

Année 2014

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : CONDET Prénom : MANUELA
Née le 02/11/1985

Présentée et soutenue publiquement le 12 MAI 2014

**ETUDE DIAPRHEG 1 : IDENTIFICATION DES SIGNES
PRECOCES DE L'HEMOCHROMATOSE PAR LA METHODE
QUALITATIVE**

Président de thèse : **Professeur** VALLA Dominique

Directeurs de thèse : **Docteur** COBLENTZ-BAUMANN Laurence ;

Docteur COURTOIS Françoise ; Docteur LECOMPTE Françoise

DES de Médecine Générale

Année 2014

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : CONDET Prénom : MANUELA
Née le 02/11/1985

Présentée et soutenue publiquement le 12 MAI 2014

**ETUDE DIAPRHEG 1 : IDENTIFICATION DES SIGNES
PRECOSES DE L'HEMOCHROMATOSE PAR LA METHODE
QUALITATIVE**

Président de thèse : **Professeur** VALLA Dominique

Directeurs de thèse : **Docteur** COBLENTZ-BAUMANN Laurence ;

Docteur COURTOIS Françoise ; Docteur LECOMPTE Françoise

DES de Médecine Générale

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

A Monsieur le Professeur Dominique VALLA,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre AUBERT,

Merci pour votre implication dans ce projet et pour vos précieux conseils.

Aux Docteurs COBLENTZ-BAUMANN, COURTOIS, et LECOMPTE,

Merci pour l'honneur que vous m'avez fait de diriger cette thèse et la confiance que vous m'avez témoignée. Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils avisés et votre disponibilité. Laurence, j'ai pris un grand plaisir à découvrir la recherche qualitative à tes côtés.

Aux Docteurs JACQUART DE KERGUENEC, et CASTEL-MASSONNET,

Merci d'avoir participé à l'élaboration de ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

Je remercie les membres du jury pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger mon travail.

A mes parents qui m'ont toujours encouragée dans la voie que j'ai choisie et m'ont soutenue pendant toutes ces années d'étude.

Je remercie Victoria, ma meilleure amie, avec qui nous avons passé des moments inoubliables. Ton soutien indéfectible a rendu ces années plus douces et amusantes. Le microscope nous a réunies, et Asclépios nous a unies. Twins forever !

Je dédie ce travail à Yohann, le moteur de ma vie sans qui rien n'est possible, pour ton apaisement dans mes moments d'angoisse et il y en a eu...

Merci d'avoir participé à la conception de cette thèse.

Tu es mon équilibre. Tu es tout simplement tout.

“On a beau avoir une santé de fer, on
finit toujours par rouiller”

Jacques PRÉVERT

Abréviations

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

BPM : battements par minute

CPK : créatine phosphokinase

CRP : protéine C réactive

CST : coefficient de saturation de la transferrine

ECG : électrocardiogramme

FC : fréquence cardiaque

GGT : gamma glutamyl transpeptidase

HAS : haute autorité de santé

Hb : hémoglobine

HTA : hypertension artérielle

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IRM : imagerie par résonance magnétique

MCP : articulation métacarpo-phalangienne

NFS : numération formule sanguine

PAS : pression artérielle systolique

PCR : polymérase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)

PCS : professions et catégories socioprofessionnelles

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX.....	8
TABLE DES FIGURES	9
TABLE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION.....	11
I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE.....	12
A. Définition.....	12
B. Epidémiologie.....	12
C. Physiopathologie.....	13
D. Expression phénotypique.....	14
1. Phase de latence.....	14
2. Phase symptomatique.....	14
3. Phase des complications.....	15
E. Diagnostic.....	15
1. Biologique.....	15
2. Génétique.....	16
3. Imagerie.....	16
4. Démarche diagnostique.....	17
5. Dépistage familial.....	17
F. Classification.....	17
G. Traitement.....	18
1. Attaque.....	19
2. Entretien.....	19
3. Tolérance.....	19
4. Contre-indications.....	20
5. Efficacité.....	20
6. Traitement alternatif.....	21
H. Surveillance.....	21
I. Diagnostic différentiel.....	22
1. Augmentation du CST.....	22
2. Augmentation de la ferritine.....	22
3. Autres hémochromatoses génétiques.....	24
II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE QUALITATIVE AUPRES DES PATIENTS.....	25
A. Matériel et méthodes.....	25
1. Objectif.....	25
2. Type d'étude.....	25
3. Population.....	26
4. Guide d'entretien.....	27
5. Entretien semi-dirigé.....	27

B.	Résultats	28
1.	Description de la population.....	28
2.	Etude des entretiens	34
3.	Text Mining : approche statistique des textes bruts.....	57
4.	Etude sur les signes d'appel	71
5.	Focus sur la fatigue.....	76
C.	Elaboration du questionnaire.....	85
1.	Structure des questions.....	85
2.	Questionnaire.....	87
III.	TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	90
A.	Discussion de la méthode.....	90
B.	Place du Text Mining	91
C.	Comparaison aux données de la littérature.....	92
IV.	CONCLUSION	96
V.	BIBLIOGRAPHIE.....	98
	ANNEXES.....	106
	PERMIS D'IMPRIMER	123

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les caractéristiques des patients interrogés.....	29
Tableau 2 : Liste des catégories socioprofessionnelles	31
Tableau 3 : Catégories socioprofessionnelles de l'échantillon.....	31
Tableau 4 : Extrait de la matrice termes-documents.....	61
Tableau 5 : Fréquences des 20 mots les plus énoncés par les patients	62
Tableau 6 : Questionnaire pour l'étude quantitative	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution de l'âge au moment du diagnostic.....	30
Figure 2 : Contexte de découverte du diagnostic.....	32
Figure 3 : Distribution de la ferritinémie au diagnostic	32
Figure 4 : Cartographie des origines des patients.....	33
Figure 5 : Diagramme circulaire des origines des patients.....	33
Figure 6 : Nuage de mots, exemple	58
Figure 7 : Exemple de dendrogramme.....	58
Figure 8 : Classification Kmeans, exemple	59
Figure 9 : Logo logiciel R.....	60
Figure 10 : Logo de l'application web Wordle.....	60
Figure 11 : Histogramme de la fréquence des mots utilisés par les patients.....	62
Figure 12 : Nuage de mots créé avec Wordle.net.....	63
Figure 13 : Les 2 types de dendrogrammes	65
Figure 14 : Dendrogramme des 69 mots les plus fréquents.....	67
Figure 15 : Exemple de classification Kmeans sur un plan, Clustering en 3 classes.....	68
Figure 16 : Mapping de la classification des K moyennes sur les composantes principales des 69 mots les plus fréquents	70
Figure 17 : Zoom sur le mapping de classification des K-moyennes.....	71
Figure 18 : Histogramme des signes d'appel des patients	72
Figure 19 : Dendrogramme des signes des patients	73
Figure 20 : Mapping des patients par analyse des correspondances multiples	75
Figure 21 : Les différentes caractéristiques de fatigue relevées	76
Figure 22 : Histogramme des caractéristiques de fatigue.....	77
Figure 23 : Dendrogramme des caractéristiques de la fatigue des patients.....	78
Figure 24 : Mapping des patients autour des caractéristiques de fatigue par analyse des correspondances multiples	79
Figure 25 : Analyse des correspondances multiples pour la fatigue : comparaison avec la classification ascendante hiérarchique	80
Figure 26 : Exemple de classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel	81
Figure 27 : Etude de la fatigue : dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel	82
Figure 28 : Etude de la fatigue : dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel : coupe en 2 clusters.....	83
Figure 29 : Etude de la fatigue : visualisation de la classification en 2 groupes sur le plan factoriel	83
Figure 30 : Etude de la fatigue : dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel	84
Figure 31 : Etude de la fatigue : Visualisation de la classification sur le plan factoriel en 2D.....	85
Figure 32 : Illustration de l'échelle de Likert.....	86

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Schémas représentant la physiologie du fer (20) (21) (22).....	106
Annexe 2 : Génétique de l'hémochromatose homozygote C282Y	107
Annexe 3 : Prise en charge de l'hémochromatose HFE 1 : recommandations HAS	108
Annexe 4 : Principales surcharges génétiques en fer	109
Annexe 5 : Conduite à tenir devant une hyperferritinémie.....	110
Annexe 6 : Lettre d'information au patient	111
Annexe 7 : Guide d'entretien hémochromatose.....	112
Annexe 8 : Liste des codes.....	116
Annexe 9 : Regroupement des codes en thèmes.....	118
Annexe 10 : Nomenclature socioprofessionnelle 2003, INSEE.....	120
Annexe 11 : Antécédents des patients	121

INTRODUCTION

L'hémochromatose génétique HFE 1 est la maladie héréditaire la plus fréquente en France avec une prévalence estimée à 0,3% (1 personne sur 300). Les saignées constituent le traitement de référence, simple et bien toléré, qui permet une espérance de vie normale s'il est débuté avant l'apparition de complications.

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 35 ans. L'absence de prise en compte des signes d'appel explique l'absence de diagnostic ou un diagnostic tardif au stade de complications sévères.

Le médecin généraliste a un rôle important à jouer dans le diagnostic précoce de cette pathologie fréquente, potentiellement grave et facilement dépistable, ce qui en fait un problème de santé publique.(1) Mais les symptômes sont variés et non spécifiques, ce qui explique le retard au diagnostic.

Une étude internationale réalisée en 1999 a montré que les patients hémochromatosiques homozygotes consultaient en moyenne 3,5 médecins avant que le bon diagnostic soit posé, avec un délai diagnostique moyen de 10 ans entre le premier signe d'appel et le diagnostic.(2)

L'objectif principal de notre travail était d'explorer par une étude qualitative les signes d'appel évoqués par des patients déjà diagnostiqués afin d'améliorer le diagnostic précoce de cette pathologie.

I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE

A. Définition

L'hémochromatose héréditaire est une maladie génétique de pénétrance incomplète, de transmission autosomique récessive et d'expressivité variable. (3) (4)

Elle est responsable d'une absorption digestive excessive du fer qui s'accumule progressivement dans le foie, le pancréas, le cœur, les articulations et les glandes endocrines en altérant peu à peu leurs fonctions.

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 30 ans chez l'homme et 40 ans chez la femme.

En l'absence de traitement, l'évolution peut être sévère avec une arthropathie invalidante, un diabète insulino-dépendant, une cardiopathie, une cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire. (5)

L'hémochromatose est diagnostiquée dans trois situations principales : signes d'appel cliniques, enquête dans la famille d'un malade connu, découverte fortuite d'une hyperferritinémie. (6)

La fatigue chronique, souvent associée à une impuissance chez l'homme, et à des arthralgies, représente le premier symptôme de l'imprégnation ferrique. L'asthénie, dont les caractéristiques n'ont pas été précisées dans la littérature, est un signe d'appel classique mais très commun qui n'évoque pas d'emblée une hémochromatose. (7)

L'hémochromatose de type 1 (ou HFE 1) peut, en pratique, être définie par l'association, chez un sujet caucasien, du génotype homozygote C282Y/C282Y et d'un phénotype de surcharge en fer caractérisé au minimum par une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CST). La variabilité d'expressivité phénotypique de cette affection est très probablement sous la double dépendance de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux modulateurs. (8) (3)

B. Epidémiologie

L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence comprise entre 0,2 et 0,8%. Il existe une décroissance en Europe selon un gradient Nord-ouest / Sud-est. La mutation est absente en Asie et Afrique. Sa prévalence est de 0,4% aux Etats Unis dans la population blanche. Le nombre exact de malades en

France est inconnu du fait de la pénétrance incomplète. La maladie affecte les deux sexes mais les femmes expriment plus tardivement la maladie en raison du rôle protecteur des grossesses et des menstruations. Le sex ratio H/F est de 1/3 environ.(6) (9)(10)

C. Physiopathologie

Chez l'adulte, les réserves en fer de l'organisme sont estimées entre 3 et 5g (13 mg/kg chez l'homme et 5mg/kg chez la femme). Elles sont réparties entre l'hémoglobine (60%), la myoglobine (10%), le compartiment de réserve et le compartiment de transport (1%, notamment composé de transferrine). (11)

La ferritine et l'hémosidérine constituent le compartiment de réserve qui est situé dans la moelle osseuse, la rate et le foie (25%) (12)

20 mg de fer sont apportés quotidiennement par l'alimentation mais seulement 1 à 2mg sont absorbés. La transferrine transporte ce fer absorbé jusqu'à la moelle osseuse pour la composition de l'hémoglobine.(3)

Dans l'hémochromatose HFE1, la mutation C282Y correspond à une substitution de la cystéine en tyrosine en position 282 de la protéine HFE.(13)

La protéine HFE est exprimée dans tous les tissus (hormis le tissu cérébral), surtout dans le foie et son rôle n'est pas clairement défini. (14)

L'hepcidine, hormone peptidique de synthèse hépatique, est un inhibiteur de l'absorption intestinale de fer et de son relargage par les macrophages. L'hepcidine est au fer ce que l'insuline est au glucose.(15) (Annexe 1)

Chez les patients ayant cette mutation C282Y, on observe un déficit en hepcidine qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique du fer, favorisant d'une part l'absorption duodénale du fer, et d'autre part la sortie dans le plasma du fer splénique provenant de la dégradation physiologique des globules rouges. (16) Cela conduit à l'augmentation du taux de saturation de la transferrine et lorsque ce taux excède 45%, il apparaît une forme de fer circulant non liée à la transferrine qui a la particularité d'être avidement capté par les parenchymes hépatiques, pancréatiques et cardiaques : (17)

- L'accumulation intra hépatique de fer entraîne des altérations irréversibles et stimule l'expression de gènes impliqués dans la genèse de la fibrose hépatique.(18)
- Le dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas par accumulation intracellulaire de fer entraîne des troubles du métabolisme du glucose.

- L'accumulation intra-tissulaire de fer au niveau de l'épicarde est responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique.
- L'accumulation de fer au niveau de l'anté-hypophyse induit une hyposécrétion de FSH et LH ayant pour conséquence un hypogonadisme traduit par une impuissance sexuelle et une diminution de la libido chez l'homme, une ménopause précoce chez la femme.
- La pathogénie des atteintes articulaires reste encore inexpliquée. (19)(20)(21)(22)

D. Expression phénotypique

L'hémochromatose HFE1 affecte les sujets des deux sexes mais les femmes expriment plus tardivement la maladie à cause de l'effet protecteur des menstruations et des grossesses. (23) (24) La maladie évolue en trois phases :

1. Phase de latence

Cette phase a une durée moyenne estimée à 20 ans et correspond à une absence de symptomatologie clinique. Biologiquement, il y a une augmentation du CST qui précède souvent l'augmentation de la ferritine.

2. Phase symptomatique

Elle débute habituellement entre 45 et 60 ans, plus tôt chez l'homme que la femme (25). Elle correspond à l'expression clinique de la maladie et se manifeste par :(26) (27) (28)

- Une asthénie chronique physique ou psychique présente chez 60% des patients.(2) (29) (30) (31) (32)
- Des manifestations articulaires chez 30 à 40% des patients la plus caractéristique étant une arthrite chronique des 2^e et 3^e métacarpo-phalangiennes(33), plus communément appelée la poignée de main douloureuse.(34) (35) Peuvent également être touchés les inter phalangiennes, les coudes, poignets, genoux, hanches, chevilles (36) (37).Les femmes sont plus touchées que les hommes. La

douleur est diffuse et évolue sur un mode inflammatoire ressemblant à des poussées pseudo goutteuses. (5) (38) (39) (40)

L'examen clinique peut retrouver une hépatomégalie ferme à bord inférieur tranchant chez 70% des patients non cirrhotiques ainsi qu'une cytolysse prédominant sur les ALAT < 3N (41)

D'autres signes sont moins fréquents :

- cutanés : mélanodermie prédominant aux zones d'exposition solaire (70% des patients) (42)
- endocriniens : dysfonctionnement sexuel, impuissance sexuelle, atrophie testiculaire, diminution de la libido chez l'homme. Aménorrhée, ménopause précoce, ostéoporose chez la femme. (43)
- métabolique : intolérance aux glucides
- cardiaque : arythmie (44), myocardiopathie (45) (93)

3. Phase des complications

A cette phase le pronostic vital est engagé ;

- Diabète, secondaire à une hyposécrétion d'insuline en rapport à une accumulation de fer dans les cellules bêta du pancréas. (10 à 30% des patients)
- Insuffisance cardiaque congestive (15 à 35% des patients). (47)
- Cirrhose (13 à 60%) et carcinome hépatocellulaire. Les patients avec un taux de ferritine supérieur ou égal à 1000 µg/l ont un risque plus important de développer une cirrhose.(33) (48) (43) (49)

Il est admis que chez les sujets hémochromatosiques, la mortalité est trois fois plus élevée que dans la population générale. Le risque de décès est multiplié par 10 en cas de cirrhose, multiplié par 119 en de cas de carcinome hépatocellulaire. (50)(51)(52) (53)

E. Diagnostic

1. Biologique

Le test phénotypique de référence le plus sensible est le coefficient de saturation de la transferrine (CST) . C'est le rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine. Les Sociétés Françaises de Biologie, d'Hématologie, les guidelines and Protocol Advisory Committee canadiens et les guidelines néerlandaises (The Dutch Society of Gastroenterology) ont fixé le seuil du CST à 45%. (54)

Lorsque le CST est supérieur à 45% il faut le contrôler par un second dosage afin de limiter les faux positifs. Attention il faut faire le prélèvement à jeûn, sans avoir consommé d'alcool la semaine précédant le prélèvement. Ce dosage coûte 5,40 euros. (5)

D'autre part le taux de ferritine permet d'apprécier le stock martial. Chez l'homme, la ferritine est comprise entre 30 et 300 µg/l et chez la femme entre 20 et 200 µg/l. (55) (39) (56)

La ferritine peut être élevée dans de bien nombreuses situations en dehors de l'hémochromatose génétique et il convient d'en faire le diagnostic étiologique différentiel. Le coût de son dosage est de 10,80 euros.

2. Génétique

La recherche de la mutation C282Y se fait par PCR, technique de biologie moléculaire avec amplification génique de cible in vitro. (57) (58)

Il implique un consentement éclairé du patient et le résultat doit être accompagné d'un conseil génétique. Son coût est de 48,60 euros. (57)

Depuis mai 2007 il est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 100% en cas de confirmation du diagnostic, sinon le test est remboursé à 70%.

Certains laboratoires recherchent simultanément d'autres mutations (H63D et S65C)

La confirmation du diagnostic d'hémochromatose HFE1 se fait par la présence de la mutation C282Y homozygote. (59)

3. Imagerie

L'IRM permet d'évaluer la surcharge en fer du foie. Elle est caractérisée par un hypo signal en T2. Une concentration hépatique en fer CHF est normale en dessous de 36 µmol/g. (14) (94)

4. Démarche diagnostique

Le protocole recommandé par l'ANAES dans le cadre du diagnostic individuel de l'hémochromatose génétique est de :

- demander un CST devant toute suspicion
- contrôler par un second dosage si le CST est supérieur à la normale
- effectuer un test génétique si le CST est confirmé > 45% (27) (60) (16) (18) (61) (62) (63)

5. Dépistage familial

L'hémochromatose étant une maladie autosomique récessive, le dépistage familial concerne les apparentés du premier degré du probant. Un certain nombre de conditions sont légalement nécessaires : le probant doit être informé, lors d'une consultation génétique, de l'intérêt du dépistage pour sa famille. C'est lui qui doit en prévenir les membres.(29) (58) (Annexe 2)

Chez les parents du probant, souvent d'âge avancé, il est conseillé de faire un dépistage phénotypique, suivi d'un test génétique si des anomalies sont retrouvées.

Dans la fratrie, il est préconisé un test phénotypique et génétique.

Pour les enfants du probant, il est possible soit de leur proposer directement une recherche génétique, soit de tester le conjoint du patient, et de n'explorer les enfants que si le conjoint est hétérozygote.(5) (41)(61)(64)(65)(66)

F. Classification

Cinq stades peuvent être décrits à la maladie, davantage dans le but d'aider à la prise en charge d'un patient donné, que dans celui de documenter l'histoire naturelle de l'hémochromatose car, celle-ci n'étant pas linéaire, le passage d'un stade à l'autre n'est pas la règle. (41) (67) (68) (69) (Annexe 3)

Stade 0: pas d'expression phénotypique. CST<45% et ferritinémie normale. Ce stade correspond à une phase asymptomatique tant au niveau clinique que biologique. Il s'agit d'une prédisposition génétique.

Stade 1 : Augmentation du CST >45% sans élévation de la ferritine.

Stade 2 : Augmentation conjointe du CST >45% et de la ferritinémie sans expression clinique.

Stade 3 : Augmentation du CST >45% et hyperferritinémie. Expression clinique correspondant à une morbidité pouvant altérer la qualité de vie et le pronostic fonctionnel (asthénie, arthralgies, mélanodermie, impuissance sexuelle).

Stade 4 : Augmentation du CST > 45% et hyperferritinémie avec une expression clinique correspondant à des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital (diabète insulino-dépendant, insuffisance cardiaque, cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

G. Traitement

Le traitement de référence de l'hémochromatose génétique consiste à diminuer la surcharge en fer par la réalisation de phlébotomies répétées tout au long de la vie. La répétition régulière des saignées permet ainsi de venir progressivement à bout de la surcharge martiale. Ces saignées sont réalisables en hôpital de jour, en centre de transfusion sanguine mais également à domicile. (70)

Un régime pauvre en fer n'est pas indiqué mais il est recommandé de minimiser la consommation d'alcool, en particulier tant que la désaturation en fer n'est pas obtenue. Toute supplémentation en fer ou vitamine C favorisant l'absorption intestinale de fer est à proscrire. (71)(72)

La consommation régulière de thé vert, réduisant l'absorption digestive du fer, peut être suggérée.

La vaccination contre le virus de l'hépatite B est importante afin de minimiser le cumul de « risques » hépatiques associés.

L'évolution de la législation française a rendu possible le don du sang malgré l'existence d'une hémochromatose (dans la limite de 6 dons annuels pour les hommes et 4 pour les femmes jusqu'à 70 ans) dès l'instant qu'il n'existe pas d'autre contre-indication au don. (73) (74) (49) (75)

Le traitement comporte deux phases :

1. Attaque

Le traitement d'attaque ou phase d'induction est mis en route dès que la ferritine dépasse 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme et 200 $\mu\text{g/l}$ chez la femme, en présence ou non d'expression clinique (soit pour tout stade 2, 3 ou 4) (58)

Il consiste en une saignée hebdomadaire de 300 à 500 ml, soit 7ml/kg de poids sans dépasser 550ml. Le volume à prélever doit être adapté à la tolérance du patient, à son âge, à son état de santé (notamment à sa fonction cardiaque). L'objectif est un taux de ferritine inférieur à 50 $\mu\text{g/l}$. Une surveillance biologique de la ferritine est réalisée tous les mois jusqu'au seuil de 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme et 200 $\mu\text{g/l}$ chez la femme. En dessous de ces valeurs, le contrôle de la ferritine se fait toutes les deux saignées. Un contrôle de l'hémoglobine (Hb) est nécessaire avec suspension des saignées si le taux d'Hb est inférieur à 11g/dl. (76)

2. Entretien

Cette phase a pour objectif de maintenir le taux de ferritine inférieur ou égal à 50 $\mu\text{g/l}$. (73)

La saignée a lieu tous les 2, 3 ou 4 mois tout au long de la vie. La surveillance de la ferritinémie est réalisée toutes les deux saignées et le contrôle de l'Hb se fait dans les 8 jours précédant la saignée.(72)

Il ne faut pas s'acharner à normaliser le CST dès l'instant que la ferritine sérique est maintenue sous 50 $\mu\text{g/l}$. Pour la cible thérapeutique, le taux seul de ferritine est à prendre en compte. En revanche, il ne faut pas seulement se contenter d'abaisser le taux de ferritine dans les valeurs de la normale, mais la réduire (et la maintenir) à ce seuil bas pour assurer une déplétion intra-tissulaire optimale et durable. (87)

3. Tolérance

La tolérance est bonne. Le patient doit bien s'hydrater et éviter les activités physiques intenses 24 heures avant la saignée. Les constantes (tension artérielle, fréquence cardiaque) sont recueillies avant et après chaque saignée. Il faut apprécier l'état clinique

du patient et rechercher des complications liées à la voie de prélèvement. Chez les patients « fragiles », âgés, ou traités par bêta-bloquant, il peut être conseillé de réaliser une compensation isovolémique de sérum physiologique ou glucosé dans le même temps que la saignée (69) (87)

4. Contre-indications

Ce sont les contre indications habituelles de prélèvement dans le cadre du don du sang.

Contre indications permanentes :

- anémie sidéroblastique ou autre anémie centrale non carentielle
- thalassémie majeure
- cardiopathie sévère ou décompensée non due à l'hémochromatose (maladie coronaire instable ou sévère, valvulopathie du cœur gauche, insuffisance cardiaque décompensée, arythmie mal tolérée)
- insuffisance hépatique avec décompensation oedémato-ascitique
- hypoprotidémie sévère
- toute pathologie susceptible de menacer la santé du patient à l'occasion de la saignée

Contre indications transitoires :

- anémie par carence martiale Hb <11g/dl
 - hypotension artérielle avec PAS < 100 mmHg
 - AOMI sévère
 - AVC récent (mois de 6 mois)
 - FC < 50 ou > 100 bpm
 - grossesse
 - réseau veineux insuffisant ou inaccessible
 - survenue d'une pathologie intercurrente entraînant une altération de l'état général
- .(77) (8)

5. Efficacité

Le facteur pronostique majeur de la survie est la cirrhose. L'espérance de vie des patients rejoint celle de la population générale si le traitement est instauré avant l'installation de la cirrhose. (11)

Le fer est d'autant plus toxique pour les organes qu'il est accumulé en grande quantité. C'est pourquoi le traitement sera d'autant plus efficace chez un sujet jeune diagnostiqué avant l'apparition de complications liées à la surcharge en fer. L'observance du traitement est un gage d'efficacité. (29)

Les manifestations cliniques répondent différemment au traitement :

- L'asthénie, la mélanodermie, l'atteinte cardiaque et l'atteinte hépatique (hépatomégalie et cytolyse hépatique) sont réversibles. (41) (11) (78)
- Le diabète non insulino-dépendant est stabilisé, le diabète insulino-dépendant requiert moins d'insuline.(11)
- Les manifestations articulaires sont peu influencées par les saignées et peuvent même s'aggraver en cours de traitement. (5) (38)(43)
- L'insuffisance gonadique classiquement ne répond pas aux saignées. Cependant, l'augmentation de testostérone plasmatique et le retour d'une fonction sexuelle normale ont été décrits chez quelques patients. (11)
- Le stade de cirrhose est irréversible et le risque est l'évolution vers le carcinome hépato cellulaire.(64)

6. Traitement alternatif

Lorsque les saignées sont contre-indiquées, un chélateur de fer est nécessaire. La déféroxamine (Désferal) est administrée par perfusion continue par voie sous cutanée. La déférasirox (Exjade) administré par voie orale en comprimé est indiqué chez les patients présentant une surcharge en fer chronique suite à des transfusions sanguines itératives. (8)

H. Surveillance

Stade 0 et 1 : pas d'examen particulier hormis suivi biologique annuel (ferritine, CST)

Stade 2, 3, et 4 : recherche de complications :

- glycémie à jeun (atteinte pancréatique)
- ASAT / ALAT + échographie hépatique si cytolysé ou signes cliniques

- évaluation des risques hépatiques associés (alcoolisme, hépatites virales B et C)
- ECG et échographie cardiaque pour les stades 3 et 4
- dosage de testostérone chez l'homme
- ostéodensitométrie si cofacteurs d'ostéoporose (ménopause, hypogonadisme)

Pour les stades 3 et 4, une surveillance bi annuelle de la glycémie à jeun et des transaminases est recommandée. (Annexe 3)

Si la cirrhose est installée, le dépistage du carcinome hépato cellulaire se fait par échographie hépatique et dosage de l'alpha foetoprotéine tous les 6 mois.

La biopsie hépatique est réalisée en présence des facteurs prédictifs de fibrose hépatique :

- hépatomégalie
- cytolyse hépatique
- hyperferritinémie > 1000 µg/l.(6)(58) (79) (8) (80)

I. Diagnostic différentiel

1. Augmentation du CST

La consommation d'alcool augmente le CST.

L'insuffisance hépato cellulaire entraine une diminution de la synthèse de transferrine et de l'hepcidine et donc une augmentation du CST.

Dans le syndrome néphrotique, la fuite urinaire protidique entraine une diminution de la transferrine, et donc une augmentation du CST.

2. Augmentation de la ferritine

La consommation d'alcool

L'alcool augmente la ferritine avec l'apparition possible d'une surcharge en fer hépatique. La ferritine diminue significativement après 15 jours d'arrêt d'alcool. (81) (Annexe 4)

Le syndrome inflammatoire

Toute inflammation est susceptible d'augmenter la ferritine, c'est pourquoi une CRP est essentielle à l'interprétation d'un taux de ferritine. La maladie de Still, le syndrome d'activation macrophagique sont des pathologies où la ferritine peut atteindre 10000 µg/l. (41)

La lyse cellulaire

Toute lyse cellulaire qu'elle soit hépatique, musculaire, érythrocytaire voire médullaire est susceptible d'augmenter le CST. Il est donc important de réaliser un bilan hépatique, ASAT, ALAT, CPK, NFS pour interpréter le ferritinémie. La lyse cellulaire peut être aigüe ou chronique (hépatites aigües ou chroniques) (67)

Le syndrome d'hépatosidérose métabolique

Il est défini par l'association d'une surcharge ferrique modérée avec un contexte dysmétabolique associant obésité centrale, HTA, dyslipidémie, intolérance au glucose voire diabète non insulino-dépendant et hyper uricémie. Le CST est normal dans ce syndrome.(11)

Maladies hématologiques

Les anémies sidéroblastiques, les thalassémies conduisent à une surcharge en fer par hyperabsorption digestive de fer secondaire à une érythropoïèse inefficace. Puis le tableau est aggravé par les apports transfusionnels.

