



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prévalence et déterminants des atteintes ostéoarticulaires au cours de
l'hémochromatose de type 1 : résultats d'une étude observationnelle
transversale**

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2017 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Chi Duc NGUYEN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard Cortet

Assesseurs :

Monsieur le Professeur René-Marc Flipo

Madame le Docteur Valérie Canva-Delcambre

Monsieur le Docteur Vincent Morel

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Julien Paccou

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CNIL	Commision nationale de l'informatique et des libertés
CST	Coefficient de saturation de la transferrine
DIM	Département d'Information Médicale
DMO	Densité minérale osseuse
ESF	Extrémité supérieure du fémur
ET	Ecart-type
EVA	Echelle visuelle analogique
HAMP	Hepcidin antimicrobial peptide
HFE	High Fe
HJV	Hemojuveline
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MCP	Métacarpo-phalangien
OR	Odd-ratio
PPCD	Pyrophosphate de calcium dihydraté
PTG	Prothèse totale de genou
PTH	Prothèse totale de hanche
Q1	1er quartile
Q3	3ème quartile
TfR2	Transferrin Receptor 2
WT	Wild Type

Table des matières

Résumé	13
Introduction	13
Matériels et méthodes	19
I. Population étudiée	19
A. Patients	19
B. Critères d'inclusion	20
II. Données recueillies	20
A. Caractéristiques des patients	20
B. Sur le plan articulaire	21
1. Symptômes articulaires à l'examen clinique	21
2. Caractéristiques radiographiques	21
3. Facteurs associés à l'atteinte articulaire	23
C. Sur le plan osseux	24
1. Facteurs de risque d'ostéoporose	24
2. Densitométrie osseuse	25
3. Facteurs associés à une atteinte osseuse	25
III. Analyses statistiques	26
Résultats	27
I. Participants	27
II. Caractéristiques des patients	28
A. Caractéristiques démographiques	28
B. Caractéristiques spécifiques de l'hémochromatose	29
III. Sur le plan articulaire	32
A. Symptômes articulaires rapportés et retrouvés à l'examen clinique	32
B. Caractéristiques radiographiques	32
C. Prothèses	34
D. Facteurs associés à une atteinte articulaire	35
1. Facteurs associés à un rhumatisme hémochromatosique	35

2. Facteurs associés à une chondrocalcinose	36
IV. Sur le plan osseux	37
A. Facteurs de risques d'ostéoporose	37
B. Densitométrie osseuse	37
C. Données fracturaires	38
D. Impact thérapeutique	39
E. Facteurs associés à une atteinte osseuse	40
Discussion	42
Conclusion	47

RÉSUMÉ

Contexte : Le dépistage et la prise en charge des différentes atteintes ostéoarticulaires de l'hémochromatose héréditaire restent mal codifiés par les différentes conférences de consensus. Il existe un manque de données concernant les atteintes osseuses et articulaires, au cours de la maladie, tout particulièrement au sujet de la prévalence des fractures et des facteurs associés avec ces différentes atteintes.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale observationnelle et monocentrique, réalisée au CHRU de Lille. Les patients présentant une hémochromatose de type 1, au stade 2 ou plus, vus dans le cadre de cette étude, ont bénéficié de manière systématique d'une densitométrie osseuse, d'une consultation rhumatologique et de radiographies standards.

Résultats : Cette étude a inclus 41 patients entre avril 2016 et mars 2017. On retrouvait des signes de rhumatisme hémochromatosique chez 20 patients (48,8%). Un taux de ferritinémie supérieure à 1000 ng/l au diagnostic était un facteur associé à la présence d'une arthropathie, l'odd ratio (OR) était calculé à 9,35 (IC95% [1,7-51,0], $p=0,0048$). Dix patients (24,4%) présentaient une ostéoporose densitométrique sur au moins l'un des trois sites osseux étudiés par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Trois patients (7,3%) présentaient un antécédent de fracture vertébrale (découvertes au cours de l'étude pour deux patients) et six patients (14,6%) présentaient un antécédent de fracture périphérique. Les patients présentant une ferritinémie initiale supérieure à 1000 ng/l, avaient un risque d'ostéoporose multiplié par quatre environ, avec un OR à 4,57 (IC95% [1,1-17,7], $p=0,04$).

Conclusion : Cette étude souligne la nécessité d'un dépistage des atteintes ostéoarticulaires chez les patients présentant une hémochromatose de type 1. Les patients qui pourraient tirer le plus de bénéfice de ce dépistage systématique au cours d'une consultation sont vraisemblablement ceux qui présentent un taux de ferritine supérieur à 1000 ng/l au diagnostic.

INTRODUCTION

L'hémochromatose est une maladie liée à une surcharge en fer dans les différents tissus de l'organisme. Cette accumulation va être responsable d'une toxicité sur les différents organes, par formation de dérivés réactifs de l'oxygène, occasionnant une augmentation de la peroxydation lipidique, et donc de dégâts sur les différentes cellules de l'organisme (1).

Le mécanisme le plus fréquent d'accumulation en fer est lié à un déficit en Hépécidine. Celui-ci va être responsable d'une surexpression de la ferroportine, une protéine transmembranaire responsable du transport du fer, et donc d'une sortie excessive du fer des macrophages et des cellules intestinales. Cette sortie en fer, va être responsable de l'augmentation de la concentration en fer non lié à la transferrine, qui va être capté par divers organes comme le foie, le pancréas et le cœur (2).

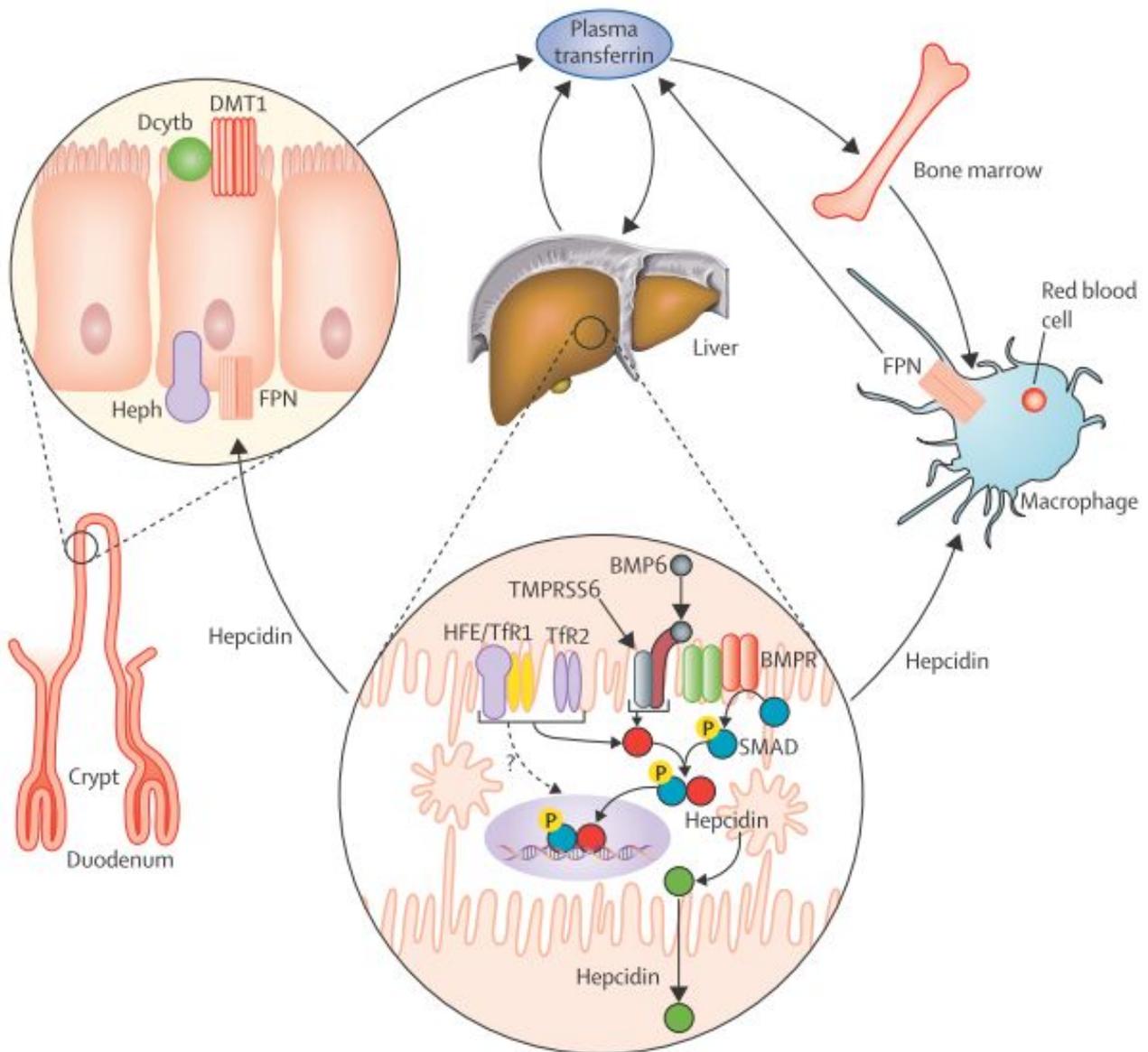


Figure 1 : Modèle du métabolisme du fer, d'après (3)

Le déficit en Hepcidine peut être dû à une mutation sur différents gènes : HFE (High Fe), TfR2 (Transferrin Receptor 2), HJV (Hemojuvelin), HAMP (Hepcidin antimicrobial peptide). (4)

L'hémochromatose héréditaire est ainsi classée en 4 sous-types selon les mutations (5) :

- Type 1 : Lié à la mutation du gène HFE
- Type 2 : Non lié à la mutation du gène HFE
- Type 3 : Par mutation du récepteur de la transferrine 2 (TfR2)
- Type 4 : Mutation du gène ferroportine-1

L'hémochromatose héréditaire est la maladie héréditaire la plus fréquente dans les populations européennes (6). Il s'agit le plus souvent de l'hémochromatose de type 1, liée à une mutation du gène HFE. Les allèles les plus fréquemment retrouvés chez les patients présentant une hémochromatose héréditaire d'expression clinique sont l'homozygotie C282Y (80,6%) et l'hétérozygotie composite C282Y/H63D (5,3%) (7).

