



HAL
open science

Quelle est la prévalence de l'hémochromatose génétique HFE en Lozère ?

Hugo Savajols

► **To cite this version:**

Hugo Savajols. Quelle est la prévalence de l'hémochromatose génétique HFE en Lozère?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03036521

HAL Id: dumas-03036521

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03036521>

Submitted on 2 Dec 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
HUGO SAVAJOLS

le 20 octobre 2020

TITRE
« QUELLE EST LA PRÉVALENCE DE L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE HFE EN
LOZERE ? »

Directrice de thèse : Professeur Patricia AGUILAR-MARTINEZ

JURY

Président : Professeur Patricia AGUILAR-MARTINEZ

Assesseurs (y compris directeur de thèse) : Professeur Jean-François SCHVED

Docteur François CARBONNEL

Docteur Éric FABRE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

À Madame le Professeur Patricia AGUILAR-MARTINEZ, pour avoir accepté la direction de ma thèse et la présidence de mon Jury. Et surtout pour sa patience face à mon retard et mon orthographe déplorable.

À Monsieur le Professeur Jean-François SCHVED, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour tout le suivi qu'il m'a offert pour mener à bien ce projet, cette conclusion à ces 9 années d'études.

À Monsieur le Docteur François CARBONNEL, pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Aux biologistes, Madame le Docteur Cécile BERGOUNHON et Madame le Docteur Marie-Caroline GONTHIER pour m'avoir accordé leur temps et les ressources de leur laboratoire pour la collecte de données de ma thèse.

À Madame le Docteur Jacqueline GUILLERÉ, pour m'avoir accueilli avant même que je ne sois arrivé. Tu m'as soutenu tout au long de mon internat, tu m'as transmis autant sur le plan médical que sur le plan humain.

À mes futurs associés, le Docteur Éric FABRE et le Docteur Charles LARONZE, avec qui j'ai eu la chance de partager leur passion de la médecine pendant mon internat. J'attends avec impatience le début de notre collaboration.

À ma famille, mes parents, Patricia et Vincent, et à mes petits frères, Enguerrand et Quentin, pour leur amour et leur soutien qui m'ont permis de tenir bon tout au long de ces études. Avec une attention particulière pour Tati Mymy, qui en plus de tout cela, m'a réalisé les iconographies de ma thèse.

À Jean-Paul et Marie Agnès, pour leur soutien et leurs petits plats tout au long de mon externat, qui ont réchauffé mes soirées studieuses.

À mes ami(e)s, pour tous les moments partagés. Particulièrement à Sophie, la plus belle des rencontres qui a marqué le début d'une aventure. À Mylène, pour notre amitié qui a survécu au temps, à la distance et à nos études. Et à Hélène, avec qui j'ai affronté nos études pour en sortir grandi.

Sommaire

I.	INTRODUCTION	2
II.	STRUCTURE DE SOINS DE LA LOZERE	3
III.	GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE HFE	4
1.	PHYSIOPATHOLOGIE	4
2.	CLINIQUE	4
	• Phase 1, dite de latence :	4
	• Phase 2, dite symptomatique :	5
	• Phase 3, dite des complications :	5
3.	PENETRANCE DE L'HEMOCHROMATOSE HFE	6
4.	DIAGNOSTIC	7
5.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	9
6.	TRAITEMENTS	9
	• La saignée	9
	• L'érythrophérèse	10
	• Les chélateurs du fer	10
IV.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	11
V.	MATERIEL ET METHODES	13
VI.	RESULTATS	16
VII.	DISCUSSION	20
VIII.	CONCLUSION	24
IX.	BIBLIOGRAPHIE	25
X.	ANNEXES	28
1.	ANNEXE 1 : CARTE DE L'ORGANISATION DES LABM EN LOZERE	28
2.	ANNEXE 2 : DEMOGRAPHIE MEDICALE EN LOZERE	29
3.	ANNEXE 3 : PREVALENCE : CUMUL CAS SUR LA PERIODE ETUDIEE*100 / POPULATION 2019	30
	a. Période 2012-2019	30
	b. Période 1998-2019	30
4.	ANNEXE 4 : INCIDENCES PAR ANNEES POUR 100 000 HABITANTS : NOMBRE DE CAS DE L'ANNEE*100000 / POPULATION ANNUELLE	31
	a. Par année :	31
	b. Par année et sexe :	32

I. Introduction

L'hémochromatose héréditaire (HH) est une maladie génétique qui a pour conséquence une hyper absorption du fer au niveau digestif. Cette surcharge ferrique se dépose dans les différents organes du corps humain (cœur, articulations, glandes endocrines) entraînant une dysfonction de ceux-ci (troubles du rythme, douleurs articulaires, désordres endocriniens, troubles sexuels...).

On connaît à ce jour 4 grands types de surcharges en fer héréditaires :

Type 1 : ou hémochromatose HFE, maladie autosomique récessive du gène *HFE* dont la principale mutation responsable est la mutation p.Cys282Tyr (nomenclature internationale), souvent abrégée C282Y

Type 2 : ou hémochromatose juvénile, maladie autosomique récessive, due à des mutations des gènes codant soit pour l'hepcidine (gène *HAMP*) soit pour l'hémojuvéline (gène *HJV*).

Type 3 : maladie autosomique récessive, due à des mutations du récepteur 2 de la transferrine (gène *TFR2*).

Type 4 : maladie autosomique dominante, due à des mutations du gène *SLC40A1* codant la ferroportine.

Seule l'hémochromatose HFE (type 1) est abordée dans cette étude.

L'hémochromatose HFE est la maladie héréditaire la plus fréquente dans la population d'ascendance caucasienne. Cette fréquence varie selon les pays, les régions et les ethnies. Dans ce contexte, la prévalence de l'hémochromatose en Lozère n'a pas encore été étudiée de manière spécifique. Elle permettrait d'aider les médecins généralistes en comparant cette prévalence à la proportion d'HH de leur patientèle. Si une différence notable existait, cela pourrait orienter lors de la recherche étiologique d'une surcharge en fer.

Le département de la Lozère se prête bien à une étude de prévalence de l'hémochromatose héréditaire en raison du nombre restreint des structures de soins.

L'objectif principal de l'étude a donc été de recenser tous les patients lozériens chez lesquels un diagnostic d'hémochromatose héréditaire a été posé.

Ces patients bénéficient de traitements afin de juguler leur surcharge en fer. Il est intéressant d'examiner également ces différentes modalités de traitement.

II. Structure de Soins de la Lozère

La Lozère est l'un des départements les moins peuplés de France, avec 76 401 habitants recensés¹. Le chef-lieu du département est la ville de Mende avec une population de 12 134 habitants. Le territoire est rural dans sa quasi-totalité. La densité de la population est de 14,8 hab/km² contre 77 hab/km² pour la région Occitanie.

En offre de soins, le département dispose d'un centre hospitalier général (CHG) à Mende, le Centre Hospitalier Lozère, avec une annexe d'hospitalisation et de chirurgie ambulatoire déportée dans la ville de Marvejols, appelée la clinique du Gévaudan. Cet hôpital propose des soins de chirurgie, pédiatrie, médecine polyvalente, gériatrie, radiologie et d'analyse biologique. Il existe également un laboratoire d'analyses biologiques médicales (LABM) privé, appelé Oxylab. Son centre d'analyse est à Mende avec des centres de prélèvement à Mende même, mais aussi à Saint-Chély d'Apcher, Marvejols et Langogne (annexe 1 : carte de la Lozère).

La communauté médicale est petite avec peu de spécialistes dans le département. Elle se compose de 171 médecins actifs inscrits à l'ordre départemental de la Lozère : 102 généralistes et 69 spécialistes (annexe 2).

Concernant la prise en charge de l'hémochromatose héréditaire (HH), un seul gastro-entérologue est établi en Lozère. Il n'est pas orienté vers les pathologies hépatiques et ne prend donc pas en charge les HH. Les patients atteints peuvent, soit se tourner vers la consultation avancée d'hématologie du CHU de Montpellier assurée par le Professeur Schved une fois par mois au CHG de Mende, soit organiser le suivi de leur pathologie avec leur médecin traitant.

L'organisation des médecins généralistes se répartit sur les différentes villes et villages en cabinet libéral, seuls ou en association. Il existe dans les petites villes de Marvejols, Langogne et de Saint Chély des maisons pluridisciplinaires de santé où les médecins généralistes sont regroupés avec des professions paramédicales (infirmier(e)s libéraux, kinésithérapeutes...).

III. Généralités sur l'hémochromatose HFE

1. Physiopathologie

Chez un sujet sain, on retrouve environ 5g de fer dans l'organisme. L'alimentation en apporte 15 à 20 mg tous les jours dont 1 à 2 mg sont absorbés afin de compenser les pertes journalières. L'absorption se fait par les entérocytes du duodénum et du jéjunum proximal. Le fer est ensuite transporté dans le sang par la transferrine, pour être utilisé principalement pour l'érythropoïèse, et stocké dans les tissus sous forme de ferritine.