Porphyrie cutanée tardive

Maladie caractérisée par une surcharge en fer modérée et cliniquement par des bulles cutanées hémorragiques. (41)

Acéruoplasminémie congénitale

Maladie génétique responsable d'une anémie par carence martiale et de manifestations neurologiques par mutation d'une protéine impliquée dans la sortie du fer des cellules parenchymateuses cérébrales.(18)

Causes exceptionnelles sans surcharge en fer

Maladie de Gaucher, néoplasies, dysthyroïdie, syndrome hyperferritinémie-cataracte (mutation du gène de la L ferritine). (64)

3. Autres hémochromatoses génétiques

HFE2 : Hémochromatose juvénile dont la mutation est localisée sur le chromosome 1, de transmission autosomique récessif. La surcharge ferrique est précoce aux alentours de 20 ans avec une atteinte cardiaque prédominante. (82) (83)

HFE3 : Mutation du gène du récepteur 2 de la transferrine au niveau du chromosome 7. Maladie transmise sur un mode autosomique récessif. (43)

HFE4 : Mutation du gène codant pour la ferroportine sur le chromosome 2 caractérisée par une surcharge macrophagique, d'expression tardive, transmise sur un mode autosomique dominant. Le CST est normal. (84) (85) (Annexe 5)

II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE QUALITATIVE AUPRES DES PATIENTS

A. Matériel et méthodes

1. Objectif

L'étude avait pour objectif de repérer les signes précoces de l'hémochromatose génétique afin d'améliorer son diagnostic précoce. Il s'agit d'une étude descriptive explorant des données rétrospectives. Pour y arriver, nous avons effectué des entretiens semi-dirigés auprès de patients atteints d'hémochromatose en région Ile de France. Nous avons recueilli leur ressenti à postériori.

La question de recherche était : « Qu'est ce qui aurait dû vous amener à consulter plus tôt ? »

2. Type d'étude

La méthode qualitative est souvent opposée à la méthode quantitative. En réalité, ces deux méthodes sont complémentaires car elles ne répondent pas aux mêmes problématiques.

La recherche quantitative cherche à quantifier, mesurer et vérifier une hypothèse à l'aide d'outils d'analyse mathématiques.

La recherche qualitative consiste à recueillir des données verbales permettant une démarche interprétative. Elle répond aux questions de type « pourquoi » ou « comment ».

De son côté, la recherche quantitative essaie également de répondre au « pourquoi » mais d'une manière statistique, alors que la méthode qualitative s'intéresse particulièrement aux comportements des acteurs (comprendre) plutôt qu'aux déterminants des maladies (compter).

La recherche qualitative est l'outil idéal pour aider à comprendre des phénomènes sociaux dans leur contexte naturel, pour expliciter des motivations et étudier ce qui peut amener à modifier des comportements.

Nous avons réalisé une étude qualitative qui nous a permis de recueillir des données verbales pour en extraire des informations, et d'élaborer des hypothèses. Cette méthode qualitative est adaptée lorsque l'on cherche à comprendre une émotion, une expérience

personnelle, et à évaluer un ressenti lorsque les variables à analyser ne sont pas mesurables.(86)

Dans notre contexte, les facteurs observés sont subjectifs, donc difficilement mesurables.

Il existe différents types de méthodologies en recherche qualitative :

- La phénoménologie : compréhension de l'essence de l'expérience des gens et des phénomènes.
- L'ethnographie : investigation de phénomènes contemporains dans leur contexte de vie.
- La théorisation ancrée : méthode spécifique développée par Glaser et Strauss en 1967 dont le propos est de construire la théorie à partir des données recueillies. Elle vise « à produire une théorie non pas à partir de catégories conceptuelles puisées dans la littérature mais à partir de données recueillies auprès de personnes ayant une expérience significative permettant la description approfondie du phénomène à l'étude. » (86) Il s'agit de la méthode la plus utilisée pour explorer la représentation de la santé. C'est cette méthode que nous avons choisi d'utiliser.

3. Population

Critères d'inclusion :

- patients chez qui le diagnostic d'hémochromatose a été posé.
- patients recrutés en centre de saignée.
- accepter un entretien avec enregistrement audio.

La population étudiée est raisonnée pour en explorer la plus grande diversité possible. Les critères pris en compte ont été : sexe, âge, catégorie socio-professionnelle, phase du traitement (attaque/entretien), contexte du diagnostic (fortuit, dépistage familial, symptomatologie).

Nous avons décidé de ne pas inclure les patients avec des comorbidités affectant le bilan biologique au moment du diagnostic :

- néoplasie
- pathologies thyroïdiennes
- alcoolisme

- hépatites virales
- sérologie VIH positive.

Pour commencer, nous avons pris contact avec deux centres de saignées en région Parisienne. Nous avons été aidés par des médecins coordonnateurs pour le recrutement des patients.

Les études qualitatives comportent peu de sujets testés. Le recueil de données s'arrête lorsqu'on atteint la saturation, c'est à dire lorsque les données deviennent répétitives et qu'il n'apparaît plus de nouvel élément.

4. Guide d'entretien

Nous avons élaboré le guide d'entretien avant de débiter les interviews. (Annexe 7)
Nous avons choisi l'entretien semi-dirigé basé sur des questions les plus ouvertes possibles. Ces questions portent sur le contexte du diagnostic et le ressenti des patients avant d'apprendre leur maladie. Nous utilisons le guide d'entretien avec des thématiques qui ne sont pas nécessairement abordées dans l'ordre. Notre rôle est d'effectuer des relances pertinentes aux moments opportuns afin de balayer l'ensemble du guide. Au maximum, nous n'influons pas le patient dans ses réponses, et nous ne lui coupons pas la parole. Il nous a été cependant nécessaire de formuler certaines questions fermées pour des signes non évoqués, par exemple l'existence d'une modification des ongles ou des cheveux.

Le processus est continu entre l'analyse et le recueil des données, ainsi la découverte d'éléments nouveaux a pu amener à modifier le guide d'entretien et à l'enrichir pour la suite des interviews.

5. Entretien semi-dirigé

Nous avons réalisé des entretiens individuels, semi-dirigés entre juillet et novembre 2013. L'entretien était le plus souvent réalisé en centre de saignée, à la fin de celle-ci, voire même entre la consultation spécialisée et la saignée qui en découlait. La durée de l'entretien n'était pas annoncée. Elle était estimée entre 20 et 45 minutes. Le contact avec le patient se faisait via le spécialiste du centre de saignée, il était soit face à face, soit téléphonique. Lorsque l'entretien se déroulait sur place, nous avons accès au dossier du patient et avons pu recueillir les taux de ferritine et le CST. Pour les entretiens téléphoniques, nous avons fait confiance aux patients pour les taux.

Nous avons choisi d'écartier les entretiens en focus group afin que les patients expriment clairement leurs ressentis et ne soient pas influencés par ceux d'autres patients du groupe. Il s'agissait de révéler une expérience personnelle pouvant être parfois intime, nécessitant un cadre anonyme et privé.

Le patient nous donnait l'autorisation d'enregistrer, et nous le prévenions que les réponses resteraient anonymes.

L'interview commençait par la délivrance de la lettre d'information (annexe 6), suivie d'un recueil d'informations générales sur les signes ressentis par le patient à posteriori, avant la pose du diagnostic. Nous avons écouté le patient de manière intéressée et avons respecté sa liberté de parole. Nous l'avons encouragé à approfondir certains ressentis. Les questions étaient toujours claires, courtes et ouvertes afin de stimuler les réponses du patient.

L'enregistrement est indispensable, il donne accès à l'intégralité du discours du patient et permet de ressortir la parole exacte. Nous avons gardé les expressions familières (ben, euh, hein...) ainsi que les moments de silence pouvant correspondre à des tragiques moments où les patients sont suspendus à un ressenti. L'ensemble des citations reste fidèle et servira de justification à notre analyse.

Nous avons retranscrit les enregistrements audio intégralement sur ordinateur pour analyse. Les patients restaient anonymes. Le discours des intervenants était distingué par les initiales P pour patient et MC pour nous.

Après retranscription mot à mot, l'entretien écrit était codé manuellement, fragment par fragment. Les verbatim étaient décortiqués pour ressortir des items, concepts, et ressentis. La marge permettait d'écrire le mot clé et la phrase le représentant était surlignée.

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour classer les verbatim par sous thèmes. Après un double codage, nous avons regroupé les sous thèmes dans les items.

B. Résultats

1. Description de la population

Les entretiens ont été menés du 7 juillet au 11 novembre 2013. 26 patients atteints d'hémochromatose à l'état homozygote C282Y ont été inclus dans l'étude, nommés de P1 à P26 dans l'ordre chronologique des interviews.

Aucun patient n'a refusé de répondre à l'étude. Les patients interrogés ont été choisis au fur et à mesure de l'étude avec l'aide de deux médecins hépatologue et hématologue des 2 centres de saignée d'Ile de France (Hôpital Beaujon, et HEGP), afin d'élargir l'échantillonnage.

21 entretiens se sont déroulés dans un centre de saignée en face à face, et 5 entretiens étaient téléphoniques.

Le tableau suivant détaille les caractéristiques des patients interviewés :

Tableau 1 : Les caractéristiques des patients interrogés

numéro patient	Catégorie d'âge	AGE	Sexe	Traitement Attaque/ entretien	Date diagnostic	Ferritinémie & CST au diagnostic	Catégorie socio professionnelle	Contexte du Diagnostic:	âge du diagnostic
1	51 - 65	60	F	ENTRETIEN	2009	700, CST?	Cadre	FATIGUE	56
2	51 - 65	60	F	ENTRETIEN	2005	600, CST 100%	Secrétaire comptable	ENQUETE FAMILIALE	52
3	51 - 65	67	F	ENTRETIEN	2006	800, CST 90 %	Secrétaire	FATIGUE	60
4	51 - 65	63	M	ENTRETIEN	2006	3007, CST:94%	Informaticien	FORTUIT	56
5	51 - 65	57	F	ENTRETIEN	2009	1700, CST 100%	Assistante administrative	FATIGUE	53
6	35 - 50	46	F	ENTRETIEN	1984	74, CST 79%	Assistante de direction	ENQUETE FAMILIALE	17
7	> 65	77	F	ENTRETIEN	2007	533, CST 70 %	Aide-ménagère	ENQUETE FAMILIALE	71
8	35 - 50	44	M	ENTRETIEN	2006	550, CST:17%	Militaire responsable	FATIGUE, DL THO, DL ART	37
9	35 - 50	50	M	ENTRETIEN	2012	608, CST: 89%	MEDEF	FATIGUE	49
10	> 65	67	F	ENTRETIEN	2010	933, CST: 81%	Mère au foyer	FORTUIT	64
11	35 - 50	50	M	ATTAQUE	2012	4626, CST: 89%	Agent administratif	FATIGUE	49
12	35 - 50	35	M	ATTAQUE	2012	791, CST: 73%	Cadre banque	ENQUETE FAMILIALE	34
13	> 65	72	F	ENTRETIEN	2006	331, CST: 88%	Comptable	FATIGUE	65
14	< 35	28	F	ENTRETIEN	2009	57, CST: 83%	Ingénieur	ENQUETE FAMILIALE	24
15	51 - 65	58	F	ENTRETIEN	2007	500, CST: 60%	Trésorière	FORTUIT	52

16	35 - 50	48	M	ENTRETIEN	2003	1053, CST: 56%	Ouvrier	ENQUETE FAMILIALE	38
17	35 - 50	43	F	ENTRETIEN	2003	527, CST: 126%	Technicienne télé	ENQUETE FAMILIALE	33
18	35 - 50	37	F	ATTAQUE	2009	251, CST: 57%	responsable	ENQUETE FAMILIALE	33
19	> 65	74	M	ENTRETIEN	1991	?, ?	Serveur	CIRRHOSE	52
20	35 - 50	41	F	ENTRETIEN	2011	2300, CST 88%	Commerciale	FATIGUE, PELADE	39
21	35 - 50	49	F	ENTRETIEN	2009	250, CST 86%	directrice juridique	ASTHENIE	45
22	< 35	32	M	ENTRETIEN	2011	987, CST 76%	responsable de maintenance	FORTUIT	30
23	> 65	68	M	ENTRETIEN	2000	1200, CST 79%	pâtissier retraité	FATIGUE	55
24	51 - 65	62	M	ENTRETIEN	1999	4014, CST 127%	Cadre	FORTUIT	48
25	< 35	16	M	ENTRETIEN	2011	196, CST 73%	Lycéen	ENQUETE FAMILIALE	14
26	< 35	16	M	ENTRETIEN	2011	413, CST 86%	Lycéen	ENQUETE FAMILIALE	14

12 hommes et 14 femmes ont été inclus, âgés de 16 à 77 ans avec un sexe ratio H/F de 0,86. 3 patients étaient en traitement d'attaque et 23 patients en phase d'entretien. L'âge moyen du diagnostic était de $43,8 \pm 10,7$ ans.

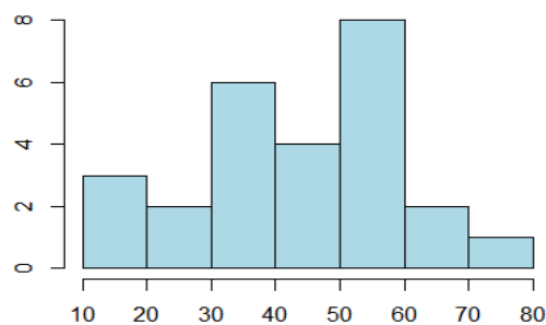


Figure 1 : Distribution de l'âge au moment du diagnostic

Le graphique ci-dessus présente la distribution de l'âge au moment du diagnostic. En ordonnée nous avons le nombre de patients, et en abscisse les tranches d'âge. 8 patients avaient entre 50 et 60 ans au moment du diagnostic. 4 patients avaient entre 40 et 50 ans et 6 patients avaient entre 30 et 40 ans. Les autres classes d'âge ont moins de 3 patients chacune.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 43,8 ans \pm 10,7 ans. Ainsi, plus de la moitié des patients ont été diagnostiqués entre 33 et 55 ans.

3 patients étaient en stade 1 lors du diagnostic (P6, 14, et 25). 11 patients étaient en stade 2. 11 patients étaient en stade 3. Un seul patient P19 était au stade 4 avec une cirrhose au moment du diagnostic.

Nous avons un échantillon hétérogène en catégories socioprofessionnelles. Nous utilisons la nomenclature PCS (Professions et Catégories Socioprofessionnelles) de l'INSEE de 2003 (Annexe 10).

Le tableau ci-dessous présente la répartition des 26 patients dans les 8 groupes socioprofessionnels de la nomenclature PCS.

Tableau 2 : Liste des catégories socioprofessionnelles

PCS 2003	Niveau 1 - Liste des catégories socioprofessionnelles
Code	Libellé
1	Agriculteurs exploitants
2	Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
3	Cadres et professions intellectuelles supérieures
4	Professions Intermédiaires
5	Employés
6	Ouvriers
7	Retraités
8	Autres personnes sans activité professionnelle

Voici la répartition PCS de nos patients :

Tableau 3 : Catégories socioprofessionnelles de l'échantillon

PCS	NB
2	2
3	9
4	6
5	5
6	2
8	2

Nous pouvons apprécier leur variabilité sur le plan professionnel.

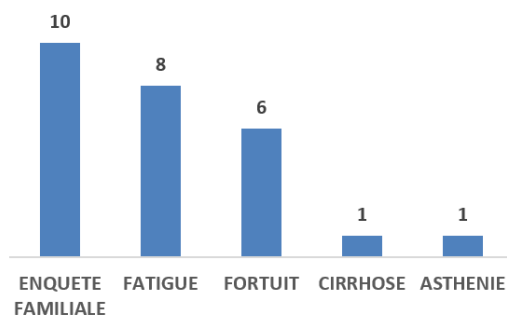


Figure 2 : Contexte de découverte du diagnostic

Le contexte de diagnostic s'articule autour de 3 situations principales : l'enquête familiale (10 patients), la fatigue (9 patients), fortuit (6 patients). Nous pouvons remarquer que les symptômes ne sont pas majoritairement la cause de la découverte du diagnostic.

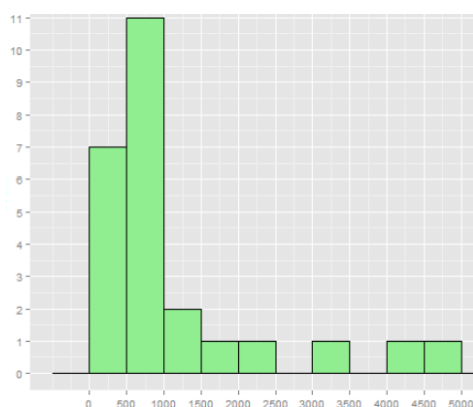


Figure 3 : Distribution de la ferritinémie au diagnostic

Le graphique ci-dessus présente la distribution de la ferritinémie au moment du diagnostic. En ordonnée nous avons le nombre de patients, en abscisse la ferritinémie. Globalement la ferritinémie au moment du diagnostic se situe entre 0 et 1000 µg/l (18 patients). Nous avons 7 patients qui ont des ferritinémie plus extrêmes (supérieures à 1000 µg/l). La valeur maximale rencontrée est de 4626 µg/l. 1 patient n'a pas pu nous fournir cette information.

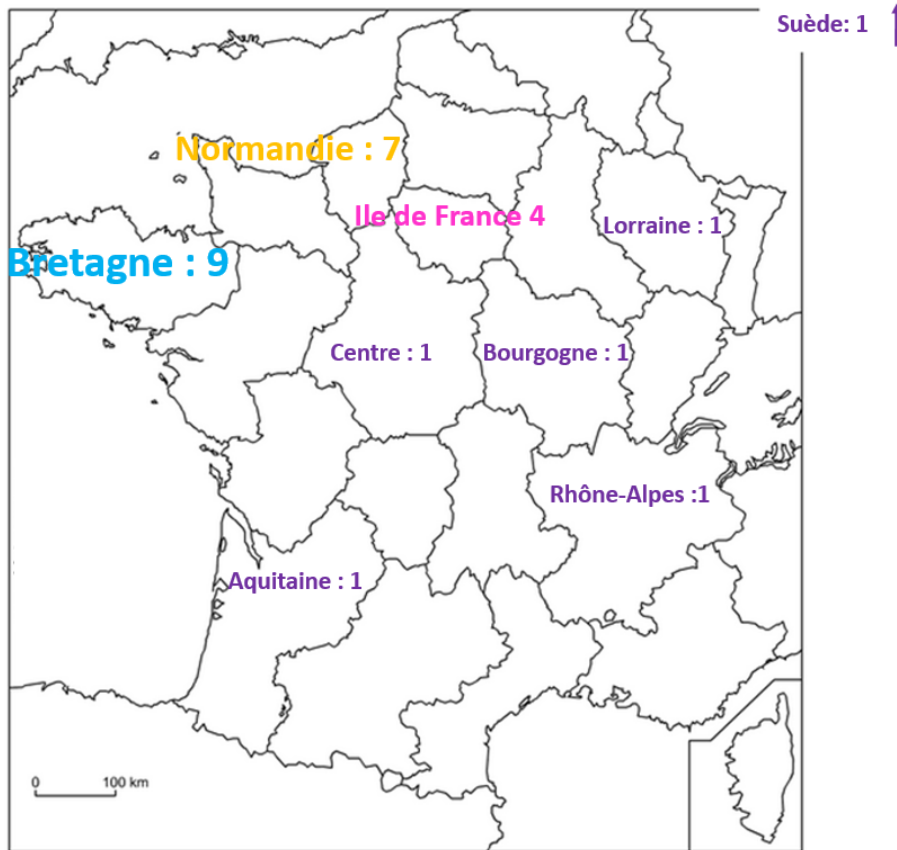


Figure 4 : Cartographie des origines des patients

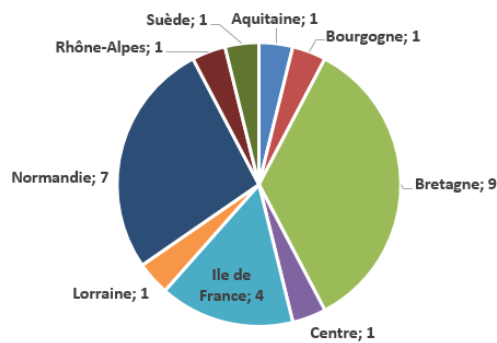


Figure 5 : Diagramme circulaire des origines des patients

L'origine des patients est variée. Le caractère génétique (et celtique) de la maladie fait que beaucoup de patients sont originaires de Bretagne ou de Normandie (respectivement 9 et 7 personnes). 4 patients sont d'Ile de France. 1 patient est originaire d'un autre pays (Suède). Le reste des patients (5 patients) est éparpillé sur le territoire Français (Rhône-Alpes, Aquitaine, Bourgogne, Lorraine et Centre)

Les antécédents des patients sont rassemblés en annexe 11.

2. Etude des entretiens

Nous avons dégagé directement des interviews les notions importantes. Notre analyse a été constituée de trois phases :

- Le codage qui consiste à découper des données en éléments plus signifiants que sont les codes.
- Le regroupement des codes en thèmes.
- L'analyse du texte brut en retirant nos interventions, et les termes peu importants (être, avoir, article défini...) permettant d'obtenir les termes percutants les plus fréquents afin de renforcer les données du codage.

a) Codage et élaboration des thèmes:

Nous avons extrait les codes du discours et les avons organisé par thèmes qui nous semblaient en rapport avec un même concept.

63 codes ont été mis en évidence (Annexe 8), regroupés en 6 thèmes (Annexe 9) :

Les verbatim sont entre guillemets et en italique précédés du numéro de l'entretien correspondant.

b) Prise en charge

(1) Demande de prise en charge par le patient

Certains patients sont demandeurs de prise en charge. Ils consultent davantage pour le même motif, se rendent compte qu'il n'y a pas d'amélioration. Ils sont mécontents de la prise en charge et sont à l'initiative de consultations de plusieurs médecins.

P1 : « *Je la voyais une fois dans l'année parce que je n'avais rien, pas de problème, et là en 3 mois je la vois trois fois. Elle me dit « vous venez souvent quand même » je lui ai dit « oui je suis tellement fatiguée que je ne peux pas rester comme ça » »*

P3 : « *Ben ça j'ai consulté. » « Par contre ce que j'ai fait une fois ou deux j'avais demandé à mon médecin traitant je lui ai dit je n'y arrive plus je suis crevée il m'a dit allez hop tu vas à la campagne tu dors. »*

P4 : *« J'avais vu un nouveau médecin deux ou trois fois sur le temps peut être tous les ans ou tous les deux et puis là j'ai vu que ça ne donnait pas grand chose. Et j'ai essayé un autre médecin »*

P15 : *« à chaque fois on constatait que la ferritine était haute, enfin 400, 450, 500. Et puis au bout de plusieurs années quand même ça continuait d'augmenter donc j'ai dit écoutez est ce que c'est normal ? »*

(2) Acteurs du suivi

Les acteurs du suivi sont variés, bien que le médecin traitant soit en première ligne pour 11 patients suivis :

P3 : *« je fais des examens demandés par la généraliste du centre »*

P4 : *« j'étais allé voir le médecin parce que j'étais fatigué »*

P11 : *« Et un jour j'étais allé voir mon médecin généraliste et quand j'ai dit que j'avais mal au ventre régulièrement et que j'étais fatigué, il m'a dit effectivement depuis quelques temps vous consultez pas mal alors on va faire des prises de sang »*

P21 : *« Juste une visite chez mon généraliste »*

P23 : *« Mon docteur traitant m'a fait faire des examens »*

Le gynécologue a été mentionné par 3 patientes sur les 26 :

P1 : *« Mon gynécologue »*

P2 : *« voir un autre gynéco femme et je suis allé la voir et quand je lui ai dit mes symptômes elle m'a dit oh mais vous avez certainement plusieurs choses »*

P15 : *« Et puis j'en reparle à mon gynécologue »*

(3) Pourquoi doser la ferritine ?

Nous nous sommes rendu compte que la prescription d'un dosage de la ferritine était plutôt envisagé devant une fatigue mais le plus souvent avec une arrière pensée de recherche d'anémie :

P3 : *« vous êtes quand même fatiguée moi j'aimerais quand même ces analyses. »*

P10 : *« C'était plutôt le contraire. T'étais anémique (elle me montre le blanc de ses yeux) ? Jamais. »*

P20 : *« on pensait que je manquais de fer donc on m'a fait une analyse et en fait on s'est rendu compte que j'étais en excédent de fer » (P20).*

Le dosage de ferritine était demandé dans le cadre d'un bilan de routine

P9 : « *Prise de sang habituelle. Taux de ferritine particulièrement élevée il m'a dit « là il y a un schmoll, donc faudrait peut être que vous fassiez quelque chose. » « Non, Non, Non c'est dans le cadre d'un bilan normal de santé »* »

P10 : « *une prise de sang de contrôle comme ça. »* »

P21 : « *Elle m'a fait un bilan un peu complet pour voir un peu comment ça allait »* »

P22 : « *Non on discutait et il me demandait depuis combien de temps j'avais fait un bilan sanguin complet donc il m'en a fait un. »* »

La ferritine a été dosée chez une patiente qui se plaignait de goût de fer dans la bouche :

P15 : « *j'avais un goût de fer dans la bouche c'est pour ça que mon généraliste me faisait faire des analyses de sang »* »

(4) Orientation, accompagnement et déroulement menant au diagnostic

6 patients ont été orientés vers un service spécialisé par le médecin traitant (que ce soit de la médecine interne, hépatologie, ou hématologie) :

P3 : « *la généraliste dit mais c'est formidable vous allez aller à l'HEGP en médecine interne »* »

P8 : « *Mon médecin traitant m'a dit « on arrête tout je vais t'envoyer à un médecin interniste »* »

P11 : « *Plusieurs prises de sang. C'est mon médecin traitant qui m'a envoyé chez un gastro. »* »

P19 : « *Il me dit « Mr il y a un problème faut voir le Professeur à Beaujon ».* »

P23 : « *De là on m'a envoyé à Beaujon je suis arrivé dans le service d'hématologie »* »

2 patients ont été orientés par leur gynécologue :

P2 : « *vous avez trop de fer, il va falloir aller voir un spécialiste pour voir si vous avez l'hémochromatose ou pas. »* Le gynécologue, respectant le parcours de soins l'oriente d'abord vers son médecin traitant pour en faire la demande « *Elle me dirige vers mon médecin traitant en me disant c'est votre généraliste qui est censé faire la demande quand même donc elle lui fait un mot. »* »

P15 : « *qui me dit c'est quand même pas normal vous devriez aller consulter à l'hôpital en hématologie parce que c'est pas normal du tout.* »

Un patient a été orienté via les urgences P13 « *Euh donc tout de suite ils m'ont dit qu'il fallait que j'aille au service de l'hôpital Beaujon parce qu'il y avait un service spécialisé* », un autre par son rhumatologue P5 : « *elle m'a orienté sur l'hôpital d'Argenteuil dans un service spécialisé* »

(5) Critique et remise en cause de la prise en charge

Les patients remettent en cause le délai diagnostique lié au manque de connaissances sur l'hémochromatose. Les hausses de ferritinémie ne semblaient pas inquiéter leur médecin.

P5 : « *Et j'ai regardé parce que ma gynéco me faisait faire des prises de sang. Le taux de fer était déjà important. Mais pas à ce stade là. Et c'est dommage qu'elle n'ait pas plus gratté* »

P8 : « *Parce qu'ils ont mis plus d'un an et demi à diagnostiquer l'hémochromatose* »

P10 : « *Je crois que les labos ne cherchent pas. Et le médecin même, le rhumatologue ou le chirurgien il m'a regardé quoi quoi ? Ils ne connaissent pas ?* » « *Parce que quand on faisait les prises de sang régulières que j'ai fait toute ma vie, on a jamais fait attention au fer* »

P19 : « *Mais si ces andouilles avaient fait la ferritine, ils l'auraient vu. Et en plus que s'ils avaient fait un écho du foie, ils auraient vu que le foie avait été agressé. Ça non plus ça a jamais été fait. Et quand ça a été fait j'avais déjà presque 50 ans.* »

P20 : « *On était quand même très suivis et on me disait toujours « c'est dingue le fer que t'as ». (Rires)*

Certains professionnels de santé ont critiqué la prise en charge de leurs confrères :

2 : « *Elle me dirige vers mon médecin traitant en me disant c'est votre généraliste qui est censé faire la demande quand même donc elle lui fait un mot et elle me dit si jamais il ne veut pas le faire parce que tout le monde ne veut pas tout le monde ne reconnaît pas cette maladie et tous les médecins ne veulent pas. Vous vous rendez compte de la réponse qu'on me donne.* »

3 : « *qui lui m'a dit qu'elle va un peu vite en besogne* »

(6) Clarté de la prise en charge et errance

Pour 4 patients, la prise en charge manquait de clarté.

P3 : « *je crois* »

P9 : « *je sais pas très bien ce qui s'est passé* »

P11 : « *On a fait d'autres prélèvements pour d'autres recherches, des recherches, des recherches et puis euh du mois de février ils ont trouvé la maladie qu'au mois de juin.* »

P13 : « *Alors ce qui s'est passé c'est que j'ai rien compris au départ en fait* »

On peut s'apercevoir que le seuil de ferritinémie est peu connu par les généralistes.

P2 : « *trop de fer c'est impossible c'est la maladie des hommes on contrôle ça a baissé c'est bon c'est du fer circulant* ». *600 c'est pas énorme.* »

P3 : « *trop de fer dû à du grignotage, si tu es fatigué vas à la campagne et dors.* »

P5 : « *Avant 50 ans mon taux de fer était déjà élevé mais je n'avais pas de symptômes alors elle a peut être estimé que c'était à peu près normal. Il n'était pas à ce taux là mais déjà élevé.* »

P15 : « *Vous savez 500 c'est pas beaucoup. C'est pas la peine.. Voilà.. Si vous aviez mille d'accord mais là bon..* »

Un médecin pensait même que l'hémochromatose n'est pas symptomatique tant que la femme est réglée.