La pénétrance de la maladie chez les patients présentant une homozygotie C282Y est incomplète. On retrouve une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) et de la ferritine chez environ 75% des hommes et 50% des femmes (8), alors que les manifestations cliniques sont retrouvées seulement chez 1 à 28% des individus.

Ces manifestations peuvent être responsables d'une altération de la qualité de vie, voire d'une augmentation de la morbi-mortalité, en cas d'atteinte cardiaque, hépatique ou endocrinienne (9). Il existe par ailleurs fréquemment des manifestations ostéoarticulaires au cours de la maladie (9).

Le traitement de référence de la surcharge en fer, dans le cadre de l'hémochromatose héréditaire, est la réalisation de saignées. Leur rythme est initialement hebdomadaire pour obtenir un taux de ferritine inférieur à 50 µg/l, puis est adapté secondairement en fonction du taux de ferritine et d'hémoglobine. Ce traitement a démontré une diminution de la morbi-mortalité de la maladie (10).

Depuis plusieurs années, le diagnostic d'hémochromatose héréditaire est posé de plus en plus précocement, permettant une réduction de la prévalence des complications de la maladie, notamment la cirrhose et le diabète (10). Par contre, nous ne disposons que peu de données concernant l'évolution de la prévalence des atteintes ostéoarticulaires.

Le dépistage et la prise en charge des différentes atteintes ostéoarticulaires de l'hémochromatose restent mal codifiés par les différentes conférences de consensus.

Ainsi, les recommandations européennes proposent de dépister tous les patients présentant une hémochromatose (7), alors que les recommandations françaises

proposent une consultation avec un rhumatologue en cas d'hémochromatose, à partir du stade 2, avec la présence d'au moins un facteur de risque d'ostéoporose (11).

Les premières manifestations articulaires ont été décrites par Schumacher en 1964 (12). Il s'agit d'une atteinte fréquente, puisqu'environ un patient sur deux présente des arthralgies au moment du diagnostic. Le tableau est néanmoins peu spécifique et précède le diagnostic d'environ 9 ans (13).

Cette atteinte articulaire est souvent responsable d'une altération de la qualité de vie (14) chez les patients présentant une hémochromatose, et peut être sévère avec la nécessité du recours plus fréquent à une arthroplastie. En effet, le recours à une prothèse articulaire est multiplié par 5,3 au genou et par 5,2 à la hanche (15).

Cliniquement, il s'agit d'un tableau polymorphe, avec tantôt des douleurs d'horaire mécanique, et tantôt des douleurs d'horaire inflammatoire pouvant mimer un rhumatisme inflammatoire et notamment à pyrophosphate de calcium.

Dans le rhumatisme hémochromatosique, la localisation de l'atteinte est atypique pour une arthrose primitive idiopathique, car il existe plus fréquemment une atteinte des mains, des poignets et des chevilles (15). Sur le plan radiographique, l'atteinte se caractérise par une atteinte préférentielle des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) avec des ostéophytes « en hameçon » ou « en crochet » des têtes métacarpiennes (16).

L'hémochromatose héréditaire se manifeste également par une atteinte osseuse. La prévalence de l'ostéoporose densitométrique avoisine les 25% dans certains travaux (17). Cette atteinte est favorisée par différents facteurs de risque tels que l'hypogonadisme et la cirrhose. Par ailleurs, il existe vraisemblablement un rôle direct de la toxicité du fer sur le tissu osseux (18)

Au-delà des aspects purement densitométriques, nous ne disposons que de peu de données récentes concernant les fractures chez les patients ayant une hémochromatose. Diamond et al (19), ont mis en avant une prévalence des fractures de 20%. Cette étude concernait cependant un faible effectif (21 patients) et est relativement ancienne (1989). L'étude de Richette et al (15), plus récente, retrouve une prévalence des fractures

vertébrales de 7,2%. Les données étaient néanmoins recueillies uniquement par le biais d'un questionnaire adressé aux patients. Il s'agissait donc de fractures autodéclarées.

Il existe un manque de données concernant les atteintes osseuses et articulaires, au cours de l'hémochromatose de type 1, tout particulièrement au sujet de la prévalence des fractures et des facteurs associés avec ces différentes atteintes. De même, il n'y a pas à notre connaissance d'étude clinique ayant évalué simultanément le retentissement articulaire et osseux de l'hémochromatose de type 1.

Afin d'obtenir des données récentes sur les atteintes ostéoarticulaires, nous avons conduit une étude, dont l'objectif a été d'analyser de manière concomitante chez les patients présentant une hémochromatose de type 1, la prévalence et les déterminants de 1) l'atteinte articulaire (rhumatisme hémochromatosique), et de 2) l'atteinte osseuse (ostéoporose densitométrique et/ou fracturaire).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population étudiée

A. Patients

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle et monocentrique, réalisée au CHRU de Lille sur une période de 12 mois (avril 2016 à mars 2017).

Elle s'inscrit dans le cadre d'une étude de soins habituels, en accord avec les recommandations de dépistage de la HAS (11). Un accord a été obtenu auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (n° DEC2015-130)

Afin de constituer la cohorte de patient à étudier, une liste de patients nous a été fournie par nos confrères hépato-gastro-entérologues du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Le nom des patients a été récupéré par l'intermédiaire du Département d'Information Médicale (DIM), qui a sélectionné les patients, répondant au codage hémochromatose génétique (E83.1), et qui avaient consulté dans le service d'hépato-gastro-entérologie entre le 1er janvier 2010 et le 1er septembre 2015.

Le fichier contenait 300 noms de patients. Les dossiers informatiques médicaux ont été consultés pour sélectionner les patients répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion.

Un courrier d'information a été envoyé aux 159 patients sélectionnés, les informant des atteintes osseuses et articulaires pouvant exister dans le cadre de l'hémochromatose. Il leur était proposé de prendre contact auprès du service de rhumatologie, afin d'organiser un dépistage des atteintes ostéoarticulaires de l'hémochromatose, dans le cadre de cette étude.

Par ailleurs, nous avons informé, par le biais d'un document écrit, les médecins du service d'hépato-gastro-entérologie du CHRU de Lille, du déroulement et des modalités de l'étude. Ceux-ci étaient sollicités pour l'inclusion des nouveaux patients.

B. Critères d'inclusion

Parmi ces patients, nos critères d'inclusion étaient les suivants :

1. diagnostic d'hémochromatose de type 1, établi par un hépato-gastro-entérologue.
2. mutation du gène HFE : homozygotie C282Y, hétérozygotie composite C282Y/H63D, homozygotie H63D, ou hétérozygotie C282Y.
3. hémochromatose de stade 2 ou plus : taux de ferritine \geq à 200 ng/l chez la femme, ou \geq à 300 ng/l chez l'homme. Ce seuil a été choisi en accord avec les recommandations de dépistage de la HAS (11), préconisant la réalisation d'une consultation auprès d'un rhumatologue pour les patients présentant une hémochromatose héréditaire à un stade 2 ou plus.

II. Données recueillies

Les patients vus dans le cadre de cette étude, ont bénéficié de manière systématique d'une densitométrie osseuse, d'une consultation rhumatologique et de radiographies standards.

A. Caractéristiques des patients

Nous avons recueilli au cours de l'interrogatoire des patients et lors de la lecture intégrale du dossier médical informatisé les données suivantes :

- caractéristiques cliniques et démographiques : âge lors de la consultation, sexe,
- données concernant l'hémochromatose : âge au diagnostic, allèles du gène HFE, taux de ferritine au diagnostic (ng/l), coefficient de saturation de la transferrine (CST) au diagnostic (%), taux de ferritine le plus récent (ng/l), CST le plus récent (%), concentration en fer hépatique au diagnostic déterminée par IRM ($\mu\text{mol/l}$), symptômes révélant la maladie, stade de la maladie (2 à 4), l'existence d'une "atteinte viscérale" : cirrhose, cardiomyopathie ou diabète de type 2.

B. Sur le plan articulaire

1. Symptômes articulaires à l'examen clinique

Les patients étaient examinés par un rhumatologue du CHRU de Lille (CDN et/ou JP). Il était recueilli les données suivantes à l'examen clinique :

- l'existence d'arthralgies périphériques autodéclarées, l'intensité des douleurs évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA),
- l'existence d'antécédent d'arthrite à pyrophosphate de calcium dihydraté (PPCD)
- la présence d'anomalies à l'examen clinique des articulations périphériques : l'existence de synovite, de nodosités osseuses des articulations MCP, l'existence de réveil nocturne, la présence éventuelle d'un dérouillage matinal et la durée du dérouillage,
- limitations des amplitudes articulaires (20): articulations MCP ($< 70^\circ$), flexion poignet ($< 40^\circ$), extension poignet ($< 50^\circ$), flexion coude ($< 120^\circ$), flexion coude ($> -10^\circ$), et rotation interne des hanches ($< 20^\circ$),
- le nombre de prothèse articulaire des hanches et des genoux.

2. Caractéristiques radiographiques

Nous avons réalisé de manière systématique des radiographies des mains de face, des poignets de face, des genoux de face et de profil, des chevilles de face et de profil. Nous avons réalisé des radiographies du rachis dorsolombaire uniquement en cas de rachialgies et/ou de perte de hauteur ≥ 4 cm par rapport à la taille historique, et des radiographies complémentaires des articulations éventuellement douloureuses.

Nous avons recherché les signes d'atteintes radiographiques en faveur d'un rhumatisme hémochromatosique au niveau des articulations MCP, poignets, genoux et chevilles : pincements, érosions ou géodes sur le versant proximal, érosions ou géodes sur le versant distal, ostéophytes sur le versant proximal, ostéophytes sur le versant distal, ou chondrocalcinose articulaire (21).

De plus, les articulations MCP des 2e, 3e, 4e et 5e rayons et les poignets étaient évalués sur le plan radiographique, la sévérité de l'atteinte était cotée selon un score validé et

publié par Dallos et al. (21) (Figure 2). Afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte articulaire, un grade de gravité des MCP2/MCP3 était calculé en additionnant les grades des articulations MCP des 2e, 3e, rayons des 2 mains, il pouvait ainsi varier de 0 à 12. L'interprétation radiographique a été réalisée par un rhumatologue (CDN).

