



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## **RECHERCHE DES MUTATIONS DU GÈNE *HFE1***

Classement NABM : chapitre 18 – codes : 8000 et 8001

**AVRIL 2006**

**Service évaluation des actes professionnels**

Ce dossier est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service communication  
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **avril 2006**.

**HAS (Haute Autorité de santé)**

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - 2006

## L'ÉQUIPE

---

Ce dossier a été réalisé par le Dr Denis Jean David, chef de projet, service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille Cecchin, documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie Lascols sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Colette Perreve.

.....  
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

Service évaluation des actes professionnels  
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin  
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

L'ÉQUIPE.....	3
SYNTHÈSE.....	5
INTRODUCTION .....	8
CONTEXTE .....	9
I. DESCRIPTION TECHNIQUE .....	9
II. PATHOLOGIE CONCERNÉE .....	9
II.1 L'hémochromatose de type 1.....	9
II.2 Les mutations du gène <i>HFE1</i> .....	10
III. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE .....	10
IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES .....	10
MÉTHODE.....	12
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	12
ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE .....	13
I. LITTÉRATURE ANALYSÉE .....	13
II. LA MUTATION C282Y .....	13
II.1 Performance diagnostique du test de recherche de la mutation C282Y.....	13
II.2 Prévalence et pénétrance de la mutation C282Y .....	14
II.3 La place de la détection de la mutation C282Y dans la prise en charge du patient.....	14
II.3.1 Indications de la recherche de la mutation C282Y.....	14
II.3.2 Recommandations sur la conduite à tenir.....	15
II.4 Traitement de l'hémochromatose.....	16
II.5 Nombre potentiel de patients candidats à la recherche de la mutation C282Y.....	17
II.6 Points réglementaires.....	17
III. LES AUTRES MUTATIONS DU GÈNE <i>HFE1</i> .....	17
AVIS DE LA COMMISSION DE LA NABM.....	19
ANNEXES .....	20
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS.....	20
RÉFÉRENCES .....	22
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ .....	23
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ .....	24

## SYNTHÈSE

---

### INTRODUCTION

L'hémochromatose *HFE1* est une pathologie de la surcharge en fer liée à des mutations situées dans le gène *HFE1*.

La protéine HFE mutée n'est pas capable de diminuer l'absorption intestinale du fer. L'histoire naturelle de l'hémochromatose comprend une phase asymptomatique (biologique et clinique), une phase préclinique (surcharge martiale sans symptôme clinique) et une phase clinique liée aux effets délétères de l'accumulation progressive de fer dans différents organes, accumulation aboutissant à des complications pouvant compromettre le pronostic vital. Les deux principaux dosages biologiques effectués sont le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) et la ferritinémie.

Les mutations du gène *HFE1* sont détectées par séquençage des fragments géniques obtenus par réaction de polymérisation en chaîne.

La recherche des mutations du gène *HFE1* n'est pas inscrite à la NABM. Dans les nomenclatures consultées, cette recherche est inscrite dans les nomenclatures américaine (mais sans prise en charge), australienne et québécoise (dans ce dernier cas, sous forme d'un libellé générique valable quelle que soit la mutation).

L'évaluation de la recherche des mutations du gène *HFE1* a été demandée par la direction de la sécurité sociale suite à la proposition d'inscription faite par la commission de la NABM sous la forme de deux actes (le 1<sup>er</sup> pour la mutation C282Y, le 2<sup>ème</sup> pour les autres mutations), en vue de leur inscription à la NABM. La Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de ces deux actes pour rendre un avis sur cette inscription.

### MÉTHODE

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et sur l'avis de professionnels (ici la commission de la NABM). Suite à la publication de l'évaluation technologique « Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose *HFE1* en 2004 » de l'Anaes, et des recommandations de bonne pratique « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) » de la HAS en 2005, une actualisation de la recherche documentaire a été réalisée ; aucun document de niveau de preuve équivalent ou apportant des données nouvelles sur l'intérêt de l'identification des mutations du gène *HFE1* n'a été identifié par cette actualisation.

### RÉSULTATS

Les résultats sont issus de l'évaluation technologique de l'Anaes en 2004 (méthode : analyse critique de la littérature identifiée après recherche systématique dans les bases de données), et des recommandations de bonne pratique de la HAS en 2005 (méthode : consensus formalisé d'experts par manque de littérature).

#### La mutation C282Y

La mutation C282Y à l'état homozygote ne rend pas compte à elle seule de l'apparition de l'hémochromatose. En effet :

- la prévalence (pourcentage de porteurs de cette mutation, parmi les sujets présentant une surcharge en fer) se situe entre 52 et 96 % selon les séries (médiane = 80 %) ;

- la pénétrance (pourcentage de malades, parmi les porteurs de la mutation) est estimée à 50 % pour le stade biologique ; la pénétrance serait plus importante dans les familles comptant déjà un porteur de la mutation (le probant).

Les performances diagnostiques du test de recherche de la mutation C282Y ne sont pas documentées dans la littérature identifiée.

