

Année 2016

n° _____

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

ZAMBON Jennifer

Née le 11/01/1984 à Paris 17^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le mardi 8 mars 2016

**ETUDE DIAPRHEG II : IDENTIFICATION ET FREQUENCE DES
SIGNES PRECOCES DE L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE**

Président de thèse : **Professeur** AUBERT Jean-Pierre
Directeurs de thèse : **Docteur** BAUMANN-COBLENTZ Laurence ;
Docteur COURTOIS Françoise ; **Docteur** LECOMPTE Françoise

DES de Médecine Générale

Année 2016

n° _____

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

ZAMBON Jennifer

Née le 11/01/1984 à Paris 17^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le mardi 8 mars 2016

**ETUDE DIAPRHEG II : IDENTIFICATION ET FREQUENCE DES
SIGNES PRECOCES DE L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE**

Président de thèse : **Professeur** AUBERT Jean-Pierre
Directeurs de thèse : **Docteur** BAUMANN-COBLENTZ Laurence ;
Docteur COURTOIS Françoise ; **Docteur** LECOMPTE Françoise

DES de Médecine Générale

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Au Professeur Jean-Pierre Aubert,

Merci de m'avoir fait honneur en présidant cette thèse et merci de m'avoir accompagné tout au long de ce travail.

Aux membres du jury : Professeurs Jacques Pouchot et Ea Hang Korng,

Merci de l'intérêt porté à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Au Dr Laurence Baumann-Coblentz,

Merci de m'avoir permis de participer à cette belle étude et merci pour ton encadrement, ta bienveillance et ta bonne humeur.

Aux Dr Françoise Courtois et Françoise Lecompte,

Merci pour tous vos précieux conseils, votre disponibilité et votre entrain pour ce travail.

Au Dr Hervé Picard,

Merci pour tout car sans toi ce travail n'aurait pu être réalisé, merci pour ta patience et ton professionnalisme.

Aux responsables des quatre centres investigateurs : Dr Caroline Jacquart-de-Kerguenec, Dr Dalila Larbaa, Dr Simone Massonnet-Castel et Dr Laurence Raoult,

Merci pour votre précieuse participation, votre gentillesse et votre motivation pour ce projet.

Aux médecins que je remplace : Dr Caroline Grandpierre et Dr Corinne Boyer,

Merci de m'avoir soutenu durant ces deux dernières années.

A mon père et ma mère,

Merci pour votre amour. Merci de m'avoir toujours encouragé durant ces longues années d'études et d'être toujours là pour moi.

A ma sœur,

Merci pour ton soutien et ton aide pour la réalisation de ce projet.

A mes amis d'enfance : Antoine, Kitesy, Milène et Nicolas

Merci pour votre appui et votre amitié au fil de ses années.

A mes amies médecins : Anne-Sophie, Elodie, Pauline et Marie-Cécile

Merci pour votre présence, votre aide et tous ces bons moments passés ensemble.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACP : Analyse en composantes principales

ALAT : Alanine Aminotransférase

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

BDSP : Banque de Données en Santé Publique

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information et de la Recherche dans le domaine de la Santé

CISMEF : Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRP : C Reactive Protein

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

DIAPRHEG : Dépistage et Identification des signes Précoces de l'Hémochromatose Génétique

EFS : Etablissement Français du Sang

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HTA : Hypertension artérielle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

MelanoT : Mélanodermie et douleurs thoraciques

NFS : Numération Formule Sanguine

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCT : Porphyrie Cutanée Tardive

SUDOC : Système Universitaire de Documentation

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX	8
TABLE DES FIGURES	9
TABLE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION.....	11
I. GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE.....	12
A. Définition.....	12
B. Epidémiologie	12
C. Métabolisme du fer et physiopathologie.....	13
D. Expression clinique	15
1. Une première phase de latence sur le plan clinique et biologique.....	15
2. Une deuxième phase biologique.....	15
3. Une troisième phase cliniquement symptomatique	15
4. Une phase de complication	16
E. Stades de la maladie	16
F. Diagnostic positif	17
1. Biologique.....	17
2. Génétique.....	17
G. Evaluation du retentissement.....	18
1. Evaluation de l'intensité de l'excès en fer.....	18
2. Evaluation du retentissement viscéral et métabolique.....	18
H. Démarche diagnostique	18
I. Dépistage familial	19
J. Diagnostic différentiel.....	19
1. Augmentation du CST	19
2. Augmentation de la ferritinémie non hémochromatosique	19

3. Autres surcharges héréditaires en fer (prévalence inférieure à 1/1 000 000)...	21
K. Traitement.....	22
1. Le traitement de référence	22
2. Les autres traitements.....	24
L. Suivi clinique du patient hémochromatosique	25
II. MATERIEL ET METHODES.....	26
A. Objectifs de l'étude	26
B. Caractéristiques de l'étude.....	26
C. Population étudiée	27
D. Elaboration du questionnaire	28
E. Validation du questionnaire.....	30
F. Validation de la pertinence des données nominatives à caractère personnel.....	31
G. Distribution des questionnaires et recueil des données	32
H. Analyse des données	32
I. Méthodologie de la recherche bibliographique	34
III. RESULTATS	35
A. Caractéristiques générales des patients ayant répondu à l'étude.....	35
B. Réponses des patients aux questionnaires.....	39
1. Réponses des patients aux items sur l'asthénie.....	39
2. Réponses des patients aux items sur les articulations	40
3. Réponses des patients aux items sur les signes digestifs	42
4. Réponses des patients aux items sur les signes cutanés	43
5. Réponses des patients aux items sur les autres signes cliniques.....	44
C. Typologie sémiologique des patients ayant au moins un symptôme	45
1. Simplification des variables	45
2. Catégories naturelles et classification <i>a priori</i>	48

3. Classification <i>a posteriori</i>	51
D. Création d'un score clinique sur la totalité de l'échantillon.....	67
IV. DISCUSSION	69
A. Méthode quantitative : avantages et inconvénients.....	69
B. Biais et limites de l'étude	69
C. Comparaison aux données de la littérature sur la fréquence des symptômes.....	71
D. Comparaison à l'étude DIAPRHEG I	73
E. L'existence de six dimensions sémiologiques.....	75
F. L'intérêt d'un diagnostic précoce	76
G. Ouvertures et perspectives.....	78
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE	82
ANNEXES	88
PERMIS D'IMPRIMER	120

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de l'échantillon.....	36
Tableau 2 : Orientation géographique des patients	38
Tableau 3: Réponse en effectif et pourcentage sur la présence de douleurs articulaires	40
Tableau 4 : Réponse en effectif et pourcentage sur la présence d'articulations gonflées...	41
Tableau 5 : Réponse en effectif et pourcentage des caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires	41
Tableau 6 : Fréquences des différentes associations cliniques sur notre population de sujets symptomatiques	50
Tableau 7 : Test de Fischer entre « mélanodermie » et « douleurs dans la poitrine »	58
Tableau 8 : Effectif et fréquence de chacune des associations parmi les six dimensions sémiologiques	64
Tableau 9 : Fréquences de quelques regroupements pertinents.....	66
Tableau 10 : Effectif et fréquence de chacun des scores cliniques sur notre échantillon total	67

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux	35
Figure 2 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique de l'asthénie	39
Figure 3 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des signes digestifs.....	42
Figure 4 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des signes cutanés.....	43
Figure 5 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des autres signes cliniques.....	44
Figure 6 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des items sur l'asthénie (N=271)	46
Figure 7 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des autres items (N=271).....	47
Figure 8 : Diagramme de Venn	49
Figure 9 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur l'ensemble des items (seuil $p < 0,005$).....	52
Figure 10 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les variables sélectionnées (seuil $p < 0,005$)	56
Figure 11 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les items de l'asthénie (seuil $p < 0,005$)	59
Figure 12 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les six dimensions sémiologiques (seuil $p < 0,05$)	62
Figure 13 : Histogramme représentant le pourcentage des différents scores cliniques sur la totalité de notre échantillon	68

TABLES DES ANNEXES

Annexe 1 : Métabolisme du fer et physiopathologie de l'hémochromatose génétique	88
Annexe 2 : Les différentes possibilités de transmission de l'hémochromatose familiale	89
Annexe 3 : Stratégie de prise en charge d'un patient atteint d'hémochromatose HFE de type I	90
Annexe 4 : Principe des saignées.....	91
Annexe 5 : Eléments standard de prise en charge de l'hémochromatose HFE	92
Annexe 6 : Questionnaire distribué aux patients.....	93
Annexe 7 : Lettre d'information remise aux patients.....	97
Annexe 8 : Formulaire de consentement.....	98
Annexe 9 : Avis CPP Ile-De-France XI Saint Germain en Laye.....	99
Annexe 10 : Protocole de l'étude	100
Annexe 11 : Avis favorable CCTIRS	108
Annexe 12 : Autorisation CNIL	110
Annexe 13 : Nomenclature socioprofessionnelle 2003, INSEE	112
Annexe 14 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique de l'asthénie.....	113
Annexe 15 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique des troubles digestifs	115
Annexe 16 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique des signes cutanés et des troubles des phanères.....	116
Annexe 17 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique des autres signes cliniques.....	117
Annexe 18 : Proportion de oui/non sur les items de l'asthénie après reconstruction des variables.....	118
Annexe 19 : Proportion de oui/non sur les autres items après reconstruction des variables.....	119

INTRODUCTION

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence moyenne de 0,3% (1 personne sur 300) (1-3).

Le diagnostic difficile est souvent établi avec retard en raison de la grande variabilité de l'expression clinique de la maladie. De ce fait, les complications de l'hémochromatose en l'absence de traitement sont graves et toutes responsables d'une surmortalité (4).

Les saignées constituent le traitement de référence de l'hémochromatose. Simple et bien toléré, il permet une espérance et une qualité de vie normales, s'il est débuté avant l'apparition de complications (5).

Le médecin généraliste joue un rôle important pour diagnostiquer précocement cette pathologie et éviter ses complications. Il s'agit d'une maladie fréquente, potentiellement grave, curable et facilement dépistable, ce qui en fait un problème de santé publique (6). Or, cette affection est diagnostiquée tardivement en raison de signes d'appel précoces non spécifiques (7).

Fatigue et arthralgies précèdent volontiers les signes d'une atteinte hépatique ou cardiaque ou d'un diabète mais ces signes d'appels communs semblent mal connus (8, 9).

Une première étude qualitative DIAPRHEG I a été réalisée entre juillet et novembre 2013 à l'aide d'entretiens individuels semi-dirigés auprès de 26 patients atteints d'hémochromatose homozygote C282Y recrutés dans deux centres de saignées d'Ile-de-France. Elle avait pour but d'explorer les signes précoces de l'hémochromatose, afin d'aider les médecins généralistes à évoquer la maladie à l'aide de signes cliniques ciblés. Trois groupes de signes d'appels liés se sont dégagés : un premier regroupant l'asthénie et les arthralgies, un deuxième les troubles de la mémoire, le syndrome dépressif et les douleurs thoraciques, et un troisième les troubles de la libido et les troubles des phanères.

Une analyse fine de la sémiologie de l'asthénie a permis de constater que cette fatigue chronique était 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 (10).

Le but de notre étude est de tester ces différents thèmes à grande échelle.

I. GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE

A. Définition

L'hémochromatose héréditaire, dans sa forme habituelle (HH de type 1) est caractérisée par une absorption digestive excessive du fer qui s'accumule progressivement dans le foie, le pancréas, le cœur, les articulations et les glandes endocrines.

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 35 ans. En l'absence de traitement, l'évolution peut être sévère, caractérisée par une arthropathie invalidante, un diabète insulino-dépendant, une cardiopathie, une cirrhose, voire un hépatocarcinome (8).

L'hémochromatose génétique classique dite HFE1 est une maladie récessive autosomique, de pénétrance variable et représente environ 95 % des hémochromatoses (11).

Elle est liée à la présence à l'état homozygote de la mutation p.Cys282Tyr du gène HFE sur le bras court du chromosome 6 (remplacement de la cystéine par une tyrosine en position 292 de la protéine HFE). On parle de mutation C282Y (12).

B. Epidémiologie

En France, une étude portant sur 2000 sujets dans la population générale a rapporté une prévalence de la mutation C282Y homozygote de 0,2-0,8 % (13).

En Europe, la prévalence a été évaluée entre 3 et 6 ‰ (14), décroissant selon un gradient Nord-Ouest Sud-Est.

Aux USA, cette prévalence est comprise entre 1,2 et 4,9 ‰ (15).

La mutation est présente dans la population caucasienne, ce qui explique son absence chez les sujets asiatiques et africains. On rapporte une origine celte à cette affection datant de plusieurs siècles, ce qui expliquerait cette répartition. (16)

La pénétrance de l'affection est variable d'un individu à l'autre et surtout incomplète d'où l'existence d'une discordance entre la prévalence de l'hémochromatose génétique-

maladie (1,5 à 5,9 ‰) et celle de l'homozygotie C282Y comme cela a été bien démontré sur l'île de Jersey (17).

En France, la fréquence est plus élevée dans le nord et plus particulièrement dans l'ouest en Bretagne, comme l'ont montré des études de prévalence chez des nouveau-nés. Ainsi, on compte environ 1 homozygote sur 200 à 250 personnes en Bretagne contre 1 sur 600 dans le Languedoc Roussillon (16).

L'homme est plus souvent atteint que la femme avec un sex-ratio de trois hommes pour une femme (18).

Jusqu'à l'âge de 20 ans la maladie est habituellement silencieuse ; entre 20 et 35 ans les premiers signes cliniques aspécifiques apparaissent mais c'est à partir de 40 ans chez l'homme et de 50 ans chez la femme que les complications s'expriment et que le diagnostic est le plus souvent posé (19, 20).

C. Métabolisme du fer et physiopathologie

Le fer est un métal indispensable à la vie. L'homéostasie du fer est finement contrôlée, tant au niveau de son absorption, de son transport, de sa distribution que de sa biodisponibilité (21).

Les apports nutritionnels conseillés en fer ont été estimés à 11 milligrammes par jour pour les femmes non ménopausées contre 8 milligrammes par jour pour les hommes (22).

Le stock en fer d'un adulte normal est de 4 grammes. Au cours de l'hémochromatose génétique, le fer s'élève pour atteindre 10 à 20 grammes dans les formes cliniques les plus courantes (12).

Les sources nutritionnelles de fer apportent ce métal sous deux formes moléculaires au niveau de la lumière intestinale : le fer héminique ($1/10^e$), et le fer non héminique ($9/10^e$). L'absorption de la forme héminique du fer est plus efficace que celle du fer non héminique, le fer héminique représentant plus du tiers du fer absorbé. L'absorption du fer est modulée par les nutriments. Elle est en particulier stimulée par la vitamine C, et réduite par le calcium et la consommation de thé ou de café lors des repas (21).

Le fer se répartit quantitativement dans l'organisme entre des sites d'utilisation et des sites de stockage :

- 70% du fer de l'organisme est utilisé dans la moelle osseuse, pour être incorporé dans l'hème au cours de la synthèse de l'hémoglobine des érythrocytes.
- 10-20 % est utilisé dans le muscle (où il est nécessaire à l'activité de certaines protéines comme la myoglobine).
- Enfin le foie peut capter et stocker des quantités importantes de fer, notamment lorsque ce dernier est présent en excès dans le plasma.

L'hepcidine, un peptide circulant de 25 acides aminés synthétisé par le foie, sécrété dans le plasma et rapidement éliminé dans les urines, est un régulateur négatif de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer par les macrophages (23).

La protéine HFE est exprimée dans tous les tissus (sauf dans le cerveau), mais son expression prédomine au niveau du foie et des cellules cryptiques de l'intestin où elle s'associe notamment au récepteur de la transferrine.

On ne sait toujours pas de manière précise comment HFE régule le transport du fer. Ce qui est certain, c'est que la protéine HFE joue un rôle de modulateur de l'absorption du fer spécialement au niveau intestinal et plus particulièrement au niveau des cellules cryptiques du duodénum (13).

Deux études cliniques (24, 25) ont montré que, dans l'hémochromatose HFE, il se produisait un défaut d'expression de l'ARN messager de l'hepcidine au niveau hépatique (Cf. annexe1) (26).

La protéine mutée perdrait sa capacité à adapter l'absorption digestive aux besoins de l'organisme, ce qui expliquerait l'hyperabsorption intestinale de fer. Une autre hypothèse impliquait le macrophage qui exprime, lui aussi, la protéine HFE et joue un rôle majeur dans le maintien de la biodisponibilité plasmatique du fer. La mutation HFE induirait une libération excessive de fer dans le plasma qui pourrait expliquer que les macrophages de patients hémochromatosiques ne se surchargent que très tardivement en fer (12).

D. Expression clinique

L'expression phénotypique évolue typiquement en quatre phases :

1) Une première phase de latence sur le plan clinique et biologique

Cette phase silencieuse est classiquement présente jusqu'à l'âge de 20 ans (20).

2) Une deuxième phase biologique

Cette phase s'étend de la deuxième à la quatrième décennie et est caractérisée par l'apparition d'une augmentation du fer sérique et du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) isolée puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique.

3) Une troisième phase cliniquement symptomatique

Cette phase est tardive, avec un âge moyen du diagnostic se situant autour de 50 ans. La maladie étant d'expression clinique variable, on rencontre des formes frustes, paucisymptomatiques, voire asymptomatiques.

On retrouve :

- Une **asthénie** physique et psychique chez 80 % des malades au moment du diagnostic (9, 27).
- Une **arthropathie** avec comme atteinte la plus caractéristique une arthrite chronique touchant les deuxièmes et troisièmes métacarpophalangiennes dont la traduction clinique est une « poignée de main douloureuse ».
- Des **signes cutanés** et **unguéaux**, dominés par la mélanodermie, l'hyperpigmentation typiquement grisâtre, parfois brune, bien différente du hâle solaire (27).
- Une **hépatomégalie**, inconstante. La biologie fonctionnelle hépatique est le plus souvent normale, à l'exception d'une discrète augmentation des ALAT, en règle inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale (9).
- Des **désordres endocriniens** qui sont dominés par l'insuffisance gonadotrope. Elle s'exprime surtout chez les hommes avec une diminution de la libido, voire une impuissance, une diminution du volume testiculaire, de la pilosité pubienne et axillaire et une gynécomastie. Testostérone et estradiol sont abaissés (9, 18, 28).

Chez les femmes, la fréquence plus faible pourrait s'expliquer par les pertes ferriques dues à la menstruation, la grossesse et la lactation. Si la surcharge ferrique apparaît plus tard, après la ménopause, l'insuffisance gonadotrope passe alors inaperçue. Cette insuffisance s'exprime en effet par une aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur (29).

- Une **atteinte cardiaque**, rare. Les anomalies électrocardiographiques sont, par ordre décroissant de fréquence, un aplatissement et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyarythmie auriculaire et, moins fréquemment extrasystolie et tachycardie ventriculaires). Elles s'inscrivent dans le cadre d'une cardiomyopathie plus souvent de type dilatée que restrictive (9, 27).

4) Une phase de complications où l'on peut retrouver :

- Une **cirrhose**, voire un **carcinome hépatocellulaire** (30).
- Un **diabète** avec une prévalence située entre 50 et 60 %, par réduction de la sécrétion d'insuline, en rapport avec le dépôt prépondérant de fer dans les cellules bêta du pancréas, et par insulino-résistance liée à la maladie hépatique (27, 31).
- Une **insuffisance cardiaque congestive**, rare mais fatale. Au cours de l'hémochromatose, le risque de mort par cardiopathie est près de 300 fois supérieur à celui d'une population normale (27).

E. Stades de la maladie

Cette notion de gravité croissante a conduit la HAS à proposer une classification en cinq stades :

- **Stade 0** : absence de signe clinique ou biologique.
- **Stade 1** : augmentation du CST au dessus de 45 % sans augmentation de la ferritinémie.
- **Stade 2** : augmentation du CST au dessus de 45 % et augmentation de la ferritinémie (>300µg/L chez l'homme et >200µg/L chez la femme) sans expression clinique.

- **Stade 3** : augmentation du CST au dessus de 45 % et augmentation de la ferritinémie avec présence de symptômes cliniques altérant la qualité de vie.
- **Stade 4** : présence de symptômes cliniques engageant le pronostic vital (32–34).

Ces stades sont divisés en deux phases, la phase dite « préclinique » regroupant les stades 0, 1 et 2, et la phase « clinique » correspondant aux stades 3 et 4. Il n'y a pas de passage obligé du stade 0 aux autres stades (34).

Il était supposé initialement que tous les homozygotes C282Y suivaient inexorablement cette évolution jusqu'au stade 4, mais actuellement il a été montré que certains homozygotes restaient toute leur vie au stade 0,1 ou 2 (20).

F. Diagnostic positif

1) Biologique

Le dosage du CST est le test phénotypique le plus sensible.

Toujours augmenté (supérieure à 45 %) lorsqu'une surcharge est présente, même minime, il ne permet pas de quantifier l'importance de la surcharge car il atteint rapidement son maximum (9).

Celui-ci est généralement supérieur à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme. Il faut tenir compte des variations nycthémérales (maximum le matin) (6).

L'augmentation du CST s'accompagne en règle générale d'une augmentation du fer sérique, dont le taux sérique normal est de l'ordre de 20 $\mu\text{mol/L}$.

La ferritine sérique est proportionnelle au stock martial de l'organisme, et permet donc une quantification assez précise de l'importance de la surcharge. La normale est généralement inférieure à 150 $\mu\text{g/L}$ chez la femme et 300 $\mu\text{g/L}$ chez l'homme. Le dosage de la ferritine manque de sensibilité, en sorte qu'une ferritinémie normale ne doit pas faire écarter la possibilité d'une surcharge en fer notable (9).

2) Génétique

Le test génétique s'effectue par une simple prise de sang (35).

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

Il implique un consentement éclairé du patient et le résultat doit être accompagné d'un conseil génétique. Son coût est de 48,60 euros (36).

La Caisse Primaire d'Assurance Maladie rembourse ce test avec une prise en charge à 100% pour les malades présentant une double mutation génétique et à 70% pour ceux dont un seul exemplaire du gène HFE est porteur d'une mutation (37).

L'homozygotie C282Y permet d'affirmer le diagnostic d'hémochromatose HFE (38).

G. Evaluation du retentissement

1) Evaluation de l'intensité de l'excès en fer

L'IRM hépatique est une méthode fiable et sensible qui permet, sans le recours à un équipement spécifique mais en appliquant un algorithme de fournir une estimation précise de la concentration hépatique en fer (dont la normale est inférieure à 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec) (26, 39).

2) Evaluation du retentissement viscéral et métabolique

Elle repose sur un bilan clinique rigoureux et sur des examens complémentaires qui sont essentiellement guidés par les syndromes repérés cliniquement.

H. Démarche diagnostique

Dans le cadre du diagnostic individuel de l'hémochromatose génétique, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de :

- prescrire un CST devant toute suspicion clinique,
- contrôler par un second dosage si le CST est supérieur à la normale,
- effectuer un test génétique si le CST est confirmé > 45% (4, 19, 26, 40).

I. Dépistage familial

Le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose est posé, sur des données phénotypiques, est appelé « probant » (27).

Le dépistage familial doit être systématique (2).

Celui-ci s'adresse en première intention aux apparentés au premier degré du probant, c'est-à-dire aux parents, aux frères et sœurs, et aux enfants :

- Chez les **parents du probant** un dépistage phénotypique est conseillé, ne débouchant sur un test génétique qu'en cas d'anomalies.
- **La fratrie** doit faire l'objet d'un dépistage phénotypique et d'un test génétique.
- **Chez les enfants** 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.

Il sera étendu ensuite à la descendance des homozygotes et hétérozygotes dépistés (6, 27, 32, 41) (Cf. annexe 2).

Pour des raisons de secret médical, le probant doit contacter lui-même les membres de sa famille. Il est essentiel de leur transmettre la photocopie du test génétique et, si possible, un document explicatif. Une consultation spécialisée de conseil génétique peut être préférable à une consultation auprès du médecin traitant, parfois peu habitué à la maladie (9, 35).

J. Diagnostic différentiel

1) Augmentation du CST

- **Maladie hépatique évoluée** : liée à une hypotransferrinémie et à une diminution de la production d'hepcidine par insuffisance hépatocellulaire chronique (42).
- **En cas de fuite protéique digestive ou rénale** (43).

2) Augmentation de la ferritinémie non hémochromatosique

- **Le syndrome inflammatoire** : Toute inflammation, générale ou tissulaire, est susceptible d'élever la ferritinémie mais le CST est en règle diminué. Le corollaire

est de n'interpréter valablement une hyperferritinémie qu'avec un dosage conjoint de la CRP (42).

- **Les lyses cellulaires :** Toute cytolyse, hépatique, musculaire et à un moindre degré, globulaire rouge ou médullaire, s'accompagne d'une élévation de la ferritinémie proportionnelle à l'importance de la destruction cellulaire. L'interprétation d'une hyperferritinémie nécessite donc de disposer également d'un dosage des taux sériques des transaminases (ASAT, ALAT) ainsi que d'une NFS (42).
- **L'apport excessif en fer :** un apport régulier et prolongé de fer peut être responsable d'une surcharge viscérale en fer comme cela a été démontré chez des coureurs cyclistes professionnels massivement supplémentés en fer (44).
- **L'hépatosidérose dysmétabolique :** première cause de surcharge en fer en France (prévalence dix fois supérieure à celle de l'hémochromatose génétique). Elle associe une surcharge hépatique en fer inexplicée dans un contexte dysmétabolique associant surpoids et/ou HTA et/ou dyslipidémie (hypertriglycémie, essentiellement) et/ou intolérance aux hydrates de carbone, voire diabète non insulino-dépendant. La biologie fonctionnelle hépatique est normale ou peu perturbée avec une hyper- γ GT isolée ou associée à une discrète cytolyse (ALAT). L'hyperferritinémie est souvent plus importante (11, 42).
- **Une consommation excessive en alcool :** l'alcool est susceptible d'augmenter la ferritinémie ; celle-ci diminue significativement, voire se normalise dans les 15 jours qui suivent l'arrêt de l'alcool (38).
- **La porphyrie cutanée tardive (PCT) :** liée à une diminution de l'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase. Cette enzyme de la chaîne de synthèse de l'hème est inactivée de façon réversible par un processus fer dépendant. La PCT est marquée par des signes cutanés à type de photosensibilité, de fragilité épidermique et de bullose. Sa prévalence en Europe de l'ouest est d'environ 1/25000 et les hommes sont davantage affectés que les femmes (22, 38, 45).

- **Les dysérythropoïèses** : peuvent induire, avant toute transfusion, une surcharge en fer par diminution de la synthèse d'hepcidine en lien avec la production médullaire de *growth differentiation factor 15*. Ce type de surcharge mime biologiquement et histologiquement l'hémochromatose, si bien que le diagnostic n'en est parfois fait que devant l'apparition d'une anémie après quelques soustractions sanguines (38).
- **Acéruplasminémie ou hypocéruplasminémie héréditaire** : due à des mutations du gène de la céruplasmine. Elle entraîne, par le biais d'une inhibition totale de la production de la protéine (acéruplasminémie) et/ou de son activité ferroxidase (hypocéruplasminémie), un tableau qui associe, à la surcharge viscérale en fer, une hyposidérémie, une anémie et des signes neurologiques. Cinquante-six cas ont été rapportés et la prévalence est estimée à environ 1/1 000 000 (26, 40, 46–48).
- **Causes exceptionnelles** : hyperthyroïdie, maladie de Gaucher, pathologie cancéreuse, hyperferritinémie génétique avec ou sans cataracte (mutation sur le gène de la L ferritine) (42).