Chez un sujet atteint d'hémochromatose HFE, on observe une hyper absorption de fer par les entérocytes. Celle-ci va se manifester très précocement par une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CST). La physiopathologie de la protéine HFE est mal connue. Cependant elle joue un rôle dans la régulation du métabolisme du fer en lien avec l'hepcidine (protéine considérée comme l'hormone de régulation du métabolisme du fer, synthétisée par le foie)². La surcharge en fer va se constituer insidieusement. Sur le plan biochimique, l'hyperferritinémie apparaît, traduisant l'augmentation du stockage tissulaire du fer. Ces dépôts ferriques vont concerner en priorité le foie et certains organes, dont le cœur, les glandes endocrines, les articulations, dont ils altéreront le fonctionnement³.

Le gène porteur des mutations responsables de l'hémochromatose héréditaire de type 1 est le gène HFE⁴. La principale mutation causale est la mutation C282Y à l'état homozygote. Il existe une autre mutation fréquente, la mutation H63D, dont le rôle pathogène n'est retenu qu'en association avec la mutation C282Y. Des mutations très rares ont également été décrites sur le gène HFE, et peuvent être responsables de formes exceptionnelles d'HH. En fonction du profil allélique, la surcharge en fer et son expression clinique seront variables.

2. Clinique

La maladie se développe en 3 phases successives⁵.

- Phase 1, dite de latence :

C'est la période durant laquelle l'accumulation systémique de fer se constitue. Cette étape est cliniquement silencieuse. Elle peut être découverte de manière fortuite lors d'un examen biologique pour une autre indication ou lors d'une enquête génétique familiale de dépistage⁶.

Elle dure en moyenne jusqu'à 30 ans pour un homme et 35 ans ou plus pour une femme. Cette différence s'explique par les menstruations et les grossesses qui aident à la déplétion en fer. Le don de sang régulier peut également permettre de prolonger cette période indépendamment du sexe. Elle est caractérisée au plan biologique par une augmentation isolée du coefficient de saturation de la transferrine, typique de la maladie.

- Phase 2, dite symptomatique :

La ferritine plasmatique va augmenter progressivement, témoin de l'accumulation du fer intra tissulaire. L'hémochromatose HFE commence à devenir symptomatique en moyenne à partir de l'âge mentionné ci-dessus. Durant cette phase, les manifestations cliniques correspondent essentiellement à des signes peu spécifiques. Une asthénie importante est généralement observée chez le malade. Des douleurs articulaires diffuses, d'horaire inflammatoire, sont décrites avec classiquement, à une phase tardive de la maladie, « la poignée de main douloureuse » (inflammation des métacarpo-phalangiennes et inter phalangiennes des 3^{èmes} et 4^{èmes} rayons). Certains patients se plaignent d'une perte de la libido ou de dysfonction érectile. Des troubles du rythme cardiaque ponctuels, ressentis ou non peuvent déjà être présents. De même des fluctuations modérées des transaminases ou une hyperglycémie transitoire peuvent être observées de façon fortuite lors d'un examen biologique.

- Phase 3, dite des complications :

Elle commence en moyenne entre 40 et 49 ans pour les hommes et 50 et 59 pour les femmes. L'asthénie devient alors permanente et invalidante, pouvant mener à un véritable syndrome dépressif.

L'atteinte ostéo-articulaire se manifeste pas des poussées inflammatoires de synovite et d'arthrite avec des signes radiologiques aspécifiques. La haute concentration en fer augmente le taux des pyrophosphates de calcium, qui à leur tour précipitent dans les articulations générant une chondrocalcinose secondaire⁷. Ces mêmes cristaux de pyrophosphate détruisent prématurément les chondrocytes pouvant mener à une ostéoporose.

L'atteinte cardiaque se traduit par des troubles de conduction (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, fibrillation ventriculaire). Dans les atteintes les plus sévères, une cardiopathie dilatée avec insuffisance cardiaque peut survenir (très rarement des formes constrictives). Aucun lien n'a été retrouvé entre hémochromatose et coronaropathie⁸ ou artériosclérose⁹.

Dans les formes de découverte tardive, une mélanodermie peut apparaître du fait de la stimulation de la mélanogénèse par l'hémosidérine (complexe entrant dans le stockage du fer).

Les troubles sexuels sont dus à un hypogonadisme hypogonadotrope pouvant aboutir à une atrophie testiculaire chez l'homme et à une ménopause précoce chez la femme¹⁰.

L'atteinte hépatique est la complication la plus fréquente de l'hémochromatose HFE. Elle concerne 95% des malades symptomatiques et particulièrement les hommes. La surcharge en fer amène à une fibrose du foie, ou à une cirrhose. Cette dernière augmente le risque de carcinome hépatocellulaire, et cela même après un traitement par saignées bien conduit.

L'accumulation de fer au niveau du pancréas conduit à la destruction des îlots bêta et diminue la sécrétion d'insuline. Le diabète ainsi constitué est aggravé par l'insulino-résistance qui apparaît suite à l'atteinte hépatique.

3. Pénétrance de l'hémochromatose HFE

La pénétrance est la proportion de patients possédant un génotype donné et exprimant le phénotype correspondant.

L'HH a une pénétrance dite incomplète (inférieure à 100%). Ainsi, certains patients porteurs de la mutation C282Y homozygote ou du génotype hétérozygote composite C282Y/H63D ne développeront pas la maladie clinico-biologique (absence de l'hyperferritinémie et des complications qui en découlent).

Pour ceux qui développent la maladie, on peut différencier la pénétrance biologique (la présence de l'hyperferritinémie et de l'élévation du coefficient de saturation de la transferrine) et la pénétrance clinique (manifestation clinique de la surcharge en fer). Ces deux types de pénétrance peuvent varier en fonction du genre, de l'habitus et des comorbidités.

Les différentes études montrent une pénétrance biologique oscillant entre 60%¹¹ - 75%^{12,13} pour les hommes, et entre 55%^{12,13} - 65%¹¹ pour les femmes. La pénétrance biologique moins importante chez la femme peut s'expliquer par les menstruations qui agissent comme des saignées, préservant ainsi d'une élévation du stock de fer.

Il existe des divergences dans les résultats des études sur la pénétrance clinique. L'étude bretonne de Y. Deugnier retrouve une pénétrance clinique de 30% et 10% respectivement

pour les hommes et les femmes¹¹. D'autres études anglo-saxonnes concluent quant à elles, à une pénétrance clinique aux alentours de 1%^{12,13}. Ces différences pourraient s'expliquer par la méthodologie des études, mais aussi par l'existence de cofacteurs acquis ou génétiques différents selon les populations étudiées.

4. Diagnostic

Le diagnostic de l'hémochromatose HFE est désormais possible grâce au test génétique qui met en évidence les mutations du gène HFE. Les deux profils alléliques retenus par l'HAS sont l'homozygotie C282Y et l'hétérozygotie composite C282Y/H63D^{14,15}. Les autres profils génétiques (génotypes hétérozygote C282Y, hétérozygote ou homozygote H63D) ne conduisent pas à une hémochromatose génétique HFE. Ces sujets ne développent pas de surcharge en fer ou, si elle est présente, une autre étiologie est identifiée.¹⁶

Devant une suspicion d'HH, l'élément déterminant l'indication de la recherche génétique est un CST supérieur à 45%. En effet l'hyperferritinémie peut être absente dans certains cas, notamment chez les sujets jeunes ou chez la femme ayant des règles. Elle peut être causée par une autre étiologie de surcharge en fer ou bien par un diabète, une stéatose hépatique non alcoolique (NASH), une cirrhose hépatique d'autre cause, un état inflammatoire chronique, qui s'associent à un CST normal ou diminué. La recherche génétique est réalisée après recueil du consentement écrit du patient selon les articles R.1131-4 et R.1131-5 du code de la santé publique décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 - arrêté du 27 mai 2013. L'IRM hépatique est l'examen de référence afin de quantifier la surcharge en fer du foie¹⁷. Cet examen a remplacé la ponction biopsie hépatique (PBH) qui est maintenant réalisée uniquement à visée pronostique afin d'évaluer les complications hépatiques¹⁵.

Afin d'harmoniser les pratiques sur la prise en charge d'une hémochromatose lors de son diagnostic, l'HAS classe la maladie en 4 stades selon 3 critères : la présence de symptômes, le seuil de CST de 45% et la ferritinémie⁵. Cela codifie l'initiation d'un traitement déplétif et la recherche d'une atteinte organique (Tableau 1).

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

ÉVALUATION INITIALE : INTERROGATOIRE, EXAMEN CLINIQUE, BILAN MARTIAL (FERRITINÉMIE & CS-Tf)			
	STADE 0	STADE 1	STADE 2
	<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 3 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	<p>Pas d'examens complémentaires</p>		
TRAITEMENT	<p>Pas de traitement</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 	<p>Rechercher une atteinte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pancréatique (glycémie à jeun) ; - hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolise) ; - cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ; - gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ; - osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose. <p>Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/l}$).</p> <p>Traitement dépletif par saignée (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase d'induction par saignée au maximum hebdomadaire ; poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne $\leq 50\ \mu\text{g/l}$. ▪ Phase d'entretien 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>
	<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'hémoglobinémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée. ▪ <u>Suspendre les saignées</u> en cas d'hémoglobinémie $\leq 11\ \text{g/dl}$. <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>

5. Diagnostic différentiel

On peut distinguer deux catégories de surcharge en fer : les formes héréditaires et les formes acquises.

