharge en fer moins importante que celle observée chez les homozygotes C282Y. D'autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer ont été découverts, mais beaucoup moins souvent mis en cause que le gène HFE1.

Dans une étude portant sur 2851 patients atteints d'HC génétique, le mode de découverte de l'HC était une anomalie du métabolisme du fer (45%), une asthénie ou une douleur articulaire (35%), au cours d'une enquête familiale (20%) (1). Au moment du diagnostic, l'âge moyen était de 41+/- 14 ans mais les symptômes avaient débuté 10+/- 1 ans auparavant. Parmi les symptômes, on peut trouver des arthropathies (65%) et des hépatopathies (52%) (1).

Les manifestations articulaires sont fréquemment révélatrices de l'HC, ce qui a amené certains auteurs à considérer l'hémochromatose comme maladie rhumatologique (2). Si la survenue simultanée ou successive, en cours d'évolution de l'HC, différents types de manifestations articulaires touchant une même articulation ou des articulations différentes, peut constituer un élément d'orientation diagnostique, l'aspect clinique peut se limiter à un seul type de manifestation, souvent trompeur.

Manifestations articulaires

1. Signes cliniques

Les manifestations articulaires au cours de l'HC génétique sont fréquentes (64% des cas), inaugurales dans 20 à 37% des cas, mais négligées une fois sur deux car elles manquent de spécificité (3, 4). Quelle que soit leur expression clinique, elles touchent une ou plusieurs articulations, sont de topographie périphérique ou axiale, d'origine mécanique ou inflammatoire et d'évolution aiguë ou chronique. Toutes les articulations peuvent être atteintes, en particulier les deuxième et troisième métacarpo-phalangiennes (MCP). Les douleurs peuvent concerner les interphalangiennes proximales (IPP), les poignets, les épaules, les coudes, les chevilles, les genoux, les hanches (2) et le rachis. Les manifestations articulaires peuvent débuter chez l'homme à l'âge de 25 ans et chez la femme après la ménopause (5). Dans l'étude menée par Vaiopoulos et al portant sur des enfants atteints d'HC juvénile avec une forte surcharge en fer non liée au gène HFE, 7 patients sur 8 avaient présenté une atteinte articulaire (6). Le diagnostic de l'HC a été fait entre l'âge de 19 et 32 ans alors que l'atteinte articulaire était apparue entre l'âge de 23 et 45 ans. Le siège de l'atteinte articulaire était les MCP avec une arthropathie sur la radiographie dans tous les cas. Des douleurs des genoux, des épaules, des métatarso-phalangiennes (MTP) et du rachis lombaire ont été décrites (6).

Devant une arthrite aiguë, évocatrice d'une origine microcristalline, il faut penser à une crise de goutte, mais il faut

savoir évoquer le diagnostic d'arthropathie hémochromatosique, comme devant une douleur rachidienne aiguë fébrile. En cas de polyarthropathie chronique avec déformations des deuxième et troisième MCP, on doit évoquer la possibilité d'une HC génétique. Même réflexe devant une arthropathie mécanique dégénérative de la hanche et du genou. Enfin, il faut penser particulièrement au rhumatisme hémochromatosique lorsque la polyarthropathie touche des articulations classiquement respectées au cours de l'arthrose: les MCP, poignets, coudes et épaules.

2. Manifestations radiologiques

Radiologiquement, on peut avoir des lésions de rhumatisme à cristaux de pyrophosphate de calcium di-hydraté (PPCD) avec ou sans chondrocalcinose articulaire (CCA). L'évolution se fait vers l'arthrose secondaire.

Il s'agit en fait de lésions à type d'épiphyse à double contour: Ce sont des anomalies radiologiques, en particulier des images de CCA, d'arthropathie sous-chondrale ou encore d'arthropathie destructrice. La CCA est évoquée lorsqu'il existe, sur les radiographies, des dépôts calciques doublant le contour des épiphyses d'une articulation, siégeant dans les fibrocartilages (ménisques, ligaments triangulaires du carpe, symphyse pubienne, annulus fibrosus), s'étendant parfois à la périphérie des articulations (figure 1).