3) **Autres surcharges héréditaires en fer (prévalence inférieure à 1/1 000 000) :**

- **Hémochromatose de type 2** (hémochromatose juvénile) : elle est liée à des mutations soit du gène de l'hémojuvéline (chromosome 1) correspondant à la forme 2A, soit du gène de l'hepcidine (chromosome 19), correspondant à la forme 2B. Elle se caractérise par une expression précoce, chez l'adolescent ou l'adulte jeune (moins de 30 ans), et par la prédominance des atteintes cardiaque et endocrinienne. Il s'agit d'une affection exceptionnelle avec moins de 100 cas décrits (prévalence inférieure à 1/1 000 000) et avec une distribution géographique large (17, 19, 22, 49, 50).
- **Hémochromatose de type 3** : Rapportée dans quelques familles siciliennes, portugaises et bretonnes, il s'agit d'une affection très rare (prévalence inférieure à 1/1 000 000) due à des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2 (RTF2, chromosome 7). Elle peut donner lieu un tableau hémochromatosique mimant soit l'hémochromatose de type 1 (sujet adulte) soit celle de type 2 (sujet jeune) (26, 49, 51, 52).

- **Hémochromatose de type 4** (maladie de la ferroportine) : en rapport avec des mutations du gène *SLC40A1* (chromosome 2) codant la ferroportine. Elle est la seule forme d'hémochromatose à transmission dominante. Elle présente deux phénotypes bien différents, le plus fréquent (type 4 A) correspond à une hyperferritinémie avec normalité du taux de saturation de la transferrine plasmatique et surcharge en fer macrophagique, le second phénotype (type 4 B) mime l'hémochromatose de type 1. Elle est plus rare que l'hémochromatose de type 1 avec moins de 200 cas décrits dans la littérature (prévalence inférieure à 1/1 000 000) mais est moins rare que les hémochromatoses de type 2 ou 3. Sa distribution est mondiale (43, 51, 53).

K. Traitement

1) Le traitement de référence

Les saignées constituent le traitement de référence (32).

Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients et la régression (variable) de certaines des complications associées à la surcharge martiale. Ce traitement, débuté précocement, permet d'éviter l'installation de complications (46).

Les saignées peuvent être réalisées en milieu hospitalier, dans un Etablissement Français du Sang (EFS), en cabinet ou au domicile par une infirmière libérale (54).

La saignée doit se dérouler selon un protocole bien identifié et dans des conditions techniques réglementaires précises (surveillance médicale du patient, gestion du sang prélevé...) (20).

Il est recommandé de faire boire le malade au décours de la phlébotomie : la quantité de liquide doit être approximativement équivalente au volume soustrait (27).

Les principes :

Le fait de soustraire de l'organisme les globules rouges par saignées oblige ce dernier à en fabriquer de nouveaux, ce qu'il fait en puisant dans ses réserves tissulaires de fer, et notamment au niveau hépatique (cf. annexe 3).

Ainsi, en répétant les soustractions veineuses, il est possible par un système de pompe de faire progressivement diminuer l'excès en fer jusqu'à disparition complète de la surcharge.

Cette approche thérapeutique n'est que symptomatique et il convient donc, une fois l'excès en fer éliminé, d'en prévenir la reconstitution en effectuant des saignées, nettement plus espacées, mais durant toute la vie du malade. Le traitement déplétif du sujet hémochromatosique comprend donc une phase d'induction ou d'attaque (élimination de la surcharge présente lors du diagnostic), suivie d'une phase d'entretien (pour éviter la reconstitution de la surcharge) (5).

L'indication est un taux de ferritine qui s'élève au-delà de 300 µg/L chez l'homme et de 200 µg/L chez la femme, c'est-à-dire au-dessus des limites supérieures des valeurs normales.

Les contre-indications rares sont différenciées en deux groupes :

➤ **Permanentes :**

- Affections hématologiques à l'origine d'une anémie chronique ou cardiopathies décompensées, lorsqu'elles ne sont pas dues à l'hémochromatose.

➤ **Transitoires :**

- Anémie par carence en fer ($Hb \leq 11$ g/dL), qui peut être la conséquence de précédentes soustractions veineuses.
- Hypotension artérielle ($PAS \leq 100$ mmHg).
- Fréquence cardiaque ≤ 50 ou > 100 battements/min.
- Terrain d'athérosclérose marquée, à l'origine d'une AOMI ou d'un accident vasculaire cérébral récent (datant de moins de 6 mois).
- Réseau veineux très insuffisant ou inaccessible (membre supérieur).
- Pathologie intercurrente entraînant une altération de l'état général.
- Grossesse.

La phase d'attaque :

- Le volume recommandé des saignées est de 7 ml/kg, sans dépasser 550 ml par saignée. Ce volume doit être adapté à la tolérance du patient, à son âge et à son état général.
- La fréquence est hebdomadaire, mais doit être adaptée au degré de surcharge en fer et à la tolérance du traitement (de 2 à 4 saignées/mois).

- La durée du traitement correspond au temps nécessaire pour obtenir un taux de ferritinémie inférieur ou égal à 50 µg/L et, bien entendu, est fonction de l'intensité de la surcharge en fer initiale.

La phase d'entretien consiste en des saignées qui, selon les patients, seront espacées progressivement tous les mois, puis tous les 2 à 4 mois, voire davantage, en fonction de l'objectif qui est le maintien d'une ferritinémie inférieure à 50 µg/L (5).

Ceci impose une surveillance régulière et prolongée.

La durée du traitement est théoriquement illimitée (46).

L'efficacité :

- Suivie biologiquement sur l'évolution du taux de ferritinémie.
- Contrôles mensuels tant que la ferritinémie reste supérieure aux limites supérieures des normales (300 µg/L chez l'homme, 200 µg/L chez la femme), puis toutes les deux saignées (habituellement toutes les deux semaines) lorsque ces valeurs sont atteintes. (5)

La tolérance :

Le contrôle de la tolérance comprend la prise de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une appréciation de l'état clinique global du patient, la recherche d'éléments indiquant une mauvaise tolérance ou des complications liées à la voie de prélèvement.

La prévention des malaises doit également comprendre l'utilisation d'un matériel adapté (kit de prélèvement, fauteuil permettant la position déclive du patient, balance pour respecter le volume à prélever), l'hydratation correcte du patient et, le cas échéant, une compensation veineuse volume à volume (soluté macromoléculaire) chez les malades ayant une hémodynamique instable.

En cas de veinite, les saignées doivent être différées ou réalisées sur le second bras et la veinite soumise à la prise en charge spécifique habituelle (32).

Biologiquement, une hémoglobine inférieure à 11g/dl doit conduire à la suspension transitoire des saignées (46).

2) Les autres traitements

Les conseils diététiques :

Le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. Un régime pauvre en boissons alcoolisées est recommandé, en particulier tant que la désaturation n'est pas obtenue (9). En revanche,

la prise de thé au cours des repas peut être bénéfique, car les tanins diminuent l'absorption digestive du fer.

Les chélateurs du fer :

Utilisés en cas de contre-indications ou de non faisabilité des soustractions veineuses. Seule la déféroxamine (Desféral®) dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'une modalité thérapeutique contraignante car elle nécessite l'administration du produit (qui n'est pas sans effets secondaires potentiels) en infusion sous-cutanée prolongée à l'aide d'une pompe portable ou d'un diffuseur, habituellement 12 heures par jour et cinq jours sur sept (5, 55).

Le traitement des éventuelles complications.

L. Suivi clinique du patient hémochromatosique

La mise en œuvre du suivi du patient sera fonction du stade clinique au moment du diagnostic :

- **Stade 0 :** interrogatoire, examen clinique et bilan martial tous les 3 à 5 ans en fonction de l'âge et des facteurs de risque (alcool, hépatite B ou hépatite C, antécédents familiaux de diabète).
- **Stade 1 :** interrogatoire, examen clinique et bilan martial annuel.
- **Stade 2, 3 et 4 :** interrogatoire, examen clinique avec recherche de complications :
 - Hémogramme
 - Ferritinémie
 - Glycémie à jeun
 - ASAT / ALAT + échographie hépatique si cytolysé ou signes cliniques
 - ECG et échographie cardiaque pour les stades 3 et 4
 - Dosage de testostérone chez l'homme pour les stades 3 et 4
 - Ostéodensitométrie si cofacteurs d'ostéoporose (ménopause, hypogonadisme) (Cf. annexe 5).

En cas de cirrhose, le dépistage du carcinome hépato-cellulaire se fait par échographie hépatique et dosage de l'alpha foetoprotéine tous les 6 mois.

La biopsie hépatique n'est réalisée qu'en cas de suspicion de cirrhose (56).

II. MATERIEL ET METHODES

A. Objectifs de l'étude

Cette thèse fait suite à celle du Dr Manuela Condet (DIAPRHEG I) qui a réalisé une étude qualitative entre juillet et novembre 2013 à l'aide d'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.

Elle avait pour but d'explorer les signes précoces de l'hémochromatose décrits par les patients avec leurs mots, afin d'amener les médecins généralistes à évoquer la maladie à l'aide de signes cliniques ciblés.

Elle a pu développer un questionnaire à partir des différents thèmes significatifs relevés grâce à l'analyse des données qui nous ont servi de base pour une étude quantitative à grande échelle.

Notre étude avait pour objectif principal de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques.

Les objectifs secondaires étaient :

- De définir les caractéristiques sémiologiques de la fatigue dans la phase précoce de l'hémochromatose.
- D'identifier les associations symptomatiques les plus fréquentes et tenter de dégager si elle existe une typologie clinique.
- De repérer les caractéristiques éventuellement associées aux différents types de présentation clinique définis dans la typologie.

B. Caractéristiques de l'étude

L'étude menée est une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.

Elle a été réalisée par auto-questionnaire (cf. annexe 6), distribué par les responsables des quatre centres de saignées investigateurs.

Chaque patient a été informé à l'aide d'une lettre d'information (cf. annexe 7) et son accord écrit a été recueilli sur un feuillet de consentement (cf. annexe 8).

C. Population étudiée

Les patients inclus dans notre étude répondaient aux critères d'inclusions suivants :

- Patients homozygotes C282Y
- Patients suivis en centre de saignées
- Patients adultes ou mineurs avec accord du responsable légal
- Patients francophones
- Patients acceptant l'étude

Les critères de non inclusion comprenaient :

- Le refus des patients de participer à l'étude
- Les patients avec néoplasie avant ou au moment du diagnostic
- Les patients avec une pathologie thyroïdienne avant ou au moment du diagnostic
- Les patients avec un alcoolisme avant ou au moment du diagnostic
- Les patients avec hépatites virales avant ou au moment du diagnostic
- Une altération des fonctions cognitives limitant ou empêchant de répondre à l'auto-questionnaire
- Une barrière linguistique limitant ou empêchant de répondre à l'auto-questionnaire

Les centres investigateurs participants étaient :

- Le centre de Santé de l'EFS Ile de France, Site de Pontoise 95300 (Responsable : Dr Dalila Larbaa)
- Le centre de Santé de l'EFS Ile de France, Site du Chesnay 78150 (Responsable : Dr Laurence Raoult)
- L'unité de prélèvements et de saignées de la consultation du Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon 92110 (Responsable : Dr Caroline Jacquart-de-Kerguenec)
- L'unité de saignées thérapeutiques, Hôpital Européen Georges Pompidou 75015 (Responsable : Dr Simone Massonnet-Castel)

D. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire (cf. annexe 6) a été élaboré à partir des différents thèmes significatifs relevés lors de l'étude DIAPRHEG I, en utilisant des affirmations issues de citations de patients parues les plus pertinentes.

Face à chacune de ces affirmations le patient exprimait son degré d'accord ou de désaccord au moyen d'une échelle de Likert :

0	0	0	0	0
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

Le questionnaire comprenait 3 parties.

La première partie recueillait :

- Des données démographiques :
 - L'âge et sexe
 - La profession
 - L'origine géographique a été approchée en posant la question : « *De quelle région êtes-vous originaire ?* »
- Des données médicales :
 - Date de découverte du diagnostic
 - Valeur de la ferritinémie
 - Valeur du CST au moment du diagnostic
 - Mode de découverte de l'hémochromatose
 - Phase actuelle du traitement
 - Autres comorbidités correspondant aux critères de non inclusion : maladies thyroïdiennes, hépatite B ou C, dépendance à l'alcool et cancer

La deuxième partie débutait par une explication brève sur comment remplir les échelles de Likert et précisait que le but de l'étude ne portait que sur le ressenti du patient juste avant ou au moment du diagnostic d'hémochromatose.

Cette deuxième partie se décomposait en 6 sous parties :

➤ La sous-partie n°1 comprenait 15 items sur la fatigue :

- 2 items portaient sur la **projection sociale de soi** :
 - « *Votre entourage vous a t-il déjà fait remarquer que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) ?* » avec un choix de réponse oui/non.
 - « *Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas dire que je ne pouvais pas conduire* » avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert.
- 2 items portaient sur le **caractère peu intense de l'asthénie** avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert :
 - « *J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique* ».
 - « *Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance* ».
- 8 items portaient sur la **sémiologie fine de la fatigue** avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert :
 - « *J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter* ».
 - « *J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e)* ».
 - « *J'avais des coups de barre terrible, c'était une lutte de tous les instants* ».
 - « *Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi* ».
 - « *En journée je pouvais m'endormir en 5 minutes* ».
 - « *J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir* ».
 - « *Le soir je m'écroulais* ».
 - « *L'après-midi j'étais KO* ».
- 3 items portaient sur les **conséquences fonctionnelles** de la fatigue avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert :
 - « *Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs* ».
 - « *C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs* ».
 - « *Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un* ».

- La sous-partie n°2 comprenait plusieurs questions sur les arthralgies. La première question concernait la présence ou non de douleurs articulaires, la deuxième question concernait la présence ou non d'articulations gonflées. En cas de réponse positive à une ou à ces deux questions le patient précisait la ou les localisations atteintes, à l'aide de choix multiples qu'il devait cocher. La troisième question s'intéressait à l'horaire des douleurs. Nous demandions par la suite dans une quatrième question si la douleur réveillait le matin. Enfin, la cinquième question concernait le type de douleur : brûlures, piqûres ou engourdissement.
- La sous-partie n°3 comprenait 3 affirmations sur les troubles digestifs où le patient répondait selon l'échelle de Likert.
- La sous-partie n°4 comprenait 5 affirmations sur les troubles cutanés et des phanères où le patient répondait selon l'échelle de Likert.
- La sous-partie n°5 comprenait 1 affirmation sur les troubles de la libido où le patient répondait selon l'échelle de Likert.
- La sous-partie n°6 comprenait 4 affirmations sur les éventuels autres signes cliniques (cardiaques, neurologiques et psychiatriques) où le patient répondait selon l'échelle de Likert.

La troisième partie permettait aux patients d'ajouter d'éventuels commentaires libres.

Le questionnaire a été initialement testé auprès de quatre patients qui ont donné leur avis sur la compréhension et la faisabilité de celui-ci.

E. Validation du questionnaire

Le questionnaire (cf. annexe 6) ainsi que la lettre d'information (cf. annexe 7) et le feuillet de consentement (cf. annexe 8) ont été soumis au Comité éthique de Protection des Personnes de Saint Germain en Laye lors de la séance du 25 août 2014 présidée par madame Michèle Catz.

Il a bénéficié d'un avis favorable dans la mesure où il s'agissait d'une étude non interventionnelle ne relevant pas de la loi 2004-806 du 9 août 2004 modifiée (cf. annexe 9).

F. Validation de la pertinence des données nominatives à caractère personnel

Pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel, un Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information et de la Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) émet un avis sur la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la présente loi, de la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le protocole de notre étude (cf. annexe 10), examiné au CCTIRS sous la présidence de Jean-Louis Serre le 18 décembre 2014 a reçu un avis favorable (cf. annexe 11).

Toutefois le comité a demandé de prendre en compte certaines remarques dont :

- L'indication dans la lettre d'information que les données personnelles de santé soient codées sans mention des noms et prénoms, pour assurer leur confidentialité, dans le cadre de la loi informatique et libertés, puis de rappeler les droits et modalités d'exercice de ces droits, comme cela est fait dans le formulaire de consentement.
- L'ajout dans la lettre d'information que la participation était volontaire et que tout refus de participer était sans conséquence sur la prise en charge.
- Prévoir la base de données vraiment anonyme à la fin de l'étude (gel de base) en détruisant la correspondance entre identité et code patient.
- Justification dans le protocole du recueil de l'origine ethnique.
- Précision dans le cahier d'observation de l'abréviation « CST au diagnostic ».

Ces recommandations nous ont aidées à améliorer le protocole de l'étude avant de l'adresser à la CNIL le 10 janvier 2015.

L'autorisation par la CNIL en version papier a été reçue le 07 août 2015 (cf. annexe 12).

G. Distribution des questionnaires et recueil des données

A l'occasion d'une visite au centre de saignées pour y réaliser des soins, le médecin responsable du centre proposait l'étude au patient en lui remettant la lettre d'information.

Si le patient donnait son consentement pour participer à l'étude celui-ci signait le formulaire de consentement et l'auto-questionnaire lui était remis.

Le patient le remplissait avant ou après sa saignée.

L'étude était rigoureusement anonyme : les questionnaires étaient munis d'un identifiant numérique composé d'une lettre correspondant au centre et de trois chiffres correspondants au numéro d'ordre des patients.

Un fichier spécifique sous format papier mettant en correspondance les identités des personnes avec les numéros d'ordre des questionnaires était conservé par le responsable de chaque centre de saignées. Celui-ci permettait de recontacter le patient en cas d'éventuelles données manquantes.

Les questionnaires ont été collectés dans chaque centre par le médecin référent et récupérés en main propre par le technicien d'étude.

H. Analyse des données

Les données ont été saisies à l'aide du tableur Excel®.

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel R® (57) par un biostatisticien senior Dr PICARD Hervé.

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...

Dans les analyses univariées et sauf mention explicite du contraire, les variables qualitatives ont été décrites en donnant les effectifs et les fréquences de chaque modalité de la variable. Les variables quantitatives ont été décrites en donnant moyenne, écart type médiane, premier et troisième quartile, et valeurs extrêmes.

Dans les analyses bivariées, nous avons utilisé sauf mention explicite du contraire :

- Dans le cas de deux variables qualitatives nominales, le test exact de Fisher si l'hypothèse de normalité peut être retenue.
- Dans tous les autres cas de variables qualitatives (ordinalité ou rejet de l'hypothèse de normalité) le test de Wilcoxon-Mann-Whitney.
- Dans le cas de deux variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Spearman.
- Dans le cas d'une variable quantitative et une variable qualitative à deux modalités, le test t de Student.
- Dans le cas d'une variable quantitative et une variable qualitative à plus de deux modalités, l'analyse de variance à un facteur.

Le seuil de significativité retenu est $p < 0.05$ pour les analyses univariées et $p < 0,005$ pour les analyses multivariées sur matrice de corrélations.

L'analyse exploratoire multivariée a été conduite par classification hiérarchique ascendante sur matrice de corrélations qui est un équivalent formel d'une analyse en composantes principales centrée réduite (ACP).

Le plan d'analyse a été le suivant :

- Description univariée des caractéristiques sociodémographiques de la population.
- Description univariée de la fréquence de chaque symptôme et caractéristique clinique.
- Description des principales dimensions séméiologiques des patients :
 - d'abord par analyse *a priori* (selon les thématiques du questionnaire),
 - puis par analyse *a posteriori* (construction d'une typologie par classification automatique).

I. Méthodologie de la recherche bibliographique

Pour cette étude, plusieurs recherches bibliographiques ont été réalisées.

La recherche a permis de prendre connaissance de la littérature internationale sur le sujet.

Les bases de données suivantes ont été utilisées pour les recherches :

- BDSP
- ELSEVIER MASSON-EM Premium
- HAS-santé
- Google
- MEDLINE via PubMed
- SUDOC

Les documents ont été recherchés en langue française à l'aide des mots-clefs MeSH suivants :

- « Hémochromatose génétique »
- « Diagnostic »
- « Signes précoces »
- « Asthénie »
- « Métabolisme du fer »

Puis le Cismef a été utilisé afin de déterminer les mots MeSH correspondants en anglais :

- « Hereditary hemochromatosis »
- « Diagnosis »
- « Early signs »
- « Asthenia »
- « Iron metabolism »

III. RESULTATS

A. Caractéristiques générales des patients ayant répondu à l'étude

L'étude proprement dite s'est déroulée sur neuf mois du 8 janvier au 28 septembre 2015. Tous les patients ayant répondu à notre étude correspondaient aux critères d'inclusion choisis préalablement.

Ont été présélectionnés 348 patients, ce qui signifiait que ces patients s'étaient rendu dans les quatre centres de saignées participants à l'étude et qu'un questionnaire leur avait été remis après leur accord.

Ont répondu aux critères de l'étude 312 patients.

N'ont pas été inclus 36 patients.

Un patient s'est finalement retiré de l'étude.

Figure 1 : Diagramme de flux

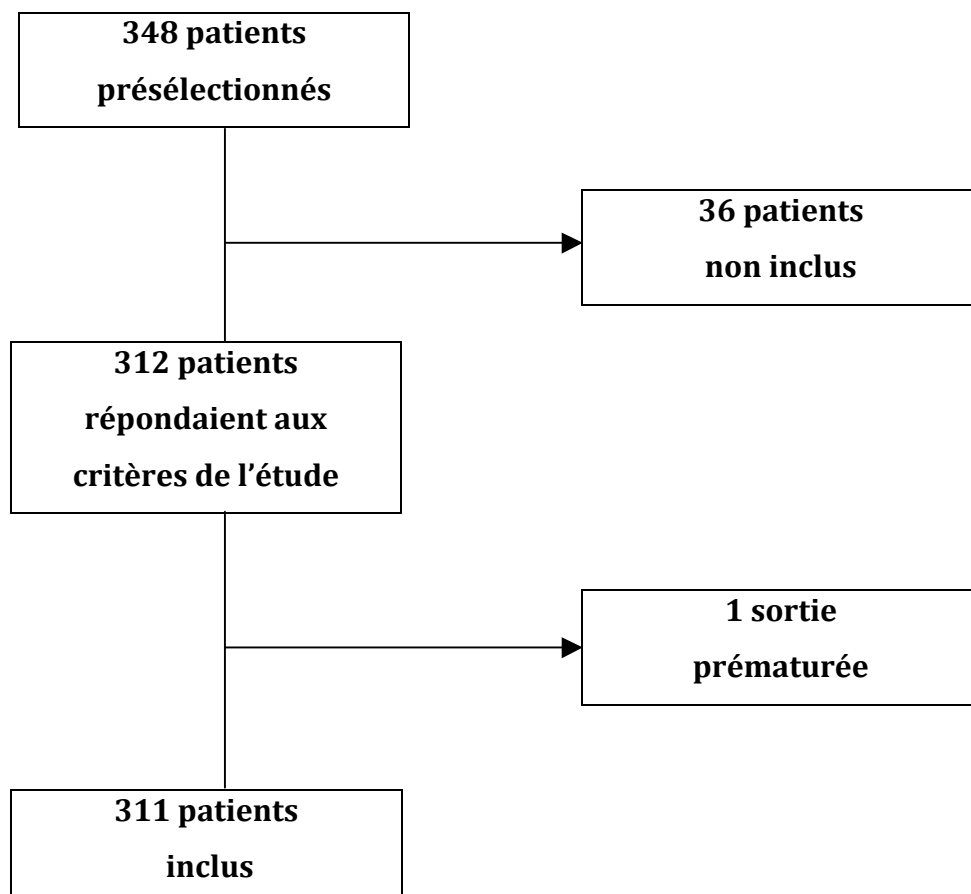


Tableau 1 : Caractéristiques générales de l'échantillon

Caractéristiques	Effectif (N)	Pourcentages (%)
Age (N=309) Age moyen Valeurs extrêmes Ecart type Premier quartile Médiane Troisième quartile	55.3 ans 17-83 13.2 47 56 65	
Sexe (N=311) Femme Homme	131 180	42.1% 57.9%
Catégorie Socio Professionnelle (N=297) Artisans, commerçants Cadre, Prof Intel supérieure Profession intermédiaire Employé Ouvrier Retraites Autres sans activité	14 78 55 62 10 70 8	4.7% 26.2% 18.5% 20.9% 3.4% 23.6% 2.7%
Année de découverte du diagnostic (N=301) Moyenne Valeurs extrêmes Ecart type Premier quartile Médiane Troisième quartile	2006 1958-2015 8 2002 2008 2012	
Taux de ferritine au moment du diagnostic (N=275) Moyenne Valeurs extrêmes Ecart type Premier quartile Médiane Troisième quartile	1340 19-11395 1510 477 900 1500	
CST au moment du diagnostic (N=237) Moyenne Valeurs extrêmes Ecart type Premier quartile Médiane Troisième quartile	78.6% 28-100% 17.1% 91% 83% 68%	
Mode de découverte (N=304) Fortuit Signes cliniques Enquête familiale	137 108 59	45,1% 35.5% 19.4%
Phase du traitement (N=300) Attaque Entretien	33 267	11% 89%

La moyenne d'âge est de 55 ans. L'âge du plus jeune patient était de 17 ans, tandis que celui du plus âgé était de 83 ans.

La majorité des patients (57,9%) était composée d'hommes.

En ce qui concerne le délai entre le questionnaire et l'année de découverte du diagnostic, il était de moins de 3 ans pour 25% des patients, entre 3 et 10 ans pour 50% et de plus de 10 ans pour 25%.

Sur le plan des catégories socioprofessionnelles (Cf. annexe 13) nous avons un échantillon hétérogène, avec une majorité de cadres (26,2%) et de retraités (23,6%). L'autre moitié se répartit entre employés (20,9%), professions intermédiaires (18,5%), artisans (4,7%), ouvriers (3,4%) et sans activités (2,7%).

La moyenne du taux de ferritine au moment du diagnostic était de 1340 µg/L. 50% des patients avaient un taux situé entre 477 et 1500 µg/L.

La moyenne du CST au moment du diagnostic était de 78,6%. 50% des patients avaient un taux situé entre 68% et 91%.

Le diagnostic d'hémochromatose génétique a été découvert fortuitement chez 45,1% des patients.

35,5% des patients ont été diagnostiqués sur signes cliniques et 19,4% sur enquête familiale.

La grande majorité de patients inclus dans cette étude étaient en phase d'entretien (89%).

