



**ÉVALUATION CLINIQUE ET  
ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE  
L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EN 2004**

**AVRIL 2004**

**Service évaluation des technologies  
Service évaluation économique**

*Pour recevoir la liste des publications de l'Anaes, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées  
à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.  
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en Mai 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en 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

© 2004. Anaes

ISBN :

Prix :

---

## **AVANT-PROPOS**

---

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) et s'enrichit de nouvelles activités telles la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'Anaes évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Alain COULOMB  
Directeur général

---

## RÉDACTEURS

---

L'analyse de la littérature et la rédaction du rapport ont été réalisées par le D<sup>r</sup> Roselyne DELAVEYNE, sous la direction du D<sup>r</sup> Bertrand XERRI, chef du service évaluation des technologies, et M<sup>lles</sup> Stéphanie BARRÉ et Nathalie PRÉAUBERT, économistes, sous la direction de M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON, chef du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>mes</sup> Mireille CECCHIN et Christine DEVAUD, documentalistes, avec l'aide de M<sup>mes</sup> Renée CARDOSO et Nathalie HASLIN, assistantes documentalistes, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, chef du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>mes</sup> Sabrina MISSOUR et Karima NICOLA.

*Nous tenons à remercier les membres du CS qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.*

---

## SOMMAIRE

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES .....</b>                                       | <b>9</b>  |
| <b>MÉTHODE DE TRAVAIL .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>I. INTRODUCTION.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>II. GROUPE DE TRAVAIL.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>III. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....</b>                                     | <b>15</b> |
| <b>III.1. Sources d'information.....</b>                                    | <b>15</b> |
| <b>III.2. Stratégie de recherche .....</b>                                  | <b>15</b> |
| <b>IV. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE .....</b>                                  | <b>17</b> |
| <b>V. STRATÉGIE D'ÉVALUATION DU DÉPISTAGE UTILISÉE DANS LE RAPPORT.....</b> | <b>18</b> |
| <b>ARGUMENTAIRE.....</b>  | <b>19</b> |
| <b>I. CONTEXTE DU TRAVAIL .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>II. RAPPEL SUR LES CONCLUSIONS DES RAPPORTS 1995 ET 1999.....</b>        | <b>19</b> |
| <b>II.1. Rapport Andem 1995.....</b>  | <b>19</b> |
| <b>II.2. Rapport Anaes 1999 .....</b>                                       | <b>20</b> |
| <b>III. CONFÉRENCE DE CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS.....</b>                 | <b>22</b> |
| <b>III.1. Conférence de consensus internationale .....</b>                  | <b>22</b> |
| <b>III.2. Recommandations anglaises .....</b>                               | <b>23</b> |
| <b>III.3. Recommandations américaines.....</b>                              | <b>23</b> |
| <b>III.4. Recommandations françaises.....</b>                               | <b>24</b> |
| <b>IV. OBJECTIFS DU RAPPORT D'ACTUALISATION .....</b>                       | <b>24</b> |
| <b>PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE.....</b>                          | <b>25</b> |
| <b>I. DÉFINITION DE LA MALADIE .....</b>                                    | <b>25</b> |
| <b>I.1. Génétique de l'hémochromatose .....</b>                             | <b>25</b> |
| <b>I.2. Hétérogénéité génique .....</b>                                     | <b>25</b> |
| <b>I.3. Hétérogénéité allélique .....</b>                                   | <b>26</b> |
| <b>I.4. Polymorphismes.....</b>   | <b>26</b> |
| <b>II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE.....</b>                              | <b>26</b> |
| <b>II.1. Origine de la surcharge en fer.....</b>                            | <b>26</b> |
| <b>II.2. Conséquences de la surcharge en fer sur l'organisme .....</b>      | <b>26</b> |
| <b>III. EXPRESSION CLINIQUE DE LA MALADIE .....</b>                         | <b>27</b> |
| <b>III.1. Phases évolutives de la maladie.....</b>                          | <b>27</b> |
| <b>III.2. Complications hépatiques.....</b>                                 | <b>28</b> |

|   |    |
|---|----|
| III.3. Espérance de vie des malades .....   | 29 |
| III.4. Classification des patients en fonction de l'expression phénotypique .....             | 29 |
| IV. CONCLUSION .....  | 30 |
| IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE.....   | 32 |
| I. FRÉQUENCE DE LA MUTATION C282Y.....  | 32 |
| I.1. Données françaises.....  | 32 |
| I.2. Données internationales .....  | 33 |
| II. PÉNÉTRANCE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 .....   | 34 |
| II.1. Biais méthodologiques .....   | 34 |
| II.2. Définition de la pénétrance .....   | 34 |
| II.3. Variations de la pénétrance en fonction des antécédents familiaux d'hémochromatose..... | 35 |
| II.4. Évaluation de la pénétrance par des enquêtes de pratique.....                           | 36 |
| III. PRÉVALENCE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 .....  | 37 |
| III.1. Rappel des données rapportées dans les rapports Andem 1995 et Anaes 1999.....          | 37 |
| III.2. Données récentes françaises ou internationales.....                                    | 37 |
| IV. COÛT ET PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE.....  | 38 |
| V. CONCLUSION .....   | 38 |
| TESTS ET EXAMENS DIAGNOSTIQUES .....  | 39 |
| I. TESTS BIOLOGIQUES .....  | 39 |
| I.1. Coefficient de saturation de la transferrine .....                                       | 39 |
| I.2. Ferritine .....  | 40 |
| I.3. Autres tests biologiques disponibles .....   | 40 |
| I.4. Sensibilité et spécificité des tests biologiques .....                                   | 40 |
| I.5. Choix des valeurs seuils.....  | 41 |
| II. TESTS GÉNÉTIQUES .....  | 42 |
| II.1. Principe général des tests génétiques .....   | 42 |
| II.2. Performance des tests génétiques.....   | 42 |
| II.3. Sensibilité et spécificité des tests génétiques.....                                    | 42 |
| II.4. État des pratiques françaises .....   | 42 |
| II.5. Évolution dans le temps des prescriptions de tests génétiques.....                      | 43 |
| II.6. Prise en charge des tests génétiques.....   | 44 |
| II.7. Loi de bioéthique sur la pratique des tests génétiques.....                             | 44 |
| II.8. Impact psychologique des tests génétiques.....  | 44 |
| III. EXAMENS ÉVALUANT L'ATTEINTE HÉPATIQUE .....  | 46 |
| III.1. Tests biologiques.....   | 46 |
| III.2. Ponction biopsie hépatique .....   | 46 |
| III.3. Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).....                    | 47 |
| IV. QUELS TESTS UTILISER POUR DÉPIS TER L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 ? .....                         | 47 |
| IV.1. Dans le cadre du diagnostic individuel.....   | 47 |
| IV.2. Dans le cadre d'un dépistage systématique .....   | 47 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>V. CONCLUSION .....</b>   | <b>48</b> |
| <b>EFFICACITÉ DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE PRÉCOCE DES MALADES .....</b>    | <b>49</b> |
| <b>I. TRAITEMENT DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 .....</b>                                | <b>49</b> |
| <b>II. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT .....</b>  | <b>49</b> |
| II.1. Efficacité sur la symptomatologie .....                                      | 49        |
| II.2. Efficacité sur l'espérance de vie .....                                      | 50        |
| <b>III. ÉTAT DES PRATIQUES EN FRANCE .....</b>                                     | <b>51</b> |
| III.1. Lieux de pratique des saignées.....   | 51        |
| III.2. Enquêtes sur l'état des pratiques.....                                      | 52        |
| III.3. Coût du traitement par saignées.....  | 52        |
| <b>IV. CONCLUSION .....</b>  | <b>53</b> |
| <b>BÉNÉFICES ATTENDUS DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 .....</b> | <b>54</b> |
| <b>I. MODES DE PRÉVENTION DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 .....</b>                       | <b>54</b> |
| <b>II. POURQUOI DÉPISTER L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 ? .....</b>                         | <b>55</b> |
| <b>III. RAPPEL DES PRINCIPES DE BASE DU DÉPISTAGE.....</b>                         | <b>55</b> |
| <b>IV. DÉPISTAGE EN POPULATION GÉNÉRALE.....</b>                                   | <b>56</b> |
| IV.1. Données cliniques .....  | 56        |
| IV.2. Données économiques.....   | 57        |
| IV.2.1. Dépistage <i>versus</i> absence de dépistage.....                          | 57        |
| IV.2.2. Dépistage phénotypique <i>versus</i> dépistage génétique.....              | 58        |
| <b>V. DÉPISTAGE CIBLÉ.....</b>   | <b>59</b> |
| <b>VI. DÉPISTAGE FAMILIAL .....</b>  | <b>60</b> |
| VI.1. Données cliniques .....  | 60        |
| VI.2. Données économiques.....   | 61        |
| <b>VII.ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 .....</b>       | <b>62</b> |
| VII.1. Transposabilité des modèles .....   | 62        |
| VII.2. Présentation des simulations et hypothèses communes .....                   | 63        |
| VII.3. Évaluation de la stratégie de dépistage familial .....                      | 64        |
| VII.3.1. Stratégie retenue, hypothèses et algorithme de dépistage .....            | 64        |
| VII.3.2. Données .....   | 65        |
| VII.3.3. Résultats .....   | 66        |
| VII.3.4. Analyse de sensibilité .....  | 66        |
| VII.4. Évaluation de stratégies de dépistage en population générale .....          | 68        |
| VII.4.1. Stratégies retenues, hypothèses et algorithmes de dépistage.....          | 68        |
| VII.4.2. Données .....   | 69        |
| VII.4.3. Résultats .....   | 71        |
| VII.4.4. Analyses de sensibilité .....   | 71        |
| VII.5. Limites.....  | 74        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>  | <b>76</b>  |
| <b>CONDITIONS REQUISES POUR LA MISE EN PLACE D'UN DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE<br/>L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EN FRANCE.....</b> | <b>77</b>  |
| <b>I. INTRODUCTION.....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>II. CAHIER DES CHARGES D'UN DÉPISTAGE EN POPULATION GÉNÉRALE.....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>II.1. Population concernée par le dépistage .....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>II.2. Dans quels lieux appréhender la population pour une participation optimale .....</b>                            | <b>78</b>  |
| <b>II.3. Adhésion des professionnels impliqués .....</b>   | <b>78</b>  |
| <b>II.4. Organisation des laboratoires.....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>II.5. Transport des échantillons .....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>II.6. Fréquence des tests de dépistage.....</b>   | <b>79</b>  |
| <b>II.7. Évaluation du programme de dépistage.....</b>   | <b>79</b>  |
| <b>II.8. Faisabilité, acceptabilité, conseil génétique .....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>III. CONCLUSION .....</b>   | <b>81</b>  |
| <b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>  | <b>82</b>  |
| <b>ANNEXE 1. RECOMMANDATIONS ANGLAISES .....</b>   | <b>84</b>  |
| <b>ANNEXE 2. ÉTIOLOGIES DES SURCHARGES EN FER .....</b>  | <b>86</b>  |
| <b>ANNEXE 3. GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE.....</b>  | <b>87</b>  |
| <b>ANNEXE 4. MÉTABOLISME DU FER .....</b>  | <b>88</b>  |
| <b>ANNEXE 5. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES INTERNATIONALES .....</b>  | <b>91</b>  |
| <b>ANNEXE 6. FORMULAIRE PIRES.....</b>   | <b>94</b>  |
| <b>ANNEXE 7. ÉTIOLOGIES DES AUGMENTATIONS DU CS-Tf ET DE LA FERRITINE.....</b>   | <b>95</b>  |
| <b>ANNEXE 8. LOIS DE BIOÉTHIQUE SUR LES TESTS GÉNÉTIQUES.....</b>  | <b>96</b>  |
| <b>ANNEXE 9. CRITÈRES DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE .....</b>  | <b>99</b>  |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>   | <b>100</b> |



---

## SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

---

Ce document est une actualisation du rapport publié en 1999 par l'Anaes sur le thème de *l'évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France* à la demande de la Direction générale de la santé et de l'association Hémochromatose France. En 1999, les nombreuses données cliniques manquantes n'avaient pas permis de recommander le dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale. Depuis ce rapport, une conférence de consensus internationale et des recommandations anglaises et américaines sur la prise en charge, diagnostique et thérapeutique, et le dépistage de l'hémochromatose HFE1 ont été publiées. Leurs conclusions concordent et aucune recommandation de dépistage systématique en population générale n'était préconisée.

*L'évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004* a été réalisée sur la base des critères méthodologiques définis par l'OMS pour la mise en place d'un programme de dépistage. Ces critères ont été déclinés sous forme d'interrogations pour lesquelles une réponse éclairée et argumentée a été proposée. La méthode de travail de l'Anaes est fondée sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec un groupe de travail de 24 membres. La recherche documentaire a permis de compléter les données du rapport de 1999 ; l'interrogation des bases Medline, Embase et Pascal a été menée jusqu'en janvier 2004. Environ 750 publications concernant l'hémochromatose ont été identifiées, notamment des études sur la génétique (identification de nouvelles mutations, tests génétiques), des revues de synthèse, des analyses épidémiologiques, des publications sur l'histoire naturelle de la maladie, et des études d'évaluation économique de stratégies de dépistage.

### **L'HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EST-ELLE BIEN COMPRISE ? EXISTE-T-IL UN STADE LATENT IDENTIFIABLE ?**

Les maladies de surcharge en fer ont des causes multiples : surcharges en fer primitives liées à une anomalie génétique, surcharges en fer secondaires. L'hémochromatose dite génétique est caractérisée par une hétérogénéité génique et allélique et est responsable d'une surcharge chronique en fer d'importance variable.

L'hémochromatose HFE1 est la forme la plus fréquemment rencontrée en France. Elle est liée au génotype C282Y homozygote, de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et dont l'expression clinique et biologique est variable. **En accord avec le groupe de travail, la maladie génétique pour laquelle la mise en place d'un dépistage systématique est discutée dans ce rapport est l'hémochromatose HFE1.**

Depuis 1999, des données nouvelles sont venues améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'hémochromatose HFE1, en particulier en ce qui concerne les mécanismes possibles de la surcharge en fer. La maladie évolue en 4 phases à partir de la 3<sup>e</sup> décennie : 1) une phase asymptomatique pendant laquelle la surcharge en fer se constitue ; 2) une phase biologique témoignant de la surcharge en fer constituée mais encore cliniquement asymptomatique ; 3) une phase symptomatique liée aux effets délétères de l'accumulation progressive de fer dans l'organisme ; 4) une phase de complications liée à l'atteinte élective d'organes cibles comme le cœur, le foie, le pancréas. Les études rétrospectives montrent que **le diagnostic est difficile et souvent établi avec retard en raison de la grande variabilité**

**de l'expression clinique de la maladie.** De ce fait, les complications de l'hémochromatose en l'absence de traitement sont graves : diabète insulino-dépendant, cirrhose, carcinome hépatocellulaire et myocardiopathie, toutes responsables d'une surmortalité.

**QUELLE EST L'IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE EN FRANCE : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, MORBI-MORTALITÉ, COÛT DE LA MALADIE ?**

La prévalence de l'hémochromatose HFE1 a été estimée en 1999 comprise entre 1,6 et 4,6 pour 1 000 dans la population d'origine européenne. La fréquence du génotype C282Y homozygote dans la population générale française rapportée dans les études incluant plus de 200 sujets varie entre 0,2 et 0,8 %. **Du fait de la pénétrance incomplète du génotype, le nombre exact de malades en France n'est pas connu en 2004.** Toutefois, les données publiées depuis 1999 suggèrent que la pénétrance du génotype C282Y homozygote de l'hémochromatose HFE1 serait beaucoup plus faible que ne laissait supposer la prévalence élevée de l'homozygotie C282Y dans la population des malades. Les études réalisées dans les familles de malades hémochromatosiques montrent qu'il existe probablement des facteurs environnementaux (éthylisme, maladies hépatotropes comme les affections virales chroniques et les hépatopathies toxiques), épigénétiques et des gènes modulateurs (cofacteurs génétiques) qui favoriseraient ou non l'expressivité et le développement de la maladie.

Concernant le coût de la maladie pour la collectivité, aucune étude économique n'a été recensée dans la littérature.

**QUELLE EST L'EFFICACITÉ DE LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOCHROMATOSE HFE1 ? QUELLES SONT LES MODALITÉS DE TRAITEMENT ?**

**En 2004, le traitement de l'hémochromatose HFE1 reste la phlébotomie.** Il est débuté dès l'apparition d'une surcharge en fer avérée, c'est-à-dire quantifiée biologiquement par l'augmentation de la ferritine sérique. Il n'existe pas de consensus sur la valeur seuil de la ferritine sérique à partir de laquelle le traitement doit être commencé. L'efficacité du traitement sur l'espérance de vie n'a pas été réévaluée en 2004 mais les données des études publiées il y a une quinzaine d'années montraient que les phlébotomies normalisaient l'espérance de vie des malades. En ce qui concerne la symptomatologie, l'efficacité des phlébotomies est variable en fonction des sujets, la symptomatologie pouvant être améliorée (d'autant plus que la compliance au traitement est bonne), aggravée ou inchangée. Lorsque les complications hépatiques sont installées (cirrhose, carcinome hépatocellulaire), les phlébotomies n'ont aucune efficacité sur le devenir de ces lésions.

**DES TESTS DIAGNOSTIQUES PERFORMANTS UTILISABLES DANS UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE EXISTENT-ILS ? CES TESTS SONT-ILS BIEN ACCEPTÉS PAR LA POPULATION À TESTER ?**

Les tests biologiques de la ferritine sérique et du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) sont des tests diagnostiques de la surcharge en fer. Les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie ont émis des recommandations conjointes sur les techniques à utiliser pour rechercher biologiquement une surcharge en fer.

La recherche d'une homozygotie C282Y vient confirmer le diagnostic d'hémochromatose HFE1. Des réglementations de bonnes pratiques de laboratoire et de bioéthique ont été

élaborées afin que les tests génétiques soient réalisés dans le respect de la liberté de choix du malade et que les conditions techniques soient optimales afin de garantir la fiabilité des résultats. En France, les laboratoires d'analyses médicales réalisent des tests génétiques en utilisant majoritairement des trousseaux dits « maison ». Il conviendrait, dans le cadre de la mise en place éventuelle d'un dépistage de l'hémochromatose HFE1 en population générale, de s'assurer de la bonne performance de ces techniques, ainsi que de leur reproductibilité et du niveau de concordance inter-laboratoires des résultats.

La ponction biopsie hépatique (PBH) n'est plus utilisée comme test de confirmation de l'hémochromatose HFE1, mais est un examen qui permet d'évaluer le degré d'atteinte hépatique et le pronostic vital du patient en recherchant une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est une technique qui offre une alternative non invasive et qui permet de quantifier la surcharge en fer dans les organes cibles.

**QUELS SONT LES BÉNÉFICES ATTENDUS DU DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 : NOMBRE DE SUJETS DÉPISTÉS, COMPLICATIONS ÉVITÉES ? QUEL TYPE DE DÉPISTAGE EST ENVISAGEABLE : DÉPISTAGE FAMILIAL, DÉPISTAGE INDIVIDUEL ?**

Concernant le dépistage en population générale, **la recherche documentaire n'a identifié aucune étude clinique ayant évalué l'efficacité à long terme du dépistage de l'hémochromatose HFE1 sur la morbi-mortalité.** Les études économiques qui ont analysé le dépistage systématique de l'hémochromatose ont toutes conclu, malgré des hypothèses différentes, en faveur du dépistage par rapport à l'absence de dépistage et traitement des complications associées à la maladie.

Le dépistage familial serait plus efficace que le dépistage en population générale car il concerne une population à plus haut risque d'être porteuse de la mutation C282Y. Au niveau économique, 2 études publiées depuis le rapport Anaes 1999 ont étudié des stratégies de dépistage familial de l'hémochromatose HFE1. Elles permettent de conclure à la **pertinence du dépistage génétique familial de l'hémochromatose HFE1** par rapport à une absence de dépistage ou au dépistage en population générale, du fait du moindre nombre de personnes à tester pour identifier un homozygote C282Y et donc de son moindre coût associé à une plus grande efficacité.

**La recherche documentaire n'ayant identifié aucun modèle français portant sur le dépistage de l'hémochromatose HFE1,** des simulations économiques de stratégies de dépistage de l'hémochromatose HFE1 ont été réalisées et présentées dans ce rapport, en tenant compte des particularités françaises. Les simulations ont donné une indication sur le nombre de cas d'homozygotie C282Y dépistés et les coûts liés à leur détection, supportés par l'assurance maladie.

**Une première simulation** concernait le dépistage familial qui était fondé sur un test génétique mis en place après identification d'un probant dont la surcharge en fer était avérée (dépistage phénotypique) et l'homozygotie C282Y confirmée par un test génétique. Les résultats indiquaient que le dépistage familial permettait d'identifier environ 200 cas d'homozygotie C282Y pour 1 496 sujets testés la première année avec un coût total de 78 000 €. Les taux de participation de la fratrie, du conjoint et des enfants du probant étaient des variables clés de l'efficacité du dépistage. Afin d'améliorer l'adhésion de ces personnes

au dépistage, les patients devraient être sensibilisés à l'importance de la transmission de l'information dans leur famille.