La présence de la mutation C282Y faisant désormais partie de la définition de l'hémochromatose HFE1, la pénétrance étant peut-être plus élevée dans les familles comptant déjà un probant, et la probabilité de trouver d'autres sujets porteurs de la mutation étant plus élevée dans une telle famille, la recherche de la mutation C282Y a été retenue dans deux indications :

- dans un contexte individuel, il s'agit :
  - \* d'un bilan général au cours duquel une augmentation du CS-Tf est découverte ; après exclusion de toutes les autres étiologies pouvant entraîner cette augmentation, une recherche de la mutation C282Y est réalisée ; le seuil à partir duquel il est considéré que le CS-Tf est augmenté, n'est pas précisé. On peut néanmoins penser qu'il est de 45 %, car il s'agit du seuil retenu dans la conduite à tenir ;
  - \* d'un bilan orienté : si des signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggèrent une hémochromatose, une recherche de la mutation C282Y est réalisée ; les dosages biologiques de la surcharge martiale sont le fer, le CS-Tf et la ferritinémie ; les valeurs seuils ne sont pas précisées ;
- dans le cadre d'une famille comptant déjà un probant, il est proposé aux parents au premier degré la détermination du CS-Tf, de la ferritinémie, et la recherche de la mutation C282Y ; les précisions suivantes sont apportées :
  - \* la recherche de la mutation n'est faite chez le père et la mère du porteur, qu'après mise en évidence d'une surcharge martiale diagnostiquée par les dosages biologiques ;
  - \* la recherche de la mutation n'est pas nécessaire chez la mère du probant, lorsque celle-ci est ménopausée ou ne désire plus avoir d'enfant ;
  - \* la recherche de la mutation n'est pas à faire chez les mineurs.

La place dans la stratégie de prise en charge est, par conséquent, définie :

- dans un contexte individuel, la recherche de la mutation vient :
  - \* après la mise en évidence d'une augmentation du CS-Tf et après exclusion de toutes les autres étiologies, dans le cadre d'un bilan général ;
  - \* après la mise en évidence de signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggérant une hémochromatose, dans le cadre d'un bilan orienté ;
- dans un contexte familial, la recherche de la mutation se fait :
  - \* concomitamment à la mesure du CS-Tf et de la ferritinémie pour la fratrie et les enfants ;
  - \* suite à ces deux mesures pour le père et la mère.

En fonction du statut génétique, de la surcharge martiale et du tableau clinique, la conduite à tenir préconisée est :

- pour les sujets porteurs de la mutation C282Y à l'état homozygote :
  - \* pour un CS-Tf < 45 % et une ferritinémie < 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme : pas de traitement déplétif, et examen clinique et bilan martial tous les 3 à 5 ans en fonction des facteurs de risque ;
  - \* pour un CS-Tf > 45 % et une ferritinémie < 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme : pas de traitement déplétif, et examen clinique et bilan martial tous les ans ;
  - \* pour un CS-Tf > 45 % et une ferritinémie > 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme : mise en route du traitement déplétif ;
  - \* en cas de signes cliniques : mise en route du traitement déplétif et traitement des comorbidités.
- pour les sujets non porteurs ou porteurs à l'état hétérozygote : ils ne font l'objet d'aucun suivi, sauf si les anomalies biologiques sont également détectées.

La phlébotomie est le traitement déplétif de première intention ; si elle est débutée suffisamment tôt (avant l'apparition des complications), elle représente un traitement efficace de l'hémochromatose. Le bénéfice clinique de la découverte de la mutation C282Y n'est pas documenté dans la littérature identifiée.

Vu les indications retenues, le nombre potentiel de candidats à la recherche de la mutation C282Y serait compris entre 1 935 et 7 740 par an, en France.

### **Les autres mutations**

Il n'y a pas de donnée identifiée montrant un rôle clair de ces mutations dans la genèse d'une hémochromatose significative au plan clinique, voire même au plan biologique. La recherche de ces mutations ne peut avoir lieu que dans le cadre de programmes de recherche.

### **Avis de la commission de la NABM**

La commission de la NABM avait proposé l'inscription des deux actes en précisant les indications :

- pour la mutation C282Y : patient présentant une perturbation du bilan martial ou sujet apparenté à un porteur de la mutation C282Y ;
- pour les autres mutations : patient porteur de la mutation C282Y à l'état hétérozygote, et présentant des signes biologiques ou cliniques de l'hémochromatose.

La commission avait précisé que la technique devait permettre de différencier l'état hétérozygote ou homozygote des mutations.

## **CONCLUSION**

### **La mutation C282Y**

L'intérêt diagnostique de la recherche de la mutation C282Y repose sur :

- la définition de l'hémochromatose *HFE1*, incluant la présence de cette mutation à l'état homozygote, une pénétrance qui serait plus élevée dans les familles comptant déjà un probant, et la probabilité plus élevée de trouver d'autres sujets porteurs de la mutation dans une telle famille ;
- les stratégies de prise en charge, définies pour les porteurs de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'état hétérozygote, ainsi que pour les non porteurs.

Il n'y a pas de donnée identifiée pour démontrer l'intérêt en santé publique de cet acte.

Le service attendu peut donc être considéré comme suffisant. L'amélioration du service attendu est non connue, car aucune donnée permettant d'apprécier le bénéfice clinique pour le patient, ou pour ses parents au premier degré, n'a été identifiée.

### **Les autres mutations**

Il n'y a pas de donnée identifiée montrant un intérêt diagnostique de la recherche de ces mutations. Il en est de même pour l'intérêt en santé publique.

Le service attendu de la recherche des autres mutations du gène *HFE1* n'est donc pas encore déterminé aujourd'hui. Des données montrant i) le rôle de ces mutations du gène *HFE1* dans une surcharge en fer cliniquement significative, ii) le bénéfice clinique pour le patient induit par la connaissance de son statut génétique, permettront de le déterminer.

## INTRODUCTION

---

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels, et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de l'admission de ces actes au remboursement par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam).

L'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation des actes décrits dans les libellés suivants :

- « Hémochromatose : recherche de la mutation C282Y du gène *HFE1* » (code : 8000) ;
- « Hémochromatose : recherche des variants polymorphiques fréquents du gène *HFE1* (par exemple H63D) » (code : 8001).