En ce qui concerne l'origine géographique des patients, celle-ci était très variée avec une majorité de patients qui avaient pour origine l'Île-de-France ou la Bretagne (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Origine géographique des patients

Origine géographique	Effectif (N=298)	Pourcentages (%)
Ile-de-France	95	32%
Bretagne	84	28,2%
Normandie	19	6,4%
Picardie	12	4%
Nord-Pas-de-Calais	10	3,4%
Pays de la Loire	10	3,4%
Limousin	6	2%
Irlande	6	2%
Lorraine	5	1,7%
Alsace	5	1,7%
Aquitaine	5	1,7%
Portugal	5	1,7%
Auvergne	3	1%
Bourgogne	3	1%
Centre	3	1%
Champagne Ardenne	3	1%
Poitou-Charentes	3	1%
Espagne	3	1%
Belgique	3	1%
Allemagne	2	0,7%
Italie	2	0,7%
Rhône-Alpes	2	0,7%
PACA	1	0,3%
Midi Pyrénées	1	0,3%
Pays Bas	1	0,3%
Corse	1	0,3%
Suède	1	0,3%
USA	1	0,3%
Guadeloupe	1	0,3%
Maroc	1	0,3%
Brésil	1	0,3%
TOTAL	298	100%

Trois quarts des patients (75,8%) provenaient de régions du nord-ouest de l'Europe (Ile-de-France, Bretagne, Normandie, Picardie, Nord-Pas-de-Calais et Irlande).

Et 98 patients provenaient d'une région celte (Ecosse, Irlande, Pays de Galles, Cornouaille, île de Man, Bretagne, Galice et Asturies), soit un tiers des patients environ (32,9%).

B. Réponses des patients aux questionnaires

1) Réponses des patients aux items sur l'asthénie

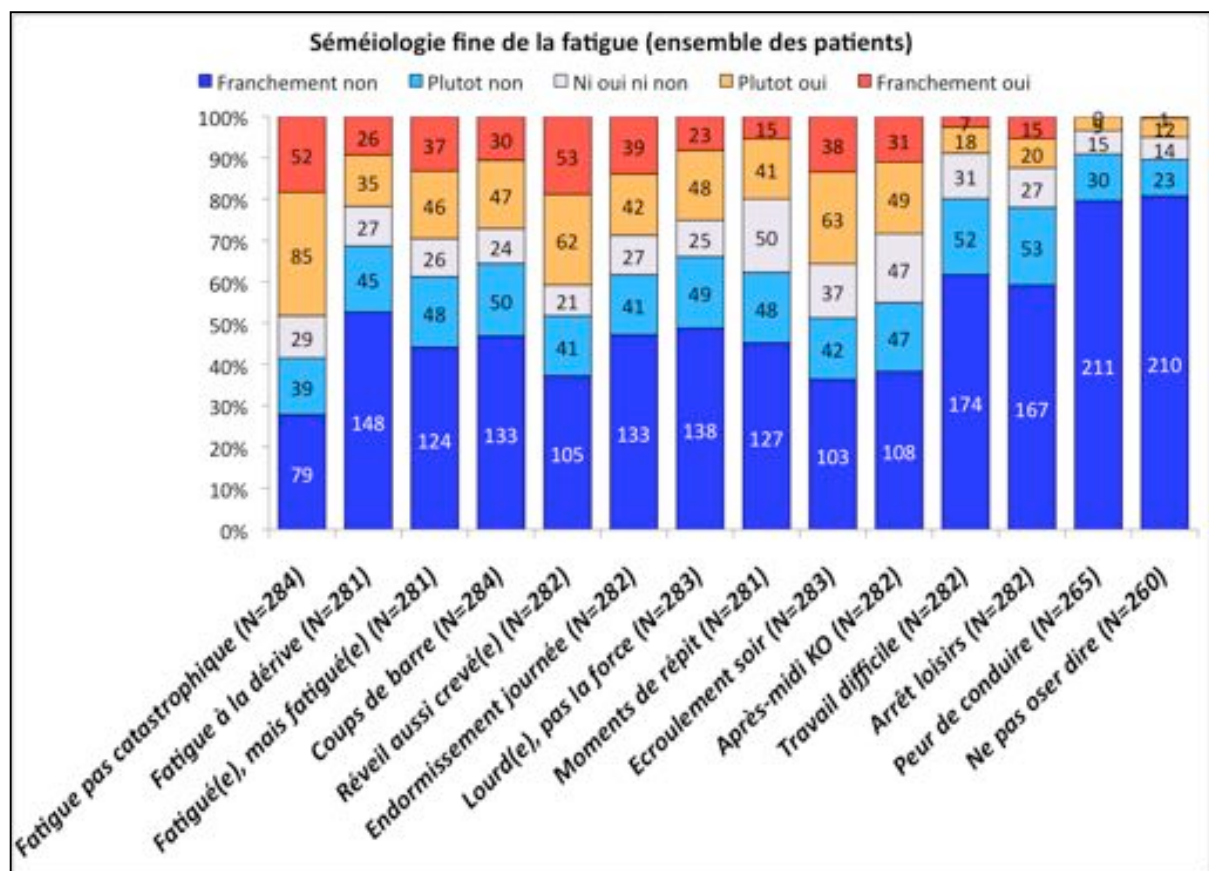
Sur 299 patients ayant répondu à la question « *Votre entourage vous a-t-il déjà fait remarquer que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) ?* » :

- 111 patients ont répondu oui, soit 37,1%
- 188 patients ont répondu non, soit 62,9%

Aux autres items sur l'asthénie nous avons réalisé un histogramme afin de visualiser les différents effectifs et pourcentages des réponses (Cf. figure 2).

Certains patients n'ayant pas répondu à tous les items, l'effectif total est différent pour chacune des variables (Cf. annexe 14).

Figure 2 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique de l'asthénie



Cet histogramme met en évidence une tendance de patients en désaccord avec les affirmations du questionnaire.

2) Réponses des patients aux items sur les articulations

Tableau 3: Réponse en effectif et pourcentage sur la présence de douleurs articulaires

Douleurs articulaires (N=309)	
Avez-vous eu des douleurs dans les articulations ?	oui 166 (53,7%) non 143 (46,3%)
Localisation de ces douleurs articulaires (N=166)	
<i>Doigts</i>	97 (58,4%)
<i>Poignets</i>	49 (29,5%)
<i>Coudes</i>	29 (17,4%)
<i>Epaules</i>	52 (31,3%)
<i>Bassin</i>	24 (14,4%)
<i>Hanches</i>	43 (25,9%)
<i>Genoux</i>	78 (47%)
<i>Chevilles</i>	46 (27,7%)

166 patients sur 309 présentaient des douleurs articulaires, soit 53,7%.

Sur les 166 patients ayant répondu oui aux douleurs articulaires, plus de la moitié signalaient des douleurs aux doigts (58,4%).

Les autres localisations les plus fréquemment exprimées étaient les genoux (47%), les épaules (31,3%) et les poignets (29,5%).

Tableau 4 : Réponse en effectif et pourcentage sur la présence d'articulations gonflées

Articulations gonflées (N=257)		
Avez-vous eu une articulation gonflée ?	oui 61 (23,7%)	non 196 (76,3%)
Localisation de ces articulations gonflées (N=61)		
<i>Doigts</i>	42 (68,8%)	
<i>Poignets</i>	11 (18%)	
<i>Coudes</i>	2 (3,2%)	
<i>Genoux</i>	16 (26,2%)	
<i>Chevilles</i>	16 (26,2%)	

Les articulations étaient dans l'ensemble peu gonflées (23,7%). Le gonflement concernait principalement les doigts (68,8%) puis les poignets (18%).

Tableau 5 : Réponse en effectif et pourcentage des caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires

Caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires (N=166)	
<i>Douleur au repos</i>	77 (46,3%)
<i>Douleur lors des mouvements</i>	115 (69,2%)
<i>Douleur réveillant le matin</i>	39 (23,5%)
<i>Douleur à type de brûlure</i>	39 (23,5%)
<i>Douleur à type de piquûre</i>	30 (18%)
<i>Douleur à type d'engourdissement</i>	80 (48,2%)

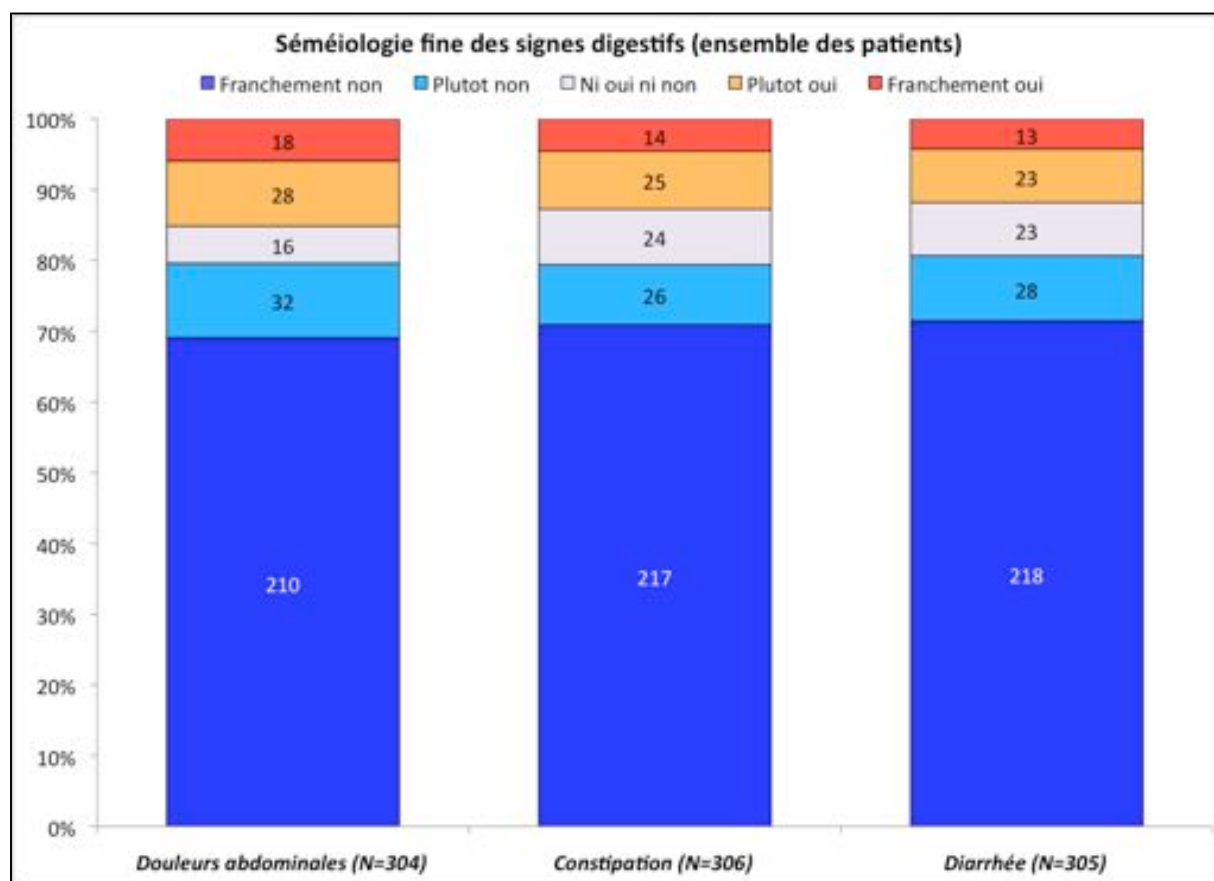
En ce qui concerne les caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires, sur 166 patients ayant déclaré avoir des douleurs articulaires :

- Plus de la moitié des patients signalaient des douleurs lors des mouvements.
- 77 patients (46,3%) signalaient des douleurs au repos.
- 39 patients (23,5%) signalaient que la douleur réveillait le matin.
- Presque la moitié des patients (80/166) signalaient une douleur à type d'engourdissement.
- 39 patients (23,5%) signalaient une douleur à type de brûlure.
- 30 patients (18%) signalaient une douleur à type de piquûre.

3) Réponses des patients aux items sur les signes digestifs

(Cf. annexe 15)

Figure 3: Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des signes digestifs

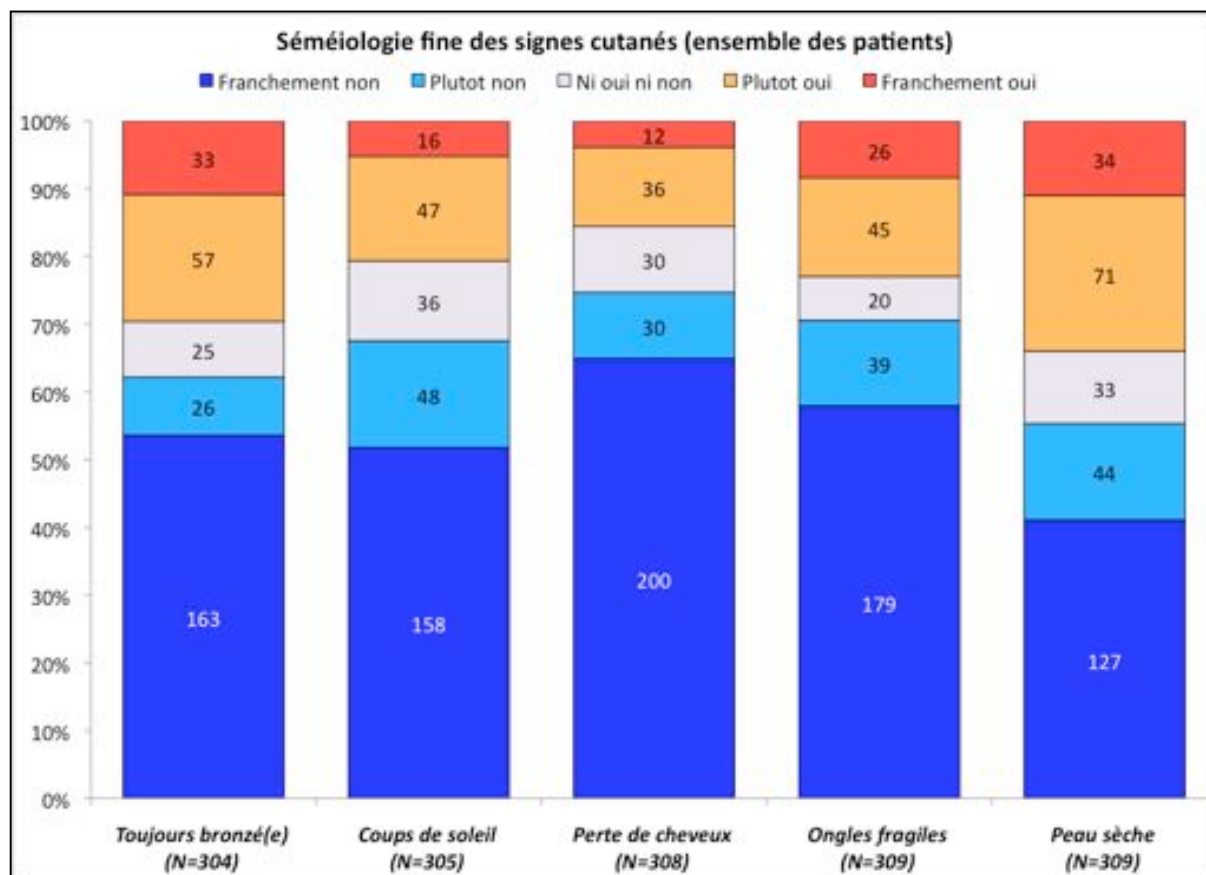


Cet histogramme souligne la faible présence de signes digestifs.

4) Réponses des patients aux items sur les signes cutanés

(Cf. annexe 16)

Figure 4 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des signes cutanés

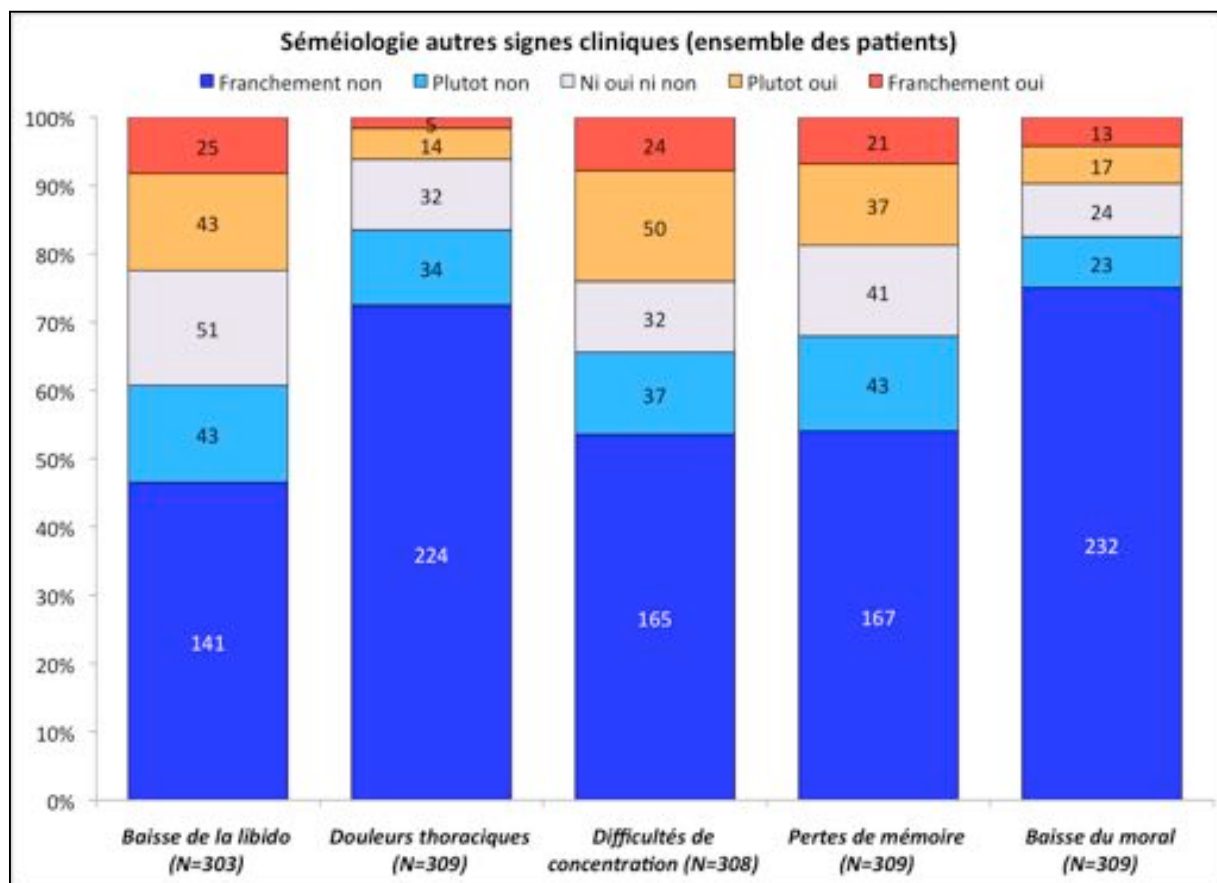


La mélanodermie et la peau sèche apparaissent comme les signes cutanés les plus fréquents.

5) Réponses des patients aux items sur les autres signes cliniques

(Cf. annexe 17)

Figure 5 : Représentation par histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des autres signes cliniques



Pour baisse de la libido, 25/303 patients (8,25%) étaient « tout à fait d'accord » et 43/303 (14,2%) étaient « plutôt d'accord ».

Parmi ces 68 patients, 40 étaient des hommes soit plus de la moitié (58,9%).

C. Typologie sémiologique des patients ayant au moins un symptôme

Dans la suite de notre analyse, nous avons décidé de réduire le nombre de patients pour exclure ceux qui étaient totalement asymptomatiques.

En effet, l'objectif principal de notre étude était de décrire les différents signes cliniques initiaux rapportés par les patients hémochromatosiques et secondairement d'identifier d'éventuelles associations symptomatiques afin de dégager une typologie clinique si elle existait.

1) Simplification des variables

Nous avons dans un premier temps reconstruit les variables en variables binaires de telle manière à regrouper :

- « Pas du tout d'accord », « Plutôt pas d'accord » et « Ni d'accord ni pas d'accord » en une variable 0, et
- « Plutôt d'accord », « Tout à fait d'accord » en une variable 1.

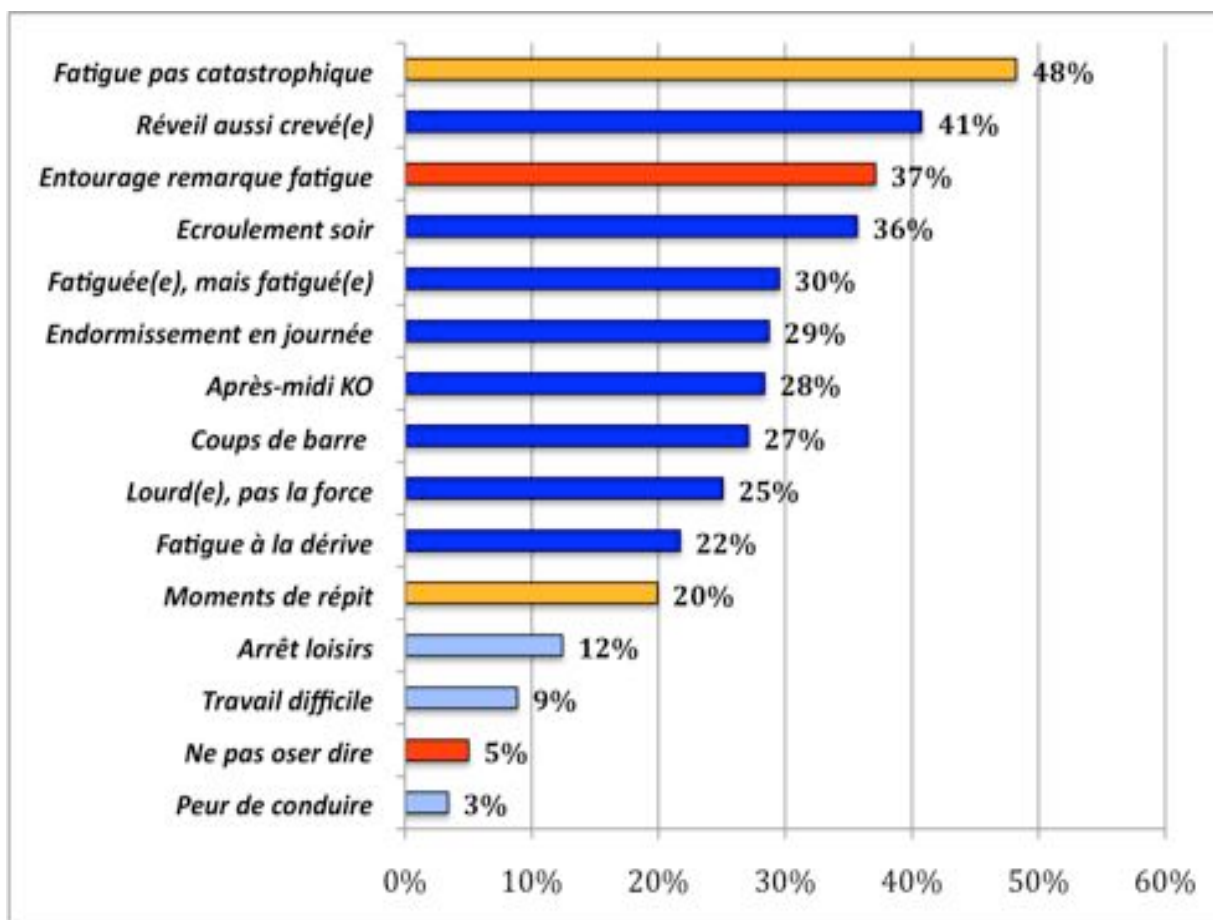
Nous avons donc recodé de façon à ce que les réponses soient oui (variable 1) ou non (variable 0) pour chacun des items de toutes nos catégories.

Nous avons ainsi obtenu deux catégories de patients : les patients asymptomatiques (variable 0) et les patients présentant au moins un symptôme (variable 1).

Sur la totalité de notre échantillon, 40 patients n'ont aucun symptôme parmi l'ensemble des items proposés et 271 patients sont symptomatiques pour au moins un des items proposés.

Pour chaque item, nous avons donc recalculé le pourcentage de réponses affirmatives. Voici les résultats sous forme d'histogramme de la simplification de nos variables (Cf. figure 6 et 7).

Figure 6 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des items sur l'asthénie (N=271)

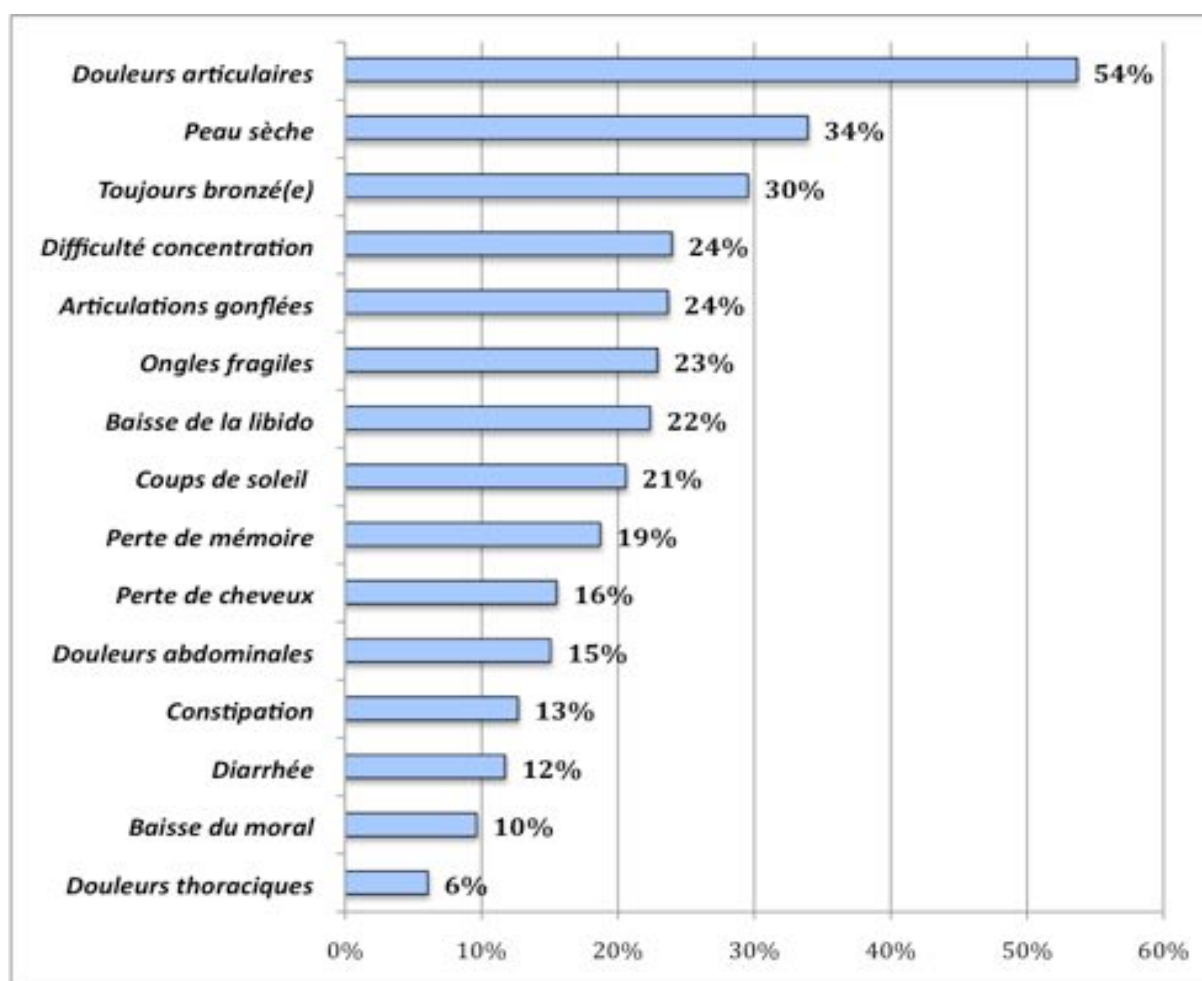


(Cf. annexe 18)

Nous avons distingué 4 catégories *a priori* des items :

- en orange les items en rapport avec un caractère peu intense de l'asthénie,
- en rouge les items en rapport avec la projection sociale de soi,
- en bleu foncé les items en rapport avec une sémilogie fine de la fatigue,
- en bleu clair les items en rapport avec les conséquences fonctionnelles de la fatigue.