**La seconde simulation** concernait trois stratégies de dépistage en population générale : le dépistage génétique de l'ensemble de la population cible ; le dépistage biologique fondé sur deux mesures successives du coefficient de saturation de la transferrine, et une confirmation ultérieure de l'homozygotie C282Y par un test génétique ; le dépistage phénotypique fondé sur deux paramètres biologiques (élévation du CS-Tf et de la ferritinémie) proposé à l'ensemble de la population cible avec confirmation ultérieure de l'homozygotie. Ce dépistage permettait, selon la stratégie utilisée, de dépister de 1 166 à 1 875 sujets homozygotes pour la mutation C282Y pour 375 000 personnes testées. Le coût total des stratégies variait de 3,6 à 19,5 millions d'euros. C'est la stratégie de dépistage associant le CS-Tf et le test génétique qui avait le coût par cas dépisté le moins élevé.

Les résultats des simulations mériteraient d'être confirmés et complétés par ceux d'un modèle dynamique intégrant l'ensemble des coûts et des conséquences de chaque stratégie de dépistage (coût des complications évitées notamment) ainsi que les préférences des patients. Pour cela, les objectifs du dépistage (critères d'efficacité), la fréquence du dépistage et les valeurs seuils des tests biologiques doivent être prédéfinis, la compliance réelle au suivi biologique et l'observance du traitement doivent être prises en considération. La mise en œuvre de ces stratégies devrait en tout état de cause s'accompagner d'une inscription du test génétique à la nomenclature dans les indications proposées en juillet 2003 par la Commission de la nomenclature des actes de biologie médicale de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés : *recherche de la mutation C282Y pour les patients présentant une perturbation du bilan martial notamment une augmentation de la saturation de la transferrine, et/ou apparentés à un patient présentant la mutation ou dépistage génétique en population générale.*

**LES CONDITIONS OPTIMALES SONT-ELLES RÉUNIES POUR METTRE EN PLACE UN DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EN FRANCE ? SI OUI, UNE STANDARDISATION DU DÉPISTAGE PEUT-ELLE ÊTRE MISE EN ŒUVRE ? QUEL CAHIER DES CHARGES DEVRAIT ÊTRE ÉTABLI ?**

L'évaluation des pratiques françaises a révélé l'hétérogénéité des attitudes des praticiens, des méthodes biologiques et des tests génétiques utilisés pour la recherche d'une hémochromatose HFE1. Les modalités de mise en œuvre de ce dépistage (lieux de dépistage, problèmes de logistique, financement, réglementation, sensibilisation et incitation des professionnels de santé, cotation des actes) restent à définir.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Les données cliniques, les études économiques et les enseignements de la simulation réalisée dans ce rapport convergent en faveur d'un renforcement du dépistage familial de l'homozygotie C282Y à partir des probants identifiés. En effet, le dépistage génétique familial s'avère une stratégie simple, efficace et peu coûteuse, susceptible d'être largement et rapidement diffusée à partir des pratiques déjà mises en place dans certaines régions. Il faut en encourager l'organisation sur l'ensemble du territoire national.

En 2004, la question de l'opportunité du dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale française reste posée. Elle relève d'une décision politique, compte tenu du coût total des stratégies et de leur efficacité respective et de l'absence de données cliniques évaluant son efficacité à long terme. L'analyse coût/efficacité effectuée dans ce rapport ne permet ni de décider de cette mise en place, ni même de trancher clairement en faveur de l'une ou l'autre des stratégies le cas échéant. Il existe toutefois des arguments cliniques en faveur de la mise en œuvre d'études pilotes de dépistage afin d'en évaluer la faisabilité dans les régions possédant déjà l'infrastructure adéquate. Ces études auraient notamment pour objectif de répondre aux questions en suspens concernant : l'âge auquel le dépistage devrait être fait, la stratégie qu'il conviendrait d'adopter, les seuils des tests biologiques, la périodicité de la surveillance biologique, la durée totale de cette surveillance, l'adhésion des populations cibles aux stratégies de dépistage envisagées et le coût total du dépistage.

**En conclusion, la systématisation du dépistage génétique familial de l'hémochromatose HFE1 au niveau national et la mise en œuvre d'un dépistage pilote au niveau régional en population générale sont préconisées en 2004. Au-delà d'une amélioration du diagnostic individuel de l'hémochromatose HFE1 et d'un développement de l'information du corps médical, les modalités de ces dépistages devront être organisées et standardisées.**

#### **PERSPECTIVES**

Sur la base des données actuelles il convient :

- 1) de favoriser le diagnostic individuel et proposer aux praticiens français (généralistes et spécialistes) un algorithme décisionnel de prise en charge des patients surchargés en fer sur la base de critères cliniques, biologiques, et génétiques. Cet algorithme doit aussi préciser la fréquence de surveillance biologique des patients, une standardisation du traitement, les examens nécessaires pour rechercher les complications ;
- 2) de poursuivre la recherche clinique et fondamentale pour améliorer la connaissance de la maladie, en menant notamment une étude sur la pénétrance de la mutation en France ;
- 3) d'évaluer les pratiques médicales actuelles en ce qui concerne la prescription des tests génétiques ;
- 4) d'évaluer les modes de prise en charge des patients atteints d'hémochromatose HFE1 et la qualité de vie des patients par des enquêtes auprès des praticiens hospitaliers et/ou libéraux. Les attentes des patients et de leurs familles vis-à-vis du dépistage, mais aussi les conséquences potentielles de l'identification de sujets à risque à l'intérieur des familles devraient également être explorées ;
- 5) de définir les modalités du dépistage, en particulier de fixer l'âge à partir duquel les tests de dépistage peuvent être pratiqués, l'âge à partir duquel ils n'ont plus lieu d'être et la fréquence de répétition de ces tests.

## MÉTHODE DE TRAVAIL

### I. INTRODUCTION

La méthode de travail de l'Anaes se fonde sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec un groupe de travail. Dans un premier temps, les principales sociétés savantes concernées par le sujet ont été consultées afin qu'elles proposent des experts susceptibles de participer au groupe de travail. Les membres de ce groupe ont été sélectionnés de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences, ayant un mode d'exercice public ou privé. Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté au cours d'une réunion par les membres du groupe de travail.

### II. GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail comportait 24 membres : 7 généticiens, 6 hépatologues, 3 épidémiologistes, 2 pédiatres généticiens, 2 médecins conseils, 1 hématologue, 1 hémobiologiste, 2 économistes de la santé (*tableau 1*).

**Tableau 1.** Liste des membres du groupe de travail.

| Identité                                 | Spécialité   | LIEU D'EXERCICE    |
|--|--|--------------------|
| D <sup>f</sup> Patricia AGUILAR-MARTINEZ | Médecin hématologue-généticien                       | MONTPELLIER        |
| P <sup>f</sup> Ségolène AYMÉ             | Médecin épidémiologiste et généticien                | PARIS              |
| D <sup>f</sup> Jean-Claude BARBARE       | Médecin hépato-gastro-entérologue                    | COMPIÈGNE          |
| D <sup>f</sup> Ingeborg BLANCQUAERT *    | Médecin pédiatre, épidémiologiste et biostatisticien | MONTREAL           |
| D <sup>f</sup> Danièle BOUNIOL           | Médecin conseil                                      | PARIS              |
| P <sup>f</sup> Pierre BRISSOT            | Médecin hépatologue                                  | RENNES             |
| P <sup>f</sup> Catherine BUFFET          | Médecin hépatologue                                  | LE KREMLIN-BICÊTRE |
| D <sup>f</sup> Françoise COURTOIS        | Médecin hémobiologiste                               | PARIS              |
| P <sup>f</sup> Yves DEUGNIER             | Médecin hépatologue                                  | RENNES             |
| P <sup>f</sup> Jean-Pierre FARRIAUX      | Médecin généticien en pédiatrie                      | LILLE              |
| P <sup>f</sup> Claude FÉREC              | Médecin généticien                                   | BREST              |
| P <sup>f</sup> Frédéric GALACTÉROS       | Médecin généticien                                   | CRÉTEIL            |
| P <sup>f</sup> Michel GOOSSENS           | Médecin généticien                                   | CRÉTEIL            |
| P <sup>f</sup> Bernard GRANDCHAMP*       | Médecin généticien                                   | PARIS              |
| D <sup>f</sup> Claire JULIAN-REYNIER     | Médecin épidémiologiste                              | MARSEILLE          |
| P <sup>f</sup> Didier LACOMBE            | Médecin généticien en pédiatrie                      | BORDEAUX           |
| D <sup>f</sup> Didier LAPORTE*           | Médecin conseil                                      | PARIS              |
| D <sup>f</sup> Serge PISSARD             | Médecin généticien                                   | CRÉTEIL            |
| P <sup>f</sup> Jacques ROCHETTE          | Médecin généticien                                   | AMIENS             |
| D <sup>f</sup> Olivier ROSMORDUC         | Médecin hépatologue                                  | PARIS              |
| M <sup>me</sup> Valérie SEROR            | Économiste de la santé                               | LE KREMLIN-BICÊTRE |
| M <sup>me</sup> Christine SEVILLA*       | Économiste (mathématique et économétrie)             | MONTREAL           |
| D <sup>f</sup> Jacqueline YAOUANQ        | Médecin généticien                                   | RENNES             |
| P <sup>f</sup> Fabien ZOULIM*            | Médecin hépato-gastro-entérologue                    | LYON               |

(\*) Les membres du groupe de travail n'ayant pu participer à la réunion ont été sollicités par courrier pour donner un avis sur le document.

### III. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

#### III.1. Sources d'information

— *Bases de données bibliographiques*

Les bases de données informatisées suivantes ont été consultées : Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis), Embase (Elsevier, Pays-Bas), Healthstar (*National Library of Medicine and American Hospital Association*, États-Unis), Pascal (CNRS-INIST, France), PsycInfo (*American Psychological Association*, États-Unis).

— *Autres sources*

Des recherches complémentaires ont été réalisées sur les bases suivantes : *Cochrane Library* (Grande-Bretagne), *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis), *HTA Database* (INAHTA : *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Banque de données en santé publique (France) ; les sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont été consultées ; les bibliographies finales des articles concernant le sujet traité ont également été exploitées.

#### III.2. Stratégie de recherche

La recherche documentaire a permis de compléter les données du rapport de 1999. L'interrogation des bases Medline, Embase et Pascal a été menée jusqu'en janvier 2004 ; elle a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet. La stratégie de recherche précise les termes utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline par exemple), 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 ». Une présentation synthétique sous forme de tableau (*tableau 2*) reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de : nombre total de références obtenues ; nombre d'articles analysés et nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

**Tableau 2.** Stratégie de recherche documentaire.

| Thèmes  | Termes utilisés   | Période   |
|---|---|-----------|
| <i>(lorsque le champ de recherche n'est pas précisé après un mot, il s'agit du champ descripteur)</i> |   |           |
| <b>Épidémiologie</b>  |   | 1999-2003 |
| Étape 1   | <i>Hemochromatosis</i> /titre, résumé OU <i>Haemochromatosis</i> /titre, résumé OU <i>Hemochromatosis</i>   |           |
| ET  |   |           |
| Étape 2   | <i>Epidemiology</i> OU <i>Incidence</i> OU <i>Prevalence</i>  |           |
| <b>Dépistage</b>  |   | 1999-2003 |
| Étape 1 ET  |   |           |
| Étape 3   | <i>Screening</i> OU <i>Mass Screening</i> OU <i>Screening test</i> OU <i>Genetic screening</i>  |           |
| <b>Dépistage néonatal</b>   |   | 1999-2003 |
| Étape 1 ET  |   |           |
| Étape 4   | <i>neonatal screening</i> /titre, résumé, descripteur OU <i>early screening</i> /titre, résumé OU [ <i>screening</i> /titre, résumé, descripteur ET ( <i>baby</i> OU <i>babies</i> OU <i>child</i> OU <i>children</i> OU <i>newborn*</i> ) /titre ] |           |

**Tableau 2 (suite).** Stratégie de recherche documentaire.

| Thèmes   | Termes utilisés<br><i>(lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur)</i>   | Période   |
|--|---|-----------|
| <b>Évaluation du coefficient de saturation de la transferrine : problèmes techniques</b>     |   | 1999-2003 |
| Étape 1 ET   |   |           |
| Étape 5  | [ ( <i>Transferrin/Analysis</i> OU « <i>transferrin saturation</i> » /titre, résumé ) ET ( <i>reliable</i> OU <i>reliability</i> OU <i>sensitivity</i> OU <i>accuracy</i> OU <i>accurate</i> OU <i>sensitive</i> OU « <i>diagnostic value</i> » /titre, résumé ) ] OU [ ( <i>Transferrin/Analysis</i> OU « <i>transferrin saturation</i> » /titre, résumé ) ET <i>Diabetes mellitus</i> ]   |           |
| <b>Performances des tests de biologie moléculaire pour la recherche de la mutation C282Y</b> |   | 1999-2003 |
| Étape 6  | [ ( <i>hemochromatosis</i> /titre, résumé OU <i>haemochromatosis</i> /titre, résumé OU <i>hemochromatosis</i> ) ET <i>mutation</i> ] OU C282Y /titre, résumé<br>ET [ <i>genetic techniques</i> OU <i>molecular biology</i> OU <i>molecular genetics</i> OU <i>genetic procedures</i> OU <i>clinical biology</i> OU <i>biochemical analysis</i> ]  |           |
| ET   |   |           |
| Étape 7  | <i>sensitivity 'and' specificity</i> OU <i>false negative reaction*</i> OU <i>false positive reaction*</i> OU <i>reproducibility of result*</i> OU <i>reproducibility</i> OU <i>reliability</i> OU <i>predictive value of test*</i> OU <i>diagnostic accuracy</i> OU <i>quality control</i> OU <i>reference standard*</i> OU <i>diagnostic value</i> OU <i>diagnostic error*</i> OU <i>observer variation</i>   |           |
| <b>Traitements</b>   |   | 1999-2003 |
| Étape 1 ET   |   |           |
| Étape 8  | <i>Treatment</i> /titre, résumé OU <i>Therapy</i> OU <i>therapeutic process</i> OU <i>therapeutic schedule</i> OU <i>therapeutic framework</i> OU <i>Phlebotomy</i> OU <i>Chelation therapy</i> OU <i>iron chelating agents</i> OU <i>iron chelation</i> OU <i>chelating agent</i> OU <i>chelation</i>  |           |
| <b>Impact sur la famille du probant</b>  |   | 1999-2003 |
| Étape 1  |   |           |
| ET Étape 9   | ( <i>Child</i> OU <i>children</i> OU <i>parent*</i> OU <i>sibling*</i> OU <i>sister*</i> OU <i>brother*</i> OU <i>family</i> OU <i>families</i> OU <i>relative*</i> ) /titre, résumé OU <i>family</i> OU <i>sibling*</i> OU <i>family environment</i>   |           |
| <b>Aspects psychologiques</b>  |   | 1993-2003 |
| Étape 1 ET   |   |           |
| Étape 10   | <i>Psycholog*</i> , titre, résumé OU ( <i>Psychology</i> OU <i>psychology, medical</i> OU <i>psychology, social</i> OU <i>psychology, applied</i> OU <i>mental health</i> OU <i>mental disorders</i> OU <i>applied psychology</i> OU <i>medical psychology</i> OU <i>social psychology</i> OU <i>psychological counseling</i> OU <i>counseling psychologist</i> OU <i>psychological effect</i> )  |           |
| <b>Aspects économiques<sup>‡</sup> (dont coût de la maladie)</b>                             |   | 1993-2003 |
| Étape 1 ET   |   |           |
| Étape 11   | ( <i>Cost illness*</i> OU <i>Burden disease*</i> ) /titre, résumé OU ( <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost sharing</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost allocation</i> OU <i>cost planning</i> OU <i>costs and cost analysis</i> OU <i>financing cost</i> OU <i>Health care cost*</i> OU <i>Health expenditures</i> OU <i>health care financing</i> OU <i>health economics</i> OU <i>health care sector</i> OU <i>Budget*</i> OU <i>financial support</i> OU <i>financing, government</i> OU <i>insurance, health</i> OU <i>health insurance</i> OU <i>social security</i> OU <i>social insurance</i> OU <i>economic aspect</i> OU <i>economic analysis</i> OU <i>economic calculation</i> OU <i>economic data</i> OU <i>economic study</i> OU <i>economic impact</i> OU <i>economic information</i> ) |           |
| <b>Publications d'équipes françaises</b>   |   | 1997-2003 |
| Étape 1 ET   |   |           |
| Étape 12   | ( <i>Aguilar-Martinez</i> OU <i>Brissot</i> OU <i>Cadet</i> OU <i>Deugnier</i> OU <i>Mura</i> OU <i>Rochette</i> ) / auteur   |           |

<sup>‡</sup> La littérature économique identifiée par la recherche documentaire sur le sujet étant peu abondante, les références médico-économiques ont également été recherchées dans les listings concernant le dépistage.



**Tableau 2 (suite).** Stratégie de recherche documentaire.

| Thèmes  | Termes utilisés  | Période   |
|---|--|-----------|
| <b>Publications des équipes du consortium européen sur l'hémochromatose</b> |  | 2000-2003 |
| Étape 1 ET  |  |           |
| Étape 13  | « <i>European Consortium</i> » OU ( <i>Robson K.</i> OU <i>Merryweather-clarke A.</i> OU <i>Pointon J.</i> OU <i>Shearman J.</i> OU <i>Roberts D.</i> OU <i>Rochette</i> OU <i>Capron D.</i> OU <i>Fardellonnnne P.</i> OU <i>Ganry O.</i> OU <i>Dupas J.</i> OU <i>Guillaume D.</i> OU <i>Seguin J.</i> OU <i>Baltora S.</i> OU <i>Dupradeau F.</i> OU <i>Marty D.</i> OU <i>Mesnard F.</i> OU <i>Sonnet P.</i> OU <i>Roth M.</i> OU <i>Coppin H.</i> OU <i>Borot N.</i> OU <i>Vinel J.</i> OU <i>Ohayon E.</i> OU <i>Fort M.</i> OU <i>Ribouchon M.</i> OU <i>Clanet M.</i> OU <i>Brassat D.</i> OU <i>Dupic F.</i> OU <i>Bensaid M.</i> OU <i>Fruchon S.</i> OU <i>Ouguir M.</i> OU <i>Demangel C.</i> OU <i>Ribouchon M.</i> OU <i>Camaschella C.</i> OU <i>Roetto A.</i> OU <i>Zecchina G.</i> OU <i>de Gobbi M.</i> OU <i>Bosio S.</i> OU <i>Gottardi E.</i> OU <i>Worwood M.</i> OU <i>Feeney G.</i> OU <i>Jackson H.</i> OU <i>Ravine D.</i> OU <i>Darke C.</i> OU <i>Bowen D.</i> OU <i>Burnett A.</i> OU <i>Carter K.</i> OU <i>Cavill I.</i> OU <i>Darley R.</i> OU <i>Giddings J.</i> OU <i>Hoy T.</i> OU <i>Kell J.</i> OU <i>Kingston J.</i> OU <i>May A.</i> OU <i>Mills K.</i> OU <i>Poynton C.</i> OU <i>Sweeney M.</i> OU <i>Tonks A.</i> OU <i>Truran L.</i> OU <i>Whittaker J.</i> OU <i>Wilson K.</i> OU <i>Rosenberg W.</i> OU <i>Day I.</i> OU <i>Howell M.</i> OU <i>Roderick P.</i> OU <i>Patch C.</i> OU <i>Iredale J.</i> OU <i>Collins J.</i> OU <i>Walker A.</i> OU <i>Dooley J.</i> OU <i>Wallace D.</i> OU <i>Webster G.</i> OU <i>Marshall J.</i> OU <i>Morgan M.</i> OU <i>Dusheiko G.</i> OU <i>David V.</i> OU <i>le Gall J.</i> OU <i>Jouanolle A.</i> OU <i>Thinii A.</i> OU <i>Thenie A.</i> OU <i>Moirand R.</i> OU <i>Gasparini P.</i> OU <i>Totaro A.</i> OU <i>Carella M.</i> OU <i>Cazzola M.</i> OU <i>Cicilano M.</i> OU <i>Zelante L.</i> OU <i>Cox T.</i> OU <i>Kelly A.</i> OU <i>Griffiths W.</i> OU <i>Halsall D.</i> OU <i>Lee G.</i> OU <i>Kenwrick S.</i> OU <i>Deegan P.</i> OU <i>Lachman R.</i> OU <i>Crowe J.</i> OU <i>Ryan E.</i> OU <i>Barrett S.</i> OU <i>Coughlan B.</i> OU <i>Flanagan A.</i> OU <i>Oberkanins C.</i> OU <i>Kury F.</i> ) / auteur |           |
|   | <b>Nombre total de références obtenues</b>   | 750       |
|   | <b>Nombre total d'articles analysés</b>  | 400       |
|   | <b>Nombre d'articles cités</b>   | 171       |

#### IV. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

La recherche documentaire a identifié environ 750 publications. Conformément à la méthode d'analyse de la littérature élaborée par l'Anaes (1), la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents obtenus ont été évalués à l'aide de « grilles de lecture rapide ». Sur cette base, environ 400 références ont été sélectionnées et analysées plus en détail. Elles concernaient des études sur la génétique (identification de nouvelles mutations, tests génétiques), des analyses épidémiologiques, des publications sur l'histoire naturelle de la maladie, des revues de synthèse, ainsi que des études sur l'évaluation économique des stratégies de dépistage (*tableau 3*). Une conférence de consensus internationale (2), des recommandations anglaises (3) et américaines (4) ont notamment été publiées après 1999.

