



HAL
open science

Difficultés du diagnostic précoce de l'hémochromatose HFE1 en médecine générale : étude qualitative à partir de 14 entretiens semi-dirigés

Camille Guyot

► **To cite this version:**

Camille Guyot. Difficultés du diagnostic précoce de l'hémochromatose HFE1 en médecine générale : étude qualitative à partir de 14 entretiens semi-dirigés. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00756706

HAL Id: dumas-00756706

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00756706v1>

Submitted on 23 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2012

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

GUYOT Camille

Née le 12 février 1984 A Saint Germain en Laye

Présenté et soutenue publiquement le 27 septembre 2012

**Difficultés du diagnostic précoce de l'hémochromatose
HFE1 en médecine générale : étude qualitative à partir de
14 entretiens semi-dirigés**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Eric Lerebours

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur Karine Simon-Larese

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE~PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUTTRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIEMme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES****M. Sahil ADRIOUCH**Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)**Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE**Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)**M. Antoine OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES**M. Mario TOSI**Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)**M. Serguei FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su RUAN

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Eric Lerebours, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le président du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A Karine Simon Larese, médecin généraliste, je te remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. J'ai apprécié mon stage à tes côtés, trouve ici le témoignage de mon affection.

A Monsieur le Professeur Guillaume Savoye, pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jacques Weber, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

Aux quatorze médecins généralistes de Haute Normandie qui ont eu la gentillesse d'accepter de participer à ce travail. Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma confraternité.

A l'équipe du département de médecine générale de Rouen qui m'a aidé dans mon travail au cours des tutorats. Trouvez ici l'expression de mon profond respect.

A Jean-François, mon amour merci pour ton soutien, ton aide et surtout merci de me rendre aussi heureuse chaque jour.

A mes parents, merci pour votre amour et pour votre soutien.

A mes frères et sœurs, merci pour votre aide et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Au reste de ma famille, merci pour votre soutien et votre contribution.

A mes amis, merci pour vos encouragements et pour tous les instants partagés. Pourvu qu'il y en ait encore beaucoup.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	17
LEXIQUE	18
INTRODUCTION	19
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE HFE1	20
A. DEFINITION	20
B. EPIDEMIOLOGIE	20
1. Prévalence	20
2. Pénétrance	20
3. Facteurs génétiques	21
4. Facteurs de l'environnement	21
C. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	21
D. EXPRESSION PHENOTYPIQUE	23
1. Phase de latence	23
2. Phase symptomatique.....	23
3. Phase de complications.....	23
E. STADES DE LA MALADIE	24
F. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE	24
1. Phénotypique	24
2. Génotypique.....	25
3. IRM	25
G. DETECTION ET SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS	25
H. DEPISTAGE FAMILIAL	26
I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE	27
1. Traitement d'attaque	27
2. Phase d'entretien	27
3. Tolérance.....	27
4. Contre indications	28
5. Efficacité	28
6. Traitement alternatif aux phlébotomies : les chélateurs	28
J. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	29
1. Augmentation du CST.....	29
2. Augmentation de la ferritinémie non hémochromatosique	29
3. Autres hémochromatoses génétiques	30
DEUXIEME PARTIE : ETUDE QUALITATIVE AUPRES DE MEDECINS GENERALISTES	31
A. MATERIEL ET METHODES	31
I. Objectif de l'étude	31
II. Type d'étude	31
III. Population étudiée.....	31
IV. Elaboration du guide d'entretien.....	32
V. Déroulement de l'entretien semi dirigé	32
VI. Retranscription et analyse des entretiens	33
B. RESULTATS	33
I. Description de la population.....	33
II. Analyse des entretiens.....	34
1. Représentation de la maladie	34
a. Caractère héréditaire	34
b. Surcharge en fer	35
c. Une vision centrée sur la prise en charge et le traitement	35
d. Expression de la maladie.....	35
e. Évolution des pratiques.....	36

f. Autres.....	36
2. Nombre de cas par médecins	36
3. Contexte diagnostique.....	37
a. Orienté.....	37
b. Fortuit.....	38
c. Familial	38
d. Tardif	38
e. Précoce.....	39
4. Dépistage familial.....	39
a. En théorie	39
b. En pratique	39
5. Etat des connaissances.....	40
a. Signes.....	40
b. Tests	42
b.1 Tests de première intention.....	42
b.2 Bilan génétique	44
b.3 Imagerie	44
c. Fréquence	44
d. Complications	45
6. Diagnostics différentiels d'hyperferritinémie	46
7. Difficultés du diagnostic.....	47
a. Des connaissances à approfondir.....	47
b. Symptomatologie limitée	47
c. Signes non spécifiques.....	47
d. Un diagnostic écarté voire oublié.....	48
8. Rôle des spécialistes.....	49
a. Quel spécialiste ?.....	49
b. Confirmation du diagnostic	50
c. Suivi des patients.....	51
9. Les saignées.....	51
a. Quand ?	51
b. Comment ?	51
c. Où ?	52
d. Avis divergents sur les contraintes liées au traitement.....	52
e. Efficacité	53
f. Attitude rassurante	53
g. Un traitement peu évolué	53
h. Règles hygiéno-diététiques associées	53
10. Solutions pour développer la précocité du diagnostic.....	54
a. Besoin d'information aux médecins.....	54
a.1. Fiche informative.....	54
a.2. Formation médicale initiale.....	55
a.3. FMC	55
a.4. Autres : médias, internet, journaux.....	55
b. Information aux patients.....	56
c. Dépistage systématique	56
d. Diagnostic individuel	57

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION 59

A. CRITIQUE DE LA METHODE 59

B. DISCUSSION DES RESULTATS..... 60

1. Fréquence.....	60
2. Dépistage familial.....	61
3. Diagnostic individuel à un stade précoce.....	61
a. Persistance d'un sous diagnostic et d'un diagnostic tardif	62
b. Causes du diagnostic tardif: peu de signes, aspécifiques et mal connus	62
c. Objectif : diagnostic individuel à un stade précoce.....	63

4.	Tests diagnostiques	64
5.	Pistes d'amélioration discutées.....	65
a.	L'information	65
b.	Dépistage systématique	66
6.	Après la découverte du diagnostic : le traitement et les complications	67
a.	Thérapeutique	67
b.	Complications	68
CONCLUSION		69
BIBLIOGRAPHIE.....		70
ANNEXES		75
	Annexe 1 : consentement éclairé	76
	Annexe 2 : stade de la maladie.....	76
	Annexe 3 : guide d'entretien	76

LISTE DES ABREVIATIONS

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC : accident vasculaire cérébral
CHF : concentration hépatique en fer
CPK : créatinine phosphokinase
CRP : protéine C réactive
CST : coefficient de saturation de la transferrine
CTF : capacité latente de fixation de la transferrine
EFS: établissement français du sang
FC: fréquence cardiaque
FMC: formation médicale continue
FSH: follicle stimulating Hormone
GGT: gamma glutamyl transpeptidase
HAS : haute autorité de santé
Hb: hémoglobine
HTA: hypertension artérielle
INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques
IRM: imagerie par résonance magnétique
LH: luteinizing hormone
NFS: numération formule sanguine
PAS : pression artérielle systolique
PCR : polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
SMN MMH: secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires
VS : vitesse de sédimentation

LEXIQUE

Pénétrance : pourcentage d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant.

Prévalence : nombre total de cas de maladies enregistré dans une population donnée sans distinguer les cas nouveaux des cas anciens.

Génotype : ensemble des gènes d'un individu, qu'ils soient exprimés ou non.

Phénotype : ensemble des caractéristiques d'un individu résultant de l'expression de ses gènes et de leurs éventuelles interactions avec l'environnement.

Hétérozygote : se dit d'un individu qui possède deux allèles différents sur un locus déterminé de la même paire de chromosomes.

Homozygote : se dit d'un individu qui possède des allèles identiques sur un locus déterminé de la même paire de chromosomes.

Sensibilité : la sensibilité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité de donner un résultat positif lorsque la maladie est présente.

Spécificité : la spécificité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité de donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente.

Hémojuvéline, hepcidine, récepteur 2 de la transferrine, ferroportine, HFE : protéines ayant un rôle dans le métabolisme du fer.

INTRODUCTION

Maladie héréditaire la plus fréquente en France, l'hémochromatose HFE1 atteint en moyenne une personne sur 300 (58). Les saignées représentent un traitement simple et peu coûteux qui permet de rétablir une espérance de vie identique à la population générale s'il est débuté à temps. De manière plus générale, la recherche d'une maladie est davantage pratiquée lorsque sa gravité et l'efficacité d'une prise en charge précoce sont avérées et surtout connues par les médecins. La connaissance des premiers signes et leur interprétation prennent alors tout leur sens pour orienter les tests et mettre en évidence la pathologie. La fréquence est un facteur complémentaire pouvant influencer la recherche sous réserve qu'elle soit élevée et correctement estimée. Cependant, plusieurs études révèlent l'existence d'un important délai entre les premiers symptômes de l'hémochromatose et le diagnostic. Ce phénomène contribue à une perte de chance pour les patients (33, 60, 13, 24). Les médecins généralistes sont les plus à même de diagnostiquer précocement cette pathologie, compte tenu de leur proximité avec les patients. Il apparaît donc intéressant de rechercher et comprendre leurs difficultés pour établir ce diagnostic de façon précoce. Cela constituera l'objectif de notre travail qui se présentera sous la forme d'une étude qualitative menée auprès de cette population.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE HFE1

A. DEFINITION

L'hémochromatose HFE1 est une maladie génétique, autosomique récessive, caractérisée par une hyper absorption digestive de fer, conduisant à une surcharge progressive en fer dans différents tissus : foie, pancréas, cœur, peau, articulations...

Cette accumulation de fer se caractérise par un grand polymorphisme clinique, dont les manifestations les plus précoces sont l'asthénie et les arthropathies. Les complications quant à elles sont : le diabète, la cirrhose et les cardiomyopathies.

Le gène HFE, responsable de cette maladie, est situé sur le bras court du chromosome 6. Il existe plusieurs mutations : C282Y, de loin la plus fréquente, H63D et S65C.

La pénétrance est incomplète et l'expression clinique et biologique est variable.

L'hémochromatose HFE1 peut être définie par l'association du génotype homozygote C282Y/C282Y et d'un phénotype de surcharge en fer (au moins le CST (=coefficient de saturation de la transferrine) > 45%). (33)

B. EPIDEMIOLOGIE

3. Prévalence

L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente en France. (7, 52). La prévalence de l'homozygotie est comprise entre 0,2 et 0,8%. Elle décroît en Europe selon un gradient Nord-ouest Sud-est (17). C'est la maladie autosomique récessive la plus commune dans la population descendant du Nord de l'Europe (17, 42). Un effet fondateur a été retrouvé dans les populations d'origine celtique (11). La prévalence en Australie est de 0,3-0,6% et de 0,4% aux Etats-Unis dans la population blanche.

Du fait de la pénétrance incomplète, le nombre exact de malades en France n'est pas connu.

4. Pénétrance

Il est important de souligner qu'on ne connaît pas la pénétrance de l'homozygotie C282Y. (46) Elle varie en fonction du choix de l'indicateur clinique ou biologique. Des études en population générale suggèrent que la pénétrance biologique serait comprise entre 47% et 94%, et que la pénétrance clinique, très variable en fonction de l'indicateur clinique choisi, serait plus faible : <50%. (33)

5. Facteurs génétiques

La variabilité d'expression phénotypique est sous la dépendance de facteurs génétiques. Une forme sévère d'hémochromatose pourrait être liée à une mutation additionnelle dans les gènes codant l'hémojuvéline, l'hepcidine, le récepteur 2 de la transferrine ou encore la ferroportine. De plus il est probable que de nombreux gènes restent à découvrir. (43)

6. Facteurs de l'environnement

Certains facteurs de l'environnement peuvent affecter l'expression de la maladie. Ainsi une supplémentation en fer ou en vitamine C (qui augmente l'absorption intestinale de fer) peut entraîner une expression plus précoce. Inversement des dons du sang, des pertes physiologiques de fer (menstruations, grossesse) ou des pertes pathologiques de sang (ulcérations gastroduodénales..) peuvent retarder l'expression clinique. (25)

D'après une étude menée sur une population d'homozygotes, il s'avère que le nombre de patients cirrhotiques est plus important lorsque la consommation d'alcool est supérieure à 60g/jour. (57)

Il semblerait que les maladies hépatotropes, comme les affections virales chroniques et les hépatopathies toxiques favoriseraient l'expressivité et le développement de la maladie. (33)

C. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les réserves en fer de l'organisme sont estimées entre 3 et 5g. Elles sont réparties entre l'hémoglobine (60%), la myoglobine (3%), le compartiment de réserve (30%), puis le compartiment de transport 1‰, composé notamment de la transferrine. Le compartiment de réserve est situé au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Il est composé de la ferritine et l'hémosidérine. Tous les jours, 20mg de fer sont apportés par l'alimentation, mais seuls 1 à 2mg sont absorbés. Ce fer absorbé est transporté par la transferrine chargée à 30% de sa capacité jusqu'à la moelle osseuse où il entre dans la composition de l'hémoglobine.

Dans l'hémochromatose HFE1, on retrouve une substitution d'une cystéine en tyrosine en position 282 de la protéine HFE. Cette protéine est exprimée dans tous les tissus (sauf le cerveau) avec une prédominance dans le foie et les entérocytes de la crypte (où elle s'associe avec le récepteur de la transferrine). Son rôle n'est pas parfaitement défini. Elle intervient dans l'absorption du fer au niveau du tube digestif. Chez les adultes déficitaires en protéine HFE, on observe un déficit en hepcidine. Des résultats ont montré que l'hepcidine est directement impliquée dans la régulation du métabolisme du fer. La concentration circulante anormalement basse de cette protéine va favoriser l'absorption du fer par les entérocytes et sa libération par les macrophages. Ceci va entraîner une élévation de la

saturation de la transferrine et l'apparition de fer non lié à la transferrine qui peut être avidement capté par les parenchymes hépatiques, cardiaques et pancréatiques.

Pathogénie :

-l'accumulation intra-hépatique de fer entraîne des altérations irréversibles et stimule l'expression de gènes impliqués dans la genèse de la fibrose hépatique.

-le dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas consécutif à l'accumulation intracellulaire de fer, explique les troubles du métabolisme du glucose.

-l'accumulation intra-tissulaire de fer au niveau de l'épicarde est responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche.

-la pathogénie des atteintes articulaires reste encore inexpliquée.

(33, 7, 32, 41)

-l'accumulation de fer au niveau de l'anté hypophyse induit une diminution de FSH et LH ayant pour conséquence un hypogonadisme. La diminution de testostérone entraîne une impuissance sexuelle, une atrophie testiculaire et une diminution de la libido chez l'homme. Les déficits hormonaux chez la femme peuvent provoquer une ménopause précoce. (46, 7)

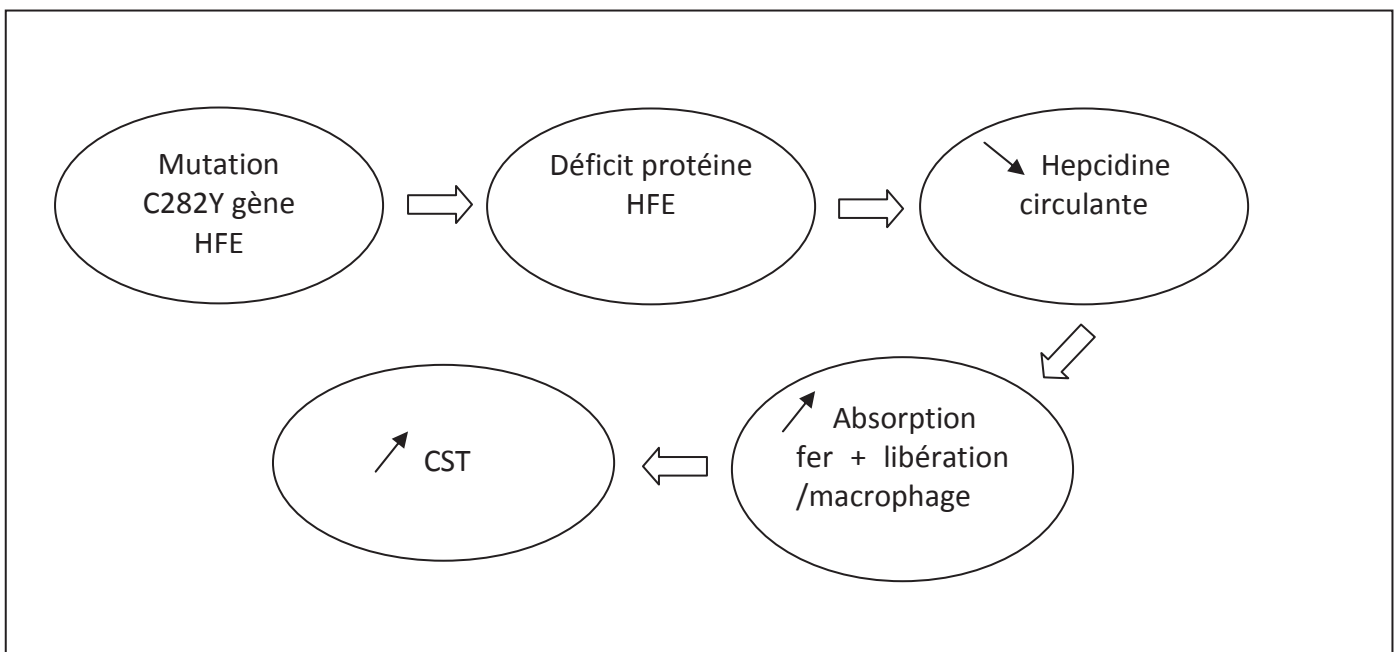


Figure 1 : Synthèse des mécanismes physiopathologiques

D. EXPRESSION PHENOTYPIQUE

L'hémochromatose HFE1 affecte les sujets des deux sexes mais les femmes expriment plus tardivement la maladie (effet protecteur des menstruations et des grossesses). Le sexe ratio est de 1 femme pour 3 hommes. (32, 58)

1. Phase de latence

Cette phase a une durée moyenne estimée à 20 ans. Elle se caractérise par la présence de signes biologiques : augmentation du CST puis de la ferritinémie.

2. Phase symptomatique

Elle débute environ vers 40 ans chez l'homme, plus tard chez la femme. A ce stade le patient présente des troubles fonctionnels altérant sa qualité de vie.

-une **asthénie chronique** inexpliquée qui peut être isolée, présente chez 60% des malades. Elle est physique ou psychique. (17)

- des **arthropathies** présentes chez 30 à 40% des patients. L'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique des deuxièmes et troisièmes métacarpophalangiennes : « poignée de main douloureuse ». D'autres articulations peuvent être touchées, notamment les interphalangiennes proximales, les genoux, les poignets, les hanches. Parfois les patients peuvent présenter des crises aiguës de pseudo goutte en rapport avec une arthropathie au pyrophosphate. (chondrocalcinose) (46)

-une **cytolyse** prédominant en ALAT, inférieur à 3 fois la normale.