P6 : « *Par rapport à ça au début on m'a dit de toute façon les filles n'ont jamais ça parce qu'elles ont leurs règles donc au début moi je suis pas allée consulté. C'est pour ça que je suis allée consulté bien plus tard. Et après on s'est rendu compte que ça n'avait complètement rien à voir et qu'on ne perdait pas assez de sang pour que ça s'élimine et voilà. Mais moi j'ai écouté hein.* »

(7) Rapidité de la prise en charge

Pour 6 patients la prise en charge a été rapide avec mise en route du traitement par saignées. Dès que P8 a été diagnostiqué « *ben maintenant on va vous soigner et j'ai commencé les saignées 4 jours après* »

P2 : « Des saignées tout de suite »

P3 : « De fil en aiguille, ça devait être un lundi effectivement et puis le vendredi matin j'étais en dessous devant la petite machine et puis voilà. », « on fait une saignée tout de suite »

P4 : « Ca a été dans la foulée quand mon médecin m'a découvert l'hémochromatose »

P10 : « Je suis trop bien suivie j'ai été trop bien suivie. J'ai pas eu le temps de développer quelque chose. »

(8) Contexte du diagnostic

Pour 9 patients le contexte a été familial avec diagnostic sur enquête génétique :

P1 : « Familial. Ma sœur jumelle me l'a appris. »

P7 : « Ma sœur m'en a parlé parce qu'elle se l'est fait faire. Donc elle s'est aperçu que c'était génétique elle m'a dit « tu devrais le faire ». « Donc c'est par rapport à elle que je l'ai fait faire il y a 4 ans. »

P17 : « ma mère est malade et on nous a demandé de faire une recherche ADN ou je sais pas comment ça se passe je me rappelle plus du truc pour toute la famille pour savoir qui était atteint ou pas atteint et puis j'ai gagné à la loterie. »

P18 : « Ma grand-mère a l'hémochromatose donc ...on a surveillé, j'avais trop de fer dans le sang et voilà ça s'est avéré positif. »

Le diagnostic a été fortuit pour 6 patients :

P4 : « Donc ça a été vraiment découvert incident. »

P9 : « c'est dans le cadre d'un bilan normal de santé »

P10 : « C'est par hasard »

P15 : « j'ai interrogé mon médecin traitant parce que tous les ans je faisais une prise de sang régulièrement et à chaque fois on constatait que la ferritine était haute, enfin 400, 450, 500. » « Ah rien du tout, j'avais rien »

P22 : « euh c'est que mon médecin a fait un checkup complet et que dedans il mettait la ferritine ». « Non Non lui c'est par hasard quoi. »

P24 : « Oh c'est inoubliable. J'étais au Val de Grace pour subir une intervention une arthrolyse L5-S1 et c'est l'anesthésiste qui est venu me voir en me disant « vous vous avez bonne mine » et en fait c'est lui qui m'a détecté l'hémochromatose. J'ai été opéré le lendemain et le lendemain il m'a confirmé que c'était l'hémochromatose »

(9) Annonce du diagnostic

L'annonce diagnostique a d'abord été technique par les résultats de la biologie avec un « *taux de ferritine particulièrement élevé* » (P9), « *beaucoup trop de fer* » (P10), « *je faisais du fer* » (P23)

9 patients sur 26 mentionnent ces anomalies biologiques ou d'imagerie.

P8 dit avoir « *un foie de pierre* » à l'IRM hépatique. P19 dit être « *bourré de fer* » après réalisation d'une biopsie hépatique.

L'annonce diagnostique a ensuite été verbale :

P2 : « *On m'envoie voir un spécialiste qui fait des examens plus approfondis et découvre que j'ai l'hémochromatose.* »

P3 : « *je crains que vous ayez une hémochromatose* » « *il m'a dit que vous avez l'hémochromatose* »

P4 : « *bingo je l'ai vu par votre teint. Il a dit « vous aviez un teint un peu grisâtre ».*

P5 : « *après on m'a parlé de cette maladie que je ne connaissais pas du tout* »

P8 : « *pour moi tu as l'hémochromatose* » « *on a trouvé hein c'est l'hémochromatose* »

P15 : « *Donc j'ai consulté une ou deux fois l'hématologue et on s'est aperçu que c'était une hémochromatose génétique* »

P20 : « *Mais j'ai fait une pelade et on m'a fait des analyses et c'est là qu'on m'a découvert l'hémochromatose.* »

c) 11 signes d'appel

Après codage, nous avons recueilli 11 signes d'appel pour lesquels les patients ont estimé pouvoir consulté plus tôt.

(1) Fatigue

20 patients sur 26 se décrivaient fatigués, soit 77% de notre échantillon, dont 13 femmes et 10 hommes.

P1 : « *J'étais fatiguée, fatiguée, mais plus que fatiguée* »

P2 : « *Moi le plus gros c'était la fatigue c'était énorme* »

P3 : « *je me réveillais le matin aussi crevée voire plus qu'avant de m'endormir vous voyez.* »

P5 : « *Je me sentais vraiment fatiguée tout le temps.* »

P6 : « *Le matin quand je me réveille j'ai l'impression d'avoir dormi 50 minutes quoi.* »

P8 : « J'ai toujours en fin de compte une impression de fatigue à longueur de journée même quand je faisais mes activités »

P9 : « Un état de fatigue généralisé »

P11 : « Je vous dis moi le plus important c'est surtout surtout la fatigue. »

P13 : « Euh je revenais de vacances c'était en 2007, et j'étais très fatiguée au point de ne pas pouvoir soulever une chaise. »

P14 : « j'ai l'impression de pas avoir un sommeil suffisamment réparateur. En permanence j'ai l'impression de manquer de sommeil. »

P20 : « j'étais vraiment très fatiguée »

P23 : « j'étais fatiguée tous les jours, je rentrais très fatigué »

On se rend compte que la fatigue est extrêmement présente. Il s'agit d'un signe commun à tellement de pathologies. Dans notre étude ce n'est pas une fatigue si commune en fin de compte, et nous avons réalisé un deuxième codage sur cet item afin d'en ressortir les caractéristiques spécifiques à l'hémochromatose.

-12 patients décrivent un sommeil diurne impromptu, une facilité d'endormissement :

P1 : « De temps en temps je faisais semblant de travailler je baissais la tête et je fermais les yeux quand même un peu enfin vous vous rendez compte. »

P2 : « C'était l'horreur je m'endormais tout le temps j'étais tout le temps fatiguée je n'avais plus rien envie de faire »

P3 : « j'ai piqué du nez »

P4 : « J'ai toujours été un gros dormeur. Je m'installe quelque part je m'endors, je peux m'endormir. »

P9 : « Non déjà depuis tout le temps je dors tout le temps. C'est à dire si j'ai envie de dormir 20 min dans la voiture sur le trajet je dors sans problème. »

P11 : « il suffit que je sois resté à rien faire je pique du nez »

P17 : « Mais si j'ai rien à faire et que j'ai un lit à côté ben je dors. »

P23 : « je piquais du nez tous les soirs. »

P25 : « c'est un enfant qui dort très bien et plutôt beaucoup mais c'est le cas depuis qu'il était bébé. Il était capable de s'endormir sur sa chaise haute. (mère) »

-9 patients évoquent un manque d'énergie et un ralentissement moteur.

P1 : « j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir »

P2 : « Pesante, lourde, c'est pas une fatigue comme quand on est sorti on est un peu fatigué, silence ... »

P3 : « Le poids ... j'étais cuite de fatigue brisée c'est surtout le poids et vous avez les jambes ... vous avez l'impression de peser 100 kilos. » « j'avais pas la force de faire tout ça »

P9 : « Puis en fin de compte j'étais amorphe, j'étais en permanence amorphe. »

P11 : « Je suis lourd, j'ai pas envie de bouger, j'ai envie de rien faire quoi. »

P13 : « C'était une perte de force » « Je crois que je me trainais toute la journée »

-10 patients sont fatigués de manière « constante », « permanente »

P2 : « c'était continuellement comme ça continuellement comme ci je coulais je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter. »

P5 : « Je me sentais vraiment fatiguée tout le temps. »

P3 : « j'étais aussi crevée le matin qu'avant de dormir. J'étais tout le temps crevée. »

P8 : « J'ai toujours en fin de compte une impression de fatigue à longueur de journée »

P13 : « c'était un fatigue constante »

P14 : « je suis en permanence fatiguée »

P23 : « j'étais fatiguée tous les jours »

-11 patients mentionnent un repos non réparateur par le sommeil, les weekends, ou les vacances

P2 : « oh la la au réveil j'avais l'impression de pas avoir dormi. Ce qui est pas normal parce que normalement au réveil moi j'étais du genre à être très matinale je prends ma douche ça y est je suis en forme et là je n'avançais pas »

P3 : « je me réveillais le matin aussi crevée voire plus qu'avant de m'endormir »

P6 : « Le matin quand je me réveille j'ai l'impression d'avoir dormi 50 minutes quoi. »

P14 : « j'ai l'impression de pas avoir un sommeil suffisamment réparateur. En permanence j'ai l'impression de manquer de sommeil. » « C'est juste qu'on en veut un peu à son réveil le matin. »

P5 : « quand je suis revenue de vacances je n'avais pas l'impression de m'être reposée. »
« ça ne s'améliorait pas du tout pendant les vacances. Constant. »

P9 : « Je la ressens plus le weekend quand je fait rien, en me disant pff voilà.. »

-3 patients ont des conséquences psychologiques avec une honte, une gêne, une culpabilité.

P1 : « Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatiguée. » « Je n'ose pas leur dire que je ne peux pas conduire »

P3 : « Ca me culpabilisait » « J'étais gênée vous vous rendez compte j'arrivais là-bas je dormais »

P2 : « Mais j'appréhendais énormément d'aller au boulot parce que j'avais peur de faire des erreurs et j'avais peur d'être fatiguée trop fatiguée pour travailler. C'était mon obsession. J'étais obsédée du coup par cette fatigue. Et ça prenait de l'ampleur automatiquement. »
« Mais je culpabilise parce qu'il y a des choses que je ne peux pas faire avec lui parce que je suis trop fatiguée quand même. » « Tout ça entraîne que j'ai du goût à vivre mais je me sens fatiguée et j'ai toujours peur de ne pas réussir à cause de la fatigue. Donc ça devient une obsession, c'est obsessionnel cette fatigue. Oui obsessionnel. »

-7 patients mentionnent un handicap qui empêche de progresser sur le plan professionnel (P24), qui empêche de conduire par peur de créer un accident (P1, P3), ou qui oblige à arrêter ses activités de loisirs (P3 et P4) :

P1 : « C'est quand même hyper handicapant. » « Pour moi cet épuisement c'était quelque chose de terrible parce que ça voulait dire que je ne pouvais plus rien faire. » « Les deux heures en questions je ne pouvais rien faire. » « J'étais allongée impossible de sortir c'était pas la peine je ne pouvais pas prendre ma voiture. Je pouvais rien ... Alors dans le quotidien c'est très handicapant »

P2 : « ça me posait des problèmes dans mon travail parce que je n'arrivais plus à travailler je faisais d'énormes erreurs. » « Par exemple avec mon ami s'il veut me faire sortir toute une journée entière du matin au soir sans s'arrêter moi je ne peux pas. »

P3 : « J'ai arrêté l'alpinisme à 25 ans. J'ai fait de la randonnée après. Si j'avais été moins crevée j'aurais été plus à même de ... » « Ah mais je conduis pas moi hein attention. J'ai passé mon permis en 68 j'ai conduit deux fois. J'ai une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un »

P4 : « Et alors que je voyageais beaucoup j'ai complètement arrêté de voyager pendant 5 ou 6 ans. »

P24 : « je pense que j'aurais professionnellement évolué autrement parce que j'avais des capacités mais l'après midi j'étais KO. »

-L'horaire de la fatigue

4 patients ont une fatigue du « matin » (P3, P6, P8, P20).

5 patients décrivent une fatigue de « l'après-midi » (P1, P3, P17, P24) , « après le déjeuner » (P4), « entre 14 et 16h » (P1).

Un patient est fatigué « juste le soir pratiquement tous les jours » (P23).

1 patient dit être fatigué en après-midi et en soirée « Généralement en soirée et puis en après-midi quoi » (P11)

-Le niveau de fatigue

Pour estimer le degré de fatigue, nous avons utilisé un équivalent de l'échelle EVA pour la douleur avec cotation de 0 à 10 ; 10 étant le maximum de fatigue. Nous avons également utilisé une représentation visuelle en demandant aux patients d'évaluer leur degré de fatigue en fonction de la surface d'une feuille A4 représentant le maximum de fatigue.

Les résultats des deux échelles d'évaluation, étant équivalents, nous avons décidé de nous concentrer sur l'échelle visuelle utilisant la surface d'une feuille A4 qui semblait être plus claire pour les patients.

Nous avons comparé le degré numérique obtenu par ces deux échelles au discours du patient, à la manière dont il évoquait sa fatigue, pour établir trois niveaux différents :

- La fatigue modérée (<50 % de la surface de la feuille) avec 5 patients parlant peu de la fatigue et ayant des termes peu forts pour la caractériser. « une petite fatigue, c'était pas le coup de bambou » (P7).

- La fatigue intermédiaire (entre 50 et 70 % de la surface de la feuille A4) avec 3 patients.

- L'épuisement (> 70% de la surface de la feuille A4) avec 9 patients décrivant être « crevé » (P3, P23) ; « épuisé » (P20, P24) ; une fatigue « terrible » (P3) ; « énorme » (P2)

(2) Arthralgies

On décrit typiquement plusieurs formes de douleurs :

- douleurs d'horaire mécanique, majorées par les mouvements et l'effort, ne cédant pas à l'effort.
- douleurs d'horaire inflammatoire, typiquement réveillant au petit matin, accompagnées de raideurs et d'un dérouillage articulaire.
- douleurs mixtes (mélange de douleur de type inflammatoire et mécanique)

L'articulation douloureuse peut être le siège d'autres signes : gonflement, rougeur, chaleur, déformation, blocage...

Chez un malade, une ou plusieurs articulations peuvent être douloureuses ensemble ou les unes après les autres. On parle alors de polyarthralgies.

Dans notre échantillon, 19 patients sur 26 ont présenté des arthralgies, dont 12 femmes et 7 hommes.

9 patients ont décrit une seule atteinte articulaire :

P19 et P26 ont décrit une gonalgie bilatérale à la mobilisation.

P1 a souffert d'une atteinte des « *deux chevilles* » :

6 patients décrivent une rachialgie, en majorité « *lombaire* » pour 4 patients (P5, 7, 10, 24) sans horaire précis. P22 a mentionné une cervicalgie, et P18 une atteinte à la fois « *cervicale et lombaire* ».

10 patients ont évoqué une atteinte de plus de 2 localisations articulaires : doigts, poignets, coudes, hanches, genoux, chevilles.

P23 : « *les genoux les mains les bras les poignets les doigts les épaules et les papattes, les jambes, les articulations plus qu'autre chose.* »

Les douleurs sont décrites à type de paresthésies au « *repos* » : « *piques, lancinante* » (P4), « *des brûlures* » (P3), « *comme des coups d'aiguille* » (P23).

P8 décrit un engourdissement « *comme si vous restez longtemps dans l'eau froide avec les doigts et que vous les ressortez* ».

1 patient a présenté des douleurs plutôt au réveil : « *je me sens verrouillée surtout au réveil* » (P18)

4 patients ont présenté des douleurs de repos (P4, 5, 8, 23), 3 patients l'ont ressenti « *tout le temps* », de façon « *permanente* » (P8, 18, et 20).

3 patients ont décrit une douleur à la mobilisation « *dès que je marchais* » (P2), « *quand je bouge* » (P17), « *quand j'étais en mouvement* » (P26) .

3 patients évoquent des articulations gonflées au niveau des MCP et des genoux « *J'ai un doigt un peu gonflé (il me montre les MCP) et les genoux parfois.* » (P4) ; « *j'ai eu un moment où les chevilles étaient plus enflées* » (P2) ; « *Non j'ai plutôt tendance à avoir les mains gonflées* ». (P17)

Au total, 10 patients mentionnent une atteinte des membres supérieurs, 15 des membres inférieurs et 11 du rachis.

(3) Syndrome dépressif

9 patients présentent un syndrome dépressif, soit 35 % de nos patients. D'après les données de l'INSERM, la prévalence du syndrome dépressif en France est de 2 à 3% chez les hommes, et de 5 à 10% chez les femmes. Quant à la probabilité de développer une dépression au cours de l'existence, elle s'élève à 10 % chez l'homme et 20% chez la femme.

Les patients utilisent des termes puissants comme « sombrer », « désespéré ».

P1 : « *alors vous imaginez comment au niveau du moral ça joue.* » « *on est désespéré* »
« *Oui ben de l'intérieur c'était beaucoup plus dur je ne savais pas où j'allais et pour moi si je reste comme ça le reste de ma vie tout est fichu* »

P2 : « *mon moral prenait un coup* » « *Mais moi je somrais j'ai tellement sombré d'un seul coup que je n'ai pas eu le temps de réagir* » « *Qu'est-ce que je vous dirais. (silence)... envie de ne plus exister tellement c'est difficile* » « *Je pense qu'elle entraîne de la dépression, ça je suis persuadée qu'elle m'a entraîné de la dépression* »

P3 : « *Ah mais c'était psy c'est tout hein y'a tout.* » « *Après à partir de l'âge de 24-25 j'étais avec des antidépresseurs des machins comme ça pas très forts pratiquement tout le temps.* » « *Ah ben oui je pouvais plus rien faire. Le cinéma. En plus j'étais claustrophobe. J'arrivais plus à rester dans une salle de cinéma. Il fallait que je me mette sur les côtés et tout. Et un jour, alors je ne sais pas si c'était dû à ça, mais j'ai pas pu me lever à la fin de la séance. J'étais comme une statue de sel alors là j'ai eu peur hein. Dans le métro aussi une fois ou deux* » « *Ah ben bien sûr oui vraiment l'horreur quoi.* »

P5 : « *Se sentir très fatiguée et moralement pas bien du tout.* »

P8 : « *Déjà c'était une fatigue morale, j'avais du mal à supporter les gens, un rien m'agaçait* »

P15 : « *Il y avait quand même cette fatigue morale mais j'ai jamais pensé que c'était ça* »

P20 : « *Elle était aussi bien nerveuse que physique j'étais vraiment épuisée.* » « *Même nerveusement j'étais pas aussi stable comme je l'ai toujours été à part cette période-là.* »
« *Un truc qui m'a aidé c'est un travail avec un psy mais pas les médicaments.* » « *Et j'étais vraiment mentalement déprimée.* »

(4) Ongles

8 patients ont des modifications des ongles. Ils peuvent être fendus, striés, dédoublés, voire mous.

P2 : *« Et les ongles se dédoublent se cassent se fendent. J'ai un ongle fendu au milieu j'ai énormément de mal avec lui et un autre sur le côté et j'ai toujours sur ce côté ce morceau qui s'en va »*

P3 : *« J'ai des ongles bizarres pointus moches »*

P4 : *« j'ai les ongles striés »*

P7 : *« Tout mous. Et puis alors ils se fendent dans ce sens là donc ils poussent fendus si vous voulez. Quand ils arrivent là ils sont fendus donc je suis obligée de me les couper à ras. »*

P17 : *« J'ai eu une période où j'ai eu les ongles qui se dédoublaient donc j'étais toujours en train de les tirer donc j'avais des ongles horribles. »*

P18 : *« j'ai les ongles tout mous. Striés oui donc je les polis »*

P20 : *« J'ai les ongles très fragiles, soit ils sont très durs soit ils se dédoublent, c'est vraiment... je suis obligée de faire des trucs pour ça. »*

« je fais vraiment attention à ça. Je mets du durcisseur. Et puis à des moments ça va super bien et puis d'autres c'est la cata je sais pas pourquoi. »

P23 : *« les ongles qui s'abîmaient ça faisait plein de taches blanches. plein. Tous mes ongles. La c'est fini vous voyez ils sont bien. Mais à une époque ils avaient des taches blanches. Et fendus »*

(5) Cheveux

11 patients décrivent une modification des cheveux avec perte voire une « pelade » pour P20. Les patients disent avoir commencé à perdre leurs cheveux depuis « longtemps », (P16) voire « depuis toujours » (P15). Le jeune P25 qui a seize ans les perd déjà.

P3 : *« J'ai eu une époque où je perdais beaucoup les cheveux. Je les perdais à poignée. »*

P15 : *« J'ai toujours perdu mes cheveux, toujours toujours perdu et ben là (elle tire doucement sur ses cheveux) j'ai les cheveux qui tombent. Ils tombent mais ça depuis l'enfance. »*

P16 : *« Je les ai perdu il y a longtemps. Déjà à 25 ans. Ils tombaient »*

P18 : « Ah je les perds ouais je les ai toujours perdu, beaucoup. Je ne me brosse jamais les cheveux mais je le vois quand je me lave la tête, je sors les cheveux qui sont tombés dans le siphon de la baignoire. »

P21 : « Ben si ça je perds beaucoup de cheveux depuis longtemps depuis la trentaine. »

P25 : « Les cheveux qui tombent ouais. Oui souvent j'ai les cheveux qui tombent. J'ai pas mal de cheveux qui tombent. »

(6) Teint

12 patients ont mentionné une modification du teint à type de mélanodermie « je suis déjà bronzé de nature » (P23), « teint foncé » (P8), « j'ai la peau très mate pour une blonde » (P20), « j'ai toujours eu bonne mine » (P24), « je suis quasiment tout le temps bronzé, noir » (P25), « un teint un peu grisâtre » (P4).

6 patients bronzent vite jusqu'à attraper facilement des coups de soleil :

P3 : « toujours des coups de soleil. » « Si une fois. Une fois je me dis chez moi tiens j'ai les mains bronzées qu'est-ce que c'est que ce truc. Et je me regarde la figure et je me disais t'es bronzée qu'est-ce que tu as fait ? Alors j'étais en train de me dire ou est-ce que je suis allé. »

P7 : « Je bronze pas je me mets pas au soleil. Ah ça je fuis le soleil. Même jeune j'ai jamais pu me mettre au soleil. »

P9 : « Trop, je crame. Je bronze pas je pèle. 15 min sur la plage de Dieppe (il y a 15 ans) allongé au soleil au mois d'Avril j'ai comme même pris un coup de soleil. »

P16 : « Non jamais même quand je vais au soleil. Je rougis. Je prends un coup de soleil. Facilement. Ca a toujours été. »

P18 : « J'ai toujours bronzé très vite et je suis la seule de ma famille alors qu'on est tous blonds aux yeux verts, à bronzer comme ça. »

P20 : « je bronze très facilement »

P22 : « je bronze très facilement. Ca a toujours été comme ça. Ou si y'a un week-end de beau temps au mois de mars comme je vois mes collègues rarement, ils me disent "Ah tiens t'es parti en vacances?" »

P23 : « Ah si très vite. Regardez mes bras vous voyez comment je suis déjà bronzé de nature. J'ai déjà un peu la peau mate mais si je vais au soleil je ressemble à un chocolat »

P24 : « « vous vous avez bonne mine. » « Oui. Moi j'ai toujours eu bonne mine. Les gens me disaient toujours « toi t'es bronzé » ou professionnellement, je passais une heure dehors on me disait que j'avais passé une semaine de vacances. » « Ah toujours toujours toujours et

même encore maintenant. Je sais pas si ça a baissé en intensité mais je passe une après-midi dehors on me dit ah ça y est ... »

P25 : « Je suis quasiment tout le temps bronzé donc... J'ai le teint plus mat que par exemple ma mère et mon frère. » « il est noir mon frère. » (frère)

(7) Signes digestifs

La moitié de notre échantillon a présenté des signes digestifs à type de douleur abdominale pour 4 patients :

P11 : « Et un jour j'étais allé voir mon médecin généraliste et quand j'ai dit que j'avais mal au ventre régulièrement et que j'étais fatigué » « j'avais souvent des mal de ventre »

P20 : « Des brûlures d'estomac. »

3 patients mentionnent une constipation :

P9 : « Constipation chronique quand j'étais jeune. Aux alentours de 15 et 25 ans. C'est passé. »

P13 : « Je crois que j'ai un transit intestinal qui n'est pas terrible. J'étais constipée. Donc si vous voulez ça joue. Mais je pense qu'il y a une faiblesse quand même intestinale. »

P17 : « Oui Oui Constipation »

2 patients évoquent une diarrhée :

P14 : « Alors oui moi je suis assez anxieuse donc je somatise et au niveau intestinal principalement. C'est plutôt diarrhée anxieuse. »

P21 : « oui diarrhée, depuis toujours. Le moindre stress ... »

2 patients se plaignaient de reflux gastrique :

P1 : « Et le gynéco tout de suite elle me dit mais c'est rien ce que vous avez, j'ai déjà eu ça vous devez avoir des reflux gastriques »

P9 : « C'était surtout une remontée d'acidité qui revient quand je suis stressé d'ailleurs. Ça m'empêchait de dormir »

P11 avait une alternance constipation-diarrhée : « J'avais des problèmes de selle aussi quand j'allais aux toilettes j'avais des problèmes au niveau des toilettes aussi. Constipé un coup diarrhée »

2 patients avaient des nausées « *J'avais des nausées aussi, souvent envie de vomir.* » (P3),
« *J'ai souvent mal au cœur le matin* » (P7)

4 patients évoquaient des intolérances alimentaires :

P13 : « *Moi je suis fragile du foie. Le vin faut pas que j'en prenne trop. Le chocolat au bout de trois carrés je suis pas bien, j'ai mal au cœur.* »

P20 : « *aux œufs je sais que je réagis pas très bien aux œufs. J'essaie de faire attention, le gluten pareil. Le lait de vache aussi.* »

P26 : « *Non quand j'étais petit, le lait. Ca me faisait vomir.* »

(8) Sècheresse cutanéomuqueuse

6 patients évoquaient une sécheresse de la peau avec nécessité de mettre « de la crème tous les jours » (P20) . P21 mentionne également une sécheresse oculaire avec « les yeux qui pleurent »

P1 : « *les peaux se durcissent* », « *une carapace sur les pieds et les mains* »

P17 : « *la peau est sèche, j'ai plutôt une peau de crocodile* »

P18 : « *je mets beaucoup de crème* »

P20 : « *je mets de la crème tous les jours* »

P21 : « *j'ai des crevasses au niveau des extrémités des doigts* » « *j'ai les yeux qui pleurent* »

(9) Troubles de la concentration et de la mémoire

5 patients décrivaient des gros troubles de concentration et de mémoire :

P2 : « *« mais j'ai des pertes de mémoire je suis très fatiguée j'intervertis les chiffres j'intervertis les mots je comprends pas.* »

P3 : « *Mais c'était horrible quand j'y pense.* » « *Ah oui oui oui la concentration j'étais obligée de forcer* »

P8 : « *problème de concentration.* » « *Oui, oui, oui, dès que j'ai commencé à avoir mes douleurs oui, on se déconcentre, on a les pensées ailleurs* »

P12 : « *Oui mais ça depuis que je suis petit que c'est comme ça. J'aime bien... enfin des fois je suis un peu en train de faire plusieurs choses à la fois alors forcément on saute d'un truc à l'autre et c'est un peu comme ça que je fonctionne.* »

(10) Douleur thoracique

4 patients se sont plaints de douleur thoracique avant le diagnostic. P15 décrit une douleur au niveau du plexus, P9 une douleur thoracique à type de « barre », P8 une douleur thoracique irradiant dans le bras gauche, à type de « compression », et P1 une douleur thoracique irradiant dans la « mâchoire ».

P1 : *« De temps en temps des douleurs là (thorax) qui font mal qui montent jusqu'à la mâchoire. » « Alors vous vous rendez compte depuis le temps que je souffrais avec ça. C'était pas souvent mais quand ça m'arrivais c'était infernal »*

P8 : *« douleurs dans la poitrine, bras gauche » « Un jour j'ai fait chez mes parents à la campagne comme j'avais tous les signes d'un problème cardiaque d'un infarctus. Donc compression de poitrine mal dans les bras » « compression, douleurs dans les bras, dans les articulations » « j'ai une compression j'ai une compression j'ai une douleur qui monte progressivement dans les bras »*

P9 : *« C'était une barre deux ou trois fois sur 15 jours j'ai vraiment eu une barre en plein milieu et je savais pas ce que c'était »*

P15 : *« Des douleurs thoraciques ? Ca j'en ai eu plus tard après 50 ans, c'était le stress. (elle me montre le plexus). »*

(11) Libido

12 patients ont une diminution de la libido

P2 : *« Alors j'ai un compagnon depuis presque un an mais je n'ai pas les mêmes envies qu'il y a dix ans. Je suis honnête. »*

P6 : *« Ah complètement. Totalement. Ca fait deux ans que ça dure et je me dit je n'ai que 46 ans qu'est ce qui se passe ? »*

P17 : *« Oui complètement. Je sais que ça a drôlement modifié. Mais c'est vrai que j'ai moins de libido oui c'est clair. »*

P20 : *« Oui Oui beaucoup tout à fait. Ça c'est très clair aussi. Mais ça l'est encore aujourd'hui j'ai envie de dire. Ça c'est assez symptomatique. »*

P23 : *« par contre on peut dire que question sexualité oui. On a plus d'envie comme avant. »*

La sexualité est quasi inexistante pour 4 patients et ce depuis toujours :

P3 : « De toute façon non, je suis célibataire je suis homo pour tout vous dire. Moi ce n'était pas mon truc »

P4 : « Non parce que on parle de vie sexuelle etc., je n'ai pas de vie sexuelle pratiquement donc je ne peux pas vous dire qu'il y a un élément déterminant. »

P10 : « Avant non ça a jamais été mon truc donc on peu pas dire que. Non ça m'intéresse pas du tout c'est comme ça. »

P18 : « Oui ça n'a jamais été ... oui tout à fait. »

(12) Autres signes

D'autres signes apparaissent qui sont beaucoup moins fréquents mais qui néanmoins méritent d'être mentionnés :

P2 avait « des vertiges assez forts »

P4 : « la jaunisse de départ était pour quelque chose dedans aussi. »

P8, P18 et P22 avaient des « fortes migraines »

P9 présentait une dyspnée ainsi qu'un dysurie : « je suis toujours d'ailleurs relativement essoufflé », « j'avais des envies d'uriner relativement pressantes »

P10 a perdu du poids: « j'ai maigri j'ai trouvé ça génial de maigrir je sais pas si c'était à cause de ça mais ça m'a fait plaisir parce que après la ménopause on gonfle un peu »

P12 présentait un hypoacousie: « j'entends pas super bien »

P13 et P26 évoquaient des « crampes. »

P15 avait « un goût de fer dans la bouche » ainsi que « beaucoup d'infections urinaires type colibacille »

P19 avait « le bout des doigts rouge »

P20 était « sujette aux mycoses vaginales »

5 patientes ont décrit des « règles abondantes et douloureuses » (P10, P14, P15, P18, P20)

d) Recherches personnelles du patient

A la question de recherche « Qu'est ce qui aurait dû vous amener à consulter plus tôt ? » ainsi qu'à la relance « Que ressentiez-vous d'anormal avant qu'on vous parle de cette maladie ? », 7 patients ont anticipé les relances ultérieures. On remarque qu'ils se sont informés sur la maladie et ont comblé leur manque de réponse par le milieu médical à l'aide d'outils extérieurs :

P4 : « Parce qu'on connaît les symptômes. J'ai beaucoup lu sur l'hémochromatose à la suite de cela »

P5 : « Après je n'ai pas eu d'endormissement après les repas. Non je n'avais pas ça. »

P6 : « Quand il y a du soleil je ne bronze pas tout de suite, je n'ai pas de dépression, je n'ai pas de diabète. »

P7 : « Je n'ai pas eu de problème cardiaque, de cirrhose du foie. Ben non apparemment non le foie est bien tout est bien. »

P10 : « C'est pour ça que j'ai la maladie. C'est très commun en Suède. si vous regardez en Suède les statistiques il y a énormément. » »

« Mais moi je pense hein une idée a moi, que tant que vous êtes réglée y'a pas de problème. Parce que moi j'avais des règles longues et je pense que ça régulait automatiquement, c'est une idée je sais pas. »

« Mes deux parents devaient l'avoir en caché sinon on ne l'a pas. Il faut les deux parents. Ca je sais parce que j'ai étudié après. »

P12 : « Et même pas vraiment de fatigue, donc c'était difficile de déceler »

P23 : « Et s'ils m'avaient pas trouvé ça ben aujourd'hui je serais plus là. Parce que ça cause le cancer du foie, le cancer des intestins, le cœur les artères s'atrophient. Enfin ça cause plein de maladies quoi. » « Avant on dit cette personne là buvait mais non et j'ai connu beaucoup de gens qui ne buvaient pas qui en sont morts. »

« Et ma maladie vient des bretons d'après les analyses qu'on m'a fait. C'est une maladie génétique. »

e) *Stimulation de la mémoire des patients*

Il était parfois nécessaire de faire des relances afin de stimuler la mémoire de 7 patients qui considéraient n'avoir « *aucun symptôme* » (P4, P25). La maladie était pour eux « *invisible* » (P10) ; ils n'en avaient « *pas souvenir* » (P2, P8).

f) *Justification des symptômes par le patient*

Les patients cherchaient à justifier leurs symptômes.