**Tableau 3.** Types des publications identifiées par la recherche documentaire (\*).

| Thèmes   | Pourcentage |
|--|-------------|
| - Revues de synthèse                             | 17,9        |
| - Épidémiologie et pénétrance                    | 12,7        |
| - Mutations et polymorphismes                    | 10,7        |
| - Histoire de la maladie                         | 7,9         |
| - Dépistage généralisé, stratégies diagnostiques | 6,3         |
| - Législation/conseil génétique                  | 6,0         |
| - Physiopathologie                               | 5,9         |
| - Divers   | 5,9         |

**Tableau 3 (suite).** Types des publications identifiées par la recherche documentaire <sup>(\*)</sup>.

| Thèmes                                    | Pourcentage |
|---|-------------|
| - Dépistage familial                      | 5,6         |
| - Tests génétiques                        | 5,1         |
| - Tests biologiques                       | 3,6         |
| - Économie, modélisations, qualité de vie | 2,8         |
| - Diabète et hémochromatose HFE1          | 2,8         |
| - IRM, PBH                                | 2,4         |
| - Recommandations                         | 1,6         |
| - Traitement                              | 1,6         |
| - Thèses                                  | 1,2         |

<sup>(\*)</sup> Sources : bases de données Medline, Healthstar, Embase, Pascal.

## V. STRATÉGIE D'ÉVALUATION DU DÉPISTAGE UTILISÉE DANS LE RAPPORT

L'évaluation de l'opportunité du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en France a été réalisée sur la base des critères méthodologiques définis par l'OMS pour la mise en place d'un programme de dépistage (5). Ces critères ont été déclinés sous forme d'interrogations pour lesquelles une réponse éclairée et argumentée sur la base de l'analyse de la littérature a été proposée.

- L'histoire naturelle de l'hémochromatose HFE1 est-elle bien comprise ? Existe-t-il un stade latent identifiable ?
- Quelle est l'importance du problème de santé publique en France : données épidémiologiques, morbi-mortalité, coût de la maladie ?
- Quelle est l'efficacité de la prise en charge précoce des patients atteints d'hémochromatose HFE1 ? Quelles sont les modalités de traitement ?
- Des tests diagnostiques performants utilisables dans un programme de dépistage existent-ils ? Ces tests sont-ils bien acceptés par la population à tester ?
- Quels sont les bénéfices cliniques et économiques attendus du dépistage de l'hémochromatose HFE1 : nombre de sujets dépistés, complications évitées ? Quel type de dépistage est envisageable : dépistage familial, dépistage en population générale ?
- Les conditions optimales sont-elles réunies pour mettre en place un dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en France ? Si oui, une standardisation du dépistage peut-elle être mise en œuvre ? Quel cahier des charges devra être établi ?

## ARGUMENTAIRE

### I. CONTEXTE DU TRAVAIL

Classiquement, sous le terme d'hémochromatose étaient regroupées les surcharges en fer dites primitives héréditaires, mais aussi les surcharges en fer secondaires ou acquises non héréditaires. Dans les séries historiquement décrites où les malades étaient sélectionnés sur la base d'un phénotype de surcharge en fer massive sans autre étiologie identifiable, la transmission majoritairement observée était sur un mode autosomique récessif. Les données scientifiques acquises au cours de ces 10 dernières années ont permis d'affiner la définition de l'hémochromatose liée au gène HFE1 (mutations liées à ce gène, modalités d'expression et de diagnostic de la maladie). Ce document est une actualisation des rapports publiés en 1999 par l'Anaes (*Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France* (6)) et en 1995 par l'Andem (*Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique* (7)) sur le thème de l'évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Ces rapports faisaient suite à une demande de la Direction générale de la santé (en 1999) et du Réseau national de santé publique (en 1995), et le contexte politique incluait une forte demande de la part de l'association de malades « Hémochromatose France » (tableau 4).

**Tableau 4.** Contexte des rapports Anaes concernant l'hémochromatose HFE1

|                                     | Question posée                        | Demandeurs   | Analyse de la littérature | Données scientifiques                        | Rapports d'agences ou de sociétés savantes  |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------|--|---|
| <b>Rapport Andem 1995</b><br>(7)    | Intérêt du dépistage                  | RNSP (+ AHF) | 1975-95                   | -  | - Aucun   |
| <b>Rapport Anaes 1999</b><br>(6)    | Intérêt de l'hémochromatose           | DGS (+ AHF)  | 1995-99                   | - Identification des mutations C282Y et H63D | - Hollandais (HCN)  |
| <b>Rapport d'actualisation 2004</b> | Intérêt de l'hémochromatose en France | DGS (+ AHF)  | 1999-2004                 | - Identification de nouvelles mutations      | - Conférence de consensus internationale<br>- Anglais (BCSH)<br>- Américain (CDC) |

RNSP = Réseau national de santé publique ; AHF = association Hémochromatose France ; HCN = *Health Council of Netherlands* ; DGS = Direction générale de la santé ; BCSH = *British Committee for Standards in Haematology (British Society for Haematology)* ; CDC = *Center for Disease Control and Prevention*.

### II. RAPPEL SUR LES CONCLUSIONS DES RAPPORTS 1995 ET 1999

#### II.1. Rapport Andem 1995

Lors du rapport Andem 1995 (7), le diagnostic de l'hémochromatose était principalement phénotypique. Il reposait sur l'association de signes cliniques faisant suspecter une surcharge en fer et la confirmation de cette surcharge en fer par des tests biologiques (coefficient de saturation de la transferrine et ferritinémie), après avoir éliminé toutes les

autres causes de surcharge en fer. Le test de confirmation (qui quantifiait la surcharge en fer) et d'évaluation du pronostic lié à l'atteinte hépatique (qui recherchait une fibrose hépatique ou une cirrhose) était un examen invasif, la ponction biopsie hépatique (PBH). Le gène de l'hémochromatose HFE1 avait été localisé au niveau du bras court du chromosome 6 mais n'était pas encore cloné.

## II.2. Rapport Anaes 1999

L'analyse des données scientifiques disponibles en 1999 a mis en évidence un certain nombre de données manquantes (une synthèse des données connues et méconnues est présentée dans le *tableau 5*). De ce fait, le rapport Anaes 1999 (6) avait conclu à la non-indication d'un dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 au sein de la population générale. Les principales objections à ce dépistage étaient les suivantes :

- l'absence de définition claire des objectifs du dépistage systématique (recherche de l'hémochromatose HFE1 ou recherche d'une surcharge en fer) ainsi que de la population cible concernée par ce dépistage ;
- l'absence de test biologique spécifique de l'hémochromatose HFE1 et l'absence de test diagnostique de certitude en dehors de la ponction biopsie hépatique, examen invasif fréquemment refusé par les patients ;
- la non-standardisation des tests biologiques utilisés, l'absence de consensus sur la stratégie de dépistage à adopter et sur les seuils des tests biologiques choisis ;
- la nécessité de répéter dans le temps ces tests sanguins, et l'absence de consensus sur le rythme de dépistage à préconiser ;
- l'absence d'évaluation de l'intérêt réel du dépistage de la maladie à un stade infra-clinique et de l'impact d'un traitement à ce stade ultra-précoce sur le devenir du patient ;
- l'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité clinique du dépistage, associée à un faible niveau d'information du corps médical ;
- l'absence d'évaluation des tests génétiques et de leur place dans une stratégie de dépistage, ainsi que l'absence de jurisprudence et de définition d'un cadre éthique pour la mise en place de tests génétiques systématiques.

**Tableau 5.** État des connaissances concernant le diagnostic et le traitement de l'hémochromatose HFE1 au moment de la rédaction du rapport Anaes 1999 (6).

|   | <b>Données connues</b>  | <b>Données méconnues</b>  |
|---|---|---|
| <b>Âge de début de la maladie</b>       | - Les premiers symptômes apparaissent entre 45 et 60 ans.   | - Le rôle des facteurs environnementaux et du mode de vie est suspecté dans la révélation plus ou moins tardive de la maladie.<br>- L'implication des différentes mutations dans l'âge de révélation de la maladie est méconnue |
| <b>Histoire naturelle de la maladie</b> | - Cliniquement et biologiquement asymptomatique pendant la moitié de la vie.<br>- Les symptômes sont variés et aspécifiques.<br>- Les complications comme le diabète, la cirrhose et la myocardiopathie sont de mauvais pronostic.  | - La proportion de sujets diagnostiqués avec retard est à évaluer.<br>- La vitesse d'évolution de la maladie et le taux de complications en fonction du profil génétique ne sont pas connus.                                    |
| <b>Gravité de la surcharge en fer</b>   | - Minimale si elle avoisine 1,5 g.<br>- Modérée si elle est comprise entre 2 et 5 g (ferritinémie $\geq 500$ $\mu\text{g/l}$ ).<br>- Sévère lorsqu'elle dépasse 5 g (ferritinémie $\geq 750$ $\mu\text{g/l}$ ).   | - La corrélation entre le niveau de surcharge en fer et la fréquence des complications est à évaluer. Aucune étude n'a estimé le nombre de malades diagnostiqués en fonction des stades d'évolution de la maladie.              |
| <b>Type de traitement</b>               | - Soustraction veineuse itérative.  | - La tolérance à long terme du traitement est à évaluer, en particulier en ce qui concerne l'état du réseau veineux.  |
| <b>Efficacité du traitement</b>         | - Permet une espérance de vie comparable à celle de la population non malade.<br>- Efficace sur l'asthénie, les troubles du rythme cardiaque, l'hépatomégalie, la mélanodermie, les troubles du métabolisme des glucides.<br>- Inefficace sur les arthropathies, la cirrhose, le diabète devenu insulino-dépendant. | - Le traitement prévient-il efficacement le risque de cancer hépatique ?  |
| <b>Tests biologiques</b>                | - Les tests biologiques évaluant la surcharge martiale ne permettent ni de diagnostiquer l'étiologie de cette surcharge, ni d'évaluer son retentissement clinique. Le coefficient de saturation de la transferrine est un test d'orientation, la ferritinémie confirme et quantifie la surcharge en fer.            | - Les valeurs seuils minimales qui permettent de différencier un sujet malade d'un non malade n'ont pas encore été clairement établies.   |
| <b>Tests génétiques</b>                 | - L'homozygotie C282Y fait suspecter une prédisposition à l'hémochromatose HFE1, qu'il reste à confirmer biologiquement.<br>- Les tests génétiques n'évaluent pas l'intensité de l'atteinte hépatique.  | - La pénétrance dans la population générale de l'homozygotie C282Y reste à évaluer.<br>- Les formes C282Y hétérozygotes, hétérozygotes composites, homozygotes H63D et les autres profils génétiques sont peu étudiés.          |
| <b>Prévalence de la maladie</b>         | - 1,4 à 4,6/1 000 (population mondiale), la maladie étant définie sur la base d'un diagnostic phénotypique.   | - La prévalence réelle de la maladie est méconnue, du fait de la pénétrance variable des différents génotypes.  |

**Tableau 5 (suite).** État des connaissances concernant le diagnostic et le traitement de l'hémochromatose HFE1 au moment de la rédaction du rapport Anaes 1999 (6).

|                                      | Données connues  | Données méconnues   |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Génétique de l'hémochromatose</b> | Différentes mutations ont été identifiées :<br>- au niveau du gène HFE1 : C282Y, H63D mais aussi d'autres mutations ;<br>- au niveau du gène HFE2 : hémochromatose juvénile (mutation non encore identifiée) ;<br>- au niveau du gène HFE31 : 1 mutation ;<br>- au niveau du gène HFE4 : 1 mutation. | - La proportion des surcharges en fer héréditaires non homozygotes C282Y est méconnue.<br>- Le rôle des autres mutations dans la genèse de la surcharge en fer est à évaluer. |
| <b>Fréquence des mutations</b>       | - 0,5-0,7 % de la population présumée saine <sup>¥</sup> est homozygote C282Y.<br>- 70-90 % des malades (i.e. présentant une surcharge en fer avérée) sont homozygotes C282Y.<br>- 4,9-10 % des malades ne sont porteurs d'aucune mutation.  | - La proportion des surcharges en fer héréditaires non homozygotes C282Y est méconnue.  |

(¥) = population européenne ou d'origine européenne

### III. CONFÉRENCE DE CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS

Depuis le rapport Anaes 1999 (6) une conférence de consensus internationale et des recommandations anglaises et américaines sur la prise en charge, diagnostique et thérapeutique, ainsi que sur le dépistage de l'hémochromatose HFE1 ont été publiées. Leurs conclusions concordent, aucune recommandation de dépistage systématique en population générale n'ayant été préconisée, excepté pour les sujets pour lesquels la symptomatologie pourrait faire suspecter une hémochromatose HFE1 ce qui revient à une démarche diagnostique.

#### III.1. Conférence de consensus internationale

En 1999, une conférence de consensus internationale portant sur l'hémochromatose (2) s'est tenue à Sorrento en Italie, à l'initiative de *l'European Association for the Study of the Liver* dans le cadre de la *World Iron Conference BioIron*. Les thèmes abordés ont été les suivants : la définition de l'hémochromatose HFE1 et la classification des maladies de surcharge en fer, la prévalence de l'hémochromatose, la génétique, la morbidité et la mortalité liées à l'hémochromatose, le traitement, les méthodes de diagnostic précoce, l'impact économique des stratégies de dépistage. Il n'y avait pas d'accord entre les pays participants sur la stratégie à suivre pour le diagnostic de l'hémochromatose HFE1. Deux stratégies ont été discutées : 1) mesure du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) suivie de la recherche de la mutation C282Y ; 2) tests génétiques suivis de dosages biochimiques (ferritinémie  $\pm$  CS-Tf). Les évaluations économiques du dépistage, menées du point de vue de la société, ont montré que l'une ou l'autre des stratégies précédentes étaient coût/efficaces. En l'état des connaissances les membres de la conférence de consensus ne recommandaient pas un dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 (un résumé des recommandations est présenté dans le *tableau 6*).

**Tableau 6.** Recommandations de la conférence de consensus de Sorrento, 1999 (2).

| Sujet                            | Recommandation   |
|----------------------------------|--|
| Prévalence de la maladie         | - Nécessite d'être évaluée par des études en population générale.  |
| Pénétrance de la mutation C282Y  | - Nécessite d'être évaluée en particulier pour les formes homozygotes et hétérozygotes composites.   |
| Amélioration du diagnostic       | - Une meilleure information du corps médical permettrait aux praticiens d'être plus attentifs vis-à-vis des signes cliniques pouvant faire suspecter une hémochromatose HFE1 et de diagnostiquer plus précocement cette maladie.   |
| Ponction biopsie hépatique       | - Elle doit être maintenue à titre d'examen de confirmation chez les patients présentant les signes cliniques et biologiques de la maladie et n'étant pas porteurs de la mutation C282Y.   |
| Traitement                       | - Les soustractions veineuses doivent être répétées tout au long de la vie, de façon à maintenir la ferritinémie en deçà de 20 à 50 µg/l et le CS-Tf < 30 %.<br>- Malgré l'absence d'étude spécifique, les membres de la conférence de consensus considèrent que le traitement peut être débuté à partir de 18 ans, dès que la surcharge en fer a été confirmée  |
| Tests biologiques                | - Les valeurs seuils des tests biologiques utilisées pour considérer qu'un sujet présente une surcharge en fer nécessitent d'être réévaluées dans la population générale dès lors que ces valeurs seuils ont été établies dans des populations spécifiques (donneurs de sang, malades).  |
| Dépistage en population générale | - Des études comparant différentes stratégies de dépistage sont nécessaires avant d'étendre le dépistage à la population générale.<br>- La population cible idéale devrait inclure tous les sujets d'origine européenne âgés de plus de 30 ans.<br>- En l'absence d'accord et étant donné l'état des connaissances, les membres de la conférence de consensus considèrent que les tests génétiques ne sont pas adéquats pour un dépistage de première intention de l'hémochromatose. |
| Dépistage familial               | - Un dépistage ciblé dans les familles de malades doit être encouragé.   |

### III.2. Recommandations anglaises

Le *British Committee for Standards in Haematology* (comité de la *British Society for Haematology*) a émis en 2000 des recommandations sur la prise en charge de l'hémochromatose basées sur une analyse de la littérature (3). Ces recommandations sont présentées dans le *tableau 27 en annexe 1*. Aucune recommandation de dépistage systématique en population générale n'a été faite excepté pour les sujets pour lesquels la symptomatologie pourrait faire suspecter une hémochromatose HFE1.

### III.3. Recommandations américaines

Aux États-Unis, le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) a recommandé de ne pas dépister (en première intention) par un test génétique l'hémochromatose HFE1 étant donné le manque de données sur l'histoire naturelle de la maladie et la pénétrance de la mutation. Il recommandait de ne réaliser un test génétique que chez les sujets pour lesquels une surcharge en fer était suspectée, afin de confirmer le diagnostic d'hémochromatose HFE1.

Enfin, le CDC ne recommandait pas le dépistage systématique de l'hémochromatose en population générale. Il recommandait le dépistage familial chez les apparentés d'un malade,

ainsi que chez les sujets présentant une symptomatologie faisant suspecter une hémochromatose HFE1, en particulier, tout sujet pour lequel un diabète venait d'être diagnostiqué (4,8).

#### **III.4. Recommandations françaises**

- Aucune recommandation d'agence française n'a été identifiée par la recherche documentaire sur la stratégie diagnostique, le dépistage et la prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose HFE1. Cependant, l'Anaes a inscrit dans son programme de travail 2003-2004 l'élaboration d'une recommandation de pratique clinique sur « la stratégie de prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose HFE1 ».
- Les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie ont publié conjointement en 2001 des recommandations sur un « algorithme de prescription pour le diagnostic d'une surcharge en fer » (9).

#### **IV. OBJECTIFS DU RAPPORT D'ACTUALISATION**

Ce rapport a pour objet de faire une analyse des données de la littérature publiées depuis le rapport Anaes 1999 (6) et d'évaluer si, en 2004, l'évolution des connaissances scientifiques et médicales sur l'hémochromatose HFE1 (physiopathologie, histoire naturelle, épidémiologie, méthodes de diagnostic) permet de proposer la mise en œuvre d'un dépistage systématique de l'hémochromatose en France.



---

## PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE

---

*Les questions discutées au regard de la littérature et des données scientifiques récentes sont les suivantes : l'histoire naturelle de l'hémochromatose HFE1 est-elle bien comprise ? Existe-t-il un stade latent identifiable ?*

### I. DÉFINITION DE LA MALADIE

Les maladies de surcharge en fer, dont les principales étiologies sont rappelées en *annexe 2* dans le *tableau 28*, ont des causes multiples. Elles peuvent être primitives, liées à une anomalie génétique, ou secondaires. Les surcharges chroniques en fer d'origine génétique sont d'importance variable. Les données scientifiques acquises au cours de ces 10 dernières années suggèrent que les surcharges en fer liées à une anomalie génétique se caractérisent par une hétérogénéité génétique et allélique.

#### I.1. Génétique de l'hémochromatose

Les études familiales avaient permis de comprendre que la maladie se transmettait sur un mode récessif, et de mettre en évidence une étroite association avec certains antigènes du système HLA (en particulier association avec l'antigène HLA-A3, le B7 ou le B14) (7). En 1996, un gène candidat localisé sur le chromosome 6, le gène HFE1, a été identifié (6,10). Ce gène HFE1 code pour la protéine HFE («H » pour high, et «Fe » pour fer), protéine transmembranaire qui interagit avec le récepteur de la transferrine et entre en liaison avec la bêta-2-microglobuline. En Europe de l'Ouest 52,4 à 100 % des sujets atteints d'hémochromatose (cliniquement et biologiquement exprimée) sont homozygotes pour la mutation C282Y du gène HFE1 (6,11,12).