Figure 1 : Radiographie du poignet face : Chondrocalcinose du poignet



Les arthropathies sous-chondrales ressemblent aux lésions de l'arthrose: pincement de l'interligne articulaire ou du disque intervertébral, condensation osseuse sous-chondrale, géodes, ostéophytes et ostéochondromatose secondaire. Ces aspects peuvent être identiques à ceux de l'arthrose ou de la maladie à cristaux de PPCD primitive mais certaines particularités sont notées (2):

- Un pincement de l'articulation scapho-trapézienne sans rhizarthrose oriente vers le rhumatisme à PPCD dont l'hémochromatose est une cause fréquente
- L'atteinte articulaire de l'HC se distingue de celle du rhumatisme à PPCD par une ostéosclérose sous-chondrale avec de petites géodes sous chondrales finement cerclées en chapelet.
- Au niveau des MCP, une ostéophytose en hameçon ou en crochet oriente fortement le diagnostic (figure 2).
- Une atteinte des poignets et des articulations radio-ulnaire est évocatrice du rhumatisme hémochromatosique.

Figure 2 : Radiographie de la main de face centrée sur les MCP: Arthropathie sous-chondrale des articulations MCP



Dans ce cas, des localisations, habituellement respectées par l'arthrose, doivent attirer l'attention : les poignets, la radio-carpienne, la radio-cubitale inférieure, la scapho-trapézienne, les métacarpo-phalangiennes, les coudes et les épaules.

A noter que pour les grosses articulations, les radiographies standard ne permettent pas toujours de distinguer formellement une arthropathie de l'HC d'une arthropathie dégénérative ou à pyrophosphate de calcium (7).

L'examen en IRM permet de mettre en évidence un œdème médullaire et de mieux visualiser les microgéodes sous-chondrales. Celles-ci se présentent généralement sous forme d'un hyposignal en séquence pondérée T1 et un hypersignal T2 de type liquidien (8) ou parfois d'un hypersignal T1 et T2 sur les séquences avec saturation de graisse (9).

3. Etude anatomopathologique

L'analyse microscopique à l'aide de la coloration de Perls peut parfois mettre en évidence des dépôts ferriques dans la partie superficielle de la synoviale, sans infiltrat inflammatoire significatif associé. Montgomery et al, dans une étude portant

sur 15 patients hémochromatosiques ayant bénéficié d'une arthroplastie coxo-fémorale, ont mis en évidence des dépôts ferriques dans la synoviale de 39 % des patients (10). Des microcristaux de pyrophosphate de calcium, observables en lumière polarisée, ont été notés dans 26 % des cas (10). Hélène D et al ont rapporté tout récemment l'observation d'un homme de 77 ans ayant une atteinte hémochromatosique de la coxo-fémorale (9).

Le cartilage articulaire et l'os sous-chondral peuvent présenter des altérations identiques à celles observées dans l'arthrose (modification de la coloration de la substance fondamentale et fissuration, hyperplasie des chondrocytes, ossification en profondeur). Il peut également être observé une avulsion du cartilage à la jonction avec l'os sous-chondral, au niveau de la zone calcifiée; le cartilage de surface ne présentant pas de lésion significative. Des lésions d'ostéonécrose sont enfin parfois relevées. Les géodes décelées radiologiquement correspondent quant à elles à des îlots cartilagineux, à des plaques fibromyxoides ou encore à des cavités (10).