-une **hépatomégalie** ferme à bord inférieur tranchant, observé chez 70% de patients non cirrhotiques. (17,46)

Ces symptômes sont les plus fréquents mais il en existe d'autres :

-métaboliques : intolérance aux glucides.

-endocriniens : impuissance sexuelle, atrophie testiculaire et diminution de la libido chez l'homme. Aménorrhée, hypo pilosité, ménopause précoce, ostéoporose (carence en androgène) chez la femme. (17, 46, 59)

-cutané : mélanodermie grisâtre, surtout au niveau des zones d'exposition solaire, des organes génitaux et des cicatrices. (59)

-cardiaque : aplatissement de l'onde T, trouble du rythme (tachycardie auriculaire, extrasystole ventriculaire) (46)

3. Phase de complications

A ce stade le pronostic vital est engagé.

-**diabète**, dû à une réduction de la sécrétion d'insuline en rapport avec le dépôt de fer dans les cellules du pancréas et à l'insulinorésistance liée à la maladie hépatique. Il est présent dans 10-30% des cas.

-**insuffisance cardiaque** congestive (15-35% des cas), dans le cadre d'une cardiomyopathie le plus souvent dilatée(17). Il n'y a pas de corrélation retrouvée avec la sévérité de l'atteinte des autres organes. (59)

-**cirrhose** chez 13-60% des patients pouvant évoluer vers un carcinome hépatocellulaire. Le risque de décès est multiplié par 119 en cas de cancer du foie. (17, 46)

Plusieurs études montrent qu'il existe une surmortalité chez les patients hémochromatosiques. (33, 60, 24, 49)

Effectivement, la mortalité est trois fois plus élevée que dans la population générale. (32)

E. STADES DE LA MALADIE

Stade 0 : absence de toute expression phénotypique, CST<45% et ferritinémie normale. Phase asymptomatique au niveau clinique et biologique.

Stade 1 : augmentation du CST >45% sans élévation de la ferritinémie. Phase préclinique.

Stade 2 : augmentation conjointe du CST et de la ferritinémie sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Phase préclinique également.

Stade 3 : expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie.

Stade 4 : expression clinique qui correspond à des symptômes compromettant le pronostic vital. (33)

Annexe 2 : stades de la maladie (33)

F. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

1. Phénotypique

Le **coefficient de saturation de la transferrine**, test phénotypique de référence, est le plus sensible (25). Il correspond au ratio entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine. Le seuil de 45% a été fixé par les sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie d'une part et guidelines and protocol advisory committee canadien d'autre part. (33)

Si le CST est supérieur à 45%, une confirmation de l'augmentation est nécessaire par un second dosage pour limiter le nombre de faux positifs.

Le prélèvement se pratique à jeun, sans consommation d'alcool durant la semaine précédant la prise de sang. Son codage biologique est 20B, ce qui correspond à un coût de 5,40 euros. (B=0,27euros) (19)

La ferritinémie est le meilleur paramètre pour apprécier de façon indirecte le stock martial. Les valeurs normales sont comprises entre 30-300µg/l chez l'homme et 20-200µg/l chez la femme. Elle peut être élevée dans de nombreuses circonstances en dehors d'une hémochromatose génétique.

Le dosage de la ferritine est utilisé dans la surveillance du traitement. Son coût s'élève à 10,80euros (cotation 20B)

2. **Génotypique**

La recherche de la mutation C282Y est réalisée par une technique de biologie moléculaire avec amplification génique de cible in vitro. (PCR). En France **56** laboratoires (48) pratiquent cette recherche. Certains recherchent systématiquement en même temps les mutations H63D et S65C. (33)

La présence de l'homozygotie C282Y permet de confirmer le diagnostic.

La réalisation de ces tests génétiques est soumise à une réglementation stricte. Un consentement éclairé du patient, (formulaire à remplir) et un conseil génétique sont nécessaires. Annexe 1 : consentement éclairé

Son coût est de 48,60 euros (cotation 180B)

3. **IRM**

Le foie peut être exploré par une IRM. Cette technique permet de documenter l'existence d'une surcharge en fer, qui se caractérise par un hyposignal en T2. Une approche quantitative est possible par des appareils parfaitement étalonnés, avec détermination d'une concentration hépatique en fer : CHF (normale : <36µmol/g). (25)

G. DETECTION ET SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS

Stade 0 et 1 : aucun examen particulier, hormis la surveillance de la ferritinémie et du CST

Stade 2, 3 et 4 : recherche d'éventuelles atteintes :

-Glycémie à jeun.

-Transaminase, + ou - échographie hépatique (si cytolyse, signes cliniques).

-Echographie cardiaque (stade 3 et 4).

-Dosage de la testostérone chez l'homme.

-Ostéodensitométrie si cofacteurs (ménopause, hypogonadisme).

Pour les stades 3 et 4, une surveillance bisannuelle de la glycémie à jeun et des transaminases est recommandée.

Les complications ne présentent que très peu de particularités du fait de leur survenue dans le cadre de l'hémochromatose, il est donc recommandé de se reporter aux recommandations en vigueur. Notamment pour la surveillance de survenue du carcinome hépato cellulaire (échographie + alpha foetoprotéine tous les 6mois en cas de cirrhose). (35)

Les facteurs prédictifs de fibrose hépatique sont : hépatomégalie, cytolyse, ferritinémie > 1000 µg/l. Ainsi la biopsie hépatique n'est pas réalisée en l'absence de ces trois facteurs. La biopsie est un examen qui permet d'évaluer le pronostic de gravité de l'hémochromatose HFE (recherche de cirrhose, de cancer hépato cellulaire).

H. DEPISTAGE FAMILIAL

Il concerne une population à haut risque d'être porteuse de la mutation C282Y. Du fait du mode de transmission autosomique récessive de la mutation, le dépistage familial s'adresse en première intention aux apparentés du premier degré du probant.

-Chez les **parents** du probant, il est conseillé de faire un dépistage phénotypique (avec test génétique si une anomalie est retrouvée).

-Dans la **fratrie**, un test phénotypique et génotypique sont recommandés.

-Pour les **enfants** du probant, il est préconisé qu'à partir de deux enfants, un dépistage de l'autre parent soit réalisé. Puis, si l'autre parent est hétérozygote, un test génétique des enfants majeurs est alors réalisé. Si le probant n'a qu'un enfant, il est préférable de tester directement l'enfant quand il est majeur. (46)

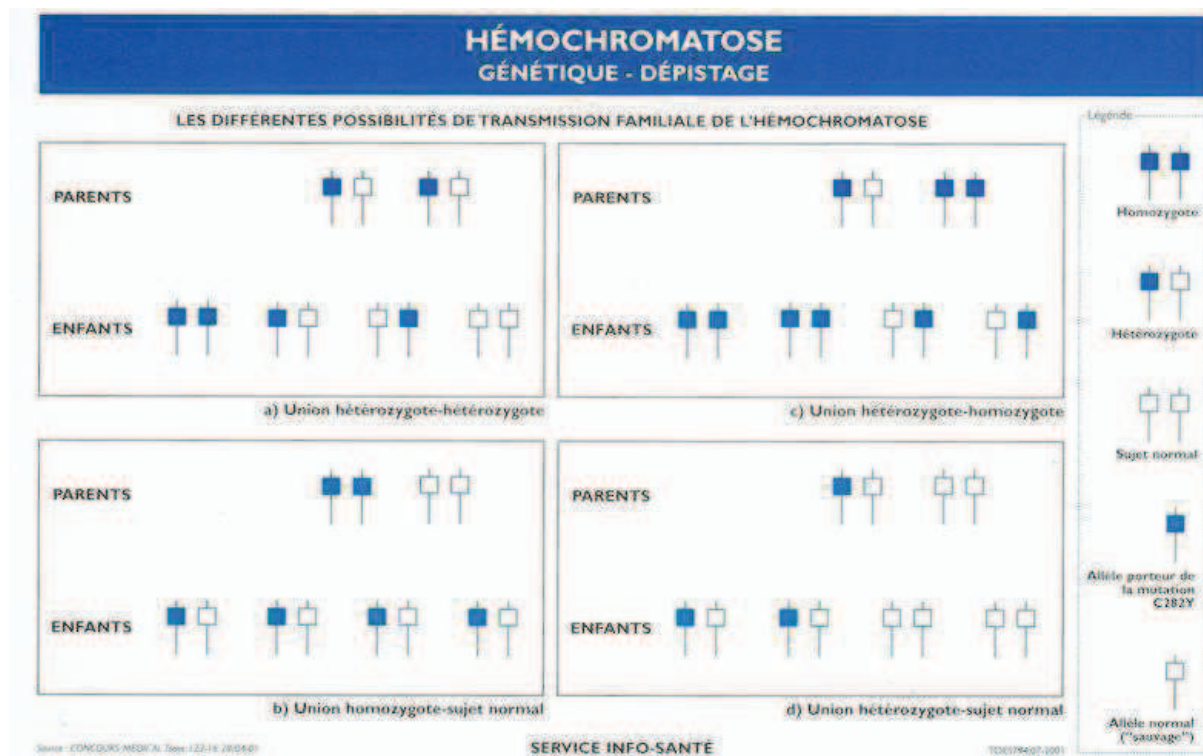


Figure 2 : Les différentes possibilités de transmission familiale de l'hémochromatose (7)

I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement consiste en des soustractions veineuses répétées toute au long de la vie afin de diminuer la surcharge en fer. Les phlébotomies constituent le traitement de référence. Elles peuvent être réalisées en hôpital de jour, au centre de transfusion sanguine (EFS) ou à domicile.

Il n'y a pas d'indication à un régime visant à diminuer les apports en fer dans l'alimentation, cependant un régime pauvre en boisson alcoolisée est recommandé. Evidemment toute supplémentation en fer ou en vitamine C (favorisant l'absorption intestinale de fer) est à éviter. (46, 6, 37)

1. Traitement d'attaque

Entrepris dès lors que la ferritinémie est supérieure à 300µg/l chez l'homme et 200µg/l chez la femme, (stade 2, 3, 4), il consiste à faire des saignées hebdomadaires de 300-500ml (7ml/kg de poids sans dépasser 550ml) jusqu'à ce que la ferritinémie soit en dessous de 50µg/l. Il doit être adapté à la tolérance du patient. Un contrôle de l'hémoglobine(Hb) est nécessaire, avec suspension des saignées si le taux d'Hb est inférieur à 11g/dl.

Une surveillance de la ferritinémie est recommandée tous les mois jusqu'à obtention de la valeur seuil (soit 300µg/l pour les hommes, 200µg/l pour les femmes) puis toutes les deux saignées.

2. Phase d'entretien

Ce traitement permet d'empêcher la reconstitution d'une surcharge en fer en maintenant une ferritinémie inférieure à 50µg/l. La fréquence est variable selon les patients : tous les 2, 3 ou 4 mois. Un contrôle de l'hémoglobine est recommandé une semaine avant la saignée.

3. Tolérance

Celle-ci est bonne, surtout si l'hydratation est suffisante et que le patient limite ses activités physiques intenses dans les 24 heures suivant la saignée. (25)

Le contrôle de la tolérance comprend avant et après chaque saignée : une prise de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, une appréciation de l'état clinique, une recherche de complications liées à la voie de prélèvement. Il faut s'assurer d'une hydratation correcte du patient et le cas échéant, ou pour les patients fragiles (sous bêta bloquant par exemple) une compensation iso volumétrique est réalisée (sérum physiologique ...). (27)

4. Contre-indications

Permanentes :

- thalassémie majeure
- anémie sidéroblastique
- cardiopathies sévères ou décompensées non dues à l'hémochromatose (maladie coronaire instable, insuffisance cardiaque décompensée, valvulopathie du cœur gauche...)
- insuffisance hépatique avec décompensation oedémato ascitique
- hypoprotidémie sévère
- toute pathologie susceptible de menacer la santé du patient à l'occasion de la saignée

Transitoires :

- anémie par carence martiale
- hypotension orthostatique (PAS<100mmHg)
- AOMI sévère, AVC récent
- FC < 50 ou >100bat/min
- grossesse
- réseau veineux insuffisant ou inaccessible
- survenue d'une pathologie intercurrente avec altération de l'état général. (35)

5. Efficacité

Il est important de noter que le facteur pronostique majeur de l'hémochromatose est la cirrhose. (25)

La mise en route des saignées avant la constitution de celle-ci, normalise l'espérance de vie des patients par rapport à la population générale. (6, 42, 33, 49, 46, 25, 35, 47)

Les manifestations de la maladie répondent de façon variable au traitement :

L'asthénie, la mélanodermie, l'atteinte hépatique (hépatomégalie et hyper transaminases) et l'atteinte cardiaque sont réversibles sous traitement.

Le diabète non insulino-dépendant se stabilise, et les doses d'insuline nécessaires sont diminuées chez les patients devenus insulino-dépendants.

Les manifestations ostéo-articulaires et l'insuffisance gonadique ne sont pas influencées par le traitement.

Les phlébotomies n'agissent pas sur la cirrhose si celle-ci est constituée. Le risque majeur est une évolution vers un carcinome hépato cellulaire. Son apparition est à dépister par une échographie et le dosage d'alpha foeto-protéine tous les six mois. (46,25)

Evidemment l'effet du traitement est lié à la qualité de l'observance.

6. Traitement alternatif aux phlébotomies : les chélateurs

Utilisés de façon exceptionnelle dans l'hémochromatose HFE1, les molécules chélatrices du fer sont nécessaires lors de contre-indications aux phlébotomies. La desférioxamine (Desféral) est administrée par voie sous cutanée. La déférasirox (Exjade) comprimé

dispersible, est indiqué chez les personnes en surcharge en fer chronique secondaire aux transfusions sanguines fréquentes.

J. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Augmentation du CST

Le CST peut être augmenté par la prise d'alcool. (42)

En présence de maladie hépatique évoluée, le CST peut être >45%. Ceci est lié à une diminution de production de l'hepcidine et de la transferrine par insuffisance hépatocellulaire. (21)

D'autre part le CST peut être élevé dans le syndrome néphrotique par fuite urinaire de protéine (transferrine). (13,40)

A noter que le CST diminue avec l'inflammation.

2. Augmentation de la ferritinémie non hémochromatosique

➤ **Le syndrome inflammatoire :**

Toute inflammation est susceptible d'élever la ferritinémie parfois jusqu'à 1000µg/l, exceptionnellement jusqu'à 10 000µg/l dans la maladie de Still ou le syndrome d'activation macrophagique. Une CRP est nécessaire pour interpréter une hyperferritinémie.

➤ **La lyse cellulaire :**

Toute cytolyse s'accompagne d'une élévation de la ferritinémie proportionnellement à l'importance de la destruction. L'interprétation d'une hyperferritinémie nécessite de disposer d'un dosage d'ALAT, ASAT (hépatique), NFS (hémolyse) et CPK (myolyse).

➤ **La consommation excessive d'alcool :**

L'alcool est susceptible d'augmenter la ferritinémie, avec le développement possible d'une surcharge en fer hépatocytaire. Un test de sevrage montre une diminution significative de la ferritinémie, voire une normalisation dans les 15 jours qui suivent l'arrêt de l'alcool. (21)

➤ **Le syndrome d'hépatosidérose métabolique :**

Décrit chez des sujets non alcooliques, d'âge mûr, essentiellement masculin. Il est défini par l'association d'une surcharge hépatique en fer modéré (CHF<120µmol/g) et d'un contexte dysmétabolique associant surpoids (répartition androïde des graisses), dyslipidémie, intolérance au glucose voire diabète non insulino dépendant, HTA, hyperuricémie. On note un foie hyperéchogène à l'échographie qui correspond à la surcharge en graisse. Le CST est normal dans ce syndrome. La réalisation de saignée est possible à un rythme et une fréquence moindre que dans l'hémochromatose génétique.

➤ **Pathologies hématologiques :**

Dans les dysérythropoïèses (anémies sidéroblastiques, thalassémies...) il existe une hyperabsorption digestive de fer réactionnelle à une érythropoïèse inefficace qui peut conduire à une surcharge. Puis le tableau est aggravé par les apports transfusionnels. Une prévention par chélateur est nécessaire. Les anémies hémolytiques qui d'une part libèrent le fer par lyse des globules rouges et d'autre part obligent à des transfusions nécessitent également un traitement par chélateur.

➤ **Porphyrie cutanée tardive :**

Caractérisée par des bulles cutanées hémorragiques, la surcharge en fer est modérée. Les saignées sont efficaces.

➤ **Surcharge en fer génétique non hémochromatosique :**

Acéruoplasminémie congénitale (anémie par carence martiale, contexte neurologique). On note une diminution du CST.

➤ **Causes exceptionnelles sans surcharge en fer :**

Maladie de gaucher, dysthyroïdie, cancer, syndrome hyperferritinémie-cataracte (mutation du gène de la L ferritine)

(25, 46, 22, 21)

3. **Autres hémochromatoses génétiques**

Elles sont rares.

➤ **HFE2 : hémochromatose juvénile**

Symptomatologie très bruyante, précoce (2^{ème} et 3^{ème} décennies). Pronostic dominé par une atteinte cardiaque. Le gène est localisé sur le chromosome 1. En 2004 on comptait 100 patients au maximum.

➤ **HFE3 : mutation du gène du récepteur de la transferrine 2, localisé sur le chromosome 7.**

➤ **HFE4 : mutation de la ferroportine**

Dépôts importants de fer dans les macrophages du foie. On note une hyperferritinémie très élevée, avec un CST normal.

(40, 17)

DEUXIEME PARTIE : ETUDE QUALITATIVE AUPRES DE MEDECINS GENERALISTES

A. MATERIEL ET METHODES

I. Objectif de l'étude

L'étude avait pour objectif de rechercher et de comprendre les difficultés du médecin généraliste à effectuer un diagnostic précoce d'hémochromatose. Dans ce but, les thèmes abordés au cours de l'entretien permettaient :

- d'évaluer le ressenti des médecins vis-à-vis de cette pathologie.
- de décrire le contexte de découverte de la maladie chez leurs patients hémochromatosiques.
- d'explorer leurs connaissances sur la maladie : signes précoces, tests diagnostiques, complications, fréquence, traitement.
- de comprendre les difficultés ressenties par les médecins pour établir le diagnostic.
- de rechercher les facteurs influençant leur intérêt pour cette pathologie.
- d'obtenir leurs avis concernant les différentes pistes d'amélioration du diagnostic précoce.

Cette étude qualitative a été réalisée sous forme d'entretiens semi-dirigés auprès de médecins généralistes de la région Haute-Normandie acceptant d'y participer.