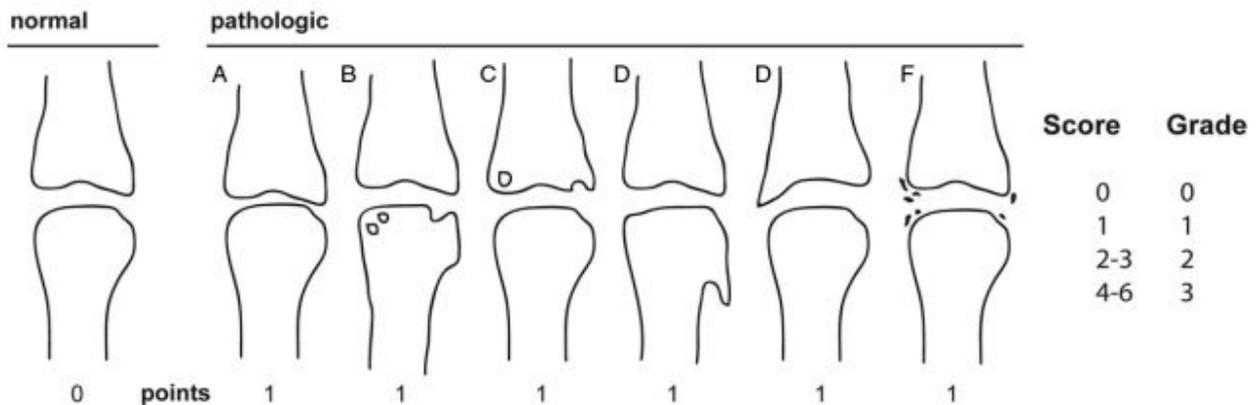


Figure 2 : Score radiographique pour l'évaluation de la sévérité du rhumatisme hémochromatosique, établi par Dallos et al (21).

Un point est attribué à chaque fois qu'il existe une des anomalies radiographiques suivantes : (A) pincement articulaire, (B et C) érosion ou géode, (D et E) ostéophyte, et (F) chondrocalcinose. Concernant les érosions, les géodes et les ostéophytes, un point est accordé en cas d'atteinte sur le versant proximal de l'articulation, et un autre point en cas d'atteinte sur le versant distal. La sévérité de l'atteinte articulaire est estimée par la somme des points obtenus. Le grade 0 correspond à 0 point, le grade 1 à 1 point, le grade 2 à 2-3 points et le grade 3 à 3-6 points.



Figure 3 : Radiographie des mains gauche et droite de face.

Pincements des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième et troisième rayons, avec ostéophytes “en hameçon”, s’intégrant dans le cadre d’un rhumatisme hémochromatosique. Calcification du ligament triangulaire du carpe visible au niveau de la main droite en rapport avec une chondrocalcinose.

Le grade de gravité des MCP2/MCP3 est calculé à 9 pour ce patient.

3. Facteurs associés à l’atteinte articulaire

L’un des objectifs de notre étude a été d’évaluer les facteurs associés à la présence d’un rhumatisme hémochromatosique.

Comme dans l’étude de Sahinbegovic et al (13), nous avons considéré que les patients présentaient un rhumatisme hémochromatosique en cas d’atteinte radiographique d’une des articulations MCP des 2e, 3e, 4e ou 5e rayon, définie par l’existence soit d’un pincement articulaire, soit d’une érosion sur le versant proximal ou distal, soit d’un

ostéophyte sur le versant proximal ou distal.

Les facteurs évalués étaient les suivants :

- l'âge lors de la consultation,
- la durée d'évolution de la maladie avant la consultation,
- le sexe,
- l'IMC,
- l'homozygotie C282Y,
- une ferritinémie \geq à 1000 ng/l au diagnostic,
- la ferritinémie au diagnostic,
- la concentration en fer hépatique évaluée par IRM au diagnostic.

Afin d'étudier l'association entre la sévérité de la surcharge martiale et la sévérité de l'atteinte articulaire, nous avons également recherché une corrélation entre le grade de gravité des MCP2/MCP3, avec la ferritinémie au diagnostic et la concentration de fer objectivé par IRM hépatique.

C. Sur le plan osseux

1. Facteurs de risque d'ostéoporose

Nous avons recueilli les différents facteurs de risque d'ostéoporose, par l'interrogatoire des patients, l'examen clinique et par la consultation du dossier médical informatisé :

- indice de masse corporelle (IMC),
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) chez un parent du 1^{er} degré,
- antécédent personnel de fracture de faible cinétique,
- antécédent d'éthylisme chronique, et consommation excessive d'alcool (définie par une consommation supérieure au seuil de consommation responsable décrit par l'OMS, soit 2 unités par jour chez la femme ou 3 unités par jour chez l'homme),
- tabagisme (jamais/sevré/actif),
- ménopause précoce (< 40 ans),
- l'existence d'une insuffisance gonadique, diagnostiquée par un endocrinologue

- antécédent d'hyperparathyroïdie primaire,
- antécédent d'hyperthyroïdie,
- antécédent de corticothérapie au long cours.

Nous avons également recueilli par l'interrogatoire la prise d'un traitement anti-ostéoporotique préalable ou concomitamment à l'étude (bisphosphonate, denosumab ou teriparatide)

L'antécédent personnel de fracture survenue sur un traumatisme de faible cinétique était recueilli par l'interrogatoire du patient, l'examen du dossier médical informatisé, et par la recherche de fracture(s) vertébrale(s) sur les radiographies du rachis dorsolombaire effectuées en cas de rachialgies ou de perte de ≥ 4 cm de hauteur par rapport à la taille historique.

2. Densitométrie osseuse

Nous avons réalisé de manière systématique une densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique aux rayons X à la hanche non dominante (hanche totale et col fémoral), et au rachis lombaire (L1-L4), sur une machine HOLOGIC Discovery A.

Les valeurs brutes (en g/cm²), les T-Scores et les Z-Scores ont été recueillis sur les différents sites de mesures.

3. Facteurs associés à une atteinte osseuse

L'un des objectifs de notre étude était de rechercher les facteurs associés à une ostéoporose.

Nous avons considéré que les patients présentaient une ostéoporose en cas de T-Score à au moins l'un des trois sites \leq à -2,5, et/ou en cas d'antécédent de fracture liée à un traumatisme de faible énergie, et/ou en cas de traitement préalable (ou concomitant) par un traitement anti-ostéoporotique.

Nous avons recherché s'il existait une association entre la présence d'une ostéoporose avec les facteurs suivants :

- l'âge lors de la consultation,
- la durée d'évolution de la maladie avant la consultation,

- le sexe,
- l'IMC,
- l'homozygotie C282Y,
- une ferritinémie \geq à 1000 ng/l au diagnostic,
- la ferritine au diagnostic,
- la concentration en fer hépatique évaluée par IRM au diagnostic.
- la présence d'un rhumatisme hémochromatosique

Afin d'étudier l'association entre la sévérité de la surcharge martiale et la sévérité de l'atteinte osseuse, nous avons recherché une corrélation entre le T-Score aux 3 sites, avec la ferritinémie au diagnostic et la concentration de fer objectivé par IRM hépatique.

III. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne et écart-type (ET) ou en médiane et 1er quartile (Q1) et 3ème quartile (Q3).

La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test Shapiro-Wilk.

Les comparaisons des groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs nominaux, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Les comparaisons ajustées ont été effectuées par régression logistique.

La recherche d'une corrélation entre 2 variables quantitatives a été réalisée par établissement d'un coefficient de Spearman.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

I. Participants

Trois cents noms de patients étaient présents sur la liste fournie par nos confrères hépato-gastro-entérologues. L'analyse de la liste permettait d'exclure cinq noms redondants.

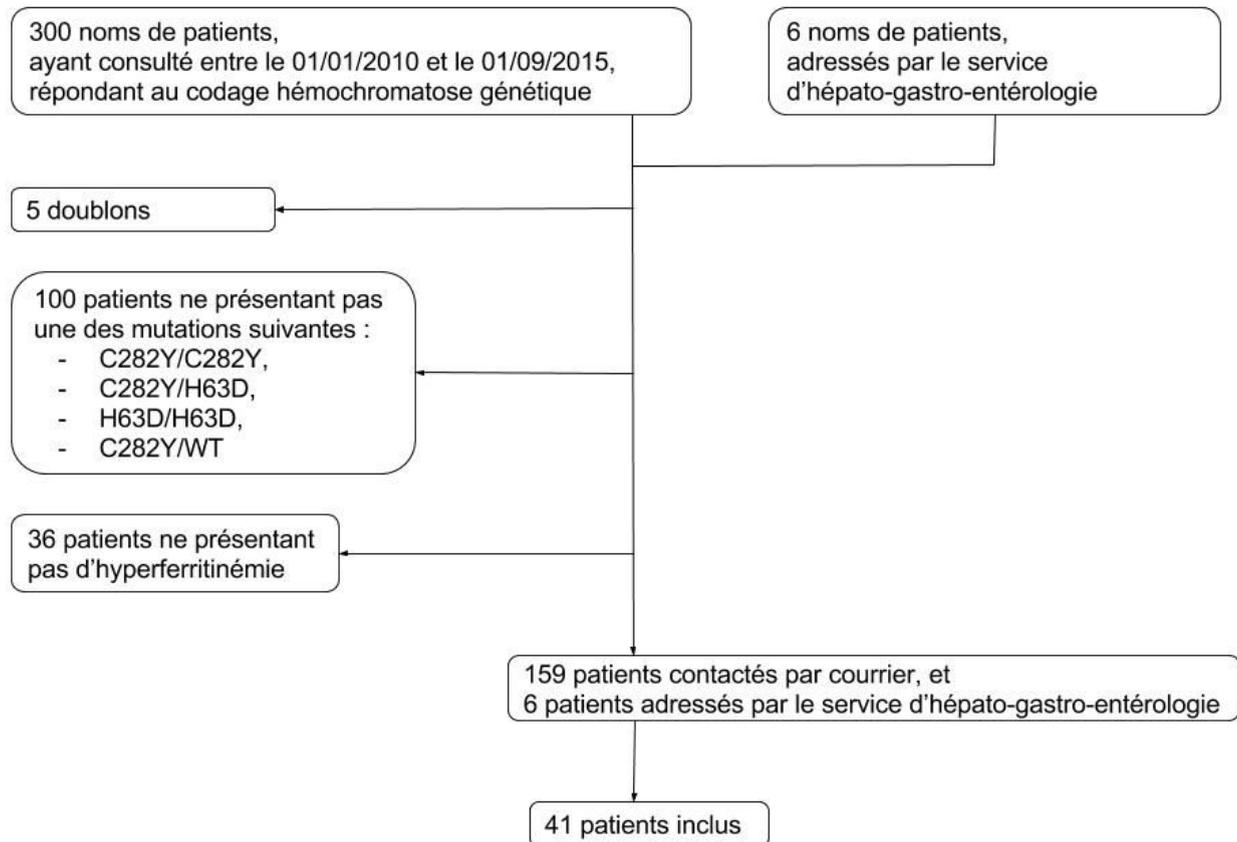
Les dossiers médicaux informatisés des 295 patients restants étaient analysés. Cent trente-six patients ont été exclus, car ne répondant pas aux critères d'inclusions : 100 patients ne présentaient pas une mutation du gène HFE parmi l'homozygotie C282Y, l'hétérozygotie composite C282Y/H63D, l'homozygotie H63D, et l'hétérozygotie C282Y ; 36 patients ne présentaient pas d'hyperferritinémie \geq à 200 ng/l chez la femme, ou \geq à 300 ng/l chez l'homme.