#### I.2. Hétérogénéité génique

Une hétérogénéité génique (ou hétérogénéité de locus) est observée dans l'hémochromatose, plusieurs gènes pouvant être impliqués séparément, avec un seul gène par famille. Ainsi, d'autres gènes que le gène HFE1 sont responsables d'hémochromatoses (un descriptif des mutations identifiées au niveau des gènes HFE est présenté en *annexe 3* dans le *tableau 29*).

- Les gènes HFE2 sont responsables de surcharges en fer précoces (débutant avant 30 ans) de transmission autosomique récessive. Le gène HFE2A, qui code pour l'hémochromatose juvénile, a été décrit récemment (13). Le gène HFE2B est responsable d'anomalies au niveau du gène codant pour l'hepcidine (14).
- Le gène HFE3, ou TFR2, est un gène présentant une homologie de structure avec le gène codant pour le récepteur 2 de la transferrine. L'étude de sujets originaires de Sicile ayant une hémochromatose non liée au gène HFE1 a permis de mettre en évidence une mutation au niveau du gène TFR2, la mutation Y250X (15-17).
- Le gène HFE4, gène codant pour la ferroportine 1 pour lequel plusieurs mutations ont été décrites, de transmission autosomique dominante, est responsable d'une forme particulière de surcharge en fer qui s'exprimerait plus tardivement que l'hémochromatose HFE1 (18-20).

### I.3. Hétérogénéité allélique

Au niveau du gène HFE1, une hétérogénéité allélique est observée, un grand nombre de mutations d'un même gène peuvent être responsables de la maladie. Les deux premières mutations identifiées étaient la mutation C282Y, à l'origine d'une altération de la liaison de la protéine HFE à la bêta-2-microglobuline, et la mutation H63D dont le rôle dans la genèse de la surcharge en fer est mal connu. Depuis 1999 de nouvelles mutations ont été mises en évidence au niveau du gène HFE1 (*tableau 30 en annexe 3*). Le rôle de ces différentes mutations, dans la surcharge en fer, reste à définir.

### I.4. Polymorphismes

Différents polymorphismes au niveau d'exons (cf. *tableau 30 en annexe 3*) ou d'introns ont également été mis en évidence au niveau des sites d'épissage à l'origine de la délétion d'un exon ou pouvant être à l'origine d'erreurs de génotypage (21-25), mais sans influence sur le métabolisme du fer (26,27). Dans certaines conditions opératoires non conformes aux procédures de la PCR (*polymerase chain reaction*), la présence de ces polymorphismes empêcherait l'amplification des allèles normaux, et il en résulterait une surestimation du nombre de sujets homozygotes C282Y (28). Jeffrey et Adams (28) ont analysé la littérature consacrée aux faux positifs liés au polymorphisme 569A associé à la mutation C282Y et pouvant interférer avec les enzymes de restriction utilisées en PCR. Sur les 5 études publiées et analysées par ces auteurs, le nombre de faux positifs était compris entre 0 et 4,5 %.

## II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE

### II.1. Origine de la surcharge en fer

La surcharge en fer chronique observée dans l'hémochromatose HFE1 résulte d'une dysrégulation de l'absorption intestinale du fer (6). Un rappel sur le métabolisme du fer est présenté en *annexe 4*. Physiologiquement, le fer alimentaire étant absorbé au niveau duodénal, son absorption au niveau des cellules cryptiques intestinales varie à l'inverse du stock de fer de l'organisme. Le fer est transporté dans la circulation sanguine par la transferrine vers les différents organes, en particulier le foie et les cellules érythropoïétiques. Les protéines régulant l'absorption et le métabolisme entérocytaire normal du fer sont rappelées dans le *tableau 31 en annexe 4*. Les anomalies cellulaires et moléculaires qui sont à l'origine de la dysrégulation du fer ne sont pas clairement identifiées et les mécanismes impliqués dans le développement des complications sont eux aussi mal connus.

### II.2. Conséquences de la surcharge en fer sur l'organisme

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 (6,7).

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

- Les troubles du métabolisme du glucose et de l'insuline sont attribués à un dysfonctionnement des hépatocytes et des cellules bêta du pancréas. Ils se caractérisent par une intolérance aux glucides, puis un diabète sous l'effet conjugué d'un retard de sécrétion de l'insuline et d'une insulino-résistance. À terme, se constitue un diabète insulino-dépendant lié à la destruction des cellules bêta du pancréas.
- Au niveau cardiaque, l'accumulation intra-tissulaire de fer au niveau de l'épicaarde est responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique aux dépens du ventricule gauche. Une cardiomyopathie constrictive est parfois observée, à l'origine d'une décompensation cardio-vasculaire et du décès (29).
- La pathogénie des atteintes articulaires reste encore inexplicée. Une toxicité du fer sur les chondrocytes et la plaque cartilagineuse a été envisagée. Le fer pourrait favoriser directement la formation et la précipitation intra-articulaire de cristaux de pyrophosphate en inhibant la pyrophosphatase, et provoquer la dégénérescence des chondrocytes.

### III. EXPRESSION CLINIQUE DE LA MALADIE

#### III.1. Phases évolutives de la maladie

L'hémochromatose HFE1 affecte les sujets des deux sexes, mais les femmes expriment plus tardivement la maladie (effet protecteur vis-à-vis de la surcharge en fer des menstruations et des grossesses). Elle évolue en plusieurs phases (2,6,7,9) : une phase de latence clinique où seuls les signes biologiques de surcharge en fer prédominent, une phase symptomatique plus tardive, et une phase durant laquelle les complications organiques liées à la surcharge en fer sont observées.

- *La phase de latence clinique* (absence de plainte symptomatique des patients) a une durée moyenne estimée à 20 ans. Biologiquement, elle est caractérisée par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine, le CS-Tf étant considéré comme anormal dès qu'il est >45 %, puis une augmentation de la ferritinémie. Chez l'adulte sain, la ferritinémie est comprise entre 30 et 300 µg/l chez l'homme, et 20 et 200 µg/l chez la femme, mais ces valeurs de référence ne sont données qu'à titre indicatif, compte tenu de la variabilité pouvant exister entre les réactifs utilisés par les laboratoires (6).
- *La phase clinique symptomatique* est caractérisée par des signes aspécifiques, très variés, les tableaux mono ou paucisymptomatiques étant fréquents (*tableau 7*) : asthénie, arthropathies (mains, poignets, chevilles), perturbation du bilan hépatique ou du métabolisme des glucides, hypogonadisme, troubles du rythme cardiaque.
- *La phase de complications* est caractérisée par l'un des signes suivants : mélanodermie, diabète, insuffisance cardiaque, myocardopathie, hépatomégalie liée à une fibrose hépatique, voire une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

**Tableau 7.** Symptomatology de l'hémochromatose HFE1.

| Symptomatology                    | Fréquence en pourcentage <sup>¥</sup>         |   |
|-----------------------------------|---|---|
|                                   | Conférence de consensus de Sorrento, 1999 (2) | Rapports Andem 1995 (7) et Anaes 1999 (6) |
| - Arthropathies                   | 30-40   | 45-100                                    |
| - Asthénie                        | 60  | 73  |
| - Cardiomyopathie                 | 15-35   | 20  |
| - Diabète insulino-dépendant      | 10-30   | 14-36 (DNID) / 53-55 (DID)                |
| - Cirrhose                        | 60  | 30-84                                     |
| - Hépatomégalie                   |   | 34-84                                     |
| - Perturbation du bilan hépatique | NP  | 39  |
| - Hypogonadisme                   | 10-40   | 17  |
| - Mélanodermie                    | NP  | 31-94                                     |
| - Splénomégalie                   | NP  | 40  |

(¥) = fréquence en pourcentage de la présence d'un symptôme chez des malades ; NP = données non précisées.

### III.2. Complications hépatiques

#### — Fréquence des complications hépatiques chez les homozygotes C282Y

Si la vitesse de constitution de la fibrose et de la cirrhose est méconnue au cours de l'hémochromatose héréditaire, leur développement serait directement lié au degré de surcharge en fer.

- Une étude récente (30) a évalué qu'une concentration hépatique en fer comprise entre 233 et 675  $\mu\text{mol/g}$  de parenchyme hépatique était associée au développement d'une cirrhose. Dans cette même étude, le pourcentage de sujets homozygotes C282Y présentant une surcharge en fer et ayant développé une cirrhose était de 1,7 % chez les malades sans signe biologique d'atteinte hépatique et de 5,9 % chez les sujets présentant des signes biologiques d'atteinte hépatique.
- Une étude rétrospective anglaise a évalué le risque de cirrhose chez les malades homozygotes C282Y à 2,7 % (31).
- Ces chiffres sont corroborés par une étude prospective norvégienne (32) réalisée entre 1995 et 1997 sur l'ensemble des habitants d'une région ( $n = 65\,238$ ). 269 sujets étaient considérés comme porteurs d'une hémochromatose HFE1 (sur la base de tests biologiques et génétiques), chez lesquels 153 PBH ont été effectuées.

#### — Carcinome hépatocellulaire

La fréquence des carcinomes hépatocellulaires chez les patients hémochromatosiques est difficile à évaluer du fait de l'absence d'études systématiques d'évolution à long terme. Les études publiées concernent des petites séries de cas ( $n < 50$  sujets) et sont biaisées car elles recherchent les patients homozygotes C282Y parmi les malades suivis pour un carcinome hépatocellulaire. Ces études rapportent que 3 à 20 % des sujets ayant un cancer hépatique sont homozygotes C282Y (31,33,34). Dans une étude rétrospective française réalisée par questionnaire, le carcinome hépatocellulaire survenait chez les patients les plus âgés mais aucun lien avec l'âge au moment du diagnostic de la maladie, la durée de traitement et l'importance de la surcharge en fer n'était retrouvé (35).

### III.3. Espérance de vie des malades

Il est admis que chez le sujet hémochromatosique, la mortalité est trois fois plus élevée que dans la population générale et que l'espérance de vie des malades traités (avant le développement d'une cirrhose) rejoint celle de la population générale (7).

- L'étude de Niederau *et al.* (36) rapportée dans le rapport Andem 1995 concernait une cohorte de 163 malades (identifiés sur la base de critères phénotypiques) suivie entre 1959 et 1983 (durée moyenne de suivi  $10,5 \pm 5,6$  ans). Le taux de décès par carcinome hépatocellulaire était estimé à 9,8 %.
- Ces données sont corroborées par une étude danoise (29) qui a suivi 178 malades (définis sur la base de critères phénotypiques) pendant 8,5 ans (médiane, extrêmes : 0,2-29,5). Le taux de survie à 10 ans des patients diagnostiqués entre 1980 et 1985 était estimé à 55 % chez les malades et 84 % dans la population générale. Les patients insuffisamment traités avaient un taux de survie inférieur à ceux qui étaient correctement traités. Le décès était consécutif à une cirrhose hépatique dans 32 % des cas, un carcinome hépatocellulaire dans 23 % et une décompensation cardiaque dans 12 % des cas.

Il est éthiquement impossible de réévaluer en 2004 l'espérance de vie de malades non traités. Cependant, une comparaison de l'espérance de vie moyenne des malades traités à celle de la population générale (en ajustant sur le sexe et l'âge) permettrait de réévaluer l'influence du traitement sur le devenir des patients. En effet, 2 études récentes réalisées chez des sujets âgés semblent suggérer que l'homozygotie C282Y n'exposerait pas les malades à une surmortalité.

- Le profil génétique d'une population de 600 hommes âgés de plus de 70 ans a été analysé dans l'étude de Willis *et al.* (37) et celui de 492 centenaires (80 hommes et 412 femmes) a fait l'objet de l'étude de Coppin *et al.* (38). Ils ont observé, dans leurs populations, une fréquence d'homozygotie C282Y comparable à celle observée dans les populations d'adultes jeunes (0,7 %) ou les populations contrôle (0,2 %). Ces résultats sont à interpréter avec réserve car les auteurs n'ont pas recherché une surcharge en fer chez les centenaires homozygotes C282Y (excepté pour un sujet de l'étude de Willis *et al.* qui présentait une hyperferritinémie).

### III.4. Classification des patients en fonction de l'expression phénotypique

L'expression clinique de l'hémochromatose HFE1 étant d'une grande variabilité, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une surcharge en fer associée à une homozygotie C282Y. Selon les propositions d'un groupe de travail multidisciplinaire français (39) la pathologie pourrait être classée en quatre stades pour lesquels la stratégie de prise en charge varie. Le groupe de travail réuni pour le présent rapport propose d'ajouter un cinquième stade qui correspondrait au stade des complications (*tableau 8*).

**Tableau 8.** Classification de l'hémochromatose HFE1 chez les sujets homozygotes C282Y, d'après Courtois et Danic, 2001 (39), Brissot *et al.*, 2004 (40) et le groupe de travail Anaes 2004.

| Stade de la maladie | Expression phénotypique   | Implications  |
|---------------------|---|---|
| - Stade 0           | - Expression clinique absente<br>- CS-Tf < 45 %<br>- Ferritinémie normale         | - Ne sont pas considérés comme malades<br>- Aucun traitement<br>- Surveillance biologique (1 fois par an)   |
| - Stade 1           | - Expression clinique absente<br>- CS-Tf > 45 %<br>- Ferritinémie normale         | - Trouble mineur du métabolisme du fer<br>- Aucun traitement<br>- Surveillance biologique (1 fois par an)   |
| - Stade 2           | - Expression clinique absente ou mineure<br>- CS-Tf > 45 %<br>- Hyperferritinémie | - Surcharge tissulaire en fer significative<br>- Traitement déplétif<br>- Surveillance biologique régulière avec traitement d'entretien si besoin |
| - Stade 3           | - Expression clinique présente<br>- CS-Tf > 45 %<br>- Hyperferritinémie           | - Maladie hémochromatosique affirmée<br>- Traitement déplétif<br>- Traitement d'entretien systématique  |
| - Stade 4           | - Présence de complications   | - Traitement déplétif d'entretien<br>- Traitement des complications   |

#### IV. CONCLUSION

Des données nouvelles viennent améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'hémochromatose HFE1, en particulier en ce qui concerne les mécanismes possibles de la surcharge en fer. La maladie évolue en plusieurs phases à partir de la troisième décennie :

- une phase asymptomatique pendant laquelle la surcharge en fer débute (stade 1) ;
- une phase où la surcharge en fer est constituée mais reste asymptomatique (stade 2) ;
- une phase symptomatique liée aux effets délétères de l'accumulation progressive de fer dans l'organisme (stade 3) ;
- une phase de complications liée à l'atteinte élective d'organes cibles comme le cœur, le foie, le pancréas (stade 4).

Les complications de l'hémochromatose observées en l'absence de traitement sont graves (diabète, cirrhose, carcinome hépatocellulaire et myocardiopathie) et responsables d'une surmortalité. Il serait intéressant de réévaluer ces données d'espérance de vie au regard du diagnostic plus précoce et de l'amélioration de la prise en charge de l'hémochromatose HFE1 en France.

Si la recherche scientifique de ces 10 dernières années a permis de mettre en évidence un nombre grandissant de mutations associées à une surcharge en fer, leur rôle exact dans la genèse de la surcharge en fer est mal connu et l'intensité de cette surcharge varie avec le type de mutation. En 2004, deux options diagnostiques différentes sont à considérer :

1. restreindre l'hémochromatose à sa forme liée au gène HFE1, de transmission autosomique récessive et définie par l'association d'une homozygotie C282Y et d'une surcharge en fer ;
2. considérer qu'à un même phénotype (surcharge chronique en fer) correspond une hétérogénéité génétique pouvant être allélique, mais aussi génique. Sur cette base, la définition de la maladie inclut des maladies de transmission récessive (liées à HFE1, 2 ou 3), mais aussi dominante (HFE4).

En accord avec le groupe de travail, la définition de l'hémochromatose dans le cadre de ce rapport est restreinte à l'hémochromatose HFE1, c'est-à-dire aux surcharges en fer liées à l'homozygotie C282Y.

## IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Les questions discutées au regard de la littérature et des données scientifiques récentes sont les suivantes : quelle est l'importance du problème de santé publique en France (données épidémiologiques, morbi-mortalité, coût de la maladie) ?

### I. FRÉQUENCE DE LA MUTATION C282Y

#### I.1. Données françaises

Huit études publiées entre 1997 et 2003 ont été identifiées par la recherche documentaire, dans lesquelles une recherche des mutations C282Y et H63D a été effectuée dans des populations présumées saines (nouveau-nés, donneurs de sang, volontaires sains). Dans les 4 études incluant plus de 200 sujets (41-44), le pourcentage d'homozygotes C282Y était compris entre 0,2 et 0,8 % (tableau 9).

**Tableau 9.** Fréquence (en %) des différents génotypes dans des populations françaises présumées saines.

| Auteur, année, réf.                        | Nbre de sujets | Mutation C282Y |              | Mutation H63D |              | Hétérozygote* composite | Non muté§ |
|--|----------------|----------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------|-----------|
|  |                | homozygote     | hétérozygote | homozygote    | hétérozygote |                         |           |
| Aguilar-Martinez <i>et al.</i> , 1997 (45) | 60             | 0              | 5,0          | 5,0           | 25,0         | 1,7                     | 63,3      |
| Aguilar-Martinez <i>et al.</i> , 2001 (41) | 503            | 0,2            | 7,0          | 3,0           | 28,8         | 1,8                     | 59,2      |
| Borot <i>et al.</i> , 1997 (46)            | 95             | 0              | 8,4          | 4,2           | 23,2         | 0                       | 64,2      |
| Jézéquel <i>et al.</i> , 1998 (42)         | 254            | 0,8            | 13,8         | 2,4           | 25,6         | 3,5                     | 53,9      |
| Jouanolle <i>et al.</i> , 1997(47)         | 139            | 0              | 3,6          | 3,6           | 23,7         | 2,2                     | 66,9      |
| Mercier <i>et al.</i> , 1998 (48)          | 126            | 0              | 7,9          | 4,0           | 31,0         | 0                       | 57,1      |
| Mura <i>et al.</i> , 1999 (43)             | 410            | 0,47           | 12,2         | 0,73          | 24,4         | 2,2                     | 60,0      |
| Cadet <i>et al.</i> , 2003 (44)            | 991            | 0,2            | 6,8          | 2,7           | 26,4         | 2,9                     | 61,0      |

(\*) = porteur des deux mutations C282Y et H63D ; (§) = sujet pour lequel aucune des deux mutations (C282Y ou H63D) n'a été identifiée.

L'analyse de 7 études publiées entre 1997 et 2000, sur des populations de malades présentant une surcharge en fer et pour lesquels une recherche des mutations C282Y et H63D a été effectuée, montre que le pourcentage moyen de sujets homozygotes C282Y était compris entre 52,4 et 96,2 % (tableau 10). Le pourcentage moyen de sujets ayant un phénotype d'hémochromatose héréditaire mais indemnes de toute mutation était compris entre 0 et 15,2 %.



**Tableau 10.** Fréquence (en %) des différents génotypes dans des populations françaises présentant une surcharge en fer.

| Auteur, année, réf.  | Nbre de sujets | Mutation C282Y |              | Mutation H63D |              | Hétérozygote* composite | Non muté <sup>§</sup> |
|--|----------------|----------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------|-----------------------|
|  |                | homozygote     | hétérozygote | homozygote    | hétérozygote |                         |                       |
| Aguilar-Martinez <i>et al.</i> , 1997 (45)                 | 99             | 81,8           | 1,0          | 4,1           | 3,0          | 7,1                     | 3,0                   |
| Brissot <i>et al.</i> , 1998 (49)                          | 217            | 96,2           | 1,0          | 0,5           | 0,5          | 1,8                     | 0                     |
| Borot <i>et al.</i> , 1997 (46)                            | 94             | 72,3           | 4,3          | 2,1           | 8,5          | 4,3                     | 8,5                   |
| Mercier <i>et al.</i> , 1998 (48)                          | 61             | 67,2           | 3,3          | 8,2           | 4,9          | 6,6                     | 9,8                   |
| Moirand <i>et al.</i> , 1999 (50)                          | 531            | 52,4           | 6,4          | 3,0           | 13,4         | 9,6                     | 15,2                  |
| Mura <i>et al.</i> , 1999 (43)                             | 711            | 80,2           | 4,4          | 1,1           | 3,8          | 5,6                     | 4,9                   |
| Merryweather-Clarke <i>et al.</i> <sup>¥</sup> , 2000 (11) | 242            | 87,5           | 0,9          | 1,7           | 1,7          | 6,0                     | 2,2                   |

(\*) = porteur des deux mutations C282Y et H63D ; (§) = sujet pour lequel aucune des deux mutations (C282Y ou H63D) n'a été identifiée ; (¥) = les données rapportées par Merryweather-Clarke *et al.* reproduites ici sont issues des travaux de Rochette *et al.* (CHU Amiens).

## I.2. Données internationales

### — Revues de synthèse et méta-analyse

Deux revues de synthèse et une méta-analyse sur les données épidémiologiques internationales (publiées entre 1999 et 2001) ont été retenues. Leurs résultats confirment l'hypothèse que la mutation responsable de l'hémochromatose HFE1 serait d'origine celtique. La maladie semble être davantage répandue en Europe que dans l'ensemble des autres continents. Aux États-Unis et en Australie elle touche les sujets qui ont parmi leurs ancêtres un ou plusieurs Européens.