II. Type d'étude

La méthode de recherche choisie a été l'étude qualitative. A la différence de l'étude quantitative dont le but est de mesurer ou quantifier, l'étude qualitative consiste le plus souvent à recueillir des données verbales pour en extraire des informations. Cet état des lieux permet ensuite d'élaborer des hypothèses. Elle interprète des phénomènes et participe à leur compréhension.

De façon plus générale, la recherche qualitative s'intéresse aux déterminants des comportements des acteurs. Par son approche compréhensive, elle permet d'explorer le lien entre la « vraie vie » du clinicien et la « science dure ». Dans un second temps les résultats sont confrontés aux données de la littérature qui avaient sous-tendu l'élaboration des premières hypothèses.

III. Population étudiée

Critères d'inclusion :

- être médecin généraliste installé en libéral.
- exercer en Haute-Normandie.

-accepter un entretien avec enregistrement audio.

La population à étudier est largement échantillonnée afin d'explorer la plus grande diversité possible. Cette diversité est la source de la richesse des données. Nous avons donc choisi comme critères supplémentaires:

Sexe, âge, type d'activité (rural, semi rural, urbain), ancienneté d'installation, exercice seul ou en groupe.

Pour commencer nous avons choisi des médecins connus puis les maitres de stage m'ont orientée vers d'autres praticiens. Ensuite en fin d'interview nous demandions au médecin s'il connaissait un praticien avec tel ou tel critère (exerçant en campagne par exemple) pour développer la diversité de la population.

Les études qualitatives comportent en général peu de sujets testés. Le recueil de données s'arrête lorsque la lecture du matériel n'apporte plus de nouvel élément. C'est ce qu'on appelle la saturation.

IV. Elaboration du guide d'entretien

Le guide d'entretien est élaboré au préalable. Annexe 3

Le type d'entretien choisi dans cette étude était l'entretien semi-dirigé. Il est basé sur des questions ouvertes portant sur l'expérience, l'opinion, le sentiment ou les connaissances du sujet. L'interviewer utilise un guide d'entretien dont les thèmes ne sont pas nécessairement abordés dans l'ordre. Son rôle consiste à effectuer les bonnes relances aux moments opportuns afin de balayer tout le guide d'entretien, sans pour autant influencer l'interviewé dans ses réponses ou lui couper la parole. Nous avons utilisé quelques questions fermées, une concernant la famille, si le sujet n'était pas abordé par l'interviewé. Après une question ouverte sur les signes de la maladie, nous avons utilisé des questions fermées pour certains symptômes non évoqués. Il en a été de même pour les complications.

Entre l'analyse et le recueil des données le processus est continu et la découverte d'éléments imprévus dans un premier guide d'entretien peut amener à modifier celui-ci pour les entretiens ultérieurs.

V. Déroulement de l'entretien semi dirigé

Les premiers entretiens ont débuté en novembre 2011. L'entretien était souvent réalisé en fin de consultation, rarement en début. La durée de l'entretien était annoncée au médecin lors du premier contact. Elle était estimée entre 15 et 20 minutes. Le contact avec le médecin généraliste était téléphonique ou en vis-à-vis. Dans ce cas le lieu était toujours celui d'exercice du médecin.

La rencontre commençait par une introduction succincte de l'étude réalisée, suivie d'un recueil d'informations générales au sujet du médecin. Puis l'entretien et l'enregistrement débutaient. Nous adoptions alors une attitude d'écoute attentive et intéressée. La liberté de parole du médecin était respectée. Nous étions attentives à ne pas multiplier les questions, à laisser le médecin parler, à encourager pour approfondir certaines réponses. Le médecin généraliste pouvait ainsi introduire des thèmes qui n'avaient pas été prévus.

L'enregistrement est primordial, il permet de dépasser les « impressions » laissées par l'entretien, qui peuvent être fondées sur quelques moments marquants ne correspondant pas nécessairement à l'essentiel de ce qui a été dit. Il donne accès à l'ensemble du discours de l'interviewé, afin de faire ressortir la parole exacte de l'enquêté ; l'analyse pouvant ainsi se faire en plusieurs étapes après lecture et relecture de l'entretien. Il met à disposition les citations fidèles de la parole des interviewés qui serviront de « preuve » de l'analyse de l'entretien.

VI. Retranscription et analyse des entretiens

➤ RETRANSCRIPTIONS :

Les enregistrements audio étaient ensuite intégralement retranscrits sur ordinateur afin d'être analysés. Les médecins restaient anonymes. En première page apparaissaient les indications relatives à l'entretien : date, durée, numéro de l'entretien. Le discours des intervenants était distingué par des initiales : MG pour le médecin généraliste, CG pour nous.

➤ ANALYSE :

À la lecture des retranscriptions, le texte était codé, fragment par fragment. La marge permettait d'écrire les mots clés représentant le concept développé par le médecin. La phrase qui illustre ce concept était surlignée.

Sur un fichier séparé, les informations étaient classées par sous-thèmes. Chaque sous-thème était illustré par un ou plusieurs extraits des entretiens.

Les nouvelles données justifiaient la création d'un paragraphe.

A la fin des entretiens, nous avons défini des catégories conceptuelles sous lesquelles les différents sous-thèmes étaient regroupés.

(9, 8, 38, 39)

B. RESULTATS

I. Description de la population

Les entretiens ont été menés entre le 25 novembre 2011 et le 5 avril 2012. Quatorze médecins ont été inclus dans l'étude, nommés de M1 à M14 dans l'ordre chronologique des entretiens. Dix entretiens étaient téléphoniques et quatre se sont déroulés au cabinet du médecin en face à face, M1 M2 M4 et M9.

Après contact téléphonique auprès de leurs secrétaires, deux médecins ont refusé de répondre à l'étude. Les deux étaient du département de l'Eure.

Les médecins interrogés ont été choisis au fur et à mesure de l'étude.

Sept hommes et sept femmes ont participé, âgés de 30 à 63ans. Trois médecins travaillent en milieu rural, six en milieu semi rural et cinq en milieu urbain. Trois médecins exercent seuls.

Tableau 1 : Critères sociodémographiques de la population

médecins	sexe	âge	Type d'activité	Mode d'exercice	installé(e) depuis
M1	H	35ans	Semi-rural	groupe	1an
M2	F	30ans	Semi-rural	groupe	2mois
M3	H	63ans	urbain	groupe	36ans
M4	F	51ans	urbain	groupe	22ans
M5	F	52ans	rural	groupe	19ans
M6	H	60ans	rural	seul	30ans
M7	H	46ans	rural	groupe	3ans
M8	F	40ans	Semi-rural	groupe	5ans
M9	F	35ans	urbain	groupe	3ans
M10	H	42ans	urbain	groupe	9ans
M11	H	45ans	Semi-rural	seul	15ans
M12	H	61ans	Semi-rural	groupe	35ans
M13	F	non communiqué	Semi-rural	seule	16ans
M14	F	42ans	urbain	groupe	12ans

H= homme F= femme

Nous n'avons pas particulièrement remarqué de corrélations entre les caractéristiques sociodémographiques des participants et les résultats.

II. Analyse des entretiens

1. Représentation de la maladie

a. Caractère héréditaire

Pour la majorité des médecins, l'hémochromatose évoque avant tout une « **maladie génétique** » (M4, M7, M9, M11, M12, M14).

M1 « *c'est une maladie plutôt génétique, héréditaire* ».

C'est une pathologie « *qu'on recherche lorsqu'on a..... des cas dans la famille* » (M6)

M5 « *c'est souvent familial* ».

« *Le caractère héréditaire* »(M11) de la maladie a été mentionné lors de dix entretiens sur quatorze, ce qui représente plus de 70%.

b. Surcharge en fer

Le mécanisme physiopathologique de la maladie a souvent été abordé. En effet, 8 médecins y ont fait référence en employant les termes suivants :

M5 « *c'est la saturation au niveau du foie en fer* ».

M10 « *une accumulation de fer dans certains organes* ».

M14 « *une pathologie métabolique au niveau du métabolisme du fer* ».

« **surcharge en fer** » (M7, M8, M9, M12).

C'est pourquoi on recherche l'hémochromatose « *lorsqu'on a un taux de fer élevé* »(M6), « *une ferritine très élevée* » (M14).

c. Une vision centrée sur la prise en charge et le traitement

La prise en charge des patients est un aspect de la maladie qui occupe une place importante dans l'esprit des médecins.

- Le **traitement** est rapidement abordé et l'éventuel recours à un **spécialiste** envisagé:

M7 explique aux patients « *comme quoi je vais envoyer chez le spécialiste, avec toutes les possibilités de traitements qui existent, les saignées etcetera* ».

M9 « *voir s'il y a nécessité de saignées tout de suite, enfin voir avec un spécialiste par rapport aux saignées éventuelles.* ».

M10 « *il faudra faire des saignées régulièrement* ».

M14 « *il faudra qu'ils aient un suivi avec des saignées* ».

- Le caractère « **chronique** »(M8) de cette maladie nécessite une « **surveillance à vie** »(M8) :

M1 « *une surveillance du bilan ferrique et du bilan hépatique* ».

M12 « *mettre en route... le suivi biologique* ».

M10 « *il faudra surveiller* ».

M8 « *il faut la surveiller, enfin contrôler régulièrement* ». (en parlant de la maladie).

M14 « *toute leur vie faudra qu'ils aient un suivi* ». M14 rappelle que « *l'important c'est d'être suivi régulièrement* ».

Le suivi est nécessaire pour le traitement puis pour rechercher les éventuelles complications, comme l'explique M2 « *il y aura des bilans réguliers à faire pour savoir quand faire les saignées, et des bilans pour les complications* ».

Quelques médecins pensent à l'**hygiène de vie** des patients nouvellement diagnostiqués :

Au niveau de l'alimentation M1 conseille aux patients « *de limiter les aliments riches en fer* ».

M14 « *...l'éducation au patient pour qu'il avale le moins de fer possible dans sa vie* ».

Puis deux praticiens sont attentifs à la consommation d'alcool et aux problèmes hépatiques:

M4 « *je leur conseillerais quand même au niveau hépatique d'avoir une vie relativement saine ; ce n'est pas la peine d'accumuler les facteurs problématiques* ».

M13 « *Voir s'il boit* ».

d. Expression de la maladie

Très tôt dans l'entretien de nombreux médecins ont d'eux même abordés les divers signes et complications possibles de la maladie.

Les **signes** évoqués sont « *des gens fatigués* »(M6), un « *teint gris* »(M8) « *des symptômes avec en général de la fatigue, une hypertension qui s'installe progressivement,*»(M14), «*des signes hépatiques ou éventuellement la découverte d'un diabète.* »(M12).

Les **complications** hépatiques sont les plus fréquemment citées.

M8 « *je leur expliquerais quelles sont les complications dans le cas justement d'une hémochromatose qui flambe* ». « *les risque de complications de cirrhose et de cancer du foie* ».

M10 « *maladie hépatique* ».

M13 « *cancer du foie* ».

M14 « *les complications, qui sont métaboliques et hépatiques* » « *il peut y avoir un diabète* ».

e. Évolution des pratiques

Depuis quelques temps, deux médecins ont remarqué une **augmentation de bilans** dans le but de diagnostiquer cette maladie.

M6 « *on est à l'affût pour rechercher ce genre de maladie.* » « *plus ces dix dernières années qu'il y a trente ans* ».

M12 « *qu'on en dépiste plus actuellement que quand je me suis installé dans les années 70 90... certainement qu'on fait plus facilement des bilans systématiques pour des gens qui ont un peu de fatigue* ».

f. Autres

- Certains facteurs de risque ont été abordés :

Un médecin a évoqué la notion d'**âge** et de **sexe ratio** M7« *le plus souvent des hommes* » « *une découverte souvent entre 40 et 50ans.* ».

Un autre a souligné l'« *origines bretonnes typiquement.* »(M2)

- Une attitude rassurante auprès des patients est de mise :

M6 « *minimiser la gravité de la maladie* ».

M8 « *Dans la mesure où justement c'est bien surveillé, ce n'est pas une maladie grave* »

- L'hémochromatose peut être une maladie curieuse :

M4 « *le gastroentérologue va faire des recherches génétiques etcétera alors c'est un truc qu'est super super compliqué* ». « *c'est une pathologie étrange* ».

Il semble que la surcharge en fer et la nature héréditaire caractérisent l'hémochromatose. Cette maladie est souvent perçue comme étant chronique et nécessitant un suivi régulier. Plus d'un tiers des interviewés associent l'hémochromatose à une atteinte hépatique.

2. Nombre de cas par médecins

La question était : « combien avez-vous de patients hémochromatosiques ? » ou « avez-vous des patients hémochromatosiques ? »

Un médecin n'a pas de patient hémochromatosique. M11 «*nan, personnellement nan* ».

Deux médecins ont eu ou ont toujours un seul patient hémochromatosique :

M3« *j'en avais un, il est mort* ».

M9 « *au moins un.* ».

Huit médecins ont eu ou ont toujours deux patients hémochromatosiques :

M1« *Je pense que c'est un ou deux* ».

M2« *J'en ai vu au moins deux* ».

M5« *j'en ai deux* ».

M13 « *j'en ai eu deux, deux morts* ».

M14 « *je dois en avoir qu'un ou deux* ».

M7 « *je dois en avoir deux.* ».

M8 « *j'en ai que deux* ».

M10 « *... j'en ai deux* ».

Trois praticiens ont au moins trois patients atteints d'hémochromatose :

M12« *j'en ai trois de sûr*».

M4« *Trois*».

M6« *je dirais 5 ou 6. Peut-être dix* ».

La médiane est donc de deux cas par médecins. La moyenne approximative serait de 2,21 cas par médecins.

3. Contexte diagnostique

a. Orienté

Dix cas ont été diagnostiqués sur des signes évoquant l'hémochromatose :

Le symptôme le plus fréquemment énoncé était l'**asthénie** :

M6 « *dans le contexte d'une asthénie inexpliquée par le reste du contexte clinique.* »

M7 « *cliniquement une asthénie* ».

M5 « *un dosage de ferritine et puis les transaminases qui étaient perturbées ...sur un bilan d'asthénie en fait.* ».

Pour les trois patients de M12 des «**douleurs rhumatismales mal étiquetées** » ont permis d'orienter le diagnostic.

D'autres patients ont été diagnostiqués sur les **complications** de la maladie :

M3 « *dans son syndrome métabolique, on a vu qu'il avait un foie de surcharge ...il avait un diabète*».

M13 « *c'était une dame, elle n'allait pas bien... cytolysse hépatique... Elle a été hospitalisée d'urgences... un ictère et puis une altération de l'état général* ». « *un patient alcoolotabagique qui était soigné pour son alcoolisme, il a fait un cancer du foie et on a trouvé l'hémochromatose* ».

Un diagnostic a été fait de façon plus originale par l'évocation de la maladie par le patient :

M14 « *une fois c'est un patient qui est venu avec un petit article qu'il avait découpé dans Marie Claire ou je ne sais quoi, et il y avait tous les symptômes de l'hémochromatose et il m'a dit c'est bizarre parce qu'en fait c'est ce que moi je ressens* ». Cependant il s'est avéré que ce patient n'avait pas une hémochromatose HFE1, mais une surcharge en fer non étiquetée traitée par saignées.

b. Fortuit

Huit cas ont été découverts fortuitement dans le cadre de « **bilan un peu général, standard** » (M6).

M4 « *...quelqu'un à qui j'avais fait une ferritine dans le cadre d'un bilan, bilan global on va dire* » « *Et le troisième que j'ai en tête, il n'y avait pas de notion familiale, et pourquoi je suis allée chercher sa ferritine je n'en sais rien... Des fois ça m'échappe peut être sur les...* ».

M6 «*... Élévation du fer, du CST* ». (dans le cadre d'un bilan standard)

M1 «*Découverte fortuite* » (pour 2 cas).

M10 « *c'était l'élévation de la ferritine* ».

M14 « *elle avait et le dysmétabolisme et un diabète qui s'était installé progressivement etcetera et on avait fini par découvrir par-dessus tout ça une hémochromatose. Mais voilà parce que...au hasard des prises de sang* ».

M7 « *c'était au décours d'examens biologiques qui avait été demandé pour autre chose* ».

c. Familial

Trois patients ont été diagnostiqués suite à la découverte d'un cas dans leur famille.

M4 « *...qui est venu me voir en disant qu'il fallait dépister l'hémochromatose...son frère a été malade, il a été hospitalisé... on lui a découvert une ferritine extrêmement élevée et puis donc avec un génotype particulier* ».

M5 « *parce que sa sœur avait une hémochromatose* ».

M9 « *ça a été diagnostiqué parce que son père l'avait il me semble* ».

d. Tardif

Certains médecins estiment que le diagnostic a été tardif :

M5 « *elle avait 55ans, assez tardivement* ».

M12 « *je pense relativement tard, j'ai quelqu'un actuellement qui a 60ans qu'on vient de dépister, l'autre c'était vers 50ans et l'autre à peu près 55ans* ».

M13 « *50 à 60ans* ».

M14 « *une patiente qui avait été diagnostiquée très tardivement* ».

D'autres cas ont été diagnostiqués par le biais des complications, donc tardivement :

M3 « *dans son syndrome métabolique, on a vu qu'il avait un foie de surcharge...Il avait un diabète* ».

M13 « *c'était une dame, elle n'allait pas bien... cytolysse hépatique...elle a été hospitalisée d'urgences... un ictère et puis une altération de l'état général* ». « *il a fait un cancer du foie, on a trouvé l'hémochromatose* ».

e. Précoce

Quelques cas ont été découverts de façon précoce, avant 50ans.

M4 « *J'en ai deux qui étaient à 40ans* ».

M5 « *une quarantaine d'années* ».

M7 « *c'était entre 40 et 45ans et le deuxième 45 à peu près.* ».

M10 « *vers 42ans* ».

D'après les entretiens, la plupart des cas ont été diagnostiqués de façon orientée ou fortuite à un niveau pratiquement équivalent. Par contre, très peu ont été découverts dans un contexte familial. Les diagnostics tardifs sont plus nombreux que les diagnostics précoces. (Neuf contre six).

4. Dépistage familial

a. En théorie

Le dépistage familial semble évident pour tous les praticiens. La majorité le suggère spontanément :

M2« *le dépistage de la famille, déjà point important* ».

M1« *...proposer un dépistage familial* ».

M3« *déjà, qu'il dise à ses collatéraux d'en parler à leurs médecins traitants.* ».

M4« *de voir un peu dans sa famille s'il y a des problèmes* » ,« *...ses enfants qu'il faudra dépister très jeune* ».

M5« *j'essaie de me renseigner un petit peu surtout au niveau familial* ».

M6«*...éventuellement cela pourra avoir des retombés sur la famille* ».

M7«*... qu'ils fassent dépister leurs enfants* ».

M9« *prendre un rendez-vous génétique pour voir s'il est porteur et pour voir ses enfants éventuellement* ».

M12« *...de faire un dépistage familial* ».

Quant aux autres, une question orientée les amène immédiatement à proposer cette démarche :

M8 « *il est important de testerla fratrie...et les enfants.* ».