Un courrier a été envoyé aux 159 patients identifiés, 38 ont contacté le service de rhumatologie pour l'inclusion dans l'étude mais seuls 35 d'entre eux se sont présentés le jour de la consultation.

Par ailleurs, six patients, ne faisant pas partie de la liste des 300 noms de patients, nous ont été adressés directement par nos confrères hépato-gastro-entérologues. Ces six patients répondaient aux critères d'inclusion et de non inclusion.

Au total, cette étude a inclus 41 patients entre avril 2016 et mars 2017.

Figure 4 : Diagramme de flux



II. Caractéristiques des patients

A. Caractéristiques démographiques

L'âge moyen des patients était de 61,6 ($\pm 11,1$) ans. Il y avait 26 hommes (63,4%), dont 21 de plus de 50 ans, et 15 femmes (36,6%), dont 13 étaient ménopausées. L'IMC moyen était de 27,4 ($\pm 5,5$) kg/m² (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques

Effectif	41
Âge (année), moyenne \pm ET	61,6 \pm 11,1
Âge (année), médiane [Q1-Q3]	56 [49-62]
Homme/Femme, n (%)	26 (63,4)/15 (36,6)
Taille (cm), moyenne \pm ET	167,8 \pm 8,0
Poids (kg), moyenne \pm ET	76,9 \pm 16,8
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	27,4 \pm 5,5
IMC (kg/m ²), médiane [Q1-Q3]	27 [24-30]
Consommation excessive d'alcool, n (%)	5 (12,2)
Tabagisme	
non-fumeur, n (%)	25 (61,0)
tabagisme sévère, n (%)	14 (34,1)
tabagisme actif, n (%)	2 (4,9)

B. Caractéristiques spécifiques de l'hémochromatose

L'âge moyen au diagnostic était de 54,5 (\pm 11,2) ans, soit une durée moyenne d'évolution de la maladie de 7,1 (\pm 5,8) ans (Tableau 2).

Le polymorphisme le plus fréquemment à l'origine de l'hémochromatose était l'homozygotie C282Y/C282Y, chez 20 patients (48,8%).

Le diagnostic était de découverte fortuite chez 14 patients (34,2%). Le diagnostic s'intégrait dans le cadre d'un dépistage familial chez dix patients (24,4%) et était évoqué devant des symptômes chez 17 patients (41,4%). Chez 11 de ces 17 patients (26,8%), le diagnostic était évoqué devant une asthénie pour six patients (14,6%), un diabète pour trois patients (7,3%) et une cytolysé hépatique pour deux patients (4,9%). Chez six patients (14,6%), le diagnostic était évoqué devant des symptômes rhumatologiques : un

cas devant une arthrose talo-crurale (figure 5), un cas devant une chondrocalcinose articulaire, trois devant des arthralgies périphériques, et un cas devant une ostéoporose masculine fracturaire.

Le taux de ferritine moyen au diagnostic était de 1067,1 (\pm 1094,7) ng/l. Treize patients (31,7%) présentaient un taux de ferritine supérieur à 1000 ng/l au diagnostic

Les caractéristiques spécifiques de l'hémochromatose sont résumées dans le tableau 2.



Figure 5 : Radiographie de cheville droite de face et de profil.
Pincement talo-crural avec ostéocondensation de l'interligne et ostéophytose antérieure.

Tableau 2 : Caractéristiques spécifiques de l'hémochromatose

Âge au diagnostic (année), moyenne (ET)	54,5 ±11,2
Âge au diagnostic (année), médiane [Q1-Q3]	56 [49-62]
Durée d'évolution (année), moyenne (ET)	7,1 ±5,8
Durée d'évolution (année), médiane [Q1-Q3]	6,4 [3,1-9,5]
Mutation	
Homozygotie C282Y/C282Y, n (%)	20 (48,8)
Hétérozygotie C282Y/H63D, n (%)	10 (24,4)
Homozygotie H63D/H63D, n (%)	8 (19,5)
Hétérozygotie C282Y/WT, n (%)	3 (7,3)
Ferritine au diagnostic (µg/l), moyenne (ET)*	1067,1 ±1094,7
Ferritine au diagnostic (µg/l), médiane [Q1-Q3]	700 [421-1104]
Ferritine > 1000 ng/l, n (%)*	13 (31,71)
Fer hépatique initial (µmol/l), moyenne (ET)**	184,4 ±161,2
Fer hépatique initial (µmol/l), médiane [Q1-Q3]	150 [86-230]
Atteinte d'organe liée à l'hémochromatose	
Cirrhose, n (%)	4 (9,8)
Diabète de type 2, n (%)	7 (17,1)
Hypogonadisme, n (%)	1 (2,4)
Cardiomyopathie, n (%)	1 (2,4)
Circonstance de diagnostic	
Découverte fortuite, n (%)	14 (34,2)
Dépistage familial, n (%)	10 (24,4)
Symptomatologie non rhumatologique, n (%)	11 (26,8)
Symptomatologie rhumatologique, n (%)	6 (14,6)

* données manquantes pour une patiente

** données manquantes pour 10 patients

III. Sur le plan articulaire

A. Symptômes articulaires rapportés et retrouvés à l'examen clinique

Vingt-six patients rapportaient des arthralgies à l'interrogatoire (63,4%). A l'examen clinique, on notait des nodosités des articulations MCP chez huit patients (19,5%), et une limitation de la flexion d'une des articulations MCP ($< 70^\circ$) chez six patients (14,6%). On retrouvait une limitation des amplitudes articulaires des poignets (flexion $< 40^\circ$ ou extension $< 50^\circ$) chez quatre patients (9,8%), de l'extension de coude chez un patient (2,4%), de la flexion de cheville chez un patient (2,4%) et de la rotation interne hanche chez un patient (2,4%). Chez les patients présentant des arthralgies, le score moyen de l'EVA douleur était de 4,2 ($\pm 1,8$) (Tableau 3).

B. Caractéristiques radiographiques

Sur les radiographies effectuées, on notait des signes de chondrocalcinose articulaire chez 17 patients (41,5%). Un seul patient rapportait un antécédent d'arthrite à pyrophosphate de calcium dihydraté.

On retrouvait des signes d'arthropathies (pincement, érosion, géode, ostéophyte ou chondrocalcinose articulaire) des articulations MCP (rhumatisme hémochromatosique) chez 20 patients (48,8%). Le grade de gravité des MCP2/MCP3 moyen était de 2,9 ($\pm 3,9$). (Tableau 3)

Les anomalies radiographiques mises en évidence sont résumées dans la figure 6. Les anomalies radiographiques étaient retrouvées de manière symétrique, et atteignaient préférentiellement les articulations MCP des 2e et 3e rayons. L'atteinte des chevilles était rare (3 patients), et semblait être associée à une atteinte articulaire plus sévère : grade de gravité des MCP2/MCP3 à 11 ($\pm 1,7$).

	Effectif, n	EVA douleur, moyenne \pm ET	Arthropathie MCP, n (%)	Grade de gravité des MCP2/MCP3, moyenne \pm ET
Tous les patients	41	2,6 \pm 2,5	20 (48,8)	2,9 \pm 3,9
Patients présentant des arthralgies	26	4,2 \pm 1,8	15 (57,7)	3,3 \pm 4,2
Patients présentant une arthropathie	20	2,9 \pm 2,5	20 (100)	5,5 \pm 3,7
Patients présentant une atteinte des chevilles	3	4,8 \pm 1,6	3 (100)	11 \pm 1,7
Patients présentant une limitation des amplitudes d'une des articulations MCP	6	3,6 \pm 2,9	6 (100)	9,5 \pm 2
Patients porteurs d'au moins une prothèse articulaire	6	4,8 \pm 1,5	6 (100)	6,5 \pm 2,8

Tableau 3 : Prévalence et sévérité de l'atteinte articulaire au cours de l'hémochromatose

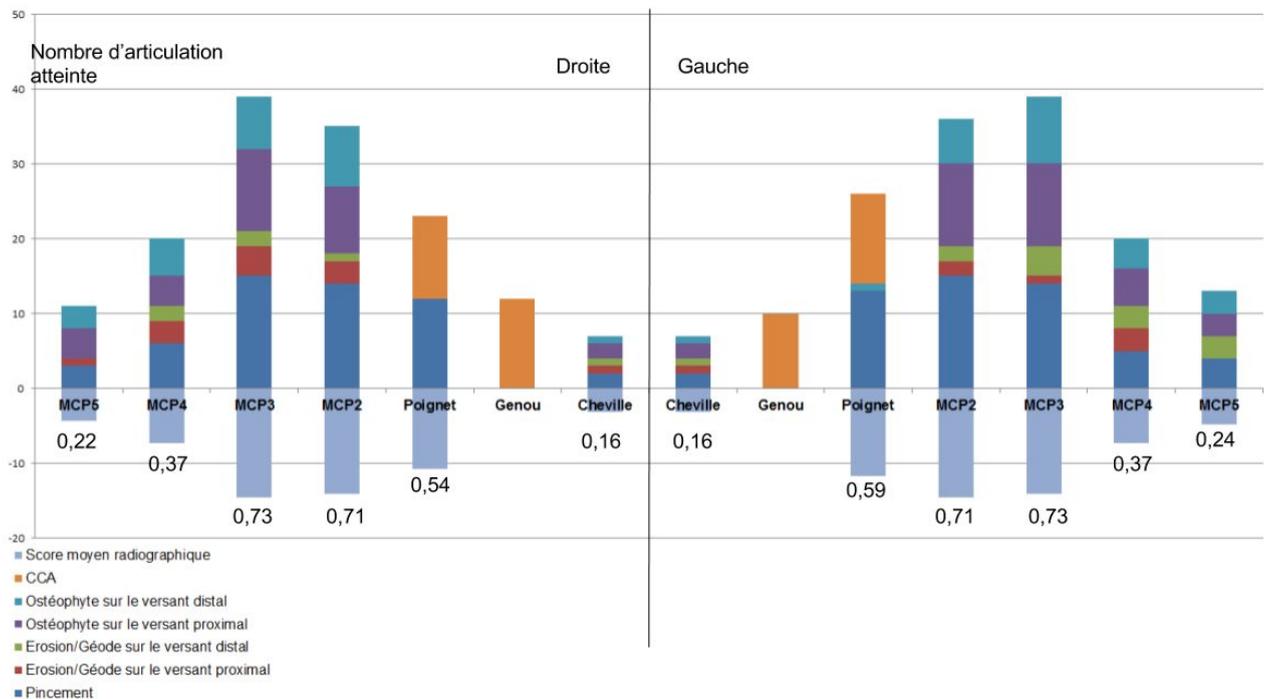


Figure 6 : Distribution des anomalies radiographiques au cours de l'hémochromatose de type 1

Le nombre de patient présentant des anomalies radiographiques par type d'atteinte et par articulation atteinte, est représenté sur cette figure. Le score moyen radiographique par articulation est affiché.