Les formes héréditaires englobent l'ensemble des mutations codant pour toutes les protéines intervenant dans l'homéostasie du fer. On distingue les hémochromatoses non-HFE : l'HH de type 2 (dite hémochromatose juvénile), maladie autosomique récessive, due à des mutations des gènes codant pour l'hepcidine (gène *HAMP*) ou pour l'hémojuvéline (gène *HJV*). L'HH de type 3, maladie autosomique récessive, due à des mutations du récepteur 2 à la transferrine (TFR2). La forme de type 4, est une maladie autosomique dominante, due à des mutations hétérozygotes du gène *SLC40A1* codant la ferroportine, le seul exportateur connu du fer intracellulaire. Elle a une présentation différente de l'HH. On peut citer, en dehors des HH, l'atransferrinémie congénitale et l'acéruлоplasminémie héréditaire, ainsi que d'autres formes très rares de surcharges en fer héréditaires qui s'accompagnent d'anémie et dont la présentation est très différente de l'HH.

Les surcharges en fer acquises sont d'étiologies variées. Les maladies hépatiques en sont pourvoyeuses : maladie du foie dues à une exogénose, hépatite C, syndrome métabolique (NASH). Certaines maladies hématologiques, hémolytiques ou non, s'accompagnent également d'une surcharge ferrique dont les mécanismes sont variés. Les syndromes thalassémiques majeurs ou intermédiaires en sont un exemple typique.

6. Traitements

Il existe deux types d'approche thérapeutique pour l'HH : les saignées (ou les érythraphèses) et les chélateurs du fer.

- La saignée

L'hémoglobine des globules rouges contient la plus grande partie du fer de l'organisme. Le principe de la saignée repose sur la soustraction de globules rouges qui diminue ainsi la quantité de fer dans l'organisme. Cette méthode permet de contrôler le stock de fer mais ne régule pas son absorption intestinale.

C'est le traitement de référence de par son efficacité, sa bonne tolérance et son faible coût. Le volume des saignées est adapté à la morphologie du patient : en général 7 mL/kg de poids corporel, soit habituellement entre 300 et 500 cc par saignée. Le volume maximal recommandé est de 550cc par saignée (Tableau 1). La réalisation de la saignée est conditionnée par une bonne tolérance hémodynamique et sa contre-indication est une anémie avec une hémoglobine inférieure à 11 g/dL.

Le traitement par déplétion se déroule en deux étapes. Une phase d'induction après le diagnostic, qui se caractérise par un rythme hebdomadaire avec un respect des conditions sus-citées. L'objectif selon les premières recommandations était d'atteindre une ferritinémie inférieure à 50 µg/L¹⁵. Ensuite commence la phase d'entretien avec un rythme des saignées adapté pour maintenir la ferritinémie dans des valeurs normales. Il est admis désormais qu'il est inutile de maintenir la ferritine dans des valeurs trop basses (<50ug /l) car cela stimule encore davantage l'absorption digestive du fer¹⁸. Le contrôle de la ferritinémie toutes les deux saignées est recommandé par la HAS (Tableau 1). Il n'y a pas de consensus sur la nécessité d'abaisser les CST>70%, toutefois ceci est recommandé par certains auteurs du fait de la présence dans l'organisme de fer libre toxique au-dessus de ces valeurs¹⁹.

- L'érythraphérèse

Cette méthode est basée sur le même principe que les saignées. C'est un moyen de traitement long et il nécessite une infrastructure importante (séparateur de cellule). Il a l'avantage de pouvoir retirer 500 mg à 1000 mg de fer par séance.

- Les chélateurs du fer

Le principe de ces traitements est de capter les molécules de fer afin de créer un complexe qui sera éliminé par voie urinaire le plus souvent²⁰. Il existe des formes injectables (Desferal) et maintenant orales (deferiprone et deferasirox).

De par leur coût important et leur toxicité, ils sont utilisés uniquement dans l'hémochromatose en cas d'impossibilité (capital veineux) ou de contre-indication (anémie marquée concomitante) à la saignée.

IV. Objectifs de l'étude

En compilant les données épidémiologiques mondiales de 1996 à 1999, Merryweather et al. estiment, en 2000, la prévalence mondiale de l'HH entre 0 et 2,6‰ chez les femmes et 1,6 et 4,6‰ chez les hommes²¹. Un article concomitant mené par E. H. Hanson et al., retrouve des chiffres similaires et met en évidence un gradient Nord-Sud de cette prévalence²². La mutation C282Y n'est pas retrouvée ou exceptionnellement dans les populations africaines. La méta analyse centrée uniquement sur 53 pays européens par Lucotte G. et al. montre une prévalence beaucoup plus importante en Irlande, au Royaume-Uni et en France²³. Elle propose comme explication une origine celtique de cette mutation. L'HH s'associe donc à l'idée d'une prévalence différente en fonction des ethnies. Une étude de la population nord-américaine retrouve de grandes variations entre les différentes origines ethniques dont la prévalence maximale des patients homozygotes C282Y est observée chez les caucasiens²⁴ à un taux de 4,4‰.

Une méta analyse des articles plus récents de 1999 à 2003 conduite par l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé) évalue la fréquence au niveau mondial de l'homozygotie C282Y dans une population présumée saine entre 0 et 2,1‰²⁵.

Le rapport d'évaluation clinique et économique de l'HH en France en 1999 de l'ANAES estimait la prévalence de l'hémochromatose HFE entre 1,6 et 4,6 pour 1000 dans la population d'origine européenne. Ce rapport a été mis à jour en 2004²⁵, il permet de compiler les articles se référant à l'HH. La fréquence des homozygotes C282Y dans la population française saine est ainsi estimée entre 2‰²⁶ et 8‰²⁷. L'écart entre ces deux fréquences soutient également l'idée de l'existence d'un gradient Nord-Sud : la valeur la plus élevée est retrouvée dans l'étude de la population de la Bretagne, tandis que la fréquence la plus basse est mise en évidence dans le Sud par le registre des HH HFE du Languedoc Roussillon²⁶.

Aux consultations d'hématologie du CH de Mende en Lozère (département de l'ex région Languedoc Roussillon), un des motifs de consultation récurrent est l'exploration d'une hyperferritinémie qui peut conduire à une recherche d'hémochromatose héréditaire.

L'objectif de cette étude est d'étudier de manière ciblée la prévalence de l'HH dans le département de la Lozère.

Les patients atteints d'HH doivent bénéficier de saignées afin de diminuer leur stock de fer et de prévenir les complications de la surcharge. Ces saignées sont réalisées soit en

milieu hospitalier soit en ambulatoire par des infirmières diplômées d'État (IDE). Il serait intéressant de connaître la répartition de ces deux modalités de prise en charge des saignées afin d'évaluer les pratiques, ainsi que le coût de la prise en charge de ce traitement à long terme.

V. Matériel et Méthodes

Cette étude multicentrique rétrospective a pour objectif principal d'évaluer la prévalence de l'Hémochromatose HFE dans la population du département de la Lozère (48). La prévalence se définit dans cette étude par le nombre de patients atteints vivants au moment où est réalisé ce travail. Elle regroupe donc l'ensemble des cas anciens et récemment diagnostiqués.

Nous avons évalué les différentes sources qui pourraient nous permettre d'identifier tous les patients diagnostiqués avec une HH HFE en Lozère.

Afin de respecter l'obligation du secret médical, il est impossible de collecter des données nominatives sans l'autorisation d'un Comité de Protection des Patients (CPP). C'est une démarche lourde et lente qui n'a pu être envisagée pour la réalisation de cette étude. Nous nous sommes donc tournés vers une collecte de données anonymisées.

Nous avons d'abord envisagé de réaliser cette collecte auprès de la consultation d'hématologie du CHG de Mende et auprès des médecins généralistes lozériens. La coopération du Pr Schved, qui assure seul les consultations d'hématologie du CHG, aurait été obtenue facilement de par son intérêt pour le sujet. Pour les autres médecins généralistes de Lozère, qui sont au nombre de 102 (Annexe 2), l'envoi d'un questionnaire par voie postale ou par courriel a été initialement considéré. Mais ce type d'enquête ne rencontre que peu d'adhésion, et ne nous aurait pas permis d'atteindre l'exhaustivité recherchée. De plus en raison de l'anonymat des données, il aurait été impossible de croiser les données des deux sources différentes, sans risquer des doublons.

Nous nous sommes donc tournés vers les LABM. Leur faible nombre permettait une collecte plus accessible (contact direct sans passer par des questionnaires garantissant la collecte de données). Du fait du caractère multicentrique de l'étude, la potentielle présence de doublons a été évoquée. Toutefois, le génotype HFE ne se modifiant pas dans le temps, il n'est pas nécessaire de reconstruire le résultat du test génétique. Nous avons considéré dans cette étude que chaque patient aura bénéficié d'un seul test génétique au cours de sa vie. Ainsi nous pouvons cumuler les données anonymes des différentes sources en considérant ce risque de doublon comme très faible.

Le registre des HH en Languedoc-Roussillon a été mis à la disposition de l'étude. Créé en 2002, il bénéficie d'une autorisation de la CNIL du 22 mars 2002 (autorisation N° 902019)

pour travailler sur des données anonymisées. Il a inclus des patients sur la période de 2002 à 2005. Étant donné que les listings fournis par les LABM sont anonymes, il n'est pas possible de croiser les données du registre sans créer d'éventuels doublons. Pour éviter ce biais, les données de ce registre n'ont pas été utilisées dans cette étude.