Cette évaluation a été demandée par la direction de la sécurité sociale car ces deux libellés n'avaient pas été inscrits avant le 31 décembre 2004 – date à laquelle l'avis de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) est devenu nécessaire avant l'inscription de tout nouvel acte – malgré un avis de la commission de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) de janvier 2003 (envoyé au Ministère en août 2003).



## CONTEXTE

---

Cette partie est basée sur l'évaluation technologique de l'Anaes de 2004 ayant étudié l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose *HFE1* (1), sur les recommandations de bonne pratique de la HAS de 2005 précisant la prise en charge de l'hémochromatose *HFE1* (2), ainsi que sur des revues générales récentes (3-7).

### I. DESCRIPTION TECHNIQUE

La détection des mutations du gène *HFE1* est une technique de biologie moléculaire qui se fait par séquençage de fragments géniques amplifiés par réaction de polymérisation en chaîne (1). Elle est réalisée à partir d'un prélèvement veineux.

### II. PATHOLOGIE CONCERNÉE

#### II.1 L'hémochromatose de type 1

L'hémochromatose de type 1 est celle liée aux mutations du gène *HFE1*.

La surcharge en fer chronique observée dans l'hémochromatose *HFE1* résulte d'une augmentation de l'absorption intestinale du fer.

L'accumulation progressive de fer dans des cellules parenchymateuses est responsable d'anomalies structurales et fonctionnelles de certains organes cibles, principalement le foie, le pancréas, le cœur, les articulations et les glandes endocrines (1).

L'histoire naturelle de la maladie peut être divisée en 5 phases (2) :

- stade 0 : absence de toute expression phénotypique, c'est-à-dire coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf)<sup>a</sup> < 45 % et ferritinémie normale ; ce stade correspond à une phase asymptomatique (au sens de symptôme clinique ou biologique) ;
- stade 1 : augmentation du CS-Tf (> 45 %) sans élévation du taux de ferritinémie ; ce stade correspond à une phase préclinique ;
- stade 2 : augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et du taux de ferritinémie sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique ; ce stade correspond également à une phase préclinique ;
- stade 3 : augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et du taux de ferritinémie avec une expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie (asthénie, impuissance, signes ostéo-articulaires, diabète, hépatopathie non cirrhotique, troubles du rythme cardiaque, signes dermatologiques) ;
- stade 4 : augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et du taux de ferritinémie avec une expression clinique qui correspond à des atteintes viscérales pouvant compromettre le pronostic vital (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque).

---

<sup>a</sup> CS-Tf : le coefficient de saturation de la transferrine est défini par le rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine qui est une globuline capable de fixer et de transporter le fer.

La prévalence de l'hémochromatose *HFE1* dépend de la définition de la maladie (génotypique, phénotypique+biologique, phénotypique+biologique+clinique). Si l'on prend comme définition l'existence du phénotype biologique et clinique, l'estimation de la prévalence de l'hémochromatose est de 1,6 à 4,6 ‰ dans la population mondiale d'origine européenne (les mutations du gène *HFE1* seraient d'origine celtique) (1).

## II.2 Les mutations du gène *HFE1*

Le gène *HFE1* (« H » pour *high* et « FE » pour fer) se trouve sur le bras court du chromosome 6. Les deux premières mutations découvertes sur ce gène sont les mutations C282Y et H63D ; par la suite d'autres mutations du gène *HFE1* ont été mises en évidence (1). Ce sont toutes des mutations récessives. L'analyse de la littérature effectuée pour l'évaluation technologique de l'Anaes (1) a permis d'estimer la prévalence de deux des mutations à l'état homozygote dans la population générale française : entre 2 et 8 ‰ pour la mutation C282Y, et entre 7 et 30 ‰ pour la mutation H63D.

Le gène *HFE1* code la protéine HFE, exprimée à la surface des entérocytes, qui en se liant au récepteur de la transferrine diminue l'affinité de celui-ci pour la transferrine ; l'internalisation de la transferrine, et donc l'absorption du fer, est alors diminuée. Le transfert de la protéine HFE à la membrane se fait grâce à la liaison de cette protéine avec la  $\beta$ 2-microglobuline.

La mutation C282Y empêche la liaison de la protéine HFE avec la  $\beta$ 2-microglobuline et donc son expression membranaire. La protéine mutée H63D a une expression membranaire, se lie au récepteur de la transferrine, mais ne diminue pas l'affinité de celui-ci pour la transferrine. Ces protéines HFE mutées ne sont donc plus capables de diminuer l'absorption intestinale du fer.

## III. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Les deux actes de recherche des mutations du gène *HFE1* ne sont actuellement pas inscrits à la NABM.

## IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

La recherche des mutations du gène *HFE1* a été identifiée dans la nomenclature australienne, ainsi que dans la nomenclature américaine, mais sous la forme d'un code temporaire ne faisant pas partie de la liste des actes pris en charge par *Medicare* (tableau 1).

La nomenclature australienne précise les indications des recherches des mutations :

- i) augmentation (pas de précision sur le seuil) confirmée du coefficient de saturation de transferrine ou de ferritinémie, ou ii) parent du premier degré souffrant d'hématochromatose, ou iii) parent du premier degré porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote ou d'une mutation composite hétérozygote liée à l'hémochromatose ;
- recherche de la mutation C282Y, et en présence de cette mutation recherche des autres mutations (tableau 1).

La nomenclature québécoise contient un libellé générique sans précision de la mutation recherchée (tableau 1) ; il peut donc être utilisé quel que soit le gène (*HFE1* ou autre).