Figure 7 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des autres items (N=271)



(Cf. annexe 19)

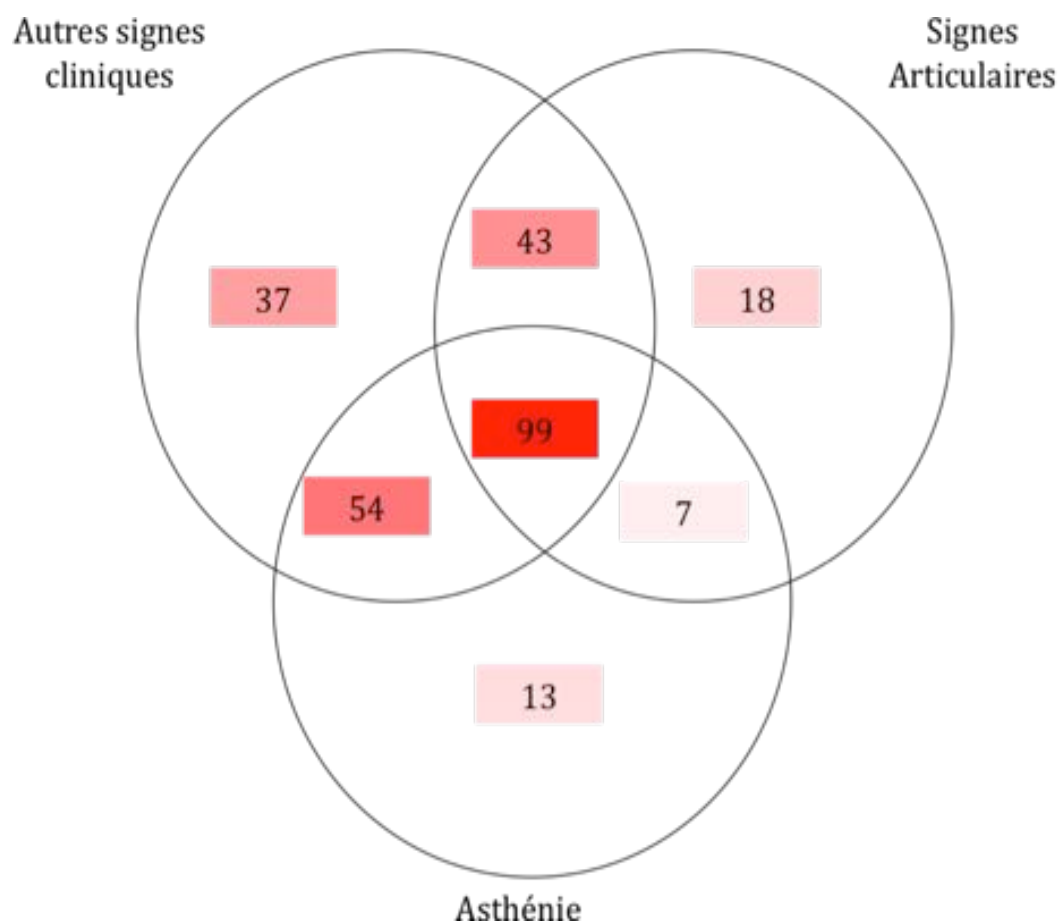
2) Catégories naturelles et classification *a priori*

Nous avons réalisé un diagramme de Venn (Cf. figure 8) afin de représenter des relations logico-mathématiques entre trois grandes catégories de symptômes parmi les 271 patients présentant au moins un symptôme parmi l'ensemble des items du questionnaire.

Nous avons dégagé :

- Un groupe « asthénie » dans lequel les patients répondaient affirmativement à au moins un item en rapport avec l'asthénie. Cependant, il faut noter que dans ce groupe nous retrouvons les patients ayant répondu affirmativement aux 2 items en rapport avec le caractère peu intense de l'asthénie (« *J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique* » et « *Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance* »).
- Un groupe « articulaire » dans lequel les patients répondaient affirmativement à la question sur les douleurs articulaires et/ou gonflement des articulations.
- Un groupe « autres signes cliniques » dans lequel les patients répondaient affirmativement à au moins un des items parmi les signes digestifs, les signes cutanés, la baisse de la libido, les douleurs thoraciques, les troubles de la mémoire et la dépression.

Figure 8 : Diagramme de Venn



Ce diagramme montre que parmi les 271 patients symptomatiques, seuls 13 patients (4,8%) ont présenté une asthénie isolée et 18 patients (6,6%) des douleurs articulaires isolées.

La présence d'au moins un « des autres signes cliniques » sans association avec de l'asthénie ou des douleurs articulaires a concerné 13,6% de notre population de sujets symptomatiques (37 patients).

L'association d'une asthénie avec des douleurs articulaires (sans autres signes cliniques associés) était très faible et n'a concerné que 7 patients (2,6%).

Pour 20% des patients symptomatiques (54/271) l'asthénie était associée à au moins un « des autres signes cliniques » parmi : troubles digestifs, signes cutanés, baisse de la libido, douleurs thoraciques, troubles de la mémoire ou dépression.

De même pour 16% des patients (43/271) les douleurs articulaires étaient associées à au moins un « des autres signes cliniques ».

Au total :

- 99/271 (36,5%) des patients avaient l'association : asthénie avec douleurs articulaires et au moins un « des autres signes cliniques ».
- 196/271 (72%) avaient une asthénie et/ou des douleurs articulaires avec systématiquement au moins un « des autres signes cliniques ».

Les fréquences des différentes associations sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Fréquences des différentes associations cliniques sur notre population de sujets symptomatiques

Associations cliniques	Effectif (N=271)	Fréquence
Asthénie + Douleurs articulaires + Autre(s) signe(s) clinique(s)	99	36,50%
Asthénie + Autre(s) signe(s) clinique(s)	54	20%
Douleurs articulaires + Autre(s) signe(s) clinique(s)	43	16%
Autre(s) signe(s) clinique(s) isolé(s)	37	13,60%
Douleurs articulaires isolées	18	6,60%
Asthénie isolée	13	4,80%
Asthénie + Douleurs articulaires	7	2,60%

Dans la grande majorité des cas, un groupe clinique était rarement isolé, ils étaient souvent associés entre eux.

3) Classification à posteriori

Pour étudier les associations entre chacun des items du questionnaire, pris deux à deux, nous avons utilisé une matrice de corrélations. Cette matrice représente graphiquement les coefficients de corrélations entre chacune des paires de variables.

Etudier la corrélation entre deux ou plusieurs variables statistiques numériques, c'est étudier l'intensité de la liaison qui peut exister entre ces variables. Comme les variables étudiées étaient de type « oui/non » (codées en 1 et 0), les coefficients de corrélations s'interprétaient très simplement :

- un coefficient proche de 0 signifiait que les réponses aux deux questions n'étaient pas dépendantes l'une de l'autre,
- un coefficient proche de 1 témoignait d'une forte corrélation positive entre ces variables c'est-à-dire que les sujets qui répondaient affirmativement à l'une répondaient en général aussi affirmativement à l'autre,
- un coefficient proche de -1 témoignait d'une forte corrélation négative entre ces variables c'est-à-dire que les sujets qui répondaient affirmativement à l'une, répondaient négativement à l'autre et vice-versa.

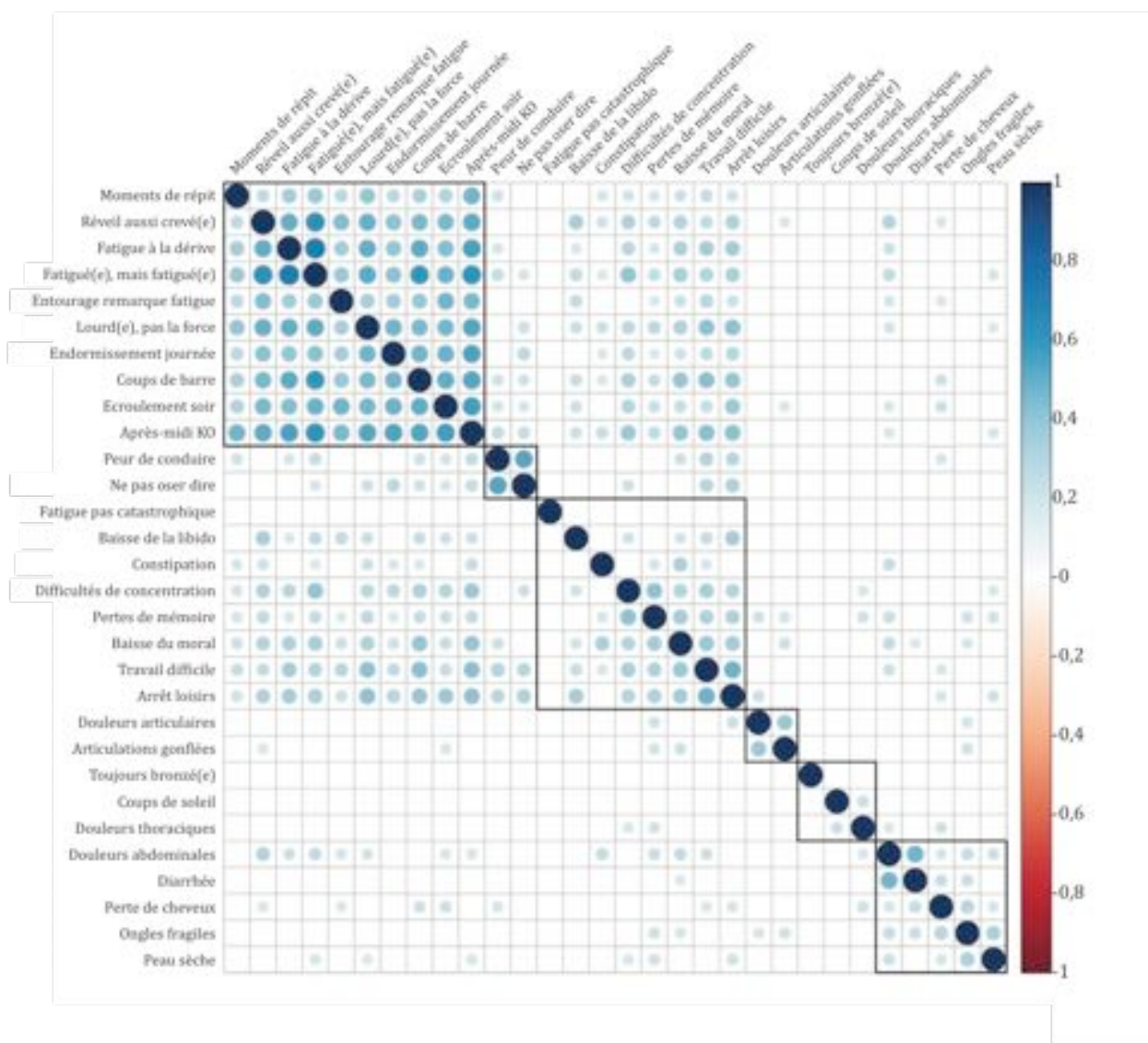
La matrice représente graphiquement l'intensité des corrélations par des cercles d'autant plus gros et foncés que le coefficient de corrélation est fort ; les points bleus correspondent à des corrélations positives. Seules les corrélations très hautement significatives ($p < 0,005$) ont été représentées.

La représentation graphique de cette matrice de corrélation s'appelle un corrélogramme. La matrice est symétrique avec des 1 sur la diagonale. Nous retrouvons en abscisse et en ordonnée les variables correspondant aux items du questionnaire.

Première étape :

Dans un premier temps nous avons effectué une matrice de corrélation sur l'ensemble des items avec une classification hiérarchique ascendante, ce qui permettait de présenter de la manière la plus visible les items les plus fortement associés (Cf. figure 9). L'ordre des items était donc modifié afin que ceux qui étaient les plus corrélés soient regroupés.

Figure 9 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur l'ensemble des items (seuil $p < 0,005$)



Nous avons recherché des regroupements, certains étaient évidents et attendus, alors que d'autres étaient plus surprenants.

Nous avons observés 6 blocs :

- Un premier bloc regroupait les items en rapport avec la sémiologie fine de l'asthénie et la projection sociale de soi :
 - « *J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter* »

- *« J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e) »*
- *« J'avais des coups de barre terrible, c'était une lutte de tous les instants »*
- *« Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi »*
- *« En journée je pouvais m'endormir en 5 minutes »*
- *« J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir »*
- *« Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance »*
- *« Le soir je m'écroulais »*
- *« L'après-midi j'étais KO »*
- *« Remarque de la part de l'entourage que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) »*

➤ Un deuxième bloc regroupait les items :

- *« Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un »*
- *« Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas leur dire que je ne pouvais pas conduire »*

Ce deuxième bloc correspondait à un petit nombre de patients (trois exactement) et quand un des patients répondait positivement à un de ces deux items, il répondait également positivement à l'autre.

➤ Un troisième bloc regroupait un item en rapport avec le caractère peu intense de l'asthénie et plusieurs items en rapport avec l'impact cognitif, sexuel et fonctionnel :

- *« J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique »*
- *« Je manquais d'envie sexuelle »*
- *« J'étais constipé(e) »*
- *« Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts »*
- *« J'avais des pertes de mémoire »*
- *« J'étais désespéré(e), je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral »*
- *« Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs »*
- *« C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs »*

- Un quatrième bloc regroupait les items sur les douleurs articulaires et les articulations gonflées.
- Un cinquième bloc regroupait les items en rapport avec la mélanodermie et les douleurs thoraciques :
 - « *J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement* »
 - « *J'avais toujours des coups de soleil* »
 - « *J'avais des douleurs dans la poitrine* »
- Un sixième bloc regroupait les items en rapport avec les troubles digestifs (autre que la constipation) et la fragilité des phanères :
 - « *J'avais mal au ventre* »
 - « *J'avais de la diarrhée* »
 - « *Je perdais beaucoup de cheveux, je les perdais à poignée* »
 - « *Mes ongles se dédoublaient, se cassaient, se fendaient* »
 - « *Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème* »

Deuxième étape :

Puis dans un deuxième temps nous avons décidé de retirer certains items de notre analyse dont :

- « *J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique* ».

Tout d'abord dans l'ensemble de notre groupe d'items sur l'asthénie, cette affirmation n'apparaît pas du tout équivalente aux autres, renvoyant au caractère peu intense de la fatigue. Puis après notre première étape, nous avons remarqué que cet item n'apparaissait pas dans le premier bloc avec tous les autres items en rapport avec l'asthénie.

- « *Il y avait des moments de répit c'était comme une renaissance* ».

Nous avons volontairement exclu cette variable car nous nous sommes aperçus qu'elle était corrélée à la précédente, renvoyant au caractère peu intense de l'asthénie et correspondant aux mêmes patients.

- *« Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un » et « Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas leur dire que je ne pouvais pas conduire ».*

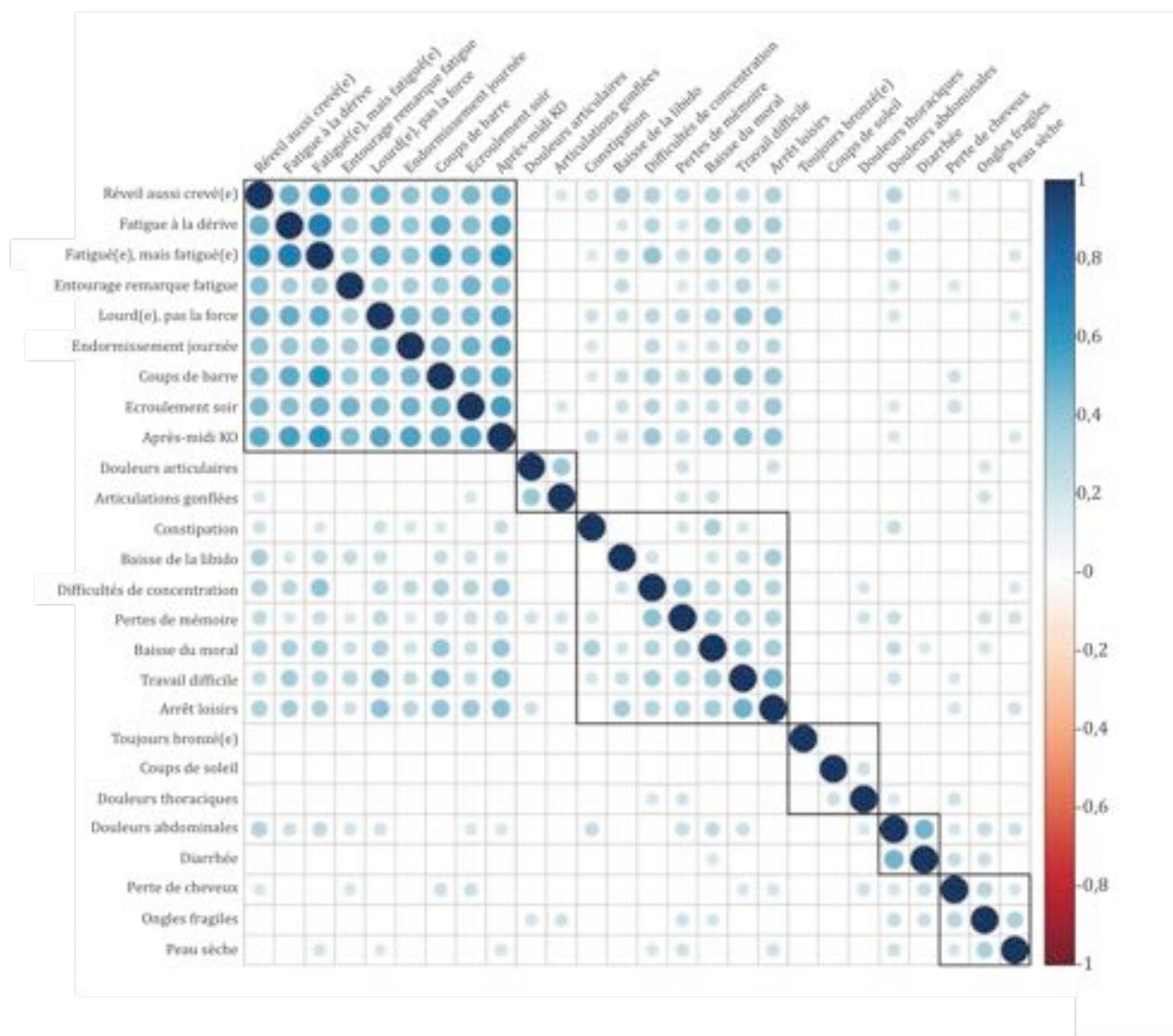
Ils ont été exclus car ils correspondaient à un effectif trop petit représentant des modalités rares et traduisant le même phénomène. En effet ces deux variables ne concernaient que trois personnes qui répondaient toujours « oui » aux deux items.

En étudiant mieux ces quatre variables en ACP, elles apparaissaient très à part des autres par leurs comportements, en présentant des valeurs inhabituelles par rapport à la distribution.

Elles correspondaient à des « *outliers* », c'est-à-dire des variables comportant des données extrêmes. Il était important de les supprimer de notre analyse car elles pouvaient tendre à biaiser les résultats.

Voici le corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les variables alors sélectionnées (Cf. figure 10).

Figure 10 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les variables sélectionnées (seuil $p < 0,005$)



Nous avons observé 6 blocs de corrélations :

- Un premier bloc regroupait les items en rapport avec la sémiologie fine de l'asthénie et la projection sociale de soi :
 - « J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter »
 - « J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e) »
 - « J'avais des coups de barre terrible, c'était une lutte de tous les instants »

- *« Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi »*
- *« En journée je pouvais m'endormir en 5 minutes »*
- *« J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir »*
- *« Le soir je m'écroulais »*
- *« L'après-midi j'étais KO »*
- *« Remarque de la part de l'entourage que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) »*

➤ Un deuxième bloc regroupait les items sur les douleurs articulaires et les articulations gonflées.

➤ Un troisième bloc regroupait les items en rapport avec l'impact cognitif, sexuel et fonctionnel :

- *« Je manquais d'envie sexuelle »*
- *« Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts »*
- *« J'avais des pertes de mémoire »*
- *« J'étais désespéré(e), je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral »*
- *« Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs »*
- *« C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs »*

Nous avons volontairement exclu de ce bloc l'item sur la constipation, car son degré de corrélation avec les autres items du bloc était le plus faible. De plus, en répétant les matrices de corrélations et en affinant davantage en 7 blocs ou plus, cette variable apparaissait toujours isolée.

➤ Un quatrième bloc regroupait les items en rapport avec la mélanodermie et les douleurs thoraciques :

- *« J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement »*
- *« J'avais toujours des coups de soleil »*
- *« J'avais des douleurs dans la poitrine »*

Nous avons réalisé un test de *Fisher* afin de vérifier cette corrélation entre la mélanodermie et les douleurs dans la poitrine. (Cf. tableau 7).

Le test de *Fisher* est un test d'hypothèse statistique qui permet de tester l'égalité de deux variances en faisant le rapport de ces variances et en vérifiant que ce rapport ne dépasse pas une certaine valeur théorique que l'on cherche dans la table de *Fisher* (*table de Snedecor*). Si la valeur retrouvée est plus grande que la valeur théorique, on rejette l'hypothèse d'égalité entre ces deux variances.

Ici notre test de Fisher confirmait bien une association significative ($p=0,016$) entre les douleurs dans la poitrine et la photosensibilité (3/4 des gens qui signalaient des douleurs thoracique signalaient aussi des histoires de soleil).

Tableau 7 : Test de Fisher entre « mélanodermie » et « douleurs dans la poitrine »

		Douleurs poitrine		TOTAL
		Non	Oui	
Coups de soleil et/ou douleurs brûlures	Non	128	5	133
	Oui	111	14	125
TOTAL		239	19	258

		Douleurs poitrine		TOTAL
		Non	Oui	
Coups de soleil et/ou douleurs brûlures	Non	54%	26%	54%
	Oui	46%	74%	46%
TOTAL		100%	100%	100%

Test de Fisher : $p=0,016$

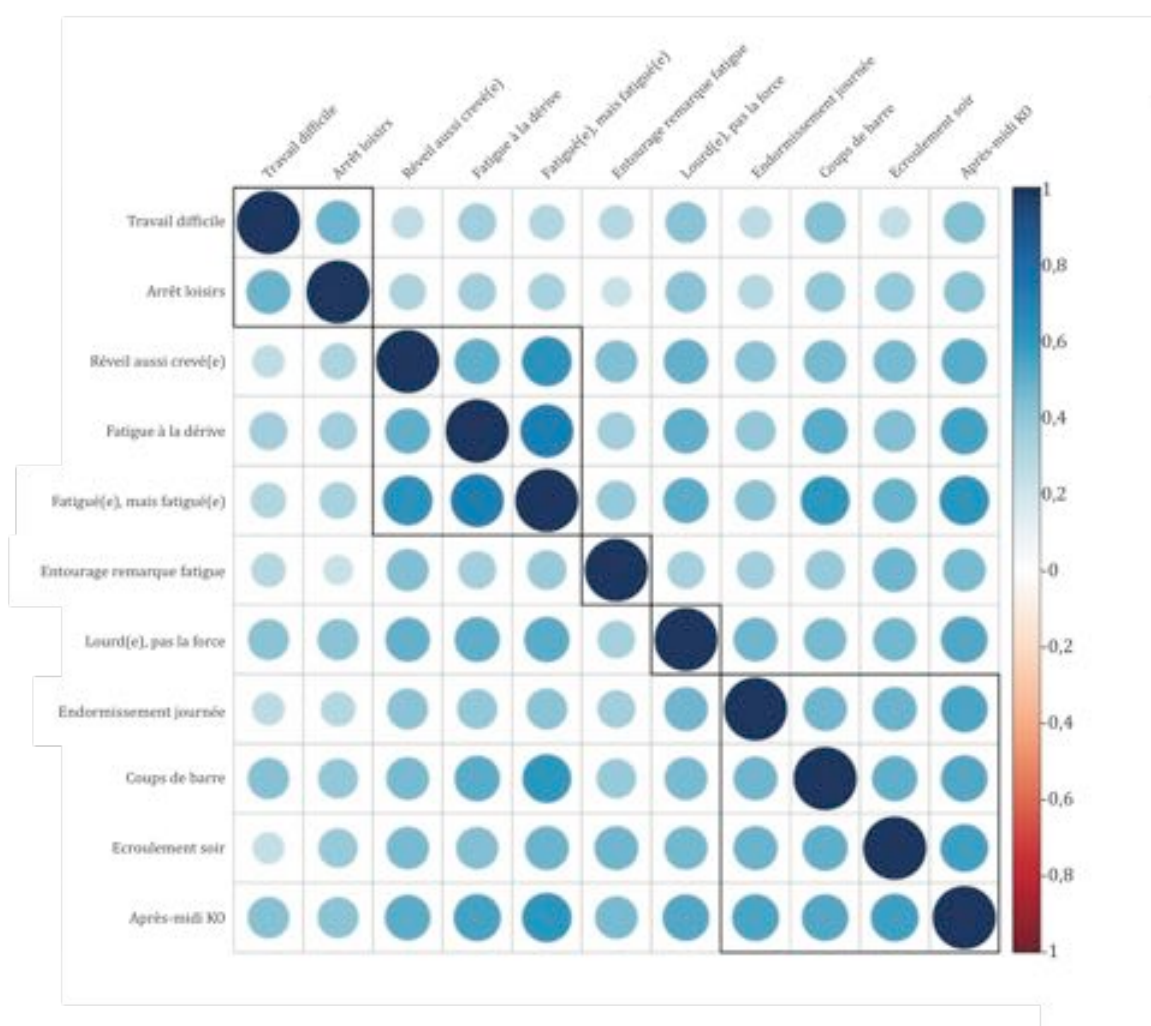
- Un cinquième bloc regroupait les items en rapport avec les troubles digestifs autre que la constipation :
 - « J'avais mal au ventre »
 - « J'avais de la diarrhée »

- Un sixième bloc regroupait les items en rapport avec la fragilité des phanères :
 - « Je perdais beaucoup de cheveux, je les perdais à poignée »
 - « Mes ongles se dédoublaient, se cassaient, se fendaient »
 - « Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème »

Troisième étape :

Dans un troisième temps nous avons réalisé une matrice de corrélation ciblée sur les items de l'asthénie afin d'essayer de dégager d'éventuelles caractéristiques de la fatigue chez les patients hémochromatosiques (Cf. figure 11).