6 patients justifiaient leur fatigue par un surmenage professionnel

P7 : « le soir j'étais fatiguée même crevée. Je pense que c'était le travail parce que 12 h debout... »

P21 : *« comme je travaillais beaucoup je savais pas si c'était parce que je travaillais beaucoup que je courais partout et que voilà ou voilà »*

P22 : *« mais j'avais beaucoup de boulot donc.. »*

P1 justifie sa fatigue par la « ménopause » : *« on a mis sur le compte de la ménopause »*

P25 liait sa fatigue à la pratique intensive de sport : *« Euh ben après je fais beaucoup de sport donc c'est aussi dû au sport c'est quasiment sûr mais après rien d'anormal. »*

P20 liait sa fatigue et sa dépression à une rupture sentimentale : *« C'est vrai que moi je l'ai attribué à ma situation affective qui était pas géniale à ce moment-là. »*

P13 reliait la fatigue avec son âge avancé : *« Il faut dire les choses comme elles sont je me suis dit c'est la vieillesse. Je me suis dit bon. Ça fait 6 ans oui maintenant j'ai 72. Je me suis dit c'est peut être normal. »*

3 patients liaient leur syndrome dépressif au surmenage professionnel

P3 : *« J'avais un boulot qui était très intéressant très prenant et très angoissant et il y avait tout ça. J'ai eu un harcèlement moral sur le dos enfin vous voyez »*

P4 : *« C'était lié au travail. Je prenais du Zoloft »*

P15 : *« mais je pense que c'était le boulot. »*

P9 liait son sa douleur thoracique au stress professionnel : *« C'était une barre deux ou trois fois sur 15 jours j'ai vraiment eu une barre en plein milieu et je savais pas ce que c'était j'ai voulu aller me rassurer, et on m'a dit y'a rien donc ça devait être le problème d'estomac. C'est vrai que c'était en période de stress intense il y a 3 ans. En gros je m'engueulais sérieusement avec mon assistante. »*

2 patients justifiaient leur baisse de libido par leur âge avancé et la routine.

P11 : *« Puis j'arrive à 50 ans aussi. »*

P17 : *« Je mets ça aussi sur le compte de la vieillesse ou du fait que je suis avec la même personne depuis 20 ans j'essaie de me trouver des excuses »*

P2 reliait ses troubles de concentration et mémoire à une maladie d'Alzheimer : *« Je suis même allé voir un neurologue car je pensais avoir la maladie d'Alzheimer »*

P8 liait sa mélanodermie à ses voyages professionnels : « *Et le teint bronzé, ben quand on rentrait de mission on mettait ça, on disait c'est normal.* »

P8 liait ses arthralgies au « *sport* », P7 au « *port de charges lourdes* », P14 à la « *croissance* », P22 à la *pratique de beaucoup de « conduite* », et P17 au « *surpoids* »

P17 reliait ses modifications des ongles à un régime hypocalcique : « *Je mettais ça sur le compte aussi du fait que j'étais au régime que j'avais beaucoup moins d'apport calcium ..* »

g) Traitement

(1) Efficacité des saignées

14 patients se sont positionnés sur l'efficacité des saignées sur leurs symptômes.

Le cas le plus flagrant est celui de P8 qui présente une efficacité complète des saignées sur les arthralgies, la douleur thoracique, ainsi que sur les vertiges « *Et dès qu'ils m'ont commencé les saignées du jour au lendemain ça été mieux. J'ai plus eu de douleurs j'ai plus eu de compression j'ai plus de migraines. Mais j'étais un gros migraineux je marchais aux triptans. Et depuis que j'ai des saignées je touche du bois je n'ai plus de migraines.* »

Il y a une nette amélioration de la fatigue ainsi que de la mélanodermie « *je suis moins fatigué qu'avant* » « *Depuis que je fais les saignées je bronze moins facilement* ». L'état général est visiblement amélioré « *depuis tout va bien* ».

On peut aussi mentionner P23 sur qui les saignées ont montré leur efficacité complète sur la fatigue, les arthralgies « *Plus rien. Ah j'ai plus de douleurs je suis plus fatigué j'ai plus de douleurs je dors comme un petit bébé. Moi je dormais 7h d'affilée sans problème. Je m'endors plus dans la banquette ou le fauteuil comme avant* » ainsi que sur les ongles abîmés « *Et depuis j'en ai plus. Enfin depuis que j'ai les saignées hein.* »

- La fatigue a disparu chez 4 patients

P5 : « *dès la première saignée c'est incroyable d'ailleurs j'ai plus eu cette fatigue.* »

P8 : « *je suis moins fatigué qu'avant* »

P21 : « *Ah oui oui c'est flagrant. C'est complètement passé.* »

P23 : « Plus rien. Ah j'ai plus de douleurs je suis plus fatigué j'ai plus de douleurs je dors comme un petit bébé. Moi je dormais 7h d'affilée sans problème. Je m'endors plus dans la banquette ou le fauteuil comme avant. »

La fatigue a diminué chez 3 patients :

P3 : « je dormais comme une masse. Et puis petit à petit ça c'est régularisé. »

P13 : « Et je me suis sentie mieux presque tout de suite. »

P20 : « Et puis je dirais que au bout de quelques mois oui ça a été mieux mais pas immédiatement. »

4 patients ne remarquent « pas de différence » (P1), et n'ont pas « l'impression d'aller mieux » (P14, P6, P17)

- 4 patients évoquent la disparition des douleurs articulaires après l'instauration des saignées (P2, P8, P15, P23)

P2 : « Non je n'ai plus de douleurs »

P15 : « Mais depuis que je fais mes saignées j'ai plus mal. »

Au contraire, P14 trouve que cela « n'a rien changé ».

- En ce qui concerne le syndrome dépressif, P20 et P2 disent « être sortie de la dépression, oui certainement » ; alors que P15 dit ne voir aucune efficacité sur sa tristesse.

(2) Recours à des médecines parallèles

9 patients disent avoir eu recours à des médecines parallèles à savoir l'*ostéopathe* (P3, P5, P25) ; l'*acupuncteur* (P13, P17, P20, P25) ; l'*homéopathe* (P9, P13) ; le *magnétiseur* (P4, P12). P4 a consulté un *lithothérapeute* (médecine non conventionnelle qui cherche à soigner par le biais des cristaux). Ce recours à des médecines alternatives a eu lieu dans un contexte de douleurs articulaires chez 7 patients.

(3) Traitements avant diagnostic

P1 prenait des antiacides pour son reflux gastrique ainsi que de la vitamine D.

P3, P4, P15, P20 prenaient des antidépresseurs.

Nous pouvons constater que les traitements proposés correspondaient aux plaintes des patients avant diagnostic (syndrome dépressif, signes digestifs, migraines).

P8 a pris des triptans pendant des années pour sa migraine, or depuis les saignées, cette dernière a totalement disparu.

P9 utilisait des IPP pour traiter l'endobrachyoesophage.

P3 et P23 avaient un antihypertenseur.

P24 prenait un antiépileptique (ATCD de méningiome opéré avec épilepsie séquellaire)

3. Text Mining : approche statistique des textes bruts

a) *Introduction*

Nous avons choisi de renforcer notre travail par une analyse statistique textuelle utilisant des modèles probabilistes. Cette approche mathématique appelée « text mining » nous permet de synthétiser le contenu des entretiens et d'exprimer les corrélations entre les principaux mots et concepts. Cette approche textuelle vient compléter notre analyse qualitative par une analyse des textes bruts de nos patients.

Le « text mining », ou fouille de texte est un ensemble de traitements informatiques consistant à extraire des connaissances selon un critère de similarité dans des textes. Cela revient à mettre en algorithmes un modèle simplifié des théories linguistiques dans des systèmes informatiques d'apprentissage et de statistiques. Les disciplines impliquées sont la linguistique calculatoire, l'ingénierie du langage, l'apprentissage artificiel, les statistiques et l'informatique.

Les outils de text-mining ont pour vocation d'automatiser la structuration des documents peu ou faiblement structurés. Ces outils produisent des informations sur le nombre d'apparitions d'un terme, le nombre d'apparitions conjointes de plusieurs termes, et sur la fréquence d'apparition d'un terme dans un document ou un corpus.

Ainsi, à partir d'un texte, un outil de text-mining va générer de l'information sur le contenu du document. Cette information n'était pas présente, ou explicite, dans le document sous sa forme initiale, elle va être rajoutée, et donc enrichir le document.

Les applications les plus simples du text mining sont le nuage de mots (ou word cloud) et la classification ascendante hiérarchique.



Figure 6 : Nuage de mots, exemple

Le nuage de mots est une représentation visuelle des mots les plus fréquents dans un corpus de texte. Les mots s'affichent dans des polices de caractères d'autant plus grandes qu'ils sont utilisés. C'est un condensé sémantique d'un document dans lequel les mots clefs évoqués sont dotés d'une unité de taille permettant de faire ressortir leur importance dans un texte. Nous avons choisi les couleurs, il n'y a pas de lien entre les mots de même couleur.

La classification hiérarchique ascendante est une méthode de classification automatique utilisée en analyse des données. Son but est de répartir les individus (ici les mots de nos textes) dans un certain nombre de classes.

La classification ascendante hiérarchique est dite ascendante car elle part d'une situation où tous les individus sont seuls dans une classe, puis sont rassemblés en classes de plus en plus grandes. Le qualificatif "hiérarchique" vient du fait qu'elle produit une hiérarchie (représenté par l'ensemble des classes à toutes les étapes de l'algorithme).

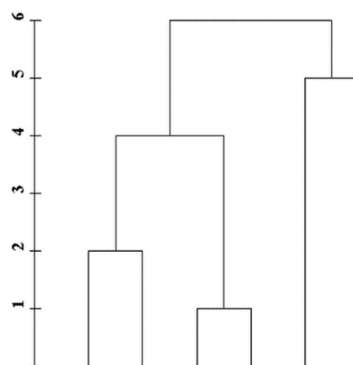


Figure 7 : Exemple de dendrogramme

Le dendrogramme est la représentation graphique d'une classification ascendante hiérarchique. Il se présente souvent comme un arbre binaire dont les extrémités sont les individus (ici les mots) alignés sur l'axe des abscisses. Les lignes horizontales représentent les regroupements possibles.

Nous choisirons la coupe de notre arbre pour que nos classes aient le plus de sens possible.

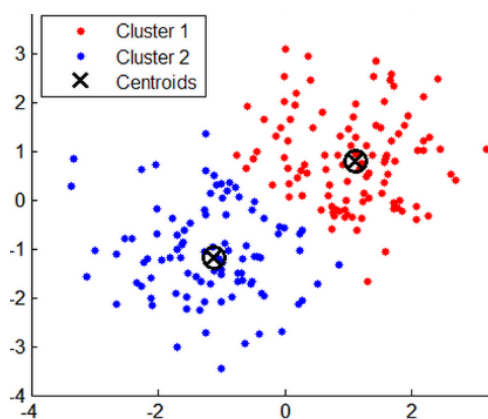


Figure 8 : Classification Kmeans, exemple

L'algorithme des k-moyennes (ou K-means en anglais) est un algorithme de partitionnement de données relevant des statistiques et de l'apprentissage automatique. Son but est de diviser des observations en partitions (clusters) dans lesquelles chaque observation appartient à la partition avec la moyenne la plus proche. Dans cette approche, nous devons choisir à priori le nombre de groupes désirés. Nous utiliserons le nombre de partitions sélectionnées grâce au dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique. Nous pourrions ainsi valider la première classification réalisée. Notre approche comporte 5 phases :

1. Des 26 interviews nous récupérons les commentaires des interviewés que l'on assimile à vingt-six documents.
2. Nous éliminons les interventions de l'interviewer et les termes peu importants
3. Nous réalisons quelques statistiques descriptives : nuage de mots et histogrammes
4. Puis nous synthétisons l'information contenue dans ces interviews à l'aide du dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique
5. Nous validons cette classification à l'aide de l'algorithme de k-moyennes.

Pour mener à bien notre analyse, nous avons utilisé 2 logiciels libres : R, et wordle.net



Figure 9 : Logo logiciel R

R (<http://www.r-project.org/>) est un logiciel libre de traitement des données et d'analyse statistiques mettant en œuvre le langage de programmation S. C'est un projet GNU fondé sur l'environnement développé dans les laboratoires Bell par John Chambers et ses collègues. C'est un logiciel libre distribué selon les termes de la licence GNU GPL et est disponible sous GNU/Linux, Mac OS X, Windows... Le logiciel R intervient dans les étapes 1 à 4



Figure 10 : Logo de l'application web Wordle

Wordle.net (<http://www.wordle.net/>) crée des nuages de mots à partir de textes qu'on insère. C'est une application web gratuite. Nous l'utiliserons dans l'étape 3.

b) Préparation des données et nuage de mots

(1) Préparation des données

Nous commençons par « nettoyer » les entretiens pour obtenir 26 textes exploitables. Pour cela nous ne conservons que les réponses des patients. Nos interviews sont initialement composées de 2693 termes différents. Nous comptons 14 907 mots au global, c'est le nombre total de mots utilisés par les patients dans les 26 interviews.

Nous enlevons les termes peu importants (pronoms personnels, articles définis, indéfinis, conjonctions de coordination, auxiliaires être et avoir, mots familiers type : « ben », « euh »). Le pronom personnel « je » est remplacé par le terme « patient ». Les verbes sont mis à l'infinitif afin d'éviter les conjugaisons. Les phrases ainsi constituées ne sont pas nécessairement bien construites (sujet verbe complément). Les interviews se résument alors en une succession de termes plutôt qu'en une succession de phrases. Mais le sens des interviews reste inchangé et l'essentiel du contenu informationnel demeure. Il est donné par l'ensemble des mots les plus utiles.

Suite à ce filtre, nos interviews sont alors composées de 114 termes différents. Nous présentons cet ensemble d'information dans une matrice terme-document de taille 2964 (i.e. 114 x 26). Le tableau ci-dessous présente les premières lignes de la matrice terme-document. Par exemple le terme « bras » est utilisé 16 fois dans l'ensemble des documents. Les interviewés 3, 8, 18 et 23 l'ont utilisé. L'interviewé 18 l'a utilisé 2 fois.

Tableau 4 : Extrait de la matrice termes-documents

Mot	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
activité	0	1	0	0	0	0	0	11	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
analyse	3	2	6	2	0	0	1	0	4	1	1	3	2	0	1	0	0	1	0	3	2	0	8	0	0	0	0
articulations	0	1	0	3	0	1	0	8	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	2	1	1	0	1	
besoin	2	1	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	7	2	
Bras	0	0	3	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	6	0	0	0	
bronzer	0	0	4	1	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	1	2	1	1	1	0	
cardiologue	2	0	1	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
cheveux	2	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	3	1	1	3	0	0	4	1	2	1	0	1	0	5	0	
Cœur	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	
complètement	0	1	1	3	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0	2	3	0	1	0	0	
coup de barre	0	0	5	2	1	0	0	0	2	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Crevé	0	0	11	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
dépression	0	4	5	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
docteur	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	2	0	0	0	
dormir	1	3	10	2	0	1	0	1	5	0	3	0	3	3	1	0	7	1	2	7	0	0	2	0	3	2	

A partir de cette matrice, nous pouvons calculer les fréquences des termes en sommant chaque ligne. Nous classons les termes par ordre de fréquence (cf. un extrait avec le tableau ci-dessous). Nous créons alors un histogramme ci-dessous pour une première visualisation.

(2) Fréquence et histogramme

A partir de la matrice terme-document nous obtenons les fréquences suivantes sur les 20 mots les plus fréquents chez nos patients :

Tableau 5 : Fréquences des 20 mots les plus énoncés par les patients

Mot	Fréquence
Fatigué	98
Mal	84
Fatigue	76
Jour	72
Douleur	68
Problème	66
Travail	62
Médecin	60
hémochromatose	58
Dormir	57
Matin	56
Sang	43
Sentir	42
Saignée	36
Maladie	34
Analyse	34
Fer	32
Envie	32
Semaine	31
Cheveux	30

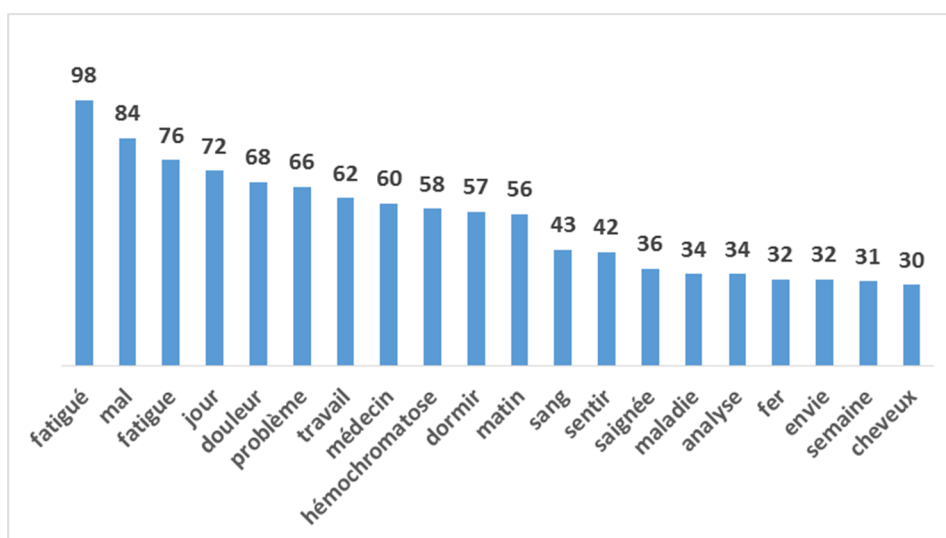


Figure 11 : Histogramme de la fréquence des mots utilisés par les patients

« médecin », « analyse », « docteur »), ce qui signifie que les patients décrivent l'historique et la découverte de leur maladie.

Dans la même optique nous remarquons que plusieurs types de médecins et spécialistes sont énoncés (« rhumatologue », « cardiologue », « acupuncteur », « médecin traitant », « médecin généraliste »). Couplé au terme « consultation », le patient précise les différents médecins vus pour traiter ses symptômes et arriver au diagnostic.

Le thème du travail et de ses conséquences sont matérialisés par les mots : « travail », « stress », « actif », « nerveux ». Les patients font part de leur situation au travail. Ils examinent les conséquences de la maladie sur leur profession.

Les mots décrivant l'horaire sont présents (« matin », « jour », « nuit », « weekend »). Le patient précise donc l'horaire d'arrivée de ses symptômes.

Le registre de la famille est présent (« père », « mère », « frère ») ainsi que le terme « génétique ». Le patient aborde donc l'atteinte familiale par l'aspect génétique de sa maladie.

Les mots décrivant la maladie sont nombreux mais moins répétés (« dépression », « bronzer », « articulation », « sommeil »). Cela signifie que ces symptômes sont dispersés sur l'ensemble des patients. Ainsi chaque patient présente une partie des symptômes. Ce phénomène suggère une possible classification des symptômes suivant leur occurrence.

Cette analyse de fréquence nous permet d'extraire des premières informations sur les thèmes évoqués (la fatigue, le lexique de la maladie, l'horaire, la famille, les symptômes, la douleur, le travail). Ces associations constituent une première hypothèse que nous allons compléter avec deux classifications statistiques de mots : la classification ascendante hiérarchique, et la classification des K-moyenne

c) Classification des mots

(1) Classification ascendante hiérarchique

La classification ascendante hiérarchique est une méthode issue de l'analyse statistique exploratoire multidimensionnelle. Elle a pour but de classer des individus (ici les mots) en groupes ayant un comportement similaire sur un ensemble de variables (ici apparition des mots chez les patients). Le programme calcule d'abord la mesure d'éloignement entre chaque individu (calcul de la distance euclidienne). Puis les deux individus les plus proches sont regroupés.

L'algorithme agrège ainsi les éléments (individus ou groupes d'individus) les plus semblables. Ces agrégations sont effectuées deux à deux.

L'algorithme continue jusqu'à ce que l'ensemble des individus se retrouve dans une unique classe. Les individus sont donc regroupés de façon hiérarchique. C'est parce que cette technique part du particulier pour remonter au général qu'elle est dite «ascendante». Chaque classe d'une partition est incluse dans une classe de la partition suivante.

La classification hiérarchique aboutit à un arbre de classification (dendrogramme) par agrégations successives d'éléments. Le dendrogramme permet de visualiser le regroupement progressif des données. On peut alors se faire une idée d'un nombre adéquat de classes dans lesquelles les données peuvent être regroupées.

Plus deux éléments sont rapidement regroupés, plus ils sont liés. Dans notre situation plus deux termes sont rapidement liés, plus ils sont corrélés et apparaissent en même temps.

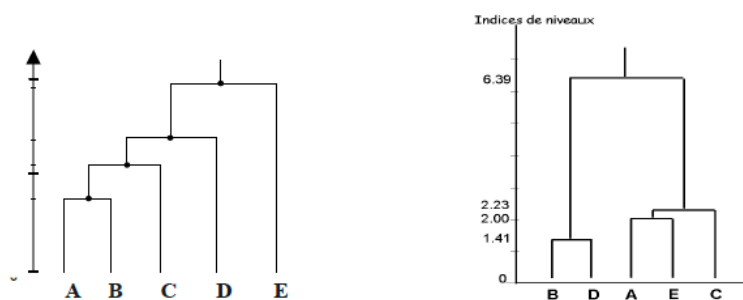


Figure 13 : Les 2 types de dendrogrammes

Il existe deux types d'arbre issus de notre algorithme : le premier (arbre de gauche) fournit des données non classifiables. On ne fait qu'ajouter un individu à une seule et même classe, ce qui n'a pas d'utilité dans notre travail.

Le second (arbre de droite) fournit des données classifiables. En effet nous voyons apparaître deux classes distinctes qui se forment en parallèle. Cette grille de lecture va nous permettre d'évaluer la qualité de notre classification.

Nous sélectionnons les 69 mots les plus fréquents pour plus de lisibilité et de significativité. Nous lançons alors les fonctions de classifications de R. Pour plus de clarté dans la lecture des mots, nous représentons l'arbre obtenu à l'horizontale (cf. ci-dessous).

Nous remarquons que l'arbre fournit des données classifiables. Comme dans l'exemple ci-dessus nous voyons plusieurs classes se former en parallèle.

Nous coupons l'arbre (en rouge), pour que les mots composant les classes (numérotées en bleu) aient le plus de sens possible. Nous créons ainsi 9 classes.

Si nous créons moins de classes, les groupes de mots sont trop fournis, avec des informations non interprétables.

A l'inverse, si nous créons plus de classes, les groupes ne seront pas assez fournis.

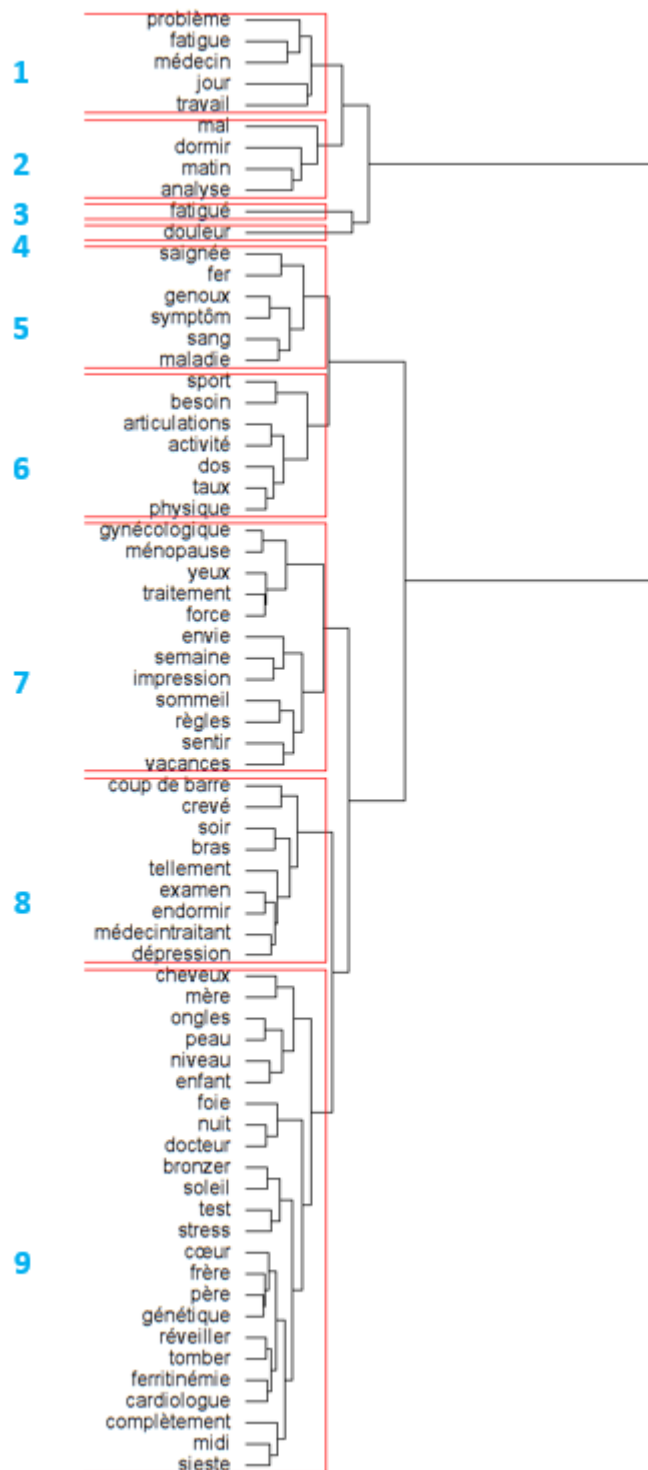


Figure 14 : Dendrogramme des 69 mots les plus fréquents

Sur les 9 groupes de mots, plusieurs thèmes se dégagent :

- La fatigue et le travail forment le groupe 1. Ce groupe indique que la fatigue devient gênante lors du travail et fait l'objet d'une consultation chez le médecin.
- Une branche est composée par le duo « fatigué » et « douleur ». Ces deux mots sont considérés comme deux classes même s'ils appartiennent à la même branche. Le nuage de mots nous a indiqué la forte fréquence de ces deux termes. Leur lien en amont

indique une souffrance causée par la fatigue importante et donne les conséquences énoncées dans le groupe 1 (fatigue au travail).

- Le vocabulaire de la maladie est regroupé en 5 avec les termes « saignée », « fer », « symptôme », « sang », « maladie ». Les patients consacrent donc une partie de l'entretien à décrire leur maladie.
- Les liens génétiques sont dans la classe 9 (« mère », « enfant », « frère », « père », « génétique »). Les membres de la famille atteints sont donc mentionnés par nos patients.
- Les symptômes visibles de la maladie (« cheveux », « ongles », « peau », « bronzer ») sont aussi dans la classe 9. Ces symptômes seront à étudier plus en détail en seconde partie.
- Les conséquences sur les activités de loisir forment la classe 6 (« sport », « activité », « articulations », « physique »), certains patients ont donc des impacts sur leurs loisirs.
- Les symptômes gynécologiques (« gynécologique », « ménopause », « règles ») apparaissent dans le groupe 7.
- Le registre de la sensation est en classe 7 (« sentir », « impression », « envie », « force »).
- L'épuisement physique et moral compose la classe 8 (« coup de barre », « crevé », « dépression », « tellement », « soir »). Certains patients sont submergés par la maladie et sont épuisés.

Cette classification a permis de décrire un peu plus les classes de symptômes évoqués par le patient. Nous avons les symptômes visibles, l'épuisement physique et moral, les conséquences sur les loisirs.