**Tableau 1.** Identification de l'acte dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	S3837	<i>Complete gene sequence analysis for hemochromatosis genetic testing</i>
Australienne (MBS 2005)	66794	<i>Detection of the C282Y genetic mutation of the HFE gene and, if performed, detection of other mutations for haemochromatosis where: (a) the patient has an elevated transferrin saturation or elevated serum ferritin on testing of repeated specimens ; or (b) the patient has a first degree relative with haemochromatosis ; or (c) the patient has a first degree relative with homozygosity for the C282Y genetic mutation, or with compound heterozygosity for recognised genetic mutations for haemochromatosis</i>
Belge (2004)		non identifié
Québécoise (RAMQ 2005)		Étude moléculaire par PCR pour détection directe de mutations à l'intérieur d'un même gène ou à l'intérieur de séquences voisines du gène, lorsqu'il s'agit d'étude de liaison
	9652	recherche d'une ou deux mutation(s) différente(s)
	9653	recherche de plus de deux mutations différentes

## MÉTHODE

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. *annexe I*) pour évaluer le service attendu de cet acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données la littérature scientifique ;
2. l'avis de la commission de la NABM.

### I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La littérature sur ce sujet a fait l'objet d'une analyse critique lors de l'élaboration de deux rapports de l'Anaes/HAS publiés récemment :

- « Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose *HFE1* en 2004 » (évaluation technologique de l'Anaes, avril 2004) (1) ;
- « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène *HFE1* (hémochromatose de type 1) » (recommandation professionnelle, juillet 2005) (2).

Une actualisation de la recherche documentaire réalisée pour ces deux rapports a été effectuée en octobre 2005 (cf. *infra*) ; elle n'a pas permis d'identifier de publications de niveau de preuve équivalent ou apportant des données nouvelles sur l'intérêt des tests recherchant les mutations du gène *HFE1*.

Les bases de données bibliographiques consultées sont les suivantes :

- *Medline* (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- *Embase* (Elsevier, Pays-Bas) ;
- *Pascal* (Institut National de l'Information Scientifique et Technique, France).

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du Mesh par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Le *tableau 2* présente la stratégie et les résultats de la recherche, en terme de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

**Tableau 2.** Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de réf.
(C282Y OU H63D)/titre	01/2005	55
OU	10/2005	
HFE/titre ET [(polymorph* OU mutation*)/titre OU mutation/descripteur]		
OU		
[(screening OU diagnosis)/titre OU genetic screening/descripteur] ET (hemochromatosis OU haemochromatosis)/titre,descripteur		
OU		
hemochromatosis/genetics/descripteur		

## ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

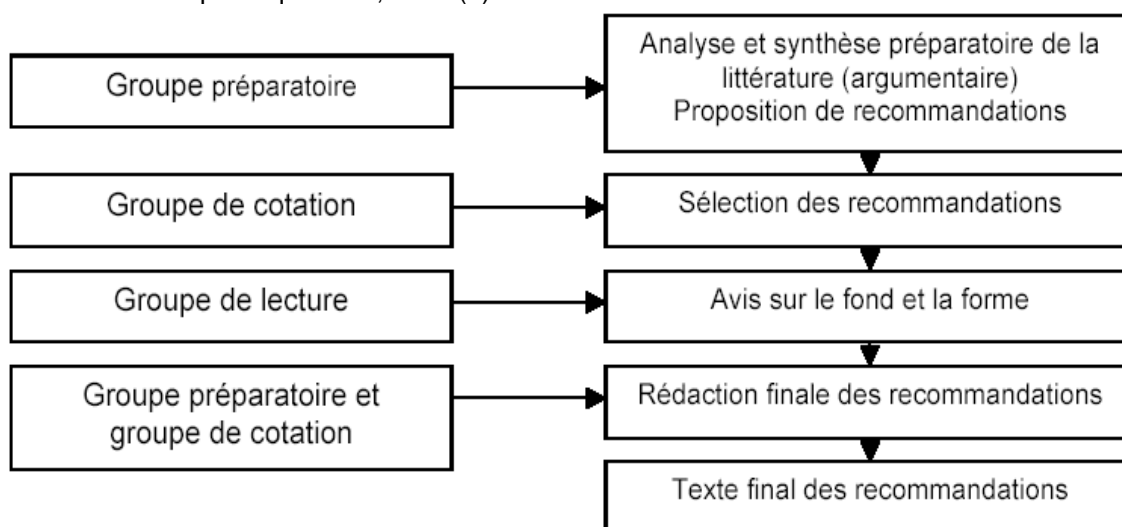
### I. LITTÉRATURE ANALYSÉE

Ce dossier est basé sur l'évaluation technologique de l'Anaes de 2004 traitant du dépistage de l'hémochromatose (1), et sur les recommandations de bonne pratique de 2005 de la HAS traitant de la prise en charge de l'hémochromatose (2).

La méthode utilisée pour l'évaluation technologique de l'Anaes (1) est expliquée dans le document : recherche bibliographique systématique, analyse critique selon la méthode de l'Anaes des articles sélectionnés, rédaction d'un rapport et discussion par un groupe de travail multidisciplinaire (généticistes, hépatologues, épidémiologistes, pédiatres, hématologues, hémobiologistes).

La méthode utilisée pour les recommandations de bonne pratique de la HAS (2) est également expliquée dans le document : il s'agit d'un consensus formalisé d'experts, dérivé de la méthode du groupe nominal adaptée par la RAND/UCLA (*figure 1*). Le choix de la méthode est justifié : pauvreté de la littérature.

**Figure 1** : Méthode du consensus formalisé d'experts utilisée dans les recommandations de bonne pratique HAS, 2005 (2).



### II. LA MUTATION C282Y

#### II.1 Performance diagnostique du test de recherche de la mutation C282Y

L'évaluation technologique de l'Anaes (1) précise qu'aucune étude ayant étudié les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, ...) n'a été identifiée. La mise à jour réalisée pour le présent dossier (voir *supra*, partie « Méthode ») n'a pas non plus permis d'identifier de telles études.