C. Prothèses

Six patients (14,63%) étaient porteurs d'au moins une prothèse articulaire. La répartition des prothèses est résumée (Figure 7).

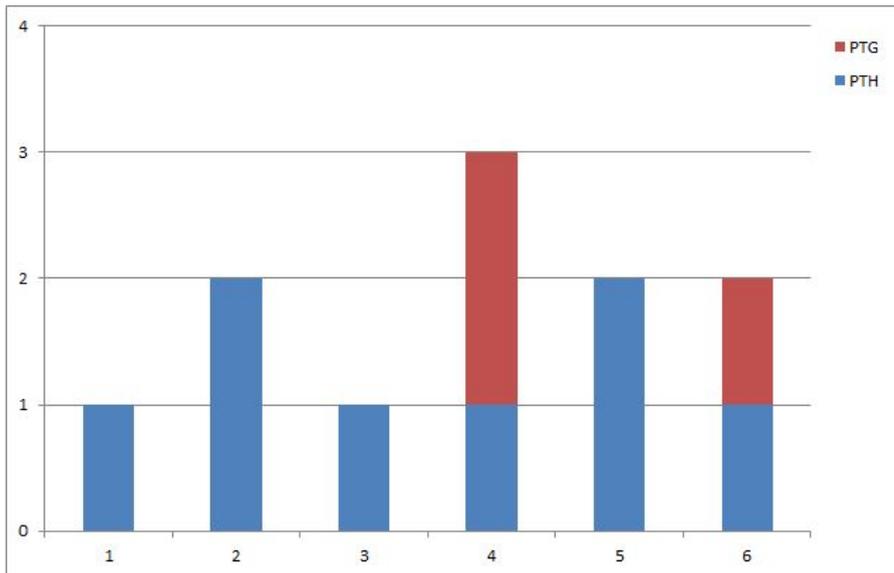


Figure 7 : Répartition des prothèses articulaires chez les 6 patients porteurs d'au moins une prothèse articulaire

Parmi les six patients portant au moins une prothèse articulaire, l'âge moyen était de 65,8 ($\pm 4,0$) ans. Trois patients présentaient une ferritinémie supérieure à 1000 ng/l au moment du diagnostic. L'IMC moyen était de 34 ($\pm 5,40$) kg/m².

Les facteurs associés avec la présence d'au moins une prothèse sont indiqués dans le tableau 4. Nous n'avons pas réalisé d'analyse statistique de comparaison entre les groupes, en raison du faible nombre de patient porteurs de prothèse articulaire.

Tableau 4 : Comparaison entre les patients présentant une prothèse articulaire et ceux qui ne présente pas de prothèse articulaire

	Patients non porteurs de prothèse, n=35	Patients porteurs de prothèse, n=6
Âge lors de la consultation, médiane [Q1-Q3]	63 [55,5-69]	66,5 [64,5-68,5]
Durée d'évolution de la maladie, médiane [Q1-Q3]	6,3 [2,65-9,35]	9 [5,9-10,4]
Sexe masculin, n (%)	22 (62,9)	4 (66,7)
IMC, médiane [Q1-Q3]	27 [23-28]	36 [32,8-37,8]
homozygotie C282Y, n (%)	15 (42,9)	5 (83,3)
Ferritinémie initiale >1000, n (%)*	10 (28,6)	2 (33)
Ferritinémie, médiane [Q1-Q3]*	682 [410,8-1023-8]	1003,5 [742-1532]
Concentration en fer hépatique, médiane [Q1-Q3]**	150 [87-200]	225 [149,3-1532]
CCA, n (%)	13 (37,1)	4 (66,7)
Arthropathie au niveau des MCP, n (%)	14 (40)	6 (100)
Grade de gravité des MCP2/MCP3, médiane [Q1-Q3]	0 [0-3]	8 [5-8]
Ostéoporose, n (%)	13 (37,1)	3 (50)

* données manquantes pour une patiente

** données manquantes pour 10 patients

D. Facteurs associés à une atteinte articulaire

1. Facteurs associés à un rhumatisme hémochromatosique

Les facteurs associés à la présence d'une arthropathie des MCP sur les radiographies étaient analysés (Tableau 5).

On notait une association avec l'IMC (OR = 1,32, IC95% [1,1-1,6], le risque de rhumatisme hémochromatosique est multiplié par 1,32 à chaque point d'IMC en kg/m²) et le taux de ferritine au diagnostic. Un taux de ferritinémie supérieure à 1000 ng/l au diagnostic était un facteur associé à la présence d'une arthropathie (OR=9,35, IC95% [1,7-51,0], p=0,0048).

L'homozygotie C282Y était également associée à la présence d'une arthropathie (OR=4,67, IC95% [1,2-17,4], p=0,02). Parmi les patients présentant une arthropathie

radiographique, 14 patients étaient porteur d'une homozygotie C282Y, 4 d'une hétérozygotie composite C282Y/H63D et 3 d'une homozygotie H63D.

Dans cette étude, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la concentration IRM de fer hépatique au diagnostic et la présence d'une arthropathie.

On notait une corrélation statistiquement significative entre le grade de gravité des MCP2/MCP3 avec le taux de ferritine au diagnostic. Le coefficient de Spearman était calculé à 0,48 (p=0,002).

Tableau 5 : Facteurs associés à une arthropathie

	Sans arthropathie	Présence d'une arthropathie	OR	IC95%	p
Âge lors de la consultation, médiane [Q1-Q3]	57 [54-68]	66,0 [64-68,5]	1,02	1,0-1,1	p=0,21
Durée d'évolution, médiane [Q1-Q3]	6,3 [3,1-9]	7,1 [6,8-10,6]	1,22	0,6-2,5	p=0,60
Sexe masculin, n (%)	10 (47,6)	15 (75)	3,2	0,8-12,1	p=0,08
IMC, médiane [Q1-Q3]	25 [20-27]	28 [27-35]	1,32	1,1-1,6	p=0,0007
homozygotie C282Y, n (%)	9 (42,9)	13 (65)	4,67	1,2-17,4	p=0,02
Ferritinémie initiale >1000 ng/l, n (%)*	2 (9,5)	11 (55)	9,35	1,7-51,0	p=0,005
Concentration en fer hépatique, médiane [Q1-Q3]**	150 [86-160]	165,0 [142,5-345,0]			p=0,13

* données manquantes pour une patiente

** données manquantes pour 10 patients

2. Facteurs associés à une chondrocalcinose

On retrouvait dans notre étude 17 patients (45,5%) présentant une chondrocalcinose articulaire. Les facteurs associés à la présence d'une chondrocalcinose sur les radiographies étaient analysés.

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative avec le taux de ferritine au diagnostic, une ferritinémie supérieure à 1000 ng/l au diagnostic, ou à la concentration en fer hépatique. Il n'y avait également pas d'association statistiquement significative avec la présence d'une arthropathie ou d'une ostéoporose.

IV. Sur le plan osseux

A. Facteurs de risques d'ostéoporose

Sept patients (17,1%) présentaient un antécédent de fracture de l'ESF chez un parent du 1er degré, et neuf patients (22,0%) présentaient un antécédent personnel de fracture survenue pour un traumatisme de faible cinétique.

Trois patients (7,3%) présentaient un antécédent de fracture vertébrale (découvertes au cours de l'étude pour deux patients) et six patients (14,6%) présentaient un antécédent de fracture périphérique (les localisations des fractures sont résumées sur la figure 8).

Neuf patients (22,0%) présentaient un antécédent d'éthylisme chronique, et cinq de ces neuf patients (12,2%) présentaient toujours une consommation excessive. Il existait un tabagisme sevré chez 14 patients (34,2%) et un tabagisme actif chez deux patients (4,9%). On notait un antécédent d'hyperthyroïdie chez un patient, d'insuffisance gonadique chez un patient, et de corticothérapie au long cours chez deux patients.

Quatre patients avaient été traités préalablement, par bisphosphonate injectable (acide zolédronique). Chez une patiente, un relai par denosumab avait été initié un an avant la consultation.

Chez trois de ces patients, on retrouvait un antécédent de fracture périphérique survenue à la suite d'un traumatisme de faible cinétique (il s'agissait d'une fracture de poignet chez deux patients, et d'une fracture du cotyle chez un patient).

B. Densitométrie osseuse

Dix patients (24,4%) présentaient une ostéoporose densitométrique sur au moins l'un des trois sites osseux étudiés par absorptiométrie biphotonique à rayons X.

Parmi les femmes non ménopausées (2 patientes) et les hommes de moins de 40 ans (2 patients), aucun ne présentait un Z-Score \leq à -2 à l'un des trois sites de mesure ou de fracture.