Manifestations osseuses

La découverte d'une ostéoporose doit faire penser à l'HC génétique, les dosages des paramètres sériques du fer doivent faire partie du bilan de toute ostéoporose. Dans une étude de Singi et al, ayant mesuré la densité minérale osseuse (DMO) par Double Energy X Ray Absorptiometry (DEXA), il a été mis en évidence que 74,2 % des sujets atteints d'hémochromatose présentaient une ostéopénie et 29 % une ostéoporose (11). Vaiopoulos et al ont rapporté une série de 8 patients présentant une hémochromatose juvénile, 2 patients avaient une ostéopénie et 2 autres avaient une ostéoporose (6). La prévalence des fractures ostéoporotiques dans l'HC est mal connue, elle pourrait atteindre 20% (12). Il est sûr que la prévalence de l'ostéoporose dans l'HC est mieux appréciée chez l'homme car le facteur de la carence oestrogénique n'intervient pas. Vaiopoulos et al ont rapporté aussi l'observation d'une ostéoporose trabéculaire au cours d'une HC juvénile HFE2 chez un homme de 25 ans (13). L'HC HFE apparaît être associée à une perte osseuse significative, d'origine multifactorielle, due essentiellement à une toxicité osseuse du fer, à une cirrhose ou un hypogonadisme souvent intriqués.

Les mécanismes physiopathologiques exacts de l'ostéoporose hémochromatosique ne sont pas clairs. Le rôle de l'hypogonadisme a été proposé mais non démontré par d'autres études (14,15, 16). Le rôle de la toxicité directe du fer sur le tissu osseux a été évoqué (17).

Ainsi, devant toute manifestation articulaire inexplicée, comme devant toute ostéoporose, il faut penser à demander un dosage des paramètres sériques du fer. A l'inverse, tout patient chez qui on a posé le diagnostic d'HC génétique doit bénéficier d'un bilan de l'état articulaire et de l'état osseux.

Examens biologiques

1. Augmentation du coefficient de la saturation de la transferrine

Les anomalies biologiques évocatrices sont l'augmentation du

coefficient de la transferrine, d'abord isolée (stade 1) puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique (stades 2, 3, 4). Toute hypertransaminasémie chronique, inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale, doit évoquer une hépatopathie hémochromatosique, après avoir éliminé un alcoolisme, une stéato-hépatite non alcoolique, une virose, une prise médicamenteuse, une atteinte dys-immunitaire et une maladie de Wilson.

L'évaluation du taux de saturation de la transferrine sérique (TST) est indispensable pour affirmer biologiquement l'anomalie du métabolisme en fer.

Un TST normal (< 45 %) permet d'écarter une HC sous réserve qu'il n'existe pas de syndrome inflammatoire associé (CRP normale).

L'augmentation du TST constitue le test biologique le plus sensible pour l'identification phénotypique de l'hémochromatose, à condition que le prélèvement soit fait le matin à jeun et en s'abstenant de la consommation de boissons alcooliques depuis une semaine ; Le TST est généralement supérieur à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme. Il faut tenir compte des variations nyctémérales (maximum le matin). Enfin, l'augmentation de la saturation de la transferrine peut être due à une cytolyse hépatique (transaminases supérieures à trois fois la normale), et ce d'autant que coexistent une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme ou une virose C.

Le dosage de la ferritinémie

La quantification de la surcharge en fer se fait par le dosage de la ferritine sérique, dont le taux est corrélé à l'importance de la surcharge ferrique, après avoir éliminé les causes d'hyperferritinémie non liée à une surcharge en fer (alcool, inflammation, hépatopathie aiguë ou chronique); le taux de ferritine augmente avec l'âge, surtout chez la femme après la ménopause.

Test génétique

En cas de surcharge en fer attestée par une saturation de la transferrine anormalement élevée, il faut proposer le test génétique HFE à la recherche d'une mutation en HFE, après avoir obtenu le consentement du patient.

S'il existe une mutation homozygote en C282Y, le diagnostic est confirmé. Il suffit de quantifier la surcharge en fer et d'évaluer le retentissement viscéral et/ou métabolique. S'il existe une mutation hétérozygote en C282Y, il faut remettre en cause le lien entre la surcharge en fer et l'hétérozygotie C282Y et rechercher une autre cause d'excès en fer ; si cette recherche est négative, il faut dépister une mutation H63D car l'hétérozygotie composite C282Y/H63D peut entraîner une surcharge en fer modérée, tout comme l'hétérozygotie composite impliquant une autre mutation que H63D.