En résumé, les performances diagnostiques du test de recherche de la mutation C282Y ne sont pas documentées dans la littérature identifiée.

## II.2 Prévalence et pénétrance de la mutation C282Y

L'analyse de la littérature réalisée dans l'évaluation technologique de l'Anaes (1) (sept séries de cas totalisant 1 955 patients) permet d'estimer dans la population française présentant une surcharge en fer (seuil non précisé), la prévalence de la mutation C282Y à l'état homozygote entre 52 et 96 % (médiane = 80 %). Dans ces mêmes séries de patients avec une surcharge en fer, le pourcentage de patients ne présentant pas la mutation C282Y, est compris entre 0 et 15 % (médiane = 5 %).

La pénétrance (patients phénotype<sup>+</sup>/patients génotype<sup>+</sup>) de la mutation C282Y à l'état homozygote dépend de la définition du phénotype retenue pour l'hémochromatose. Les recommandations de bonne pratique de la HAS (2) concluent que :

- pour une définition clinique de l'hémochromatose (stade 4 de la maladie<sup>b</sup>), la pénétrance est de moins de 1 % ;
- pour une définition biologique avec une augmentation du CS-Tf et une augmentation de la ferritinémie (stade 2), la pénétrance est de 50 % ;
- pour une définition biologique avec seulement une augmentation du CS-Tf (stade 1), la pénétrance est de 50 à 73 % chez les femmes, et de 75 à 94 % chez les hommes.

Selon l'évaluation technologique de l'Anaes (1), la pénétrance (que la définition du phénotype soit clinique ou biologique) de la mutation serait plus importante dans les familles comptant déjà un porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote (ce porteur est appelé probant). Ceci implique que la pénétrance est probablement contrôlée par un ou des facteurs non encore identifiés.

La non connaissance des valeurs diagnostiques du test (cf. *supra*, paragraphe II.1) n'a pas été discutée dans l'analyse de la prévalence et de la pénétrance de la mutation.

En résumé, les données de prévalence et de pénétrance analysées dans les deux rapports Anaes/HAS montrent que la mutation C282Y ne rend pas compte à elle seule de l'apparition d'une hémochromatose, y compris au stade biologique (bilan martial perturbé sans signe clinique). La pénétrance serait plus élevée au sein des familles comptant déjà un probant.

## II.3 La place de la détection de la mutation C282Y dans la prise en charge du patient

L'évaluation technologique de l'Anaes (1) a retenu deux situations de recherche de la mutation C282Y : le cadre individuel et le cadre familial. Ce rapport précise que dans ces deux situations, le test de recherche de la mutation vient, dans le diagnostic d'une hémochromatose *HFE1*, en confirmation du diagnostic posé sur l'association des signes cliniques, et/ou biologiques. Ces deux situations ont été reprises par les recommandations de bonne pratique de la HAS (2) qui précisent les circonstances et la conduite à tenir.

### II.3.1 Indications de la recherche de la mutation C282Y

Ces indications de la recherche de la mutation C282Y ont été retenues (1,2) :

- pour le cadre individuel, sur la base d'un critère implicite (l'homozygotie C282Y fait partie de la définition de la maladie) ;

<sup>b</sup> Voir *supra*, pour la définition des stades de l'hémochromatose (chapitre II de la partie « Contexte »).

- pour le cadre familial, car i) la pénétrance de la mutation serait plus élevée dans une famille avec un probant (voir *supra*, chapitre II.1), ii) les lois de Mendel font que la probabilité de retrouver la mutation est plus élevée dans une telle famille.

Les circonstances sont les suivantes (2) :

- dans le cadre individuel, deux situations existent :
  - \* dans le cadre d'un bilan général, une augmentation du CS-Tf est découverte ; après exclusion de toutes les autres étiologies pouvant entraîner cette augmentation, une recherche de la mutation C282Y est réalisée ; le seuil, à partir duquel il est considéré que le CS-Tf est augmenté, n'est pas précisé explicitement dans les recommandations. On peut néanmoins penser qu'il est de 45 %, car il s'agit du seuil retenu par ces mêmes recommandations dans la conduite à tenir (voir *infra*) ;
  - \* dans le cadre d'un bilan orienté, si des signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggèrent une hémochromatose, une recherche de la mutation C282Y est réalisée ; les dosages biologiques de la surcharge martiale sont le fer, le CS-Tf et la ferritinémie ; les valeurs seuils ne sont pas précisées.
- dans le cadre d'une famille comptant déjà un probant, il est proposé aux parents au premier degré la détermination du CS-Tf, de la ferritinémie, et la recherche de la mutation C282Y ; les précisions suivantes sont apportées :
  - \* la recherche de la mutation n'est faite, chez le père et la mère du porteur, qu'après mise en évidence d'une surcharge martiale diagnostiquée par les dosages biologiques ;
  - \* la recherche de la mutation n'est pas nécessaire chez la mère du probant lorsque celle-ci est ménopausée ou ne désire plus avoir d'enfant ;
  - \* la recherche de la mutation n'est pas à faire chez les mineurs.