- Les revues de synthèse de Merryweather-Clarke *et al.* (11) et de Hanson *et al.* (12) ont analysé les données épidémiologiques mondiales en ce qui concerne les populations de malades et la population générale (voir annexe 5 tableaux 32 et 33). La mutation C282Y était plus fréquemment observée en Europe du Nord (11,12), et c'est en Irlande que la fréquence allélique de cette mutation était la plus élevée, soit 6-14 % (11). La mutation C282Y n'était pas retrouvée dans les populations d'origine non européenne (11,12).
- La méta-analyse, effectuée par une équipe française (51), a compilé 41 études publiées entre 1997 et 2000, totalisant 9262 sujets (n= 36 à 664 sujets selon l'étude) originaires de 20 pays différents. La mutation C282Y était retrouvée plus fréquemment dans les populations originaires d'Irlande (fréquence allélique comprise entre 9,9 et 14,2 %).

— *Données complémentaires récentes*

La recherche documentaire a identifié 19 études publiées entre 1999 et 2003 non incluses dans les 2 revues de synthèse et la méta-analyse citées ci-dessus (*tableaux 34 et 35 en annexe 5*) : 13 études sont européennes, 5 nord-américaines, 1 étude est australienne. Ces études ont inclus des volontaires sains (n= 7), des donneurs de sang (n= 5), des nouveau-nés (n= 3), des malades (n= 2). Le nombre de sujets inclus dans ces études était compris entre 149 et 35 069 (il était supérieur à 1 000 dans 53 % des études). Les données épidémiologiques rapportées montrent que la fréquence de l'homozygotie C282Y est faible en population générale présumée saine (0 à 2,1 %).

## **II. PÉNÉTRANCE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1**

### **II.1. Biais méthodologiques**

L'estimation est rendue difficile du fait des biais méthodologiques relevés dans les études en population générale : par exemple les études qui reposent sur des populations de donneurs de sang excluent, par définition, tous les malades ; ou les études sur des populations issues de la fréquentation des centres mutualistes ou d'examen de santé ne sont pas représentatives de la population générale. Les enquêtes réalisées auprès des praticiens comportent également des biais : recrutement en fonction du type de praticien, qualité de la réponse à l'enquête. Dans les études familiales, le lien de parenté n'est pas toujours précisé. En effet il peut être du 1<sup>er</sup> degré, incluant les frères, les sœurs, les parents et les enfants du probant, du 2<sup>e</sup> degré, incluant les grands-parents, les petits-enfants, les cousins, neveux et nièces ou du 3<sup>e</sup> degré, incluant les arrière-petits-enfants et arrière-grands-parents, les petits-cousins, les petits-neveux et nièces.

### **II.2. Définition de la pénétrance**

La pénétrance d'un génotype est la probabilité pour un sujet porteur de ce génotype délétère d'exprimer la maladie. La difficulté majeure tient à la définition des critères d'expression de la maladie. En ce qui concerne l'hémochromatose HFE1, le génotype délétère principal est l'homozygotie C282Y. L'expression complète de la maladie associe une surcharge en fer avérée et des signes cliniques témoignant de l'atteinte des organes cibles (diabète, atteinte hépatique, etc.). Cependant, la maladie évoluant en plusieurs stades, pour lesquels le phénotype est soit biologique (pendant la période de latence clinique), soit clinico-biologique, le choix de l'indicateur permet de définir une pénétrance biologique (augmentation du CS-Tf et de la ferritinémie) et une pénétrance clinico-biologique (association d'une hyperferritinémie et de signes cliniques de surcharge en fer), dont les valeurs ne sont pas superposables (*tableau 11*).

**Tableau 11.** Variation de la pénétrance de l'hémochromatose HFE1 en fonction du choix d'un indicateur clinique ou biologique.

| Auteur, année, réf.                | Population  | Expression clinique   | Expression biologique   |
|------------------------------------|---|---|---|
| Olynyk <i>et al.</i> , 1999 (52)   | - 3 011 volontaires sains<br>- 16 homozygotes C282Y (0,5 %)                     | - 25% des sujets étaient porteurs d'une fibrose hépatique ou d'une cirrhose (confirmée par PBH)<br>- 50 % des sujets présentaient un signe clinique évocateur d'une hémochromatose <sup>φ</sup> | - 94 % avaient un CS-Tf augmenté <sup>θ</sup><br>- 50 % avaient une ferritinémie augmentée <sup>φ</sup>   |
| Deugnier <i>et al.</i> , 2002 (53) | - 9 369 consultants d'un CES<br>- 56 homozygotes C282Y (0,6 %)                  | - 90 % des hommes et 61 % des femmes présentaient au moins un signe clinique <sup>τ</sup>   | - 80 % des hommes et 41 % des femmes avaient un CS-Tf augmenté <sup>ξ</sup><br>- 70 % des hommes et 32 % des femmes avaient une ferritinémie augmentée <sup>ψ</sup> |
| Bulaj <i>et al.</i> , 2000 (54)    | - 214 homozygotes (% non calculable) identifiés dans la famille de 291 probants | - 3,7 % avaient un diabète<br>- 7,9 % étaient porteurs d'une fibrose hépatique<br>- 7,5 % avaient une cirrhose  | - 47 % des hommes et 58 % des femmes avaient une ferritinémie augmentée <sup>§</sup>  |

CES = centre d'examen de santé; CS-Tf = coefficient de saturation de la transferrine; F = femmes; H = hommes (φ) = arthralgies, mélanodermie, hépatomégalie; (θ) = CS-Tf > 45 %; (φ) = ferritinémie > 300 µg/l; (ξ) = CS-Tf > 55 (H) ou 50 % (F); (ψ) = ferritinémie > 210 (H) ou 130 µg/l (F); (τ) = asthénie, arthralgies, diabète, perturbation du bilan hépatique; (§) = ferritinémie > 325 (H) ou 125 µg/l (F).

### II.3. Variations de la pénétrance en fonction des antécédents familiaux d'hémochromatose

L'hémochromatose HFE1 semble avoir une expression biologique et clinique plus marquée chez les malades identifiés dans les familles de probants que chez les malades dépistés en population générale (*tableau 12*). Ainsi, dans l'étude de Whiting *et al.* (55) une corrélation positive significative a été observée dans une population de sujets apparentés au 1<sup>er</sup> degré à des malades homozygotes C282Y, entre les valeurs de la ferritinémie ( $r = 0,51 / p = 0,003$ ) ou de l'index hépatique en fer ( $r = 0,69 / p = 0,01$ ) de deux apparentés de même génération et de même sexe (aucune corrélation n'était observée pour le CS-Tf). Les auteurs concluaient que la pénétrance de la mutation C282Y était probablement contrôlée par des facteurs génétiques non identifiés expliquant la *concordance familiale* des valeurs biologiques.

**Tableau 12.** Variation de la pénétrance en fonction des antécédents familiaux d'hémochromatose HFE1.

| Auteur, année, réf.               | Population  | Expression clinique ou biologique   |
|-----------------------------------|---|---|
| <b>Sujets non apparentés</b>      |   |   |
| Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)  | - 65 238 sujets (totalité des habitants d'une région de Norvège)<br>- 261 homozygotes C282Y (0,4 %)                                       | - 35 % avaient un bilan hépatique perturbé<br>- 14,5 % se plaignaient d'asthénie<br>- 17,8 % se plaignaient d'arthralgies<br>- 4 % avaient un diabète |
| Jackson <i>et al.</i> , 2001 (56) | - 10 556 donneurs de sang<br>- 74 homozygotes C282Y (0,7 %)   | - 80 % des hommes et 24 % des femmes avaient un CS-Tf et une ferritinémie augmentés   |
| <b>Sujets apparentés</b>          |   |   |
| Nelson <i>et al.</i> , 2001 (57)  | - 1 544 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré de 596 probants<br>- 293 homozygotes C282Y (19 %)   | - 2,5 % se plaignaient d'arthralgies<br>- 12,9 % avaient un diabète<br>- 1,8 % avaient développé un carcinome hépatocellulaire                        |
| Barton <i>et al.</i> , 1999 (58)  | - 150 familles de sujets apparentés du 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> degré de 61 probants<br>- 25 homozygotes C282Y (16,7 %)          | - 84 % avaient un CS-Tf augmenté <sup>φ</sup><br>- 92 % avaient une ferritinémie augmentée <sup>χ</sup>   |
| Ryan <i>et al.</i> , 2002 (59)    | - 46 familles de sujets apparentés du 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> degré de 30 probants<br>- 79 homozygotes C282Y (% non calculable) | - 78 % des hommes et 36 % des femmes avaient une surcharge en fer avérée <sup>λ</sup>   |

(F) = femme ; (H) = homme ; CS-Tf = coefficient de saturation de la transferrine ; (φ) = CS-Tf > 60 (H) ou 50 % (F) ; (χ) = ferritinémie > 300 (H) ou 200 µg/l (F) ; (λ) = CS-Tf > 52 % et ferritinémie > 300 (H) ou 200 µg/l (F).

#### II.4. Évaluation de la pénétrance par des enquêtes de pratique

Si les études de pénétrance en population générale suggèrent que la pénétrance biologique de l'hémochromatose HFE1 serait comprise entre 47 et 94 %, la pénétrance clinique, malgré son extrême variabilité (3,7 à 90 %) en fonction de l'indicateur clinique choisi (*tableau 11*), semble plus faible (< 50 %). Cette hypothèse est corroborée par les enquêtes de pratiques.

- Ainsi, dans une étude anglaise (60), les tests génétiques prescrits par les praticiens de l'ensemble d'une région ne confirmaient l'homozygotie C282Y que chez 1,2 % des sujets pour lesquels ils avaient initialement suspecté une hémochromatose HFE1.
- Une étude française (61) a évalué que sur l'ensemble du département de la Somme, 207 hémochromatosiques étaient suivis et traités ce qui, au regard de la fréquence attendue d'homozygotes C282Y (n = 790) dans cette région, correspondrait à une pénétrance de 26 %.
- Dans une étude américaine (62), la fréquence d'expression des symptômes classiquement observés dans l'hémochromatose HFE1 a été comparée (dans une population de 41 000 personnes âgées de 58,3 ans en moyenne) entre les sujets homozygotes C282Y (0,4 % des sujets inclus) et des sujets témoins. Aucune différence statistique dans la fréquence des symptômes n'a été observée entre le groupe de sujets homozygotes C282Y et le groupe témoin, excepté pour les atteintes hépatiques qui étaient plus nombreuses dans le groupe des homozygotes C282Y. Cette étude a été très critiquée par d'autres équipes (63,64) qui ont mis en évidence des biais méthodologiques pouvant entraîner une sous-estimation de la

pénétrance de la mutation (exclusion des sujets pour lesquels une hémochromatose HFE1 était déjà connue).

- Enfin, dans une étude australienne (52), sur les 12 sujets homozygotes C282Y identifiés parmi 3 011 volontaires sains, un tiers des sujets ayant un CS-Tf supérieur à la normale conservaient une ferritinémie normale après 4 ans de suivi.

### **III. PRÉVALENCE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1**

#### **III.1. Rappel des données rapportées dans les rapports Andem 1995 et Anaes 1999**

Dans les études épidémiologiques rapportées dans les rapports Andem 1995 (7) et Anaes 1999 (6), l'hémochromatose était définie selon son expression phénotypique (signes cliniques et biologiques de surcharge en fer confirmés par PBH, sans autre cause décelable). Cette définition était basée en 1995 sur l'hypothèse d'une maladie génétiquement homogène, et, en 1999, sur celle d'une maladie liée aux mutations C282Y ou H63D au niveau du gène HFE1. Selon cette définition la prévalence dans la population mondiale d'origine européenne était estimée comprise entre 1,5 et 3 pour 1 000 en 1995 et 1,6 et 4,6 pour 1 000 en 1999. Des variations étaient observées selon les pays, en particulier la prévalence était plus élevée dans les pays du nord de l'Europe.

#### **III.2. Données récentes françaises ou internationales**

La recherche documentaire n'a identifié aucune étude épidémiologique récente de bonne qualité méthodologique, c'est-à-dire satisfaisant aux critères suivants :

- la population cible est une population générale supposée saine ;
- l'échantillonnage est aléatoire, avec un taux de réponse de 60-100 % ;
- les effectifs sont au minimum de 1 000 personnes ;
- l'étude porte sur les deux sexes ;
- les critères de diagnostic de la maladie sont conformes au standard en vigueur (homozygotie C282Y associée à une surcharge en fer avérée).

##### *— Données françaises*

Les données françaises sont très parcellaires et proviennent principalement de deux sources : les demandes de prise en charge à 100 % ou demandes d'exonération du ticket modérateur auprès du Secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires (SMN-MMH) et les adhérents à l'association Hémochromatose France (AHF). De ce fait, ces données ne sont pas le reflet exact de la prévalence de l'hémochromatose HFE1 en France.

- En 2001 le SMN- MMH recensait 843 demandes de prise en charge sur l'ensemble du territoire national (colloque Hémochromatose, Paris, 2002 (65) et données fournies directement à l'Anaes par le SMN- MMH).
- En 1996 l'AHF recensait, au sein des 1 500 adhérents, 498 malades (questionnaire adressé par courrier avec un taux de réponse de 50,3 % (35)).

#### IV. COÛT ET PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

Aucune étude mesurant le coût de l'hémochromatose HFE1 pour la collectivité n'a été identifiée dans la littérature depuis 1999. L'hémochromatose HFE1 est classée dans les maladies métaboliques héréditaires ainsi que dans les affections de longue durée

— *Classification dans les maladies métaboliques héréditaires*

L'hémochromatose HFE1 fait partie des maladies métaboliques héréditaires, dénomination retenue par le ministère de la Santé après avis du Haut comité médical de la sécurité sociale ; la définition est la suivante : «maladies monogéniques, le plus souvent transmises sur le mode mendélien récessif autosomique ou lié à l'X, plus rarement sur le mode dominant ». Cette définition exclut les maladies métaboliques non héréditaires et les maladies métaboliques à hérédité polygénique.

— *Classification dans les affections de longue durée*

Les maladies métaboliques héréditaires sont considérées comme des affections de longue durée (ALD) au sens de l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale et figurent à ce titre sur la liste des 30 maladies exonérantes de l'article D. 322-1 de ce même code. Dans le cas particulier des maladies métaboliques héréditaires, la circulaire ministérielle DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996 (66) définit l'organisation d'un système spécifique transitoire, dans lequel les patients atteints de l'une de ces maladies bénéficient de l'exonération du ticket modérateur conformément à l'article L. 322-3-3 du Code de la sécurité sociale. Le Secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires examine la demande d'exonération du ticket modérateur après avoir reçu la fiche PIRES (Protocole Inter Régime d'Examen Spécial) remplie par le médecin traitant (*tableau 36 annexe 6*).

#### V. CONCLUSION

La fréquence du génotype C282Y homozygote est élevée dans la population des malades (entre 524 et 962 pour 1 000), mais dans la population générale présumée saine, elle est beaucoup plus basse (entre 0 et 8 pour 1 000).

La pénétrance incomplète du génotype C282Y homozygote d'une part, et le fait qu'elle varie en fonction des indicateurs cliniques et ou biologiques qui ont servi au diagnostic de l'hémochromatose HFE1 d'autre part, accroissent les difficultés d'estimation de sa prévalence. Cette dernière était estimée en 1999 (sur la définition phénotypique biologique et clinique) comprise entre 1,6 et 4,6 pour 1 000 dans la population d'origine européenne.

Les données rapportées dans les études publiées depuis 1999 suggèrent que la pénétrance de l'hémochromatose HFE1 serait beaucoup plus faible que ne le laisse supposer la fréquence élevée de l'homozygotie C282Y dans la population des malades. Les études réalisées dans les familles de malades hémochromatosiques montrent qu'il existe une concordance élevée (clinique et biologique) entre les apparentés et les probants. Cette observation suggère l'existence de facteurs environnementaux, épigénétiques et de gènes modulateurs (cofacteurs génétiques) qui favoriseraient ou non l'expressivité et le développement de la maladie.

En conclusion, en parallèle à la pénétrance incomplète du génotype C282Y, l'hémochromatose HFE1 aurait une expression variable qui pourrait prendre comme forme possible une expression biologique sans complications organiques.

---

## TESTS ET EXAMENS DIAGNOSTIQUES

---

*Les questions discutées au regard de la littérature et des données scientifiques récentes sont les suivantes : des tests diagnostiques performants utilisables dans un programme de dépistage existent-ils ? Ces tests sont-ils bien acceptés par la population à tester ?*

*L'évaluation du retentissement de l'hémochromatose HFE1 qui a pour objectif de rechercher les atteintes viscérales ne sera pas développée dans ce chapitre. Elle fera prochainement l'objet d'une recommandation de l'ANAES.*

### I. TESTS BIOLOGIQUES

Un descriptif détaillé des techniques biologiques utilisées pour rechercher une surcharge en fer ainsi que leurs avantages et points critiques ont été présentés dans le rapport Anaes 1999 (6). Ce chapitre ne présente donc que les données scientifiques les plus récentes actualisées par les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie (9).

#### I.1. Coefficient de saturation de la transferrine

Le CS-Tf correspond au ratio entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine et s'exprime en pourcentage. Les valeurs normales du CS-Tf (lorsque le prélèvement sanguin a été fait chez un sujet à jeun) sont comprises entre 20-40 % chez l'homme et 15-35 % chez la femme (9).

##### — Fer sérique

Les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie (9) recommandent d'utiliser pour son dosage un chromogène présentant un haut coefficient d'extinction moléculaire, le Ferene S (il ne serait utilisé en 2003 que par 27 % des biologistes français). Elles recommandent également d'utiliser la méthode de référence d'exactitude, qui est une méthode manuelle avec déprotéinisation, en cas de résultats douteux. Toujours selon ces recommandations, le choix du réducteur, la présence de chlorhydrate de guanidine dans le tampon, le mode de calibration, sont autant de facteurs influençant l'exactitude du résultat ; les méthodes directes peuvent conduire à des résultats erronés (erreur par excès) en présence de protéines monoclonales (9). Les variations de la valeur du CS-Tf observées sur le nyctémère chez les malades (variation de  $12 \pm 11$  %, non significative) sont d'amplitude inférieure à celles mesurées chez les sujets sains (variation de  $38 \pm 18$  %,  $p < 0,0001$ ) et n'influent pas sur la sensibilité de ce test chez les malades (67).

##### — Transferrine

Les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie recommandent que les méthodes chimiques utilisant la saturation du sérum par un excès de fer soient définitivement abandonnées au profit des méthodes immunohistochimiques (turbimétrie ou néphélométrie), le calibrateur devant être titré en référence à l'étalon international CRM 470 (9).

## I.2. Ferritine

Les valeurs normales de ferritinémie sont comprises entre 30-300 µg/l chez l'homme et 20-200 µg/l chez la femme. Ces valeurs de référence ne sont données qu'à titre indicatif, compte tenu de la variabilité pouvant exister entre les réactifs utilisés par les laboratoires. Le dosage est réalisé par immunoenzymologie, chimioluminescence (ou électro-chimioluminescence), immunonéphélométrie et immunoturbimétrie. En 2004, les standards doivent être calibrés par rapport au deuxième étalon international de la ferritine de rate humaine (OMS 80-578). Malgré cette standardisation de l'étalonnage, des variations de résultats sont observées entre les laboratoires, liées à la nature des anticorps et à la technique utilisée (9). En conséquence, les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie recommandent que le suivi d'un patient soit assuré sur la base de la même technique.

La mise en évidence d'une hyperferritinémie ne témoignant pas toujours d'une surcharge chronique en fer, pour interpréter les anomalies du métabolisme du fer il faut vérifier qu'elles ne sont pas associées à une autre étiologie (un rappel des variations pathologiques du CS-Tf et de la ferritinémie et de leurs étiologies est présenté dans le *tableau 37 en annexe 7*).

## I.3. Autres tests biologiques disponibles

Selon Hickman *et al.* (68) la capacité latente de fixation de la transferrine (CTF) pourrait être une alternative au CS-Tf pour rechercher une surcharge en fer. La CTF correspond à la différence entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine et s'exprime en µmol/litre. Des normes ont été établies à partir de 5182 prélèvements sanguins adressés au laboratoire pour un bilan de routine (68). Elles sont comprises entre 30 et 55 µmol/l pour 95 % des sujets présumés sains testés. La valeur seuil au-dessous de laquelle une surcharge en fer ne peut être suspectée est 30 µmol/l avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99 % (69).

## I.4. Sensibilité et spécificité des tests biologiques

Les sensibilité et spécificité du CS-Tf et de la ferritinémie pour dépister une surcharge en fer ont été évaluées lors de 2 études de dépistage systématique en population générale.