M10 « *le dépistage aussi pour la famille... elle a été vue en consultation génétique après c'est la génétique qui l'a organisé.* ».

M14 « *on suggère très très fortement d'en parler à la famille,* » « *ce serait vachement bien que vos frères et sœurs se fassent tester* ».

b. En pratique

Malgré ce grand nombre de médecins évoquant le dépistage familial, quelques uns sont incertains quant à la mise en place chez leurs patients. La question était : **« Est ce que la famille de vos patients a été testée ? »**

M1 « *Bah c'est pas bien, je sais pas du tout.* ».

M6 « *certaines oui, mais si on part sur une base de 10 je dirais la moitié* ».

M8 « L'autre j'en sais rien du tout parce que j'ai pas les autres patients ».

M9 « je ne sais pas. Je sais plus..... je crois que oui ».

M14 « je la suis plus depuis donc je n'en ai aucune idée, ».

Un médecin explique que « même quand il y a des antécédents c'est rare quand même qu'ils fassent la démarche. ». « j'ai plusieurs patients qui ont des antécédents familiaux par contre, mais ils ne veulent pas faire les tests » (M9).

Cependant la plupart des praticiens interrogés ont donné l'information à leurs patients.

M4 « En fait il a demandé à ses frères et...à tous les gens de sa famille. ».

M3 « mais j'ai fait passer le message ».

M2 « Oui je sais qu'ils ont eu l'information après savoir s'ils ont été testés... ».

M5 « **est-ce-que la famille de vos patients a été testée ?** MG : dans l'hémochromatose familiale oui en fait ».

M8 « je sais que le frère a été testé. ».

M7 « **est-ce-que la famille de vos patients a été testée ?** MG: les deux, oui. ».

M12 « **donc la famille de vos patients a-t-elle été testée ?** MG: oui absolument ».

M13 « on a fait le dépistage chez ses enfants ».

M10 n'a pas eu besoin de faire le dépistage de la famille puisque « c'est la génétique qui l'a organisé. ».

M11 n'a pas de patient hémochromatosique mais connaît et surveille ses patients qui ont des antécédents familiaux « je surveille les patients à risque, c'est-à-dire éventuellement qui ont un membre de la famille atteint d'hémochromatose ».

Le dépistage familial est une notion acquise pour la plupart des interviewés, malgré cela il n'est pas toujours pratiqué.

5. Etat des connaissances

a. Signes

- **Spontanément** les symptômes faisant suspecter l'hémochromatose sont les suivants :

➤ Une asthénie pour huit médecins.

M3 « une asthénie » M5 « peut être l'asthénie éventuellement » M6 « sur le plan clinique c'est la fatigue » M7 « les asthénies » M10 « sur la symptomatologie de fatigue » M11 « un bilan de fatigue » M12 « de fatigabilité » M14 « asthénie... ».

➤ Des perturbations hépatiques pour quatre médecins.

M4 « Un bilan hépatique perturbé chez quelqu'un qui boit pas, oui probablement », M5 « des perturbations du bilan biologique hépatique en fait en particulier les transaminases », M8 « un bilan hépatique perturbé », M14 « Les problèmes hépatiques ».

➤ Des douleurs articulaires pour trois médecins.

M3 « des douleurs articulaires », M2 « La poignée de main douloureuse », M12 « des douleurs un petit peu plus ou moins chroniques, quel que soit leur localisation ».

➤ Une hyperpigmentation pour deux médecins.

M8 «teint », M10 « si c'est quelqu'un d'un peu bronzé c'est sur ».

➤ **Une Intolérance glucidique** pour un médecin.

M12 « *aussi quand on a une glycémie un peu limite, entre la normale et le diabète* ».

➤ **La polyglobulie** par deux médecins.

M7 « *les signes de polyglobulie déjà,.... une érythrose faciale* ». « *un bilan biologique derrière montrant une polyglobulie* ».

M11 « *éventuellement une polyglobulie* ».

➤ **L'HTA** par trois médecins.

M7 « *lors d'une hypertension* », M14 « *une hypertension qui s'installe progressivement* »,

M11 « *d'hypertension* ».

➤ **Autres :**

M14 « *les GGT qui s'élèvent* », M13 « *l'hématocrite* », M11 « *des engourdissements des membres supérieurs, des troubles visuels* ».

- Les réponses aux questions fermées concernant les signes de la pathologie ont divergées : La question était la suivante : Je vais vous énoncer des signes et vous me dites s'ils entrent dans le cadre de l'hémochromatose ou non?

➤ **Une cytolysé hépatique ?**

OUI pour cinq médecins M1 M2 M7 M11 M12.

NON pour un médecin M9.

➤ **Une hépatomégalie ?**

Tous les médecins interrogés sur l'hépatomégalie ont confirmé son existence dans les signes de la pathologie : M1 M2 M4 M5 M6 M7 M8 M9 M10 M11 M12 M13 M14.

D'ailleurs les perturbations hépatiques sont les signes qui évoquent le plus aisément le diagnostic: M4 « *Tout ce qui est hépatique en fait plus facilement* ».

➤ **Une hyperpigmentation ?**

OUI pour neuf médecins M1 M2 M4 M5 M6 M7 M9 M11M12.

SANS AVIS pour un médecin M13.

NON pour un médecin M14.

➤ **Des douleurs articulaires ?**

OUI pour six médecins M1 M5 M6 M8 M11 M14.

NON pour quatre médecins M4 M7 M9 M10.

➤ **Une asthénie ?**

OUI pour quatre médecins M1 M2 M4 M8.

SANS AVIS pour un médecin M13.

➤ **Des troubles sexuels ?**

OUI pour quatre médecins M1 M2 M6 M11.

NON pour cinq médecins M12 M4 M5 M7 M14.

SANS AVIS pour un médecin M8.

➤ **Une arythmie cardiaque ?**

OUI pour trois médecins M7 M10 M11.

NON pour sept médecins M4 M5 M6 M12 M9 M13 M14.

SANS AVIS pour un médecin M8.

Tableau 2 : Récapitulatif des réponses concernant les signes

		Ces signes vous évoquent-ils une hémochromatose ?			
Signes:	spontanément	OUI	NON	Sans avis	autres
cytolyse	} 4	5	1	0	4
hépatomégalie		13	0	0	0
hyperpigmentation	2	9	1	1	1
arthralgie	3	6	4	0	1
asthénie	8	4	0	1	1
Troubles sexuels	0	4	5	1	4
Arythmie cardiaque	0	3	7	1	3

Autres : réponses vagues ou questions non posées.

Au total, les perturbations hépatiques, l'asthénie et l'hyperpigmentation sont les trois signes retenus par la majorité des praticiens. Par contre, les troubles sexuels et l'arythmie cardiaque sont très peu évocateurs du diagnostic d'hémochromatose pour les interviewés. Concernant les arthralgies, les avis sont partagés : elles sont parfois évoquées précisément « La poignée de main douloureuse » (M2), et d'autres fois ne sont pas considérées comme un symptôme de l'hémochromatose.

- Deux médecins nous confient ne pas connaître les signes faisant suspecter l'hémochromatose :

M1 « **Quels signes te feraient suspecter une hémochromatose ?** MG:... je sais pas trop. Nan, ça je sais pas ».

M4: « **Quels signes vous font suspecter une hémochromatose ?** MG: Aucun ».

b. Tests

b.1 Tests de première intention

Concernant les tests ferriques, dix médecins demandent en première intention la **ferritine** et/ou le **CST**.

- CST+ ferritine pour cinq médecins :

M3 « tu fais une ferritine et une saturation de la transferrine ».

M2, M4 « Ferritine, et CST ».

M6 « c'est l'élévation du fer, la ferritine et le CST. » .

M11 « fer sérique, ferritine et coefficient de saturation ».

- Ferritine puis si celle-ci est élevée CST pour trois praticiens :

M10 « je vois la ferritine un peu élevée je fais le coefficient de saturation systématiquement ».

M12 « une ferritine et si il y a un taux anormal, ensuite un coefficient de saturation de la transferrine ».

M14 « la ferritine, dès que j'en ai une un peu élevée en général je fais transferrine, saturation » « le message d'un de mes confrères qui devait être hémato ou je ne sais quoi qui

nous avait dit l'hémochromatose ça passe complètement à l'as surtout dès que vous avez un fer ou une ferritine trop élevée vous faites un coefficient de saturation ».

- Ferritine seule pour un médecin :

M5 « *la ferritine* »

- CST pour un médecin :

M7 « *fer, coefficient de saturation* ».

Un médecin propose le fer seul : M1 « *fer* ».

Trois interviewés demandent d'autres examens ferriques :

M13 « *la transferrine* » M8 « *la capacité de saturation* » M9 « *la capacité de fixation de la transferrine* ».

Tous les médecins interrogés proposent un test ferrique, que ce soit ferritine, CST, fer ou capacité de fixation de la transferrine.

Malgré une bonne connaissance des tests biologiques, on note une difficulté concernant les valeurs. Plusieurs médecins expliquent qu'ils sont alertés « *dès que ça passe la norme du labo.* » (M14).

M11 « *alors je me réfère surtout aux normes du laboratoire, et je vois si c'est franchement élevé* ».

M7 « *nous on a les valeurs standards si vous voulez ; donc j'ai pas ça en tête exactement, j crois que c'est quand le coefficient est supérieur à, je sais plus si c'est 35 ou 40%.* ».

M9 « *je ne les connais pas par cœur* ».

M4 « *je regarde dans mon livre. Je ne l'ai pas comme ça.* ».

M8 « *j'avais la notion de 30%* ».

Trois médecins fixent les normes du CST > à 45% :

M6 « *le CST au-dessus de 50* ».

M10 « *si on dépasse 45 je leur proposerais une consultation génétique* ».

M12 « *le coefficient de saturation est à 45% maximum, donc quand on est à 50 il y a une forte suspicion* ».

Plusieurs participants estiment que le taux de ferritine doit être particulièrement élevé pour pouvoir prétendre à une hémochromatose :

M1 « *une ferritine explosée surtout, supérieure à 800.* ».

M2 « *La ferritine normalement on dit plutôt supérieure à 1000* ».

M5 « *je vous dirais pas exactement ...surtout au niveau de la ferritine quand c'est très élevée... je peux pas vous dire une valeur cible* ».

En plus du bilan ferrique un **bilan hépatique** est réalisé par quatre médecins :

M13 « *les transaminases* »

M1 « *un bilan hépatique* ».

M5 « *le bilan hépatique* ».

M8 « *un bilan hépatique classique, ASAT, ALAT, GGT*».

b.2 Bilan génétique

Pour confirmer le diagnostic neuf médecins proposent de pratiquer « un **test génétique** » (M2) :

M3 « on recherche la mutation chromosomique ».

M5 « le bilan génétique ».

M6 « un bilan en milieu hospitalier pour essayer d'approfondir un petit peu sur le plan génétique, en particulier le type d'hémochromatose ».

M7 « Je sais que c'est un test génétique ».

M10 « je leur proposerai une consultation génétique ».

M12 « les tests génétiques ».

M13 « test génétique ».

M14 « la recherche génétique ».

Deux médecins demandent le test génétique eux même :

M13 «un test génétique. Je regarde dans ce cas. » « je l'ai fait là pour les gens ».

M12 « jusqu'à présent j'adressais mes patients au CHU, et là j'ai deux patients pour lesquels j'ai un taux un peu limite pour le coefficient de saturation, entre 45 et 50 et donc j'ai demandé moi-même les tests de mutations, qui sont revenus négatifs d'ailleurs. ».

Après avoir fait une capacité de fixation et un bilan hépatique, un médecin dit « c'est une première confirmation, enfin pour moi c'est assez fiable donc je n'irais pas forcément plus loin. »(M8).

La « recherche HLA B27 » a été proposée par M6.

Un médecin avoue : « je ne sais pas exactement ce qu'il fait comme test »(M1) en parlant du test de confirmation du diagnostic effectuer par le spécialiste.

b.3 Imagerie

Une imagerie hépatique a été proposée par 3médecins:

M5 « généralement quand le bilan hépatique est perturbé je fais une **écho** secondairement ».

M2«peut être que je lui ai déjà fait une **IRM abdo**, pour voir un peu l'état des lieux et encore ».

M1 « éventuellement je demande **l'échographie hépatique** avant puis je l'envoie au spécialiste. ».

Les tests de première intention les plus couramment prescrits sont le dosage de la ferritine et le CST, parfois un bilan hépatique y est associé. Les interviewés se réfèrent aux normes des laboratoires pour identifier les valeurs pathologiques. Pour la majorité des médecins, la confirmation du diagnostic se fait par un test génétique. Peu suggèrent une imagerie.

c. Fréquence

Les praticiens rencontrent des difficultés à évaluer avec précision la fréquence de la maladie.

Cependant **dix** d'entre eux pensent que « *c'est une maladie...qui n'est pas rare* »(M6) :
M2 « *Je ne sais pas, je dirai 5% de la population qui est diagnostiquée* ».
M6 « *je sais que c'est assez fréquent, c'est de l'ordre de 1 ou 2% de la population.* ».
M9 « *1% c'est peut être beaucoup, mais j'aurais dit de cet ordre là quoi.* ».
M14 « *je dirais peut être du 2 ou 3 %* ».
M3 « *je ne sais pas. Je crois que c'est beaucoup, je crois que c'est plus puis c'est méconnu* »
(comparaison mucoviscidose).
M4 « *Je n'ai pas d'idée. J'en ai quand même trois, donc c'est pas mal.* ».
M5 « *je crois que c'est fréquent mais alors après vous dire la fréquence exacte ça j'avoue que je ne sais pas* ».
M12 « *J'ai aucune idée de la fréquence de cette maladie... je pense que c'est dix fois plus.* ».
(Par rapport à la mucoviscidose)
M8 « *je vais dire 0,5%* ».
M10 « *je ne sais pas trop.moi je dirai plus* » (comparaison mucoviscidose).
Après avoir pris connaissance de la fréquence, un médecin exprime sa surprise : M10 « **CG : 0,5% MG : d'accord, c'est énorme oui.** ».

Trois médecins pensent que cette pathologie est moins fréquente que la mucoviscidose :

M11« *moi j'aurais dit 1/7000,* ».
M7 « *moi je pense que c'est moins.* » « *je ne sais pas si c'est parce qu'on n'en dépiste pas assez ou si c'est parce qu'en effet il n'y en a pas énormément mais c'est vrai que c'est pas une pathologie qu'on rencontre tous les jours non plus.* ».
M1 « *Moi j'aurais dit que c'était moins* ».

Souvent incertaine, la fréquence de l'hémochromatose est estimée relativement élevée par la plupart des participants. Cependant une minorité pense que cette maladie est rare.

d. Complications

- **Spontanément** les complications énoncées par les médecins sont :

➤ **Les complications hépatiques** pour neuf médecins.

Plus particulièrement la cirrhose et le cancer :

M1 « *cirrhose, hépatite chronique je dirai à force, peut être cancer du foie* », M2 « *hépatique* », M4 « *les pathologies hépatiques* », M7« *au niveau hépatique déjà.* ». « *ça peut se transformer en tumeur hépatique* », M8 « *cirrhose du foie, cancer du foie* », M9 « *risque d'augmentation de cancer hépatocellulaire* », M10 « *le foie, cirrhose, cancer* », M12 « *cirrhose* » M13 « *peut être cirrhose, je suppose.* ».

➤ **Les complications cardiologiques** pour cinq médecins.

M2 « *des complications : cardiologique* », M3 « *cardiovasculaire* », M6 « *des complications cardiovasculaires* », M7 « *.. Au niveau cardio* », M10 « *cardiopathie,* ».

➤ **Le diabète** pour cinq médecins.

M3 « *diabète.* », M4 « *C'est surtout le diabète* », M12 « *diabète* », M6 « *association diabète aussi.....l'association des deux me paraît aussi assez répandue, à rechercher bien évidemment* » « *les complications liées au diabète* », M14 « *le diabète* ».

➤ Autres :

M1 « Thrombose », M2« complications :.... cérébrale », M10 « je crois que ça peut s'accumuler au niveau rénal ».

- Les réponses aux questions fermées concernant les complications ne sont pas unanimes : la question était la suivante : « je vais vous énoncer des complications, vous me dites si elles vous évoquent une complication de l'hémochromatose ou non ? ».

➤ Une insuffisance cardiaque:

OUI pour deux médecins M11 M8.

NON pour deux médecins M14 M1.

➤ Un diabète :

OUI pour deux médecins M2 M11.

NON trois médecins M1 M5 M10.

SANS AVIS pour un médecin M8.

➤ Une cirrhose hépatique :

OUI pour un médecin M11.

Tableau 3 : Récapitulatif des réponses concernant les complications

		Complications d'hémochromatose ou non ?			
Complications :	spontanément	OUI	NON	Sans avis	autres
Insuffisance cardiaque	5	2	2	0	5
Diabète	5	2	3	1	3
Cirrhose	9	1	0	0	4

Autres : réponses vagues ou questions non posées.

- Deux médecins avouent ne pas connaître les complications :
M11« les complications, nan je ne connais pas », M5 « je vais vous dire aucune ».

Les complications hépatiques sont bien connues des médecins. Le diabète et les complications cardiaques ne font pas l'unanimité.

6. Diagnostics différentiels d'hyperferritinémie

Comme le rappelle M2, une ferritine élevée n «'est pas forcément synonyme d'hémochromatose ».

Différentes autres causes ont été évoquées, notamment l'inflammation, la cytolyse, l'alcool et le syndrome métabolique.

M3 « si elle devient élevée faut voir à quoi elle est due cette ferritine, si c'est une **inflammation**, une **cytolyse**, autre chose ».

M6 « des formes d'hémochromatose qu'on aurait étiquetées un petit peu hémochromatose d'origine iatrogène **éthylque** »; « quand on envoie au spécialiste on nous retourne qu'effectivement il y a une surcharge en fer mais non pas lié à un problème génétique mais à un problème d'alcool. ».

M14 « mais j'ai plusieurs patients qui sont pris en charge à l'établissement français du sang pour des saignées parce qu'ils ont une hyperferritinémie soit **d'origine métabolique** soit d'origine point d'interrogation. ».

D'après un médecin, d'autres causes génétiques restent à découvrir :

M14 « par contre j'en ai plein d'autres qui ont des surcharges en fer, j'en ai certains c'est même pas du métabolique, il doit vraiment y avoir un truc génétique qu'on ne sait pas encore diagnostiquer ».

Quelques médecins gardent à l'esprit que l'hémochromatose n'est pas la seule cause d'hyperferritinémie ou de surcharge en fer.

7. Difficultés du diagnostic

a. Des connaissances à approfondir

Plusieurs médecins expriment une difficulté à faire le diagnostic, ils mettent en cause « la **méconnaissance** »(M3).

M1 « je ne m'y connais pas assez dans la pathologie en fait, » « je reste convaincu qu'on n'y pense pas assez parce qu'on est un peu dans **l'ignorance** ».