Nous allons confirmer cette première classification par une nouvelle méthode : la classification KMeans

(2) Classification Kmeans

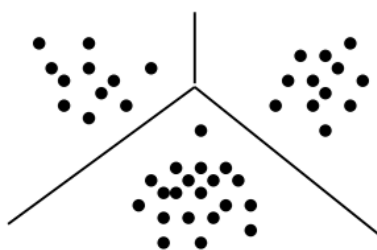


Figure 15 : Exemple de classification Kmeans sur un plan, Clustering en 3 classes

L'algorithme des k-moyennes (ou K-means en anglais) est un algorithme statistique de partitionnement de données. C'est une méthode d'apprentissage non supervisé, dont le but est de diviser des observations en K partitions (clusters) dans lesquelles chaque observation appartient à la partition avec la moyenne la plus proche. Les K classes sont les plus « tassées » possibles (intra-homogène), et les plus éloignées entre elles (inter-hétérogènes) comme dans l'exemple sur la gauche. Le nombre de groupes (K) est fixé par l'utilisateur.

L'algorithme des K-means se déroule comme suit :

1. On choisit K individus au hasard (tirage aléatoire simple) parmi l'ensemble des individus de la population. Ces derniers sont les "représentants" (ou centres) des K classes qui sont pour l'instant vides.
2. On affecte chaque individu à l'une des classes en fonction du représentant (centre) le plus proche selon un principe de distance ou de similarité. Nous choisissons la distance euclidienne comme mesure de distance.
3. On calcule les nouveaux représentants (centres) pour les classes. Ces nouveaux représentants de classes correspondent à la moyenne des individus de la classe.
4. On retourne à l'étape 2 jusqu'à ce que deux itérations successives conduisent à une même partition, c'est-à-dire que deux itérations successives donnent les mêmes représentants des classes.

Pour clarifier cette classification, nous allons créer une visualisation des mots à partir d'une analyse en composantes principales.

L'analyse en composante principales consiste à transformer des variables (ici les fréquences des mots pour chaque patient) liées entre elles (dites "corrélées") en nouvelles variables décorréelées les unes des autres. Ces nouvelles variables sont nommées "composantes principales", ou axes principaux. Elle permet de réduire le nombre de variables et de rendre l'information moins redondante. L'information des variables initiales est alors condensée de manière à retirer les relations vraiment caractéristiques tout en limitant la perte d'information.

Nous allons projeter nos individus (les mots) sur les 2 premiers axes principaux. Nous aurons ainsi le résumé le plus pertinent des mots prononcés par l'ensemble des patients. Nous utilisons ensuite différentes couleurs pour matérialiser la classification effectuée par l'algorithme de K-means. Nous utilisons la taille des caractères de chaque mot pour indiquer sa fréquence. Plus un mot est fréquemment utilisé, plus il est écrit en gros.

Nous obtenons le tableau et le graphique suivant :

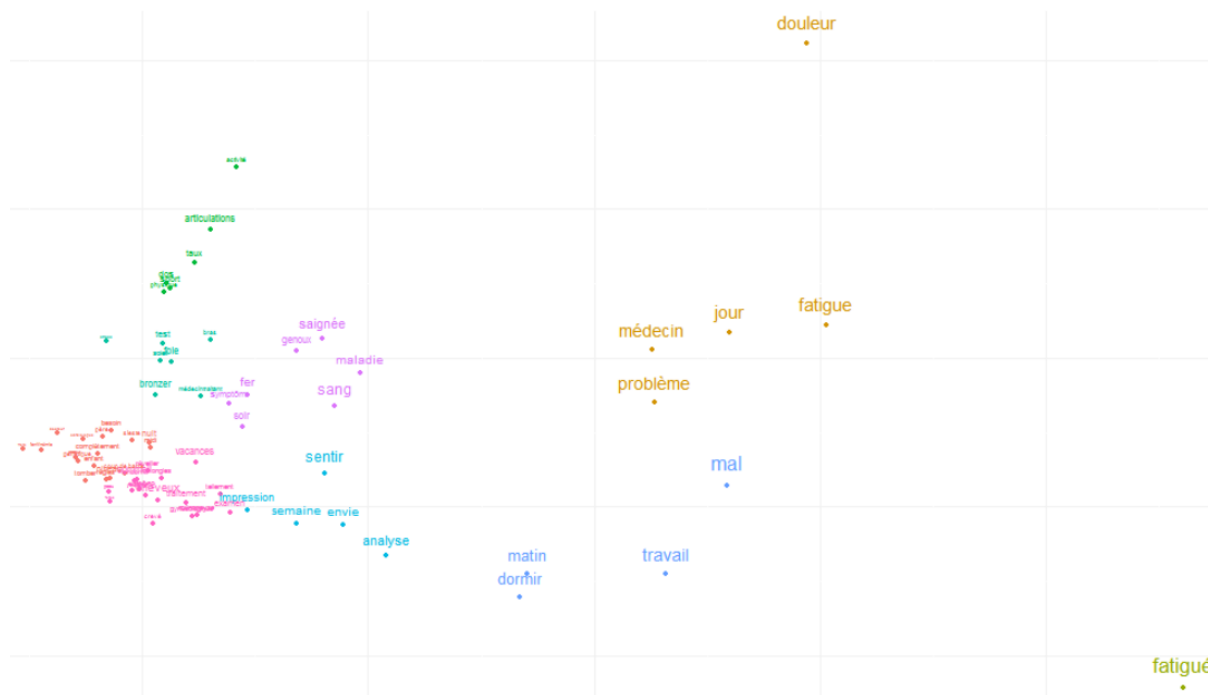


Figure 16 : Mapping de la classification des K moyennes sur les composantes principales des 69 mots les plus fréquents

Plus les termes sont regroupés autour de leur centre de gravité à l'intérieur d'un groupe, et plus ils sont homogènes au sein de cette partition.

Cette classification confirme notre classification ascendante hiérarchique. Nous avons quelques mots qui ont changé de classe, mais nous retrouvons les principaux termes :

- Le groupe 1 du dendrogramme se retrouve en marron sur le graphique. Le terme douleur, bien qu'éloigné, lui est rattaché. Cet éloignement reste cohérent avec notre dendrogramme, qui classait le terme douleur seul.
- Le terme « fatigué » est seul et très excentré dans le graphique, ce qui explique qu'il soit seul dans sa classe dans la classification précédente.
- Le vocabulaire de la maladie est en mauve et bien regroupé.
- Les conséquences sur les activités de loisirs sont en vert.
- Le registre des sensations est en bleu clair.

2 classes sont très tassées (rouge et mauve), ce qui indique une forte homogénéité à l'intérieur de ces groupes.

Nous faisons un zoom afin de détailler ces clusters et obtenons la figure ci-dessous :

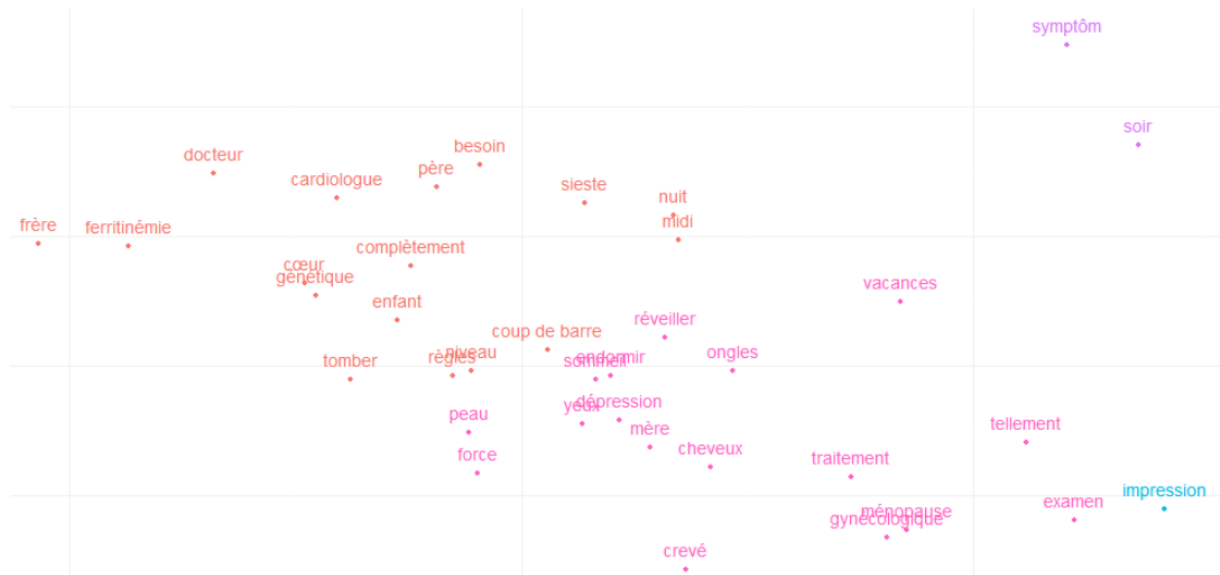


Figure 17 : Zoom sur le mapping de classification des K-moyennes

- Les liens génétiques sont en rouge
- Les symptômes visibles sont en rose

La classification K-means confirme notre première classification ascendante hiérarchique

(3) Synthèse

Nous pouvons synthétiser les conclusions de l'analyse textuelle de la manière suivante : La fatigue est le thème central évoqué par le patient. Le patient indique aussi l'horaire de cette fatigue. Il décrit sa maladie, et indique s'il en souffre, et la localisation des atteintes. Il décrit ensuite l'historique de son état physique avec les thèmes suivants : la conséquence sur ses loisirs, l'épuisement physique et moral, les symptômes visibles, les symptômes gynécologiques, ses sensations.

4. Etude sur les signes d'appel

a) Fréquences

Une fois l'ensemble des textes codés, nous analysons la fréquence d'apparition des symptômes :

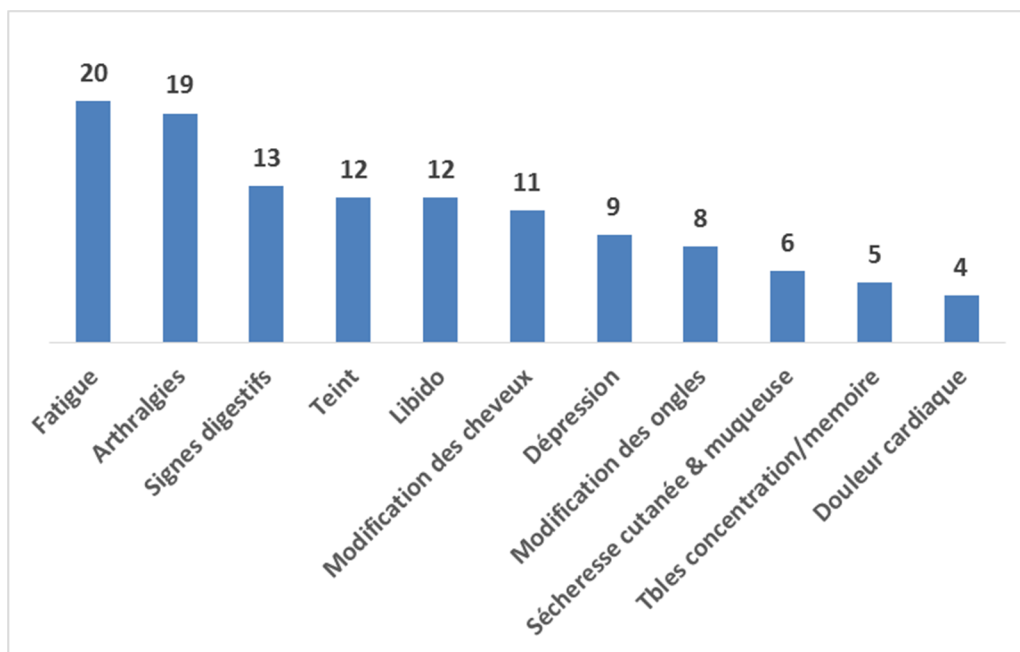


Figure 18 : Histogramme des signes d'appel des patients

Nous avons 11 signes cliniques créés à partir des entretiens semi dirigés. La fatigue et les arthralgies sont les 2 principaux symptômes de notre échantillon (respectivement 20 et 19 patients atteints). La moitié des patients interrogés ont des signes digestifs (13 patients). Plus d'un tiers des patients ont des troubles des phanères (modification du teint, des cheveux, des ongles, ou sécheresse cutanée). Les modifications du comportement sont aussi présentes avec les modifications de la libido, la dépression, et les troubles de la concentration et de mémoire.

D'autres signes annexes ont été notés : malaise, vertige, ictère, migraines, palpitations, dyspnée, dysurie, perte de poids, hypoacousie, crampes, prurit cutané, infections urinaires, goût de fer dans la bouche, céphalées, bout des doigts rouge, mycoses vaginales. Ces signes n'apparaissent pas sur le graphique parce qu'ils sont énoncés par trop peu de patients ou sans rapport avec l'hémochromatose.

Lors des interviews, les patients abordent en premier la fatigue, puis les arthralgies, et en troisième la dépression.

Nous avons analysé l'importance de chaque symptôme dans l'échantillon. Nous allons maintenant analyser les liens entre les symptômes par leur co-occurrence chez les patients.

b) *Corrélation entre les signes d'appel*

Notre objectif ici est de savoir quels symptômes apparaissent en même temps chez nos patients. Nous utilisons comme dans la partie text mining la classification ascendante hiérarchique. Nos individus sont maintenant les symptômes, et nous observons leur co-occurrence chez les patients. Nous obtenons l'arbre ci-dessous. Nous devons couper l'arbre à un niveau où la taille des branches est suffisamment grande (significativité) et où les clusters sont porteurs de sens. Nous choisissons ainsi de couper l'arbre en 4 groupes. Classifier en 5 groupes donne des clusters trop spécifiques et non significatifs. Classifier en 3 groupes réunirait les signes digestifs avec la fatigue et les arthralgies. Or la taille des branches nous encourage à garder les signes digestifs à part. Rappelons que plus les branches sont grandes, plus les signes sont éloignés.

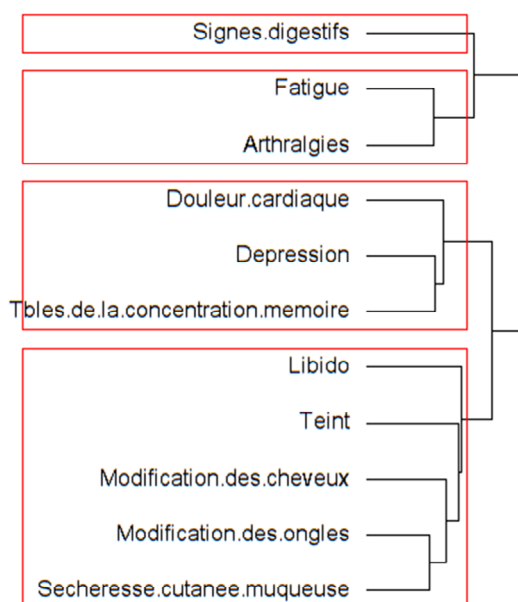


Figure 19 : Dendrogramme des signes des patients

Les 2 symptômes les plus fréquents : fatigue et arthralgies sont mécaniquement regroupés car leur fréquence d'apparition dans l'échantillon est très élevée. La douleur cardiaque et les signes cognitifs (Dépression / Troubles de la concentration et de la mémoire) sont liés dans notre échantillon. Les patients atteints de douleur cardiaque ont donc une forte probabilité d'avoir un syndrome dépressif ou des troubles de la concentration/ mémoire.

Les signes dermatologiques (Teint / Cheveux / Ongle / Sécheresse cutanéomuqueuse) ainsi que la libido forment une classe. Les signes visibles sont donc regroupés. Une modification du teint risque donc de s'accompagner d'une modification des ongles ou des cheveux.

Les signes digestifs se retrouvent seuls dans une classe. Cela signifie que l'occurrence de ce signe n'est pas directement liée à un autre symptôme.

Ces 2 premières sections sur l'étude des symptômes indiquent donc la présence de symptômes classiques chez nos patients : la fatigue et les arthralgies. Ce sont les 2 symptômes les plus fréquents et les plus rapidement évoqués. Ils sont liés car ils apparaissent conjointement chez nos patients. Les signes digestifs, présents chez la moitié de nos patients, ne sont pas liés directement à d'autres symptômes. Cette singularité devra être testée sur un échantillon plus grand pour en tester la validité. 2 autres groupes de symptômes sont présents : les signes dermatologiques et la libido ; la douleur cardiaque et les signes cognitifs.

Nous allons tester nos hypothèses avec une visualisation de la répartition des nos patients autour des symptômes : l'analyse des correspondances multiples.

c) Répartition des patients autour des signes d'appel

Cette partie constitue une piste d'analyse pour une étude à grande échelle. En effet nous avons un faible nombre de patients, ce qui ne nous permet pas de construire une classification des patients poussée autour de nos signes d'appel. Cependant nous proposons cette piste car elle fournit une autre vision de nos données, et elle enrichit la réflexion.

Nous allons cartographier les patients suivant les symptômes qu'ils présentent. Pour cela nous utilisons l'analyse en composantes multiples. Cette méthode a le même objectif que l'analyse en composantes principales. Elle produit un plan factoriel à partir de variables qualitatives (ici la présence ou non d'un symptôme chez un patient) alors que l'analyse en composantes principales le fait à partir de variables quantitatives (dans le text mining la mention d'un mot chez un patient). Nous passons d'un ensemble de 11 dimensions (11 symptômes) en un ensemble à deux dimensions (combinaison des symptômes) qui forme le plan factoriel. Rappelons qu'il s'agit d'une caricature de la réalité pour extraire des tendances.

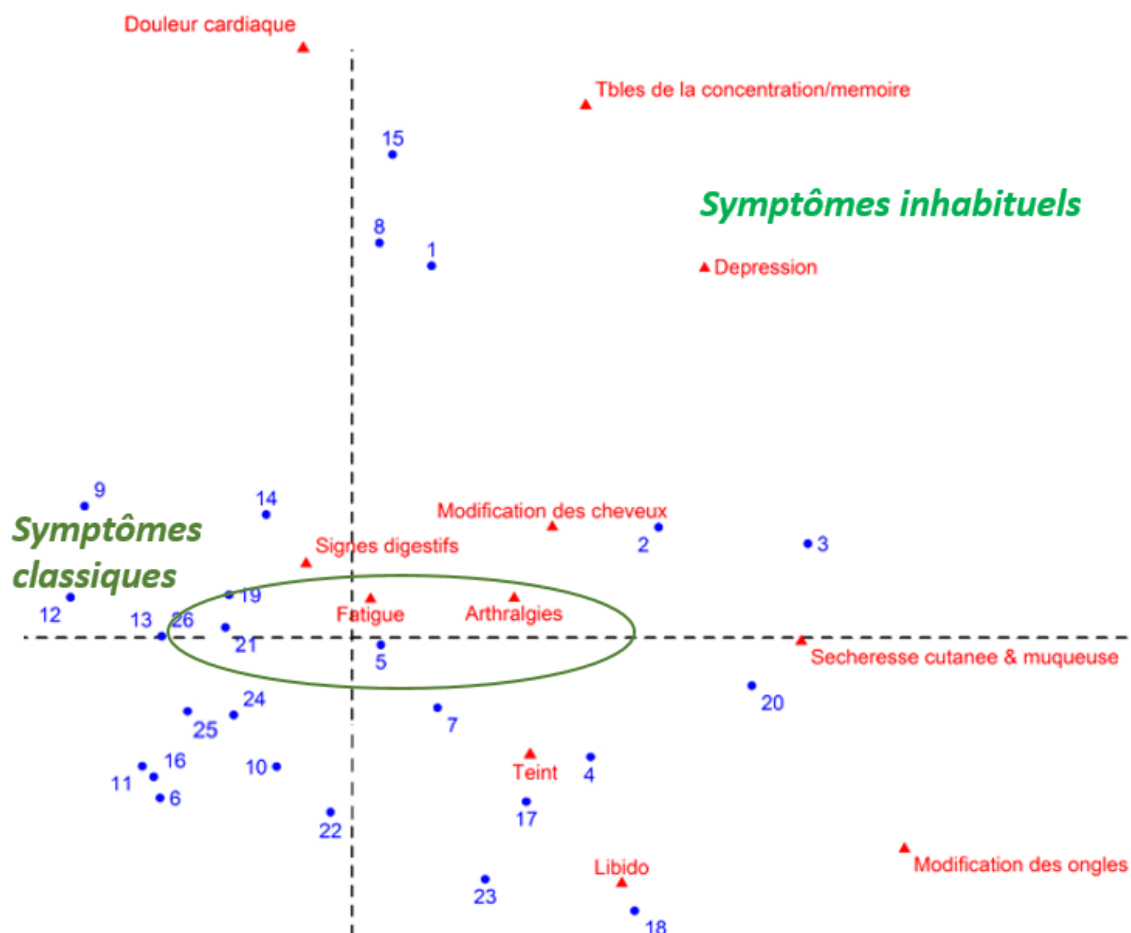


Figure 20 : Mapping des patients par analyse des correspondances multiples

Nous avons en bleu les patients représentés par leur numéro d'apparition. Sur cette représentation plus les symptômes sont proches, plus ils sont corrélés. Nous retrouvons les liens énoncés dans la partie précédente (classification des symptômes). Les groupes Fatigue/Arthralgies ; Douleur cardiaque / Dépression / Troubles de la mémoire ; Teint / Sécheresse cutanée & muqueuse / Libido / Modification des ongles sont visibles. Cependant la modification des cheveux est excentrée par rapport à son groupe (celui des phanères) et se retrouve proche de la fatigue et des arthralgies. Les signes digestifs, de par leur importante fréquence, se retrouvent au centre du graphique, proche de la fatigue et des arthralgies.

Sur ce graphique plus un patient est proche d'un symptôme, plus il a une forte probabilité de l'avoir. Par exemple le patient 18 est proche de la libido, du teint et de la modification des ongles. Nous remarquons que ce patient présente effectivement ces symptômes.

Dans ce graphique, nous avons au centre les signes classiques de l'hémochromatose en vert clair (fatigue, arthralgies). La majeure partie des patients gravite autour de ces signes connus. En périphérie nous trouvons les signes inhabituels en vert foncé. Le haut

du graphique est occupé par le groupe Douleur cardiaque / Dépression / Troubles de la mémoire, avec 3 patients (P1, P8 et P15) répartis autour.

Le groupe teint / Sécheresse cutanée & muqueuse / Libido / Modification des ongles est visible et occupe la partie basse droite du graphique avec 5 patients associés (P4, P17, P18, P20, P23).

La partie gauche du graphique est occupée par 10 patients, mais par aucun signe. Ces patients présentent donc les symptômes classiques et pas ou peu de symptômes inhabituels.

La fatigue, symptôme central de l'hémochromatose (et de notre étude avec 20 patients atteints) n'est pas un symptôme précis. En effet il existe plusieurs sortes de fatigue d'intensité différente avec des conséquences diverses (facilité d'endormissement, horaire, intensité). Pour compléter notre analyse, nous avons divisé ce signe en sous signes en effectuant un codage spécifique dans nos entretiens.

5. Focus sur la fatigue

a) Analyse des caractéristiques de la fatigue

(1) Fréquence d'apparition des caractéristiques de la fatigue

Le codage de la fatigue (cf. partie précédente) nous donne 8 items rappelés ci-dessous :

	facilité d'endormissement diurne (impromptu) (gros dormeur) + G envie de dormir
	ralentissement manque d'NRJ
	constance
	repos non réparateur par sommeil vacs et wd
Horaire fatigue	-matin
	-apres midi
	-soir
	insistance, pregnancy honte, gêne, culpabilité peur de ne pas assurer
Niveau de Fatigue	Fatigue non handicapante
	intermédiaire
	Epuisement
	handicap

Figure 21 : Les différentes caractéristiques de fatigue relevées

L'item horaire de la fatigue est composé de 3 sous items : matin, après midi, soir. De même le niveau de fatigue comporte 3 niveaux : modéré (fatigue non handicapante), intermédiaire, et épuisement.

Nous avons calculé la fréquence d'apparition de chacun de ces thèmes et avons obtenu le graphique suivant :

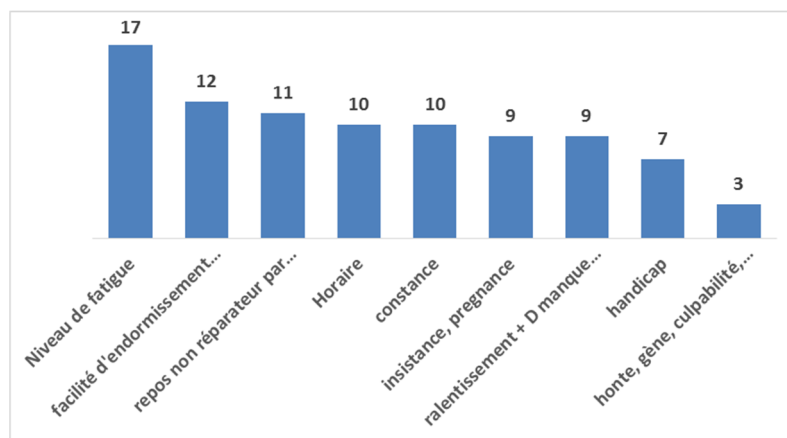


Figure 22 : Histogramme des caractéristiques de fatigue

Nous avons 20 patients fatigués.

Les caractéristiques d'intensité (niveau de fatigue, constance, insistance-prégnance) dominent et sont les premières abordées par le patient. La fatigue est principalement décrite par son niveau (17 patients). L'insistance et la constance sont relayées au second plan (respectivement 10 et 9 patients).

L'influence sur le repos est le deuxième thème le plus important. 12 patients s'endorment facilement, et 11 patients ont un repos non réparateur, ni par le sommeil, ni par les vacances, ni par les weekends.

Les conséquences sociales (ralentissement, handicap, honte) sont les caractéristiques les moins évoquées mais néanmoins présentes.

Nous avons étudié la fréquence des caractéristiques de la fatigue. Nous allons maintenant étudier les liens entre ces caractéristiques.

(2) Corrélations entre les caractéristiques de la fatigue

Nous utilisons la classification ascendante hiérarchique pour étudier les corrélations entre les caractéristiques de la fatigue (voir partie text mining pour la méthodologie). Ici la structure de l'arbre permet une coupe intéressante. Nous remarquons 3 classes qui se

forment en parallèle, ainsi qu'un item qui reste à l'écart. Nous coupons l'arbre et formons donc les 4 groupes ci-dessous :

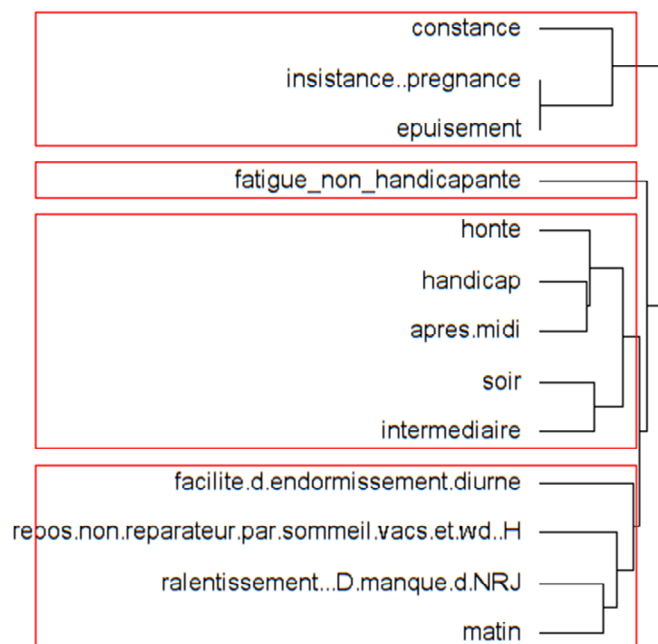


Figure 23 : Dendrogramme des caractéristiques de la fatigue des patients

Sur nos 20 patients fatigués, nous avons 4 groupes de caractéristiques :

La Fatigue non handicapante (ou fatigue modérée) n'est pas directement corrélée aux autres caractéristiques. Sa branche vient s'ajouter en avant-dernier au tronc de l'arbre, ce qui en fait une caractéristique décorrélée des autres caractéristiques.

Les symptômes de l'usure : la constance, l'insistance et l'épuisement forment un premier groupe de symptômes. L'épuisement s'accompagne donc de caractéristiques spécifiques de la fatigue : la patient est constamment fatigué, et insiste sur son état.

La fatigue en milieu/fin de journée et ses conséquences : la fatigue (d'intensité intermédiaire) du soir et de l'après-midi sont associées à la honte (peur de ne pas assurer) et à la sensation de handicap. Les patients expriment une fatigue de niveau intermédiaire en après-midi et le soir. Ils ont du mal à gérer leur vie personnelle et professionnelle en conséquence. Ils ressentent un handicap et une peur de ne pas assurer dans leur position.

La non récupération : le repos non compensateur, la fatigue du matin, la facilité d'endormissement et le ralentissement sont liés. Ces patients ont un sommeil non réparateur, ce qui explique la fatigue du matin et la facilité d'endormissement diurne.

Par conséquent ils se sentent tourner au ralenti. Un sommeil classique ne leur permet pas de récupérer leurs forces.

Nous allons vérifier ces premiers liens en projetant nos patients autour de ces caractéristiques grâce à une analyse des correspondances multiples.