### — Étude de Beutler *et al.*

Dans une population de 4 679 consultants d'un centre de santé (70) la fréquence allélique de la mutation C282Y était de 0,06. La performance du CS-Tf et de la ferritinémie était évaluée :

- pour le CS-Tf, à la valeur seuil de 50 % (hommes et femmes confondus), la sensibilité du CS-Tf était de 0,52 (IC à 95 % : 0,34-0,69) et la spécificité de 0,91 (IC 0,90-0,91) ;
- pour la ferritinémie, à la valeur seuil de 250 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme, la sensibilité de la ferritinémie était de 0,70 (IC 0,54-0,85) et la spécificité de 0,80 (IC 0,80-0,81).



— *Étude de Biehler-Chapuis et al.*

Dans une étude française réalisée sur 1 679 donneurs de sang au sein de laquelle 3 homozygotes C282Y avaient été identifiés (0,25 %) (71) la sensibilité du CS-Tf (valeur seuil de 45 %) était de 0,66 et la spécificité de 0,90.

**I.5. Choix des valeurs seuils**

L'intérêt de définir des valeurs seuils pour le CS-Tf et la ferritinémie, dans le cadre d'un dépistage, est de permettre d'identifier des sujets présentant une surcharge en fer liée à une homozygotie C282Y avec un nombre de faux négatifs (malades homozygotes C282Y non dépistés du fait que les tests biologiques ont été réalisés trop précocement par rapport au développement de la maladie) et un nombre de faux positifs (sujets ayant un CS-Tf et/ou une ferritine supérieurs à la normale mais qui n'ont pas le génotype C282Y homozygote) le plus bas possible. Du choix de ces valeurs seuils de CS-Tf et ferritinémie dépendra le nombre de sujets porteurs de la mutation C282Y dépistés.

- Les recommandations conjointes des Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie (9) d'une part, et celles du *Guidelines and Protocols Advisory Committee* canadien (72) d'autre part, fixent les seuils du CS-Tf à 45 % pour les hommes et les femmes.
- Le nombre de malades identifiés dépendra du choix de la valeur seuil. Lucotte *et al.* (73,74) ont ainsi fait varier les valeurs seuils du CS-Tf et de la ferritinémie au cours d'un dépistage réalisé dans une population de patients, dont le bilan biologique montrait une surcharge en fer (*tableau 13*). Lorsque les valeurs seuils étaient hautes, le pourcentage de sujets homozygotes C282Y identifiés était supérieur au pourcentage de sujets identifiés avec des valeurs seuils plus basses.

Le groupe de travail préconise d'utiliser comme valeur seuil du CS-Tf 60 % chez l'homme et 50 % chez la femme. En effet :

- lorsque le CS-Tf est à ces valeurs seuils, cela est évocateur d'une hémochromatose HFE1 ;
- la normalité ou la diminution du CS-Tf permet d'écarter le diagnostic de surcharge en fer liée au génotype C282Y homozygote, sous réserve de vérifier l'absence d'un syndrome inflammatoire.

**Tableau 13.** Influence des valeurs seuils des tests biologiques sur le pourcentage de sujets homozygotes C282Y identifiés.

| Référence                         | Nbre de sujets | CS-Tf (%)            | Ferritinémie (µg/l) | Non muté <sup>§</sup> | Hétérozygote C282Y | Homozygote C282Y |
|-----------------------------------|----------------|----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| Lucotte <i>et al.</i> , 2000 (73) | 1 073          | > 65                 | H > 400<br>F > 300  | 60,3 %                | 27,5 %             | 11,9 %           |
| Lucotte <i>et al.</i> , 2001 (74) | 1 615          | > 50 (F)<br>> 55 (H) | H > 200<br>F > 110  | 65,5 %                | 24,7 %             | 9,7 %            |

(§) = sujet chez qui aucune des deux mutations, C282Y ou H63D, n'a été identifiée.

## II. TESTS GÉNÉTIQUES

### II.1. Principe général des tests génétiques

La recherche des mutations C282Y et H63D est réalisée par une technique de biologie moléculaire avec amplification génique de cible *in vitro* : la *polymerase chain reaction* (PCR). Les laboratoires ont la possibilité d'utiliser soit une technique de PCR « maison », soit des trousse commercialisées par les laboratoires de diagnostic dont certaines permettent de détecter, en une seule expérimentation, de 1 à 12 mutations. Aucun des tests commercialisés n'a reçu, en 2004, d'agrément de l'AFSSAPS dans le cadre du diagnostic de l'hémochromatose HFE1. Ils sont classés en tant que « réactifs de recherche ».

### II.2. Performance des tests génétiques

Aucune étude de performance des tests génétiques n'a été identifiée par la recherche documentaire.

- En ce qui concerne les trousse à visée diagnostique, les industriels qui les commercialisent doivent obtenir le marquage CE.
- Pour les technique de PCR *maison*, les laboratoires sont soumis au GBEA (Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale) pour garantir la qualité de leurs résultats.

Les performances intrinsèques liées aux contraintes inhérentes aux techniques de biologie moléculaire, la reproductibilité et la concordance des résultats sont à évaluer en 2004. À cette fin, l'AFSSAPS va mettre en place un contrôle national de qualité à la demande de la DGS.

### II.3. Sensibilité et spécificité des tests génétiques

Une étude hollandaise (75) a évalué la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) des tests génétiques en situation de dépistage dans une population âgée de plus de 55 ans (n = 2 095, prévalence de l'homozygotie C282Y estimée à 0,2 % chez l'homme et 0,4 % chez la femme). La VPP était élevée, tant chez l'homme (100 %) que chez la femme (66,7 %), mais la sensibilité était médiocre (hommes : 3,6 et femmes 7,9). Les auteurs concluaient à la nécessité de ne proposer un test génétique qu'aux sujets considérés à risque, c'est-à-dire présentant une surcharge en fer suspectée ou avérée.

### II.4. État des pratiques françaises

#### — *Enquête auprès des laboratoires d'analyses médicales*

Afin d'évaluer les pratiques de diagnostic génétique de l'hémochromatose HFE1 en France, nous avons adressé un questionnaire à 55 laboratoires d'analyses médicales français pratiquant de manière régulière des tests génétiques (les coordonnées de ces laboratoires ont été obtenues par les bases de données de l'association Hémochromatose France et Orphanet). 83,6 % des laboratoires ont répondu, parmi lesquels 72 % réalisent effectivement des tests génétiques de l'hémochromatose HFE1 (*tableau 14*). Ces laboratoires sont implantés à 70 % en milieu hospitalier.

- 33 % des laboratoires interrogés ont une activité supérieure à 1 million de B par an, et 37 % une activité comprise entre 10 000 et 1 million (le « B » correspond à

l'unité de référence du remboursement d'un acte de biologie médicale. En 2004, le B équivaut à 0,26 €).

- 15 % des laboratoires sont spécialisés en biologie moléculaire (pour 27 % d'entre eux, la part concernant la biologie moléculaire est inférieure à 10 %).
- La recherche des mutations de l'hémochromatose HFE1 représente pour 85 % des laboratoires interrogés moins de 30 % de l'activité de biologie moléculaire.
- La recherche des mutations C282Y, H63D et S65C est faite dans le cadre d'une activité de routine pour 73 % des laboratoires interrogés, tandis que 21 % partagent leur activité entre routine et recherche (6 % n'ont pas répondu à cette question).
- 33 % des laboratoires interrogés recherchent systématiquement en même temps les deux mutations C282Y et H63D, et 27 % les trois mutations principales (C282Y, H63D, S65C). 91 % des laboratoires utilisent un «test maison».

#### — Enquête auprès des praticiens

Une enquête sur la prise en charge de l'hémochromatose (76) a été réalisée par questionnaire auprès de 260 services d'hépto-gastro-entérologie, soit 700 hépto-gastro-entérologues figurant dans le fichier de l'ANGH (Association nationale des gastro-entérologues des hôpitaux généraux). Le taux de réponse au questionnaire était de 70 %.

- Les tests génétiques étaient effectués par un laboratoire de CHU dans 59 % des cas, de CHG dans 14 % et par un laboratoire privé dans 27 % des cas.
- 58 % des hépto-gastro-entérologues faisaient rechercher à la fois la mutation C282Y et H63D, et 42 % uniquement la mutation C282Y.

**Tableau 14.** Activité des laboratoires français effectuant un test génétique pour rechercher une hémochromatose HFE1, d'après l'enquête courrier menée par l'Anaes, 2002.

| Activité globale    |          | Part concernant la BM   |          | Part concernant l'hémochromatose |          |
|---------------------|----------|-------------------------|----------|----------------------------------|----------|
| nombre de B/an      | % de LAM | en % d'activité globale | % de LAM | en % d'activité BM               | % de LAM |
| - > 1 million       | - 33     | - Égale à 100 %         | - 15     | - > 50 %                         | - 6      |
| - 100 000-1 million | - 15     | - 10-100 %              | - 33     | - 10-50 %                        | - 45     |
| - 10 000-100 000    | - 7      | - 1-10 %                | - 9      | - < 10%                          | - 33     |
| - 1 000-10 000      | - 15     | - < 1 %                 | - 18     | - < 1 %                          | - 10     |
| - < 1 000           | - 9      | - NP                    | - 24     | - NP                             | - 6      |
| - NP                | - 21     |                         |          |                                  |          |

LAM = laboratoire d'analyses médicales ; BM = biologie moléculaire

## II.5. Évolution dans le temps des prescriptions de tests génétiques

Une équipe française a analysé, à l'échelle d'un département, l'évolution dans le temps des prescriptions médicales de tests génétiques, en particulier en ce qui concerne la recherche de la mutation C282Y (77). Depuis la mise en place du test génétique dans ce laboratoire en 1997, 3 732 recherches d'homozygotie C282Y ont été effectuées. Entre 1997 et 2002, le nombre :

- de prescriptions s'est stabilisé entre 500 à 600 tests/an ;
- d'identifications positives n'a cessé de décroître, de 28 à 10,9 % ;
- en parallèle, le pourcentage de tests demandés dans le cadre d'une enquête familiale a augmenté de 10 %.

L'analyse de ces données suggère que les indications de prescription de tests génétiques sont de moins en moins bien ciblées, ou que la recherche de l'homozygotie C282Y tendrait à devenir systématique.

## **II.6. Prise en charge des tests génétiques**

La cotation à la nomenclature des actes de biologie médicale, en cours d'acquisition en 2004, de la recherche de la mutation C282Y du gène HFE1 est un B 200. 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 (code 0549). 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 (données transmises par la Commission de la nomenclature de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés).

## **II.7. Loi de bioéthique sur la pratique des tests génétiques**

Depuis 1999, les implications éthiques et légales de la réalisation de tests génétiques ont été prises en considération. Une réglementation a été mise en place afin de soumettre à des bonnes pratiques ainsi qu'à des règles techniques et sanitaires les laboratoires et les médecins prescripteurs des examens des caractéristiques génétiques, pour les patients symptomatiques et asymptomatiques ; l'examen des caractéristiques génétiques doit être réalisé dans le respect des droits de l'individu (78) (articles R. 1131-4 et R. 1131-5 du Code de la santé publique). Les principaux points auxquels il convient d'être attentif sont exposés ci-dessous. Le détail de chacun de ces points ainsi que les textes de référence sont présentés en *annexe 8*.

- Le respect de son autonomie nécessite que le sujet testé ait une compréhension aussi complète que possible des conséquences de sa décision de se soumettre ou non à cet examen.
- Tout sujet ayant subi un examen de ses caractéristiques génétiques peut refuser de connaître les résultats de l'examen et son droit de ne pas savoir doit toujours être respecté.
- Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille.
- Le médecin remettra au sujet dépisté un document écrit précisant les risques liés à l'anomalie génétique détectée et les moyens possibles de les minimiser. Il reviendra alors au sujet dépisté de remettre ce document aux collatéraux concernés.
- L'examen des caractéristiques génétiques chez des enfants mineurs dans le cadre de l'hémochromatose HFE1 n'est pas recommandé.
- La responsabilité d'informer les membres de la famille sur la nécessité de subir un examen de leurs caractéristiques génétiques incombe au sujet dépisté. En cas de refus de ce dernier, le médecin, tout en faisant son possible pour inciter le patient à informer sa famille, ne pourra déroger à ce refus.

## **II.8. Impact psychologique des tests génétiques**

Les tests génétiques posent le problème de l'équilibre entre les effets bénéfiques pour l'individu et pour la santé publique et leurs éventuels effets négatifs. En effet, malgré la mise en place de la réglementation sur la pratique des tests génétiques, ils subsistent des aspects éthiques qui n'ont pas été évalués, en particulier en ce qui concerne les

risques que les examens des caractéristiques génétiques font courir aux personnes et aux familles : problèmes de filiation, modification du tissu relationnel intra-familial ; alimentation de troubles psychiatriques sous-jacents.

- L'impact du dépistage génétique est difficile à appréhender au travers des études : la majorité d'entre elles sont soit de faible qualité méthodologique (études avant/après non contrôlées, peu d'essais randomisés, suivi à court terme), soit de puissance insuffisante pour tester la significativité des différences entre les groupes (petits échantillons). Par ailleurs, toutes ces études se fondent sur des questionnaires déclaratifs qui comportent une large part de subjectivité liée au ressenti du patient.
- La plupart des études identifiées ont montré que l'impact psychologique du test génétique dépendait beaucoup plus de l'état psychologique de la personne avant le dépistage que du résultat du test lui-même. De ce fait, les consultations génétiques « pré-test » et les conseils « post-test » étaient considérées comme des facteurs limitant le stress et l'anxiété des personnes concernées. Les auteurs insistaient sur la nécessité d'informer et de conseiller le patient afin qu'il puisse prendre une décision de dépistage éclairée et se préparer aux résultats (79-81).
- Une étude canadienne a exploré les conséquences psychologiques du dépistage de la mutation C282Y (82). Pour chaque sujet adressé à la clinique par le médecin généraliste pour une suspicion d'hémochromatose HFE1, le questionnaire de qualité de vie SF-36 (qui inclut différents types de mesures : aptitudes physiques, santé mentale, vie sociale, état émotionnel, douleur, vitalité et perception générale de l'état de santé) et un questionnaire d'anxiété étaient documentés avant et après le rendu des résultats. Des interviews étaient conduites par un psychologue auprès des homozygotes identifiés afin de connaître leur état psychologique 1 an après l'annonce de leur statut génétique. Sur les 142 personnes testées, 46 homozygotes pour la mutation C282Y et 41 hétérozygotes ont été identifiés. Tous les homozygotes étaient asymptomatiques. Le score moyen d'anxiété a diminué de façon significative ( $p < 0,01$ ) entre la période « pré-test » génétique et la période d'obtention des résultats chez les homozygotes et les hétérozygotes qui déclaraient avoir été rassurés par le médecin et les informations sur la maladie et le traitement. À l'inverse, les personnes ayant un test négatif ont conservé le même niveau d'anxiété. De même, en ce qui concerne le questionnaire SF-36, les scores de vitalité et de santé mentale des personnes testées ont été significativement améliorés par l'obtention des résultats. Les autres dimensions du questionnaire n'ont pas évolué entre les périodes « pré » et « post » résultats. La majorité des personnes interrogées 1 an plus tard a déclaré ressentir du soulagement, de la joie et un sentiment de bonne santé après avoir éprouvé de la surprise au moment des résultats. Deux patients ont déclaré que le diagnostic avait bouleversé leur vie familiale. En général, les hommes ont révélé que les résultats avaient changé leur vie mais positivement (meilleure attention portée à leur santé). Au total, l'étude (82) n'a pas révélé d'effets délétères significatifs du dépistage génétique mais, d'après les auteurs, elle n'avait pas une grande puissance statistique. Excepté 2 sujets, aucun homozygote n'a déclaré avoir eu une perturbation psychosociale ou de son bien-être après avoir eu connaissance de son statut génétique.

### III. EXAMENS ÉVALUANT L'ATTEINTE HÉPATIQUE

#### III.1. Tests biologiques

Différentes équipes ont recherché s'il existait des facteurs cliniques et/ou biologiques prédictifs d'une fibrose hépatique ou d'une cirrhose chez les malades hémochromatosiques.

- La combinaison des 3 facteurs suivants : ferritinémie ( $> 1\ 000\ \mu\text{g/l}$ ), hépatomégalie et taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieur à la normale (40 U/l chez la femme et 50 U/l chez l'homme), serait un facteur prédictif positif de fibrose. Ainsi, lorsque la ferritinémie est inférieure à la valeur seuil, que les ASAT sont à un taux normal et en l'absence d'hépatomégalie, l'absence de fibrose sévère pourrait être affirmée (83).
- La combinaison des 3 facteurs suivants : ferritinémie  $> 1\ 000\ \mu\text{g/l}$ , thrombopénie  $< 200\ 10^9/\text{l}$ , ASAT  $>$  normale, serait un facteur prédictif positif de cirrhose (84).
- La concentration hépatique en fer (mesurée après ponction biopsie hépatique) est également un facteur prédictif de cirrhose, lorsqu'elle est  $> 283\ \mu\text{mol/g}$  (85).

#### III.2. Ponction biopsie hépatique

Le groupe de travail précise que, contrairement à ce qui avait été rapporté dans les rapports Andem 1995 (7) et Anaes 1999 (6), la ponction biopsie hépatique (PBH) n'est plus utilisée pour évaluer le degré de surcharge hépatique en fer. Elle est remplacée en 2004 par l'IRM hépatique (voir paragraphe correspondant ci-après).

La PBH est un examen qui permet d'évaluer le pronostic de gravité de l'hémochromatose HFE1 (recherche d'une fibrose, d'une cirrhose, d'un carcinome hépatocellulaire).

##### — *Risques de la PBH*

Les risques de la PBH ont été évalués dans plusieurs grandes études de cohortes rapportées dans les recommandations conjointes de la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) et de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) publiées en 2002 (86) et dans une étude nationale (87).

- Les complications liées à la PBH peuvent être un malaise vagal (39 % des cas), des douleurs per ou postopératoires (30 %), une péritonite biliaire (3 %), la lésion d'un viscère autre que le foie (3 %), un hémopéritoine (1 %), un pneumothorax (1 %).
- La fréquence des accidents (estimée à 2,4 %) diminuait avec l'amélioration de l'expérience professionnelle, et augmentait lorsque la PBH devait être répétée (par exemple en cas d'insuffisance de matériel analysable).
- Le taux de décès per ou postopératoire variait selon les séries entre 0,5 et 3,3 pour 1 000.

Le document SNFGE-AFEF (86) présente par ailleurs des recommandations de bonnes pratiques cliniques pour la réalisation des PBH, afin d'en minimiser les complications.

### III.3. Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

L'IRM est une technique qui permet une évaluation de la surcharge en fer dans les organes cibles comme le foie et le cœur. Cette technique est performante dans l'imagerie hépatique de l'hémochromatose HFE1, à condition d'utiliser des séquences sensibles en écho de gradient et un appareillage à haut champ magnétique (88). En faisant varier les séquences pondérées, l'IRM permet d'analyser la structure hépatique mais aussi de quantifier la surcharge en fer (pour des surcharges hépatiques en fer  $\geq 2$  fois la normale, *i.e.*  $> 80 \mu\text{mol/g}$  de foie, et  $< 350 \mu\text{mol/g}$  de foie). La sensibilité liée à l'effet ferro-magnétique des appareils d'IRM variant en fonction de la puissance de l'aimant et des séquences utilisées, les résultats ne sont pas transposables d'un appareil à l'autre.

## IV. QUELS TESTS UTILISER POUR DÉPISTER L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 ?

### IV.1. Dans le cadre du diagnostic individuel

Le groupe de travail recommande de demander en première intention un CS-Tf chez tout sujet pour qui une hémochromatose HFE1 est suspectée. Si le CS-Tf est supérieur à la normale (la valeur seuil restant à établir), et après confirmation de l'augmentation du CS-Tf par une seconde évaluation, un test génétique est alors effectué. Si l'homozygotie C282Y confirme le diagnostic, une ferritinémie est réalisée pour rechercher la surcharge en fer.

Les surcharges en fer non liées à ce génotype ne sont pas abordées dans ce document. En effet, étant donné que le rôle des autres mutations dans la genèse de la surcharge en fer n'a pas été clairement établi, le dépistage de ces dernières ne prend sa place que dans le cadre de programmes de recherche visant à améliorer les connaissances sur la maladie.

Dans un souci d'aide au diagnostic, une équipe franco-canadienne a élaboré une échelle (nomogramme) de probabilité d'être homozygote C282Y pour un patient donné, en fonction des valeurs de son CS-Tf et de sa ferritinémie (89). Cette échelle a été construite à partir des données biologiques et génétiques obtenues dans une population de 3 752 malades, hommes et femmes, dont 25 % étaient homozygotes C282Y. L'intérêt de cette échelle dans la pratique quotidienne reste à évaluer.