### II.3.2 Recommandations sur la conduite à tenir

La conduite à tenir, après la recherche de la mutation qui a eu lieu dans les différentes circonstances vues *supra* (paragraphe II.3.1), ne dépend pas seulement de la présence ou de l'absence de la mutation, mais également du stade de la maladie (2). En effet :

- lorsqu'une personne est porteur homozygote de la mutation C282Y, la conduite à tenir recommandée est la suivante :
  - \* au stade 0 (CS-Tf < 45 %, et ferritinémie < 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme) : pas de traitement déplétif, et examen clinique et bilan martial tous les 3 à 5 ans en fonction des facteurs de risque ;
  - \* au stade 1 (CS-Tf > 45 %, et ferritinémie < 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme) : pas de traitement déplétif, et examen clinique et bilan martial tous les ans ;
  - \* au stade 2 (CS-Tf > 45 % et ferritinémie > 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme) : mise en route du traitement déplétif ;
  - \* aux stades 3 et 4 (signes cliniques) : mise en route du traitement déplétif, et traitement des comorbidités.
- lorsqu'une personne est porteur hétérozygote de la mutation C282Y ou est non porteur, elle ne fait l'objet d'aucun suivi, sauf si les anomalies biologiques sont également détectées.

La recherche de la mutation permet donc aux parents au premier degré hétérozygotes ou non porteurs de la mutation C282Y de n'avoir aucun suivi (*tableau 3*).

**Tableau 3.** Suivi, et/ou traitement des parents au premier degré, en fonction du statut génétique et du bilan martial initial, d'après les recommandations HAS, 2005 (2).

bilan martial initial	état de la mutation C282Y	
	homozygote	hétérozygote ou absente
CS-Tf < 45 % et ferritinémie < 300/200 µg/l*	bilan martial tous les 3 à 5 ans	pas de suivi
CS-Tf > 45 % et ferritinémie < 300/200 µg/l	bilan martial tous les ans	bilan martial†
CS-Tf > 45 % et ferritinémie > 300/200 µg/l	traitement déplétif	traitement déplétif

\* : le seuil de ferritinémie est de 300 µg/l chez l'homme et de 200 µg/l chez la femme ; † : fréquence non précisée.

En résumé, la recherche de la mutation C282Y est préconisée par l'évaluation technologique de l'Anaes et les recommandations de bonne pratique de la HAS, dans le contexte individuel (bilan général ou bilan orienté), et dans le contexte familial (parents au premier degré du porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, ou probant). Ces indications ont été retenues i) pour des raisons implicites de définition de la maladie, ii) car la pénétrance de la mutation serait plus élevée dans une famille comptant déjà un probant, iii) car la probabilité de retrouver la mutation est plus élevée dans une telle famille. La place dans la stratégie de prise en charge est précisée dans les recommandations de la HAS : dans le contexte individuel, et pour le père et la mère du porteur, la recherche de la mutation C282Y fait suite à la mise en évidence de la surcharge martiale ; pour les autres parents au premier degré, elle se fait concomitamment aux dosages biologiques ; la mère ménopausée du porteur, ou ne désirant plus avoir d'enfant, ainsi que les mineurs ne sont pas candidats à la recherche de la mutation. Les recommandations de la HAS précisent également la conduite à tenir pour les porteurs à l'état homozygote de la mutation C282Y, pour les porteurs à l'état hétérozygote et pour les non porteurs ; cette conduite à tenir (simple surveillance ou mise en route d'un traitement) dépend aussi du bilan biologique et de la clinique.

Note : Ces deux situations correspondent aux deux indications retenues par la commission de la NABM (voir *infra*, partie « Avis de la commission de la NABM »).

## II.4 Traitement de l'hémochromatose

L'évaluation technologique de l'Anaes (1) rappelle que :

- il est admis (pas d'étude citée) que, chez les patients non traités, la mortalité est trois fois plus élevée que dans la population générale ;
- des rapports Anaes, précédant ce rapport de 2004, avaient permis de conclure que la phlébotomie était un traitement efficace (régression de certains symptômes, des signes cliniques ou biologiques) ; la phlébotomie a ainsi permis la normalisation de l'espérance de vie des patients (si elle est débutée avant le développement d'une cirrhose), et la phlébotomie est d'autant plus efficace qu'elle est débutée tôt dans l'histoire naturelle de la maladie (apparition des complications), car elle n'a aucune influence sur ces complications (diabète, fibrose/cirrhose, ...) lorsque celles-ci sont installées ; les études ayant permis d'obtenir ces résultats avaient inclus des patients diagnostiqués sur la base de la surcharge martiale.



Les recommandations de bonne pratique de la HAS (2) précisent les indications et contre-indications de la phlébotomie, ses objectifs, ses modalités pratiques, ainsi que ses alternatives (médicamenteuses).

Il est à noter que l'évaluation technologique de l'Anaes (1) précise qu'aucune étude ayant montré le bénéfice clinique de la caractérisation de la mutation C282Y n'a été identifiée. La mise à jour réalisée pour le présent dossier (voir *supra*, partie « Méthode ») n'a pas non plus permis d'identifier de telles études.

En résumé, si elle débutée suffisamment tôt (avant l'apparition des complications), la phlébotomie représente un traitement efficace de l'hémochromatose. Le bénéfice clinique de la découverte de la mutation C282Y n'est pas documenté dans la littérature identifiée.

## **II.5 Nombre potentiel de patients candidats à la recherche de la mutation C282Y**

L'évaluation technologique de l'Anaes (1) comprend une partie économique qui a nécessité une estimation du nombre de personnes candidates à la recherche de la mutation C282Y en France. Les résultats sont les suivants :

- candidats en tant que probants : entre 500 et 2 000 par an ;
- candidats en tant que parents au premier degré :
  - \* frères et sœurs : entre 375 et 1 500 par an ;
  - \* enfants : entre 60 et 240 par an.

D'après cette estimation, le nombre de parents des probants est compris entre 1 000 et 4 000 par an.

Vu les indications retenues, le nombre potentiel de candidats à la recherche de la mutation C282Y serait compris entre 1 935 et 7 740 par an, en France.

## **II.6 Points réglementaires**

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au Guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (8).

En France, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III du Livre I<sup>er</sup> de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3), et titre III du Livre I<sup>er</sup> de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21).