Diagnostics différentiels

1. Surcharges en fer hémochromatosiques

S'il n'existe aucune mutation du gène HFE, il faut rechercher aussi une autre cause de surcharge en fer, des formes exceptionnelles d'HC génétique (HC juvénile, mutations du gène du récepteur de la transferrine 2 et du gène de l'hepcidine) ou d'authentiques HC non liées à HFE si le patient est d'origine méditerranéenne.

2. Surcharges en fer non hémochromatosiques

• Avec un coefficient de saturation normal

Un taux normal de saturation de la transferrine est compatible avec deux types de surcharges chroniques en fer.

Le premier est fréquent, appelé hépatosidérose dysmétabolique, caractérisé par une surcharge hépatique en fer en règle modérée, non hémochromatosique et non alcoolique, et l'existence d'un syndrome d'insulino-résistance associant un surpoids, une hypertension artérielle, un diabète de type 2 ou une dyslipidémie. Il peut s'y associer une arthropathie mimant le rhumatisme de l'HC. L'hyperferritinémie franche contraste avec la normalité du taux de saturation de la transferrine. Le traitement repose sur la prise en charge des anomalies métaboliques et un court programme de phlébotomies visant à abaisser la ferritinémie autour de 100 ng/ml.

Le deuxième est exceptionnel et correspond à l'acéruloplasminémie héréditaire, mimant l'HC par sa surcharge hépatique en fer avec hyperferritinémie, son diabète et son caractère familial, s'en démarquant par une symptomatologie neurologique, la normalité ou la diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine. Le seul espoir thérapeutique réside dans l'administration d'un chélateur du fer.

• Avec un coefficient de saturation augmenté

L'augmentation du TST n'est cependant nullement spécifique de l'HC et peut s'observer dans les surcharges en fer par supplémentation martiale excessive et dans les excès en fer d'origine hématologique (anémies hémolytiques, dysérythropoïèses). Au cours de la thalassémie majeure, l'hyperabsorption du fer et les besoins transfusionnels concourent à la constitution précoce de la surcharge: le traitement repose sur les mesures diététiques visant à limiter l'apport et l'absorption du fer (consommation de thé) et sur les chélateurs du fer (déféroxamine). La porphyrie cutanée tardive est marquée par des signes cutanés et une hépatosidérose mixte et peu marquée. La déplétion martiale par soustractions sanguines régulières conduit à l'extinction des manifestations cutanées de la maladie, même chez les patients indemnes de surcharge hépatique en fer. Enfin, la présence d'anomalies du bilan martial au cours des hépatopathies de toutes causes (alcoolique, virale, etc.) est très fréquente. Une hyperferritinémie à coefficient de saturation normal ou peu augmenté s'observe dans les hépatopathies non cirrhotiques. Un tableau pseudo-hémochromatosique est fréquent au cours des cirrhoses, et il est parfois nécessaire de disposer d'une recherche de la mutation génétique pour faire la part entre HC génétique et une surcharge en fer secondaire à l'état de cirrhose.

Prise en charge des manifestations ostéo-articulaires de l'HC

Traitement des manifestations articulaires:

Il n'existe pas de traitement spécifique du rhumatisme hémochromatosique. Elles ne sont pas améliorées par les saignées et la désaturation en fer. Mais elles sont contrôlées par des traitements généraux (antalgiques du premier ou deuxième palier, plus efficaces que les AINS qui sont utiles surtout dans les formes inflammatoires) et locaux (infiltration de corticoïdes retard) très efficaces.

Traitement de l'ostéoporose:

Le traitement de l'ostéoporose fait appel aux mesures hygiéno-diététiques habituelles (exercice physique régulier, supplémentation en calcium et vitamine D, suppression du tabac et de l'alcool).