### IV.2. Dans le cadre d'un dépistage systématique

Si un dépistage de l'hémochromatose était envisagé, plusieurs stratégies sont envisageables :

- ne réaliser un test génétique que chez les sujets ayant un CS-Tf  $>$  la normale (la normalité du CS-Tf permettant d'éliminer une hémochromatose HFE1) après avoir vérifié l'absence de syndrome inflammatoire, et ne rechercher une hyperferritinémie que chez les homozygotes C282Y (9,90) ;
- réaliser un test génétique chez les sujets ayant à la fois un CS-Tf et une ferritinémie supérieurs à la normale.

Une étude française (53) a essayé de définir quelle pourrait être la meilleure stratégie de dépistage en tenant compte de la différence d'expressivité de la maladie entre les

hommes et les femmes (femmes non ménopausées). Faisant suite à un test génétique au sein d'une population de 9396 sujets présumés sains (hommes âgés de 25 à 40 ans, et femmes âgées de 35 à 50 ans), un dosage de la ferritine sérique et une estimation du CS-Tf ont été effectués. À partir des données obtenues, une modélisation des modalités de dépistage des sujets homozygotes C282Y présentant des signes biologiques de surcharge en fer (CS-Tf > 55 % chez l'homme et 50 % chez la femme, ferritinémie > 280 ng/ml chez l'homme et 130 ng/ml chez la femme) a été proposée. Selon les auteurs de cette étude, la mesure du taux de saturation de la transferrine pourrait être chez l'homme la méthode la plus appropriée pour la première étape d'un dépistage. Chez la femme il serait préférable d'utiliser la recherche de la mutation C282Y en première intention car aucune variable biologique n'aurait de valeur prédictive d'une potentielle homozygotie C282Y.

## V. CONCLUSION

Les tests biologiques comme la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine sont des tests diagnostiques de la surcharge en fer. La recherche d'une homozygotie C282Y vient confirmer le diagnostic d'hémochromatose HFE1. Les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie ont émis des recommandations sur les techniques à utiliser pour rechercher biologiquement une surcharge en fer. Des réglementations de bonnes pratiques de laboratoire ainsi que de bioéthique ont été élaborées afin que les tests génétiques soient réalisés dans le respect de la liberté de choix du malade et que les conditions techniques soient optimales afin de garantir la fiabilité des résultats. En France, les laboratoires d'analyses médicales réalisent des tests génétiques en utilisant majoritairement des techniques de PCR *maison*. Il conviendrait, dans le cadre de la mise en place éventuelle d'un dépistage de l'hémochromatose HFE1 en population générale, de s'assurer de la bonne performance de ces techniques, ainsi que de leur reproductibilité et du niveau de concordance inter-laboratoires des résultats. L'Afssaps va mettre en place un contrôle national de qualité des trousseaux d'identification de la mutation C282Y (trousseaux commercialisés et techniques de PCR *maison*). La ponction biopsie hépatique n'est plus utilisée comme test de confirmation de l'hémochromatose HFE1, mais est un examen permettant d'évaluer le degré d'atteinte hépatique et le pronostic vital du patient en recherchant une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est une technique qui offre une alternative non invasive et qui permet de quantifier la surcharge en fer dans les organes cibles.



---

## **EFFICACITÉ DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE PRÉCOCE DES MALADES**

---

*Les questions discutées au regard de la littérature et des données scientifiques récentes sont les suivantes : quelles sont les modalités de traitement ? Quelle est l'efficacité de la prise en charge précoce des patients atteints d'hémochromatose HFE1 ?*

*Dans ce chapitre le traitement proprement dit, les modalités de prise en charge et de surveillance, en particulier en ce qui concerne le suivi des complications, ainsi que les problèmes de tolérance et de compliance au traitement ne seront pas abordés. Ils vont prochainement faire l'objet d'une recommandation de l'Anaes.*

### **I. TRAITEMENT DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1**

En 2004 comme en 1995 et 1999, le traitement permettant de diminuer la surcharge ferrique consiste en des soustractions veineuses répétées à intervalle régulier tout au long de la vie (6,7). Aucune autre alternative au traitement par saignées n'est, en 2004, indiquée bien que les traitements chélateurs du fer soient utilisables.

- Les phlébotomies consistent en une saignée hebdomadaire de 300-500 ml (le volume est calculé sur la base de 7 ml/kg de poids) pendant quelques mois à 2 ans. Une saignée de 400 ml représentant une déplétion en fer de 210 mg, si une saignée hebdomadaire est pratiquée, on déplete le malade de 10 g de fer en 1 an. Une fois la désaturation obtenue, des phlébotomies d'entretien, tous les 3-4 mois, sont maintenues tout au long de la vie. La surveillance biologique des malades comprend une numération formule sanguine (NFS), un CS-Tf et une ferritinémie tous les mois au début, puis tri-annuels au cours de suivi (91). Le but des phlébotomies est d'obtenir une ferritinémie inférieure à 50 µg/l et un CS-Tf inférieur à 40 % (état dit de « désaturation »).
- Brissot *et al.* proposent que le traitement ne débute que lorsque les deux marqueurs (CS-Tf et ferritinémie) sont supérieurs à la normale. Ainsi, un CS-Tf augmenté et une ferritinémie normale ne suffisent pas pour mettre en route un traitement (92). Il n'existe pas de consensus sur le niveau de ferritinémie à partir duquel on débute les soustractions veineuses.

### **II. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT**

#### **II.1. Efficacité sur la symptomatologie**

Le rapport Andem 1995 (7) concluait après analyse de la littérature que l'efficacité du traitement était d'autant plus importante que ce dernier était commencé avant l'apparition des complications liées à la surcharge en fer (diabète insulino-dépendant, cirrhose). Une régression de certains symptômes (asthénie, troubles du rythme cardiaque), signes cliniques (hépatomégalie, pigmentation de la peau) ou biologiques (normalisation des enzymes hépatiques et de la glycémie) était rapportée.

Deux études publiées après 1999 montrent que le traitement a une influence variable sur la symptomatologie et que son efficacité serait dépendante de l'observance au traitement.

- Une enquête réalisée par questionnaire (80 % de réponses) auprès de 2 851 patients a évalué l'efficacité du traitement sur la symptomatologie ressentie (93). Vingt-neuf pour cent des malades ont vu leurs symptômes régresser avec le traitement (*tableau 15*), 55 % une symptomatologie inchangée et 38 % avaient une aggravation de leur symptomatologie. Parmi ces derniers, 29 % présentaient des symptômes nouveaux malgré le traitement. Les arthralgies et la baisse de libido étaient aggravées ou inchangées chez la majorité des malades exprimant l'un de ces symptômes. Ces résultats sont à analyser avec réserve, car dans cette étude la fréquence des symptômes n'a pas été analysée en fonction de l'ancienneté de la maladie et du degré de surcharge en fer, ni de l'observance au traitement des patients.
- En effet, une étude danoise (29) a montré que l'effet du traitement était lié à la qualité de l'observance. Aucune aggravation de la symptomatologie (à l'exception des arthralgies) et un pourcentage plus important de patients pour lesquels la symptomatologie régressait (52 *versus* 21 %) étaient observés chez les malades correctement traités par rapport aux malades insuffisamment traités ; il faut noter néanmoins que les arthralgies (comme dans l'étude de McDonnell *et al.* citée ci-dessus) étaient soit inchangées soit aggravées. Dans cette étude les patients ont été inclus entre 1948 et 1985, et à cette époque la plupart des malades étaient diagnostiqués tardivement.

**Tableau 15.** Efficacité des soustractions veineuses sur les symptômes de l'hémochromatose HFE1, d'après McDonnell *et al.*, 1999 (93).

| Symptomatologie        | Amélioration* | Aggravation* | Symptomatologie inchangée* |
|------------------------|---------------|--------------|----------------------------|
| - Mélanodermie         | 59            | 4            | 37                         |
| - Asthénie             | 54            | 17           | 29                         |
| - Dépression           | 41            | 10           | 49                         |
| - Douleurs abdominales | 22            | 12           | 66                         |
| - Baisse de la libido  | 13            | 28           | 59                         |
| - Arthralgies          | 9             | 34           | 57                         |
| - Troubles du rythme   | 6             | 10           | 84                         |

(\*) = données exprimées en pourcentage rapportées au nombre de sujets exprimant ce symptôme.

## II.2. Efficacité sur l'espérance de vie

Le rapport Andem 1995 (7) concluait après analyse de la littérature (notamment études de Niederau *et al.* en 1985, Adams *et al.* en 1991 et Fargion *et al.* en 1992) que le traitement par phlébotomie normalisait l'espérance de vie des patients atteints d'hémochromatose HFE1 par rapport à la population générale, si ce dernier était débuté avant que la fibrose hépatique ne soit développée.

### — Influence du traitement avant le stade des complications

Une récente étude danoise (29) sur un nombre de malades restreint rapporte que le traitement de l'hémochromatose HFE1 améliorerait l'espérance de vie des malades, sans la ramener à celle de la population générale. 178 malades ont été suivis pendant 8,5 ans en moyenne (étendue : 0,2-29,5 ans). Le taux de survie à 10 ans des patients

diagnostiqués entre 1980 et 1985 était estimé à 55 % chez les malades *versus* 84 % dans la population générale. Les patients insuffisamment traités avaient un taux de survie inférieur au taux des patients correctement traités. Le décès était consécutif à une cirrhose dans 32 % des cas, un carcinome hépatocellulaire dans 23 % et une décompensation cardiaque dans 12 % des cas.

— *Influence du traitement au stade des complications*

Il est admis que les phlébotomies n'ont aucune influence sur l'évolution du diabète insulino-dépendant et des atteintes hépatiques évolutives (fibrose et cirrhose) lorsqu'elles sont installées (7). En effet chez des malades (diagnostic phénotypique) présentant un carcinome hépatocellulaire, aucune différence n'était observée entre le groupe traité par phlébotomie et le groupe non traité en ce qui concernait la taille de la tumeur et la durée de survie (33,94). Le taux de survie à 3 ans des malades opérés pour un carcinome hépatocellulaire était de 40 % en 1994 (95).

Des observations ponctuelles de régression de cirrhose chez des malades hémochromatosiques ont été rapportées dans la littérature, survenant après des délais de traitement compris entre 1,5 et 32 ans de traitement (33,96). Ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné que la ponction biopsie hépatique (PBH) utilisée pour mettre en évidence la cirrhose n'a pas une sensibilité diagnostique de 100 % (97) du fait de la faible surface prélevée et analysée et de l'hétérogénéité du tissu prélevé (une cirrhose ne serait pas diagnostiquée dans 20 % des cas).

### III. ÉTAT DES PRATIQUES EN FRANCE

#### III.1. Lieux de pratique des saignées

Les saignées peuvent être réalisées au domicile du patient, dans les hôpitaux, en cabinet de ville ou dans les centres de transfusion sanguine (données fournies par l'Agence technique d'information sur l'hospitalisation).

— *Saignées réalisées à domicile ou en cabinet de ville*

Les médecins libéraux, généralistes ou spécialistes, ainsi que les infirmières libérales, peuvent réaliser des saignées thérapeutiques. Mais ils se heurtent à un certain nombre de difficultés matérielles, en particulier en ce qui concerne l'élimination des produits sanguins.

— *Saignées réalisées en hôpital*

Les saignées peuvent être réalisées à l'hôpital, soit en consultation, soit en hôpital de jour. L'absence de cotation de cet acte thérapeutique pose des problèmes : les services hospitaliers ont la possibilité de coter l'acte en K10, ce qui n'apportera rien sur le plan du chiffre de l'activité du service, ou de le coter en acte de consultation, ce qui apportera une valorisation de l'activité des praticiens mais n'aura aucune retombée sur la dotation en personnel. Enfin, l'acte est souvent complété par des examens sanguins et une prestation hôtelière (surveillance médicale après la saignée, collation).

— *Saignées réalisées dans les centres de transfusion sanguine*

Il est possible de réaliser des saignées dans les centres de transfusion sanguine qui ont fait une demande d'autorisation de réalisation d'actes thérapeutiques. Cependant ces centres ne peuvent prendre en charge la surveillance hépatique et devront se limiter strictement à l'acte de saignée.

### **III.2. Enquêtes sur l'état des pratiques**

La recherche documentaire n'a identifié aucune étude sur la prise en charge des malades en France, à l'exception de 2 enquêtes réalisées par questionnaire : l'une auprès des malades adhérents à l'association Hémochromatose France (AHF), et l'autre auprès de gastro-entérologues hospitaliers.

- L'enquête de l'AHF (35) avait pour but d'évaluer le rythme et le volume des saignées réalisées chez les malades et a révélé une variabilité des pratiques. Cependant les auteurs n'ont pas analysé les raisons de cette variabilité dans le rythme (une saignée tous les 6 mois à 4,5 ans) ou le volume (200-700 ml par saignée) des phlébotomies. De plus, cette étude ne concerne qu'une partie des malades (adhérents à l'AHF).
- L'enquête auprès de 260 services d'hépto-gastro-entérologie des hôpitaux généraux (76) montrait que les phlébotomies étaient réalisées majoritairement en hôpital de jour (67 % des cas) et pour le reste dans des consultations hospitalières (16 %), des centres de transfusion sanguine (22 %) ou à domicile (9 %). Cette enquête ne reflète pas la prise en charge de l'ensemble des malades en France et est biaisée par le fait que les spécialistes hospitaliers utilisent probablement plus fréquemment l'hospitalisation de jour que les praticiens libéraux (mais on ne connaît pas la proportion de malades suivie par des spécialistes hospitaliers ni celle suivie par des praticiens libéraux).

### **III.3. Coût du traitement par saignées**

En France les tarifs des saignées varient en fonction du lieu de prise en charge thérapeutique. Ils sont présentés ci-dessous. Aucune étude n'a été réalisée pour mesurer les coûts des saignées en fonction des lieux de réalisation et du personnel de santé les pratiquant sur l'ensemble du territoire.

— *Tarif en milieu spécialisé*

La saignée, lorsqu'elle est réalisée en consultation externe hospitalière et inclut un acte infirmier, est facturée entre 40 et 80 euros, tandis qu'en hospitalisation de jour elle est facturée 400 euros (98). Suite à une évaluation des coûts réels de réalisation des actes de saignées menée par Courtois (99), des démarches sont en cours auprès de la Caisse nationale d'assurance maladie, de la Direction générale de la santé et de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins afin de faire revaloriser la prise en charge de cette activité dans les centres de santé de l'Établissement français du sang.

— *Tarif de la saignée au domicile*

Les saignées peuvent être réalisées au domicile du malade par une infirmière libérale sur prescription médicale mentionnant le volume sanguin à prélever et le rythme des saignées. Des sets de saignée destinés exclusivement aux soins à domicile sont commercialisés (100). Ces sets sont remboursés au patient 7,5 euros. Le coût de la saignée par une infirmière libérale est coté à la nomenclature des actes infirmiers 10,9 euros auxquels s'ajoute 1,4 euro de déplacement au domicile du malade, soit environ 12 euros. Le coût d'élimination des déchets sanguins qui, selon la réglementation, est réalisée par une entreprise spécialisée, n'a pas été chiffré mais serait non négligeable.

#### IV. CONCLUSION

En 2004 le traitement de l'hémochromatose HFE1 reste la phlébotomie. Il est débuté lors de l'apparition d'une surcharge en fer avérée, c'est-à-dire quantifiée biologiquement par l'augmentation de la ferritine sérique.

- Il n'existe pas en 2004 de consensus sur la valeur seuil de la ferritine sérique à partir de laquelle le traitement doit être commencé.
- À l'exception d'une étude sur un nombre restreint de malades, l'efficacité du traitement sur l'espérance de vie n'a pas été réévaluée en 2004. Les données des études publiées il y a une dizaine d'années montraient que les phlébotomies normalisaient l'espérance de vie des malades.
- En ce qui concerne la symptomatologie, l'efficacité des phlébotomies est variable en fonction des sujets, pouvant être améliorée (d'autant plus que la compliance au traitement était bonne), aggravée ou inchangée. Lorsque les complications hépatiques sont installées (cirrhose, carcinome hépatocellulaire), les phlébotomies n'ont aucune efficacité sur le devenir de ces lésions.

En conclusion, si l'ensemble des données publiées semble suggérer que le traitement de l'hémochromatose HFE1 devrait être débuté le plus tôt possible pour éviter les complications, il serait intéressant d'évaluer, par le biais d'études rétrospectives comparant les données actuelles à celles d'études antérieures, l'efficacité d'une prise en charge thérapeutique précoce des malades (c'est-à-dire à la période de latence clinique au cours de laquelle une surcharge en fer a été identifiée par un CS-Tf et une ferritinémie supérieures à la normale) sur la symptomatologie, les complications et l'espérance de vie.

- Des enquêtes nationales devraient également être conduites afin d'évaluer l'état des pratiques françaises en ce qui concerne la prise en charge des malades (nombre de malades, lieux de prise en charge, coût lié au volume de production des actes, problèmes que rencontrent les malades).
- Des recommandations vont être élaborées dans le courant de l'année 2004 par l'Anaes afin de définir et de proposer à l'ensemble des praticiens une stratégie de prise en charge standardisée de l'hémochromatose HFE1.

## BÉNÉFICES ATTENDUS DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1

Les questions discutées au regard de la littérature et des données scientifiques récentes sont les suivantes : quels sont les bénéfices cliniques et économiques attendus du dépistage de l'hémochromatose HFE1 (nombre de sujets dépistés, complications évitées) ? Quel type de dépistage est envisageable (dépistage familial, dépistage en population générale) ?

### I. MODES DE PRÉVENTION DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1

La prévention d'une maladie peut se faire selon trois modes : primaire, secondaire et tertiaire (101).

- La prévention primaire se définit comme l'évitement de la cause même de la maladie. Dans le cas d'une maladie génétique comme l'hémochromatose HFE1, ce type de prévention n'est pas envisageable, car la pénétrance du génotype C282Y homozygote est liée à des facteurs non contrôlables (environnementaux, épigénétiques et cofacteurs).
- La prévention secondaire se définit comme la prévention des conséquences physiques liées au développement de la maladie. C'est dans ce cadre que s'inscrit le dépistage de l'hémochromatose HFE1 (*tableau 16*).
- La prévention tertiaire consiste à prévenir le handicap social et les complications. Elle ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie (*tableau 16*).

**Tableau 16.** Les différentes composantes\* de la prévention des complications de l'hémochromatose HFE1, d'après le CFES et l'association AKTIS, 2001 (102).

| Prévention                     | Secondaire  | Tertiaire  |
|--------------------------------|---|--|
| - Actes médicaux et techniques | - Dépistage biologique de la surcharge en fer, recherche de la mutation C282Y   | - Recherche et traitement des complications  |
| - Actions sur l'environnement  | - Amélioration de l'information et des connaissances des généralistes sur l'hémochromatose HFE1   | - Cartographie des centres de prise en charge thérapeutique  |
| - Mesures légales              | - Remboursement des tests de biologie moléculaire   | - Remboursement du matériel de saignées  |
| - Mesures socio-économiques    | - Mise en place de consultations de conseil génétique   | - ALD, remboursement du matériel de saignées   |
| - Éducation pour la santé      | - Incitation des populations à risque (famille de malades) à se rendre aux examens de dépistage   | - Utilisation de manière optimale des services de soins disponibles  |
| - Autoprévention               | - Sensibiliser les populations aux signes cliniques pouvant faire suspecter une surcharge en fer afin qu'elles consultent en cas de signe fonctionnel | - Incitation des malades à une bonne observance thérapeutique, ainsi qu'à éviter les conduites à risque (alcoolisme) |

(\*) = les catégories d'intervention rapportées par les auteurs sont adaptées ici au contexte de l'hémochromatose HFE1 ; CFES = Comité français d'éducation pour la santé.

## II. POURQUOI DÉPISTER L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 ?

Le dépistage biologique de la surcharge en fer et du génotype C282Y, et un traitement le plus précoce possible doivent permettre de ralentir l'évolution de la maladie, et prévenir les complications liées à la surcharge en fer qui se constitue progressivement au cours de l'hémochromatose HFE1. Deux types de dépistages peuvent être mis en place : un dépistage en population générale, ce dépistage pouvant être systématique, organisé ou opportuniste, et un dépistage familial (5) :

- dans le cadre d'un *dépistage systématique*, la population recrutée n'est pas sélectionnée, à l'exception de cas particuliers comme le critère d'âge, le dépistage étant considéré comme généralisé à l'ensemble de la tranche d'âge considérée ;
- lorsque le *dépistage* est dit *organisé*, il est proposé dans le cadre de campagnes de dépistage et s'appuie sur la participation volontaire des sujets ;
- lorsque le *dépistage* est dit *opportuniste*, la population est recrutée lors d'un recours aux soins : hospitalisation, visite médicale, centre de santé ou de dépistage, médecine du travail.

Quel que soit le type de dépistage choisi, son impact clinique et économique devra être mesuré en utilisant des critères définis au préalable (voir chapitre *Conditions requises pour la mise en place d'un dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en France*).