Les données sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Données densitométriques

Au rachis lombaire	
DMO rachis, moyenne \pm ET	1,1 \pm 0,2
T-Score rachis, moyenne \pm ET	-0,1 \pm 1,6
T-Score rachis, médiane [Q1-Q3]	0,3 [-1,10-1,15]
Z-Score rachis, moyenne \pm ET	0,6 \pm 1,8
Au col fémoral	
DMO col, moyenne \pm ET	0,8 \pm 0,1
T-Score col, moyenne \pm ET	-1,6 \pm 1,3
T-Score col, médiane [Q1-Q3]	-1,60 [-2,40--0,70]
Z-Score col, moyenne \pm ET	-0,1 \pm 1,3
A la hanche totale	
DMO hanche totale, moyenne \pm ET	0,9 \pm 0,2
T-Score hanche totale, moyenne \pm ET	-0,8 \pm 1,3
T-Score hanche totale, médiane [Q1-Q3]	-0,75 [-1,60-0,00]
Z-Score hanche totale, moyenne \pm ET	0,1 \pm 1,3
Ostéoporose densitométrique, n (%)	10 (24,4)
Ostéopénie densitométrique, n (%)	17 (41,5)

C. Données fracturaires

Nous avons réalisé des radiographies du rachis dorsolombaire chez 12 patients en raison d'une perte de hauteur \geq de 4cm par rapport à la taille historique.

Nous avons posé le diagnostic de fracture vertébrale chez deux patientes : chez l'une, le diagnostic a été évoqué devant un aspect de fracture de L1 sur l'image obtenue par

morphométrie vertébrale ; chez l'autre, le diagnostic a été retenu sur les radiographies de rachis.

Neufs patients (22,0%) présentait un antécédent fracturaire : trois patients (7,3%) ont présenté une fracture vertébrale (diagnostic retenu au décours de la consultation pour deux patients), et six (14,6%) une fracture périphérique. Les différentes localisations fracturaires sont résumées dans la figure 8.

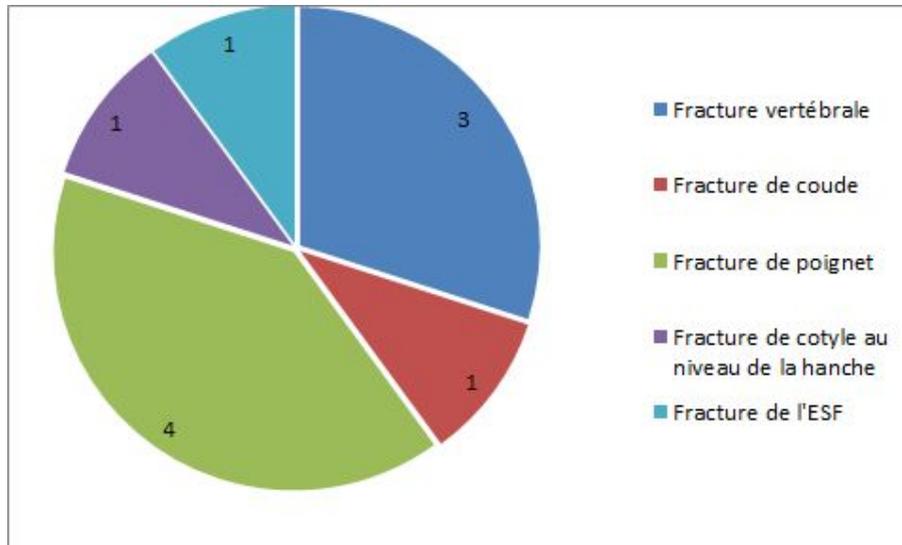


Figure 8 : Répartition des fractures survenues pour un traumatisme de faible cinétique. Neufs patients présentait un antécédent fracturaire : trois patients ont présenté une fracture vertébrale (diagnostic retenu au décours de la consultation pour deux patients), et six une fracture périphérique. Un patient présentait un antécédent de fracture au niveau du poignet et au niveau de l'ESF.

D. Impact thérapeutique

Parmi les patients n'ayant jamais été traité par un traitement anti-ostéoporotique, nous avons initié un traitement par bisphosphonate chez six patients (14,6%) évalués au cours de cette étude. L'indication retenue pour deux patientes, était la découverte d'une fracture vertébrale. Chez les quatre autres patients, le traitement a été initié devant la découverte d'une ostéoporose densitométrique.

E. Facteurs associés à une atteinte osseuse

Selon les critères décrits plus haut (T-Score à au moins l'un des trois sites \leq à -2,5, et/ou en cas d'antécédent de fracture liée à un traumatisme de faible énergie, et/ou en cas de traitement préalable/concomitant par un traitement anti-ostéoporotique), 16 patients présentaient une ostéoporose (39,0%) :

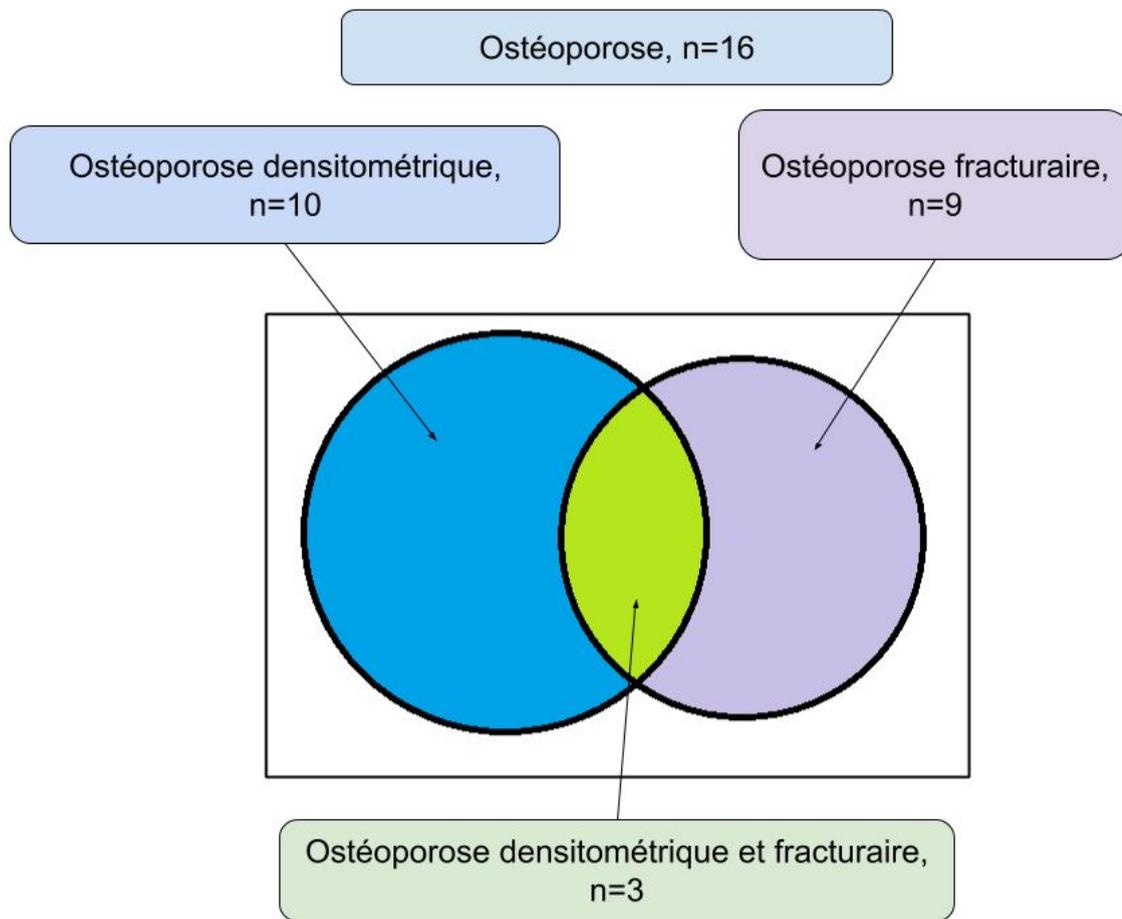


Figure 9 : Atteinte osseuse au cours de l'hémochromatose
Parmi les 16 patients ostéoporotiques, quatre avaient préalablement été traités par bisphosphonate et présentaient soit une ostéoporose densitométrique, soit une ostéoporose fracturaire, soit les deux.

Les facteurs associés à une ostéoporose ont été recherchés (Tableau 7).

Les patients présentant une ferritinémie initiale supérieure à 1000 ng/l, avaient un risque d'ostéoporose multiplié par quatre environ, avec un OR = 4,57 (IC95% [1,1-17,7], p=0,04).

La durée d'évolution de la maladie était à la limite de la significativité (OR = 1,04, IC95% [1,0-6,2], p=0,05).

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative avec l'âge au diagnostic, avec l'IMC, le sexe, l'homozygotie C282Y, la concentration IRM en fer hépatique ou avec une arthropathie.

Parmi les patients présentant une ostéoporose, huit étaient porteur d'une homozygotie C282Y, cinq d'une hétérozygotie composite C282Y/H63D, deux d'une homozygotie H63D et un d'une hétérozygotie C282Y.

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre les T-Scores aux trois sites, avec le taux de ferritine au diagnostic.

Tableau 7 : Facteurs associés à une ostéoporose

	Sans ostéoporose	Avec ostéoporose	OR	IC95%	p
Âge lors de la consultation, médiane [Q1-Q3]	64 [54-68]	65,5 [57-70]	1,04	1,0-1,1	p=0,36
Durée d'évolution de la maladie, médiane [Q1-Q3]	4,5 [1,7-9,0]	8 [4,75-11,0]	1,04	1,0-6,2	p=0,05
IMC, médiane [Q1-Q3]	27 [25-28]	27,5 [22,3-32,3]	0,99	0,9-1,1	p=0,87
Sexe masculin, n (%)	9 (36)	6 (37,5)	0,94	0,3-3,4	p=0,92
Homozygotie C282Y, n (%)	12 (48)	8 (50)	1,08	0,3-3,8	p=0,90
Ferritinémie initiale >1000 ng/l, n (%)	6 (24)	8 (50)	4,57	1,1-18,7	p=0,04
Concentration en fer hépatique, médiane [Q1-Q3]	130,5 [86,5-182,5]	150 [90-230]			p=0,59
Arthropathie, n (%)	12 (48)	8 (50)	0,92		p=0,90

DISCUSSION

Notre étude observationnelle retrouve un rhumatisme hémochromatosique chez environ la moitié des patients (48,8%) et une ostéoporose densitométrique chez près d'un quart des patients (24,4%).