M5 « je ne suis pas très calée sur l'hémochromatose en fait ».

b. Symptomatologie limitée

La **pauvreté des symptômes** est mise en avant par certains praticiens. L'hémochromatose est « une maladie qui peut passer inaperçue un bon moment » (M14).

M2 « je trouve qu'il n'y a pas temps de signes que ça, ».

M5 « ... au niveau... clinique sincèrement... peut être l'asthénie éventuellement ».

M9 « clinique il n'y en a pas beaucoup quand même ».

M4 « **CG : Quels signes vous font suspecter une hémochromatose ?** MG : Aucun. ».

M1 « **CG : Quels signes te feraient suspecter une hémochromatose ?** MG: Pas beaucoup ».

M9 « c'est plus que c'est difficilement décelable quoi. ».

Très peu de signes voire aucun aident à faire le diagnostic, cela représente une réelle difficulté pour quelques-uns des médecins interrogés.

c. Signes non spécifiques

D'autres expliquent que ce sont « des symptômes un petit peu **non spécifiques** »(M12), que chaque signe peut entrer dans le cadre de nombreuses pathologies.

M1: « Il y a tellement de trucs qui donnent une asthénie ».

M4 « **Une asthénie ?** MG: Ah oui, ça peut. Mais il ya tellement d'autres ... ».

M8 « ça peut être beaucoup d'autres choses quoi. ».(en parlant des lésions du foie)

M13 « **une arythmie cardiaque ?** MG: pas forcément c'est vague, il y a tellement d'étiologies pour l'arythmie que bon ».

M9 « Après l'hyperpigmentation, enfin oui, il y a plein d'autres causes aussi ». « tous les autres signes ce n'est pas très spécifique ».

Aucun signe particulier hormis une hyperpigmentation, ne va orienter M10 vers une hémochromatose : « je n'ai pas un élément qui va me dire ah tiens il faut que je pense à l'hémochromatose. Sauf si c'est quelqu'un d'un peu bronzé c'est sur ».

d. Un diagnostic écarté voire oublié

- L'hémochromatose n'est **pas un diagnostic de première intention**.

Effectivement, d'après les réponses de la moitié des médecins, nous observons que cette maladie n'occupe pas un rang très élevé dans les choix possibles lors du diagnostic différentiel.

Devant une hépatomégalie M1: « je ne penserais pas forcément à ça en premier lieu quoi.....Je penserai à autre chose avant. ».

M4 « quelqu'un qui est un peu bronzé, peut-être. Je penserai plus facilement à un problème surrénalien. Je penserai pas forcément à l'hémochromatose ».

M5 « **Des troubles cardiologiques, arythmies cardiaques par exemple ?**MG : euh non ça m'évoque pas en premier lieu ».

M7 « des troubles sexuels ? MG:...ce n'est pas ce que ça m'évoque en premier ».

M9 « **une asthénie ?** MG: ce n'est pas forcément ce que je cherche en premier ».

M10 « je suis pas sûr que j'intégrerais de premier abord, en réfléchissant aux diagnostics secondaire peut être mais aux premiers abords je me dirais pas ah tiens il faut que tu doses le fer ».(en parlant de l'arythmie cardiaque)

M11« **des troubles sexuels ?** MG : Oui, enfin on n'y pense pas souvent, je n'y penserai pas en première intention en tout cas ».

- Un grand nombre de médecins nous expliquent que la difficulté est de « **ne pas y penser** » (M8) ce qui implique que « l'hémochromatose...passe complètement à l'as » (d'après le message d'un confrère de M14).

M1« la difficulté c'est que je n'y penserai pas.....spontanément »

M2 dit en parlant des signes : « en gros on les connaît, mais c'est vrai que si c'est isolé, c'est plus difficile à... ».

M4 « **Des arthralgies ?** MG: Je n'y penserai pas».

M7 « c'est vrai qu'on n'y pense pas obligatoirement ».

M4 « C'est y penser...Je ne vais pas y penser ».

M10 « mais je n'y pense pas, c'est des signes que je connais mais les intégrer immédiatement »

M12 « je pense que c'est une question de reflexe, d'y penser ».

M1 « C'est vrai que si je tombe sur des ASAT ou des ALAT augmentées, ou sur une hyperpigmentation ou sur les signes cliniques qu'on a dit tout à l'heure c'est vrai que je ne vais pas forcément l'évoquer. ».

M5 suppose « je dois passer à côté de pas mal quand même ».

M14 comprend et explique pourquoi « on peut passer très très facilement à coté pendant très longtemps. » :

« tant qu'il n'y a pas de réel symptôme, sans être systématique, et je pense c'est pour ça que je le suis devenue ».

Il faut noter **deux exceptions** qui font facilement évoquer le diagnostic:

➤ **Un bilan ferrique perturbé :**

- M1 « Ce qui alerte c'est le fer, c'est fou parce que dès qu'on a un fer augmenté on y pense »
M5 « puis la ferritinémie augmentée » M6 « c'est l'élévation du fer, la ferritine et le coefficient de saturation ».
M9 « après biologique c'est une surcharge en fer, s'il y a une ferritine élevée ».
M12 « un taux de ferritine un peu haut chez les non alcooliques ».
M14 « dès qu'il y a un trouble au niveau de la ferritine ».

➤ **Les antécédents familiaux :**

- M9 « s'il y a des antécédents familiaux, je leur conseille d'aller voir en consultation génétique ».
M11 « je surveille les patients à risque...qui ont un membre de la famille atteint d'hémochromatose » « dès que j'ai un patient qui me pose la question par rapport à un membre de sa famille qui aurait pu être atteint de cette maladie-là, je n'hésite pas à faire un bilan. ».
M3 « **CG: quels signes vous font suspecter une hémochromatose ?** MG : une notion de gens qui ont des saignées dans la famille ».
M9 « **CG: quels signes vous font suspecter une hémochromatose ? Qu'ils soient biologiques ou cliniques ?** MG: bah les antécédents ».

Pour faire le diagnostic d'hémochromatose, les difficultés mises en avant par les praticiens interrogés sont : la mauvaise connaissance de la pathologie, la pauvreté et la non spécificité des signes, l'absence d'évocation de l'hémochromatose en diagnostic de première intention.

8. Rôle des spécialistes

a. Quel spécialiste ?

Six médecins adressent au **gastro-entérologue** :

- M1 « Pour moi ce serait en fait le gastro-entérologue ou l'hépatologue ».
M2 « ...envoyer directement chez le gastro-entérologue ».
M3 « j'envoie au gastro-entérologue ».
M4 « je l'envoie direct chez le gastro-entérologue ».
M5 « puis j'oriente vers le gastro ».
M8 « après un avis gastro ».

Deux médecins adressent en **génétique** :

- M9 « d'aller voir en consultation génétique ».
M10 « Je laisse faire la génétique » « je les envoie aux généticiens ».

Un médecin adresse à l'**hématologue** :

M11 « ... je fais un courrier pour l'hématologue ».

Un médecin adressait ses patients au **CHU**, sans préciser à quel spécialiste :

M12 « jusqu'à présent j'adressais mes patients au chu ».

Un médecin adresse au médecin de l'EFS :

M14 « tous les problèmes hépato comme ça liés au fer, je les adresse au médecin de l'établissement français du sang ».

Deux médecins font « un bilan **en milieu hospitalier** » (M6):

M6 « pour essayer d'approfondir un petit peu sur le plan génétique en particulier, le type d'hémochromatose ».

M11 « j'adresse le patient en milieu hospitalier » (ce praticien proposait d'adresser ces patients à l'hématologue).

b. Confirmation du diagnostic

La plupart du temps l'orientation des patients vers un spécialiste a pour but de **confirmer le diagnostic** :

« **CG : Par quel test tu confirmerais le diagnostic ?** M1 : Alors là moi souvent je demande au spécialiste ».

M2 « Je pense que j'enverrai chez le spécialiste, en ayant bien fait le bilan initial assez complet. Test génétique, du coup je ne sais pas si je me permettrai de le faire. ».

« **CG : Que feriez-vous pour confirmer le diagnostic ?** M3« : Ah bah on recherche la mutation chromosomique, mais là je passe la main ».

M4 « quand j'ai une ferritine élevée et que c'est confirmé par le coefficient de saturation je l'envoi direct chez le gastroentérologue ».

M5 « j'oriente vers le gastro » (Après une ferritinémie élevée et un bilan hépatique perturbé).

« **CG : Dans quelles situations conseillez-vous au patient de consulter un spécialiste ?**

M7 :...lorsque je suspecte la maladie tout simplement ». « je passe la main. Je veux dire moi je fais du débrouillage entre guillemets ».

M8 « nan j'en resterais là, avec après un avis gastro » (après une capacité de saturation augmentée) « **CG : dans quelles situations conseillez-vous au patient de consulter un spécialiste ?** M8 : quand il y a une découverte du diagnostic ».

« **CG : dans quelles situations conseillez-vous au patient de consulter le spécialiste ?** M9 : si je trouve qu'il y a une capacité de fixation augmentée ; ou s'il y a des antécédents familiaux, je leur conseille d'aller voir en consultation génétique ».

M10 pour confirmer le diagnostic : « Je laisse faire la génétique ».

« **CG : que faites-vous pour confirmer le diagnostic ?** M14 : je les adresse au médecin de l'établissement français du sang, parce que c'est eux qui font les tests en général, ils refont déjà un bilan complet et après s'ils ont un doute ils font la recherche génétique »

D'ailleurs M2 adresse rapidement chez le spécialiste pour ne pas multiplier les examens « On gagne du temps quand même à envoyer directement chez le gastro-entérologue puisqu'on risque de faire un examen inutile ».

En dehors de la confirmation du diagnostic M8 fait appel au spécialiste pour «une hémochromatose...qui flambe chez quelqu'un qui était stabilisé ».

M6 pense avoir besoin du spécialiste « plus quand ça va rentrer dans un contexte de poly pathologie je dirais. Si c'est un patient qui a déjà des antécédents, un suivi cardio vasculaire, si ça ne se limite pas à la simple maladie ». Il estime que la pathologie isolée est gérable par le médecin généraliste : « hémochromatose seule...je pense qu'on peut gérer ».

Un médecin souligne le problème du recours au spécialiste : M7 « le souci après c'est de trouver des rendez-vous chez les spécialistes. ».

c. Suivi des patients

Deux médecins semblent satisfaits du suivi des patients par les spécialistes.

M1 « Je pense que c'est pas mal pris en charge par nos collègues, les gens sont convoqués régulièrement. ».

M14 « c'est eux qui gèrent la suite ».

Le spécialiste a un rôle primordial pour la confirmation du diagnostic puis la suite de la prise en charge. Il s'agit souvent du gastro-entérologue.

9. Les saignées

a. Quand ?

Quelques médecins nous ont expliqué à quel moment débiter les saignées.

M1 « des saignées **quand y a une hyperferritinémie** ».

M8 « si ça commence à déraper et ben il y a des traitements de toute façon ».

D'autres mettent en avant l'intérêt d'une **prise en charge précoce** pour éviter les complications :

M3 « Si c'est pris en charge tôt et qu'il y a une compliance du patient, bah je pense que quand même c'est ça le moteur. » « plus le diagnostic est précoce plus on a de chance d'éviter les complications. ».

M11« c'est une maladie qui, si elle est prise rapidement en charge... peut se soigner, ».

M14 « des saignées pour éviter les complications... l'important c'est d'être suivi régulièrement pour surtout les éviter ».

b. Comment ?

Deux médecins disent que « c'est un traitement assez **difficile à gérer** »(M2), qui est « un petit peu compliqué à mettre en route dans le sens ou c'est compliqué à garder le rythme jusqu'à ce qu'on obtienne des taux qui soient satisfaisant. » (M4).

M2, jeune installée, nous fait part de son **appréhension** quant à la mise en place du traitement : « plus sur la prise en charge réelle au niveau thérapeutique, la saignée c'est des choses que j'ai jamais mis en place ». Elle nous confie son expérience face à un patient

faisant ses saignées à domicile, pour lequel elle s'est heurtée à un obstacle au niveau de la prescription :

« en tant que remplaçante j'avais vu un patient ou il fallait prescrire la saignée. En fait c'est un patient qui est habitué, il fait sa saignée tous les tant de temps et dès qu'on lit sa NFS, il sait quand il doit faire sa saignée, il vient chercher son ordonnance pour que l'infirmier vienne lui faire sa saignée. C'est vrai que ça c'est compliqué parce qu'on ne sait pas prescrire ça ».

Un médecin ne se soucie pas du traitement de ses patients puisque comme il l'explique : *« ils sont dans un centre de transfusion et puis ils restent assez autonomes, je les vois à peine par rapport à ça »* (M10).

La **surveillance biologique** pour contrôler le retentissement du traitement est abordée par un praticien: M12 *« le suivi ensuite on suit un peu les ferritinémies qu'il n'y en ait ni trop ni pas assez quoi ».*

c. Où ?

M2 soulève le problème du lieu des saignées : elle estime qu'un tel traitement doit être fait en **hôpital de jour** plutôt qu'à domicile. Cependant, une difficulté persiste, dans le cas des personnes ayant commencé leur traitement à **domicile** : M2 *« les saignées sont faites à domicile en fait. Je trouve que c'est assez particulier, mais les personnes d'un certain âge qui ont connu les saignées à domicile, ne veulent pas aller les faire à l'hôpital. Il y a très peu de personnes qui sont diagnostiquées maintenant qui font les saignées à domicile, parce que les infirmières ne le font pas et je pense que toutes façons c'est plus leur place d'aller à l'hôpital de jour pour aller faire les saignées. ».*

d. Avis divergents sur les contraintes liées au traitement

Certains praticiens estiment que les saignées sont contraignantes, avec des retentissements physiques et psychologiques pour les patients :

M2 *« une asthénie assez importante après la saignée ».*

M8 *« Je pense que c'est contraignant, surtout pour... les plus jeunes et avec une hémochromatose assez élevée ».*

M2 *« un traitement assez **lourd psychologiquement**, et puis même physiquement ».*

M4 *« C'est **fatigant** pour eux en fait. ».*

M11 *« les « on dit » font que les patients voient ça de façon assez **pessimiste**... ils assimilent ça à une prise de sang qui est assez longue. Psychologiquement je pense que c'est vécu difficilement par les patients. ».*

D'autres au contraire pensent que les patients acceptent bien ce traitement :

M6 *« c'est la saignée, bon voilà, c'est un traitement qui reste relativement **peu contraignant** et auquel les gens s'adaptent très bien. ».* M6 *« le traitement n'est pas forcément très contraignant ».*

M10 *« **c'est facile**, je pense que ce n'est pas trop contraignant pour le patient, les saignées ça ne les effraient pas du tout, ils gèrent ça facilement. ».*

e. Efficacité

La plupart des médecins ont observés chez leurs patients « *plutôt une **bonne efficacité*** » (M8) du traitement. Au niveau biologique M4 note « *... les taux qui chutent..* ». Au niveau clinique, la diminution de l'asthénie semble majeure :

M7 « *il récupérait une vitalité... nan nan, ça se passait bien, ça marchait bien* ».

M6 « *un patient avait dit : je suis transformé, sur le plan fatigue* ».

M14 « *sur la fatigue c'est très très efficace, j'ai une jeune patiente qui a une très grosse hyperferritinémie, c'est vrai qu'avec les saignées on lui a franchement nettement amélioré son confort de vie* ».

Un médecin nous raconte le cas d'un patient présentant des arthropathies qui ont régressées après traitement : M14 « *le fait de lui avoir normalisé ça ferritinémie, il pensait être arthrosique de partout, il s'est mis à avoir beaucoup moins mal partout tout d'un coup* ».

De façon plus général, les patients traités vont bien : M1 « *ils ne se portent pas trop mal* ».

M5 « *C'est vrai que quand ils ont fait leurs saignées ils sont beaucoup mieux. Je pense que...on peut dire que c'est efficace* ».

M10 « *ça marche bien* ».

Le médecin n'ayant pas de patient hémochromatosique n'a pas de notion sur l'efficacité du traitement : M11 « *avez-vous une idée sur l'efficacité des saignées ? MG : ... nan nan* ».

Un médecin pense que l'efficacité est relative puisqu'il s'agit d'un traitement à renouveler en permanence : M2 « *Mais j'ai l'impression que c'est une efficacité quand même partielle parce que toute façon on est obligé de recommencer* ».

f. Attitude rassurante

M11, qui n'a pas de patient atteint de cette maladie, estime que le médecin doit aider le patient à accepter le traitement en lui en expliquant l'objectif : « *mon rôle de médecin serait de les **rassurer** et de leur expliquer que c'est dans un but thérapeutique pour améliorer leurs symptômes et leur confort de vie.* ».

g. Un traitement peu évolué

Quatre médecins nous ont fait part de leur **déception** par rapport à la thérapeutique qui n'a pas connue d'avancée. Ils estiment que c'est un vieux traitement : « *la saignée, c'est-à-dire un truc 18^{ème}, 16^{ème}* » (M4).

M5 « *en dehors des saignées on n'a pas grand-chose. On n'a pas évolué beaucoup* ».

M2 « *en gros les traitements il n'y en a pas,..... à part les saignées.* ».

M14 « *pour l'instant à part les saignées on n'a pas grand-chose* ».

h. Règles hygiéno-diététiques associées

En plus des saignées, quelques médecins proposent à leurs patients certaines règles hygiéno-diététiques :

-limiter les **apports en fer** : M14 « *l'éducation au patient pour qu'il avale le moins de fer possible dans sa vie ça c'est clair* » ; M1 « *de limiter les aliments riches en fer.* ».
-limiter l'**excès d'alcool** : M4 « *je leur conseillerais quand même au niveau hépatique d'avoir une vie relativement saine ; ce n'est pas la peine d'accumuler les facteurs problématiques.* ».
M13 « *Voir s'il boit* ».

Les saignées sont perçues comme un traitement peu évolué, parfois difficile à gérer. Bien que les avis soient divergents quant à la contrainte pour les patients, la grande majorité des médecins interrogés s'accordent à dire que ce traitement est efficace. D'ailleurs certains insistent sur une prise en charge précoce afin de limiter les complications.

10. Solutions pour développer la précocité du diagnostic

a. Besoin d'information aux médecins

« *Continuer l'information* »(M6), voire la renforcer semble indispensable :

M4 « *je pense qu'il faut effectivement une **formation** ou une **re-information**.* ».

M10 « *des piqûres de rappel c'est toujours intéressant* ».

M12 « *plus on a d'informations plus on est averti et plus on est efficient* ».

M11 « *il faut toujours faire des **piqûres de rappel**.* ».

M1 « *...qu'on soit peut être plus sensibilisé.* » « *On n'en parle pas souvent* » « *qu'on soit peut être plus alerté dessus quoi* ».

M4 propose d'approfondir les connaissances pour améliorer la précocité du diagnostic :
« *peut être mieux connaître* ».