La collecte des données est effectuée sur deux sites géographiques différents composés de trois LABM indépendants. En Lozère, il existe uniquement deux LABM. Le LABM privé nommé Oxylab possède plusieurs centres de prélèvements répartis sur tout le territoire du département (Langogne, Saint-Chély, Marvejols et Mende). La collecte de données a été faite depuis le centre de prélèvement de Mende qui centralise toutes les analyses prélevées dans le département (une partie est traitée sur place et une autre est effectuée par les laboratoires Biomnis ou Cerba). Le deuxième LABM de la Lozère est celui du CH de Mende avec un seul centre de prélèvement à l'hôpital (Figure 1). Aucun de ces deux LABM n'effectue lui-même les tests génétiques qui sont donc adressés aux laboratoires Biomnis, Cerba ou au CHU de Montpellier. Concernant les tests effectués au CHU de Montpellier, ils sont réalisés au laboratoire d'Hématologie, situé à l'hôpital Saint-Eloi, qui a donc été sollicité.

La collecte des données s'est déroulée entre le 01/11/2019 et 31/01/2020 à partir des archives informatiques des LABM sus-cités. Pour le LABM Oxylab, elle porte sur la période allant de 2012 à 2019. Il n'est pas possible pour des raisons informatiques de remonter avant 2012. Concernant le LABM du CH de Mende, la collecte n'a pas pu remonter au-delà de 2008 pour la même raison. Concernant le LABM du CHU de Saint Éloi, du fait d'une défaillance du serveur informatique, les données de 2014 à 2017 inclus ne sont pas accessibles actuellement. La collecte de données a donc été réalisée sur les archives de 1996 à 2013 inclus et de 2018 à 2019.

Pour l'ensemble des données collectées, les trois sources se complètent sur les périodes de 2012 à 2013 inclus et de 2018 à 2019 inclus. A noter qu'avant le remboursement de la recherche génétique d'HH (datant du 1^{er} mai 2007, Journal officiel de la République française - N° 145 du 22 juin 2017), les prélèvements sanguins réalisés dans les LABM situés en Lozère étaient envoyés au laboratoire du CHU de Montpellier. Ce dernier réalisait les tests régionaux, les patients positifs étant inclus dans le registre de l'HH du Languedoc Roussillon. Après cette période, les tests réalisés dans les centres de prélèvement en Lozère sont sous-traités par les laboratoires Biomnis et Cerba.

Le recrutement des patients repose sur deux critères d'inclusion : le patient doit être domicilié en Lozère (48) et avoir un diagnostic HH (soit le génotype C282Y à l'état homozygote, soit l'hétérozygotie composite C282Y/ H63D). Le test génétique d'HH est habituellement réalisé dans le cadre de l'exploration étiologique d'une hyperferritinémie (découverte sur point d'appel clinico-biologique ou dans le cadre d'une enquête génétique familiale). Un critère d'exclusion a également été utilisé : les patients diagnostiqués sur la période de recueil des données mais décédés au moment de l'étude.

Les données ont été collectées de façon anonyme. Pour les LABM du CH de Mende et d'Oxylab, elles ont été extraites des archives informatiques en croisant la réalisation du test génétique et le lieu de résidence des patients prélevés. Cette extraction de données a pu également identifier le genre des patients, leur âge au diagnostic ainsi que le type de mutation. Pour le LABM du CHU de Montpellier, les données ont été extraites en croisant le résultat positif du test génétique avec la notion de médecin prescripteur exerçant en Lozère.

Un objectif secondaire de notre étude était la comparaison de la proportion de saignées réalisées en ambulatoire versus en milieu hospitalier. Dans cette optique, une collecte de données a été initiée avec le centre hospitalier de Mende ainsi que la CCAM de la Lozère (pour les actes réalisés en ambulatoire par les IDE, basée sur les cotations d'actes avec le code CAM FEJF003 et le code NGAP AMI5).

Malheureusement la pandémie de coronavirus a nécessité une réaffectation de nos interlocuteurs empêchant la collecte de ces données.

VI. Résultats

La collecte de données des laboratoires Oxylab et du CH de Mende a relevé un nombre total de tests génétiques réalisés chez des patients lozériens égal à 516 (quel que soit le résultat de celui-ci) avec un recrutement de patients plus important au LABM Oxylab où le nombre de tests réalisés était de 449 (87%).

Un test génétique HFE est considéré comme positif s'il met en évidence le génotype homozygote C282Y ou le génotype hétérozygote C282Y/H63D. Sur cette base, le diagnostic d'HH a été posé chez 29 patients lozériens testés au LABM Oxylab et chez 6 patients lozériens testés au LABM du CH de Mende. Les données fournies par le LABM du CHU de Saint Éloi correspondent au nombre de tests positifs uniquement, soit 21. Au total, cette collecte de données retrouve 56 patients lozériens ayant un génotype d'HH, dont 29 avec un génotype homozygote C282Y et 27 avec un génotype hétérozygote composite C282Y/H63D.

La répartition des genres chez ces patients est similaire avec 27 femmes et 29 hommes, ce qui revient à un sex ratio H/F à 1,07.

	Total	Femme	Homme	CHU Saint Éloi			Oxylab			CH Mende		
				Total	Femme	Homme	Total	Femme	Homme	Total	Femme	Homme
Nombre Hémochromatose	56	27	29	21	10	11	29	16	13	6	1	5
Nombre C282Y Homozygote	29	16	13	16	8	8	11	7	4	2	1	1
Nombre Hétérozygote C282Y/H63D	27	11	16	5	2	3	18	9	9	4	0	4

Tableau 2 - Nombre d'HH en fonction du genre et de la source

Bien qu'il n'a pas été réalisé de calcul de significativité, l'étude relève un âge moyen au diagnostic est de 49 ans, avec un diagnostic fait chez l'homme à un âge moyen de 48 ans contre 50 ans pour les femmes.

Âge moyen au diagnostic	49,27
Âge moyen au diagnostic chez la Femme	50,63
Âge moyen au diagnostic chez l'Homme	48,00

Tableau 3 - Age moyen au diagnostic

Concernant les sources Oxylab et LABM du CH de Mende, sur les 516 tests réalisés, 313 révèlent l'absence de mutation. Les 168 tests restants présentent un profil allélique muté mais n'entrant pas dans les critères diagnostiques : 18 homozygotes H63D, 94 hétérozygotes C282Y et 56 hétérozygotes H63D. Finalement un total de 35 tests positifs a été observé : 13 homozygotes C282Y (37,14%) et 22 hétérozygotes composites (62,86%) (avec une répartition

des genres proche : 18 hommes et 17 femmes). Pour ces deux sources, la proportion de tests positifs parmi les tests réalisés est de 6,78%.

	Total	Oxylab	CH Mende
Nombre de Tests génétiques réalisés	516 ♀: 180 ♂: 336	449 ♀: 165 ♂: 284	67 ♀: 15 ♂: 52
Nombre d'Hémochromatoses	35 ♀: 17 ♂: 18	29 ♀: 16 ♂: 13	6 ♀: 1 ♂: 5
Nombre C282Y Homozygote	13	11	2
Nombre Hétérozygote C282Y/H63D	22	18	4
Nombre de Porteurs Sains	168	146	22
Nombre H63D Homozygote	18	16	2
Nombre de C282Y Hétérozygote	94	84	10
Nombre de H63D Hétérozygote	56	46	10
Nombre d'absences de mutations	313	274	39

Proportion de tests positifs	6,78%
------------------------------	-------

Tableau 4 - Profil allélique du gène HFE

Le test génétique est largement plus prescrit chez les hommes représentant 65,12% des recherches génétiques réalisées, bien qu'il y ait finalement le même nombre de tests positifs chez les hommes et chez les femmes.

La période de 2012 à 2019 est considérée comme la plus exhaustive car sur les 8 années qui la composent, nous disposons des données des 3 sources sur 4 années complètes. De plus, depuis le remboursement du test génétique, on peut considérer que les patients réalisent ce test dans les laboratoires de Lozère (car plus facile d'accès que le CHU de Montpellier). Ce qui nous permet de minimiser l'impact de l'inaccessibilité des données du CHU de Montpellier sur la période de 2014 à 2017.

Les premières analyses ont été réalisées uniquement sur la période de 2012 à 2019 (Annexe 3A). La prévalence en Lozère des génotypes prédisposant à l'HH chez les sujets ayant fait l'objet d'une suspicion clinique ou biologique d'HH (ou d'une enquête familiale) durant cette période est de 0,432‰ avec une prévalence du génotype C282Y homozygote de 0,157‰ (1,57 pour 10 000) et du génotype hétérozygote C282Y/H63D de 0,275‰ (2,75 pour 10 000). Cette prévalence varie peu en fonction du sexe avec 0,42‰ pour les femmes et 0,45‰ pour les hommes. Une analyse de la prévalence en fonction des tranches d'âge a pu être réalisée. Les tranches d'âge sont celles proposées par l'INSEE pour ses données démographiques : 20-

39 ; 40-59 ; 60-74 ; 75+. La prévalence minimale est observée dans la tranche d'âge 20-39 où elle est de 0,47‰ et la maximale chez les 40-59 ans avec 0,59‰.