Figure 11 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les items de l'asthénie (seuil $p < 0,005$)



Les symptômes en rapport avec l'asthénie apparaissaient globalement tous corrélés entre eux. Lorsqu'un patient répondait positivement à un des items, il répondait quasi affirmativement aux autres items. Les blocs étaient tous corrélés entre eux.

Nous avons tout de même observé 5 blocs :

- Un premier bloc représentait l'impact sur la vie quotidienne de la fatigue :
 - « *Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs* »
 - « *C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs* »

- Un deuxième bloc regroupait les items en rapport avec une fatigue intense et permanente :
 - « *Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi* »
 - « *J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter* »
 - « *J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e)* »

- Un troisième bloc représentait la projection sociale de soi avec la remarque de l'entourage que le patient se plaignait souvent de fatigue.

- Un quatrième bloc était isolé avec « *J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir* ».

- Un cinquième bloc regroupait des horaires de fatigue différents :
 - « *En journée je pouvais m'endormir en 5 minutes* »
 - « *J'avais des coups de barre terrible, c'était une lutte de tous les instants* »
 - « *Le soir je m'écroulais* »
 - « *L'après-midi j'étais KO* »

Quatrième étape :

Enfin, nous avons décidé de réaliser un corrélogramme sur les six blocs retrouvés lors de notre deuxième étape d'analyse (Cf. figure 12).

Pour mémoire les six blocs comportaient :

- Un bloc « fatigue »
- Un bloc « articulaire »
- Un bloc « fragilité des phanères »
- Un bloc « impact cognitif, sexuel et fonctionnel »
- Un bloc « mélanodermie et douleurs thoraciques »
- Un bloc « digestif » (en dehors de la constipation)

Pour cela nous avons d'abord pour chacun des six blocs reconstruit les variables une à une sur notre échantillon de patients symptomatiques, c'est-à-dire N=271.

Par exemple pour le premier bloc « fatigue » si l'on présentait au moins un des symptômes de ce bloc la variable reconstruite était « 1 » et si l'on ne présentait pas de symptômes pour ce bloc, la variable reconstruite était « 0 », et ainsi de suite pour chacun des six blocs.

Voici par ordre de fréquence nos six dimensions sémiologiques après reconstruction des variables :

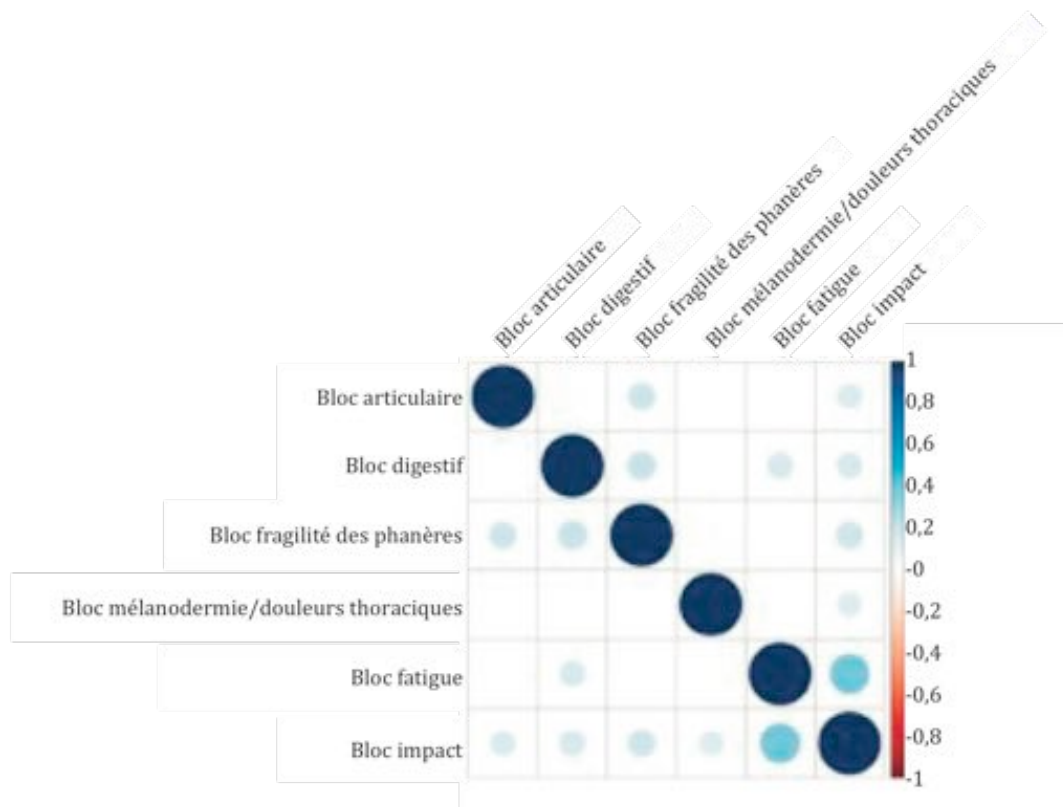
- Une dimension « fatigue »
 - Au moins un symptôme signalé : 169 patients
 - Pas de symptômes signalés : 102 patients
 - Fréquence : 62%
- Une dimension « articulaire »
 - Au moins un symptôme signalé : 167 patients
 - Pas de symptômes signalés : 104 patients
 - Fréquence : 62%
- Une dimension « fragilité des phanères » :
 - Au moins un symptôme signalé : 143 patients
 - Pas de symptômes signalés : 128 patients
 - Fréquence : 53%

- Une dimension « impact cognitif, sexuel et fonctionnel » :
 - Au moins un symptôme signalé : 132 patients
 - Pas de symptômes signalés : 139 patients
 - Fréquence : 49%

- Une dimension « mélanodermie et douleurs thoraciques »
 - Au moins un symptôme signalé : 131 patients
 - Pas de symptômes signalés : 140 patients
 - Fréquence : 48%

- Une dimension « digestif »
 - Au moins un symptôme signalé : 60 patients
 - Pas de symptômes signalés : 211 patients
 - Fréquence : 22%

Figure 12 : Corrélogramme avec classification hiérarchique ascendante sur les six dimensions sémiologiques (seuil $p < 0,05$)



Les six blocs étaient relativement indépendants, ce qui nous a permis de confirmer l'existence des six dimensions sémiologiques.

Sur notre population de sujets symptomatiques (N=271) nous avons donc constaté qu'indépendamment de chacune des dimensions sémiologiques :

- six fois sur dix ils étaient fatigués,
- que six fois sur dix ils présentaient des douleurs articulaires ou des articulations gonflées,
- que la moitié des patients présentait des troubles des phanères,
- que presque la moitié des patients avait un retentissement cognitif et/ou sexuel et/ou fonctionnel,
- que presque la moitié des patients présentait une mélanodermie et/ou des douleurs thoraciques,
- que moins d'un tiers des patients présentait des douleurs abdominales et/ou de la diarrhée.

En analysant de plus près ce corrélogramme on a remarqué que le bloc « impact cognitif, sexuel et fonctionnel » apparaissait corrélé avec les cinq autres blocs mais principalement avec le bloc « fatigue », ce qui signifiait que les patients présentant une asthénie répondaient souvent affirmativement à au moins un des items du bloc « impact cognitif, sexuel et fonctionnel », ce qui pouvait être assez logique car cela correspondait à des conséquences psycho-socio-relationnelles de l'asthénie.

Les autres corrélations avec le bloc « impact cognitif, fonctionnel et sexuel » existaient mais leurs liaisons étaient relativement faibles, au seuil 0,005.

En effet nous pouvons considérer qu'une liaison est forte à partir d'un coefficient de corrélation à 0,6.

De même, nous avons observé l'existence d'une corrélation mais faible :

- entre le bloc « fragilité des phanères » et le bloc « articulaire »,
- entre le bloc « fragilité des phanères » et le bloc « digestif »,
- entre le bloc « fatigue » et le bloc « digestif ».

Cinquième étape :

Nous nous sommes ensuite intéressés à la fréquence des corrélations entre ces six dimensions sémiologiques dans notre échantillon de 271 patients symptomatiques.

Lors de l'analyse de la matrice de corrélations sur les six dimensions, nous avons observé une corrélation forte entre les blocs « fatigue » et « impact cognitif, sexuel et fonctionnel », et également l'existence d'autres corrélations mais plus faibles.

A quelles fréquences exactement ces corrélations étaient présentes ?

Et quelles étaient finalement les associations que nous retrouvions le plus ?

Pour cela nous avons repris le tableau de variables recombinaisons en fonction des six dimensions sémiologiques et nous avons calculé pour chaque association possible parmi les six dimensions l'effectif total et la fréquence, puis la fréquence cumulée (Cf. tableau 8).

Nous avons utilisé l'abréviation « MélanoT » pour identifier le bloc « mélanodermie et douleurs thoraciques ».

Tableau 8 : Effectif et fréquence de chacune des associations parmi les six dimensions sémiologiques

Catégorie(s)	Effectif	Fréquence (%)	Fréquence cumulée (%)
Articulaire seul	19	7%	7,0%
Fatigue + Articulaire + Phanères+ Impact	18	7%	13,7%
Présence des 6 dimensions	14	5%	18,8%
Fatigue + Articulaire + MelanoT + Phanères + Impact	14	5%	24,0%
Fatigue seule	14	5%	29,2%
Fatigue + Articulaire + MelanoT + Impact	12	4%	33,6%
Articulaire + MelanoT+ Phanères	11	4%	37,6%
Articulaire + Phanères	10	4%	41,3%
Fatigue + Articulaire + Digestif + Phanères + Impact	10	4%	45,0%
MelanoT seule	10	4%	48,7%
Fatigue + Impact	9	3%	52,0%
Phanères seuls	9	3%	55,4%
Fatigue + Articulaire	8	3%	58,3%
Fatigue + MelanoT	7	3%	60,9%
Fatigue + MelanoT + Phanères + Impact	7	3%	63,5%
Articulaire + MelanoT	6	2%	65,7%

Fatigue+ Articulaire + MelanoT + Phanères	6	2%	67,9%
Fatigue + MelanoT + Impact	6	2%	70,1%
Fatigue + Articulaire + Impact	5	2%	72,0%
Fatigue + MelanoT + Digestif + Phanères + Impact	5	2%	73,8%
Fatigue + MelanoT + Phanères	5	2%	75,6%
Articulaire + MelanoT +Impact	4	1%	77,1%
Articulaire + MelanoT + Phanères + Impact	4	1%	78,6%
Fatigue + Articulaire + MelanoT	4	1%	80,1%
Fatigue + Articulaire+ Phanères	4	1%	81,5%
Articulaire + Phanères + Impact	3	1%	82,7%
Fatigue + Digestif	3	1%	83,8%
Fatigue + Digestif + Phanères	3	1%	84,9%
Fatigue + Articulaire + MelanoT + Digestif + Impact	3	1%	86,0%
Fatigue + Phanères	3	1%	87,1%
Impact seul	3	1%	88,2%
Digestif + Impact	2	1%	88,9%
Digestif seul	2	1%	89,7%
Articulaire + Digestif + Phanères	2	1%	90,4%
Articulaire + Impact	2	1%	91,1%
Fatigue + Articulaire + Digestif + Impact	2	1%	91,9%
Fatigue + Articulaire + Digestif + Phanères	2	1%	92,6%
Fatigue + Phanères + Impact	2	1%	93,4%
MelanoT + Digestif	2	1%	94,1%
MelanoT + Digestif + Phanères	2	1%	94,8%
MelanoT + Impact	2	1%	95,6%
MelanoT + Phanères + Impact	2	1%	96,3%
Digestif + Phanères	1	0%	96,7%
Digestif + Phanères + Impact	1	0%	97,0%
Articulaire + MelanoT + Digestif	1	0%	97,4%
Articulaire + MelanoT + Digestif + Phanères	1	0%	97,8%
Fatigue + Digestif + Phanères + Impact	1	0%	98,2%
Fatigue + Articulaire + Digestif	1	0%	98,5%
Fatigue + Articulaire + MelanoT + Digestif + Phanères	1	0%	98,9%
Fatigue + MelanoT + Digestif	1	0%	99,3%
MelanoT + Phanères	1	0%	99,6%
Phanères + Impact	1	0%	100,0%
TOTAL	271	100%	100%

Plus de trois patients sur quatre se présentaient avec les tableaux cliniques situés dans le premier encadré gras.

En dehors des douleurs articulaires isolées qui représentaient 7% des patients, peu de patients se présentaient avec une symptomatologie isolée (seulement 5% avec une fatigue isolée ou 1% avec troubles digestifs isolés autre que la constipation par exemple).

Au total, les associations de symptômes étaient finalement les cas le plus fréquent. L'association fatigue et douleurs articulaires sans autres signes associés n'était présent que chez 3% des patients de notre échantillon.

Tableau 9 : Fréquences de quelques regroupements pertinents

Effectif	Fréquence (%)					
26	9,6%	Fatigue et/ou impact seulement				
142	52,4%	(Fatigue et/ou impact) associée à (mélanoP et/ou phanères), avec ou sans autre chose				
56	20,7%	Ni fatigue ni impact mais au moins (mélanoP et/ou phanères)				

La présence de signes cutanés (mélanodermie et/ou phanères) sans fatigue ni impact représentait un patient sur cinq.

10% des patients présentaient des symptômes de fatigue et/ou des symptômes en rapport avec un impact cognitif, sexuel et fonctionnel. Cela pouvait correspondre en fait à une même série de signes relatifs à l'asthénie et ses conséquences psycho-socio-relationnelles, plus précisément ce que nous avons nommé signes directs et indirects de la fatigue.

Lorsque les patients étaient symptomatiques, ils n'avaient rarement que des signes directs ou indirects d'asthénie (moins de 10%), presque toujours des points d'appel cutanéophanériens, articulaires ou digestifs étaient présents.

En effet plus de la moitié des patients symptomatiques (52,4%) signalaient des signes directs ou indirects de l'asthénie associés à une mélanodermie et/ou douleurs thoraciques et/ou troubles des phanères.

La sémiologie fine de l'hémochromatose génétique ne semble pas reposer sur une sémiologie de fatigue isolée.

D. Création d'un score clinique sur la totalité de l'échantillon

La dernière étape consistait en la création d'un score compris entre 0 et 6 pour chacun des patients en additionnant :

- Un point si au moins un item en rapport avec de la fatigue
- Un point si au moins un item en rapport avec des douleurs articulaires
- Un point si au moins un item en rapport avec des troubles des phanères
- Un point si au moins un item en rapport avec un impact cognitif, sexuel et fonctionnel
- Un point si au moins un item en rapport avec une mélanodermie et/ou des douleurs thoraciques
- Un point si au moins un item en rapport avec des troubles digestifs autres que la constipation

Le score correspondait donc au nombre de dimensions sémiologiques présentes, parmi les six que nous avons retenues.

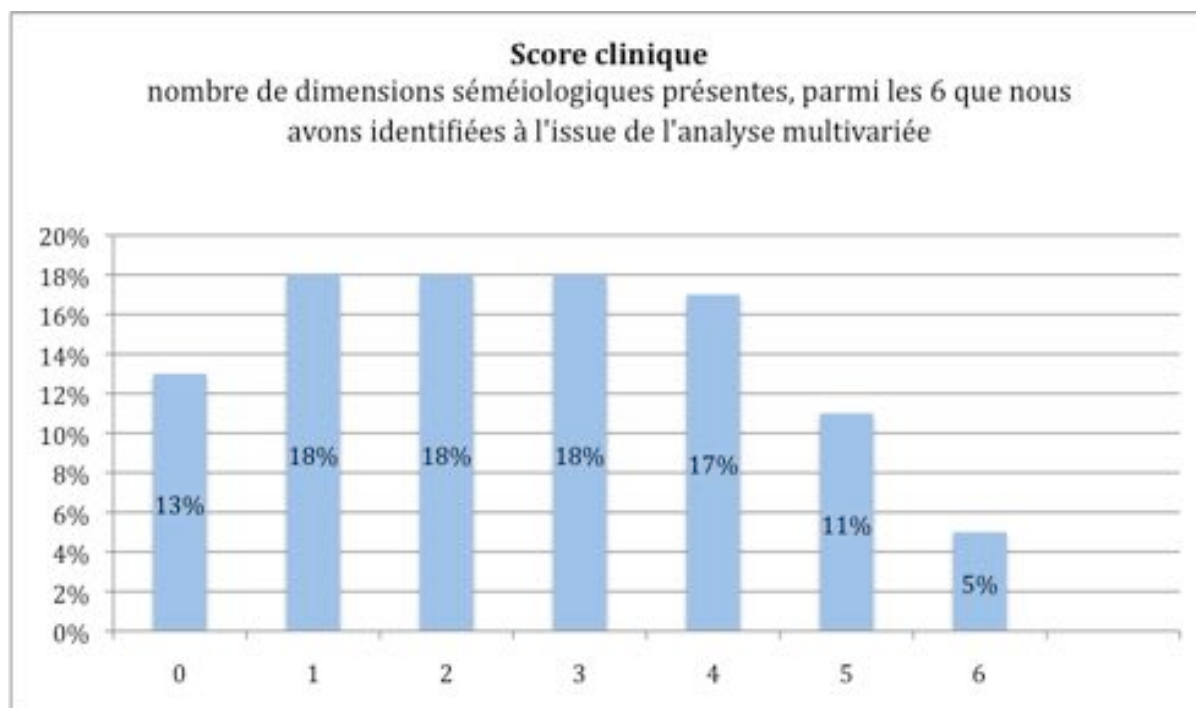
Les patients avec un score de 0 ne possédaient aucune des six grandes dimensions sémiologiques et les patients qui avaient un score de 6 présentaient les six dimensions sémiologiques.

Nous avons inclus pour notre calcul les 40 patients qui ont été diagnostiqués alors qu'ils étaient asymptomatiques.

Tableau 10 : Effectif et fréquence de chacun des scores cliniques sur notre échantillon total

Score	Nb patients	% Patients
0	41	13%
1	56	18%
2	57	18%
3	57	18%
4	53	17%
5	33	11%
6	14	5%
Total	311	100%

Figure 13 : Histogramme représentant le pourcentage des différents scores cliniques sur la totalité de notre échantillon



Nous avons constaté que :

- Le score est supérieur ou égal à 2 dans 69% des cas.
- Le score est supérieur ou égal à 3 dans 50% des cas.
- Le score est supérieur ou égal à 4 dans 32% des cas.

En calculant la médiane, celle-ci est proche de 3.

IV. DISCUSSION

A. Méthode quantitative : avantages et inconvénients

Les études quantitatives répondent aux questions « qui ? », « combien ? » alors que les études qualitatives à la question « pourquoi ? ».

Les études quantitatives tirent leur légitimité de la loi des grands nombres. Cette loi nous dit que si l'on interroge un nombre minimum de personnes (à partir de 200 environ), ces personnes émettent une opinion identique à l'ensemble de la population qu'elles représentent.

Cependant, l'enjeu primordial n'est pas le nombre de personnes interrogées mais le questionnement. En effet, dans une étude quantitative, les personnes sont par définition contraintes dans les réponses aux questions qui leur sont posées et, de ce fait, un temps de réflexion et de préparation au moment de la construction du questionnaire est indispensable si on veut que l'enquête apporte des réponses pertinentes.

En fait, il faut bien comprendre qu'une étude quantitative, aussi parfaite soit-elle, n'est pas objective. Elle demeure un objet de science et c'est seulement à travers l'analyse que l'on peut donner du sens aux résultats. Un pourcentage ne veut rien dire en lui-même, c'est en le comparant, en le retraduisant qu'il devient significatif.

La limite de l'étude quantitative tient donc en partie dans la capacité d'analyse des résultats obtenus. Ces résultats sont toujours signifiants, mais on serait dans l'erreur de penser qu'ils sont une parfaite traduction quantitative de la question posée. Souvent, les personnes interrogées s'emparent du questionnaire pour faire passer des messages et répondent parfois à des questions qui ne sont pas posées directement.

Une étude quantitative apporte une vision plus large, une atmosphère générale sur le sujet. Elle se dessine à travers l'ensemble des réponses données par la population interrogée. (58)

B. Biais et limites de l'étude

Le principal biais dans cette étude est l'absence de groupe contrôle, ce qui permettrait de diminuer les erreurs et l'aveuglement.

Il existe un biais d'information qui pourrait être lié à une différence du mode de recueil des informations sur la maladie. En effet, le questionnaire devait être rempli par le patient lui-même avant ou après sa saignée, or certains patients ont souhaité l'aide du médecin investigateur qui leur a fourni quelques explications sur les items proposés et parfois (mais rarement) ont pu être amenés à les reformuler.

Il faut également prendre en considération l'existence possible d'un biais de mémorisation. En effet pour 25% des patients, le diagnostic remontait à 10 ans voire plus. Le souvenir des symptômes peut alors se trouver nettement différent du ressenti de l'époque.

On peut aussi évoquer un biais de prévarication lié à une omission volontaire des sujets voire une réponse erronée sur les items concernant leur vie intime. Dans le questionnaire une des questions portait sur la présence ou non d'une baisse de la libido. Parmi les patients qui ont répondu à cette question, presque la moitié (46%) n'était « pas du tout d'accord ».

La principale limite de l'étude tient du fait qu'il aurait fallu réaliser une deuxième étape au cours de laquelle les patients auraient répondu à nouveau au questionnaire après un certain intervalle de temps afin d'obtenir un coefficient de fidélité, c'est-à-dire un coefficient de corrélation entre les réponses obtenues à chacune des deux passations. C'est ce que l'on appelle un « TEST-RETEST ».

Les fluctuations aléatoires des performances d'une session de passation à l'autre peuvent être dues à des changements chez le patient (anxiété, fatigue..) ou à des conditions de recueil du questionnaire moins optimales (afflux de monde, patient pressé...).

En ce qui concerne l'origine géographique des patients, les résultats sont à prendre avec précaution. En effet un patient peut être né en Île-de-France et avoir des origines lointaines bretonnes qu'il peut ne pas avoir mentionné ou méconnaître et vice versa. La question dans le questionnaire était : « *De quelle région êtes-vous originaire ?* » et elle peut être interprétée de deux façons en faisant référence soit aux origines familiales, soit au lieu de naissance.

C. Comparaison aux données de la littérature sur la fréquence des symptômes

Nous avons comparé les résultats de notre étude avec ceux de quatre principaux travaux publiés :

- Une étude française de 2013 menée par B.Gasser et al, réalisée sur 374 patients hémochromatosiques C282Y portant sur les signes d'appel ayant conduit au diagnostic et non pas sur la symptomatologie présentée par la patient (8).
- Une étude française de 2010 menée par Brissot et al, réalisée sur 210 patients parmi lesquels 87% avaient des symptômes qu'ils associaient à la maladie « après coup » (59).
- Une étude anglaise de 1999 menée par McDonnell et al. sur 2851 patients hémochromatosiques (60).
- Une étude de 1999 menée par Y.Pawlotsky et al. sur 178 patients (61).

En ce qui concernait le mode de découverte, notre avons obtenu des résultats très similaires à l'étude de 1999 de McDonnell (60), où le diagnostic avait été posé fortuitement dans 45% des cas (45,1% dans DIAPRHEG II), sur signes cliniques dans 35% des cas (35,5% dans DIAPRHEG II) et sur enquête familiale dans 20% des cas (19,4% dans DIAPRHEG II).

Au cours de l'étude française de 2013 (8), le diagnostic avait été fait fortuitement dans seulement 26% des cas, sur signes d'appel dans 45% des cas et dans un contexte familial dans 29% des cas.

Dans l'étude DIAPRHEG II, 271 patients sur 311 étaient symptomatiques pour au moins un des items proposés, soit 87%.

Ce que l'on peut constater c'est que, parmi ces 87% de patients symptomatiques, seulement 35,5% ont été diagnostiqués sur signes d'appel, ce qui signifierait que parmi ceux qui ont été découverts fortuitement ou sur enquête familiale, certains patients présentaient très probablement des signes cliniques.

Ceci confirme bien que le diagnostic d'hémochromatose est malheureusement posé tardivement, probablement à cause d'une faible connaissance des signes d'appel précoces, d'où la non reconnaissance par les médecins généralistes, ce qui explique leur manque de sensibilisation face à cette pathologie.

Dans l'étude anglaise de 1999 (60), 58% des patients étaient symptomatiques et seulement 35% ont été diagnostiqués sur signes cliniques.

Le taux de ferritine retrouvé dans DIAPRHEG II au moment du diagnostic avait une moyenne de 1340 µg/L ce qui se rapproche de la ferritinémie qui était supérieure à 1000 µg/L dans 53% des cas au cours de l'étude française de 2013 (8).

Les patients étaient âgés de 17 à 83 ans au cours de DIAPRHEG II avec un âge moyen de 55,3 ans. Dans l'étude de 1999 menée par Y.Pawlotsky, les 178 patients étaient âgés de 18 à 74 ans avec un âge moyen de 50 ans.

En ce qui concernait la fréquence des symptômes exprimés :

- L'asthénie était présente dans 46% des cas dans l'étude anglaise de 1999 (60), et avait conduit au diagnostic dans 42% des cas dans l'étude française de 2013 (8). Dans notre étude, nous avons retrouvé 62% des patients symptomatiques qui exprimaient au moins un item en rapport avec de la fatigue, ce qui est plus proche de l'étude française de Brissot et al. de 2010 (59), au cours de laquelle ils avaient retrouvé 60% des patients symptomatiques qui avaient mentionné de la fatigue.
- 62% des patients signalaient au moins un item en rapport avec des douleurs articulaires ou des articulations gonflées dans DIAPRHEG II, ce qui se rapprochait de l'étude de 1999 menée par Y.Pawlotsky et al. qui avait observé des manifestations articulaires dans 64% des cas (61), et de l'étude anglaise de 1999 (60) au cours de laquelle le médecin avait porté le diagnostic d'arthropathie dans 65 % des cas parmi les 58 % patients symptomatiques.

En ce qui concerne les arthralgies leur prévalence varie de 28 % à 81 % selon les séries. Les petites articulations distales sont particulièrement concernées et, notamment, les métacarpo-phalangiennes et les inter-phalangiennes proximales des deuxièmes et troisièmes doigts. D'autres articulations peuvent être touchées dont les poignets, les chevilles et, plus rarement, les hanches, les genoux et les épaules. Les symptômes consistent en des arthralgies de rythme plutôt inflammatoire, évoluant par poussées. (6)

Au cours de DIAPRHEG II l'horaire inflammatoire des arthralgies prédominait également (69,2%).