Cependant, deux médecins estiment ne pas avoir besoin d'informations :

M9 « *ce n'est pas forcément par manque d'information* ».

M11 « *en tant que médecin je pense qu'on est correctement informés* ».

a.1. Fiche informative

Une fiche informative envoyée aux médecins semble « *être intéressante* » (M10) pour certains. Cela pourrait être « *un bon moyen* »(M4) d'y faire penser les praticiens. Cette fiche serait un outil facile d'utilisation comme l'explique M6 : « *Je pense que toute information avec un **support** qui peut rester sous le coude est toujours utile* ».

M4 « *moi je serais plus fiche* ».

Cependant la **simplicité** et la **concision** sont de mise :

M8 « *un recto verso maximum...très concise* ». M5 « *si elle est simple, si elle est vraiment bien faite avec vraiment les points importants ça peut être utile* ». « *Si il y a trop de choses dedans toute façon sincèrement moi je les lis pas* ».

M14 s'en servirait plutôt pour appuyer un dépistage de masse : « *peut-être ne serait-ce que pour leur dire bah voilà faites le tour de vos patients* ».

Certains médecins paraissent septiques quant à l'utilité de ce type d'information :

M2 se demandent si « *les médecins lisent les fiches de l'HAS ? Déjà première question ; je ne sais pas* ».

Les informations par courrier sont tellement nombreuses, qu'elles peuvent passer inaperçues comme nous l'explique M7 « *on est noyé dans tout ce qu'on reçoit* ».

L'information par le biais d'une fiche ne peut satisfaire tous les médecins comme nous le rappelle M13 : « *une fiche synthèse. ça dépend des médecins, ça dépend c'est vraiment... ça dépend de l'intérêt de chaque médecin, que chaque médecin porte à la maladie* » « *bah j'en n'ai pas besoin j'ai déjà mon tableau pour l'hémochromatose* ».

Un médecin nous fait part de sa position quant à l'HAS : M5 « *... je ne suis pas très HAS* ».

a.2. Formation médicale initiale

M4 raconte que lors de ses études, elle n'a pas vu d'hémochromatose débutante mais plutôt à un stade avancé : « *Ceux qu'on voyait à l'hôpital c'était les gens qui avaient déjà les complications. Donc ce n'était pas tant l'hémochromatose c'était le diabète qu'on allait traiter ou le problème d'insuffisance hépatique* ».

a.3. FMC

Quelques médecins sont sensibles à l'information par les FMC :

M2 « *il y a toujours les FMC qui sont utiles* ».

M3 « *puis la soirée sur les ferritinémies* » « *Donc j'ai plus l'œil. Mais ça joue vachement ça* » « *Comme quoi la FMC bah ça joue quoi. Il y a des trucs qui comptent.* ».

M6 « *... un EPU local* ».

M7 « *tout ce qui est FMC etcetera, oui, ça pourrait être intéressant* ».

Mais certains soulignent les difficultés pour y participer parfois :

M2 « *ce n'est pas toujours facile de participer aux FMC quand t'es installé je pense que physiquement tu as un petit peu de mal à te retrouver à tous les endroits en même temps* ».

M4 « *on ne va pas en plus faire les formations universitaires* ». (déjà beaucoup de formations et congrès).

M3 « *ce n'est pas facile à Rouen, on rentre tard* ».

a.4. Autres : médias, internet, journaux

Un médecin a évoqué d'autres moyens d'information qu'il utilise : les journaux et internet :

M3 « *puis je bouquine, puis je suis abonné à des trucs par mails* ».

D'après M1 les médias ne communiquent pas assez sur le sujet ; moins que sur la mucoviscidose : « *On n'en parle pas souvent. Relativement peu. On parlait de la fréquence mais je pense qu'on en parle moins que de la mucoviscidose* ».

Au contraire M6 estime que les patients connaissent l'hémochromatose grâce aux médias : « *ils en sont un petit peu informés parce que la médiatisation dans ce sens-là est plutôt positive* ». Il souligne la sensibilité de la population aux informations données par les médias : « *les gens sont assez réceptifs à toutes informations lancées par les médias* ».

b. Information aux patients

Deux médecins proposent d'améliorer la précocité du diagnostic « *par l'information des patients* »(M11). Par exemple, il serait possible de « *distribuer par le biais des cabinets de médecine générale des plaquettes d'informations* » (M11).

M9 «*pour les patients, peut-être plus...en particulier quand il y a des antécédents familiaux* ».

M11 « *informer directement les patients* ».

c. Dépistage systématique

• POUR :

La mise en place d'un dépistage systématique a été suggérée spontanément par de nombreux praticiens : c'est-à-dire « *faire des ferritines à tout le monde* » (M14).

Un médecin nous rappelle l'objectif d'un tel dispositif: «*on découvre des choses heureusement avant que ça devienne symptomatique c'est le but.* »(M14).

« *la suggestion d'un **dépistage*** »(M6), « *faire systématiquement la ferritinémie* » (M10) « *ça peut être que ça ferait partie des dosages pour lesquels il faudrait être plus systématique* » (M14).

Pour M14, la fréquence élevée de la maladie renforce la légitimité du dépistage: M14 « *ce d'autant plus...que voilà il y a 1% de la population hémochromatosique* ».

L'efficacité de cette méthode est envisagée mais discutée par un médecin: « *peut-être faire des dosages systématiques de transa et de ferritine et encore je ne suis pas sûre* » (M5).

En pratique, certains praticiens le font déjà dans le cadre d'un bilan standard :

M2 « *ça fait partie du dépistage systématique au niveau biologique, les personnes qui viennent pour un bilan standard, systématiquement je fais la ferritine* ».

M4 « *...à qui j'avais fait une ferritine dans le cadre d'un bilan, bilan global on va dire* », « *pourquoi je suis allée chercher sa ferritine j'en sais rien... Des fois ça m'échappe peut être sur les...* ».

M10 « *Je prescris la ferritine dans le cadre de bilan courant* ».

M12 « *d'ailleurs actuellement sur mes bilans je dose la ferritine systématiquement* ».

De façon plus précise, M8 a proposé un bilan à un moment donné de la vie, lorsque la maladie est susceptible de se déclarer: « *peut être une prise de sang automatique au moment du pic, enfin je pense qu'il y a un pic de déclaration de la maladie* ».

Alors que M14 préférerait faire des dosages à tous ses patients sur une année par exemple : « *pendant un an tous mes patients à qui je fais un bilan sanguin paf je vais mettre par exemple ferritinémie* ».

Sans parler de dépistage proprement dit, M3 pense qu'il « *faudrait avoir la ferritinémie large* ».

Un dosage de ferritine permet d'objectiver d'autres pathologies, surtout chez les femmes comme nous l'explique M14: « *bah déjà j'ai une patientèle très féminine donc j'ai plein de raisons pour aller faire une ferritine.* ».

Nous remarquons que tous les médecins préfèrent doser la ferritine plutôt que le CST pour faire le dépistage :

M2 « *Et pas forcément le CST sinon on le ferait à tort* ».

M3 « *mais on ne va pas faire une saturation de la siderophilline à tout le monde,* ».

Pour appuyer l'idée d'un dépistage plusieurs médecins ont fait la comparaison avec le **cancer du sein** et le **cancer colorectal**.

M6 « *ce qu'il se fait aujourd'hui pour le dépistage du cancer du sein ou du cancer colorectal rapporte quand même une participation, il faut, disons, un petit peu diriger les patients, il faut leur proposer soit un support ou un dépistage de masse de ce type-là.* ».

M11 (concernant des plaquettes pour les patients) « *comme on fait pour le dépistage du cancer colorectal, des choses comme ça quoi.* ».

M14 « *faire un mois de la ferritine de façon plus officielle comme on fait les dépistages systématiques du cancer du sein ou comme des fois on lance une campagne sur un truc donné parce qu'on se rend compte qu'on a un peu oublié* ».

- **CONTRE :**

Cependant quelques médecins ont exprimé la discordance entre dépistage systématique et limitation des examens complémentaires.

M9 « *on ne va pas faire un bilan tout le temps systématique à tout le monde non plus* ».

M4 « *Parce qu'il donne son sang ce type-là, je n'allais pas lui casser les pieds à lui faire un bilan. Je ne fais pas de bilan comme ça quand il y a rien.* ».

M8 « *Je ne fais pas à chaque fois un bilan complet, enfin je ne fais pas un bilan hépatique à chaque patient après 50ans, j'essaie de limiter* ».

Les recommandations actuelles sont un **frein** au dépistage selon M3 :

M3 « *mais il y a des recos à ce niveau-là, on ne peut pas faire sauter la banque, tu vois. Il y a des dépistages systématiques qui font partie des recommandations puis d'autres non.* ».

d. Diagnostic individuel

La recherche d'une hyperferritinémie de façon **orientée**, notamment devant une asthénie a été proposée:

M2 « *dans le bilan de l'asthénie déjà la ferritine devrait faire partie du bilan systématique* ».

M12 « *certainement qu'on fait plus facilement des bilans systématiques pour des gens qui ont un peu de fatigue, dans laquelle moi j'inclus la ferritine* ».

Pour M4, une des solutions afin d'améliorer la précocité du diagnostic serait d'envisager rapidement une hémochromatose dès les premiers signes : « *Y penser devant des signes mineures bah oui c'est ça* ».

Ferritinémie et hémochromatose ont été comparés à TSH et dysthyroïdies par deux médecins : M14 « *ça paraît évident à tout le monde de mettre une TSH sur un bilan sanguin de fatigue. Bon bah il faudrait que la ferritine soit aussi automatique* ».

M3 « *...de même que la TSH vis-à-vis des hypothyroïdies* ».

Pour les patients hypertendus, un médecin propose un bilan biologique qu'il n'a pas détaillé.

M7 « *lors d'une hypertension je fais souvent également un bilan biologique* ».

Différentes solutions ont été discutées pour palier au retard diagnostique :

-l'information aux médecins, par le biais des FMC, d'une fiche info ou des médias selon chacun.

-l'information aux patients.

-le dépistage systématique par dosage de ferritine.

-la recherche du diagnostic individuellement, selon les signes, notamment l'asthénie.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

A. CRITIQUE DE LA METHODE

➤ CHOIX DE LA METHODE :

Il existe une discordance entre la potentielle gravité de la maladie nécessitant un diagnostic précoce et le retard diagnostique persistant. L'objectif de l'étude était alors de rechercher et comprendre les difficultés à effectuer un diagnostic précoce d'hémochromatose par les médecins généralistes. La recherche qualitative a ici toute sa place pour explorer et expliquer ce type de décalage entre « référentiels » et pratiques médicales. La recherche qualitative est particulièrement adaptée à la recherche en médecine générale, car elle permet un abord plus élargi de la compréhension de la santé et des déterminants des soins. Cette méthode permet aussi d'explorer les émotions, les sentiments, ainsi que les comportements et les expériences personnelles des médecins. Pour toutes ces raisons, la recherche qualitative nous paraissait être un choix judicieux, adapté à notre étude. (8)

➤ CRITERES DE SCIENTIFICITE :

Les critères d'évaluation de la « scientificité » de la recherche qualitative sont la validité interne ou crédibilité et la validité externe ou transférabilité.

- **La validité interne** consiste à vérifier si les données recueillies représentent la réalité. Une des façons d'y parvenir est de recourir à la technique de triangulation des sources et des méthodes. Dans l'étude il n'y a pas eu de vérification auprès des participants pour s'assurer de la concordance entre l'interprétation des enregistrements et les idées ou sentiments qu'ils avaient exprimés. Par contre pour limiter les possibles extrapolations, les entretiens et leurs interprétations ont été relus par une collègue et une tierce personne.
- **La validité externe** consiste à généraliser les observations recueillies à d'autres contextes. Pour ce faire, l'échantillon utilisé doit être ciblé et représentatif de la problématique, puis il faut tenir compte de la saturation théorique des données. Dans notre étude la population est variée, comprenant autant d'hommes que de femmes, de tout âge et de situations professionnelles différentes. Par contre il s'agit d'une population d'une même région géographique. Seulement deux contacts téléphoniques auprès de secrétariats de médecins n'ont pas abouti à un entretien. D'autre part nous avons suivi le « principe de saturation » des données. Il s'est avéré que les derniers entretiens apportaient moins d'éléments nouveaux.

➤ CRITIQUE DU RECUEIL DES DONNEES :

- Il était parfois difficile d'obtenir certaines réponses :

-D'une part compte tenu des associations d'idées et de certaines digressions, la trame de l'entretien n'a pas toujours été suivie. Il en résulte que certaines questions notamment fermées concernant les signes et les complications n'ont pas toujours été posées.

-Puis nous avons eu le sentiment qu'un médecin s'est renfermé suite à une question à laquelle elle n'a pas su répondre. Par conséquent ses réponses ont été brèves et vagues pour le restant de l'entretien. M13

Il est légitime de s'interroger sur la sincérité des médecins dans leurs réponses. Le rapport d'enquêteur à enquêté n'a parfois pas pu échapper à l'image d'un interrogateur évaluant la pratique de ses confrères.

- Limite de l'enregistrement

Un mot n'a pu être retranscrit puisque il n'a pas été compris en écoutant l'enregistrement. Entretien n°8 : « *les ?????? au foie éventuellement mais bon ça peut être beaucoup d'autres choses quoi.* »

- La subjectivité

Durant l'entrevue, l'enquêteur pouvait laisser involontairement transparaître son opinion sur le discours du médecin interrogé, et ce par des réactions verbales (d'étonnement ou d'acquiescement) voire non verbales (sourire, haussement d'un sourcil).

- La communication non verbale

Devant la complexité de la communication non verbale nous n'avons pas analysé celle-ci pour les quelques entretiens en face à face.

➤ AMELIORATION DU GUIDE D'ENTRETIEN :

Après les premiers entretiens, le guide a été modifié. Une question ouverte portant sur la représentation de la maladie a été ajoutée pour débiter l'interview : « Qu'évoque pour vous l'hémochromatose ? ». Cette question a permis une liberté de paroles intéressante.

Puis les questions fermées concernant l'insuffisance cardiaque et le diabète ont été replacées en relation avec les complications et non avec les signes de la maladie.

D'autre part la question « Etes-vous allés au quoi de neuf en gastro en octobre 2011 ? » n'a pas toujours été posée puisque lors des premiers entretiens les réponses ont été négatives et une certaine gêne a été ressentie.

B. DISCUSSION DES RESULTATS

1. Fréquence

Les praticiens interrogés estiment la fréquence de manière relativement satisfaisante excepté trois d'entre eux qui la qualifieraient de très faible.

On note une variabilité entre les études concernant la pénétrance de la maladie. Elle serait comprise entre 47% et 94%. Dans la population européenne la prévalence des patients homozygotes serait de 3 à 6 pour mille, alors que la prévalence de l'hémochromatose génétique-maladie serait estimée entre 1,5 et 5,9 pour mille. (17)

En France en 2012, 67 843 médecins généralistes libéraux ou mixtes sont en activité selon l'INSEE (36). En se basant sur une estimation de 200 000 patients atteints, (27) chaque médecin devrait avoir en moyenne pratiquement trois cas d'hémochromatose (moyenne à 2,95). L'étude trouve une valeur plus basse avec approximativement 2, 21 cas par médecin.

2. Dépistage familial

D'après l'étude, le dépistage familial paraît être une notion acquise pour la plupart des médecins, pourtant il n'est pas toujours mis en place.

Effectivement seulement trois cas (14%) découverts grâce à ce dépistage ont été rapportés. Dans une étude réalisée sur 2851 sujets en 1999 la découverte grâce au dépistage familial était plus importante de l'ordre de 20% (17).

En 2004, une enquête auprès des adhérents de l'Association Hémochromatose France a montré que moins de 50% de la fratrie de l'ensemble des probants avaient bénéficié d'un test génétique. (33)

Un des obstacles pour réaliser correctement ce dépistage pourrait être le choix de ne pas faire les tests par les personnes ciblées. Un médecin interrogé explique que « *même quand il y a des antécédents c'est rare quand même qu'ils fassent la démarche.* » (M9) « *j'ai plusieurs patients qui ont des antécédents familiaux par contre, mais ils ne veulent pas faire les tests* ».

On retrouve dans la littérature d'autres difficultés pour réaliser le dépistage familial :

- d'ordre pratique : la fratrie est souvent dispersée, le probant et son conjoint sont surtout préoccupés par la possible atteinte de leurs enfants.

- d'ordre éthique : le patient n'est pas obligé de prévenir ses apparentés. (47)

En effet la démarche recommandée implique que le probant prévienne lui-même les membres de sa famille puis ceux-ci prennent contact avec le corps médical. Il revient au médecin du probant de lui expliquer clairement l'utilité de dépister ses apparentés. (46)

Tout le monde s'accorde à dire que ce dépistage est hautement rentable (52), et donc fortement conseillé. (23)

L'HAS rappelle en 2004 la pertinence du dépistage familial, en priorité pour la fratrie : cette stratégie est simple efficace et peu coûteuse.

Le remboursement par la sécurité sociale pour la recherche de la mutation est en place depuis le 01/05/2007. On retrouve dans le journal officiel du 30 mars 2007 : « actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie : recherche de la mutation C282Y du gène HFE1 dans les indications suivantes : cadre individuel (CST> 45%, signes suggérant une hémochromatose), cadre familial (premiers degrés). »

Devant la faible proportion de patients diagnostiqués par cette méthode rapportés dans notre étude et la pertinence de ce dépistage il convient de souligner qu'il est à renforcer.

3. Diagnostic individuel à un stade précoce

Le rôle principal du médecin généraliste est dans la suspicion précoce du diagnostic puisqu'une fois envisagée il fait rapidement le relais avec le spécialiste pour la certitude diagnostique et la prise en charge.

a. Persistance d'un sous diagnostic et d'un diagnostic tardif

D'après un article récent, (en 2011) des milliers de patients demeurent non diagnostiqués actuellement en France. (37) En 2007, la revue du praticien estimait à plus de 200 000 le nombre de patients hémochromatosiques en France ; seulement 20 000 d'entre eux étaient diagnostiqués. (27)

Il existe un long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic : 10 +/- 10ans. (24, 13) Les patients ont vu parfois 3 à 5 médecins avant que le diagnostic soit posé. (60) D'ailleurs l'étude retrouve 2/3 de diagnostics faits après 50ans, contre 1/3 avant. La tendance à faire un diagnostic tardif persiste.

b. Causes du diagnostic tardif

- Peu de signes :

Selon l'étude, un obstacle au diagnostic serait le manque de signes. C'est aussi un fait remarqué dans la littérature. Les premiers signes sont souvent isolés ce qui donne fréquemment des tableaux mono ou pauci symptomatiques. (22, 33)

- Signes aspécifiques :

Une des difficultés évoquées par les médecins est la non spécificité des signes. L'HAS en 2004, l'avait effectivement mise en avant en relevant que la phase clinique était caractérisée par des signes aspécifiques très variés. Tous les symptômes peuvent faire partie d'un autre diagnostic.