Si on utilise l'ensemble des données collectées de 1998 à 2019 (Annexe 3B), la prévalence cumulée est de 0,732‰ (7,32 pour 10 000) avec une prévalence du génotype C282Y homozygote de 0,380‰ et du génotype hétérozygote C282Y/H63D de 0,353‰. La prévalence en fonction du sexe est 0,7‰ pour les femmes et de 0,76‰ pour les hommes. En

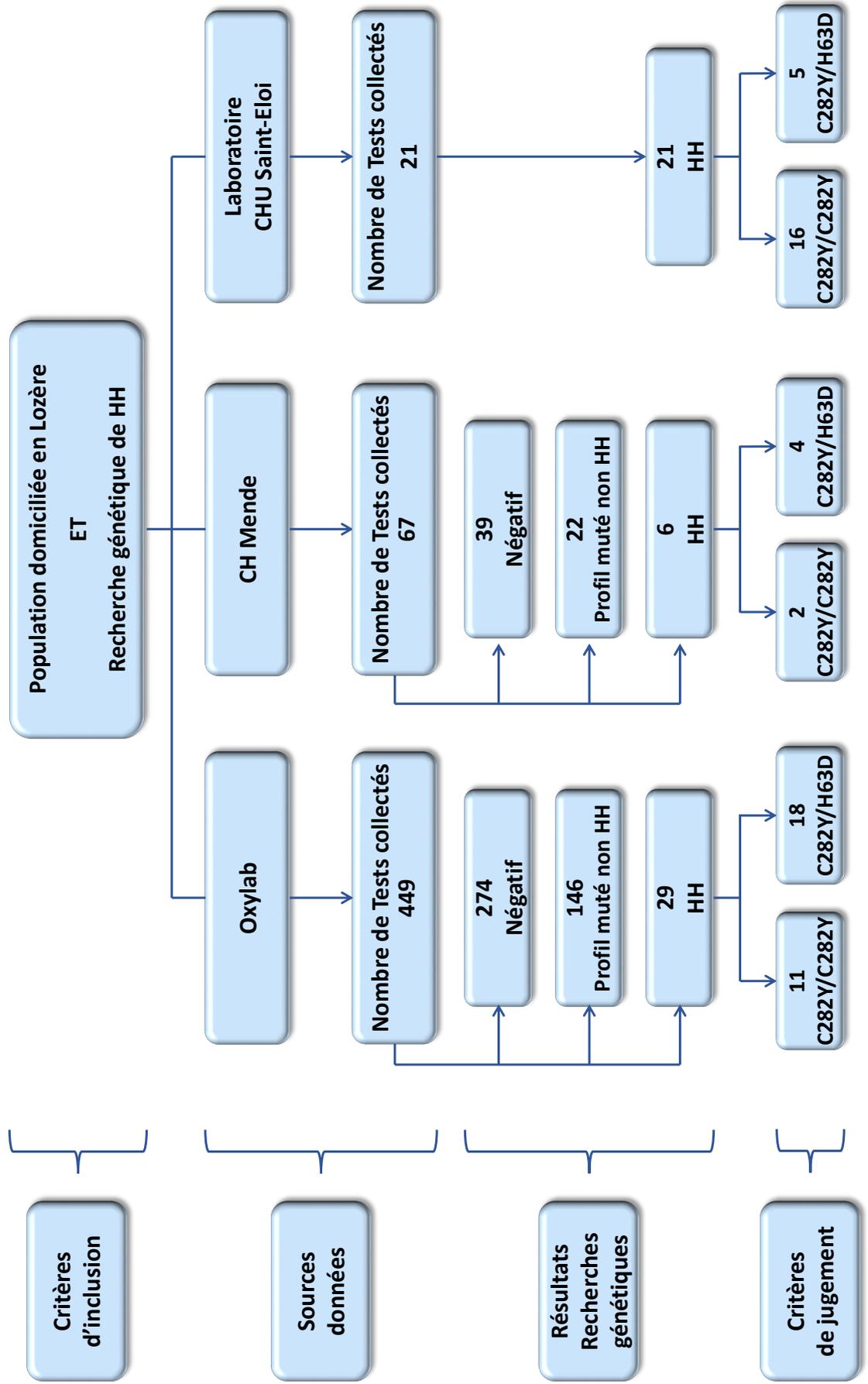
Génotype	Nombre d'HH 2012-2019	Population Lozère 2019	prevalence 2012-2019(‰)
C282Y homozygote	12	76401	0,1571
hétérozygote C282Y/H63D	21	76401	0,2749
Génotype	Nombre d'HH 1998-2019	Population Lozère 2019	prevalence 1998-2019(‰)
C282Y homozygote	29	76401	0,3796
hétérozygote C282Y/H63D	27	76401	0,3534

Tableau 5 - Prévalence de l'HH en fonction de son profil allélique

analysant en fonction des tranches d'âge, la prévalence maximale est atteinte dans la tranche 20-39 avec 1,46‰ avec en deuxième position la tranche d'âge 40-59. Puis cette prévalence en fonction des tranches d'âge diminue avec l'âge qui augmente.

Dans cette collecte de données, la date de réalisation des tests a pu être relevée. Ainsi, l'incidence par année pour 100 000 habitants (nombre de cas de l'année*100000 / population annuelle) a été calculée (Annexe 4). Les résultats sur la période de 2012 à 2019 (période avec la plus grande exhaustivité) montrent une incidence oscillant entre 3,9 et 9,17 par an avec une médiane à 6,53. Le premier quartile est évalué à 4,58 et le troisième quartile à 7,19. L'incidence en fonction du sexe des patients a également pu être calculée sur la période de 1998 à 2019. Il existe une forte variation de ce taux d'une année sur l'autre. Les bornes maximales et minimales sont de 2,61 à 13,68 par an pour les femmes et de 2,58 à 10,82 par an pour les hommes.

DIAGRAMME DE FLUX



VII. Discussion

Cette étude a été motivée par le questionnement sur la présence d'un éventuel foyer d'HH en Lozère devant un nombre important de consultations pour hyperferritinémie au CH de Mende en Hématologie. Elle retrouve une prévalence des génotypes constituant le terrain génétique de l'HH en Lozère de 0,432‰ sur la période de 2012 à 2019, période où l'exhaustivité a été la meilleure. Cette prévalence est estimée à 0,732‰ sur la période de 1998 à 2019 (couvrant l'intégralité des données collectées). La discussion se basera sur cette dernière estimation de la prévalence, car même si l'exhaustivité est moindre sur cette période, l'utilisation d'une période plus courte de recueil aurait pour conséquence une sous-estimation de cette prévalence.

La comparaison de la prévalence en Lozère avec les données de la littérature nous permet de situer les résultats de notre étude par rapport aux prévalences décrites au niveau international, national et régional.

L'article « Geography of HFE C282Y and H63D Mutations » de Merryweather²¹ et al. est une méta analyse compilant les données de 117 articles étudiant la prévalence et/ou la pénétrance de l'HH de différentes villes et régions du globe. Seule la prévalence chez les femmes de notre étude est comprise dans les bornes décrites dans cet article (0 à 2,6‰). Chez les hommes, la valeur retrouvée dans notre étude (0,45‰) est en dessous de la prévalence minimale estimée à 1,6 ‰.

La prévalence nationale de la maladie utilisée comme référence par les rapports de l'ANAES (HAS) est comprise entre 1,6‰ et 4,6‰ en 1999²⁵. L'étude « Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people » du Pr Deugnier et al.¹¹ a recruté les patients dans la population consultant au centre de soins de Saint-Nazaire, de Rennes et de Saint Brieu, auxquels il a proposé, sur la base du volontariat, un dépistage de la mutation C282Y. Elle étudie ainsi de manière spécifique la population de la région Bretagne. Cette étude conclut à une prévalence plus importante dans la population bretonne, à 5,7‰., par rapport aux bornes données par l'ANAES. Cependant le relevé d'éventuels symptômes clinico-biologiques d'HH a été effectué a posteriori. Le calcul de la prévalence était donc fait sur le nombre de patients porteurs du résultat homozygote C282Y, indépendamment de leur taux de ferritinémie ou de la clinique. Ceci correspond donc à une estimation de la prévalence de l'homozygotie C282Y et non de la

maladie HH, et peut entraîner une surestimation de la prévalence de cette dernière dans ce groupe de patients.

Entre 2002 et 2005, un registre des hémochromatoses dans le Languedoc-Roussillon²⁶ a été réalisé sous la responsabilité du Pr Patricia Aguilar-Martinez, alimenté par plusieurs sources : CHU de Nîmes, CHU de Montpellier, spécialistes et généralistes prenant en charge les patients, laboratoires d'anatomo-pathologie, LABM réalisant les génotypes, et associations de malades. Il recensait les patients atteints d'HH et collectait également des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et de suivi. Le registre a estimé la prévalence des HH C282Y homozygotes symptomatiques de plus de 20 ans à 0,183‰ et à 0,240‰ pour la population d'ascendance européenne. Ce registre calcule la prévalence des formes symptomatiques HH contrairement aux études nationales de l'ANAES et à notre étude qui estime une prévalence des génotypes responsables d'HH. Cette prévalence ne peut donc être comparée à celle de notre étude.