- La baisse de la libido était constatée chez seulement 3% des patients dans l'étude française de 2013 (8), contre 30% dans l'étude française de 2010 (59), et 26% dans l'étude anglaise de 1999 (60) ; les pourcentages de ces deux dernières études se rapprochent des résultats obtenus au cours de DIAPRHEG II (22%).
- La mélanodermie était observée dans 25,7% des cas dans l'étude anglaise de 1999 (60), ce qui est proche de ce que nous avons constaté au cours de DIAPRHEG II (30%).
- Les douleurs abdominales étaient retrouvées dans 20% des cas au cours de l'étude anglaise de 1999 (60), ce qui est aussi proche de la fréquence observée au cours de DIAPRHEG II (15%).
- Le syndrome dépressif était moins présent au cours de DIAPRHEG II (10%), que lors de l'étude anglaise de 1999 (20,8%) (60).
- Les douleurs thoraciques ont été signalées chez 6% des patients symptomatiques au cours de DIAPRHEG II. Dans l'étude française de 2013 (8), une atteinte cardiaque avait été retrouvée dans 3% des cas.

Les fréquences des signes cliniques initiaux apparaissent relativement cohérentes avec celles retrouvées dans la littérature et notamment celles citées précédemment.

Nous pouvons en conclure que l'échantillon est plutôt représentatif des données publiées.

D. Comparaison aux résultats DIAPRHEG I

Dans l'étude DIAPRHEG I, sur les 26 patients interrogés au cours d'entretiens semi-dirigés :

- 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%).

Ces chiffres sont nettement plus importants que ceux retrouvés dans DIPARHEG II et ceci est certainement dû à la petite taille de l'échantillon. De plus, l'objectif principal de cette première étude était de repérer les signes précoces de l'hémochromatose au travers des ressentis des patients, et non pas d'étayer leurs fréquences.

Dans cette étude DIAPRHEG I, trois grands groupes de symptômes corrélés sont apparus :

- asthénie et douleurs articulaires,
- syndrome dépressif, trouble de la mémoire, difficulté de concentration et douleur thoracique,
- diminution de la libido et troubles des phanères (avec perte de cheveux, ongles abîmés, mélanodermie et sècheresse cutanéomuqueuse.).

Dans notre étude, nous n'avons finalement pas retrouvé ces trois groupes de symptômes, mais plutôt six grandes dimensions sémiologiques.

L'étude DIAPRHEG I s'était plus précisément focalisée sur la fatigue pour en dégager des 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 était 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 était très varié.

Dans notre étude en ce qui concerne l'asthénie, nous nous sommes aperçus après notre analyse en matrice de corrélations qu'il n'existait finalement pas de micro-sémiologie fine de la fatigue. Les caractéristiques retrouvées étaient comparables à celles de DIAPRHEG I, avec un horaire également très varié.

Lorsque les patients répondaient affirmativement à un des items, ils répondaient quasi affirmativement aux autres items et à l'inverse les patients n'étant pas en accord avec nos items (donc qui ne ressentaient pas de fatigue) répondaient souvent affirmativement à l'item « *J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique* », puis

répondaient négativement aux autres items. C'est la raison pour laquelle cet item a été soustrait de notre analyse statistique (il représentait une fatigue peu intense et « banale »).

Au total, DIAPRHEG II ne nous a pas permis d'identifier d'isoler des spécificités propres à l'asthénie de l'hémochromatosique.

E. L'existence de six dimensions sémiologiques

Lors de notre classification en catégories naturelles *a priori*, nous avons très vite remarqué trois grands groupes de symptômes : l'asthénie, les douleurs articulaires et ce que nous avons appelé « les autres signes cliniques » regroupant au moins un signe parmi les troubles digestifs, les signes cutané-phanériens, la baisse de la libido, les douleurs thoraciques, les troubles de la mémoire et la dépression.

La richesse sémiologique s'est finalement retrouvée dans ce groupe « d'autres signes cliniques » et non pas dans le groupe fatigue comme nous l'avions pensé au début de l'étude. La micro-sémiologie de l'hémochromatose génétique est donc plus subtile reposant sur divers organes.

Après l'ensemble de nos analyses les six dimensions sémiologiques étaient :

- Une dimension « fatigue »
- Une dimension « articulaire »
- Une dimension « fragilité des phanères »
- Une dimension « impact cognitif, sexuel et fonctionnel »
- Une dimension « mélanodermie et douleurs thoraciques »
- Une dimension « digestif »

Lors de notre étude, le patient symptomatique au début de sa maladie exprimait le plus souvent des signes directs ou indirects de fatigue et/ou des douleurs articulaires, associées à d'autres signes cliniques dont les plus fréquents étaient la mélanodermie et les troubles des phanères. Les symptômes étaient rarement isolés.

Ce que nous pouvons en déduire c'est que lorsqu'un médecin généraliste reçoit en consultation un patient asthénique chronique (avec des signes directs ou indirects), il lui est nécessaire de rechercher d'autres signes cliniques associés dont :

- des douleurs articulaires, principalement aux doigts, poignets et genoux et de caractériser l'horaire et le type de ces douleurs,

- une mélanodermie et/ou des douleurs thoraciques,
- des troubles des phanères,
- des douleurs abdominales et/ou des troubles du transit avec principalement des diarrhées.

F. L'intérêt d'un diagnostic précoce

Il est fondamental d'établir un diagnostic précoce de l'hémochromatose, ce qui permettrait de détecter des formes peu exprimées, correspondant à des surcharges en fer modérées, sans lésions tissulaires irréversibles. (9)

Un traitement instauré rapidement permettrait alors une espérance de vie normale et une amélioration des symptômes, donc de la qualité de vie des patients.

Nombreux ont été les patients lors de notre étude qui ont mentionnés en commentaire libre que depuis les saignées leurs symptômes s'étaient nettement améliorés.

Dans l'étude anglaise de 1999 menée par McDonnell et al. (60), 86% des patients ont rapporté une amélioration des symptômes en partie voire en totalité après traitement :

- la fatigue était améliorée chez 54% 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 était amélioré chez 40% des patients et
- les signes digestifs chez 22% des patients.

Pour les arthralgies, seulement 9% des patients ont présenté une amélioration, tandis que dans 34% des cas elles s'étaient aggravées.

L'hémochromatose répond aux critères qui sont habituellement retenus pour justifier un dépistage systématique : forte prévalence de l'anomalie génétique, longue phase pré-symptomatique, gravité potentielle, disposition d'outils diagnostiques non vulnérants et performants, existence d'un traitement efficace et rapport coût bénéfice avantageux des stratégies de dépistage phénotypique jusqu'à présent testées. Mais à ce jour, aucun pays n'a toutefois mis en œuvre un tel dépistage, les réticences tenant aux aspects économiques et également à la crainte d'un impact psychosocial négatif (risque de

discrimination génétique avec usage que pourraient en faire les compagnies d'assurance ou les employeurs par exemple) à la faible pénétrance de la maladie et à la difficulté de choisir entre les stratégies phénotypique et génotypique. (35,38)

Les recommandations actuelles sont :

- De diffuser auprès des médecins une large information sur les signes précoces de la maladie.
- D'effectuer à la moindre suspicion un dosage du CST.
- De mener à bien l'enquête familiale de tout probant (38).

Mais ce que nous avons constaté au cours de cette étude c'est qu'il était en réalité difficile de suspecter le diagnostic d'hémochromatose en raison de signes d'appel précoces trop communs.

Et le médecin généraliste face à une asthénie, qui est un des motifs de consultation le plus fréquent en médecine générale, peut éventuellement penser à poser la question de douleurs articulaires mais rarement demander la présence de troubles des phanères, de mélanodermie, de troubles digestifs ou encore de troubles cognitifs.

Les études DIAPRHEG I et DIAPRHEG II ont été mises en place dans le but d'aider le médecin généraliste à orienter son diagnostic d'hémochromatose mais ces deux études ont confirmé soit la fréquence du caractère parfois asymptomatique de cette affection, soit l'existence de signes plutôt aspécifiques fortement associés entre eux.

Les différentes solutions pour améliorer le diagnostic précoce pourraient être :

- De réaliser un dosage systématique de la ferritine et du CST entre 20 et 30 ans, et savoir le répéter tous les 3 à 5 ans au cours de bilan généraux.
- De sensibiliser les médecins généralistes au cours de campagnes d'informations en reprenant les six dimensions sémiologiques et leurs associations et en s'aidant d'arbres décisionnels qui sont actuellement en cours de réalisation et de futures diffusions (Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose-FFAMH, réseaux hémochromatoses régionaux,...).
- De continuer notre démarche en essayant de caractériser l'asthénie.

G. Ouvertures et perspectives

La fatigue existe au cours de l'hémochromatose mais nous n'avons pas réussi à la caractériser. Ne serait-il pas utile pour cela de réaliser une étude comparative seulement ciblée sur l'asthénie ?

Une des principales critiques à retenir au cours de DIAPRHEG II concerne la formulation du questionnaire. Afin de découvrir une micro-sémiologie fine de la fatigue au cours de l'hémochromatose il aurait été davantage pertinent de poser des questions en utilisant des éléments sémiologiques descriptifs neutres, courts et précis de la fatigue, et en évitant de reprendre les phrases issues de patients, comme par exemple en ce qui concerne le rythme nycthéméral : « Etes-vous davantage fatigué le matin ? », « Etes-vous davantage fatigué le soir ? », « Avez-vous plutôt une fatigue constante tout au long de la journée ? »

Il faudrait pour cela réaliser dans un premier temps une étude sur la simple validation du questionnaire, car il sera utilisé comme instrument de mesure et sa qualité doit être connue et vérifiée avant le début de l'étude.

Puis dans un deuxième temps, après validation de ce questionnaire, une autre étude serait réalisée où le même questionnaire serait distribué à une population de patients hémochromatosiques et serait comparée à trois autres populations de patients présentant une pathologie connue pour engendrer une asthénie importante comme par exemple : une population de patients avec une hépatite, une population de patients avec une pathologie thyroïdienne et une population de patients avec une néoplasie. Ces pathologies ont été choisies soigneusement car elles sont connues pour provoquer une fatigue.

Le but serait donc de mettre en évidence des modalités différentes de l'asthénie entre ces différentes populations.

L'établissement d'un score clinique diagnostique pourrait également être une idée intéressante afin d'améliorer le diagnostic précoce.

Un score clinique a pour but d'évaluer les probabilités diagnostiques ou pronostiques. Il est développé à partir d'une combinaison de données cliniques récoltées auprès de patients. Malheureusement nous ne pouvons nous servir du score clinique obtenu lors de DIAPRHEG II car il s'agit d'un score construit sur une population de malades, et un score sert habituellement à distinguer les malades des non malades.

Cela nécessiterait alors de réaliser une première analyse afin d'élaborer un score issu d'une étude multicentrique multivariée. La population permettant l'élaboration de ce score devra être le plus proche possible de la population générale afin que ce score soit utilisé avec le plus de précision au sein même de cette population. Les variables prédictives devront être clairement identifiées, standardisées et reproductibles afin d'éviter tout jugement subjectif.

Puis pour chaque variable un coefficient de régression logistique sera calculé. La régression logistique est une analyse statistique qui permet de donner un poids significatif à une variable pour déterminer la présence ou l'absence d'une maladie donnée (ici la présence de l'hémochromatose génétique). Elle reflète donc la force de l'association entre une variable et un état de santé.

Enfin il serait nécessaire d'effectuer une validation interne de ce score en répétant la première étape plusieurs fois afin de connaître la stabilité du modèle en mesurant les écarts éventuels entre les différents échantillons, puis de réaliser une validation externe et enfin une analyse d'impact avant qu'il soit implémenté le cas échéant dans la pratique. Aucun score ne donne une sécurité à 100% mais lorsqu'ils sont utilisés comme compléments intelligents dans une consultation restant centrée sur le patient, ils permettent de mieux comprendre et de mener une démarche clinique rigoureuse et deviennent alors une aide dans la pratique du médecin de famille (57, 62).

CONCLUSION

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France. Bien que les signes cliniques apparaissent le plus souvent vers la troisième décennie, le diagnostic est en général fait tardivement avec un délai moyen de 10 ans entre le premier symptôme et le diagnostic.

Le médecin généraliste joue un rôle important dans le diagnostic précoce. C'est en détectant des formes peu exprimées qu'un traitement peut être débuté tôt et éviter ainsi la survenue de complications, améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients. Mais la principale difficulté réside dans le fait que les signes d'appel précoces sont non spécifiques et très variés.

Notre étude avait pour but de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques.

Nous avons réalisé une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique qui s'est déroulée entre janvier et septembre 2015. Trois cent onze patients hémochromatosiques homozygotes C282Y ont été inclus, issus de quatre centres de saignées d'Ile-De-France. Un auto-questionnaire leur a été remis qui reprenait des affirmations formulées par des patients lors de l'étude DIAPRHEG I.

Sur les 311 patients inclus, 271 patients étaient symptomatiques pour au moins un des items proposés et 40 patients étaient totalement asymptomatiques.

Sur notre population de 271 patients symptomatiques, nous avons isolé après réalisation de matrices de corrélations six grandes dimensions sémiologiques. La première dimension était en lien avec l'asthénie : 62% des patients étaient concernés. La deuxième dimension réunissait douleurs articulaires et articulations gonflées : 62% des patients signalaient au moins un des deux items. La troisième dimension concernait la fragilité des phanères (ongles fragiles et/ou peau sèche et/ou perte de cheveux) : la moitié de nos patients signalaient au moins un de ces items. La quatrième dimension sémiologique regroupait des symptômes que nous avons qualifiés de signes indirects de l'asthénie ; ils étaient en rapport avec un impact cognitif, sexuel et fonctionnel : 24% signalaient des difficultés de concentration, 22% une baisse de la libido, 19% une perte de mémoire et 10% une « baisse de moral ».

La cinquième dimension associait la mélanodermie qui était retrouvée chez 30% des patients et les douleurs thoraciques qui étaient retrouvées chez 6% des patients.

La dernière dimension reliait les troubles digestifs autre que la constipation, et intéressait 22% de nos patients symptomatiques.

En réalisant un score clinique qui correspondait au nombre de dimensions sémiologiques présentes, nous avons observé que dans 79% des cas le score était supérieur ou égal à 2, et que dans la moitié des cas, le score était supérieur ou égal à 3, confirmant la rareté de symptômes isolés. Lorsque les patients présentaient des signes directs ou indirects d'asthénie et/ou des signes articulaires, il existait pratiquement toujours des points d'appel cutanéophanériens ou digestifs associés.

L'analyse sémiologique fine de la fatigue n'a pas permis d'isoler d'autres spécificités que celles retrouvées lors de l'étude DIAPRHEG I. Lors de notre étude l'asthénie était intense, permanente avec un sommeil non récupérateur et un impact sur la vie quotidienne. L'horaire était varié.

Cette recherche sémiologique fine sur l'hémochromatose a permis de mettre en avant six grandes catégories de symptômes qui permettront au médecin généraliste, face à une fatigue chronique ou à des arthralgies de rechercher des signes associés afin de hiérarchiser sa conduite diagnostique.

Compte tenu de la difficulté de poser un diagnostic précoce, ne serait-il pas utile de proposer au médecin généraliste de réaliser à partir de 30 ans un dosage de la ferritine et du CST systématique au cours de bilans généraux tous les 3 à 5 ans ?

Enfin, une étude comparative ciblée sur l'asthénie dans plusieurs pathologies connues pour la prédominance de ce symptôme, serait utile pour tenter de mettre en évidence des traits sémiologiques propres à l'hémochromatose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yaouanq J, Feingold J, Lacombe, D. Hémochromatose. Les cahiers du diagnostic génétique. 2001; déc. : 1-6.
2. Michel H, Lapierre C, Seifer D, Oriol H, Vergnes J-P, Vallin J, et al. Une surcharge en fer méconnue responsable d'une maladie grave : l'hémochromatose génétique (HG) (à propos de 7647 patients) – (1989–2011). La Revue de Médecine Interne. Juin 2012;33:S46.
3. Brissot P. Surcharges en fer : mieux comprises, mieux prises en charge. Revue du Praticien. Décembre 2015;65(10):1305–11.
4. HAS. Evaluation clinique et économique du dépistage de l'Hémochromatose HFE1. 2004.
5. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Ropert M, Loréal O. Le traitement de l'hémochromatose et de ses complications. Soins. Juin 2007;52(716):40–2.
6. Chalès G, Guggenbuhl P. Quand et comment dépister une hémochromatose génétique ? Revue du Rhumatisme. Juillet 2003;70(7):573–81.
7. Erbstein J-J, Erbstein-Combe L, Friant M-L, Korwin J-D de. Faible rendement du dépistage de l'hémochromatose HFE par la recherche systématique d'une surcharge en fer en médecine générale. La Revue de Médecine Interne. 29 déc 2006;27(S3):363
8. Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau EA, Buffet C, Brissot P. Hémochromatose héréditaire : circonstances de découverte et délais diagnostiques. La Revue de Médecine Interne. Mars 2014;35(3):160–5.
9. Moirand R, Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose : manifestations cliniques, enquête génétique et traitement. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1999;7(81953):1–4.
10. Condet M. Etude DIAPRHEG 1. Thèse d'exercice de médecine générale. Paris : Université Paris VII Denis Diderot, 2014. 123 f.

11. Ruivard M. Surcharges en fer d'origine génétique et hépatosidérose dysmétabolique. *La Revue de Médecine Interne*. Janvier 2009;30(1):35-42.
12. Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, David V, et al. Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE de type 1. *Presse Médicale*. Septembre 2007;36(9):1271-7.
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-analyse et Biologie Spécialisée*. Juin 2006;21(3):128-37.
14. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*. 8 janv 2001;154(3):193-206.
15. Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC, Caudill SP, McQuillan GM, Bowman BA, et al. Prevalence of C282Y and H63D Mutations in the Hemochromatosis (HFE) Gene in the United States. *JAMA*. 2 mai 2001;285(17):2216-22.
16. Martinez PA. L'hémochromatose, un problème de santé publique. *Soins*. 18 février 2008;52(716):34-35.
17. Deugnier Y, David V. Génétique et épidémiologie des hémochromatoses génétiques. *Médecine Thérapeutique*. 19 juin 2001;7(5):346-9.
18. Galland F. Syndrome endocrinien de l'hémochromatose héréditaire. *Endocrinologie-Nutrition* 27 mai 2014;11(3):1-10.
19. Brissot P, Ropert M, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Jouanolle A-M, Loréal O. Les hémochromatoses. *Revue Francophone des Laboratoires*. 3 mai 2012;42(442):49-54.
20. Corberand J, Aguilar Martinez P, Vinel J-P, Dine G, Michel H. L'hémochromatose génétique, le point de vue du clinicien. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*. 2012;70(4):397-403.
21. Troadec M-B, Loréal O, Brissot P. Métabolisme du fer. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. Janvier 2006;3(3):1-10.

22. Beaumont C, Girot R. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. EMC - Hématologie. Janvier 2010;5(2):1-16.
23. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. La Revue de Médecine Interne. Janvier 2013;34(1):17-25.
24. Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel H-D, Bents K, Veltkamp C, et al. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. Blood. 1 juillet 2003;102(1):371-6.
25. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. The Lancet. 22 févr 2003;361(9358):669-73.
26. Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Lorho R, Ropert M, Lescoat G, et al. Hémochromatose HFE : approche pathogénique et diagnostique. Transfusion Clinique et Biologique. Juin 2005;12(2):77-82.
27. Moirand R. Hémochromatose. Gastroentérologie clinique et Biologique. Juillet 2000;24(5):68.
28. Sonnet E, Kerlan V. Syndrome endocrinien de l'hémochromatose idiopathique. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2006:1-5.
29. Kerlan V. Les manifestations endocriniennes et métaboliques des hémochromatoses. Annales d'Endocrinologie. Février 2008;67(6):643-645.
30. D. Y-M. Hémochromatose et risque de cancer hépatique. Option/Bio. Avril 2014;25(506):11.
31. Kerlan V. Diabète et hémochromatose. Médecine des maladies Métaboliques. Décembre 2008;2(6):601-605.
32. HAS. ALD. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. 2005.
33. HAS. ALD. Actes et prestations. Hémochromatose liée au gène HFE. 2012.

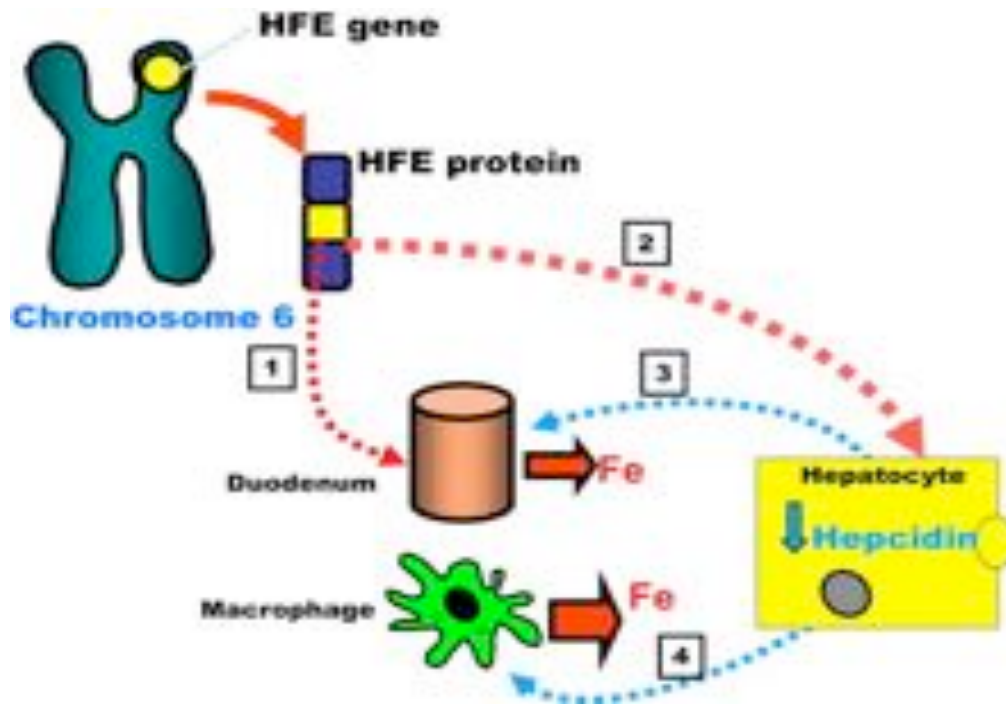
34. J.Sarfati. Hémochromatose, de la génétique à la clinique. Annales d'Endocrinologie. Février 2008;69(1):88-90.
35. Colardelle P. L'enquête génétique et l'accompagnement du patient. Soins. Juin 2007;52(716):38-39.
36. Jouanolle A-M, Gérolami V, Ged C, Grandchamp B, Le Gac G, Pissard S, et al. Molecular diagnosis of HFE mutations in routine laboratories. Results of a survey from reference laboratories in France. Annales de Biologie Clinique. 2012;70(3):305-13.
37. Fédération Française des Associations des Malades de l'Hémochromatose. Le diagnostic de l'Hémochromatose. Disponible sur internet : <http://www.hemochromatose.org/hemochromatose/le-diagnostic-de-lhemochromatose/>.
38. Deugnier Y, Lainé F, Lan CL, Bardou-Jacquet E, Jouanolle A-M, Brissot P. Hémochromatoses et autres surcharges hépatiques en fer. EMC - Hépatologie 2011;1-12.
39. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. The Lancet. January 2004;363(9406):357-62.
40. Brissot P, Latournerie M, Bardou-Jacquet E, Loréal O, Jouanolle A-M, Deugnier Y. Surcharges génétiques en fer. EMC - Traité Médecine AKOS. Janvier 2011;6(2):1-8.
41. Brissot P, De Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. La Presse Médicale. Septembre 2007;36(9):1295-300.
42. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Lainé F, Gandon Y, Jouanolle A-M. Diagnostic d'une surcharge hépatique en fer. La Revue de Médecine Interne. Juin 2012;33:S10-4.
43. Loréal O, Lan CL, Troadec M-B, Guyader D, Brissot P. Actualités sur l'hémochromatose. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Mai 2004 ;28(5):92-102.

44. Deugnier Y, Loréal O, Carré F, Duvallet A, Zoulim F, Vinel J-P, Paris J-C, Blaison D, Moirand R, Turlin B, Gandon Y, David V, Mégret A, Guinot M. Increased body iron stores in elite road cyclists: Medicine & Science in Sports & Exercise. LWW. 2002;34(5):876-80.
45. Deybach J-C. Porphyrie cutanée tardive. Orphanet. Février 2009. Disponible sur internet : <http://www.orpha.net>.
46. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M, Island ML, Loréal O, et al. Surcharges héréditaires en fer. Pathologie Biologie. Octobre 2010;58(5):316-23.
47. Durupt S, Durieu I, Nové-Josserand R, Bencharif L, Rousset H, Durand DV. L'hémochromatose génétique. La revue de Médecine Interne. Novembre 2000;21(11):961-71.
48. Miyajima H. Acéruléoplasminémie. Orphanet. Mars 2010. Disponible sur internet: <http://www.orpha.net>.
49. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. Hepatology. 1 janvier 2004;39(1):21-9.
50. Brissot P. Hémochromatose de type 2. Orphanet. Mars 2010. Disponible sur internet : <http://www.orpha.net>.
51. Brissot P. Les hémochromatoses. Nouvelle compréhension, nouveaux traitements. Gastroentérologie Clinique et Biologie. Août 2009;33(8-9):859-67.
52. Brissot P. Hémochromatose de type 3. Orphanet. Mars 2010. Disponible sur internet : <http://www.orpha.net>.
53. Brissot P. Hémochromatose de type 4. Orphanet. Mars 2010. Disponible sur internet : <http://www.orpha.net>.
54. Ropert-Bouchet M, Fajardy I, Michel H. Hémochromatose génétique HFE : aspects réglementaires et économiques du diagnostic et de la prise en charge. Annales de Biologie Clinique (Paris). 1 juillet 2012;70(4):405-11.
55. Buffet C. L'hémochromatose à l'heure de la génétique. La Presse Médicale. Septembre 2007;36(9):1269-70.