- Connaissances des signes précoces insuffisantes :

Les médecins généralistes ont ce sentiment de connaissances insuffisantes.

Certains ont fait remarquer qu'ils n'étaient pas toujours très au point sur le sujet. D'ailleurs deux médecins avouent qu'ils ne connaissent pas les signes. Une thèse de 2003 a montré que les médecins ne connaissaient pas suffisamment la maladie ; puis une information de base leurs permettait de penser plus facilement à l'hémochromatose et de faire plus de diagnostics. (16)

D'après l'étude, les connaissances des signes de la maladie semblent insuffisantes. Huit praticiens évoquent spontanément l'asthénie comme un symptôme d'hémochromatose. Par contre, seulement trois médecins énoncent spontanément les arthralgies. Les symptômes les plus précoces étant l'asthénie et les arthralgies, il devrait être indispensable à ce stade d'évoquer le diagnostic afin de débiter le traitement si besoin et ainsi éviter les complications irréversibles. Les atteintes hépatiques et l'hyperpigmentation sont facilement envisagées après questions orientées mais il s'agit là de signes tardifs. Les troubles sexuels et l'arythmie cardiaque ne sont pas évocateurs de la maladie.

Quelques erreurs ont été notées concernant des signes énoncés par certains interviewés : La polyglobulie par deux médecins, l'HTA par trois, un participant a énoncé « *des engourdissements des membres supérieurs, des troubles visuels* »(M11) ; l'élévation des GGT et l'hématocrite ont aussi été proposés. Ces signes ne sont pas présents dans l'hémochromatose.

- Absence d'évocation du diagnostic en première intention

D'après les entretiens, le diagnostic d'hémochromatose n'est pas souvent évoqué, parfois malgré une bonne connaissance de la maladie. Les médecins disent spontanément qu'ils n'y

pensent pas. Devant les premiers signes ils envisagent d'autres étiologies. Ce phénomène est retrouvé dans la littérature. Apparemment sous diagnostiquée, l'hémochromatose n'occupe pas un rang très élevé dans les choix possibles lors du diagnostic différentiel. (30) Plus spécifiquement, l'hémochromatose n'est pas souvent évoquée dans la discussion étiologique d'une poly arthropathie. (17)

c. Objectif : diagnostic individuel à un stade précoce

Une des solutions proposée par les médecins est de rechercher une hémochromatose de façon orientée devant des signes mineurs notamment dans un bilan d'asthénie.

Cette procédure correspond aux perspectives de l'HAS en 2004 : devant la décision de ne pas faire de dépistage systématique, elle avait proposé de favoriser le diagnostic individuel.

En effet, nous retrouvons dans la littérature la suggestion d'évoquer le diagnostic en présence de manifestations non spécifiques telle que l'asthénie, les arthralgies... (40, 25, 11,54). Un article de 2002 insiste sur le fait que le diagnostic précoce est possible si le médecin traitant garde cette possibilité à l'esprit en présence de patients manifestants les signes d'alerte. (30)

Il semblerait qu'une sorte de campagne ait eu lieu dans la région pour inciter les médecins à faire un diagnostic ciblé : M11 relate : *« il y a quelques années, je ne sais plus qui avait fait ça, on avait reçu un courrier comme quoi on encourageait les médecins généralistes à proposer le dépistage de l'hémochromatose par des bilans sanguins, pour des personnes ciblées dans la mesure où on était une région où il y avait une forte incidence »*.

Dans notre étude, les contextes diagnostiques des patients des interviewés ont été les suivants: dix cas (47%) ont été découverts de façon orientée, huit cas (38%) de façon fortuite.

Dans l'étude réalisée sur 2851 sujets en 1999 la répartition était différente avec notamment un diagnostic fortuit plus fréquent: découverte symptomatique 35%, fortuite 45%(biologie anormale) (17).

Il n'est pas possible de généraliser d'après notre étude cependant on note une découverte orientée assez fréquente en faveur des objectifs envisagées. A noter que parmi les dix cas découverts de façon orientée, trois ont été établis tardivement.

Des médecins estiment que l'hémochromatose doit être recherchée au même titre qu'une dysthyroïdie devant une asthénie. Il semble que la TSH soit un examen très souvent prescrit dans un bilan de fatigue. Un bilan ferrique devrait y être associé. La fréquence des hypothyroïdies frustrées est de 1,9% chez l'homme et 3,3% chez la femme dans la population générale d'après l'HAS en 2007. Elle est donc en moyenne cinq fois plus fréquente que l'hémochromatose. (34)

4. Tests diagnostiques

Pour rechercher une pathologie il semble évident qu'il est nécessaire de savoir quels tests effectuer pour la diagnostiquer. Les résultats de notre étude relatifs aux tests diagnostiques sont plutôt satisfaisants: dix médecins proposent la ferritine et/ou le CST. Parmi eux cinq font d'emblée CST+ ferritine, un fait la ferritine seule, un le CST seul et trois commencent par la ferritine si celle-ci est élevée alors ils demandent un CST. Puis trois demandent des tests en rapport avec la transferrine: M13 « *la transferrine* » M8 « *la capacité de saturation* » M9 « *la capacité de fixation de la transferrine* ». Un seul médecin a proposé le fer seul.

Le fait de d'abord demander la ferritine puis si celle-ci est augmentée faire le CST n'est pas très cohérent puisque le CST augmente en premier et qu'il permet de suspecter fortement le diagnostic. Effectivement bien que les sensibilités et spécificités varient selon les études, pour un CST>45%, la sensibilité et la spécificité sont de 94%. (59) Pour des seuils de ferritine >250µmol/l chez l'homme et >200µmol/l chez la femme la sensibilité est de 0,70 et la spécificité de 0,80. (33)

Cependant il est légitime de s'interroger sur le dosage de la ferritine devant les premiers symptômes. Celui-ci est normalement déjà augmenté à ce stade de la maladie et permet de diagnostiquer d'autres problèmes (carence martiale ou autres causes d'hyperferritinémie).

Personne n'a suggéré de faire un deuxième dosage de CST si le premier est élevé, pour limiter les faux positifs.

Une mauvaise connaissance des valeurs des tests biologiques est remarquée d'après les entretiens: pour certains la ferritinémie doit être très élevée (>1000µmol/l) alors que le seuil est défini à 200 chez la femme et 300 chez l'homme; concernant le CST seulement trois médecins connaissent le seuil. (CST>45%)

Il semblerait qu'il y ait eu une confusion pour deux interviewés qui proposaient soit la capacité de saturation (qui n'existe pas) soit la capacité de fixation qui n'est pas utilisée pour le diagnostic pour le moment.

Cependant, la capacité latente de fixation de la transferrine (CTF) pourrait être une alternative au CST pour rechercher une surcharge en fer. La CTF correspond à la différence entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine, elle s'exprime en µmol/l, les normes sont comprises entre 30 et 55. (33)

Pour confirmer le diagnostic neuf médecins proposent un test génétique. Par contre seulement deux le font eux même, les autres adressent directement leurs patients aux spécialistes.

La réalisation d'une IRM abdominale est suggérée par un médecin. Cependant il convient de faire l'IRM s'il existe des facteurs confondants d'hyperferritinémie (22). Cette technique non invasive permet de documenter l'existence d'une surcharge en fer par une estimation précise de la charge hépatique en fer (46, 25). Pour l'HAS en 2011 l'IRM peut être pratiquée sur avis d'un spécialiste en hépatologie dans le bilan initial aux stades 2, 3 et 4, en cas de cofacteurs d'hyperferritinémie (alcool, syndrome métabolique...) (31)

Deux praticiens proposent la réalisation d'une échographie hépatique pour commencer le bilan avant d'envoyer leurs patients chez le spécialiste. Selon l'HAS en 2011 l'échographie hépatique est proposée en bilan initial aux stades 2, 3 et 4 en cas de signes cliniques ou de cytolysse ; puis pour le suivi s'il existe une fibrose significative.

5. Pistes d'amélioration discutées

a. L'information

D'après notre étude les médecins ont besoin d'information sur le sujet, notamment sur les signes d'appel et les tests précis à réaliser, puis sur l'importance d'une prise en charge précoce.

Aux Etats-Unis en 1998 la proposition d'éduquer les médecins sur les bases de l'hémochromatose a été faite. (45)

L'HAS en 2004 proposait de développer l'information du corps médical pour permettre aux praticiens d'être plus attentifs vis-à-vis des signes cliniques pouvant faire suspecter l'hémochromatose et de diagnostiquer plus précocement cette maladie.

Un auteur pense qu'il faut aussi sensibiliser le public ; il envisageait donc de diffuser une large information sur les signes précoces à l'intention de la population (mais aussi des médecins). (24)

Dans la littérature personne ne discute de la façon d'apporter ces informations. D'après une thèse faite en 2003 (16) on note qu'après une information personnalisée, les médecins sont effectivement plus attentifs aux signes et pensent plus facilement au diagnostic. Mais évidemment cette méthode n'est pas réalisable. Tout le monde n'est pas sensible à la même méthode d'information, il faut donc les multiplier pour toucher une large majorité de médecins.

Le support papier adressé aux professionnels de santé ne plait pas à certains. S'il peut être utile pour d'autres il doit rester concis et simple pour être lu.

Les FMC sont un moyen intéressant de divulguer des informations, cependant il est parfois difficile d'y participer.

Il existe une semaine de sensibilisation par les médias chaque année organisée par l'Association Hémochromatose France depuis 2004 : de nombreux articles dans la presse, des spots de prévention sur l'hémochromatose diffusés par de nombreuses chaînes de télévision et de radios, des conférences animés par des médecins spécialistes. (7)

On peut se demander si cette pathologie est suffisamment abordée lors des études universitaires.

Certains médecins ayant eu un cas d'hémochromatose sont plus sensibilisés et donc plus attentifs pour rechercher cette maladie chez d'autres patients. (M4 M7 M12)

b. Dépistage systématique

Devant les difficultés à faire un diagnostic précoce face à des signes mineurs aspécifiques, les participants ont discuté d'un éventuel dépistage systématique. Il apparaît que ce dépistage serait une solution de facilité pour les médecins généralistes.

La discussion fait toujours polémique. Certains arguments incitent à réaliser un tel dépistage, d'autres au contraire tendent à dissuader cette pratique. Cependant il n'existe pas de consensus actuellement.

Dans la littérature l'avis est unanime pour considérer la détermination du CST comme le test de dépistage de référence. D'ailleurs un nombre significatif de sujets homozygotes ne développera jamais la maladie donc le dépistage génotypique n'a pas sa place. Le dépistage phénotypique prend tout son sens. (17) Puis d'après la simulation de l'HAS en 2004, la stratégie de dépistage associant le CST suivi du test génétique, aurait le coût par cas dépisté le moins élevé.

➤ POUR :

On remarque d'après l'étude que beaucoup de praticiens le font déjà par dosage de la ferritine dans le but de diagnostiquer la maladie avant l'apparition des symptômes. Certains proposent même un dépistage type cancer du sein ou du colon.

Selon un article en 1999, le diagnostic d'hémochromatose au stade asymptomatique est hautement souhaitable. Le rapport coût efficacité serait acceptable si 20% des patients atteints développent des complications graves. (42)

Les arguments en faveur du dépistage sont les suivants :

C'est une maladie fréquente, avec une longue phase de latence propice au dépistage systématique. Cette maladie est grave, impliquant une surmortalité précoce. Le diagnostic est aisé, par prise de sang (par CST puis recherche de mutation génétique). Puis le traitement est simple, peu coûteux et efficace. (24)

De plus, deux études suggèrent que le rapport coût bénéfice du dépistage phénotypique systématique chez l'homme trentenaire et chez les donneurs de sang serait favorable. (24)

Certains articles proposent un âge optimum qui serait à 30ans. (17, 42) Un autre suggère de faire deux dépistages en fonction de l'âge : un premier entre 25 et 30ans, puis un second entre 50 et 55ans. (24). Un auteur recommande de faire au moins une fois dans sa vie un CST sans préciser l'âge. (37)

➤ CONTRE :

Pour quelques médecins interviewés les freins aux dépistages sont les recommandations et la limitation des examens complémentaires.

De nombreux obstacles sont retrouvés dans la littérature. Certains auteurs estiment que les preuves pour ou contre un dépistage sont insuffisantes. (49)

D'abord il existe un problème de fréquence (pénétrance) (48): la prévalence phénotypique et génotypique ne se recouvrent que partiellement. (24) Malgré une fréquence élevée de l'homozygotie, l'hémochromatose maladie est moins fréquente. De plus, la fréquence des formes graves de la maladie est moindre. (24)

Puis l'histoire naturelle est mal connue. Il existe certaines formes qui demeurent inexprimées tout au long de la vie. Pour beaucoup d'hémochromatoses, il n'y a pas de

défaillance d'organe. On ne peut pas prédire au moment du diagnostic précoce si l'individu développera des complications ou pas. (42, 24, 54)

Certains auteurs s'interrogent sur les potentielles nuisances du dépistage. En effet on peut envisager une discrimination éthique et sociale. Il faut penser à l'état psychologique des patients et éventuellement au problème des assurances. (22, 56)

Dans le dépistage, les faux positifs et faux négatifs sont à prendre en compte. Les faux positifs impliquent qu'on rechercherait la mutation chez 10% de la population. Les faux négatifs inciteraient à faire le CST à plusieurs reprises au cours de la vie.

Il est légitime de se demander s'il existe un bénéfice du traitement lorsqu'il n'y a qu'une expression biologique de la maladie. Donc certains patients pourraient être traités alors qu'ils n'en ont pas besoin. (56, 24)

Un auteur estime que la mise en place du dépistage est freinée par des considérations économiques. (46)

L'HAS 2004 : « la mise en place du dépistage en population générale relève d'une décision politique compte tenu du coût total. L'analyse coût efficacité menée ici ne permet de décider de cette mise en place. Les résultats des différentes simulations demandent à être confirmés et complétés. »

Contrairement à ce qui a été proposé dans notre étude, (dosage de la ferritinémie) le dosage du CST est plus adapté dans ce contexte puisqu'il augmente en premier.

6. Après la découverte du diagnostic : le traitement et les complications

Nous avons posé quelques questions sur les complications et le traitement puisqu'il est intéressant de connaître quelques principes sur les suites de la pathologie. Il peut être utile de connaître les complications, notamment pour avoir à l'esprit le degré de gravité de la maladie afin de la rechercher à temps. Cependant le rôle du médecin généraliste est dans le diagnostic précoce. Il est probablement moins grave pour un médecin généraliste de ne pas connaître les complications.

a. Thérapeutique

- Une remarque importante a été faite : le traitement n'est jamais mis en route par le médecin traitant. Pratiquement tous les praticiens ont recours à un spécialiste pour la confirmation du diagnostic puis pour la suite de la prise en charge.
- Un médecin se questionnait sur le lieu du traitement. En 2004, 67% des saignées étaient réalisées en hôpital de jour, 16% en consultation hospitalière, 22% au centre de transfusion sanguine et 9% à domicile. (33) Plusieurs conditions sont nécessaires pour la réalisation des saignées à domicile: l'élaboration d'un projet thérapeutique (gestion des déchets), l'acceptation de tous les participants (infirmière présente toute la durée de la saignée, médecin disponible rapidement..) et appréciation de la tolérance sur une série de 5 saignées réalisées en structure de soins au préalable. (35)

- Règles hygiéno-diététiques : contrairement à ce qui a été dit dans les entretiens, un régime visant à diminuer les apports en fer dans l'alimentation n'est pas nécessaire. Cependant un régime pauvre en boisson alcoolisée est recommandé. (37) Personne ne l'a évoqué au cours des interviews mais l'apport de vitamine C est aussi à proscrire (favorisant l'absorption intestinale de fer). Par contre, une étude a montré qu'une consommation de thé (150ml/repas) diminue le nombre de phlébotomies nécessaire en traitement d'entretien. Effectivement la consommation de thé permet une diminution de l'absorption intestinale de fer. (46, 6)
- Trois praticiens seulement ont mis en avant l'intérêt d'une prise en charge précoce afin d'éviter les complications. Le sujet n'a pas été abordé lors des autres entretiens. Pourtant la mise en route des saignées avant la constitution de la cirrhose normalise l'espérance de vie des patients par rapport à la population générale. (6, 42, 33, 49, 46, 47, 25, 35).
Il est donc important de noter que le facteur pronostic majeur de l'hémochromatose est la cirrhose. (25)
Cette notion de prise en charge précoce est importante. Il ne suffit pas de faire le diagnostic de façon précoce, il faut aussi débiter le traitement rapidement si nécessaire.
- L'efficacité du traitement n'est pas remise en cause par les praticiens. Il faut noter que les manifestations de la maladie répondent de façon variable au traitement : l'asthénie, la mélanodermie, l'atteinte hépatique (hépatomégalie et hypertransaminases) et l'atteinte cardiaque sont réversibles sous traitement. Nous rappelons que si la cirrhose est constituée le traitement n'agira pas sur celle-ci. C'est alors qu'une évolution vers un carcinome hépato cellulaire est possible. (46,25)
- Au niveau de la tolérance physique du traitement les avis sont partagés. Deux praticiens considèrent les saignées comme fatigantes et deux autres non. Dans la littérature une bonne tolérance physique est admise grâce à une hydratation suffisante et une limitation des activités physiques intenses la journée suivant la saignée. (25). Qu'en est-il de la tolérance psychologique ? Ce sujet a été abordé lors de plusieurs entretiens : un vécu difficile psychologiquement est supposé par trois médecins. Cependant aucune donnée n'a été relevée dans la littérature.
- Les phlébotomies apparaissent comme un vieux traitement. Grâce aux avancées des recherches on peut s'attendre à de nouveaux traitements plus intéressants ; les chélateurs seraient-ils l'avenir ?

b. Complications

Les complications les plus connues sont la cirrhose et le cancer du foie. Quelques-uns connaissent aussi le diabète et l'insuffisance cardiaque.

Les thromboses, les complications cérébrales, les atteintes rénales ont été énoncées en tant que complications de l'hémochromatose, il s'agit là d'erreurs.

Par ailleurs, deux praticiens n'ont aucune idée des complications possibles.