En revanche, dans une étude intitulée « Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France » menée également par le Pr Aguilar-Martinez²⁸, la prévalence à la naissance des génotypes du gène HFE a été évaluée sur 1256 nouveaux nés de l'ex région Languedoc Roussillon. Cette étude observe une prévalence du génotype homozygote C282Y comprise entre 1,3 et 0,6 ‰ (moyenne 0.91‰) et l'hétérozygotie composite C282Y et H63D à 11,1 ‰ et ce qui rejoint les valeurs nationales publiées par l'ANAES. Notre étude estime la prévalence des deux génotypes de l'HH (homozygotie C282Y et hétérozygotie C282Y/H63D) à 0,732‰ en Lozère, avec une prévalence du génotype C282Y homozygote de 0,380‰ et du génotype hétérozygote C282Y/H63D de 0,353‰. Ces données de notre étude semblent indiquer que la Lozère ne constitue pas un foyer de génotypes d'HH. Cette conclusion est à mettre en perspective avec les différents écueils que notre étude a rencontrés.

Notre collecte de données a été rendue difficile sur certaines périodes du fait de l'impossibilité d'accès aux archives informatiques des différentes sources. Seules les années 2012, 2013, 2018 et 2019 bénéficient des données complètes des trois sources de notre étude.

Avant le remboursement du test génétique par la sécurité sociale en mai 2007, les prélèvements faits en Lozère étaient envoyés au LABM du CHU de Montpellier pour l'analyse génétique ou bien les patients réalisaient ce test au LABM du CHU de Montpellier, soit à la

faveur d'une consultation en hématologie ou hépatologie, soit dans le cadre de la consultation spécialisée sur les surcharges en fer assurée par le Professeur Aguilar-Martinez. Après cette date, du fait de la facilité de remboursement, les centres de prélèvement en Lozère envoient l'analyse en sous-traitance aux laboratoires Cerba ou Biomnis. Les centres de prélèvement en Lozère étant plus accessibles à la population locale que le CHU, on peut considérer qu'à partir du remboursement de l'analyse, la majorité des tests génétiques sont prélevés dans les LABM de Lozère et donc collectés dans nos données à partir de 2012.

Malgré nos efforts dans la recherche de l'exhaustivité pour notre étude, plusieurs facteurs ont été limitants. Le plus important est bien sûr lié à l'impossibilité réglementaire de recueillir des données nominatives auprès des différentes sources. Cette limite nous a conduit à ne pouvoir recueillir que les génotypes de manière totalement anonyme. Le recueil de données cliniques ou thérapeutiques auprès des médecins, envisagé dans le travail préparatoire de cette thèse, s'est avéré non réalisable pour des raisons de confidentialité.

Une autre limitation est liée au fait que des patients lozériens habitant en périphérie du département, choisissent le trajet d'accès aux soins le plus rapide : ouest de la Lozère plutôt orienté vers Rodez, et Cévennes lozériennes se rendant préférentiellement à Alès. Le CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand est plus accessible que celui de Montpellier pour le nord de la Lozère. Son LABM n'a pas répondu à mes sollicitations pour participer à cette étude.

La collecte auprès du LABM du CHU de Montpellier est, elle aussi, incomplète. La recherche de données a pu être faite en croisant les prescripteurs lozériens du test génétique avec les tests positifs (génotype homozygote C282Y ou génotype hétérozygote composite C282Y/H63D). Ceci exclut les patients lozériens ayant été adressés directement au CHU pour l'exploration d'une surcharge en fer et qui ont bénéficié de la prescription de la recherche génétique par un médecin du CHU.

En 1996, Feder et al⁴ ont identifié le gène HFE ainsi que la mutation C282Y, retrouvée à l'état homozygote chez plus de 80% des patients atteints de l'HH. L'utilisation de cette recherche génétique à visée diagnostique a donc été croissante à partir des années 2000. L'analyse génétique n'a été remboursée par la sécurité sociale française qu'à partir du mois de mai 2007. Ainsi certains patients atteints d'HH ont pu ne pas être diagnostiqués durant la

période allant de 1996 à 2007 par ignorance de la communauté médicale quant à l'actualisation des méthodes diagnostiques et la recherche étiologique des surcharges en fer.

La pénétrance de l'HH chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composites a fait l'objet de nombreuses études spécifiques. Elles sont encore contradictoires. Rappelons que l'étude bretonne de Deugnier et al. a retrouvé une pénétrance clinique de 30% et 10% respectivement pour les hommes et les femmes¹¹, alors que des études anglo-saxonnes ont conclu à une pénétrance clinique aux alentours de 1%^{12,13}. L'étude basée sur les données du registre régional des hémochromatoses de la région Languedoc Roussillon²⁶ retrouvait quant à elle une pénétrance calculée variant de 13.2% à 31% en fonction de l'âge, du sexe et du stade HAS considéré.

La notion de porteurs asymptomatiques pourrait s'appliquer aux patients porteurs d'un génotype compatible avec une HH mais qui n'ont pas de surcharge en fer, soit le stade 0 et le stade 1 défini par l'HAS (tableau 1). Ces patients-là doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée précisée dans les recommandations de l'HAS. Les HH symptomatiques biologiquement (Stade 2) doivent alors bénéficier d'un traitement déplétif en fer. Enfin les HH avec des symptômes clinico-biologiques (Stade 3 et stade 4 différenciés en fonction de l'atteinte organique), doivent bénéficier d'un traitement des complications adapté à chaque patient, en plus de la prise en charge de leur surcharge en fer. Actuellement, l'évaluation par IRM de la surcharge hépatique en fer complète la démarche diagnostique et s'avère indispensable tant sont nombreuses et complexes les causes d'hyperferritinémie. La facilité d'accès au test génétique, dans le respect de la réglementation sur la pratique de ces tests (consentement éclairé et résultat rendu dans le cadre d'une consultation spécialisée), a permis un progrès décisif dans la démarche diagnostique de l'HH, mais le manque de dépistage de cette affection fréquente, est encore à l'origine aujourd'hui d'un sous diagnostic.

VIII. Conclusion

Notre étude, motivée par le nombre important d'hyperferritinémies adressées à la consultation d'hématologie du CH de Mende, visait à estimer la prévalence de l'HH en Lozère. L'objectif semblait atteignable du fait de la faible densité des structures de soins, permettant une récolte de données plus aisée pour se rapprocher de l'exhaustivité.

Nous retrouvons une prévalence du génotype de l'HH en Lozère de 0,732‰, inférieure au minima national de 1,6‰ publiés par l'ANAES ainsi qu'à celle estimée par une étude dans l'ex région Languedoc-Roussillon.

Cette prévalence est très probablement sous-estimée du fait des difficultés à atteindre l'exhaustivité, notamment à cause de l'impossibilité d'accès à certaines périodes des laboratoires sources.

Certes, la Lozère n'est pas un foyer d'HH mais cette affection reste fréquente et sous diagnostiquée malgré la simplicité et la standardisation récente des moyens diagnostiques : dosage de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine, test génétique, IRM hépatique avec mesure de la charge en fer. De plus, un diagnostic précoce permet d'éviter les complications graves : cirrhose, endocrinopathies, cardiopathies, au prix d'un traitement peu coûteux et peu contraignant.

Il importe donc pour améliorer le diagnostic de mieux faire connaître aux médecins cette maladie, sa transmission et ses symptômes, ainsi qu'à la population si possible. Nous espérons que ce travail y contribuera.

IX. Bibliographie

1. Estimation de la population au 1^{er} janvier 2020 | Insee. Accessed September 13, 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>
2. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *The Lancet*. 2003;361(9358):669-673. doi:10.1016/S0140-6736(03)12602-5
3. Loréal O, Ropert M, Mosser A, et al. Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE de type 1. *La Presse Médicale*. 2007;36(9, Part 2):1271-1277. doi:10.1016/j.lpm.2007.03.038
4. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13(4):399-408. doi:10.1038/ng0896-399
5. CONSENSUS FORMALISÉ Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) Synthèse des recommandations. Published July 2005. Accessed September 3, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf
6. Rochette J, Capron D, Capron J-P, Julier C. Screening for hereditary hemochromatosis - ProQuest. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(5):1368-1369. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02044.x
7. S DS, A H, J W, Mf K, J S. [ARTHROPATHIES IN HEMOCHROMATOSES. HEMOCHROMATOSIS AND ARTICULAR CHONDROCALCINOSIS. THEIR PLACE IN THE METABOLIC ARTHROPATHY PICTURE.]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1964;31:479-485.
8. Campbell S, George DK, Robb SD, et al. The prevalence of haemochromatosis gene mutations in the West of Scotland and their relation to ischaemic heart disease. *Heart*. 2003;89(9):1023-1026. doi:10.1136/heart.89.9.1023
9. Franco, Zago, Trip, et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in premature atherosclerotic vascular disease. *British Journal of Haematology*. 1998;102(5):1172-1175. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.00898.x
10. Wilkinson H. Haemochromatosis Associated with Arthritis and Hypopituitarism. *Ann Clin Biochem*. 1996;33(2):171-173. doi:10.1177/000456329603300217
11. Deugnier Y, Jouanolle A-M, Chaperon J, et al. Gender-specific phenotypic expression

and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *British Journal of Haematology*. 2002;118(4):1170-1178. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03718.x

12. F Ryan, Vaughan J. Haemochromatosis mutation analysis in a normal Irish. *British Journal of Biomedical Science*. 2000;57(4):315-316.