L'HC doit être considéré comme un facteur de risque de l'ostéoporose. Il faut corriger un éventuel hypogonadisme chez les patients les plus jeunes. Aucune étude n'a démontré l'efficacité des traitements anti ostéoporotiques dans cette indication. Mais les patients à risque doivent être traités efficacement. Le traitement de l'ostéoporose de l'HC ne diffère pas du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Toutefois, en cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, la concentration du raloxifène peut atteindre 2,5 fois celle du témoin et il faudra donc être éviter dans ce cas le traitement par

cette molécule (18). Chez l'homme, seul l'alendronate a une indication pour le moment dans l'ostéoporose.

CONCLUSION

Les manifestations ostéoarticulaires sont présentes dans deux cas d'HC sur trois, précoces et révélatrices une fois sur trois. Les douleurs articulaires, la découverte radiologique d'arthropathies destructrices ou d'ostéoporose sont les trois circonstances qui doivent amener le médecin généraliste à penser à l'HC génétique. C'est dire l'importance d'y prêter attention, notamment en cas de localisations inhabituelles d'arthrose, et de demander au moindre doute un dosage des paramètres sériques du fer (en particulier du coefficient de saturation de la transferrine).

Références

- Donnel MC, Preston BL, Jewell SA, et al. A survey of 2851 with hemochromatosis: symptom and response to treatment. *Am J med.* 1999; 106: 619-24.
- Guggenbuhl P, Albert JD, Chalés G. Manifestations rhumatologiques au cours de l'hémochromatose génétique. *Presse Med.* 2007; 36: 1313-8.
- Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moirand R, et al. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 799-806.
- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med.* 1991; 90: 445-9.
- Schumacher HR Jr. Haemochromatosis. *Baillieres Best pract Res Clin Rheumatol.* 2000; 14: 277-84.
- Vaiopoulos G, George Papanikolaou, Politou M, Jibreel I, Sakellaropoulos N, Loukopoulos D. Arthropathy in juvenile hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 227-30.
- Chalés G, Guggenbuhl P, Pawlowsky Y. Iron overload and arthropathy. *Rev Prat.* 2006; 56: 2135-40.
- Papakonstantinou O, Mohana-Borges AV, Campell L, Trudell D, Haghighi P, Resnick D. Hip arthropathy in a patient with primary hemochromatosis: MR imaging findings with pathologic correlation. *Skeletal Radiol.* 2005; 34: 180-4.
- Duval H, Lancien G, Marin F, Ropars M, Guggenbuhl P, Chales G. Hip involvement in hereditary hemochromatosis: A clinical-pathologic study. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 703-6.
- Montgomery KD, Williams JR, Sculco TP, Di Carlo E. Clinical and pathologic findings in hemochromatosis hip arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 347: 179-87.
- Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, et al. Bone and Joint Involvement in Genetic haemochromatosis: Role of Cirrhosis and Iron Overload. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1809-13.
- Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis. Iron excess. Gonadal deficiency or other factors? *Ann Med Int.* 1989; 110: 430-36.
- Angelopoulos N, Goula AK, Papanikolaou G, Tolis G. Osteoporosis in HFE2 juvenile hemochromatosis. A case report and review of the litterature. *Osteoporosis Int.* 2006; 17: 150-155.
- Sinigaglia L. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and overload. *J Rheumatol.* 1997; 24: 1809-13.
- Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with haemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 1809-14.
- Eyres KS, Mc Closkey EV, Fern ED, et al. Osteoporosis fractures: an unusual presentation of haemochromatosis. *Bone.* 1992; 13: 431-3.
- Weinberg ED. Iron loading: A risk factor for osteoporosis. *Biometals.* 2006; 19: 633-5.
- Chalés G, Guggenbuhl P. Os et foie. *Encycl Med Chirg.* 2003; Hépatologie, 7-034-D-85: 1-8.