(3) Répartition des patients autour des critères de fatigue

Cette partie présente une piste d'étude pour l'étude à grande échelle qui suit. En effet plus le nombre de patients est élevé, plus cette représentation est robuste et riche en informations. Cependant avec 26 patients cette méthode nous donne des informations exploitables par le graphique suivant :

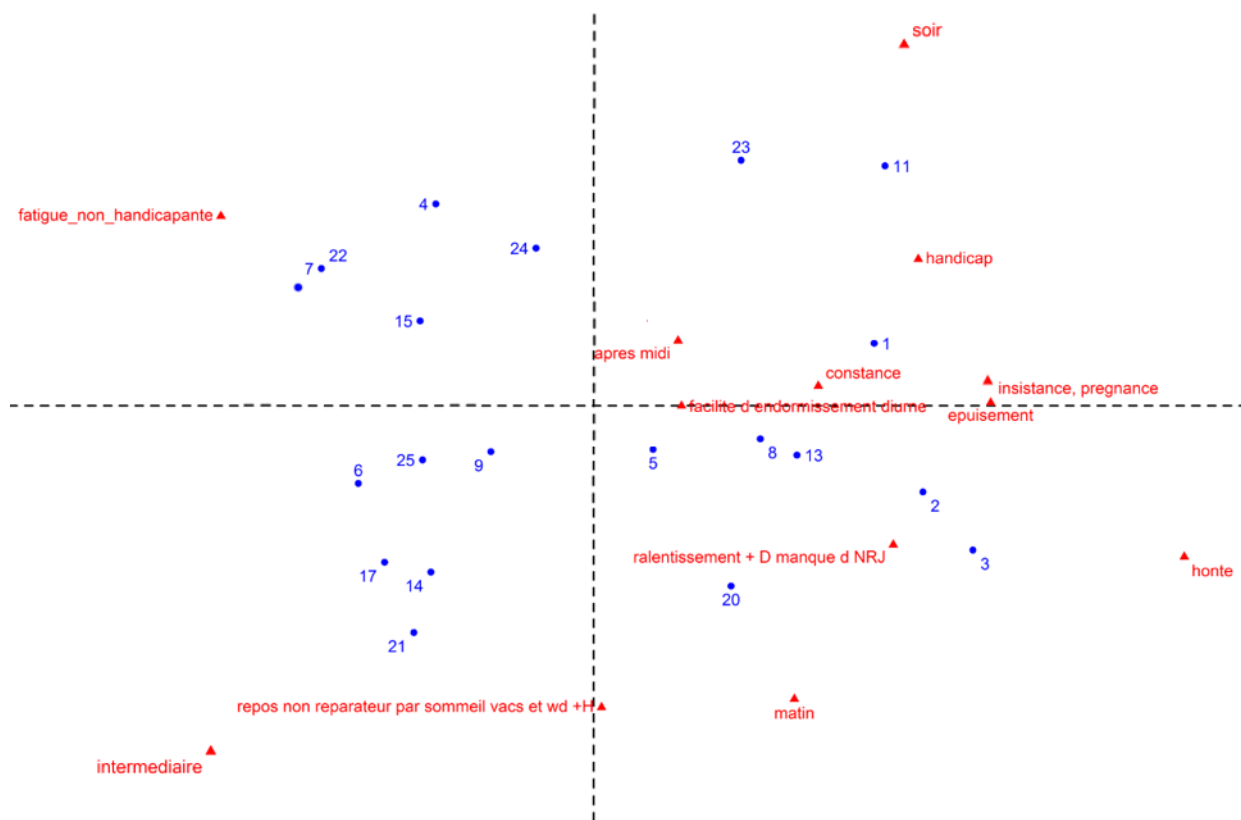


Figure 24 : Mapping des patients autour des caractéristiques de fatigue par analyse des correspondances multiples

Les patients sont représentés par leur numéro (en bleu). Plus les patients sont proches, plus ils ont de chances de présenter le même profil de caractéristiques. Plus un patient est proche d'une caractéristique (en rouge), plus il a de chance de l'avoir. Par exemple le patient 3 est proche des caractéristiques Honte, Matin, Ralentissement, et ce patient a effectivement ces caractéristiques.

caractéristiques sont éparpillées sur le mapping et nous ne pouvons pas les rassembler exclusivement en traçant un périmètre.

Au vu du faible nombre de patients, les liens exposés par les deux parties précédentes constituent des hypothèses à valider sur une analyse à plus grande échelle.

Nous allons lancer une classification des patients à partir de ce mapping pour voir s'il existe des groupes de patients dans notre échantillon.

b) Classification des patients

Nous lançons une classification ascendante hiérarchique sur les axes factoriels de la partie précédente. L'algorithme utilise le plan factoriel comme base de travail pour la classification. Il calcule des distances entre les patients et les agrège.

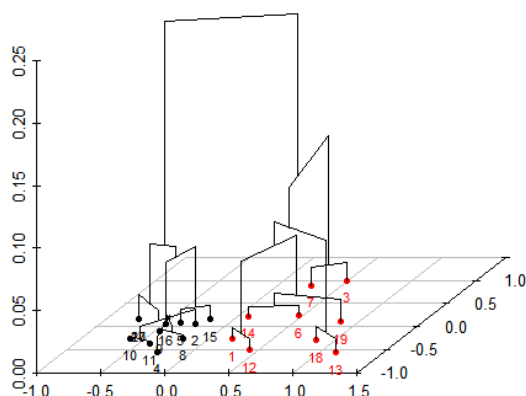


Figure 26 : Exemple de classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel

La figure ci-dessus est un exemple de notre méthode : nous retrouvons le plan factoriel en abscisse et ordonnée. Les patients sont représentés par des numéros. La hauteur indique le niveau d'agrégation. Nous visualisons ainsi l'arbre de la classification ascendante hiérarchique en trois dimensions.

Nous appliquons alors cette méthode à notre situation. Le logiciel nous propose l'arbre de classification ainsi que la coupe suivante :

Hierarchical Clustering

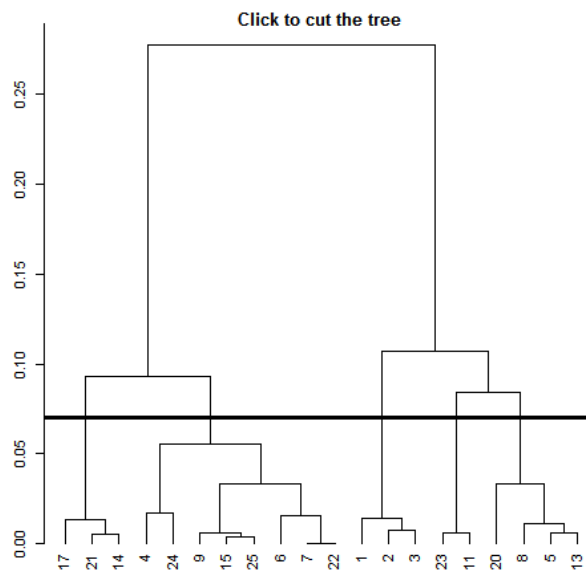


Figure 27 : Etude de la fatigue : dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel

En abscisse, nous avons le numéro des patients. En ordonnée, nous avons le niveau d'agrégation. En théorie, nous pouvons couper l'arbre et créer des classifications lorsque les branches sont grandes.

La barre en gras horizontale est la coupure proposée par le programme, qui propose 5 classes. Compte tenu du faible nombre de patients dans notre étude, nous allons d'abord commencer par une classification en deux classes. En effet l'arbre présente un saut important de niveau lors du passage à deux branches. De plus les classes auront plus de chances d'être fournies et donc consistantes. Une fois la coupe rentrée dans l'algorithme, nous obtenons l'arbre suivant :

Hierarchical Clustering

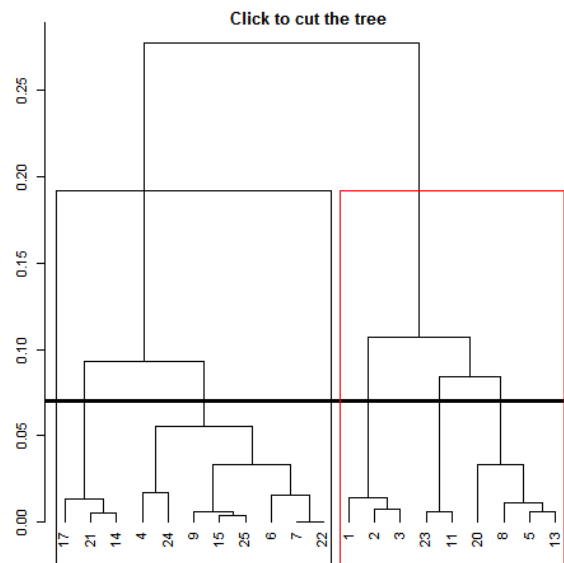


Figure 28 : Etude de la fatigue : dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel : coupe en 2 clusters

L'algorithme découpe alors l'arbre comme nous l'avons indiqué. Chaque patient est alors associé à un groupe (le noir ou le rouge). Nous allons regarder le résultat de cette classification sur notre mapping :

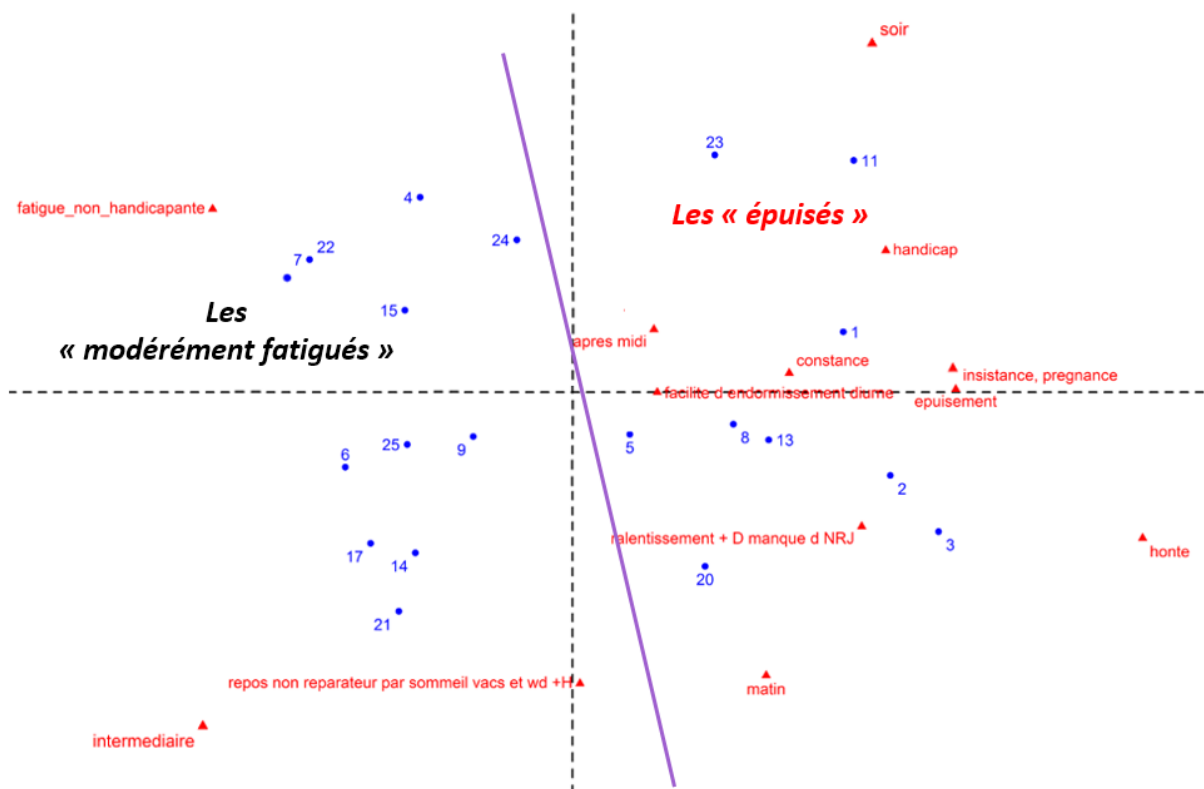


Figure 29 : Etude de la fatigue : visualisation de la classification en 2 groupes sur le plan factoriel

Nous regroupons les patients comme indiqués sur l'arbre et nous obtenons nos deux classes sur le mapping ci-dessus.

Deux types de patients se dégagent. Sur la gauche nous avons les patients présentant peu de symptômes (11 patients). Ils ont une fatigue non handicapante ou intermédiaire, ainsi qu'un repos non compensateur. Ces patients sont donc relativement peu atteints par la maladie.

Sur la droite nous avons 9 patients présentant une forte fatigue ainsi que de nombreuses conséquences. Le caractère constant de leur fatigue les ralentit et les épuise. Ils ressentent un handicap ainsi qu'une peur de ne pas assurer leurs responsabilités professionnelles.

Nous avons créé 2 classes consistantes de patients présentant des caractéristiques distinctes. La répartition homogène des patients sur l'ensemble du mapping, ainsi que la proposition de l'algorithme de créer 5 classes nous encourage à aller plus loin.

Nous nous fixons un minimum de 3 patients par cluster. La classification en 5 classes crée un cluster de 2 patients. Nous décidons de couper l'arbre en 4 classes pour éviter les clusters trop petits. Nous obtenons ainsi l'arbre suivant :

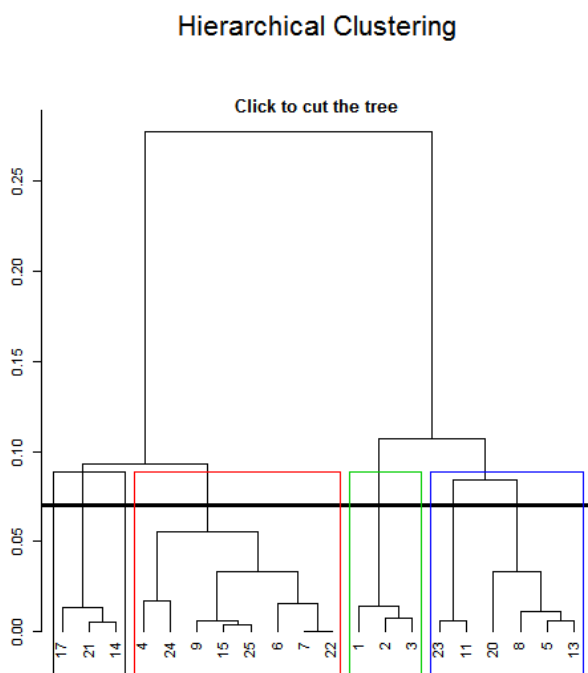


Figure 30 : Etude de la fatigue : dendrogramme de la classification ascendante hiérarchique sur le plan factoriel

Nous avons ainsi nos 4 classes représentées sur le dendrogramme par 4 couleurs. Nous matérialisons ces classes sur le mapping dans le graphique ci-dessous :

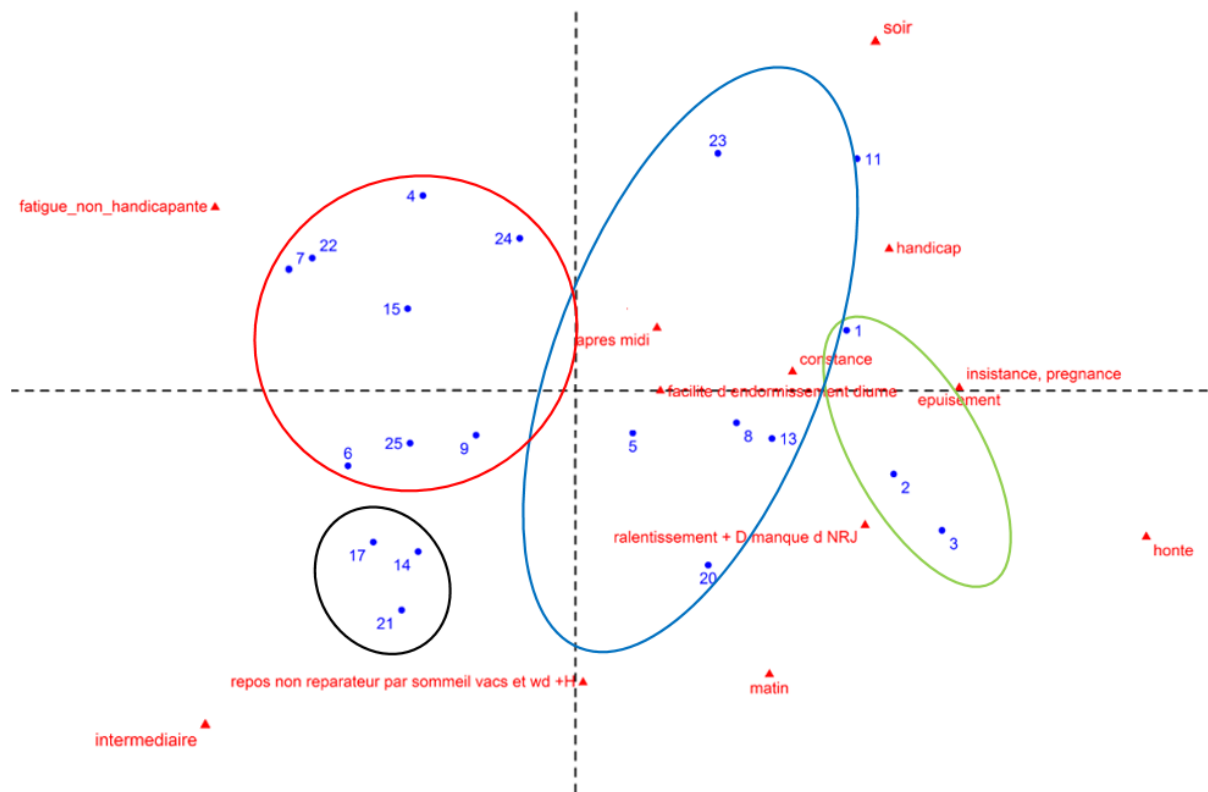


Figure 31 : Etude de la fatigue : Visualisation de la classification sur le plan factoriel en 2D

Nous avons ainsi 4 classes distinctes représentées. Nous pouvons les délimiter chacune par un périmètre.

En vert nous avons 3 patients qui sont constamment épuisés et insistent sur leur état.

En bleu nous avons 6 patients fatigués en après-midi, qui s'endorment facilement.

En noir nous avons 3 patients qui ont un repos non réparateur et une fatigue intermédiaire.

En rouge nous avons 8 patients qui présentent une fatigue non handicapante et peu de symptômes.

Cette représentation montre la richesse potentielle d'une telle approche. Plus nous avons de patients, plus les groupes créés sont robustes et représentatifs.

C. Elaboration du questionnaire

1. Structure des questions

A l'inverse de l'élaboration de notre guide d'entretien en début d'étude avec des questions ouvertes ; pour un questionnaire l'utilisation des questions ouvertes ne doit

pas dépasser 25% des questions. Leur intérêt réside dans l'obtention de précisions en complément d'une question fermée. Elles permettent aussi de donner au patient l'impression qu'on lui donne la possibilité de s'exprimer.

On privilégiera les questions fermées qui permettent un recueil de réponse plus facile et rapide, améliorant ainsi l'adhésion des patients au questionnaire. (90)

Toutes les questions doivent être conçues afin d'y répondre de manière cohérente, honnête et interprétable.

Le questionnaire permet de tester les différents thèmes significatifs relevés lors de l'analyse des données. Nous utilisons des affirmations que le patient notera suivant son degré d'accord avec le contenu. Ces affirmations sont issues des citations des patients qui nous ont paru les plus percutantes. L'échelle de Likert est une échelle d'évaluation de jugement. Le patient exprime son degré d'accord ou de désaccord vis à vis d'une affirmation :

1. pas du tout d'accord, 2. pas d'accord, 3. ni en désaccord ni d'accord, 4.d'accord, 5.tout à fait d'accord

Exemple : « Le matin je me lève comme si je n'avais pas dormis de la nuit. »

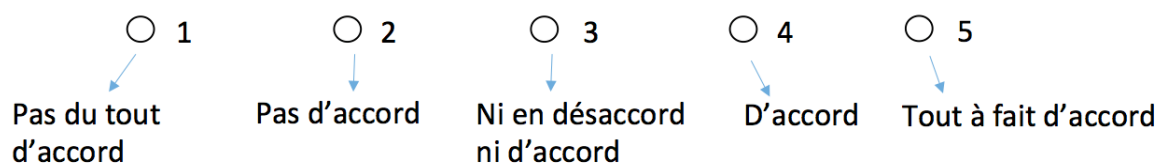


Figure 32 : Illustration de l'échelle de Likert

2. Questionnaire

Tableau 6 : Questionnaire pour l'étude quantitative

Question filtre		
filtre	Avez-vous l'hémochromatose ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Questions descriptives		
Age	Quel âge avez-vous ?	Chiffre à rentrer
Sexe	Vous êtes	<input type="radio"/> Un homme <input type="radio"/> Une femme
CSP	Quel est votre profession ?	Champs texte
Date découverte diagnostic	En quelle année vous a-t-on découvert le diagnostic ?	Chiffre à rentrer
Ferritinémie au diagnostic	Quelle était votre ferritinémie au moment du diagnostic de l'hémochromatose ?	Chiffre à rentrer
CST au diagnostic	Quelle était votre CST au moment du diagnostic de l'hémochromatose ?	Chiffre à rentrer
Phase du traitement	Votre traitement est en	<input type="radio"/> Phase d'attaque <input type="radio"/> Phase d'entretien
origines	De quelles région êtes vous originaire ?	Champs texte
FATIGUE : Fatigue non handicapante		
Fatigue non handicapante	« j'étais fatigué, mais c'était pas la mort »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
FATIGUE : Symptômes de l'usure		
Constance	« Je suis continuellement fatigué, c'est comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter. »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Insistance	« J'étais fatiguée, fatiguée, mais plus que fatiguée »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Epuisement	« J'avais des coups de barre terribles, c'était alors une lutte de tous les instants »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
FATIGUE : La non récupération		
Fatigue du matin	« C'était une petite fatigue, c'était pas le coup de bambou »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Repos non réparateur	« je me réveillais le matin aussi crevée voire plus qu'avant de m'endormir » ; « Le matin quand je me réveille j'ai l'impression d'avoir dormi 50 minutes »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Facilité endormissement	« En journée, je peux m'endormir en 5 minutes » ; « si j'ai envie de dormir 20 min dans la voiture sur le trajet je dors sans problème. »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Ralentissement	« Je suis lourd, j'ai pas envie de bouger, j'ai envie de rien faire » ; « j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5

FATIGUE : La fatigue en milieu / fin de journée et ses conséquences		
Fatigue intermédiaire	« il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Fatigue soir	« le soir je m'écroute »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Fatigue après midi	« l'après midi j'étais KO. »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Handicap travail	« je n'arrivai plus à travailler je faisais d'énormes erreurs. » « Pour moi cet épuisement c'était quelque chose de terrible parce que ça voulait dire que je ne pouvais plus rien faire. »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Handicap loisir	« C'est quand même hyper handicapant, j'ai dû arrêter mes loisirs »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Handicap voiture	« Je conduis pas moi, j'ai une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Honte	« Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatiguée. » « Je n'ose pas leur dire que je ne peux pas conduire »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Arthralgies		
Question filtre	Avez-vous des douleurs dans les articulations ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Arthralgie, localisation	Si oui, précisez la ou les régions	<input type="checkbox"/> Doigts <input type="checkbox"/> poignets <input type="checkbox"/> coudes <input type="checkbox"/> épaules <input type="checkbox"/> bassin <input type="checkbox"/> hanches <input type="checkbox"/> genoux <input type="checkbox"/> chevilles
Articulation gonflées	Avez-vous eu une articulation gonflée ? si oui précisez la ou les régions	<input type="checkbox"/> Doigts <input type="checkbox"/> poignets <input type="checkbox"/> coudes <input type="checkbox"/> genoux <input type="checkbox"/> chevilles
Arthralgie : Type de douleur	Quand avez-vous mal ?	<input type="checkbox"/> au repos <input type="checkbox"/> à la mobilisation
Arthralgie le matin	La douleur vous réveille-t-elle le matin ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Arthralgie : Type de douleur 2	Comment avez-vous mal ?	<input type="checkbox"/> Brulures <input type="checkbox"/> piqures <input type="checkbox"/> engourdissement
Signes digestifs		
Douleur abdominale	« j'avais souvent mal au ventre »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
constipation	« j'ai un transit intestinal pas terrible, j'étais constipée »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
diarrhée	« j'avais de la diarrhée »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Les signes dermatologiques		
Teint	« j'étais quasiment tout le temps bronzé, noir » ; « j'ai toujours des coups de soleil » ; « je bronze très facilement »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Cheveux	« je perdais beaucoup de cheveux. Je les perdais à poignée. »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Ongles	« Mes ongles se dédoublaient, se cassaient, se fendaient. »	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5

Sècheresse cutanéomuqueuse	<i>« Ma peau est sèche, je mets beaucoup de crème »</i>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Libido		
libido	<i>« J'ai peu ou pas d'activité sexuelle, j'ai pas envie » « l'envie a bien diminué »</i>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Douleur cardiaque et signes cognitifs		
Douleur cardiaque	<i>« j'avais des douleurs dans la poitrine »</i>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Concentration mémoire	<i>« pour me concentrer, j'étais obligé de forcer » « j'ai des pertes de mémoire, j'intervertis les chiffre, les mots »</i>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Dépression	<i>« On est désespéré, je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile » « ça joue sur le moral, je sombrais »</i>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
Question ouverte finale		
ouverture	Avez-vous des commentaires à ajouter ?	Champs texte

III. TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

A. Discussion de la méthode

La recherche qualitative est particulièrement adaptée à la recherche en médecine générale car elle permet d'explorer les émotions, les sentiments ainsi que le ressenti et l'expérience personnelle des patients. Elle nous paraissait être un choix judicieux, tout à fait adapté à notre étude, dont l'objectif était d'explorer un ressenti à posteriori d'un diagnostic.

Les critères d'évaluation de la « scientificité » de la méthode qualitative sont la validité interne et externe.

- La validité interne ou crédibilité consiste à vérifier que les données recueillies sont représentatives de la réalité. Lors de notre travail, nous n'avons pas vérifié auprès des patients la concordance entre l'interprétation que nous avons faite des enregistrements et les sentiments qu'ils avaient exprimés. Mais afin de limiter d'éventuelles extrapolations, les entretiens ont été travaillés et codés par notre directrice de thèse (double codage)
- La validité externe ou transférabilité consiste à généraliser les résultats à la vie réelle. Il faut que l'échantillon soit raisonné, représentatif de la problématique et tenir compte de la saturation des données. Le manque le plus fréquent de validité externe survient quand les expériences étudiées appartiennent à un petit échantillon d'une même région géographique. Ce qui est le cas dans notre étude, il s'agit d'une population d'une même région géographique mais elle est variée, équilibrée en sexe (sex ratio H/F 0,86), de tout âge et situations professionnelles diverses. Nous avons respecté la théorie de la saturation des données avec les derniers entretiens qui n'apportaient plus d'informations nouvelles.

La première limite de notre étude peut être imputée au choix de nos patients. Nous avons effectué un échantillonnage raisonné, aussi varié que possible en âge, sexe, profession, contexte de diagnostic, phase de traitement, afin d'obtenir des résultats aussi hétérogènes que possible. Mais les résultats obtenus sont inhérents à notre échantillon et non généralisés à une population plus étendue représentative de l'ensemble des patients atteints d'hémochromatose de type 1. La taille de notre échantillon a été définie par la saturation des données. De ce fait il nous est impossible de savoir si d'autres signes d'appel seraient apparus si nous avions poursuivi les entretiens.

Rappelons que nous cherchions à obtenir le vécu et l'expérience sémiologique d'un échantillon choisi et non des résultats statistiquement significatifs de l'ensemble des patients hémochromatosiques HFE 1. Les résultats de notre étude sont une tendance et mériteraient d'être étayés dans une étude quantitative à grande échelle.

Relevons une autre limite de l'étude qui est le choix du type d'entretien. Nous avons choisi de réaliser des entretiens semi-dirigés et non des « focus group ». Il nous paraissait pertinent de choisir ce type d'entretien qui offrait un cadre plus intimiste et adéquat au récit d'une expérience personnelle. Nous préférons un cadre individuel permettant au patient d'être le plus à l'aise possible afin de révéler des observations parfois délicates qu'il n'aurait sans doute pas osé aborder en collectivité. De manière générale, les entretiens de tous types sont à même de modifier la réaction et le comportement du patient contrairement à une étude via questionnaire où le patient ne se sent pas jugé sur ses réponses.

Une troisième limite consiste en la mémoire du patient. En effet, il était parfois difficile d'obtenir des réponses. 7 patients ne se souvenaient pas bien de leur ressenti avant le diagnostic soit parce que cela remonte dans le temps, soit parce que les signes leur semblaient normaux car toujours présents. Pour pallier à cela, nous avons pratiqué des relances et nous étions donc amenés à poser des questions fermées afin de stimuler leur mémoire et susciter des réponses. P12 dit « *c'est ça qui est frappant, vraiment on était en parfaite santé* », alors qu'en effectuant les relances on retrouve des signes digestifs, des troubles de la concentration et de la mémoire. D'autre part on peut également se demander si le patient ne s'approprie pas des signes à posteriori à partir d'informations reçues sur sa maladie. Ce biais là est inhérent au patient et au ressenti qui lui est propre et nous ne pouvons pas savoir quelle est la part réelle de la maladie sur le signe lui-même. L'analyse qualitative constitue en un recueil d'un maximum d'informations, l'analyse quantitative se chargera de trier et de valider ces observations. Nous pourrions par exemple prendre un groupe témoin de patients non hémochromatosiques pour comparaison.

B. Place du Text Mining

Nous avons renforcé notre analyse par l'étude du discours des interviewés avec moins d'interprétation que ne le demande le codage qui est subjectif. A partir des 26 textes

bruts et grâce à une approche mathématique innovante « Text mining », nous avons extrait les termes les plus percutants et exprimé des corrélations permettant de ressortir des concepts. Cette analyse textuelle originale permet de décortiquer les termes des entretiens afin d'en synthétiser les liens.

Les statistiques descriptives, telles que le nuage de mots ou la classification ascendante, ont mis en évidence des liens étroits entre la fatigue et les arthralgies. D'autres concepts apparaissent tel que le contexte familial génétique, le vocabulaire de la maladie, ou la localisation des atteintes. Nous retrouvons ces mêmes concepts après codage.

La limite de cette méthode tient au petit échantillon de patients. En effet, cette approche mathématique est utilisée pour la manipulation d'un très grand nombre de mots issus de discours afin de caractériser très finement des concepts. Elle offre un champ d'exploration très large car les mots peuvent être analysés qualitativement et synthétisés quantitativement. Cette méthode donne donc des résultats d'autant plus significatifs que la population est grande.