13. McCune AC, Al-Jader LN, May A, Hayes SL, Jackson HA, Worwood M. Hereditary haemochromatosis: only 1% of adult HFE C282Y homozygotes in South Wales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet*. 2002;111(6):538-543. doi:10.1007/s00439-002-0824-1

14. Jouanolle A-M, Gérolami V, Ged C, et al. Recommandations pour la (bonne) pratique du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose liée au gène HFE. *Annales de Biologie Clinique*. 2012;70(3):305-313. doi:10.1684/abc.2012.0704

15. Brissot P, De Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. *La Presse Médicale*. 2007;36(9):1295-1300. doi:10.1016/j.lpm.2006.12.035

16. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Picot MC, et al. Variable phenotypic presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut*. 2001;48(6):836-842. doi:10.1136/gut.48.6.836

17. Siegelman ES, Mitchell DG, Semelka RC. Abdominal iron deposition: metabolism, MR findings, and clinical importance. *Radiology*. 1996;199(1):13-22. doi:10.1148/radiology.199.1.8633135

18. Girelli D, Trombini P, Busti F, et al. A time course of hepcidin response to iron challenge in patients with HFE and TFR2 hemochromatosis. *1*. 2011;96(4):500-506. doi:10.3324/haematol.2010.033449

19. Le Lan C, Loréal O, Cohen T, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005;105(11):4527-4531. doi:10.1182/blood-2004-09-3468

20. Porter J, Viprakasit V, Kattamis A. *IRON OVERLOAD AND CHELATION*. Thalassaemia International Federation; 2014. Accessed October 4, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269373/>

21. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJH. Geography of HFE C282Y and H63D Mutations. *Genetic Testing*. 2000;4(2):183-198. doi:10.1089/10906570050114902

22. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a

HuGE review. Human Genome Epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2001;154(3):193-206. doi:10.1093/aje/154.3.193

23. Lucotte G. Frequency analysis and allele map in favor of the celtic origin of the C282Y mutation of hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27(2):549-556. doi:10.1006/bcmd.2001.0417

24. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1769-1778. doi:10.1056/NEJMoa041534

25. Delaveyne R, Préaubert N, Barré S. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. *Agence National d'accréditation et d'évaluation de la santé.* Published online May 2004. https://www.has-sante.fr/jcms/c_464134/fr/evaluation-clinique-et-economique-du-depistage-de-l-hemochromatose-hfe1-en-2004

26. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Blanc F, et al. The Southern French registry of genetic hemochromatosis: a tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. *Haematologica.* 2010;95(4):551-556. doi:10.3324/haematol.2009.014431

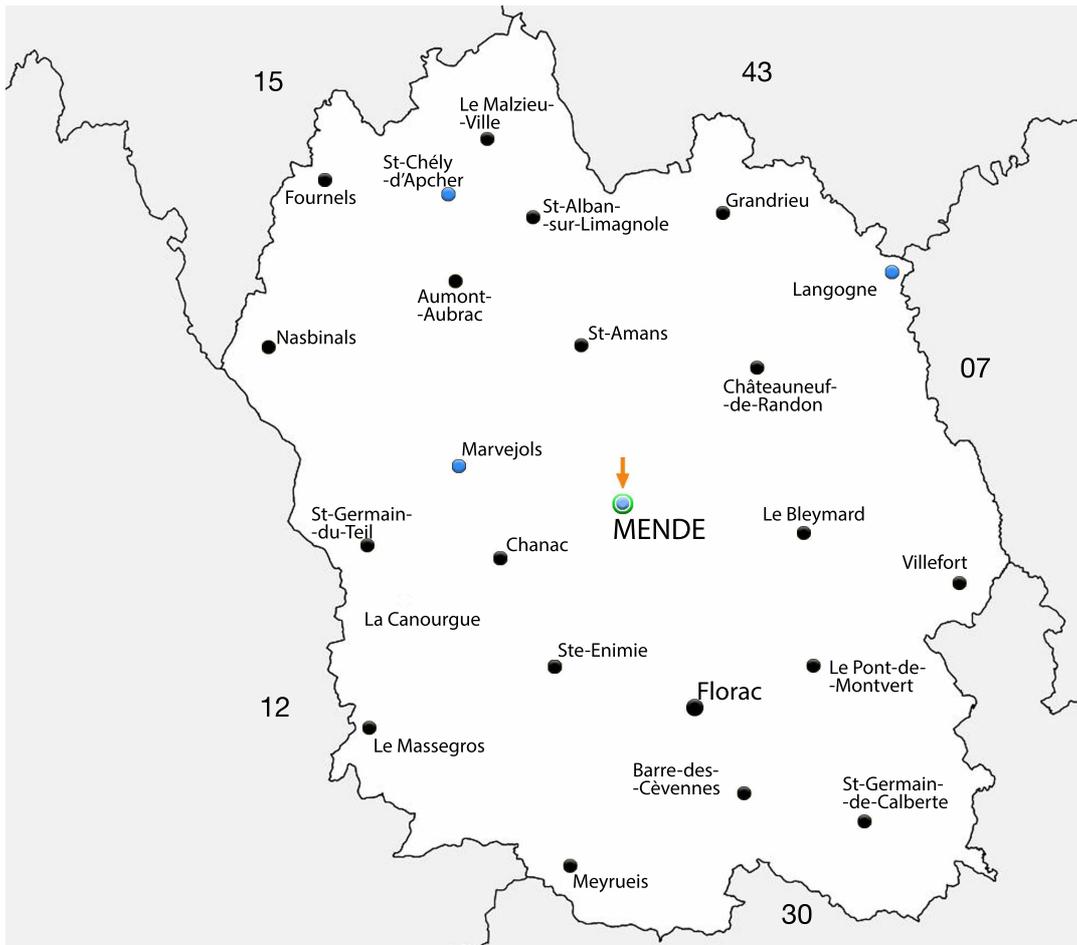
27. Jézéquel P, Bargain M, Lellouche F, Geffroy F, Dorval I. Allele frequencies of hereditary hemochromatosis gene mutations in a local population of west Brittany. *Hum Genet.* 1998;102(3):332-333. doi:10.1007/s004390050701

28. Aguilar - Martinez P, Picot M-C, Becker F, et al. Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France. *British Journal of Haematology.* 2001;114(4):914-916. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03005.x

X. Annexes

1. Annexe 1 : Carte de l'organisation des LABM en Lozère

CARTE DE L'ORGANISATION DES LABORATOIRES D'ANALYSES MEDICALES DE LOZERE



● Villes et villages des Cantons

Laboratoire Privé Oxylab

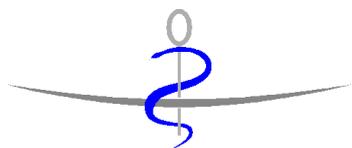
● Cites de Prélèvements

● Plateau technique

Laboratoire Public CH Mende

↓ Site de prélèvement et plateau technique

2. Annexe 2 : démographie médicale en Lozère



ORDRE NATIONAL DES MEDECINS
Conseil départemental de la Lozère

5, boulevard Théophile Roussel - 48000 MENDE
Tél. : 04.66.49.27.17 / Fax : 04.66.65.14.15
email : lozere@48.medecin.fr

Le 4 août 2020

DISCIPLINE	NOMBRE DE MEDECINS QUI L'EXERCENT
Anesthésie-réanimation	7
Biologie médicale	2
Cardiologie et maladies vasculaires	6
Chirurgie générale	2
Chirurgie orthopédique et traumatologie	3
Chirurgie urologique	2
Chirurgie viscérale et digestive	2
Cytopathologie	1
Dermato-vénérologie	1
Gastro-entéro-hépatologie	1
Gériatrie	1
Gynécologie médicale	1
Gynécologie obstétrique	4
Médecine générale	102
Médecine physique et réadaptation	3
Médecine du travail	4
Néphrologie	1
Oncologie médicale	1
Ophtalmologie	2
Oto-rhino-laryngologie	1
Pédiatrie	4
Pneumologie	2
Psychiatrie	12
Psychiatrie infantile	1
Radiodiagnostic	4
Rhumatologie	1

3. Annexe 3 : Prévalence : cumul cas sur la période étudiée*100 / population 2019

a. Période 2012-2019

Global :

Nombre de test positif 2012-2019	Population Lozère 2019	Prévalence 2012-2019 (‰)
33	76401	0,432

Par tranche d'âge :

Classes d'âge	Nombre de test positif 2012-2019	Population Lozère 2019	Prévalence 2012-2019 (‰)
20-39	7	15021	0,47
40-59	12	20500	0,59
60-74	9	15680	0,57
75+	5	9502	0,53

Par sexe :

Sexe	Nombre de test positif 2012-2019	Population Lozère 2019	Prévalence 2012-2019 (‰)
Femmes	16	38468	0,42
Hommes	17	37933	0,45

b. Période 1998-2019

Global :

Nombre de test positif 2012-2019	Population Lozère 2019	Prévalence 1996-2019 (‰)
56	76401	0,73297

Par tranche d'âge :

Classes d'âge	Nombre de test positif 1998-2019	Population Lozère 2019	Prévalence 1998-2019 (‰)
20-39	22	15021	1,46