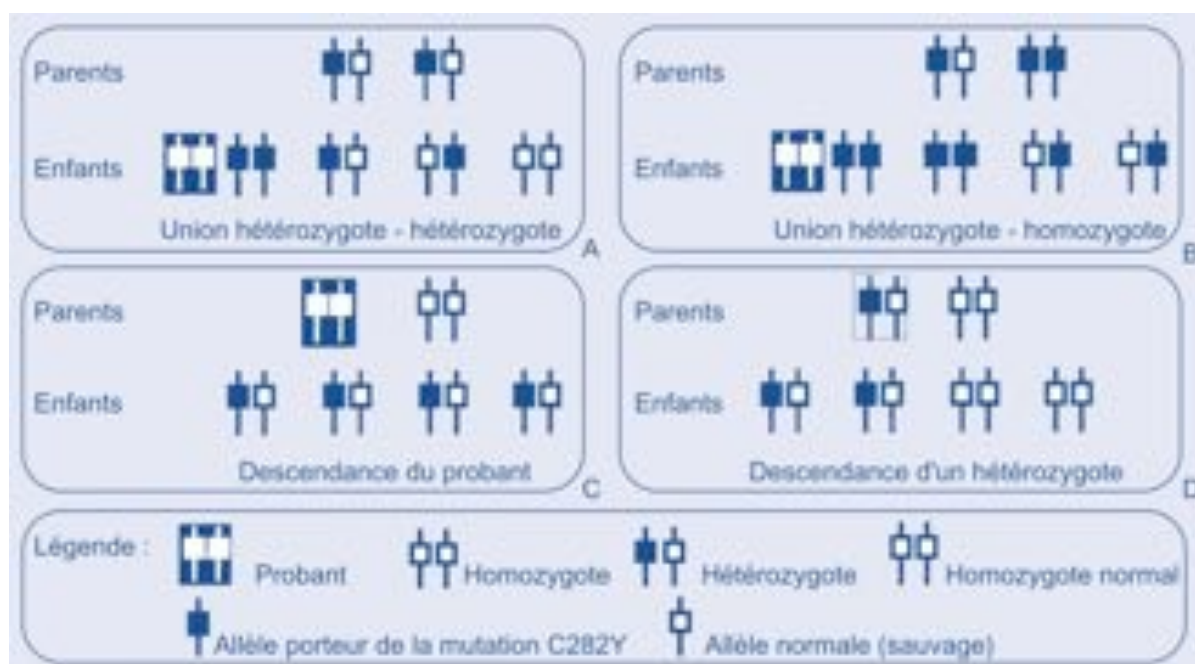
56. Brissot P, Bismuth M, Peynaud-Debayle E, De Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose HFE : Surcharges en fer. *Revue du Praticien*. 2006;56(19):2123-9.
57. R Core Team. R: The R Project for Statistical Computing. A language and environment for statistical computing. 2014. Disponible sur internet : <https://www.r-project.org/>.
58. Wahnich S. Enquêtes quantitatives et qualitatives, observation ethnographique. 2006. Disponible sur internet : <http://bbf.enssib.fr/consulter/bbf-2006-06-0008-002>.
59. Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion (Paris)*. 2011 Jun;51(6):1331-8.
60. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: *American Journal of Medicine*. 1 juin 1999;106(6):619-24.
61. Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moirand R, Guggenbuhl P, Jouanolle A-M, Catheline M, et al. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis and Rheumatism*. April 1999;42(4):799-806.
62. Roger C. Indices de gravité et scores pronostiques en réanimation. *Le congrès Médecins. Les essentiels*. SFAR; 2012.

ANNEXES

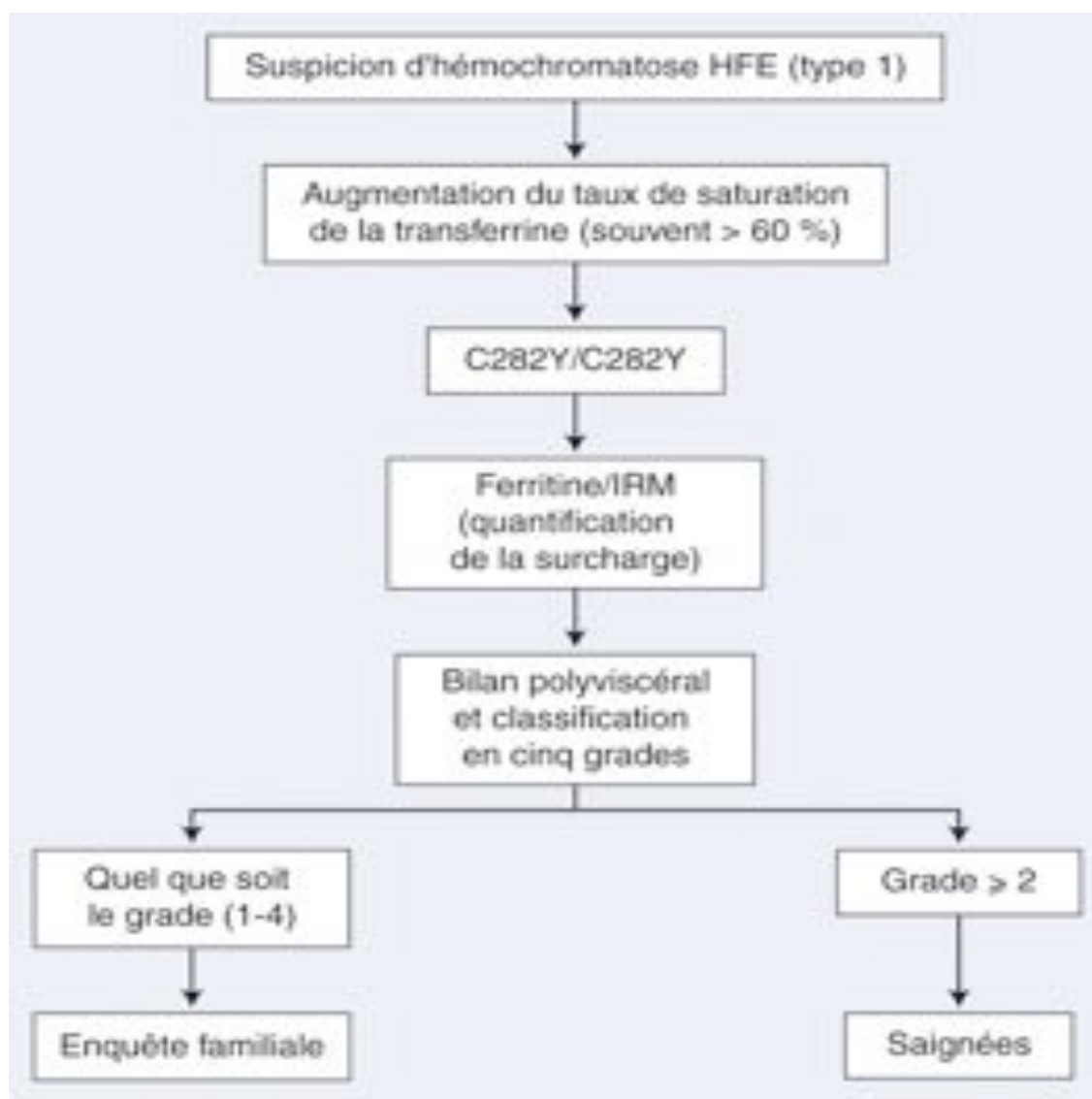
Annexe 1 : Métabolisme du fer et physiopathologie de l'hémochromatose génétique (26)



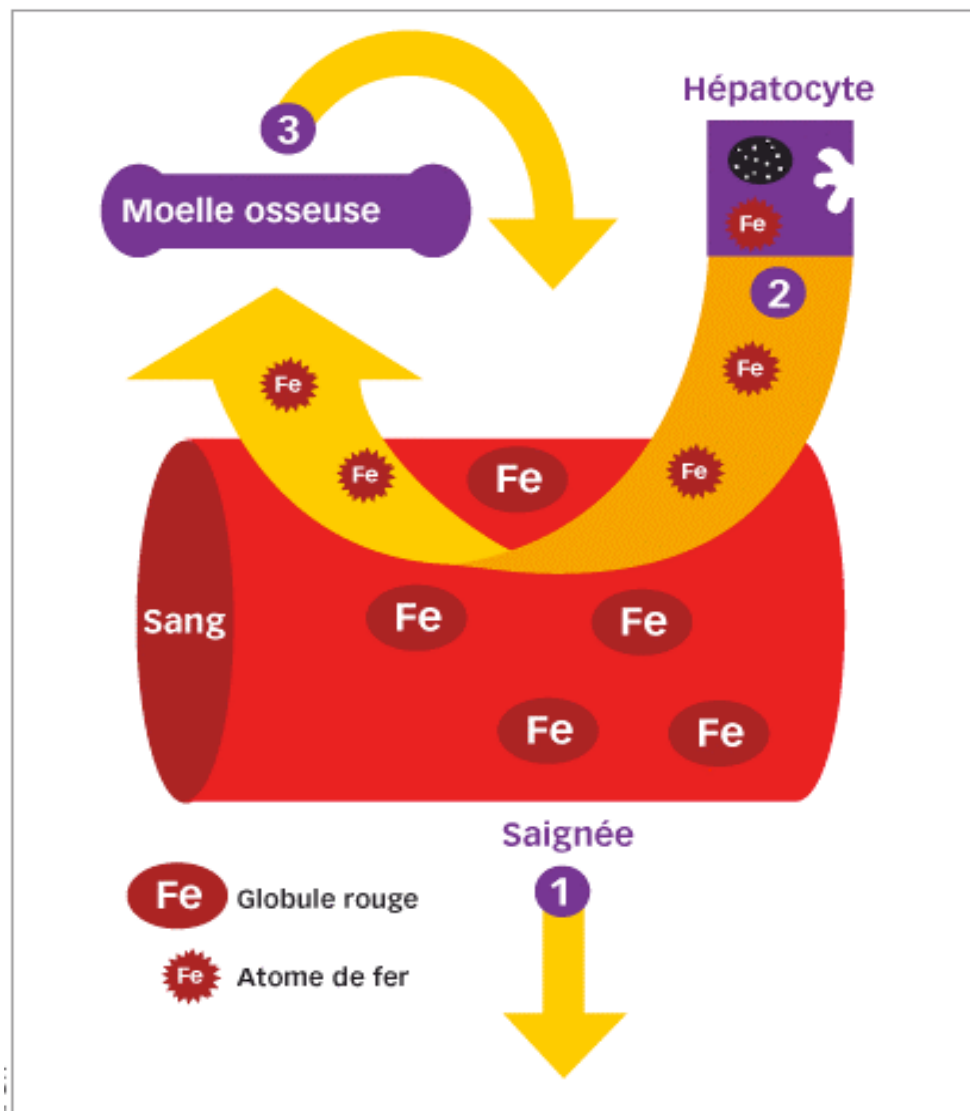
Annexe 2 : Les différentes possibilités de transmission de l'hémochromatose familiale (27)



Annexe 3 : Stratégie de prise en charge d'un patient atteint d'hémochromatose de type 1 (40)



Annexe 4 : Principe des saignées (5)



La soustraction de globules rouges (1) conduit l'organisme à "puiser" dans ses réserves de fer, en particulier au niveau du foie (hépatocytes) (2), pour permettre la production par la moelle osseuse de nouvelles hématies (3).

Annexe 5 : Eléments standard de prise en charge de l'hémochromatose HFE (32)

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))	■ Pas de symptôme ■ CS-Tf < 45 % ■ Ferritinémie normale	■ Pas de symptôme ■ CS-Tf > 45 % ■ Ferritinémie normale	■ Pas de symptôme ■ CS-Tf > 45 % ■ Hyperferritinémie	■ Expression clinique ■ CS-Tf > 45 % ■ Hyperferritinémie
Bilan initial	Pas d'examens complémentaires		Rechercher une atteinte : ■ pancréatique (glycémie à jeun) ■ hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolysé) ■ 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 Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan	
Traitement	Pas de traitement		Traitement déplétif par saignée (jusqu'à 7 mL/kg sans dépasser 550 mL) ■ 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	Tous les 3 ans ■ interrogatoire ■ examen clinique ■ ferritinémie & CS-Tf	Chaque année ■ interrogatoire ■ examen clinique ■ ferritinémie & CS-Tf	À chaque saignée ■ interrogatoire et évaluation clinique ■ suspendre saignées si hémoglobine < 11 g/dL En induction : en début de traitement, contrôler mensuellement la ferritinémie jusqu'à atteinte du seuil de 300 $\mu\text{g/L}$ 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 En entretien : ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôler l'hémoglobine dans les 8 jours précédant la saignée	

CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine.

Annexe 6 : Questionnaire distribué aux patients



Questionnaire Etude DIAPRHEG II

Votre âge : _____

Votre sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Votre profession : _____

Date de découverte du diagnostic : _____

Connaissez-vous votre taux de ferritine au moment du diagnostic de l'hémochromatose ? : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, quel était-il ? _____

Si non, information recueillie dans le dossier médical : _____

Connaissez-vous votre taux de Coefficient de Saturation de la Transferrine lors du diagnostic ? : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, quel était-il ? _____

Si non, information recueillie dans le dossier médical : _____

Votre hémochromatose a été découverte : ☐ Par hasard ☐ Sur signes cliniques ☐ Sur enquête familiale

Votre traitement est en : ☐ Phase d'attaque ☐ Phase d'entretien

De quelle région êtes-vous originaire ? _____

Etiez-vous atteint(e) d'une ou de plusieurs des maladies suivantes avant ou au moment du diagnostic ?

Cocher l'item ou les items correspondants :

☐ Maladies thyroïdiennes ☐ Hépatite B ou C ☐ Dépendance à l'alcool ☐ Cancer

Avez-vous ou aviez-vous d'autres problèmes de santé ? _____

Pour chacune des affirmations suivantes (issues d'entretiens avec des patients), merci de cocher la case qui décrit le mieux ce que vous ressentiez juste avant ou au moment où l'on a fait votre diagnostic d'Hémochromatose :

VOTRE FATIGUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Votre entourage vous a-t-il déjà fait remarquer que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) ?

☐ Oui ☐ Non

« J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique »

☐
Pas du tout
d'accord

☐
Plutôt pas
d'accord

☐
Ni d'accord
ni pas d'accord

☐
Plutôt
d'accord

☐
Tout à fait
d'accord

« J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e) »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'avais des coups de barre terrible, c'était alors une lutte de tous les instants »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« En journée, je pouvais m'endormir en 5 minutes »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Le soir je m'écroulais »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« L'après-midi j'étais KO »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas leur dire que je ne pouvais pas conduire »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

VOS DOULEURS ARTICULAIRES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Avez-vous eu des douleurs dans les articulations ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, précisez la ou les régions :

☐ Doigts ☐ Poignets ☐ Coudes ☐ Epaules
☐ Bassin ☐ Hanches ☐ Genoux ☐ Chevilles

Avez-vous eu une articulation gonflée ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, précisez la ou les régions :

☐ Doigts ☐ Poignets ☐ Coudes ☐ Genoux ☐ Chevilles

Quand aviez-vous mal ? ☐ Au repos ☐ Lors des mouvements

La douleur vous réveillait-elle le matin ? ☐ Oui ☐ Non

Comment aviez-vous mal ? ☐ Brûlures ☐ Piqûres ☐ Engourdissement ☐ Autres : _____

VOS SIGNES DIGESTIFS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

« J'avais souvent mal au ventre »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'étais constipé(e) »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'avais de la diarrhée »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

VOS SIGNES CUTANES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

« J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'avais toujours des coups de soleil »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Je perdais beaucoup de cheveux, je les perdais à poignée »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Mes ongles se dédoublaient, se cassaient, se fendaient »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

VOTRE LIBIDO AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

« Je manquais d'envie sexuelle »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

AUTRES SIGNES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

« J'avais des douleurs dans la poitrine »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'avais des pertes de mémoire »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'étais désespéré(e), je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral »

☐	☐	☐	☐	☐
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

Avez-vous des commentaires à ajouter ?

Annexe 7 : Lettre d'information remise aux patients



DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique

LETTRE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

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

Le diagnostic est souvent posé tardivement au moment des complications et celles-ci peuvent être potentiellement graves. Pour éviter ce retard nous souhaiterions identifier les signes qui permettraient d'attirer l'attention du médecin généraliste. Nous conduisons donc une étude dont le but est de décrire les signes cliniques de l'hémochromatose au stade débutant.

Une première étude réalisée en 2013 a permis de mettre en évidence un certain nombre de signes débutants de la maladie avec des caractéristiques assez précises. Pour compléter ces données nous avons établi un questionnaire que nous souhaiterions vous faire remplir.

Le questionnaire vous sera remis lors de votre saignée par le médecin responsable du centre qui vous expliquera comment le remplir.

Les données personnelles de santé sont codées sans mention des noms et prénoms pour assurer la confidentialité dans le cadre de la loi informatique et liberté (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée). Votre droit d'accès, de rectification ou de retrait peut s'exercer à tout moment auprès des responsables de l'étude.

Votre participation est volontaire et tout refus sera sans conséquence sur la prise en charge.

A l'issue de la recherche vous pourrez être informé(e) des résultats globaux sur simple demande auprès du : Pr Jean Pierre Aubert, Université Paris Diderot, EA REMES, Département de médecine générale, 16 rue Henri Huchard - BP 416 75870 PARIS Cedex 18.

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

Interne de médecine générale, Université Paris VII Denis Diderot

Jennifer Zambon

Directeurs de thèse, membres du Département de Médecine Générale de l'Université Paris VII Denis Diderot :

Pr Jean-Pierre Aubert

Dr Laurence Baumann-Coblentz

Dr Hervé Picard

Groupe de pilotage :

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

Dr Françoise Lecompte (médecin généraliste)

Services hospitaliers participants :

Dr Caroline Jacquart De Kerguenec, responsable de l'unité de prise en charge des surcharges en fer, service d'hépatologie, Hôpital Beaujon 92110 Clichy

Dr Simone Massonnet-Castel, responsable de l'unité de saignées thérapeutiques, HEGP 75015 Paris

Dr Laurence Raoult, responsable du centre de santé de l'EFS Ile de France, Site du Chesnay 78150

Dr Dalila Larbaa, responsable du centre de santé de l'EFS Ile de France, Site de Pontoise 95300

Annexe 8 : Formulaire de consentement



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR UNE PERSONNE ADULTE PARTICIPANT A UNE ETUDE DESCRIPTIVE

Le Dr (Nom, Prénom) _____, médecin investigateur, m'a proposé de participer à l'étude intitulée :

DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique

- Après avoir reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de cette étude, ses contraintes et ses risques éventuels, ainsi que ce qui me sera demandé de faire dans le cadre de ma participation,
- après avoir pu poser les questions que je souhaitais à propos de cette étude et obtenu des réponses,
- je sais que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette étude et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur.
- Les données me concernant à l'occasion de cette étude pourraient faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche.
- Mon droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Libertés » peut s'exercer à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent m'être communiquées, selon mon choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que je désignerai à cet effet, dans le respect des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique et suivante.
- Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au Pr Jean Pierre Aubert, Université Paris Diderot, département de médecine générale au numéro de téléphone suivant : 01 46 06 92 82.
- A l'issue de la recherche, je serai informé(e) des résultats globaux sur simple demande auprès du : Pr Jean Pierre Aubert, Université Paris Diderot, EA REMES, Département de médecine générale, 16 rue Henri Huchard - BP 416 75870 PARIS Cedex 18.
- Je donne mon accord pour ma participation à cette étude.

Ma signature atteste que j'ai clairement compris les renseignements concernant ma participation à ce projet de recherche.

L'investigateur :	Personne donnant le consentement :
Nom / Prénom : Date : Signature :	Nom / Prénom : Date : Signature :

Annexe 9 : Avis CPP Ile-De-France XI Saint Germain en Laye

CPP Ile de France XI Comité de Protection des Personnes

Saint-Germain-en-Laye, le 25 Août 2014

ZAMBON Jennifer
15 rue Edouard Vaillant
92300 Levallois-Perret

Le bureau du CPP Ile de France XI a examiné le projet de recherche intitulé
« DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose
génétique »,
pour lequel vous avez demandé un avis.

Après avoir examiné les documents soumis :

- le protocole
- Le formulaire d'information et de consentement
- Les questionnaires utilisés

le Bureau du CPP considère que cette étude, telle qu'elle est présentée à ce jour, est non
interventionnelle et ne relève pas de la loi 2004-806 du 9 août 2004 modifiée.

Le Bureau du CPP n'émet pas de réserve à la réalisation de cette Recherche Non Interventionnelle
mais attire l'attention du promoteur sur le fait que des modifications ultérieures pourraient la rendre
interventionnelle et nécessiter alors son examen en réunion plénière du CPP.

Michèle CATZ, Présidente



Michèle CATZ, présidente – Sabine de la PORTE, Vice-présidente – Jean-François LAIGNEAU, Secrétaire
Annie DURAND – Thierry de ROCHÉDONDE
Katia BERNARD, Secrétaire administrative
Pavillon Jacques Coeur – 2^{ème} étage, 20, rue Arnagis 92106 Saint Germain en Laye Cedex
Tél : 01 39 27 42 56 - Fax : 01 39 27 49 01
E-mail : cpp11@chicodex-stgermain.fr

Annexe 10 : Protocole de l'étude

République française

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche

DIRECTION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le
traitement de l'information en
matière de recherche dans le
domaine de la santé

Dossier n° :

*(cadre réservé au
Ministère)*

TRAITEMENT DE DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

DEMANDE D'AVIS : mise à jour : mars 2014

Organisme demandeur
[8542Z]

N° SIREN : [197][517][238]

Code NAF (ou APE) :

Nom, raison sociale, sigle : Université Paris Diderot Paris 7
Equipe d'accueil (EA) : Recherche clinique coordonnée ville-hôpital,
Méthodologies et Société (REMES)
Département de médecine générale

Nom du responsable : Pr Jean-Pierre Aubert

Adresse complète : Université Paris Diderot,
EA REMES,
Département de médecine générale,
16, rue Henri Huchard – BP 416,
75870 PARIS Cedex 18.

Téléphone : 01 46 06 92 82 E-mail :
docteur.aubert@gmail.com

Responsable scientifique

Nom, prénom : Pr Jean Pierre Aubert.

Qualité : Professeur associé

Adresse complète : Université Paris Diderot,
EA REMES,
Département de médecine générale,
16 rue Henri Huchard – BP 416,
75870 PARIS Cedex 18

Téléphone : 01 46 06 92 82. E-mail : docteur.aubert@gmail.com

Intitulé de la recherche

« DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique »

Année de mise en œuvre de la présente recherche : 2014

Nombre approximatif de personnes susceptibles d'être incluses dans la recherche : 300

CATEGORIES D'INFORMATIONS TRAITEES	CATEGORIES DE DESTINATAIRES	
	INTERNES	EXTERNES au demandeur
Identification :		
☐ - nom patronymique complet		
☒ - numéro d'ordre	Groupe de pilotage	
☐ - autre mode d'identification		
☒ - données de santé	Groupe de pilotage	
☐ - situation familiale		
☐ - situation militaire		
☐ - formation - diplômes		
☐ - vie professionnelle		
☐ - situation économique et financière		
☐ - consommation de biens et services		
☐ - habitudes de vie et conditions de logement; comportement (sauf mœurs)		
☐ - numéro de sécurité sociale ou RNIPP (art.25 et 27-*)		
☐ - origines raciales ou ethniques (art. 8 *)		
☐ - prélèvements biologiques identifiants (art. 56 *)		

- de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée

I - Nom, titres, expériences et fonctions de la personne responsable de la mise en œuvre du traitement automatisé

Jennifer Zambon
Interne en médecine générale
Université Paris 7 Denis Diderot

II - Catégories de personnes :

. qui seront appelées à *mettre en œuvre* le traitement automatisé des données :

L'étudiant en thèse : Jennifer Zambon

. qui auront accès aux données :

L'étudiant en thèse : Jennifer Zambon

Ensemble du groupe de pilotage :

Les co-directeurs de thèse : Pr Jean Pierre Aubert et Dr Baumann-Coblentz Laurence

Les autres médecins membres de l'équipe de pilotage de la thèse : Dr Courtois Françoise, Dr Condet Manuela, Dr Lecompte Françoise, Dr Picard Hervé

Les représentants des 4 centres investigateurs de la thèse : Dr Jacquart de Kerguenec Caroline, Dr Larbaa Dalila, Dr Massonnet-Castel Simone, Dr Raoult Laurence

III – La recherche fait-elle appel aux données du SNIRAM ?

Non

IV - Protocole de recherche (10 à 15 pages maximum)

1. Etat de la question et objectif de la recherche

L'hémochromatose héréditaire HFE 1 est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence de l'ordre de 0,3% (1 personne sur 300). Il s'agit d'une maladie génétique à pénétrance incomplète à transmission autosomique récessive.

Il existe une décroissance de la prévalence en Europe selon un gradient nord-ouest/sud-est. La mutation est absente en Asie et en Afrique.

Elle est responsable d'une absorption excessive du fer alimentaire au niveau du duodénum aboutissant alors à une accumulation progressive et une destruction du cœur, du foie, du pancréas, des articulations et des glandes endocrines.

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

Les saignées constituent le traitement de référence, simple et bien toléré, qui permet une espérance de vie normale si celui-ci est débuté avant l'apparition des complications.

L'hémochromatose héréditaire est diagnostiquée dans trois situations principales : signes d'appel cliniques, enquête dans la famille d'un malade connu et découverte fortuite d'une hyperferritinémie. La fatigue chronique, souvent associée à une impuissance chez l'homme, et à des arthralgies, représente les premiers symptômes 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 et c'est parfois un bilan prescrit dans l'hypothèse d'une carence martiale qui révèle la surcharge en fer. Lorsque les consultations initiales sont motivées par des arthralgies voire par des arthralgies combinées à une asthénie, les délais diagnostiques sont très longs, une fois sur quatre supérieurs à un an et pouvant aller jusqu'à 20 ans. Les signes articulaires de la maladie semblent également mal connus (1).

Le médecin généraliste a un rôle important à jouer dans le diagnostic précoce de cette pathologie fréquente qui est facilement dépistable et qui présente des complications graves, ce qui en fait un problème de santé publique (2).

Les recommandations émises par la HAS soulignaient en 2005 l'importance de sensibiliser le public et les médecins généralistes aux signes précoces de cette pathologie (3).

Une étude internationale réalisée en 1999 a montré que les patients souffrant d'hémochromatose héréditaire consultaient en moyenne 3,5 médecins avant que le bon diagnostic soit posé, avec un délai moyen de 10 ans entre le premier signe d'appel et le diagnostic (4).

D'après un article récent de 2011, des milliers de patients ne sont pas diagnostiqués en France (5). 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 (6).

Mais pourquoi ce sous diagnostic ? La HAS a bien insisté sur le fait que la phase clinique était caractérisée par des signes aspécifiques très variés. Tous les signes peuvent correspondre à un autre diagnostic.

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 les symptômes présentés par le patient, les signes ayant conduit au diagnostic étaient

l'asthénie (42%), les arthralgies (32%), la mélanodermie (7%), l'atteinte cardiaque (3%) et la baisse de la libido (3%).(1)

Brissot et al 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% mentionnaient les arthralgies et 30% constataient une baisse de la libido (7).

Une thèse qualitative par entretiens semi dirigés réalisée en 2013 (DIAPRHEG I) en région Ile de France a permis d'explorer les signes d'appels évoqués par 26 patients déjà diagnostiqués. Malgré un fort biais lié à la petite taille de l'échantillon, les signes d'appel mis en évidence étaient : l'asthénie (20/26), les arthralgies (19/26), les signes digestifs (13/26), la mélanodermie (12/26), la baisse de la libido (12/26), le syndrome dépressif (9/26), la modification des ongles (8/26), la sécheresse cutanéomuqueuse (6/26), les troubles de la concentration (5/26) et l'atteinte cardiaque (4/26). Des caractéristiques sémiologiques spécifiques de la fatigue ont pu être évoqués : facilité d'endormissement diurne, manque de récupération par le sommeil, usure physique et morale. De plus l'asthénie et les arthralgies semblent être corrélées (8).

Une étude à plus grande échelle que DIAPRHEG I semble nécessaire pour identifier ces signes précoces et leur donner des caractéristiques sémiologiques précises dans le but d'évoquer plus rapidement cette pathologie.

Objectif primaire :

Décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques.

Objectifs secondaires :

Identifier les associations symptomatiques les plus fréquentes et tenter de dégager si elle existe une typologie clinique.

Repérer les caractéristiques éventuellement associées aux différents types de présentation clinique.