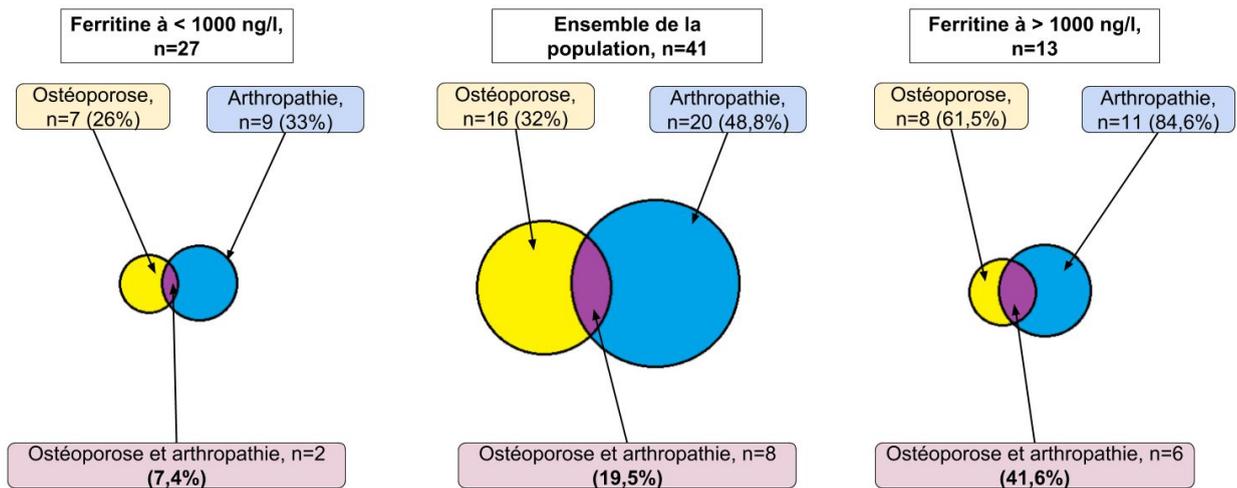


Figure 10 : Prévalence des atteintes ostéoarticulaires en fonction du taux de ferritine au diagnostic

L'atteinte articulaire est associée au taux de ferritine au diagnostic, mais aussi à l'IMC. Sur le plan osseux, le seul facteur associé mis en évidence est la présence d'une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml au diagnostic. Sur le plan fracturaire, on note une prévalence de 14,6% des fractures périphériques et de 7,3% des fractures vertébrales.

La sévérité de la surcharge en fer chez les patients de notre étude était moins importante que dans l'étude de Sahinbegovic et al (13) réalisée entre 2005 et 2008, avec un taux de ferritine moyen au diagnostic plus bas (1067 ng/l, contre 2090 ng/l). La

prévalence des complications viscérales étaient également moins importante, en particulier des cirrhoses (9,8% de cirrhose, contre 18,1% dans l'étude de Sahinbegovic et al. (13), et 33% dans l'étude de Valenti et al. (22) réalisée entre 1992 et 2003). Cette sévérité moins importante peut être possiblement mise sur le compte d'un diagnostic qui est fait de plus en plus précocement, comme en témoigne l'étude de Niederau et al (10).

Dans notre étude, on note une prévalence d'arthralgies autodéclarées de 63,4%. Cette donnée est inférieure à la prévalence d'arthralgies retrouvée par Sahinbegovic et al (13) (72,4%) et Richette et al (15) (86,9%).

Sur le plan radiographique, on notait un rhumatisme hémochromatosique (anomalies au niveau des MCP) chez près de la moitié des patients (48,8%). Les déterminants de cette atteinte articulaire, étaient la ferritinémie au diagnostic, une ferritinémie supérieure à 1000 ng/l, l'homozygotie C282Y et l'IMC. La sévérité de l'atteinte radiographique, déterminée par le score de Dallos et al (21), était par ailleurs corrélée au taux de ferritine au diagnostic (Indice de Spearman à 0,48). Cette prévalence du rhumatisme hémochromatosique est en accord avec les données de la littérature. Sahinbegovic et al (13) retrouvaient une atteinte des MCP chez 69,5% des patients ; dans cette étude, la présence d'une arthropathie était associée à l'âge, au taux de ferritine initial, à la présence d'une homozygotie C282Y ou d'une hétérozygotie composite C282Y/H63D. Valenti et al (17) mettaient en évidence une prévalence de 31,6% du rhumatisme hémochromatosique. Les facteurs associés après ajustement étaient l'âge au diagnostic, une ferritinémie > 1000 ng/l au diagnostic.

Il semble se dégager de nos résultats 3 phénotypes de patients (figure 11): ceux qui ne présentaient pas d'anomalie radiographique, ceux qui présentaient des anomalies intermédiaires et ceux qui présentaient une atteinte sévère. Les patients présentant une atteinte sévère semblaient être plus à risque d'avoir recours à une arthroplastie et à présenter une atteinte des chevilles.

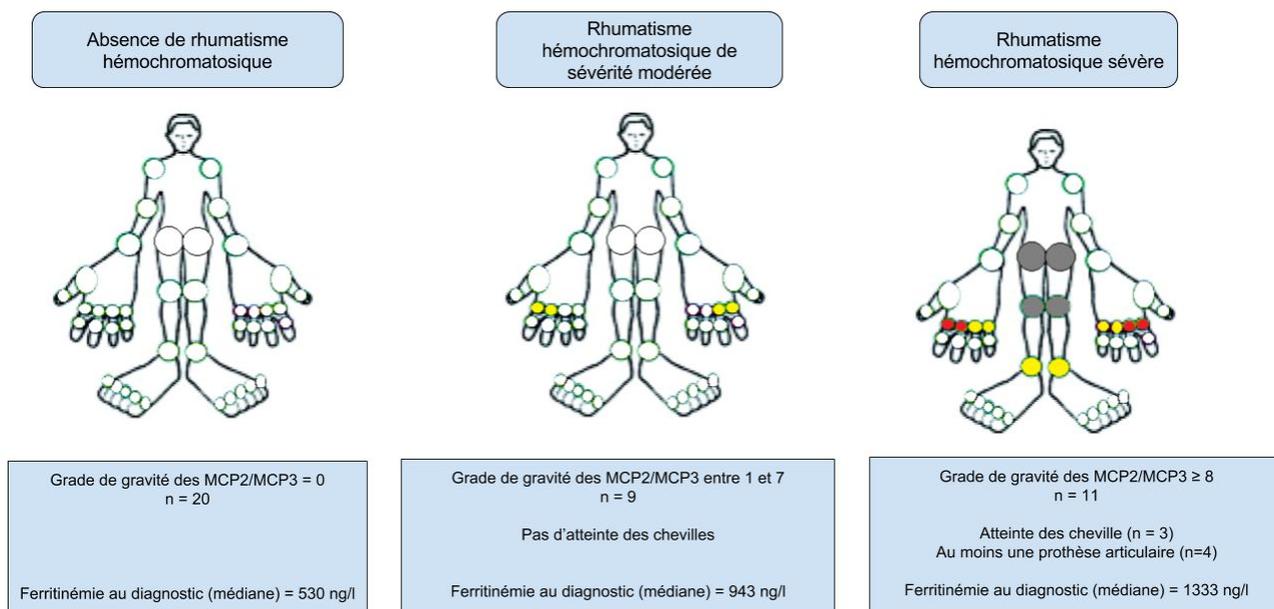


Figure 11 : Trois phénotypes articulaires de patients présentant une hémochromatose

Les mutations du gène HFE par homozygotie C282Y et l'hétérozygotie composite C282Y/H63D sont les polymorphismes dont l'implication dans l'apparition d'une surcharge martiale est la plus reconnue. Dans notre étude, on note plusieurs cas d'arthropathies des MCP chez des patients présentant une homozygotie H63D. Ce résultat corrobore les données de l'étude d'Alizadeh et al (23) qui retrouvaient une prévalence plus importante d'arthralgies et d'atteinte radiographique chez les patients présentant une homozygotie H63D, comparativement à une population contrôlée.

L'association entre arthropathie hémochromatosique et l'IMC n'a jamais été décrite à notre connaissance. On pourrait supposer un rôle des adipokines dans cette atteinte articulaire, par analogie à l'arthrose digitale (24). Une autre explication potentielle à ce résultat pourrait être un classement erroné des patients étiquetés comme ayant une arthropathie hémochromatosique. En effet, bien que le rhumatisme hémochromatosique présente des particularités radiographiques (16), il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques de l'arthropathie hémochromatosique. L'arthrose digitale idiopathique, dont la fréquence est augmentée au cours de l'obésité, peut être responsable d'une atteinte des MCP, comme décrit par Dallos (16).

Notre étude est la première à retrouver une corrélation entre la sévérité du rhumatisme hémochromatosique, déterminée par un score radiographique validé, et la

sévérité de la surcharge martiale estimée par le taux de ferritine au diagnostic.

Sur le plan osseux, on note une prévalence de 24,4% d'ostéoporose densitométrique. On retenait une prévalence de l'ostéoporose de 39%, en combinant les patients présentant un T-Score à au moins l'un des trois sites \leq à -2,5, et/ou un antécédent de fracture liée à un traumatisme de faible énergie, et/ou un traitement préalable/concomitant par un traitement anti-ostéoporotique

Le seul facteur associé à l'ostéoporose mis en évidence est l'existence d'un taux de ferritine supérieur à 1000 ng/l au diagnostic. Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre le T-Score au trois sites et le taux de ferritine au diagnostic ; cependant, les patients qui avaient été traités au préalable par bisphosphonate n'ont pas été exclus de l'étude.

Cette prévalence d'ostéoporose est également concordante avec les données de la littérature. Guggenbuhl et al (18), retrouvaient une prévalence de 34,2% de l'ostéoporose densitométrique dans une population de 38 patients, d'âge moyen 47,2 ans, présentant une hémochromatose sur mutation homozygote C282Y du gène HFE. Valenti et al (17), retrouvaient une prévalence de 25,3% dans une population de 87 patients, d'âge moyen 50,8 ans.

Les données fracturaires sont moins nombreuses dans la littérature (15) (19). Dans notre, étude, on retrouvait neuf patients (22,0%) présentant une fracture périphérique ou rachidienne, dont trois présentant un antécédent de fracture périphérique et six présentant une fracture rachidienne.