## **III. LES AUTRES MUTATIONS DU GÈNE *HFE1***

La seconde mutation du gène *HFE1* découverte, est la mutation H63D, mais il en existe de nombreuses autres (*tableau 4*).

Les conclusions sur le rôle de ces mutations sont semblables dans l'évaluation technologique de l'Anaes en 2004 (1), et dans les recommandations de bonne pratique de la HAS en 2005 (2).

En effet, d'une part l'évaluation technologique de l'Anaes conclut que i) le rôle de ces mutations dans la genèse de la surcharge en fer est mal connu ou reste à définir, et ii) leur détection ne prend sa place que dans le cadre de programmes de recherche (1).

D'autre part, les recommandations de bonne pratique de la HAS (2) se sont circonscrites à l'homozygotie C282Y car :

- l'hétérozygotie C282Y et l'hétérozygotie H63D sont à l'origine d'une expression biologique (élévation significative, mais minime du CS-Tf, et/ou de la ferritinémie), mais elles sont sans expression clinique significative ;
- l'expression clinique significative de l'hétérozygotie composite C282Y/H63D reste discutée ;
- l'expression clinique significative de l'homozygotie H63D serait exceptionnelle.

**Tableau 4.** Les différentes mutations du gène *HFE1* identifiées d'après l'Anaes, 2004 (1).

nom de la mutation	exon	nucléotide		acide aminé	
		n°	modification	n°	modification
R6SJ	1	18	Guanine → Cytosine	6	Arginine → Sérine
V53M	2	157	Guanine → Adénine	53	Valine → Methionine
H63D	2	187	Cytosine → Guanine	63	Histidine → Aspartate
S65Cx	2	193	Adénine → Thymine	65	Sérine → Cystéine
G93R	2	227	Guanine → Cytosine	93	Glycine → Arginine
I105T	2	314	Thymine → Cytosine	105	Isoleucine → Thréonine
Q127H	3	381	Adénine → Cytosine	127	Glutamine → Histidine
E168X (HFE-Ossola)	3	502	Guanine → Thymine	168	Glutamate → Codon stop
E168Q	3	502	Guanine → Cytosine	168	Glutamate → Glutamine
W169X (HFE-Brianza)	3	506	Guanine → Adénine	169	Tryptophane → Codon stop
C282Y	4	845	Guanine → Adénine	282	Cystéine → Tyrosine
C282S	4	845	Guanine → Cytosine	282	Cystéine → Sérine
Q283P	4	848	Adénine → Cytosine	283	Glutamine → Proline
V59M	5	734	Guanine → Cytosine	144	Asparagine → Histidine
R330M	5	989	Guanine → Thymine	330	Arginine → Methionine

Ces conclusions, basées sur l'analyse de la littérature, sont en accord avec les opinions d'auteurs de revues générales récentes (3-7).

La mise à jour de la recherche bibliographique réalisée pour le présent dossier (voir *supra*, partie « Méthode ») n'a pas permis d'identifier de publications permettant une remise en cause de ces conclusions.

En résumé, l'impact clinique de la mutation H63D et des autres mutations du gène *HFE1* actuellement identifiées reste aujourd'hui encore à démontrer. Leur détection ne peut avoir lieu que dans le cadre de programmes de recherche.

## AVIS DE LA COMMISSION DE LA NABM

---

La commission de la nomenclature des actes de biologie médicale a étudié la recherche des mutations du gène *HFE1* lors de ses séances du 9 janvier et 27 février 2003.

Elle a proposé l'inscription à la NABM des deux libellés avec les commentaires suivants :

- pour le libellé 8000 « Hémochromatose : recherche de la mutation C282Y du gène *HFE1* » : cette recherche ne peut être entreprise que si le sujet présente une perturbation du bilan martial, notamment une augmentation de la saturation de la transferrine ; elle peut aussi être entreprise chez les sujets apparentés à un patient présentant la mutation C282Y ; les techniques doivent permettre de différencier les homozygotes des hétérozygotes pour cette mutation ;
- pour le libellé 8001 « Hémochromatose : recherche des variants polymorphiques fréquents du gène *HFE1* (par exemple H63D) » : cette recherche ne doit pas être effectuée en première intention, et ne doit concerner que les sujets présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une hémochromatose, et hétérozygotes pour la mutation C282Y du gène *HFE1*.

Il est également précisé que les recherches des autres mutations délétères du gène *HFE1* ou des autres gènes actuellement identifiés sont du domaine de centres spécialisés, dans le cadre de la politique des réseaux avec des financements spécifiques.

Cette proposition a été transmise au ministère de la Santé le 7 août 2003.

---

## ANNEXES

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi/mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis rendu par la commission de la nomenclature des actes de biologie médicale.

#### 1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires, pouvant avoir un rapport avec le thème, sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'apprécier sa qualité méthodologique, et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

---

#### Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

---

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

---

## **2. L'avis rendu par la commission de la NABM**

Le fonctionnement de la commission de la NABM était similaire à celui de la commission de la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) :

- un rapporteur (extérieur aux membres de la commission) présentait un dossier écrit à la commission ; ce dossier comprenait les éléments scientifiques justifiant l'inscription, et les éléments permettant la cotation de l'acte, ainsi qu'une proposition de libellé et de cotation ;
- les membres de la commission (président, caisses d'Assurance maladie, État, syndicats représentatifs) se prononçaient sur l'inscription de l'acte en précisant les indications et la cotation.

La commission soumettait ensuite ses propositions d'inscription au ministre de la Santé, à qui appartenait la décision finale d'inscription (publiée au Journal Officiel).

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis de la commission de la NABM, la HAS, après examen et validation du dossier par la commission évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre, et des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire, l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

---

## RÉFÉRENCES

---

La présentation des références a été établie avec le service documentation, selon l'application des règles de Vancouver, et en deux colonnes.