CONCLUSION

D'après l'étude, les connaissances générales sur l'hémochromatose semblent meilleures qu'il y a quelques années, cependant elles paraissent insuffisantes puisque très peu de médecins généralistes ont la notion de l'importance de la prise en charge précoce. La découverte tardive de la maladie demeure problématique. La principale difficulté retrouvée est l'absence d'évocation de cette pathologie devant des signes mineurs. Les solutions pour permettre un diagnostic précoce seraient une meilleure information des médecins notamment sur les signes d'alerte et les tests à réaliser puis le renforcement du dépistage familial. Le dépistage systématique très controversé n'est pas recommandé. Il serait intéressant de faire une étude pilote en envoyant une fiche informative aux médecins puis d'évaluer l'efficacité de cette méthode (nombre de nouveaux patients diagnostiqués). Grâce aux avancées de la science, à l'avenir nous pouvons espérer une meilleure connaissance de l'évolution naturelle de la maladie et un traitement moins contraignant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acton RT, Barton JC, Passmore LV, Adams PC, McLaren GD, Leindecker–Foster C, et al. Accuracy of Family History of Hemochromatosis or Iron Overload: The Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(8):934-8.
2. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1997 ;25(1):162-6.
3. Adams PC, Passmore L, Chakrabarti S, Reboussin DM, Acton RT, Barton JC, et al. Liver diseases in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4(7):918-923; quiz 807.
4. Aguilar Martinez P, Michel H, Colandelle P, Michon F. Prise en charge de l'hémochromatose : vaincre l'hémochromatose. *Soins*. 2007;(716):33-56.
5. Ajioka RS, Kushner JP. Hereditary hemochromatosis. *Seminars in Hematology*. 2002;39(4):235-41.
6. Allen K. Hereditary haemochromatosis - diagnosis and management. *Aust Fam Physician*. 2010;39(12):938-41.
7. Association Nationale Hémochromatose France. Bienvenue sur le site de l'Association Nationale Hémochromatose France [en ligne]. Disponible sur <<http://www.hemochromatose.fr/>>
8. Aubin-Auger I, Mercier A, Baumann L. et al. Introduction à la recherche qualitative. *Exercer* 2008;84:142-5.
9. Aubin-Auger I, Stalnikiewicz B, Mercier A et al. Diriger une thèse qualitative : difficultés et solutions possibles. *Exercer* 2010;93:111-4.
10. Biehler-Chapuis C. Dépistage de l'hémochromatose génétique chez 3500 donneurs de sang du Puy de dôme. [thèse]; Clermont Ferrand 2003.
11. 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 & Biologie Spécialisée*. 2006;21(3):128-37.
12. Bouthemy Klein V. Dépistage de l'hémochromatose génétique de type I en médecine générale ambulatoire : à propos de deux études pilotes réalisées en Moselle-Est avec recherche des mutations en cas d'élévation de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine. [thèse]; Nancy 2008.

13. Brissot P, Bismuth M, Peynaud-Debayle E, De Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose HFE : Surcharges en fer. *Rev prat.* 2006;56(19):2123-9.
14. Cadet E, Capron D, Perez AS, Crépin SN, Arlot S, Ducroix J-P, et al. A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J. Intern. Med.* 2003;253(2):217-24.
15. Cadet E. Epidémiologie et épidémiogénétique de l'hémochromatose HFE 1. Stratégies de dépistage, facteurs modificateurs et pénétrance du génotype C282Y homozygote. [thèse] Amiens; 2003.
16. Carpentier S. Comment améliorer le dépistage de l'hémochromatose ? Résultats d'une enquête en médecine générale. [thèse]; Amiens 2003.
17. Chalès G, Guggenbuhl P. Quand et comment dépister une hémochromatose génétique ? When and how should we screen for hereditary hemochromatosis? *Rev Rhum Ed Fr* 2003;70(7):573-81.
18. Charles J, Miller G, Harrison C. Management of haemachromatosis in general practice. *Aust Fam Physician.* 2007;36(10):792-3.
19. CNAMTS. Présentation Table Nationale de codage Biologique [en ligne]. Disponible sur <<http://www.codage.ext.cnamts.fr>>
20. Cogswell ME, Burke W, McDonnell SM, Franks AL. Screening for hemochromatosis:: A public health perspective. *Am J Prev Med.* 1999;16(2):134-40.
21. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(4):323-6.
22. Deugnier Y, Gandon Y, Juhel C, Olivie D, Jouanolle A-M, Turlin B, et al. Diagnostic d'une surcharge en fer : Surcharges en fer. *Rev prat.* 2006;56(19):2118-22.
23. Deugnier Y, Jouanolle A-M. Dépistage de l'hémochromatose génétique HFE : Hémochromatose. *La presse médicale.* 2007;36(9):1292-4.
24. Deugnier Y, Le Gall J-Y, Bourel M et al. Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France ? Discussion. *Bull Acad Natl Med* 2004;188(2):265-73.
25. Durupt S, Durieu I, Nové-Josserand R. et al. L'hémochromatose génétique. Hereditary hemochromatosis. *Rev Med interne.* 2000;21(11):961-71.
26. Erbsstein J-J, Erbsstein-Combe L, Friant M-L, de Korwin J-D. Faible rendement du dépistage de l'hémochromatose HFE par la recherche systématique d'une surcharge en fer en médecine générale. *Rev Med Interne.* 2006;27:S363.

27. Francois L. Hémochromatose. Rev Prat (Paris). 2007;57(20):2291-6.
28. Hall MA, Barton JC, Adams PC et al. Genetic screening for iron overload: No evidence of discrimination at 1 year. J Fam Pract. 2007;56(10):829-34.
29. Hannuksela J, Niemelä O, Leppilampi M, Parkkila A-K, Koistinen P, Nieminen P, et al. Clinical utility and outcome of HFE-genotyping in the search for hereditary hemochromatosis. Clin Chim Acta. 2003;331(1-2):61-7.
30. Harrison H, Adams PC. Hemochromatosis. Common genes, uncommon illness? Aust Fam Physician. 2002;48:1326-33.
31. Haute autorité de santé. ALD n°17 - liste des actes et prestations sur Hémochromatose-actualisation mars 2011 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.has-sante.fr>>
32. Haute autorité de santé. Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France en 1999 [en ligne]. Disponible sur< <http://www.has-sante.fr>>
33. Haute autorité de santé. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.has-sante.fr>>
34. Haute autorité de santé. Hypothyroïdies frustes : recommandations [en ligne]. 2007. Disponible sur <<http://www.has-sante.fr>>
35. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) [en ligne]. 2005. Disponible sur <<http://www.has-sante.fr>>
36. Insee - Santé - Médecins suivant le statut et la spécialité en 2012 [en ligne]. Disponible sur < <http://www.insee.fr>>
37. Lefrère F. Diagnostic et traitements de l'hémochromatose congénitale : manquements, dérives et excès ! Rev prat. 2011;61(5):674.
38. Letrilliart L, Bourgeois I, Vega I et al. Un glossaire d'initiation à la recherche qualitative Première partie : d'« Acteur » à « Interdépendance ». Exercer 2009;87:74-9.
39. Letrilliart L, Bourgeois I, Vega I et al. Un glossaire d'initiation à la recherche qualitative Deuxième partie : de « Maladie » à « Verbatim ». Exercer 2009;88:106-12.
40. Loréal O, Le Lan C, Troadec M-B, et al. INSERM U-522 et Service des Maladies du Foie. Actualités sur l'hémochromatose. Update on hemochromatosis. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28(5):D92-D102.

41. 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 Med.* 2007;36(9, Part 2):1271-7.
42. McCullen MA, Crawford DH., Hickman PE. Screening for hemochromatosis. *ClinChim Acta.* 2002;315(1-2):169-86.
43. McCullen MA, Fletcher LM, Dimeski G, Pink A, Powell LW, Crawford DHG, et al. Patient-focused outcomes following detection in a hospital-based screening programme for C282Y haemochromatosis. *Intern Med J.* 2008;38(8):651-6.
44. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann. Intern. Med.* 1998;129(11):962-70.
45. McDonnell SM, Witte DL, Cogswell ME, McIntyre R. Strategies to increase detection of hemochromatosis. *Ann. Intern. Med.* 1998;129(11):987-92.
46. Moirand R, Guyader, Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose. *Encyclopédie médico chirurgicale.* 2000;7.
47. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Deugnier Y. Le dépistage de l'hémochromatose génétique. *Hépatogastro:* 1999;6(5):351-6.
48. Orphanet: Recherche de laboratoires de diagnostic [en ligne]. Disponible sur <<http://www.orpha.net>>
49. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(7):517-21.
50. Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, et al. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *Journal of Hepatology.* 2003;38(6):745-50.
51. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(7):522-36.
52. SNFGE. Epidémiologie de l'hémochromatose génétique [en ligne]. Disponible sur <<http://www.snfge.org>>
53. SNFGE. Intérêt du coefficient de saturation de la transferrine pour le dépistage de

l'hémochromatose HFE1 chez des malades chroniques [en ligne].2007. Disponible sur <<http://www.snfge.org>>

54. Summaries for patients. Screening for hereditary hemochromatosis: recommendations from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(7):146.
55. Taffignon S. Intérêt du dépistage systématique de l'hémochromatose dans une population souffrant de rhumatisme inflammatoire débutant : étude prospective. [thèse]; Dijon 2010.
56. US. Preventive service task force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2006 ;145(3):204-8.
57. Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):203-20.
58. Yaouanq J, Feingold J, Lacombe D. Hémochromatose. Les cahiers du diagnostic génétique. 2001.
59. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting Hereditary Hemochromatosis: Current Concepts and Progress. *Am J Med.* 2006;119(5):391-9.
60. Young M, Dick M-L, O'Rourke P. Haemochromatosis--a future focus for continuing education in general practice. *Aust Fam Physician.* 2004;33(12):1041-4.

ANNEXES

Annexe 1 : consentement éclairé

EN TÊTE ET
COORDONNÉES
DE L'HÔPITAL ET DU SERVICE
CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ POUR ÉTUDE GÉNÉTIQUE
(Décret n°2008-321 du 4 avril 2008)

Je soussigné(e), NOM PRÉNOM..... Date de naissance.....

(ayant autorité parentale sur l'enfant mineur, les deux parents doivent signer)

NOM PRÉNOM..... Date de naissance.....)

reconnais avoir été informé(e) par le Docteur..... des caractéristiques des examens génétiques qui seront réalisés à partir :

- Du prélèvement qui m'a été effectué
 Du prélèvement qui a été effectué sur mon enfant mineur

Pour analyse de prédisposition génétique à la maladie suivante :

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu les informations (conformément aux articles R.1131-4 du 4 avril 2008 du code de la santé publique) me permettant de comprendre l'intérêt de ce prélèvement et sa finalité.

J'ai compris que cette étude peut entrer dans le cadre d'une étude familiale.

J'accepte que sur ce prélèvement puissent être fait d'autres tests, ultérieurement et en fonction du progrès des connaissances sur les causes génétiques de ma maladie familiale. A tout moment je pourrai demander la destruction de mes prélèvements conservés au laboratoire.

J'ai bien compris que le résultat de cet examen est confidentiel et me sera remis par le médecin prescripteur à moi seul(e) et que je suis libre de refuser qu'il me soit communiqué.

J'autorise le recueil, la saisie et le traitement informatique des données médicales nécessaires à cet examen (loi 78-17 du 6 janvier 1978 dite « loi informatique et libertés »).

Fait à, le Signature.....

ATTESTATION

Je certifie Dr inscrit au conseil de l'ordre, avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses, des possibilités de prévention et de traitement, des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) dans les conditions de l'article n° R.1131-4.	Signature et cachet
--	---------------------

RAPPEL CONCERNANT LA LEGISLATION

(Conformément au décret n°2008-321 du 4 avril 2008 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne)

Le médecin prescripteur doit conserver le consentement écrit, les doubles de la prescription et de l'attestation, et les comptes-rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés (Art. R. 1131-20).

Le laboratoire agréé réalisant les examens doit :

Disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (Art R. 1131-20).

Adresser les comptes-rendus d'analyse commentés et signés par un praticien agréé conformément à l'Art. R.1131-6 **EXCLUSIVEMENT AU MEDECIN PRESCRIPTEUR** qui communiquera les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques à la personne concernée dans le cadre d'une consultation individuelle (Art. R.1131-19)

Annexe 2 : stades de la maladie

TABLEAU I. ÉLÉMENTS STANDARD DE PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE

ÉVALUATION INITIALE : INTERROGATOIRE, EXAMEN CLINIQUE, BILAN MARTIAL (FERRITINÉMIE & CS-Tf)			
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf < 45 % ▪ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Phase d'expression clinique</u> ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie
STADES	STADE 0	STADE 1	STADES 2 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	Pas d'examens complémentaires		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechercher une atteinte : <ul style="list-style-type: none"> - 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 (en particulier si ferritinémie $\geq 1000 \mu\text{g/l}$).
TRAITEMENT	Pas de traitement		<p>Traitement dépletif par saignée (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Phase d'induction</u> par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne $\leq 50 \mu\text{g/l}$ ▪ <u>Phase d'entretien</u> par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie $\leq 50 \mu\text{g/l}$ <p>Traitement des complications à adapter en fonction de la clinique.</p>
SUIVI	<p><u>Tous les 3 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf 	<p><u>Chaque année :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>À chaque saignée</u> : interrogatoire et évaluation clinique ▪ <u>En phase d'induction</u> : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de 300 $\mu\text{g/l}$ chez un homme et 200 $\mu\text{g/l}$ chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. ▪ <u>En phase d'entretien</u> : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobine dans les 8 jours qui précèdent la saignée. ▪ <u>Suspendre les saignées en cas d'hémoglobine $< 11 \text{ g/dl}$.</u> <p>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire et cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</p>

Annexe 3 : guide d'entretien

L'hémochromatose HFE1 est une maladie diagnostiquée tardivement. On note un délai moyen de 5 à 8 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic. Quelles sont les difficultés des médecins pour faire un diagnostic précoce? Quelles informations leurs manque-t-il? Comment améliorer la précocité du diagnostic de l'hémochromatose ?

GENERALITES

Age :

Homme Femme

Exercice : urbain rural semi rural

Cabinet : Groupe individuel

Nombre d'années d'exercice :

Combien avez-vous de patients hémochromatosiques ?

Dans quel **contexte** ont-ils été diagnostiqués ? (symptômes, famille, fortuite...) A quel **âge** ont-ils été diagnostiqués?

Quelles **informations** donnez-vous à un patient chez qui le diagnostic vient d'être découvert ? quant à sa famille ?

La **famille** de vos patients a-t-elle été testée ?

Quels **signes** vous font suspecter une hémochromatose ? Biologiques ? Cliniques? Dites moi si les signes suivants vous évoquent une hémochromatose ou non ? asthénie, diabète, troubles cardiologiques (arythmie, insuffisance cardiaque), arthralgies, troubles sexuels, hyperpigmentation, hépatomégalie, cytolysse ?

Quels **tests** demandez-vous en première intention dans le but de diagnostiquer une hémochromatose ? Quelles valeurs vous alertent ? Par quel test confirmez-vous le diagnostic ?

A votre avis quelle est la **fréquence** de l'hémochromatose en France ? comparer avec une autre maladie : mucoviscidose (1/3500)

Que pensez-vous du **traitement** ? Efficacité ?

Quelles **complications** connaissez-vous ?

Rencontrez-vous des **difficultés** particulières pour faire le diagnostic d'hémochromatose ? Lesquelles ?

Dans quelles situations conseillez-vous au patient de consulter un **spécialiste** ? quel spécialiste ?

A votre avis, par quels moyens pourrait-on **améliorer** la précocité du diagnostic ? (journaux médicaux, FMC...) Etes-vous allés au colloque de gastro en oct2011 ?

Que pensez-vous de l'idée **d'une fiche informative** pour les médecins ? Par HAS, association ?

Si vous avez le sentiment de prescrire plus de bilans dans le but de diagnostiquer une hémochromatose depuis quelques temps, qu'est-ce qui a motivé ce **changement** ? (FMC, discussion avec confrères, médias, un cas, personnel..)

Qu'évoque pour vous l'hémochromatose HFE1?

Combien avez-vous de patients hémochromatosiques ?

Dans quel **contexte** ont-ils été diagnostiqués ? (symptômes, famille, fortuite...) A quel **âge** ont-ils été diagnostiqués?

Quelles **informations** donnez-vous à un patient chez qui le diagnostic vient d'être découvert ? quant à sa famille ?

La **famille** de vos patients a-t-elle été testée ?

Quels **signes** vous font suspecter une hémochromatose ? Biologiques ? Cliniques? Dites-moi si les signes suivants vous font évoquer une hémochromatose ou non ? asthénie, troubles cardiologiques: arythmie, arthralgies, troubles sexuels, hyperpigmentation, hépatomégalie, cytolyse ? supprimer insuffisance cardiaque , et diabète qui sont des complications

Quels **tests** demandez-vous en première intention dans le but de diagnostiquer une hémochromatose ? Quelles valeurs vous alertent ? Par quel test confirmez-vous le diagnostic ?

Dans quelles situations conseillez-vous au patient de consulter un **spécialiste** ? quel spécialiste ? déplacé

A votre avis quelle est la **fréquence** de l'hémochromatose en France ? comparer avec une autre maladie : mucoviscidose (1/3500)

Que pensez-vous du **traitement** ? efficacité ?

Quelles **complications** connaissez-vous ? Insuffisance cardiaque ? Diabète ? Cirrhose ?

Rencontrez-vous des **difficultés** particulières pour faire le diagnostic d'hémochromatose ? Si oui lesquelles ?

A votre avis, par quels moyens pourrait-on **améliorer** la précocité du diagnostic ? (journaux médicaux, médias, FMC, fiche info...) Etes-vous allés au colloque de Neuf-en-Gastres en oct2011 ?

Que pensez-vous de l'idée **d'une fiche informative** pour les médecins ? Par HAS, association de France d'hémochromatose ?

Si vous avez le sentiment de prescrire plus de bilan dans le but de diagnostiquer une hémochromatose depuis quelques temps, qu'est-ce qui a motivé ce **changement** ? (FMC, discussion avec confrères, médias, un cas, personnel..)

Résumé :

L'hémochromatose est la maladie héréditaire la plus fréquente en France. Son diagnostic est souvent tardif au stade de complications irréversibles. Pourtant une prise en charge précoce permet d'éviter ces lésions graves. Nous avons proposé une étude qualitative auprès de médecins généralistes de Haute-Normandie afin d'identifier et de comprendre les difficultés à faire un diagnostic précoce de cette pathologie. Quatorze entretiens semi dirigés ont été réalisés, enregistrés, retranscrits puis analysés. Les résultats ont montré qu'il semble persister un retard diagnostic et une découverte fortuite fréquente. Le dépistage familial est apparemment difficile à mettre en œuvre. Quelques lacunes au niveau des connaissances ont été mises en évidence. Beaucoup de praticiens estiment avoir besoin d'information sur le sujet. La difficulté principale est l'absence d'évocation de l'hémochromatose devant des signes mineurs. Le dépistage systématique a été proposé par un grand nombre de médecins. D'autres suggèrent la recherche de cette maladie de façon orientée. Cette méthode correspond aux perspectives de l'HAS en 2004 : favoriser un diagnostic individuel. Le dépistage familial et la précocité du diagnostic orienté sont à renforcer. La formation et l'information auprès des médecins semblent primordial afin qu'ils envisagent ce diagnostic précocement.

Mots clés : diagnostic, hémochromatose HFE1, médecine générale, étude qualitative.