40-59	17	20500	0,83
60-74	11	15680	0,7
75+	6	9502	0,63

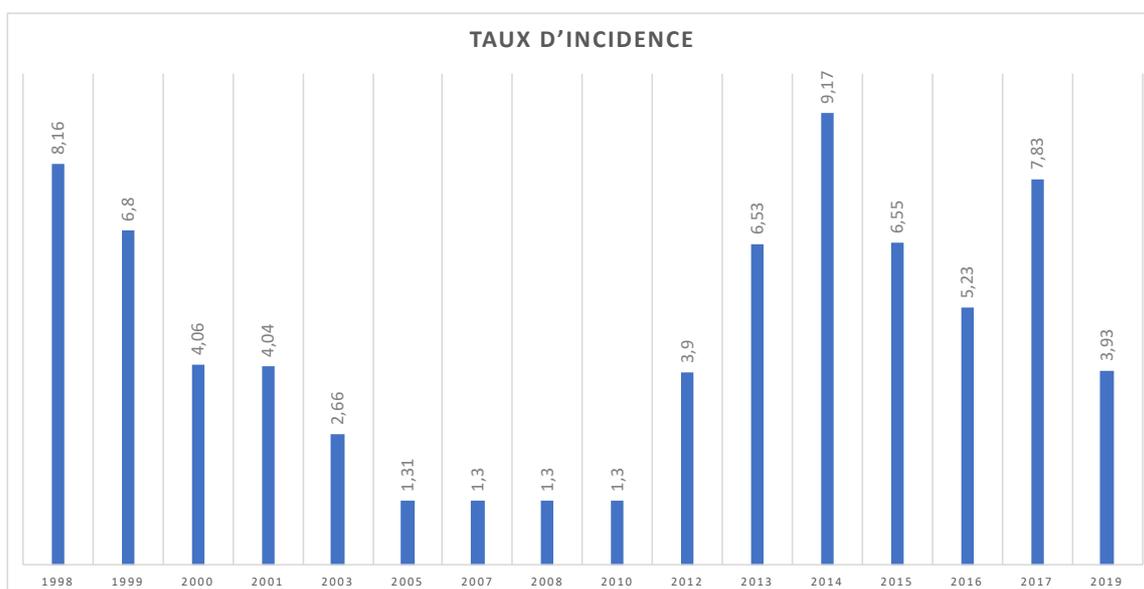
Par sexe :

Sexe	Nombre de test positif 1998-2019	Population Lozère 2019	Prévalence 1998-2019 (‰)
Femmes	27	38468	0,7
Hommes	29	37933	0,76

4. Annexe 4 : Incidences par années pour 100 000 habitants : *nombre de cas de l'année*100000 / population annuelle*

a. Par année :

Année diagnostic	Nombre de positif	Population Lozère	Taux d'incidence
1998	6	73507	8,16
1999	5	73513	6,80
2000	3	73851	4,06
2001	3	74348	4,04
2003	2	75314	2,66

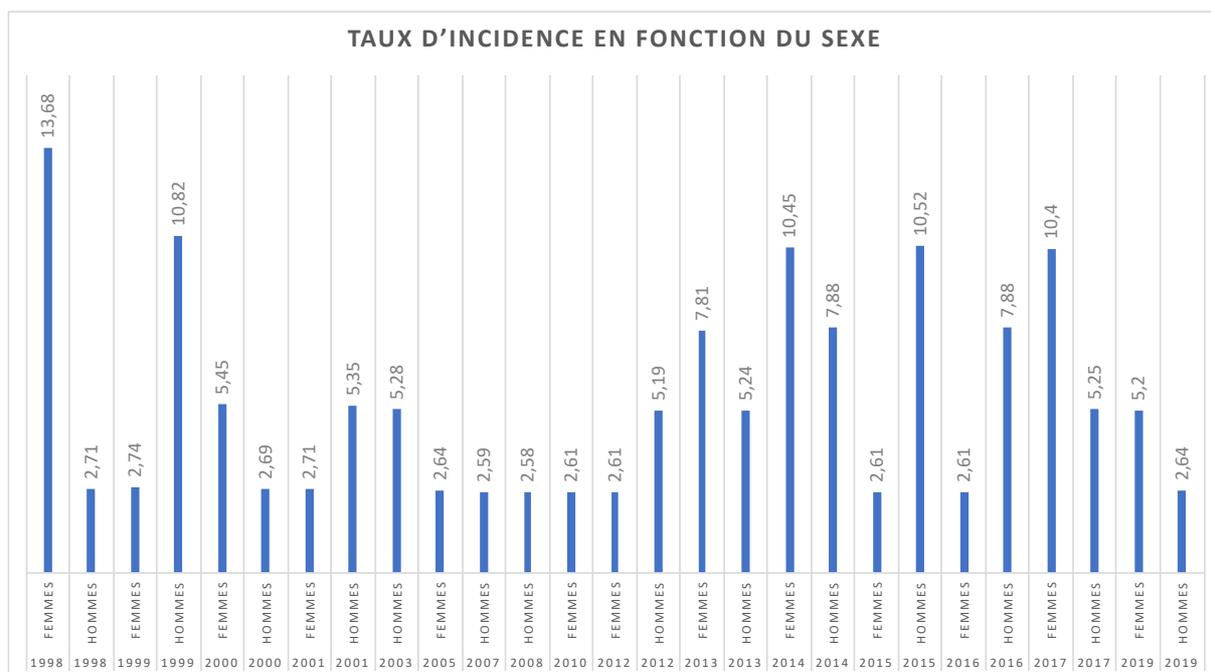


2005	1	76298	1,31
2007	1	76880	1,30
2008	1	76973	1,30
2010	1	77082	1,30
2012	3	76889	3,90
2013	5	76607	6,53
2014	7	76360	9,17
2015	5	76309	6,55
2016	4	76422	5,23
2017	6	76601	7,83
2019	3	76401	3,93

b. Par année et sexe :

Année diagnostic	Sexe	Nombre de positif	Population Lozère	Taux d'incidence
1998	Femmes	5	36553	13,68
1998	Hommes	1	36954	2,71
1999	Femmes	1	36542	2,74
1999	Hommes	4	36971	10,82
2000	Femmes	2	36697	5,45
2000	Hommes	1	37154	2,69
2001	Femmes	1	36954	2,71
2001	Hommes	2	37394	5,35
2003	Hommes	2	37883	5,28
2005	Femmes	1	37904	2,64
2007	Hommes	1	38577	2,59
2008	Hommes	1	38690	2,58
2010	Femmes	1	38385	2,61
2012	Femmes	1	38351	2,61
2012	Hommes	2	38538	5,19
2013	Femmes	3	38406	7,81

2013	Hommes	2	38201	5,24
2014	Femmes	4	38279	10,45
2014	Hommes	3	38081	7,88
2015	Femmes	1	38279	2,61
2015	Hommes	4	38030	10,52
2016	Femmes	1	38362	2,61
2016	Hommes	3	38060	7,88
2017	Femmes	4	38477	10,40
2017	Hommes	2	38124	5,25
2019	Femmes	2	38468	5,20
2019	Hommes	1	37933	2,64



SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

La recherche d'hémochromatose héréditaire (HH) fait partie du bilan d'hyperferritinémie. Ce diagnostic est retenu sur l'association de deux critères : hyperferritinémie associée à un coefficient de transferrine supérieur à 45% et présence des mutations du gène HFE : homozygotie 282Y ou hétérozygotie composite C282Y/H63D.

La prévalence de l'HH en Lozère n'a pas été étudiée de manière spécifique. Elle permettrait d'aider les médecins généralistes à mieux connaître l'affection et d'améliorer le dépistage en amont de la consultation de spécialiste.

La Lozère se prête bien à une étude de prévalence de l'HH grâce au nombre restreint des structures de soin, facilitant une récolte de données exhaustives.

Cette étude multicentrique rétrospective a pour objectif principal d'évaluer la prévalence de l'Hémochromatose HFE dans la population de la Lozère. La collecte des données a été effectuée à partir du résultat du test génétique prescrit devant l'association hyperferritinémie et élévation du coefficient de saturation de la transferrine. Ces tests sont réalisés dans les deux laboratoires d'analyses de biologie médicale en Lozère (un laboratoire privé (Oxylab) et le laboratoire du CH de Mende) ainsi qu'au laboratoire d'hématologie du CHU de Montpellier (Centre de compétences des surcharges en fer rares).

Au total 56 patients porteurs de l'un des 2 génotypes HFE associés à l'HH ont été recensés entre 1998 et 2019. La prévalence lozérienne du profil génétique d'HH sur la période 1998-2019 est de 0,73‰. Cette prévalence serait inférieure aux valeurs nationales utilisées par l'ANAES de 1,6‰ - 4,6‰, ainsi qu'à celle de l'ex Languedoc-Roussillon.

L'impossibilité d'accès aux archives informatiques des laboratoires affecte l'exhaustivité de ce recueil pouvant mener à sous-estimer la prévalence calculée.

La Lozère n'est pas un foyer d'HH et le médecin généraliste doit rester attentif au diagnostic étiologique différentiel des hyperferritinémies.

Mots Clés : Hémochromatose, Fer, Prévalence, Lozère, Hyperferritinémie, HFE, Génétique,