### Littérature analysée

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose *HFE1* en 2004. Saint-Denis La Plaine : Anaes ; 2004.
2. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène *HFE* (Hémochromatose de type 1). Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2005.
3. Vinel JP. Mutations du gène de l'hémochromatose. *Feuill Biol* 2003 ; 44 (254) : 17-8.
4. Deugnier Y, David V. Surcharges en fer : quand rechercher une mutation ? *Rev Prat MG* 2003 ; 17 (617) : 820-3.
5. Brissot P, Troadec MB, Loréal O. The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr Hematol Rep* 2004 ; 3 (2) : 107-15.
6. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (23) : 2383-97.
7. Rosmorduc O. Hémochromatose liée au gène *HFE* : de la génétique à l'expression clinique. *Lettre Hépatogastroentérol* 2005 ; 8 (2) : 58-61.
8. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal Officiel* 1999 ; 11 décembre : 18441-52.

### Nomenclatures française et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2004 (CPT 2004). Chicago (IL) : AMA ; 2004.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare benefits schedule book. Canberra: Commonwealth of Australia ; 2003.

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Biologie. Version 20 du 17/01/2005 [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI) [consulté le 09-01-2006].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Bruxelles: INAMI ; 2005.

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 52. Décembre 2005. [http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000\\_complet\\_acte\\_omni.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf) [consulté le 09-01-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 64. Janvier 2006. [http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/000\\_complet\\_acte\\_spec.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/000_complet_acte_spec.pdf) [consulté le 09-01-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Services de laboratoire en établissement. Mise à jour 43. Janvier 2006. [http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/170/000\\_manuel\\_complet\\_sle\\_spec.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/170/000_manuel_complet_sle_spec.pdf) [consulté le 09-01-2006].

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature enrichie à l'usage des praticiens conseils. Paris: Ucanss ; 2000.

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature générale des actes professionnels des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et auxiliaires médicaux. Nomenclature des actes de biologie médicale. Paris: UCANSS ; 2002.

---

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

*Libellé transmis pour évaluation* : Hémochromatose : recherche de la mutation C282Y du gène *HFE1*

*Classement NABM* : chapitre 18

*Code* : 8000

*Date de l'avis* : 13 avril 2006

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

### 1. Indications principales

- cadre individuel :
  - \* suite à un bilan général, au cours duquel une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) est découverte, et après exclusion de toutes les autres étiologies pouvant entraîner cette augmentation ;
  - \* suite à un bilan orienté, ayant permis de diagnostiquer des signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggérant une hémochromatose.
- cadre familial : sujet ayant un parent au premier degré porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des sujets mineurs et des mères ménopausées ou ne désirant plus avoir d'enfant.

2. **Gravité de la pathologie** : il est admis que l'hémochromatose non traitée se traduit par une mortalité trois fois plus élevée que dans la population générale.

3. **Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique** : acte diagnostique à visée préventive ou symptomatique.

### 4. Place dans la stratégie thérapeutique

- cadre individuel :
  - \* après la mise en évidence d'une augmentation du CS-Tf (> 45 %) et après exclusion de toutes les autres étiologies, dans le cadre d'un bilan général ;
  - \* après la mise en évidence de signes cliniques, biologiques (dont CS-Tf > 45 %), d'imagerie ou d'histologie suggérant une hémochromatose, dans le cadre d'un bilan orienté.
- cadre familial :
  - \* après la mise en évidence de l'augmentation du CS-Tf et de la ferritinémie pour le père et la mère d'un enfant porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des mères ménopausées ou ne désirant plus avoir d'enfant ;
  - \* concomitamment à la mesure du CS-Tf et de la ferritinémie pour la fratrie et les enfants d'un porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des sujets mineurs.

5. **Amélioration du service attendu** : non connue.

6. **Population cible** : entre 1 935 et 7 740 par an.

7. **Modalités de mise en œuvre** : la technique utilisée doit permettre de préciser si la mutation est homozygote ou hétérozygote.

8. **Exigences de qualité et de sécurité** : la réalisation de cet acte doit se faire conformément au Guide de bonne exécution des analyses (GBEA) ; l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3), et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21).

9. **Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations** : données montrant le bénéfice clinique pour le patient induit par la connaissance de son statut génétique.

10. **Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2** : la HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. **Motif de proposition de modification de libellé** : sans objet.

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

*Libellé transmis pour évaluation* : Hémochromatose : recherche des variants polymorphiques fréquents du gène *HFE1* (par exemple H63D)

*Classement NABM* : chapitre 18

*Code* : 8001

*Date de l'avis* : 13 avril 2006

Le **service attendu** est considéré comme **non déterminé**. Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable en tant qu'acte en phase de recherche clinique** (pouvant faire l'objet d'une convention HAS - UNCAM définie dans l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale).

**1. Indications principales**

Non déterminées, car le rôle des mutations du gène *HFE1*, à l'exception de la mutation C282Y, dans la genèse d'une hémochromatose biologiquement, et/ou cliniquement significative, n'est pas sûr.

**2. Gravité de la pathologie**

Non déterminée pour les mêmes raisons citées précédemment.

**3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique**

Acte diagnostique.

**4. Place dans la stratégie thérapeutique**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**5. Amélioration du service attendu**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**6. Population cible**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**7. Modalités de mise en œuvre**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**8. Exigences de qualité et de sécurité**

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au Guide de bonne exécution des analyses (GBEA) ; l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3), et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21)

**9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations**

- 1) rôle de ces mutations dans une hémochromatose significative,
- 2) bénéfice clinique induit par la détermination de ces mutations.

**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarque**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.