Définir les caractéristiques sémiologiques de la fatigue dans la phase précoce de l'hémochromatose.

2. Population concernée

Les centres investigateurs participants sont :

- Centre de Santé de l'EFS Ile de France, Site de Pontoise 95300 (Responsable : Dr Dalila Larbaa)
- Centre de Santé de l'EFS Ile de France, Site du Chesnay 78150 (Responsable : Dr Laurence Raoult)
- Unité de prélèvements et de saignées de la consultation du Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon 92110 (Responsable : Dr Caroline Jacquart de Kerguenec)
- Unité de saignées thérapeutiques, Hôpital Européen Georges Pompidou 75015 (Dr Simone Massonnet-Castel)

Les critères d'inclusion sont : patients homozygotes C282Y suivis en centre de saignées, adultes, acceptant l'étude, et francophones.

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Etude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.

Questionnaire élaboré à l'aide des différents thèmes significatifs relevés lors de l'étude DIAPRHEG I. Pour chaque symptôme une échelle d'évaluation de jugement sera utilisée (échelle de Likert) où le patient exprimera son accord ou son désaccord face à une ou des affirmations concernant ce symptôme.

Les questionnaires auto-administrés, seront remis aux patients par les responsables de chaque centre de saignées investigateur après accord du patient.

4. Origine et nature des données nominatives recueillies **Justification du recours à celles-ci**

L'étude n'est pas nominative. Cependant un fichier spécifique sous format papier permettrait si nécessaire (en particulier en cas de données manquantes) de recontacter les patients. Pour ce faire les questionnaires sont munis d'un identifiant numérique composé d'une lettre correspondant au centre et de trois chiffres correspondants au numéro d'ordre des patients. Le fichier mettant en correspondance les identités des personnes avec les numéros d'ordre des questionnaires sera conservé par l'étudiant en thèse et détruit à la fin de l'étude.

Les données recueillies auprès des patients seront :

- Données démographiques : sexe, âge, profession, origine géographique
- Données médicales : date de découverte du diagnostic, valeur de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine au moment du diagnostic, phase actuelle du traitement, accord ou désaccord selon une échelle d'évaluation sur des caractéristiques sémiologiques de chacun des signes précoces de l'hémochromatose génétique.

Justification : ce fichier de correspondance permettrait de compléter les éventuelles données manquante.

5. Mode de circulation des données

A l'occasion d'une visite au centre de saignée pour y réaliser des soins, le médecin propose l'étude au patient en lui remettant la lettre d'information.

Si le patient donne son consentement pour participer à l'étude, l'auto-questionnaire concernant ses symptômes lui est remis.

Le patient le remplit pendant les 15/20 min que dure normalement sa saignée.

Les questionnaires sont collectés dans chaque centre par le médecin référent et transmis régulièrement à l'étudiant en thèse en main propre.

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

Le recueil des données s'étendra sur la période nécessaire pour obtenir le nombre de sujets nécessaires à l'étude.

7. Méthode d'analyse des données

- Description à plat des symptômes rapportés par les patients
- Recherche de sous groupes de patients similaires en terme de symptomatologie par des techniques de classification automatique (classification hiérarchique ascendante et analyse en composante principale)
- Les caractéristiques d'éventuels sous groupes en termes cliniques et sociodémographiques seront décrites en analyse uni- puis multivariée

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance.

Notre hypothèse initiale est que la prévalence observée du symptôme « repos non compensateur » dans l'hémochromatose débutante est de 42% d'après les résultats obtenus lors de l'étude DIAPRHEG I.

On désire une précision de l'ordre de 5%.

Notre intervalle de confiance à 95% correspondant est donc situé entre 36,30% et 47,70%.

On attend un taux de réponse de l'ordre de 60%.

Avec une proportion théorique d'un patient sur deux on obtient pour un risque alpha de 0,05 et une puissance de 90% un nombre de sujets nécessaires de 331.

9. Bibliographie

- (1) Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau EA, Buffet C, Brissot P. [Hereditary hemochromatosis: Presenting manifestations and diagnostic delay.]. Rev. Med. Interne Fondée Par Soc. Natl. Française Med. Interne. 2013 Apr 6
- (2) Roussillon L. L'hémochromatose, un problème de santé publique. Soins. 2007 ;7(81953) :34-5
- (3) Bismuth M, Peynaud-Debaille E. Clinical practice guidelines Management of patients with HFE-related hemochromatosis (Type 1). HAS-Guid Dep. 2005 ;(July)
- (4) McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A Survey of 2,881 patients with hemochromatosis : Symptoms and response to treatment. Am J Med 1999 Jun ;106(6) :619-24
- (5) Lefrère F.R. Diagnostic et traitements de l'hémochromatose congénitale : manquements, dérives et excès. Rev Prat 2011 ;61 :1-8.
- (6) Lefrère F. Hémochromatose. Rev Prat (Paris). 2007;57(20) :2291-6
- (7) 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
- (8) Condet Manuela. Etude DIAPHREG 1 : Identification des signes précoces de l'hémochromatose génétique par la méthode qualitative. (Thèse). Paris mai 2014.

V – Résumé du protocole

DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique

1. Etat de la question et objectif de la recherche

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence de l'ordre de 0,3%.

Cette pathologie facilement dépistable, fréquente et aux complications graves est un véritable enjeu de santé publique car son diagnostic est malheureusement fait trop tardivement.

La fatigue chronique et les arthralgies précèdent volontiers les signes d'atteinte hépatique, pancréatique et cardiaque mais ces signes d'appel communs et peu spécifiques sont mal caractérisés. La première étude DIAPRHEG I a permis d'explorer les signes précoces de cette pathologie et de mettre en évidence des caractéristiques sémiologiques précises de l'asthénie.

L'objectif primaire est de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques.

Les objectifs secondaires sont d'identifier les associations symptomatiques les plus fréquentes en tentant de dégager si elle existe une typologie clinique, de repérer les caractéristiques éventuellement associées aux différents types de présentation clinique et de

définir les caractéristiques sémiologiques de la fatigue dans la phase précoce de l'hémochromatose.

2. Population concernée

Les centres investigateurs participants à l'étude sont : le Centre de Santé de l'EFS à Pontoise (95300) et au Chesnay (78150), l'unité de prélèvements et de saignées de la consultation du Service d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon (92110) et l'unité de saignées thérapeutiques de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (75015).

Les critères d'inclusion sont : patients homozygotes C282Y suivis en centre de saignées, adultes, acceptant l'étude et francophones.

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Etude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.

Questionnaire élaboré à l'aide des différents thèmes significatifs relevés lors de l'étude DIAPRHEG I. Pour chaque symptôme une échelle d'évaluation de jugement sera utilisée (échelle de Likert) où le patient exprimera son accord ou son désaccord face à une ou des affirmations concernant ce symptôme.

Les questionnaires auto-administrés, seront remis aux patients par les responsables de chaque centre de saignées investigateur après accord du patient.

4. Origine et nature des données nominatives recueillies

Justification du recours à celles-ci

L'étude n'est pas nominative. Cependant un fichier spécifique sous format papier permettrait si nécessaire (en particulier en cas de données manquantes) de recontacter les patients.

Pour ce faire les questionnaires sont munis d'un identifiant numérique composé d'une lettre correspondant au numéro du centre et de trois chiffres correspondants au numéro d'ordre des patients.

Le fichier mettant en correspondance les identités des personnes avec les numéros d'ordre des questionnaires sera conservé par l'étudiant en thèse et détruit à la fin de l'étude.

Pour mémoire les données recueillies auprès des patients sont des données démographiques et des données médicales : date de découverte du diagnostic, valeur de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine au moment du diagnostic, phase actuelle du traitement, accord ou désaccord selon une échelle d'évaluation sur des caractéristiques sémiologiques de chacun des signes précoces de l'hémochromatose génétique.

Justification : ce fichier de correspondance permettrait de compléter les éventuelles données manquantes.

5. Mode de circulation des données

A l'occasion d'une visite au centre de saignée pour y réaliser des soins, le médecin propose l'étude au patient en lui remettant la lettre d'information.

Si le patient donne son consentement pour participer à l'étude, l'auto-questionnaire concernant ses symptômes lui est remis.

Le patient le remplit pendant les 15/20 min que dure normalement sa saignée.

Les questionnaires sont collectés dans chaque centre par le médecin référent et transmis régulièrement à l'étudiant en thèse en main propre.

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

Le recueil des données s'étendra sur la période nécessaire pour obtenir le nombre de sujets nécessaires à l'étude.

7. Méthode d'analyse des données

- Description à plat des symptômes rapportés par les patients
- Recherche de sous groupes de patients similaires en terme de symptomatologie par des techniques de classification automatique (classification hiérarchique ascendante et analyse en composante principale)
- Les caractéristiques d'éventuels sous groupes en termes cliniques et sociodémographiques seront décrites en analyse uni- puis multivariée

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

Notre hypothèse initiale est que la prévalence observée du symptôme « repos non compensateur » dans l'hémochromatose débutante est de 42% d'après les résultats obtenus lors de l'étude DIAPRHEG I.

On désire une précision de l'ordre de 5%.

Notre intervalle de confiance à 95% correspondant est donc situé entre 36,30% et 47,70%.

On attend un taux de réponse de l'ordre de 60%.

Avec une proportion théorique d'un patient sur deux on obtient pour un risque alpha de 0,05 et une puissance de 90% un nombre de sujets nécessaires de 331.

VI - Si le traitement des données est effectué dans le cadre d'une recherche biomédicale, mais que vous ne pouvez pas bénéficier de la procédure simplifiée, indiquez-en ici les raisons.

Il s'agit d'une recherche à caractère observationnel, qui ne relève donc pas de la procédure simplifiée.

VII - PIECES JOINTES

- **Résumé du protocole en 10 exemplaires**
- **Lettre d'information remise au patient**
- **Feuille de consentement**
- **Questionnaire auto-administré aux patients**
- **Avis du Comité de Protection des Personnes Ile de France XI confirmant le caractère observationnel de l'étude**

Nom du signataire : Jennifer Zambon

Fonction l'habilitant à signer : Interne en médecine générale

Date :

Signature :

Annexe 11 : Avis favorable CCTIRS

  RÉPUBLIQUE FRANÇAISE MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE	Paris, le 23 décembre 2014
Direction générale de la recherche et de l'innovation Service de la performance, du financement et de la contractualisation avec les organismes de recherche Département de la culture scientifique et des relations avec la société Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) Référence interne : DGR/CCTIRS/MG/CP/2014/562 Affaire suivie par : Claudine Poudroux Recommandé avec AR : Numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance : CCTIRS N° 14.828 Objet : « » Responsable administrative CCTIRS : Françoise Gauthreau Mail : francoise.gauthreau@recherche.gouv.fr	
Monsieur, Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique. ». Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint. Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où les éléments anciens figurent en « barrés » et les éléments nouveaux sont surlignés. Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS. Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.	
Didier HOFFSCHIR Chef du département de la culture scientifique et des relations avec la société  Monsieur Jean-Pierre AUBERT Université Paris Diderot - Paris 7 EA REMES Département de médecine générale 16 rue Henri Huchard - BP 415 75870 PARIS	
1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05 http://www.recherche.gouv.fr	



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 14.828

Intitulé de la demande : DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique.

Responsable scientifique : Jean-Pierre AUBERT
Université Paris Diderot - Paris 7
EA REMES
Département de médecine générale
16 rue Henri Huchard - BP 416
75870 PARIS

Demandeur : Jean-Pierre AUBERT
Université Paris Diderot - Paris 7

Dossier reçu le : 2.09.14

Dossier examiné le : 18 décembre 2014

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, le comité demande de prendre en compte les remarques suivantes :

- Il est d'usage d'indiquer dans la lettre d'information que les données personnelles de santé sont codées sans mention des nom et prénom, pour assurer leur confidentialité, dans le cadre de la loi informatique et libertés, puis de rappeler dans cette lettre les droits et modalités d'exercice de ces droits, comme cela est fait dans le formulaire de consentement.
- S'agissant d'une étude observationnelle (non interventionnelle), le consentement n'est pas nécessaire et une simple non opposition recueillie par le médecin qui l'atteste sur le CRF est suffisante.
- Un guide de rédaction de la lettre d'information est disponible sur le site du CCTIRS et devrait permettre de proposer, dans le dossier CNIL, une lettre plus exhaustive et plus conforme à la réglementation en usage.
- Ajouter dans la lettre d'information que la participation est volontaire et que tout refus de participer sera sans conséquence sur la prise en charge.
- Il convient de prévoir de rendre la base de données vraiment anonyme à l'issue de l'étude (gel de la base) en détruisant la correspondance entre identité et code patient.
- Justifier scientifiquement dans le protocole le recueil de l'origine ethnique.
- Préciser dans le cahier d'observation l'abréviation « CST au diagnostic ».

Fait à Paris, le 23 décembre 2014

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>

Annexe 12 : Autorisation CNIL



Le Vice-Président délégué

Monsieur Jean-Pierre AUBERT
PROFESSEUR
UNIVERSITE PARIS DIDEROT PARIS VII
EA REMES, DEPARTEMENT DE MEDECINE
GENERALE
16 RUE HENRI HUCHARD - BP 416
75870 - PARIS CEDEX 18

Paris, le - 7 AOUT 2015

N/Réf : MMS/CWR/AR151485

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2015-096 autorisant l'UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT PARIS VII à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur l'identification et la fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique (Demande d'autorisation n° 915016)

Monsieur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

UNE ÉTUDE PORTANT SUR L'IDENTIFICATION ET LA FRÉQUENCE DES SIGNES PRÉCOCES DE L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE

Cette étude observationnelle et multicentrique, qui a reçu un avis favorable du CCTIRS, a vocation à inclure 331 patients majeurs. Elle a pour objectif principal de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données relatives au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CJL) de la CNIL.

Je prends acte de ce que :

- l'identifiant patient sera composé d'une lettre correspondant au centre où le patient a été inclus et d'un numéro d'inclusion,
- la table de correspondance entre l'identité du patient et son identité codée sera conservée par l'étudiant en thèse et détruite à la fin de l'étude,
- la collecte de l'origine géographique des personnes incluses dans l'étude est scientifiquement justifiée, dès lors que les caractéristiques de l'hémochromatose varient selon les régions,
- les questionnaires seront collectés dans chaque centre par le médecin référent et transmis régulièrement à l'étudiant en thèse en main propre. La transmission des données et notamment des cahiers d'observation doit s'opérer dans des conditions de sécurité et de confidentialité conformes à l'état de l'art.

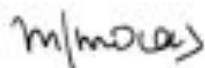
Je vous rappelle qu'en vertu de l'article 56 de la loi précitée, les personnes disposent d'un droit d'opposition discrétionnaire, sans conséquence sur leur prise en charge. Dès lors, la note d'information doit être modifiée en ce sens.

En application de l'article 6-5° de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, les données traitées ne peuvent être conservées pour une durée illimitée. Elles doivent être conservées pendant une durée précise, déterminée et en adéquation avec les finalités du traitement. En l'espèce, une conservation d'une durée maximale de 15 ans apparaît pertinente.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

Annexe 13 : Nomenclature socioprofessionnelle 2003, INSEE

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	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

Annexe 14 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique de l'asthénie

Question générale							
"Est-ce que votre entourage vous a déjà fait remarquer que vous étiez fatigué ?"		oui 111 (37.1%)		non 188 (62.9%)			
Analyse sémiologique détaillée							
Nom abrégé	Intitulé de la question	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord	Total réponses
Fatigue pas catastrophique	"J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique"	27,8%	13,7%	10,2%	29,9%	18,3%	100%
Fatigue à la dérive	"J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter"	52,7%	16,0%	9,6%	12,5%	9,3%	100%
Fatigué(e), mais fatigué(e)	"J'étais fatigué(e), fatigué(e) mais plus que fatigué(e) "	44,1%	17,1%	9,3%	16,4%	13,2%	100%
Coups de barre	"J'avais des coups de barre terrible, c'était alors une lutte de tous les instants"	46,8%	17,6%	8,5%	16,5%	10,6%	100%
Réveil aussi crevé(e)	"Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi"	37,2%	14,5%	7,4%	22,0%	18,8%	100%
Endormissement journée	"En journée, je pouvais m'endormir en 5 minutes"	47,2%	14,5%	9,6%	14,9%	13,8%	100%
Lourd(e), pas la force	"J'étais lourd(e), je n'avais plus envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir"	48,8%	17,3%	8,8%	17,0%	8,1%	100%
Moments de répit	"Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance"	45,2%	17,1%	17,8%	14,6%	5,3%	100%
Ecroulement soir	"Le soir je m'écroulais"	36,4%	14,8%	13,1%	22,3%	13,4%	100%

Après-midi KO	"L'après-midi j'étais KO"	38,3%	16,7%	16,7%	17,4%	11,0%	100%
Travail difficile	"Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs"	61,7%	18,4%	11,0%	6,4%	2,5%	100%
Arrêt loisirs	"C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs"	59,2%	18,8%	9,6%	7,1%	5,3%	100%
Peur de conduire	"Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un"	79,6%	11,3%	5,7%	3,4%	0,0%	100%
Ne pas oser dire	"Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e) je n'osais pas leur dire que je ne pouvais pas conduire"	80,8%	8,8%	5,4%	4,6%	0,4%	100%

Annexe 15 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique des troubles digestifs

Nom abrégé	Intitulé de l'item	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Total réponses</i>
Douleurs abdominales	"J'avais souvent mal au ventre"	69,1%	10,5%	5,3%	9,2%	5,9%	100%
Constipation	"J'étais constipé(e)"	70,9%	8,5%	7,8%	8,2%	4,6%	100%
Diarrhée	"J'avais de la diarrhée "	71,5%	9,2%	7,5%	7,5%	4,3%	100%

Annexe 16 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique des signes cutanés et des troubles des phanères

Analyse sémiologique détaillée							
Nom abrégé	Intitulé de la question	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Total réponses</i>
Toujours bronzé(e)	"J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement"	53,6%	8,6%	8,2%	18,8%	10,9%	100%
Coups de soleil	"J'avais toujours des coups de soleil"	51,8%	15,7%	11,8%	15,4%	5,2%	100%
Perte de cheveux	"Je perdais beaucoup de cheveux, je les perdais à poignée"	64,9%	9,7%	9,7%	11,7%	3,9%	100%
Ongles fragiles	"Mes ongles se dédoublaient, se cassaient, se fendaient"	57,9%	12,6%	6,5%	14,6%	8,4%	100%
Peau sèche	"Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème"	41,1%	14,2%	10,7%	23,0%	11,0%	100%

Annexe 17 : Résultats en pourcentages sur l'ensemble de la population de l'analyse sémiologique des autres signes cliniques

Analyse sémiologique détaillée							
Nom abrégé	Intitulé de la question	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Total réponses</i>
Baisse de la libido	"Je manquais d'envie sexuelle"	46,5%	14,2%	16,8%	14,2%	8,3%	100%
Douleurs thoraciques	"J'avais des douleurs dans la poitrine"	72,5%	11,0%	10,4%	4,5%	1,6%	100%
Difficultés de concentration	"Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts"	53,6%	12,0%	10,4%	16,2%	7,8%	100%
Pertes de mémoire	"J'avais des pertes de mémoire"	54,0%	13,9%	13,3%	12,0%	6,8%	100%
Baisse du moral	"J'étais désespéré(e) je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral"	75,1%	7,4%	7,8%	5,5%	4,2%	100%

Annexe 18 : Proportion de oui/non sur les items de l'asthénie après reconstruction des variables

Signes liés à la fatigue	Non	Oui	Total	Fréquence
Fatigue pas catastrophique	147	137	284	48%
Réveil aussi crevé(e)	167	115	282	41%
Entourage remarque fatigue	188	111	299	37%
Eroulement soir	182	101	283	36%
Fatigué(e), mais fatigué(e)	198	83	281	30%
Endormissement journée	201	81	282	29%
Après-midi KO	202	80	282	28%
Coups de barre	207	77	284	27%
Lourd(e) pas la force	212	71	283	25%
Fatigue à la dérive	220	61	281	22%
Moments de répit	225	56	281	20%
Arrêt loisirs	247	35	282	12%
Travail difficile	257	25	282	9%
Ne pas oser dire	247	13	260	5%
Peur de conduire	256	9	265	3%

Annexe 19 : Proportion de oui/non sur les autres items après reconstruction des variables

Signes digestifs	Non	Oui	Total	Fréquence
Douleurs abdominales	258	46	304	15%
Constipation	267	39	306	13%
Diarrhée	269	36	305	12%

Signes cutanés	Non	Oui	Total	Fréquence
Toujours bronzé(e)	214	90	304	30%
Coups de soleil	242	63	305	21%
Perte de cheveux	260	48	308	16%
Ongles fragiles	238	71	309	23%
Peau sèche	204	105	309	34%

Signes articulaires	Non	Oui	Total	Fréquence
Douleurs articulaires	143	166	309	54%
Articulations gonflées	196	61	257	24%

Signes autres	Non	Oui	Total	Fréquence
Baisse de la libido	235	68	303	22%
Douleurs thoraciques	290	19	309	6%
Difficultés de concentration	234	74	308	24%
Pertes de mémoire	251	58	309	19%
Baisse du moral	279	30	309	10%

PERMIS D'IMPRIMER

VU =

Le Président de thèse

Université

Le Professeur

Archie

Date _____

12/2/16

VU:

Le Doyen de la faculté de Médecine

Université Paris Diderot - Paris 7

Professeur Philippe BUSZNIEWSKI

Philippe BUIS

~~COURTESY OF THE FBI~~

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyage

Le Doyen

Philippe RUSZNIEWSKI

RESUME

Etude DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique

Introduction :

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence estimée à 1 personne sur 300. Le diagnostic est en général fait tardivement avec un délai moyen de 10 ans entre le premier symptôme et le diagnostic. C'est en détectant des formes peu exprimées qu'un traitement peut être débuté tôt et ainsi éviter la survenue de complications, améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients. Les signes d'appels sont non spécifiques et très variés, ce qui rend le diagnostic difficile. Notre étude avait pour but de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques.

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique qui s'est déroulée entre janvier et septembre 2015. Trois cent onze patients hémochromatosiques homozygotes C282Y ont été inclus, issus de quatre centres de saignées d'Ile-de-France. Un auto-questionnaire leur a été remis qui reprenait des affirmations formulées par des patients lors de l'étude DIAPRHEG I.

Résultats :

Sur les 311 patients inclus, 271 patients étaient symptomatiques pour au moins un des items proposés et 40 patients étaient totalement asymptomatiques. Six grandes dimensions sémiologiques ont été isolées par matrices de corrélations sur les 271 patients.

La première concernait l'asthénie (62% des patients) ; la deuxième douleurs articulaires et articulations gonflées (62% des patients avec au moins un des deux items) ; la troisième fragilité des phanères (50% des patients avec au moins un de ces items) ; la quatrième regroupait des symptômes qualifiés de signes indirects de l'asthénie en rapport avec un impact cognitif, sexuel et fonctionnel (24% avec des difficultés de concentration, 22% une baisse de la libido, 19% une perte de mémoire et 10% une « baisse de moral ») ; la cinquième associait la mélanodermie (30% des patients) et les douleurs thoraciques (6% des patients) ; la dernière reliait les troubles digestifs autre que constipation et intéressait 22% des patients.

Les symptômes étaient rarement isolés. Lorsque les patients présentaient des signes directs ou indirects d'asthénie et/ou des signes articulaires, il existait pratiquement toujours des points d'appel cutanéophanériens ou digestifs associés. L'analyse sémiologique fine de la fatigue n'a pas permis d'isoler d'autres spécificités que celles retrouvées lors de l'étude DIAPRHEG I. Lors de notre étude l'asthénie était intense et permanente avec un sommeil non récupérateur et un impact sur la vie quotidienne, l'horaire était varié.

Conclusion :

Cette recherche sémiologique fine sur l'hémochromatose a permis de mettre en avant six grandes catégories de symptômes qui permettront au médecin généraliste, face à une fatigue chronique ou à des arthralgies de rechercher des signes associés afin de hiérarchiser sa conduite diagnostique. Compte tenu de la difficulté de poser un diagnostic précoce, il serait utile de proposer au médecin généraliste de réaliser à partir de 30 ans un dosage de la ferritine et du CST systématiquement au cours de bilans généraux tous les 3 à 5 ans. Une étude comparative ciblée sur l'asthénie dans plusieurs pathologies où ce symptôme prédomine serait utile pour mettre en évidence d'éventuels traits sémiologiques propres à l'hémochromatose.

Mots clés : hémochromatose, diagnostic précoce, méthode quantitative, matrice de corrélations, asthénie, signes associés.

ABSTRACT

DIAPRHEG II study : Identification and frequency of early signs of hereditary hemochromatosis

Introduction :

Hereditary hemochromatosis is the most common genetic disease in France with an estimated prevalence of one in 300. The diagnosis is generally made late with an average delay of 10 years between the first symptom and the diagnosis. If little clinical signs are early detected, a treatment can be begun and so avoid the arisen of complications, improving the quality and life expectancy of the patients. The early signs are various and not specific, making the diagnosis difficult. Our study explored the frequency of the various initial clinical signs reported by patients with hereditary hemochromatosis.

Materials and methods :

Our quantitative and descriptive study took place between January and September 2015. Three hundred and eleven homozygous hemochromatosis patients C282Y were included, stemming of four phlebotomy centers in Ile-de-France. An auto-questionnaire was delivered including assertions formulated by patients during study DIAPRHEG I.

Results :

On 311 included patients, 271 were symptomatic for at least one of the proposed items and 40 patients were totally asymptomatic. Six semiological dimensions were isolated by correlation matrices on these 271 patients. The first one concerned asthenia (62% of patients) ; the second joint pains and inflated joints (62% of patients with at least one of the two items) ; the third fragility of phaners (50% of patients with at least one of these items) ; the fourth included symptoms qualified as indirect signs of asthenia connective with a cognitive, sexual and functional impact (24% with difficulties in concentration, 22% libido decrease, 19% a memory loss and 10% morale deterioration) ; the fifth associated melanodermia (30%) and thoracic pains (6%) ; the last one connected digestive disorders except constipation, and interested 22% of patients.

The symptoms were rarely isolated. When patients presented direct or indirect signs of asthenia and/or joint signs, there was practically always associated with skin and phaners or digestive disorders. The fine semiological analysis of asthenia didn't allow to isolate other specificities than those found during study DIAPEHEG I. During DIAPRHEG II, asthenia was intense with varied schedule, permanent with a non-restorative sleep and an impact on quality of life.

Conclusion :

This semiological study on hereditary hemochromatosis allowed to discover six categories of symptoms which will help the General Practitioner, facing chronic asthenia or joint pains to look for associated signs and conduct diagnosis. Considering the difficulty to make an early diagnosis, it would be useful to suggest to the General Practitioner to realise a dosage of two biomarkers (serum ferritin and transferrin saturation) systematically for patients over 30 years old every 3 to 5 years. A comparative study focused on asthenia in several diseases where this symptom prevails, would be useful to highlight possible semiological specificities of hereditary hemochromatosis.

Key words : hemochromatosis, early diagnosis, quantitative method, correlation matrices, asthenia, associated signs.

UFR de Médecine Paris Diderot Paris VII