C. Comparaison aux données de la littérature

Dans une étude française de 2013, réalisée sur 374 patients hémochromatosiques homozygotes C282Y portant sur les signes d'appel ayant conduit au diagnostic et non pas sur la symptomatologie présentée par le patient, l'âge moyen lors du diagnostic était de 48,6 +/- 11,9 ans. La ferritinémie était > 1000 µg/l dans 53% des cas. (28)

Le diagnostic était fait dans un contexte familial dans 29% des cas, 26% fortuit et 45% sur signes d'appel. Les signes ayant conduit au diagnostic étaient :

- une fatigue (42%)
- des arthralgies (32%)
- une mélanodermie (7%)
- une atteinte cardiaque (3%)
- une baisse de la libido (3%) (Brissot et al signalaient une diminution de la libido dans 30% des cas. (29))

Brissot et al (29) ont montré dans une étude sur 210 patients que 87% des patients avaient des symptômes qu'ils associaient à la maladie « après coup ». 60% mentionnaient la fatigue, 50% manifestaient des arthralgies. 30% manifestaient une baisse de libido.

Dans une étude réalisée sur 2851 sujets en 1999 (2), 59% des patients ont rapporté des symptômes qu'ils pensent maintenant être en rapport avec l'hémochromatose : 45 % étaient fatigués, 43% avaient des arthralgies, 25,8% avaient une modification de la libido et 25,7% une modification du teint. 20,8% présentaient un syndrome dépressif, 20% présentaient des douleurs abdominales.

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic était de $43,8 \pm 10,7$ ans. 7 patients avaient une ferritinémie $> 1000 \mu\text{g/l}$, soit 27%. Concernant les signes d'appel que nous avons mis en évidence :

20 patients étaient fatigués (77%), 19 présentaient des arthralgies (73%), 13 avaient des signes digestifs (54%), 12 patients présentaient une modification du teint (46%), 12 patients avaient une baisse de la libido (46%), 11 patients perdaient leurs cheveux (42%), 9 patients avaient un syndrome dépressif (34%), 8 patients avaient des ongles abîmés (31%), 4 patients évoquaient une atteinte cardiaque (15%). Nos chiffres sont plus importants mais ce à cause d'un biais important qu'est la petite taille de notre échantillon.

Les recommandations émises par la HAS (63) soulignaient en 2005 l'importance de sensibiliser le public et les médecins généralistes aux signes précoces de la maladie.

La fatigue est un motif de consultation fréquent et un signe d'appel classique mais très commun qui n'évoque pas d'emblée l'hémochromatose. C'est parfois un bilan prescrit dans l'hypothèse d'une carence martiale qui révèle la surcharge en fer. Il n'y a pas dans la littérature de caractérisation sémiologique précise de la fatigue. Certes notre échantillon est faible dans le cadre d'une étude qualitative descriptive sur des faits rétrospectifs, mais en décortiquant les discours de nos 20 patients fatigués, nous avons pu proposer des caractéristiques spécifiques de la fatigue dans l'hémochromatose qui vont être testés et affinés dans une étude ultérieure quantitative à grande échelle.

En effet, la tendance dans notre étude est à la facilité d'endormissement diurne, au repos non réparateur par le sommeil, les week-ends et les vacances. Elle entraîne un handicap dans la vie de tous les jours pouvant amener à l'impossibilité de conduire par peur de blesser autrui, à l'arrêt des activités de loisirs et au manque d'investissement et de progression professionnelle. Elle conduit à de lourdes conséquences psychologiques à type de honte, et de culpabilité, jusqu'à en devenir une obsession par peur de ne pas assumer ses responsabilités, en particulier professionnelles.

La fatigue est constante au cours de la journée pour 10 patients sur 26. L'horaire de la fatigue est difficilement interprétable sur un faible échantillon.

Comparons l'efficacité du traitement :

Dans une étude de 1999 (2), l'âge moyen du diagnostic était de 50+/- 13 ans. 86% des patients ont rapporté une amélioration des symptômes en partie voire en totalité. La fatigue était améliorée chez 54% des patients. Les arthralgies étaient améliorées chez 9 % des patients et aggravées chez 34% des patients. La baisse de libido était améliorée chez 12% des patients et aggravée chez 27%. La modification du teint était améliorée chez 58% des patients, le syndrome dépressif chez 40% des patients, les signes digestifs chez 22% des patients.

Dans notre étude, 14 patients se sont positionnés sur l'efficacité des saignées. Sur ces 14, patients, 10 ont rapporté une amélioration des symptômes relative ou totale, soit 38% de notre échantillon. 6 patients disent que les saignées ont amélioré leur fatigue, 4 patients ont vu leurs douleurs articulaires diminuées. Deux patients ont vu leur syndrome dépressif s'améliorer alors qu'un patient dit ne pas en être sorti malgré le traitement.

D'après un article récent de 2011, des milliers de patients ne sont pas diagnostiqués en France. (75) En 2007, la Revue du praticien estimait la prévalence de l'hémochromatose génétique à plus de 200 000 patients en France, or, seule une minorité est dépistée. (87) Sous diagnostiquer l'hémochromatose et sous-estimer le risque de complications graves est tout autant un problème individuel qu'un problème de santé publique.

Pourquoi ce sous-diagnostic ? Dans la littérature, l'hémochromatose n'occupe pas un rang très élevé dans les diagnostics différentiels. (58) Elle est rarement évoquée dans les hypothèses étiologiques devant une polyarthralgie. (50). La HAS a mis en avant le fait que la phase clinique était caractérisée par des signes aspécifiques très variés. Tous les signes peuvent correspondre à un autre diagnostic.

Nous trouvons dans la littérature des articles qui incitent à évoquer l'hémochromatose en présence de manifestations non spécifiques telle que la fatigue, les arthralgies, la dépression, la modification de la libido, l'atteinte cardiaque... (2) (11) (29) (80)

Un article de 2002 montre que le diagnostic précoce est possible à condition que le médecin garde à l'esprit cette possibilité en présence de patients évoquant ces signes d'alerte. (58) C'est donc devant des tableaux cliniques très différents, que l'hypothèse

d'une hémochromatose doit être systématiquement évoquée et nécessiter un bilan biologique de dépistage. (87)

Les arguments en faveur du dépistage systématique sont :

- il s'agit d'une maladie fréquente, à évolution grave avec une longue phase de latence propice au dépistage systématique.

- le diagnostic est simple par prise de sang.

- le traitement est simple, efficace, et peu coûteux. (88)

Des études suggèrent que le rapport coût/bénéfice du dépistage phénotypique systématique chez le patient de 30 ans et chez les donneurs de sang serait souhaitable.

(88) Certains articles proposent un âge optimum de 30 ans (50) (89)

Un auteur recommande que chaque adulte bénéficie au moins une fois dans sa vie d'un dosage de CST sans préciser l'âge. (75)

Les arguments contre sont :

- L'histoire naturelle reste mal connue avec certaines formes qui demeurent inexprimées tout au long de la vie. Il est impossible de prédire au moment du diagnostic précoce si l'individu développera ou non des complications. (88) (89)

- En 2004, la question de l'opportunité du dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale française reste posée. « Elle relève d'une décision politique, compte tenu du coût total des stratégies et de leur efficacité respective et de l'absence de données cliniques évaluant son efficacité à long terme. L'analyse coût/efficacité effectuée dans ce rapport ne permet pas de décider de cette mise en place ». (68)

- Le dépistage systématique peut entraîner des nuisances non négligeables. Certains patients n'ayant qu'une expression biologique pourraient être traités sans en avoir besoin. (78) (88)

IV. CONCLUSION

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France. Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 35 ans. Le diagnostic est souvent fait tardivement avec un délai moyen de 10 ans entre le premier symptôme et le diagnostic.

Le médecin généraliste a un rôle important à jouer dans le diagnostic précoce de cette pathologie fréquente et facilement dépistable dont le traitement permet une espérance de vie normale s'il est débuté avant l'apparition des complications. La principale difficulté à franchir est l'absence d'évocation de la maladie devant des signes d'appels variés et non spécifiques. Cette évocation était aisée devant une mélanodermie, une cirrhose et un diabète, mais il s'agit là d'une situation déjà dépassée sur le plan pronostique. L'important est d'évoquer l'affection devant bien d'autres symptômes chroniques tels qu'une asthénie, des arthralgies, une présentation très polymorphe et qui peut égarer. En effet la fatigue est le signe majeur évoqué dans la littérature et il est loin d'être évident de penser à l'hémochromatose devant un signe si commun.

Notre étude avait pour but d'explorer les signes précoces de l'hémochromatose afin d'amener les médecins généralistes à évoquer la maladie à l'aide de signes cliniques ciblés.

Nous avons réalisé une étude qualitative entre juillet et novembre 2013 avec entretiens individuels semi-dirigés auprès d'un échantillon raisonné de 26 patients atteints d'hémochromatose homozygote C282Y recrutés dans deux centres de saignées d'Ile de France.

L'échantillonnage des patients a été choisi pour assurer l'hétérogénéité en âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle, et signes d'appels et les interviews ont été menées jusqu'à saturation des données. L'analyse des verbatim s'est faite manuellement, selon la théorisation ancrée et par analyse mathématique « Text mining » identifiant des thèmes. Puis nous avons étudié les liens entre les signes d'appels en effectuant des corrélations.

La question de recherche a été « Qu'est ce qui aurait dû vous amener à consulter plus tôt ? »

La fatigue est de loin le signe le plus important avec 20 patients atteints. Suivent de près les arthralgies avec 19 patients touchés, c'est le signe le plus rapidement évoqué après la fatigue. Ces deux signes d'appels, de part leur fréquence, sont corrélés d'après notre étude.

Les signes digestifs touchent la moitié de notre échantillon de patients . Les troubles cognitifs à type de syndrome dépressif ou trouble de la mémoire et concentration ainsi que la douleur thoracique semblent former un groupe de signes d'appel liés. Enfin se dégage un dernier groupe de signes apparentés qui sont la diminution de la libido et les troubles des phanères (avec perte de cheveux, ongles abîmés, mélanodermie et sècheresse cutanéomuqueuse.)

Nous nous sommes plus précisément focalisés sur la fatigue pour en décortiquer les caractéristiques sémiologiques spécifiques au vu de la nette importance de ce signe d'appel qui est commun et non garant de l'hémochromatose. Cette fatigue chronique est caractérisée par un manque de récupération par le sommeil, une usure à la fois physique et morale, un ralentissement psychomoteur tout au long de la journée, et une facilité d'endormissement diurne. L'horaire est très varié et une étude à grande échelle est indispensable pour affiner nos hypothèses.

Cette étude de recherche sémiologique a montré un ensemble de signes cliniques dont la recherche incite le médecin généraliste à évoquer l'hémochromatose. En effet devant une fatigue chronique, des arthralgies qui sont des signes classiques, le médecin généraliste pourra insister sur les caractéristiques de la fatigue et sera plus à même de rechercher des signes plus rares à savoir troubles des phanères, des signes digestifs, un syndrome dépressif, ou une modification de la libido.

Nous avons élaboré, à l'aide des conclusions de notre étude, un questionnaire qui servira de base pour une étude quantitative à grande échelle afin de tester les différents thèmes étudiés.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Roussillon L. L' hémochromatose , un problème de santé publique. Soins. 2007;7(81953):34–5.
2. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: Symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999 Jun;106(6):619–24.
3. Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, David V, et al. [Pathophysiology and genetics of classic HFE (type 1) hemochromatosis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2007 Sep;36(9 Pt 2):1271–7.
4. Millet J, Dehais V, Bourgain C, Jouanolle AM, Mosser A, Perrin M, et al. Common variants in the BMP2, BMP4, and HJV genes of the hepcidin regulation pathway modulate HFE hemochromatosis penetrance. *Am J Hum Genet.* 2007 Oct;81(4):799–807.
5. David V, Fergelot P, Brissot P, Deugnier Y. Génétique moléculaire de l' hémochromatose. *Ann d'Endocrinologie.* 1999;7(81953):204–9.
6. Franchini M, Veneri D. Recent advances in hereditary hemochromatosis. *Ann Hematol.* 2005 Jun;84(6):347–52.
7. Koenig M. Asthénie. *Traité Médecine Akos.* 2009;7(81953):1–8.
8. Brissot P, Bronowicki JP, Jacquemin E, Kerlan V, Michel H, Wautier JL. Prise en charge de l' hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). HAS. 2005;1–85.
9. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology Baltim Md.* 2010;52(3):925–33.
10. Adams PC, McLaren CE, Speechley M, Barton JC et al. HFE mutation in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level < 1000 ug/l. *Can J Gastroenterol.* 2013 Jul;27(7):390-2
11. Durupt S, Durieu I, Bencharif L, Rousset H. Mise au point L' hémochromatose génétique. *Rev Méd Interne.* 2000;961–71.

12. Moirand R, Guyader D, Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose. *Encycl Méd Chir.* 2000;7(81953).
13. Bouizegarène P, Coulhon M-P, Deybach J-C, Dimitri T, Lamoril J. Les hémochromatoses héréditaires : partie II. L'hémochromatose héréditaire liée au HFE (HFE1). *Immuno-Anal Biol Spécialisée.* 2006 Jun;21(3):128–37.
14. Karim Z. Fer et érythropoïèse Hémochromatose HFE : influence d ' une alimentation riche en fer sur le temps de traitement par saignées des patients. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2013:261-284
15. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepsidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Dec;29(3):327–35.
16. Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Lorho R, Ropert M, Lescoat G, et al. [HFE hemochromatosis: pathogenic and diagnostic approach]. *Transfus Clin Biol J Société Française Transfus Sang.* 2005 Jun;12(2):77–82.
17. Adams PC. The Natural History of Untreated HFE -Related Hemochromatosis. *Acta Haematologica.* 2009;1–6.
18. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle A-M, Loréal O. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med.* 2011 Dec;17(12):707–13.
19. Donnelly SC, Joshi NG, Thorburn D, Cooke A, Reid G, Neilson M, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis and iron overload in patients attending rheumatology and joint replacement clinics. *Scott Med J.* 2010;55(1):14–6.
20. Brissot P, Latournerie M, Loréal O, Jouanolle A, Deugnier Y. Surcharges génétiques en fer. *Traité de Médecine Akos.* 2011;1(81953):1–9.
21. François.L. Hémochromatose. *Rev Prat* 2011;61:1–8.
22. Bismuth M, Aguilar-Martinez P, Michel H. [Hereditary haemochromatosis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2003 Nov 8;32(36):1716–23.
23. Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, English DR, Gertig DM, et al. The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1945–52.
24. Schmitt B, Golub RM, Green R. Clinical Guidelines Screening Primary Care

- Patients for Hereditary Hemochromatosis with Transferrin Saturation and Serum Ferritin Level : Systematic Review for the American College of Physicians. 2004.
25. Delatycki MB, Ph D, Nicoll AJ, McLaren CE, Bahlo M, Nisselle AE, et al. *new england journal*. 2008;221–30.
 26. Allen MK. Hereditary hemochromatosis: a literature review and case report. *Physiother Can Physiothérapie Can*. 2010 Jan;62(3):276–84.
 27. Samuel D, Moreau R, Angeli P, Berenguer M, Baumert T, Lohse A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: HFE Hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010.
 28. Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau E.A, Buffet C, Brissot P. Hémochromatose héréditaire : circonstances de découverte et délais diagnostiques. *La revue de médecine interne*. 2013.
 29. Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and treatment. *Transfusion (Paris)*. 2011 Jun;51(6):1331–8.
 30. Cadet E, Capron D, Perez a S, Crépin SN, Arlot S, Ducroix J-P, et al. A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med*. 2003 Feb;253(2):217–24.
 31. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Kowdley KV. NIH Public Access. *PMC*. 2012;55(3):803–7.
 32. Vital Durand D, François S, Nové-Josserand R, Durupt S, Durieu I, Morel Y, et al. [Haemochromatosis screening in 120 patients complaining with persistent fatigue]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2004 Sep;25(9):623–8.
 33. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. NIH Public Access. *Hepatology*. 2011;52(3):925–33.
 34. Wimalawansa SM, AISamkari R. Unusual presentation of hemochromatosis as isolated metacarpophalangeal joint osteoarthritis: a case report. *HAND*. 2011:329–32.
 35. Romas E. The “iron salute” in haemochromatosis. *Aust Fam Physician*. 2009 Mar;38(3):113–4.

36. Davies MB, Saxby T. Ankle arthropathy of hemochromatosis: a case series and review of the literature. *Foot Ankle Int Am Orthop Foot Ankle Soc Swiss Foot Ankle Soc.* 2006 Nov;27(11):902–6.
37. Guggenbuhl P, Albert J-D, Chalès G. Manifestations rhumatologiques de l'hémochromatose génétique. *Presse Médicale.* 2007 Jun;36(9):1313–8.
38. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-Related Hemochromatosis: An Update for the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Jan 1;16(1):1–7.
39. Trieß C, Figura G von, Stuhmann M, Butzeck B, Krayenbuehl PA, Strnad P, et al. Diagnosis of Hereditary Hemochromatosis in the Era of Genetic Testing. *Dig Dis Sci.* 2012 Nov 1;57(11):2988–94.
40. Wernicke D, Seipelt E, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with hereditary haemochromatosis. *Rheumatol Int.* 2006 Aug;26(10):939–41.
41. Deugnier Y, Lainé F, Lan CL, Jouanolle A, Brissot P, Bardou-Jacquet. Hémochromatoses et autres surcharges hépatiques en fer. *Hépatologie.* 2011;7(81953):1–13.
42. McLaren GD, McLaren CE, Adams PC, Barton JC, Reboussin DM, Gordeuk VR, et al. Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2008 Nov;22(11):923–30.
43. Brissot.P. Hereditary Hemochromatosis. *Hematology.* 2013;18(6).
44. Shizukuda Y, Tripodi DJ, Zalos G, Bolan CD, Yau Y-Y, Leitman SF, et al. Incidence of Cardiac Arrhythmias in Asymptomatic Hereditary Hemochromatosis Subjects with C282Y Homozygosity. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 15;109(6):856–60.
45. Charles J, Miller G, Harrison C. Management of haemachromatosis in general practice. *Aust Fam Physician.* 2007 Oct;36(10):792–3.
46. Wouthuis SF, van Deursen CTBM, te Lintelo MP, Rozeman C a M, Beekman R. Neuromuscular manifestations in hereditary haemochromatosis. *J Neurol.* 2010 Sep;257(9):1465–72.
47. Janower S, Rosmorduc O, Cohen A. [Cardiac involvement in hemochromatosis].

- Presse Médicale Paris Fr 1983. 2007 Sep;36(9 Pt 2):1301–12.
48. Camaschella C, Merlini R. Inherited hemochromatosis: from genetics to clinics. *Minerva Med.* 2005 Jun;96(3):207–22.
 49. Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, Férec C, Robson KJH. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Hum Genet.* 2010 Sep;128(3):233–48.
 50. Chalès G, Guggenbuhl P. Quand et comment dépister une hémochromatose génétique ? *Rev Rhum.* 2003 Jul;70(7):573–81.
 51. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology Baltim Md.* 1997 Jan;25(1):162–6.
 52. Ajioka RS, Kushner JP. Clinical consequences of iron overload in hemochromatosis homozygotes. *Blood.* 2003 May;101(9):3351–3; discussion 3354–8.
 53. Crooks CJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR. The epidemiology of haemochromatosis: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(2):183–92.
 54. Swinkels DW, Jorna ATM, Raymakers RAP. Synopsis of the Dutch multidisciplinary guideline for the diagnosis and treatment of hereditary haemochromatosis. *Neth J Med.* 2007 Dec;65(11):452–5.
 55. Brissot P, Moirand R, Guyader D, David V, Deugnier Y. Le diagnostic de l' hémochromatose à l' heure du gène. *Ann d'Endocrinologie.* 1999;7(81953):210–5.
 56. Waalen J, Felitti VJ, Gelbart T, Beutler E. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood.* 2008 Apr;111(7):3373–6.
 57. Jouanolle A-M, Gérolami V, Ged C, Grandchamp B, Le Gac G, Pissard S, et al. [Molecular diagnosis of HFE mutations in routine laboratories. Results of a survey from reference laboratories in France]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2012;70(3):305–13.
 58. Harrison H, Ec RN, Adams PC. Common genes, uncommon illness? *Canadian Family Physician.* 2002;48:1326–33.

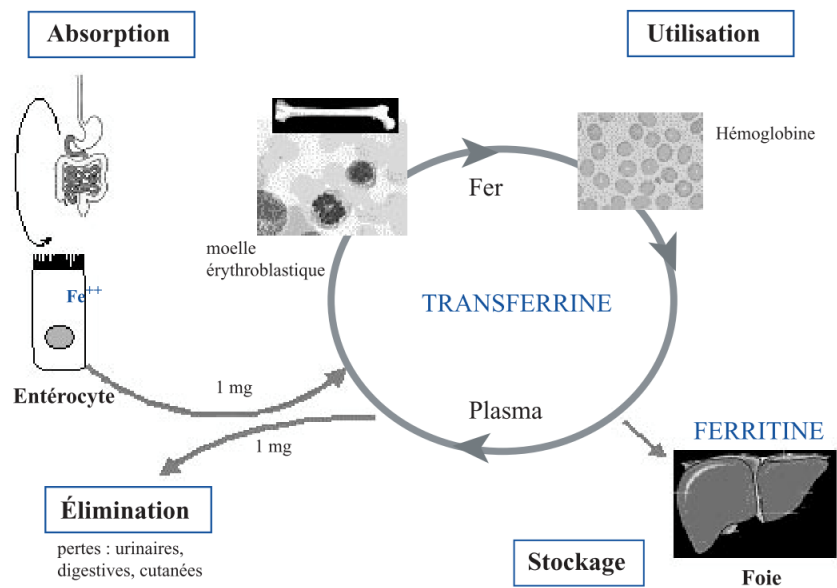
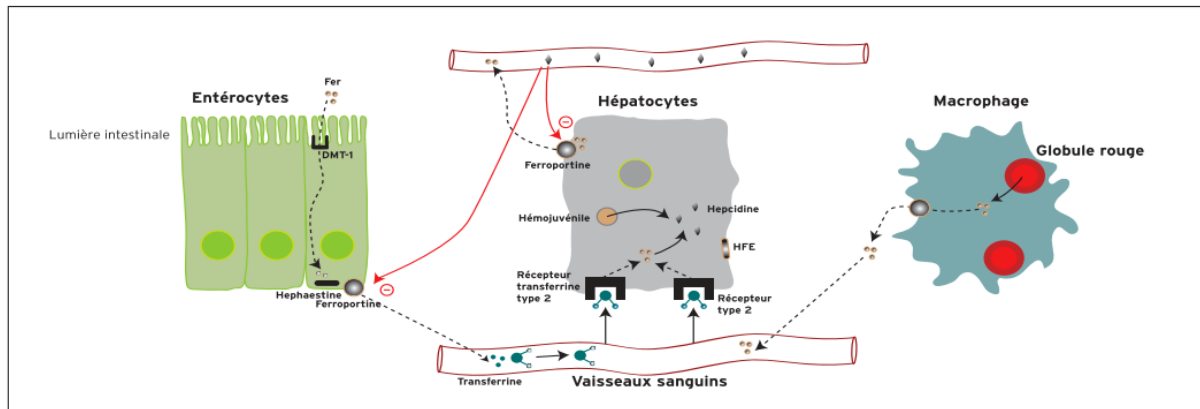
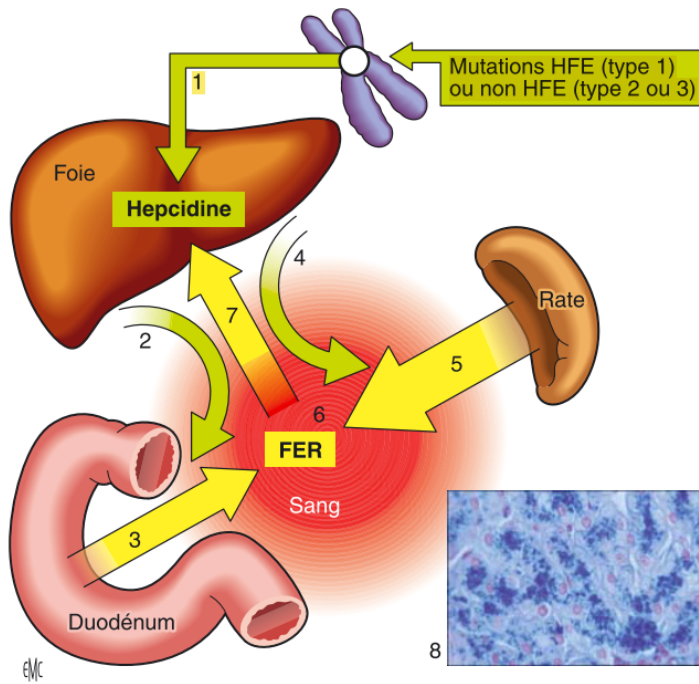
59. Hannuksela J, Niemelä O, Leppilampi M, Parkkila A-K, Koistinen P, Nieminen P, et al. Clinical utility and outcome of HFE-genotyping in the search for hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*. 2003 May;331(1-2):61–7.
60. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M, Island ML, Loréal O, et al. [Hereditary iron overload]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Oct;58(5):316–23.
61. Genmad F, Vinel P. Conseils de prise en charge des surcharges génétiques en fer. *FSMAD*. 2012;000:0–3.
62. Tavill a S. Diagnosis and management of hemochromatosis. *HepatoL Baltim Md*. 2001 May;33(5):1321–8.
63. Bismuth M, Peynaud-Debayle E. Clinical practice guidelines Management of patients with HFE -related haemochromatosis (Type 1 haemochromatosis). *HAS-Guid Dep*. 2005;(July).
64. Moirand R, Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose : manifestations cliniques , enquête génétique et traitement. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 1999;7(81953):1–4.
65. Deugnier Y, Jouanolle A-M. [Screening for hereditary HFE hemochromatosis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2007 Sep;36(9 Pt 2):1292–4.
66. Reyes M, Dunet DO, Isenberg KB, Trisolini M, Wagener DK. Family-based detection for hereditary hemochromatosis. *J Genet Couns*. 2008 Feb;17(1):92–100.
67. Evaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France: juin 1999. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. 1999. 99 p.
68. Evaluation clinique et économique du dépistage de l'Hémochromatose HFE1 en 2004. *ANAES*. 2004;1–109.
69. Brissot.P, Bismuth.M, Peynaud-Debayle.E, De Bels.F. Prise en charge de l'hémochromatose HFE. *Rev Prat*. 2006;56:2123–9.
70. Makarawiez C, Le Guenno G, Le Quang C, Rieu V, Philippe P, Ruivard M. L'hyperferritinémie en consultation de médecine interne. Étude rétrospective portant sur 523 patients. *Rev Médecine Interne*. 2012 Jun;33:S44–S45.

71. Cook LS. Therapeutic phlebotomy: a review of diagnoses and treatment considerations. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc.* 2010 Apr;33(2):81–8.
72. Allen K. Hereditary haemochromatosis. *Australian Family Physician.* 2010;39(12):938–41.
73. Lefrère F. Diagnostic et traitements de l'hémochromatose congénitale : Manquements, dérives et excès. *Rev prat.* 2011;61:1-8.
74. Leitman SF. Hemochromatosis: the new blood donor. *ASH Educ Program Book.* 2013 Dec 6;2013(1):645–50.
75. Lefrère.F R. Diagnostic et traitements de l'hémochromatose congénitale: manquements, dérives et excès. *Rev Prat.* 2011;61:1–8.
76. Adams P, Barton JC, McLaren GD, Acton RT, Speechley M, McLaren CE, et al. Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2009 Nov;23(11):769–72.
77. Brissot P, Bardout-Jacquet E, Ropert M, Loréal O. Le traitement de l'hémochromatose et de ses complications. *Soins.* 2007;7(1):40–2.
78. Evelyn P. Whitlock, MD, MPH; Betsy A. Garlitz, MD; Emily L. Harris, PhD, MPH; Tracy L. Beil, MS; and Paula R. Smith, RN, BSN. Screening for Hereditary Hemochromatosis : A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Clinical Guidelines. Annals of Internal Medicine.* 2006;145(3):204-8
79. Adams PC, Passmore L, Chakrabarti S, Reboussin DM, Acton RT, Barton JC, et al. Liver diseases in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pr J Am Gastroenterol Assoc.* 2006 Jul;4(7):918–23; quiz 807.
80. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB. *Annals of Internal Medicine Clinical Guidelines Screening for Hereditary Hemochromatosis : A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians.* 2005;(July):517–22.
81. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan P, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques : caractéristiques principales et démarche diagnostique. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2009;3(81953):397–400.