Dans l'étude de Richette et al (15), la prévalence rapportée de fracture de hanche était de 2,6%, de fracture de poignet de 12,4%, et de fracture vertébrale de 7,2%. La prévalence de fracture vertébrale est plus élevée dans notre étude, probablement grâce à la réalisation de radiographies systématiques en cas de rachialgies et/ou de perte de hauteur \geq 4 cm par rapport à la taille historique, alors que dans l'étude de P. Richette et al, la prévalence est probablement sous-estimée par une absence de diagnostic des fractures vertébrales asymptomatiques. L'autre étude évaluant les fractures dans le cadre de l'hémochromatose a été réalisée par Diamond et al.(19), et remonte à 1989. Les fractures

étaient diagnostiquées par interrogatoire et par radiographies du rachis, réalisées de manière systématique. Cette étude mettait en évidence une prévalence fracturaire de 20%,

Une des des forces de notre étude réside dans l'analyse concomitante des atteintes articulaires et osseuses et par la réalisation systématique d'une densitométrie osseuse, de radiographies articulaire et du rachis selon un protocole standardisé. Nous avons ainsi obtenu des données récentes, avec très peu de données manquantes hormis la concentration de fer hépatique estimée par IRM.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude ayant évalué de manière concomitante les atteintes articulaires et osseuses avec une évaluation clinique et paraclinique standardisée. Dans l'étude de P. Richette et al (15), il avait été effectuée une analyse concomitante des atteintes articulaires et osseuses, mais sur les données autodéclarées des patients. On ne mettait pas en évidence, dans notre étude, d'association statistiquement significative entre la présence d'un rhumatisme hémochromatosique et une ostéoporose.

La réalisation d'une densitométrie osseuse de manière systématique et la réalisation de radiographies rachidiennes en cas de point d'appel clinique, permettait de retenir l'indication d'un traitement anti-ostéoporotique chez six patients. Ces données permettent de souligner l'importance du rôle du dépistage des atteintes ostéoarticulaires au cours de l'hémochromatose de type 1. Les patients qui pourraient tirer le plus de bénéfice d'une consultation sont ceux qui présentent un taux de ferritine supérieur à 1000 ng/l au diagnostic, qui est un facteur associé à une atteinte à la fois sur le plan articulaire, mais aussi sur le plan osseux.

Le faible effectif de notre étude constitue la limitation principale. L'analyse des facteurs associés aux atteintes ostéoarticulaires a ainsi été réalisée uniquement en univarié, au regard de l'effectif. Cependant, les autres études sur le sujet comportaient également des effectifs peu nombreux en raison de l'incidence faible de l'hémochromatose de type 1 d'expression clinique. Ainsi les effectifs des dernières études

sur les atteintes ostéoarticulaires de l'hémochromatose variaient entre 38 et 199 (13)(17)(18)(22).

La méthodologie de recrutement est probablement un facteur de biais de sélection. Les patients étaient informés par courrier des différentes atteintes rhumatologiques de l'hémochromatose. Ainsi, les patients les plus enclins à consulter étaient probablement ceux qui présentaient le plus de symptômes et notamment d'arthralgies. Cependant, on retrouve tout de même une prévalence du rhumatisme hémochromatosique et de l'ostéoporose densitométrique comparable à celle des autres études.

Les données manquantes dans le dossier médical informatisé sont également à l'origine de biais, notamment pour la concentration IRM en fer hépatique qui n'était pas disponible chez tous les patients. Il s'agit quasiment du seul élément non disponible pour l'analyse chez l'ensemble des patients, avec le nombre de saignées nécessaires avant obtention de la cible thérapeutique.

Un biais de mesure était également présent en raison de l'absence d'aveugle pour le lecteur des radiographies réalisées. Une lecture en aveugle par un ou deux radiologue(s) aurait été préférable.

Enfin la prévalence des fractures vertébrales est possiblement sous-estimée par l'absence de réalisation systématique de radiographies du rachis dorsolombaire. Nous nous sommes cependant basé sur les recommandations de la Société Française de Rhumatologie qui préconise de réaliser des radiographies du rachis dorsolombaire en cas de diminution de taille ≥ 4 cm par rapport à la taille historique. (25)

Enfin, l'étude a inclus plusieurs patients sous traitement anti-ostéoporotique. L'exclusion de ces patients aurait pu être envisagé, afin d'obtenir les données sur le plan densitométrique et fracturaire avant tout instauration de traitement.

CONCLUSION

Cette étude observationnelle retrouve une prévalence élevée du rhumatisme hémochromatosique, et d'ostéoporose notamment fracturaire, dont le facteur prédictif principal est la présence d'un taux de ferritine élevé au diagnostic (> 1000 ng/l).

Cette étude souligne la nécessité d'un dépistage des atteintes ostéoarticulaires chez les patients présentant une hémochromatose de type 1. Les patients qui pourraient tirer le plus de bénéfice de ce dépistage systématique au cours d'une consultation sont vraisemblablement ceux qui présentent un taux de ferritine > 1000 ng/l au diagnostic.

Si ces données venaient à être confirmées par d'autres études, elles pourraient contribuer à préciser les modalités de dépistage des atteintes rhumatologiques chez les patients présentant une hémochromatose de type 1, afin de proposer un traitement adapté.

Nous envisageons ainsi de réaliser une extension de l'étude sur une année supplémentaire afin d'obtenir une cohorte de patient plus conséquente, dans le but d'obtenir des données plus robustes et avec réalisation notamment d'analyses multivariées. La relecture des imageries sera également réalisée par un radiologue en aveugle afin de prévenir le biais de mesure.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic iron overload: a free radical--mediated process? *Hepatology*. 1990 Jan;11(1):127–37.
2. Nemeth E, Ganz T. The Role of Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematol*. 2009 Nov;122(2–3):78–86.
3. Harrison's principles of internal medicine. - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [cited 2017 Apr 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101643730>
4. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):991–1001.
5. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *The Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):706–16.
6. Merryweather-Clarke AT, Worwood M, Parkinson L, Mattock C, Pointon JJ, Shearman JD, et al. The effect of HFE mutations on serum ferritin and transferrin saturation in the Jersey population. *Br J Haematol*. 1998 May;101(2):369–73.
7. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):3–22.
8. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):211–8.

9. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jan 17;358(3):221–30.
10. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1107–19.
11. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) [Internet]. [cited 2017 Mar 13]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_432802/fr/prise-en-charge-de-l-hemochromatose-lie-e-au-gene-hfe-hemochromatose-de-type-1.
12. Schumacher HR. Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1964 Feb 1;7(1):41–50.
13. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3792–8.
14. Adams PC, Speechley M. The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol*. 1996 Apr;23(4):707–10.
15. Richette P, Ottaviani S, Vicaut E, Bardin T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2145–50.
16. Dallos T, Sahinbegovic E, Stamm T, Aigner E, Axmann R, Stadlmayr A, et al. Idiopathic hand osteoarthritis vs haemochromatosis arthropathy—a clinical, functional and radiographic study. *Rheumatology*. 2013 5–1;52(5):910–5.

17. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2008 Jul 26;20(4):549–55.
18. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int*. 2005 Jun 1;16(12):1809–14.
19. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in Hemochromatosis: Iron Excess, Gonadal Deficiency, or Other Factors? *Ann Intern Med* [Internet]. 1989 Mar 15;110(6):430–6
20. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis & Rheumatism*. 2011 Jan 1;63(1):286–94.
21. Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E, Axmann R, Schöniger-Hekele M, Karonitsch T, et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec 1;69(12):2145–51.
22. Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, Rampini C, Pulixi E, Varenna M, et al. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *The Journal of Rheumatology*. 2008 Jan 1;35(1):153–8.
23. Alizadeh BZ, Njajou OT, Hazes JMW, Hofman A, Slagboom PE, Pols HAP, et al. The H63D variant in the HFE gene predisposes to arthralgia, chondrocalcinosis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1436–42.
24. Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Müller-Ladner U. Adipokines in bone disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(5):296-302.

25.Société Française de Rhumatologie. Actualisation 2016/2017 des recommandations du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

<http://www.grio.org/documents/page500/recommandations-opm-grio-2016-2017.pdf>,
consulté le 17 mai 2017.

AUTEUR : Nom : Nguyen

Prénom : Chi Duc

Date de Soutenance : 8 juin 2017

Titre de la Thèse : Prévalence et déterminants des atteintes ostéoarticulaires au cours de l'hémochromatose de type 1 : résultats d'une étude observationnelle transversale

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : Hémochromatose, rhumatisme hémochromatosique, ostéoporose, fractures

Résumé :

Contexte : Le dépistage et la prise en charge des différentes atteintes ostéoarticulaires de l'hémochromatose héréditaire restent mal codifiés par les différentes conférences de consensus. Il existe un manque de données concernant les atteintes osseuses et articulaires, au cours de la maladie, tout particulièrement au sujet de la prévalence des fractures et des facteurs associés avec ces différentes atteintes.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale observationnelle et monocentrique, réalisée au CHRU de Lille. Les patients présentant une hémochromatose de type 1, au stade 2 ou plus, vus dans le cadre de cette étude, ont bénéficié de manière systématique d'une densitométrie osseuse, d'une consultation rhumatologique et de radiographies standards.

Résultats : Cette étude a inclus 41 patients entre avril 2016 et mars 2017. On retrouvait des signes de rhumatisme hémochromatosique chez 20 patients (48,8%). Un taux de ferritinémie supérieure à 1000 ng/l au diagnostic était un facteur associé à la présence d'une arthropathie, l'odd ratio (OR) était calculé à 9,35 (IC95% [1,7-51,0], p=0,0048). Dix patients (24,4%) présentaient une ostéoporose densitométrique sur au moins l'un des trois sites osseux étudiés par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Trois patients (7,3%) présentaient un antécédent de fracture vertébrale (découvertes au cours de l'étude pour deux patients) et six patients (14,6%) présentaient un antécédent de fracture périphérique. Les patients présentant une ferritinémie initiale supérieure à 1000 ng/l, avaient un risque d'ostéoporose multiplié par quatre environ, avec un OR à 4,57 (IC95% [1,1-17,7], p=0,04).

Conclusion : Cette étude souligne la nécessité d'un dépistage des atteintes ostéoarticulaires chez les patients présentant une hémochromatose de type 1. Les patients qui pourraient tirer le plus de bénéfice de ce dépistage systématique au cours d'une consultation sont vraisemblablement ceux qui présentent un taux de ferritine supérieur à 1000 ng/l au diagnostic.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard Cortet

Assesseurs : Monsieur le Professeur René-Marc Flipo, Madame le Docteur Valérie Canva-Delcambre, Monsieur le Docteur Vincent Morel, Monsieur le Docteur Julien Paccou