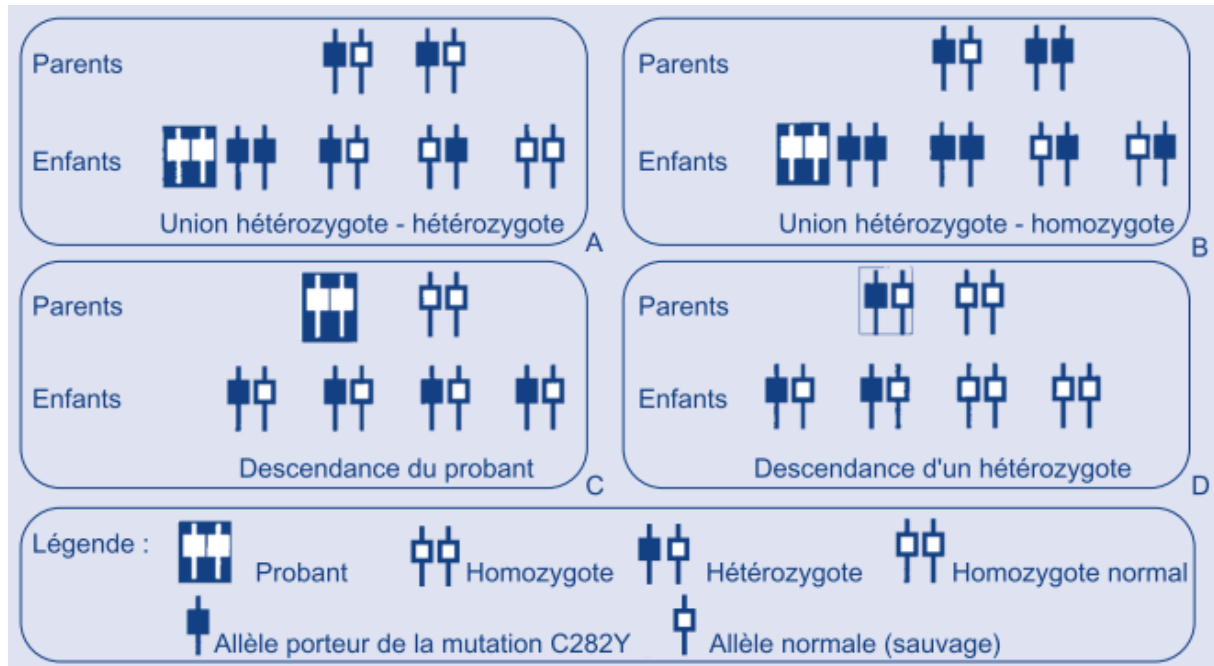
82. Brissot P, Ropert M, Bardou-jacquet E, Latournerie M, Jouanolle A. Les hémochromatoses. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;7(81953):49–54.
83. Matie TDES. Actualités sur l' hémochromatose. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;7(81953).
84. Bouizegarène P, Coulhon M-P, Deybach J-C, Tchernitchko D, Lamoril J. Les hémochromatoses héréditaires. *Immuno-Anal Biol Spécialisée*. 2006 Apr;21(2):65–78.
85. Bouizegarène P, Coulhon M-P, Deybach J-C, Dimitri T, Lamoril J. Les hémochromatoses héréditaires : partie III. Les autres hémochromatoses héréditaires. *Immuno-Anal Biol Spécialisée*. 2006 Aug;21(4):191–201.
86. Aubin-auger I, Mercier A, Baumann L, Imbert P, Letrilliart L. Introduction à la recherche qualitative. *Exercer*. 2008;19:142–5.
87. Lefrère F. Hémochromatose. *Rev Prat (Paris)*. 2007;57(20):2291-6
88. Deugnier Y, Le Gall J-Y, Bourel M et al. Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France? Discussion. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188(2):265-73
89. McCullen MA, Crawford DH, Hickman PE. Screening for hemochromatosis. *ClinChim Acta*. 2002;315(1-2):169-86
90. Toulousains C. Construire une enquête et un questionnaire Le ciblage et le dépistage de la personne âgée fragile. *E respect ;n°2 ;2012 ;15-20*
91. De Singly F. *Le questionnaire: L'enquête et ses méthodes*. 3e éd. Armand Colin. 2012.
92. Fenneteau H. *Enquête: entretien et questionnaire*. 2e éd. Dunod; 2007.
93. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac Involvement in Hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014. 22(2):56-68.
94. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI : State of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging*. 2014.
95. Qu'est-ce que R ? Disponible sur : <http://www.revolutionanalytics.com/what-r>
96. Tutoriel R et statistiques. Disponible sur : <http://yohann.feneche.free.fr/>

ANNEXES

Annexe 1 : Schémas représentant la physiologie du fer (20) (21) (22)



Annexe 2 : Génétique de l'hémochromatose homozygote C282Y



Annexe 3 : Prise en charge de l'hémochromatose HFE 1 : recommandations HAS

Prise en charge de l'hémochromatose HFE (d'après les recommandations de la Haute Autorité de santé)				
	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stades 3 et 4
Évaluation initiale (interrogatoire, examen clinique, bilan martial [ferritinémie & CS-Tf])	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de symptôme ■ CS-Tf < 45 % ■ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de symptôme ■ CS-Tf > 45 % ■ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de symptôme ■ CS-Tf > 45 % ■ Hyperferritinémie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Expression clinique ■ CS-Tf > 45 % ■ Hyperferritinémie
Bilan initial	Pas d'examens complémentaires		<p>Rechercher une atteinte :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ pancréatique (glycémie à jeun) ■ hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ■ cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ■ gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ■ osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose <p>Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan</p>	
Traitement	Pas de traitement		<p>Traitement déplétif par saignée (jusqu'à 7 mL/kg sans dépasser 550 mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ induction : saignée hebdomadaire jusqu'à ce que la ferritinémie devienne $\leq 50 \mu\text{g/L}$ ■ entretien : saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie $\leq 50 \mu\text{g/L}$ 	
Suivi	<p>Tous les 3 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ interrogatoire ■ examen clinique ■ ferritinémie & CS-Tf 	<p>Chaque année</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ interrogatoire ■ examen clinique ■ ferritinémie & CS-Tf 	<p>À chaque saignée</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ interrogatoire et évaluation clinique ■ suspendre saignées si hémoglobine < 11 g/dL <p>En induction : en début de traitement, contrôler mensuellement la ferritinémie jusqu'à atteinte du seuil de 300 mg/L chez l'homme et 200 $\mu\text{g/L}$ chez la femme (lors des saignées). En dessous de ces valeurs, contrôler la ferritinémie toutes les 2 saignées</p> <p>En entretien : ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôler l'hémoglobine dans les 8 jours précédant la saignée</p>	

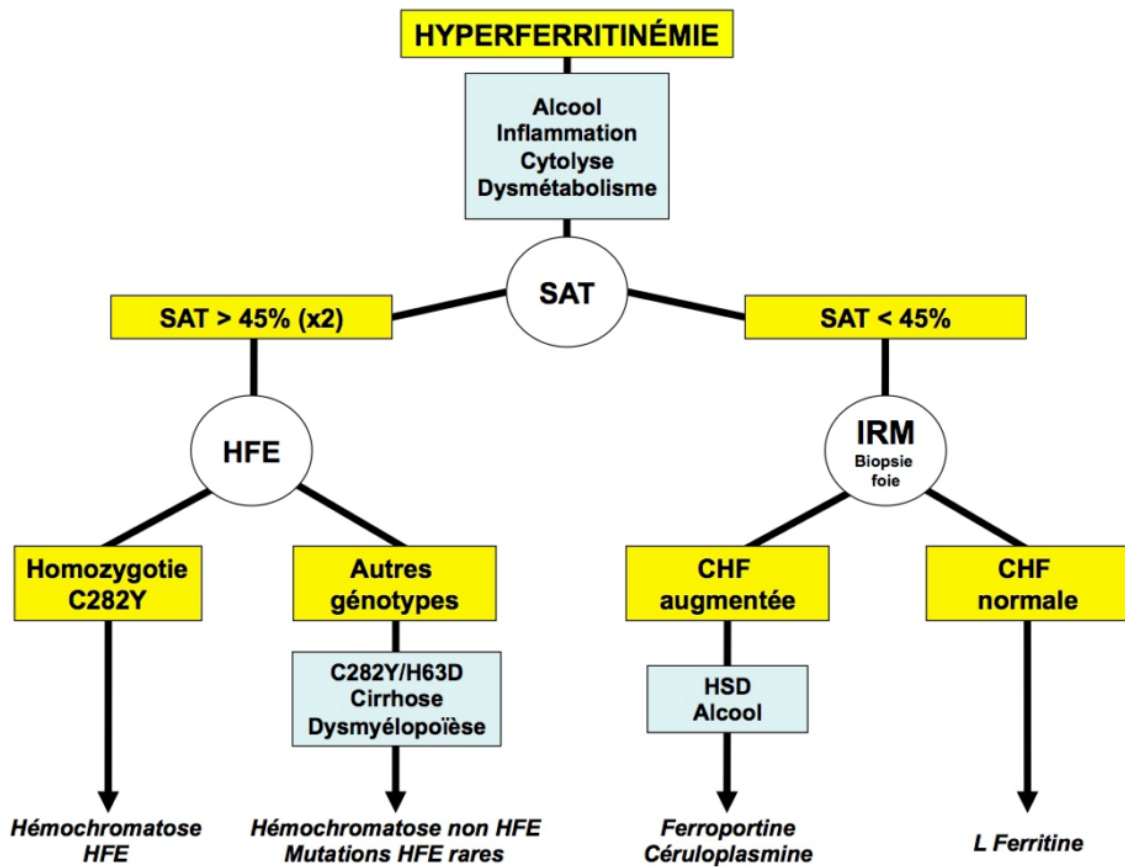
CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine.

Annexe 4 : Principales surcharges génétiques en fer

Principales surcharges génétiques en fer.

Surcharges génétiques en fer	Type	Gène (chromosome)	Transmission	Début	Saturation de la transferrine	Principaux signes
<i>Surcharges hémochromatosiques</i>						
Hémochromatoses de l'adulte	1	HFE (6p21.3)	Récessive	Adulte	Augmentée ++	Articulations, foie (cirrhose, cancer)
	3	Récepteur de la transferrine 2 (7q22)	Récessive	Adulte	Augmentée ++	Foie
	4B	SLC40A1 (ferroportine)	Dominante	Adulte	Augmentée ++	Foie (surcharge hépatocytaire)
Hémochromatoses juvéniles	2A	Hémojuvéline (1p21)	Récessive	Adulte jeune	Augmentée ++	Cœur, foie (cirrhose), glandes
	2B	Hepcidine (19q13.1)	Récessive	Adulte jeune	Augmentée ++	Cœur, foie (cirrhose), glandes
<i>Surcharges non hémochromatosiques</i>						
Maladie de la ferroportine (aussi dénommée « hémochromatose de type 4 »)		SLC40A1 (2q32)	Dominante	Adulte	Normale ou peu élevée	Foie (surcharge kupfférienne)
A(hypo)céruloplasminémie		Céruloplasmine (3q23q25)	Récessive	Adulte	Normale ou abaissée	Système nerveux central

Annexe 5 : Conduite à tenir devant une hyperferritinémie



SAT = saturation de la transferrine – HSD = hépatosidérose dysmétabolique



ETUDE DES SYMPTOMES INITIAUX DE L'HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE POUR AMELIORER LE DEPISTAGE ET SENSIBILISER LES MEDECINS GENERALISTES.

LETTRE D'INFORMATION

Madame, Monsieur

Vous êtes atteint d'Hémochromatose héréditaire. Cette étude peut vous concerner.

L'Hémochromatose Héréditaire se manifeste par de multiples symptômes qui sont encore trop peu connus.

Elle est souvent dépistée une fois les complications installées. Ce stade tardif pourrait être évité. C'est le but que nous aimerions atteindre.

Cette étude réalisée lors du dernier semestre 2013 vise à vous faire préciser les premiers symptômes de la maladie.

Nous vous demanderons de vous souvenir des signes ou du ressenti qui auraient dû éveiller l'attention de votre médecin généraliste.

Le Dr Manuela Condet, interne en médecine générale à l'université Paris Diderot vous recevra en entretien dans le service qui vous suit. Tous les détails de l'entrevue vous seront expliqués à la prise de contact.

Nous vous serions reconnaissants de votre participation pour mener à bien ce projet, qui permettrait de proposer des recommandations pour dépister à temps les malades, et de mieux sensibiliser les médecins généralistes.

Dr Manuela Condet
Interne de médecine générale
Université Paris Diderot
06 89 68 21 84
manuelacondet@hotmail.fr

Directeurs de thèse :

Dr Françoise Courtois (Fédération européenne des associations de patients atteints d'hémochromatose)
Dr Françoise Lecompte (médecin généraliste)

Membres du Département de médecine Générale de l'université Paris Diderot :

Dr Laurence Baumann, Dr Jean-Pierre Aubert et Dr Josselin Le Bel

Services hospitaliers participants :

Dr Caroline Jacquart De Kerguenec, responsable de l'unité de surcharge en fer, Hôpital BEAUJON
Dr Simone Massonet-Castel, responsable de l'unité de saignées thérapeutiques, HEGP

Annexe 7 : Guide d'entretien hémochromatose

Préambule:

- Présentation de l'interviewer
- Consignes avant entretien
- Critères d'exclusion (dépendance à l'OH, pathologies néoplasiques, pathologies thyroïdiennes, VIH, VHC au moment du diagnostic.)
- Critères d'inclusion : Échantillonnage hétérogène en âge, sexe, Type de traitement (attaque ou entretien), mode de diagnostic, item socioprofessionnel.
- Nombre non prédéfini, sera donné par la saturation des données, codage au fur et à mesure.
- Proposer un entretien après inclusion faite en centre de saignées ou consultation spécialisée
- Proposer au patient de me recontacter s'il veut rajouter quelque chose et obtenir son accord pour le rappeler en cas de doute à la retranscription.

Objectif:

Préciser les symptômes de début de la maladie afin d'améliorer le diagnostic précoce et de mieux sensibiliser les médecins généralistes.

Modalités:

- Entretiens individuels
 - Anonymat
 - Enregistrement vocal après accord
 - Population :
 - Catégories d'âge : < 35 ans, 35-50 ans, 50-65 ans, >65 ans
 - Sexe ratio : à priori 70% hommes, 30% femmes
 - Traitement : Attaque, entretien.
 - Retranscription des données
 - Questions ouvertes
- ### QUESTIONS:
- Nom, téléphone et mail
 - Âge
 - Origine socioprofessionnelle

-Dans quel contexte s'est fait le diagnostic ? (Fortuite devant une hyperferritinémie, enquête familiale, symptômes ?)

-Taux initial de la ferritinémie ?

-Date de début du traitement et taux de ferritinémie et CST lors de la décision du traitement ? --Fréquence des saignées ?

-Pour les femmes : Age des grossesses et de la ménopause ?

-Racontez moi votre histoire médicale, décrivez moi vos ATCD

-Quels étaient les symptômes qui auraient du vous amener à consulter? Les symptômes où vous vous dites après coup : « ça devait déjà être la maladie ! »

- Que ressentiez-vous d'anormal avant qu'on ne vous apprenne votre maladie ?

- Rappelez-vous ce que vous ressentiez le matin au réveil ? après le déjeuner ? en rentrant du travail ?

- Vous couchiez-vous tard ?

- Etiez-vous plus fatigué? ECHELLE DE FATIGUE (EVA, surface feuille A4)

Si oui essayez de décrire cette fatigue? Mettez des mots sur cette fatigue.

(Ecrasante, accablante, extrême, pesante, désespérante, épuisement, coups de barre, épisodes d'endormissement irrépressibles, nécessité de faire une sieste, existence de moments de répit, grands coups de pompe)

Amélioration de la fatigue pendant les vacances ?

Quel type de fatigue ?

-physique ? (Douleurs musculaire, lourdeur du corps)

-psychique ? (Difficultés de concentration, perte de mémoire, TT antidépresseur ?, nonchalance, tristesse, envie de rien)

-aviez vous perdu le gout des activités habituelles ? présentiez-vous une démotivation ?)

-sexuelle ? (Modification de la libido, du cycle menstruel ?)

Avez vous l'impression que cette fatigue persiste ou s'améliore avec le traitement ?

Fatigue du matin ? Du soir ? Constante ? Au réveil aviez vous l'impression d'être fatigué comme si vous n'aviez pas dormi de la nuit ? Que faisiez vous le weekend ? (Force de faire des activités ou passer le temps à dormir pour récupérer ?) Consommation excessive de café ?

Influence de la fatigue sur le travail ou la conduite ?

Aviez-vous mal dans les articulations ?

Si oui, lesquelles? Et quand ?

La douleur était-elle constamment présente ?

Les douleurs étaient-elles aggravées par la mobilisation ?

Vous a-t-on déjà parlé de Fibromyalgie ?

Ostéoporose diagnostiquée ?

Vous souvenez vous d'avoir eu des douleurs autre part?

Au niveau de l'abdomen, du coeur ?

Vous souvenez vous d'avoir eu des grosses jambes ? Des douleurs dans la poitrine ?

Votre médecin vous a-t-il jamais parlé de trouble du rythme cardiaque ?

Avez-vous remarqué des modifications au niveau de la couleur de votre peau ? Avec vous eu l'impression de bronzer sans aller au soleil ? (Modification du teint, sècheresse)

Y-a-t-il eu des changements au niveau des cheveux ? (Perte, cassants) au niveau des ongles ?

Avez vous modifié votre alimentation ? (Dégoût alimentaire)

-Avez vous développé d'autres maladies depuis le diagnostic ? (Diabète)

Avez vous eu recours à des médecines parallèles ?

Avez vous eu des signes généraux ?

Femme :

Troubles du cycle

Sècheresse vaginale

Changement de gynéco

Modification de la libido

Signes ORL :

Nez : rhinorrhée, épistaxis

Yeux : Larmolement

Oreilles : Otorrhée, Otagie

Bouche : Dysphagie-odynophagie, Fausse route

Modification de la couleur du teint

Troubles des phanères :

Ongles abîmés

Perte de cheveux

Signes digestifs :

Anorexie : dégoût de certains aliments, changement du mode alimentaire
Dysphagie
Vomissements (alimentaire, bilieux, fécaloïdes, sang)
Régurgitations
Eructations
Hyper sialorrhée
Asialie
Flatulences
Ballonnement
Pyrosis
Trouble du transit : constipation, diarrhée

Signes cardiaques :

Tachycardie
Bradycardie
Palpitations
Collapsus
Arythmie

Signes respiratoires :

Toux (productive, sèche, hémoptysie)
Dyspnée

Signes urinaires :

Quantité : polyurie (diabète sucré, protéinurie, diabète insipide) ; oligurie, anurie
Qualité : pyurie, hématurie, ictère cholestatique
Trouble de la miction : Pollakiurie, dysurie, rétention urinaire

Troubles sexuels :

Pannes
Diminution de la libido

Système nerveux :

Trouble de la motricité (parésie, paralysie, hypotonie, hypertonie, ataxie, akinésie, myoclonies, tremblements, fatigabilité musculaire, trouble de l'équilibre)
Trouble de la sensibilité (hypoesthésie, anesthésie, paresthésies, névralgie)

Organes des sens :

Yeux (myosis, mydriase, cécité, baisse de l'acuité visuelle, amputation du champs visuel, anomalies de perception scotome phosphènes , diplopie, nystagmus)
Oreilles : (surdité, hypoacousie, acouphènes, vertiges)
Nez : anosmie, cacosmie
Langue : agueusie

Fonctions supérieures :

Perte de la parole (aphasie Broca Wernicke, dysarthrie)
Trouble de la mémoire (amnésie antérograde, rétrograde)
Trouble de la vigilance (obnubilation, syncope, coma)
Trouble de l'humeur (dépression, manie, démence)
Hallucination, Délire

Annexe 8 : Liste des codes

- 1- Acteurs du suivi
- 2- Fatigue
- 3- Pourquoi doser la ferritine ?
- 4- Annonce technique du diagnostic
- 5- Annonce verbale du diagnostic
- 6- Orientation
- 7- Clarté de la prise en charge
- 8- Critique de la prise en charge des autres professionnels de santé
- 9- Errance
- 10-Déroulement qui mène au diagnostic
- 11-Génétique
- 12-Accompagnement
- 13-Rapidité
- 14-Traitement
- 15-Résultats partagés
- 16-Prise en charge
- 17-Ressenti global
- 18-Fréquence des saignées
- 19-Justification des symptômes par le patient
- 20-Recherche par le 1^{er} intervenant
- 21-Douleurs
- 22-Prise en charge du patient avant le diagnostic
- 23-HTA
- 24-Traitements avant le diagnostic
- 25-Autres signes
- 26-Dépression
- 27-Traitement depuis le diagnostic
- 28-Demande de prise en charge par le patient
- 29-Remise en cause de la prise en charge
- 30-Teint
- 31-Mots bizarres
- 32-Recherches personnelles du patient
- 33-Contexte fortuit du diagnostic

34-Antécédents
35-Arrêt des activités de loisirs
36-Arthralgies
37-Caractéristiques des arthralgies
38-Modification des ongles
39-Maximum de fatigue
40-Siestes
41-Médecines parallèles
42-Maladies depuis le diagnostic
43-Contexte familial du diagnostic
44-Origine socioprofessionnelle
45-Libido
46-Efficacité du traitement
47-Cycle menstruel
48-Poids
49-Modification des cheveux
50-Conséquences de la fatigue
51-Contradiction
52-Négation
53-Honte
54-Douleur cardiaque
55-Migraines
56-Troubles de la concentration/mémoire
57-Palpitations
58-Troubles du sommeil
59-Signes digestifs
60-Sécheresse cutanée & muqueuse
61-Crampes
62-Essoufflement
63-Dysurie

Prise en charge

- demande de prise en charge
- acteurs du suivi
- pourquoi doser la ferritine
- orientation
- accompagnement
- déroulement menant au diagnostic
- critique de la prise en charge
- remise en cause de la prise en charge
- clarté de la prise en charge
- errance
- rapidité de la prise en charge
- contexte du diagnostic
- annonce technique du diagnostic
- annonce verbale du diagnostic

Signes d'appel

- fatigue
- arthralgies
- syndrome dépressif
- signes digestifs
- modification des ongles
- modification des cheveux
- modification du teint
- sécheresse cutanéomuqueuse
- douleur thoracique
- modification de la libido
- autres signes

Recherches personnelles du patient

Stimulation de la mémoire

- négation
- contradiction

Justification des symptômes par le patient

Traitement

- fréquence des saignées
- efficacité
- médecines parallèles
- traitement avant diagnostic

CORRESPONDANCE ENTRE LES GROUPES ET LES CATEGORIES SOCIOPROFESSIONNELLES

Niveau agrégé (8 postes dont 6 pour les actifs)	Niveau de publication courante (24 postes dont 19 pour les actifs)	Niveau détaillé (42 postes dont 32 pour les actifs)
1 Agriculteurs exploitants	10 Agriculteurs exploitants	11 Agriculteurs sur petite exploitation 12 Agriculteurs sur moyenne exploitation 13 Agriculteurs sur grande exploitation
2 Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	21 Artisans	21 Artisans
	22 Commerçants et assimilés	22 Commerçants et assimilés
	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus
3 Cadres et professions intellectuelles supérieures	31 Professions libérales et assimilés	31 Professions libérales
	32 Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et Artistiques	33 Cadres de la fonction publique 34 Professeurs, professions scientifiques 35 Professions de l'information, des arts et des spectacles
	36 Cadres d'entreprise	37 Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise 38 Ingénieurs et cadres techniques d'entre- prise
4 Professions Intermédiaires	41 Professions intermédiaires de l'enseigne- ment, de la santé, de la fonction publique et assimilés	42 Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés
		43 Professions intermédiaires de la santé et du travail social
	44 Clergé, religieux	45 Professions intermédiaires administratives de la fonction publique
	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises
	47 Techniciens	47 Techniciens
	48 Contremaîtres, agents de maîtrise	48 Contremaîtres, agents de maîtrise
5 Employés	51 Employés de la fonction publique	52 Employés civils et agents de service de la fonction publique 53 Policiers et militaires
	54 Employés administratifs d'entreprise	54 Employés administratifs d'entreprise
	55 Employés de commerce	55 Employés de commerce
	56 Personnels des services directs aux particuliers	56 Personnels des services directs aux Particuliers
6 Ouvriers	61 Ouvriers qualifiés	62 Ouvriers qualifiés de type industriel 63 Ouvriers qualifiés de type artisanal 64 Chauffeurs 65 Ouvriers qualifiés de la manutention, du Magasinage et du transport
	66 Ouvriers non qualifiés	67 Ouvriers non qualifiés de type industriel 68 Ouvriers non qualifiés de type artisanal
	69 Ouvriers agricoles	69 Ouvriers agricoles
7 Retraités	71 Anciens agriculteurs exploitants	71 Anciens agriculteurs exploitants
	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
	73 Anciens cadres et professions interméd- iaires	74 Anciens cadres 75 Anciennes professions intermédiaires
	76 Anciens employés et ouvriers	77 Anciens employés 78 Anciens ouvriers
8 Autres personnes sans activité professionnelle	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé
	82 Inactifs divers (autres que retraités)	83 Militaires du contingent 84 Elèves, étudiants 85 Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraités) 86 Personnes diverses sans activité profes- sionnelle de 60 ans et plus (sauf retraités)

Annexe 11 : Antécédents des patients

P1 : fibrome mammaire, reflux gastrique. Psoriasis après le diagnostic d'hémochromatose.

P3 : thrombose hémorroïdaire, prolapsus de la valve mitrale (suivie par un cardiologue), HTA

P4 : néphrectomie droite. Sclérose en plaque décelée après le diagnostic d'hémochromatose.

P5 : ostéoporose avec TV, tabagisme actif 30 PA, appendicectomie, ptose vésicale, cystites à répétition, kystes mammaires bilatéraux

P6 : endométriose 1995, plastie tubaire bilatérale 1996, tabac 20 PA, pelvipéritonite

P7 : ADK mammaire tt par tumorectomie, radiothérapie, et Tamoxifene en 2003, kyste de l'ovaire opéré, hystérectomie pour fibrome 35ans ménopause précoce chirurgicale, fracture du poignet droit réduite en 2011

P9 : endobrachyoesophage 2008

P10 : coxarthrose droite avec PTH

P11 : appendicite, fracture bras G, polype du colon G juill. 2012 + oesophagite grade II
Alcoolisme sévré il y a 10 ans

P12 : torsion testiculaire, deux chirurgies pour ligament croisé du genou gauche, allergie à la pénicilline

P14 : allergie Pénicilline , adénoïdectomie

P15 : HTA, Dyslipidémie, rétrécissement aortique

P18 : Tuberculose pulmonaire en 2010 après le diagnostic d'hémochromatose.

P19 : Après diagnostic d'hémochromatose : anévrisme de l'aorte abdominale 2003 avec troubles de l'érection secondaire, infarctus 2006, diabète non insulino-dépendant 2006

P21 : RGO, rhinite allergique, appendicectomie, phlébite

P22 : mélanome, migraines, dyslipidémie

P23 : HTA, herpes ophtalmique après le diagnostic d'hémochromatose.

P24 : 1987 méningiomes para sagittal avec épilepsie séquellaire, polypes coliques, arthrodeuse L5 S1 1998, HTA tt et équilibrée, dyslipidémie, apnée du sommeil avec orthèse mandibulaire depuis 2007, 2001 : dissection aortique type B prothèse au niveau de l'aorte thoracique descendante

PERMIS D'IMPRIMER

PERMIS D'IMPRIMER

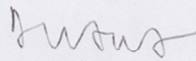
VU :

Le Président de thèse
Université Paris Diderot – Paris 7
Le Professeur VALLA Dominique

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Benoît Schlemmer

Date 26/02/2014



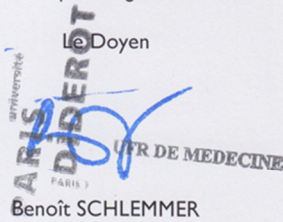
Pr. D. VALLA
SERVICE D'HÉPATOLOGIE
HOPITAL BEAUJON
100, Bd du Général-Leclerc
92118 CLICHY CEDEX
FRANCE



UNIVERSITÉ
PARIS DIDEROT
PARIS 7
UFR DE MEDECINE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



UNIVERSITÉ
PARIS DIDEROT
PARIS 7
UFR DE MEDECINE
Benoît SCHLEMMER

RESUME

ETUDE DIAPRHEG 1 : MISE EN EVIDENCE DES SIGNES PRECOCES DE L'HEMOCHROMATOSE PAR LA METHODE QUALITATIVE

L'hémochromatose génétique est la maladie héréditaire la plus fréquente en France avec une prévalence estimée à 1 personne sur 300.

Les saignées constituent le traitement de référence, simple et bien toléré qui permet une espérance de vie normale s'il est débuté avant l'apparition de complications.

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 35 ans. Le diagnostic est souvent fait tardivement au stade de complications sévères en raison de l'absence d'identification des signes d'appel. Le délai moyen entre le premier signe d'appel et le diagnostic est de 10 ans.

Le médecin généraliste a un rôle important à jouer dans le diagnostic précoce de cette pathologie fréquente, potentiellement grave et facilement dépistable, mais les signes d'appel sont variés et non spécifiques.

L'objectif principal de notre travail était d'explorer par une étude qualitative les signes d'appel évoqués par les patients hémochromatosiques homozygotes C282Y déjà diagnostiqués. Nous avons réalisé des entretiens individuels semi-dirigés auprès d'un échantillon raisonné de 26 patients. Nous les avons recrutés dans 2 centres de saignée d'Ile de France entre juillet et novembre 2013. Les signes d'appel recueillis ont été analysés par statistiques descriptives et par approche mathématique « Text Mining » permettant d'obtenir des hypothèses et corrélations.

Nous avons par ce travail de recherche sémiologique recueilli 11 signes d'appel. 20 patients se décrivaient fatigués, 19 patients présentaient des douleurs articulaires et la moitié des troubles digestifs. Plus d'un tiers des patients avaient des troubles des phanères. Les modifications de la libido, du comportement et la douleur cardiaque étaient aussi présentes. Une analyse ciblée de la fatigue, signe d'appel le plus fréquent a permis d'en préciser les caractéristiques spécifiques.

Nous avons, à partir de ces données, établi un questionnaire qui servira de base pour une étude quantitative à grande échelle.

MOTS CLES :

Hémochromatose génétique, Diagnostic précoce, méthode qualitative, Fatigue, Arthralgies, Text Mining

ABSTRACT

DIAPRHEG 1 STUDY: HIGHLIGHT EARLY SYMPTOMS OF HEMOCHROMATOSIS BY QUALITATIVE STUDY

Genetic hemochromatosis is the most frequent hereditary disease in France with an estimated prevalence of 1 person over 300.

The basic treatment is therapeutic phlebotomy. It is simple and well tolerated. It gives a normal life expectancy if begun before the occurrence of complications.

The first symptoms often occur after 35 years old. The average delay between the first clinical sign and the diagnosis is 10 years. The disease is often diagnosed because of the complications: early symptoms remain unclear.

The general practitioner has an important role to play in the early diagnosis of this frequent pathology, which is potentially severe and easily diagnosed with a lab-test. However early clinical signs are various and non-specific.

The main goal of our study was to explore by a qualitative intervention the symptoms that patients experienced before they get diagnosed. We realized individual semi-directed interviews over a purposeful sample of 26 patients with C282Y homozygous hemochromatosis. We recruited them in two phlebotomy centers of Ile de France between July and November 2013. First signs have been analyzed by descriptive statistics and by a mathematical approach named « Text mining » to obtain hypothesis and links.

We have gathered 11 signs by this semiological research study. 20 patients endured extreme fatigue, 19 had joint pain, and half of the sample had digestive troubles. More than one third had skin changes. Low libido, behavior modifications and cardiac pain were present too. An analysis focused on fatigue which is the most frequent sign, specified its characteristics related to Hemochromatosis.

From these data we established a questionnaire that will be the foundation for a high scale quantitative study.

Key words: Hereditary Hemochromatosis, Early diagnosis, Qualitative method, Fatigue, Arthralgia, Text mining