## III. RAPPEL DES PRINCIPES DE BASE DU DÉPISTAGE

— *Le dépistage est :*

une identification, au sein d'une population présumée bien portante, de sujets qui pourraient être porteurs de la maladie recherchée, en utilisant comme test de dépistage un marqueur sensible et spécifique dont on peut évaluer la validité par une méthode robuste (d'après JP Farriaux pour le groupe de travail).

— *Le dépistage n'est pas :*

- une stratégie diagnostique mais un « tri » permettant d'identifier les sujets suspectés malades des sujets suspectés non malades. Le diagnostic de certitude devant être posé dans la population des sujets identifiés par la méthode *ad hoc* ;
- une méthode exacte des faux positifs (sujets non atteints initialement et considérés à tort comme malades) et des faux négatifs (sujets malades considérés comme non malades) pouvant être observés (d'après JP Farriaux pour le groupe de travail).

— *Les critères de mise en œuvre d'un dépistage*

Une présentation des critères de mise en œuvre d'un dépistage est donnée sous forme synthétique dans le *tableau 38 en annexe 9*. Elle reprend les critères définis par Wilson et Jungner en 1968 (5), ceux établis lors de la conférence sur le dépistage génétique qui s'est tenue à La Sapinière en 1989 (103), ainsi que ceux établis en 1998 par le *National Screening Committee* au Royaume-Uni (104).

## IV. DÉPISTAGE EN POPULATION GÉNÉRALE

### IV.1. Données cliniques

#### — Stratégies de dépistage

Les stratégies de dépistage proposées et rapportées dans le rapport Anaes 1999 (6) n'incluaient pas le test génétique comme critère diagnostique mais la PBH. Depuis 1999, ont été publiées 4 nouvelles études de dépistage en population générale incluant un test génétique en association aux tests biologiques (CS-Tf et ferritinémie) (*tableau 17*), selon les deux stratégies A et B ci-dessous.

- Stratégie A: dépistage utilisant 2 tests, une recherche de l'homozygotie C282Y étant réalisée chez les sujets ayant un CS-Tf augmenté sans rechercher une hyperferritinémie (105-107).
- Stratégie B: dépistage utilisant 3 tests, le génotype C282Y homozygote n'étant recherché que chez les sujets ayant à la fois un CS-Tf et une ferritinémie augmentés (108).

Les deux stratégies ne peuvent être comparées étant donné qu'il aurait fallu que chaque étude procède à l'essai des deux stratégies sur sa population, ses valeurs seuils et le contexte de son pays. Les résultats présentés et les différences potentielles entre les études ne permettent pas de conclure que la stratégie A est plus efficace que la stratégie B dans le cadre d'un dépistage en population générale. En revanche, dans les 3 études ayant testé la stratégie B (105-107), les résultats convergent (de 1,3 à 2 sujets homozygotes C282Y identifiés pour 1 000 sujets initialement testés) malgré les variations de la valeur du CS-Tf, de l'origine géographique des populations et de la prévalence de l'hémochromatose HFE1 dans ces études.

**Tableau 17.** Études de dépistage en population générale.

| Nbre de sujets, pays, réf.                        | 1 <sup>er</sup> test                 |                | 2 <sup>e</sup> test                               |             | 3 <sup>e</sup> test              |                          |
|---|--------------------------------------|----------------|---|-------------|----------------------------------|--------------------------|
|   | Type                                 | Résultat*      | Type  | Résultat*   | Type                             | Résultat*                |
| 51 575, Norvège, Hagen <i>et al.</i> , 2002 (108) | <u>CS-Tf</u><br>H > 55 %<br>F > 50 % | 496<br>(1 %)   | <u>Ferritinémie</u><br>H > 200 µg/l<br>F 110 µg/l | 496<br>(NP) | Recherche de l'homozygotie C282Y | 248<br>(50 %)            |
| 11 121, Australie, McCullen, 2001 (107)           | <u>TIBC</u><br>> 40 %                | 608<br>(5,5 %) | -   | -           | Recherche de l'homozygotie C282Y | 16<br>(5 %) <sup>#</sup> |
| 1 554, France, Rosenfeld, 2000 (105)              | <u>CS-Tf</u><br>> 45 %               | 112<br>(7,2 %) | -   | -           | Recherche de l'homozygotie C282Y | 2<br>(1,7 %)             |
| 991, France, Dautreux-Lagarde, 1999 (106)         | <u>CS-Tf</u><br>> 45 %               | 83<br>(8,4 %)  | -   | -           | Recherche de l'homozygotie C282Y | 2<br>(2,4 %)             |

CS-Tf = coefficient de saturation de la transferrine ; TIBC = capacité totale de fixation du fer ; (\*) = les données sont exprimées en nombre de sujets positifs pour le test spécifié et entre parenthèses en pourcentage rapporté au nombre de sujets ayant bénéficié de ce test ; (#) = seulement 323 sujets (*i.e.* 53 %) ont bénéficié d'un test génétique de recherche de l'homozygotie C282Y.



— *Impact du dépistage*

La recherche documentaire n'a identifié aucune étude clinique (que ce soit une étude pilote en région, ou sur la base d'un modèle épidémiologique) ayant évalué l'efficacité à long terme du dépistage de l'hémochromatose HFE1 sur la morbi-mortalité.

## IV.2. Données économiques

### IV.2.1. Dépistage *versus* absence de dépistage

Trois études économiques (109-111) ont analysé le dépistage systématique de l'hémochromatose dans des populations générales ou des populations ciblées sur l'âge. Malgré des hypothèses différentes, toutes les études concluaient à la pertinence d'un point de vue économique du dépistage par rapport à l'absence de dépistage et traitement des complications associées à la maladie.

— *Études de Phatak et al. et de Adams et al.*

Ces 2 études, antérieures à la découverte du gène HFE et fondées sur l'utilisation du CS-Tf, ont comparé les coûts et l'efficacité du dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale [chez des hommes de 30 ans (109) et chez des donneurs de sang hommes et femmes (110)] à l'absence de dépistage. Les auteurs concluaient qu'un dépistage était préférable à l'absence de dépistage puisqu'il permettait de réduire la mortalité et la morbidité associées à l'hémochromatose HFE1 pour un coût moindre que le non-dépistage. Ces 2 études ont été analysées dans les rapports Andem 1995 (7) et Anaes 1999 (6) qui ont souligné qu'elles comportaient de nombreuses limites méthodologiques, qui ne permettaient pas de se prononcer en faveur du dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale.

— *Modèle allemand de Schöffski*

Cette étude publiée en 2000 (111) a comparé, sur les dimensions de coûts directs et de conséquences directes, le dépistage génétique (recherche de l'homozygotie C282Y) à l'absence de dépistage dans une cohorte d'hommes âgés de 25 ans. Les hypothèses cliniques et les probabilités de survenue de complications provenaient des articles de Phatak *et al.* (109) et Adams *et al.* (110). La validité interne du modèle était satisfaisante aux plans clinique et économique. L'étude concluait que la stratégie de dépistage génétique systématique chez les hommes jeunes constituait une stratégie envisageable dans la perspective du financeur. Elle entraînait, dans la population étudiée, un gain moyen d'espérance de vie de 2000 jours (5 ans) par homozygote traité avant la survenue des complications. Le coût par année de vie gagnée était de 4 441 €, ce qui, d'après les auteurs, était acceptable pour la collectivité au regard des campagnes de dépistage déjà existantes (cancer du sein, hypertension artérielle notamment). Les principales limites de l'étude citées par les auteurs étaient l'absence de prise en compte :

- des coûts organisationnels et des coûts de consultation pré-test ;
- de l'anxiété liée à la connaissance du statut de porteur de la mutation ;
- de la compliance aux traitements avant les manifestations de la maladie.

Par ailleurs, les auteurs considéraient que les phlébotomies étaient effectuées dès l'obtention des résultats (il n'est pas précisé dans l'article si les auteurs recherchaient

une surcharge en fer avant de traiter les patients homozygotes C282Y identifiés). Une alternative à ce traitement aurait été de procéder à des tests biologiques tout au long de la vie des personnes dépistées homozygotes C282Y et de pratiquer des phlébotomies seulement en cas de surcharge en fer. D'après les auteurs, cette démarche aurait contribué à baisser les coûts directs du dépistage et les effets délétères des traitements, rendant la stratégie de dépistage encore plus convaincante. Ces limites ne remettaient pas en cause la validité de l'étude.

#### IV.2.2. Dépistage phénotypique *versus* dépistage génétique

Les coûts et l'efficacité des stratégies de dépistage génétique et/ou phénotypique en population générale, de la substitution du dépistage génétique au dépistage phénotypique, ou de l'association des deux types de tests en fonction de la population ont été comparés dans la littérature. Ainsi, le rapport Anaes 1999 (6) analysait 2 études comparant le dépistage génétique au dépistage phénotypique (112,113).

##### — *Étude de Bassett et al.*

Cette étude australienne (112) avait pour objectif de comparer, dans la perspective du financeur, le coût par cas dépisté de deux stratégies de dépistage sur une population hypothétique de 10 000 personnes [l'analyse méthodologique de la publication, les apports et limites de l'étude ont été détaillés dans le rapport Anaes 1999 (6)]. Les deux stratégies proposées étaient :

1. test initial du CS-Tf + test de confirmation génétique ;
2. test initial du CS-Tf + test de confirmation par PBH.

L'étude concluait que le test du CS-Tf (seuil de 45 % pour les femmes et 55 % pour les hommes) associé au test génétique était la stratégie la moins coûteuse, la plus efficace et celle entraînant la plus grande compliance au programme (évitement de la PBH, réduction des complications associées).

##### — *Étude d'Adams et al.*

Cette étude canadienne (113) avait pour objectif de comparer les coûts et l'utilité du test génétique et du test biologique (seuil du CS-Tf égal à 50 % pour les femmes et 60 % pour les hommes), dans la perspective du financeur (coûts supportés par l'assurance maladie), dans une population hypothétique de 10 000 donneurs de sang, la stratégie de référence étant l'absence de dépistage. Les résultats de cette étude montraient que la stratégie de dépistage génétique n'était jamais une stratégie dominante, et qu'elle ne devenait supérieure à la stratégie phénotypique que pour un coût du test de 28 \$ et une prévalence de 3/1 000. D'après les auteurs, si le coût du test génétique venait à diminuer, l'association du dépistage phénotypique (test de première intention) et génétique (test de confirmation) constituerait une stratégie dominante.

##### — *Étude de Greenwood et Phatak*

Une étude postérieure à 1999 (114) a été identifiée par la recherche documentaire (résultats partiels présentés lors du 7<sup>e</sup> congrès de l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*). Il s'agit d'un modèle décisionnel américain qui avait pour objectif d'établir le rapport coût/efficacité du dépistage de l'hémochromatose dans l'Ohio, sur la base du calcul du coût par cas dépisté et d'une étude coût/utilité. Cette étude portait sur une population hypothétique de 10 000 hommes âgés de 30 à 39 ans, dans laquelle trois stratégies ont été comparées :

- 1) absence de dépistage *versus* dépistage ;
  - 2) dépistage génétique (recherche de l'homozygotie C282Y + ferritinémie) *versus* phénotypique (seuil du CS-Tf égal à 50 % + mesure de la ferritinémie + PBH) ;
  - 3) dépistage génétique familial à partir des cas identifiés lors du dépistage génétique.
- Les coûts reflétaient les charges Medicare, ce qui place l'analyse sous l'angle du financeur. Un taux d'actualisation de 3 % était appliqué aux coûts susceptibles d'intervenir dans le futur (complications). L'étude concluait que le dépistage génétique était la stratégie dominante puisqu'elle identifiait plus de cas pour un coût total moins élevé que le traitement des malades en l'absence de dépistage. De plus, elle permettait d'identifier des probants et rendait possible le dépistage familial. Mais des faiblesses méthodologiques limitent la portée de ces travaux.
- Les auteurs fournissent des résultats très imprécis et peu transparents sur le calcul des ratios coût/efficacité, les mesures d'utilité, les analyses de sensibilité.
  - L'étude ne présente aucune donnée sur la comparaison dépistage génétique *versus* phénotypique et s'appuie sur des hypothèses contestables :
    - les auteurs ont présupposé que la totalité des sujets homozygotes C282Y développerait la maladie dans le cas d'une absence de dépistage ce qui n'est pas vérifié dans la littérature clinique selon le rapport Anaes 1999 (6) et contribue à surestimer le poids de l'hémochromatose HFE1 pour la collectivité ;
    - les auteurs ont considéré que les tests biologiques avaient une sensibilité et une spécificité égale à 100 % (en supposant en effet que ces tests identifiaient la totalité des cas) ce qui n'est pas corroboré par la littérature clinique ;
    - il est regrettable que les auteurs n'aient pas intégré la stratégie la plus répandue dans la littérature (association du dépistage phénotypique en première intention à un test génétique de confirmation) afin de la comparer aux stratégies de dépistage familial (stratégie 3) ou en population générale (stratégie 2).

Au total, les études économiques comparant les dépistages génétique et phénotypique concluaient que :

- pour les probants, l'association du dépistage phénotypique en première intention au dépistage génétique se traduit par plus de cas dépistés et une meilleure observance, et ce, à moindre coût pour le financeur du programme ;
- le test génétique en première intention est utile dans le dépistage familial pour identifier les personnes à risque de développer la maladie et débiter un suivi régulier des marqueurs biologiques.

## V. DÉPISTAGE CIBLÉ

Les études épidémiologiques réalisées au cours de ces 10 dernières années (115-120) montrent que la prévalence de la mutation C282Y dans la population des sujets diabétiques est basse (comprise entre 0,4 et 0,9 %). Cependant, une étude danoise (121) observe une plus grande fréquence du nombre de sujets homozygotes C282Y (OR 4,6 / écart-type 2,1-10,1 /  $p = 0,002$ ) dans la population des patients diabétiques insulino-dépendants par comparaison à la population générale.

## VI. DÉPISTAGE FAMILIAL

### VI.1. Données cliniques

Le dépistage familial a par nature, du fait de la transmission du génotype délétère (voir chapitre pénétrance du génotype C282Y homozygote), une efficacité supérieure à celle du dépistage en population générale, car il concerne une population à plus haut risque d'être porteuse de la mutation C282Y. Du fait du mode de transmission autosomique de la mutation (*tableau 18*), le dépistage familial s'adresse en première intention aux apparentés du premier degré du probant (parents, frères et sœurs, enfants) et devrait être selon Moirand *et al.* (122) et Brissot *et al.* (90) :

- phénotypique chez les parents du probant (avec test génétique chez les sujets pour lesquels une anomalie a été découverte) ;
- phénotypique et génétique dans la fratrie du probant ;
- génétique chez l'autre parent naturel de l'enfant du probant afin d'estimer les risques d'homozygotie C282Y chez les enfants mineurs.

**Tableau 18.** Risque théorique d'homozygotie C282Y en fonction du lien de parenté avec le probant adapté d'après Moirand *et al.*, 2000 (123).

| Lien familial        | Risque d'être homozygote C282Y (%)  |
|----------------------|---|
| - Enfants du probant | - 50 % si le 2 <sup>e</sup> parent est hétérozygote ou hétérozygote composite<br>- 0 % si le 2 <sup>e</sup> parent n'est pas porteur de la mutation C282Y<br>- 100 % si le 2 <sup>e</sup> parent est homozygote             |
| - Fratrie du probant | - 100 % si les 2 parents sont homozygotes<br>- 50 % si 1 parent est homozygote et le 2 <sup>e</sup> parent hétérozygote ou hétérozygote composite<br>- 25 % si les 2 parents sont hétérozygotes ou hétérozygotes composites |
| - Parents du probant | - Égal à la fréquence allélique dans la population concernée  |

Rochette *et al.* ont proposé de réaliser un dépistage inverse (124).

- Ce dépistage consiste à remonter l'arbre familial à partir de sujets (nouveau-nés) testés au hasard et identifiés comme homozygotes C282Y, la probabilité de diagnostiquer de nouveaux cas chez les parents ou dans la fratrie étant supérieure à la probabilité de dépister un sujet homozygote C282Y en population générale.
- Pour l'un des parents (père ou mère naturels) d'un sujet homozygote C282Y, le risque relatif d'être porteur du même génotype est 17 fois plus élevé qu'en population générale. En effet, si dans une population donnée la fréquence de l'homozygotie C282Y est de 1/300 (0,3 %), la fréquence de l'allèle C282Y est égale à la racine carrée de celle de l'homozygotie, soit 0,0577 (5,77 %). Le risque relatif d'un sujet apparenté (père ou mère) à un homozygote C282Y d'être lui-même homozygote est égal au rapport de la fréquence de l'homozygotie C282Y sur la fréquence de l'allèle C282Y, soit  $5,77 / 0,33 = 17,3$ .

— *État des pratiques françaises*

L'association Hémochromatose France a réalisé une enquête auprès de ses adhérents pour apprécier les modalités de mise en œuvre du dépistage familial après la découverte d'un sujet homozygote C282Y et évaluer le nombre de membres de la famille réellement dépistés (125).

- Pour 30 % des familles, aucun dépistage génétique n'avait été fait chez les frères et les sœurs du probant, alors que pour 60 % des familles un test génétique chez les enfants du probant était réalisé. Au total, moins de 50 % des frères et sœurs de l'ensemble des probants avaient bénéficié d'un test génétique.
- Ces données mettent en évidence que la *sous-population* la plus directement susceptible de développer une hémochromatose HFE1 n'est pas celle qui est étudiée en priorité. En effet les apparentés les plus à risque se trouvent parmi les frères et sœurs du probant et non chez leurs enfants.
- Les données de cette enquête sont cependant à interpréter avec réserve : en effet les informations que peuvent avoir les malades adhérents quant à l'exécution réelle d'une recherche de la maladie par leurs frères et sœurs est probablement parcellaire, du fait de la dispersion des familles et du manque de communication éventuelle à l'intérieur des familles.

Ces données montrent à quel point le dépistage familial est insuffisamment développé en France. Les experts du groupe de travail précisent que dans leur pratique, ils constatent que les probants transmettent l'information à leurs frères et sœurs de façon très variable : incitation au dépistage ou au contraire non-divulgaration de leur maladie.

## **VI.2. Données économiques**

Deux études publiées postérieures à 1999 (126,127) ont étudié des stratégies de dépistage familial de l'hémochromatose HFE1. L'impact économique du dépistage familial au-delà du 1<sup>er</sup> degré de parenté n'a pas été étudié dans la littérature.

— *Étude d'El-serag et al.*

El-serag *et al.* (126) ont comparé, au moyen d'un modèle de Markov, les rapports coût/efficacité de l'absence de dépistage familial à une stratégie de dépistage familial par tests biologiques et à trois stratégies de dépistage génétique familial. Le dépistage familial était réalisé à partir de probants ayant une surcharge en fer avérée. Le dépistage systématique en population générale n'a pas été étudié. Les stratégies de dépistage familial se déclinaient en :

- 1) test génétique du probant puis du conjoint avant test génétique des enfants et de la fratrie ;
- 2) test génétique du probant suivi du test des enfants et de la fratrie sans test du conjoint ;
- 3) test génétique de la famille avant le test génétique du probant.

Les auteurs se prononçaient en faveur d'un dépistage familial de l'hémochromatose par la stratégie suivante : si le test génétique initial réalisé sur le patient était positif (*i.e.* homozygote pour la mutation C282Y), celui-ci était proposé à la fratrie et au conjoint du probant. Le test génétique était réalisé sur les enfants majeurs si l'autre parent naturel était hétérozygote. Les stratégies 2 et 3 étaient les moins coûteuses lorsque le probant n'avait respectivement qu'un enfant, qu'un frère ou qu'une sœur.

Le dépistage familial par tests biologiques induisait la recherche à intervalles répétés d'une surcharge en fer pour les enfants et la fratrie du probant jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 40 ans. Le dépistage génétique de la famille d'un probant homozygote pour la mutation C282Y permettait à 95 % des enfants et 75 % des frères et sœurs non homozygotes de ne pas subir ces tests biologiques. Seuls les enfants et la fratrie, C282Y homozygotes, supportaient les coûts monétaires et psychologiques d'un suivi régulier par tests biologiques.

— *Étude de Krawczak et al*

Krawczak *et al.* (127) ont comparé l'efficacité d'un dépistage génétique familial en cascade à un dépistage génétique en population générale au moyen d'un modèle mathématique pour les mutations récessives. Dans le cas de l'hémochromatose, avec un dépistage génétique familial (chez les apparentés du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> degré), les auteurs concluaient que le nombre de personnes à tester génétiquement, afin d'identifier une personne homozygote C282Y, était 50 fois moins important que pour un dépistage en population générale. Krawczak *et al.* indiquaient que si on supposait que le dépistage de l'hémochromatose en population générale était coût-efficace, le dépistage génétique familial l'était forcément.

— *Conclusion*

Les études d'El-serag *et al.* et Krawczak *et al.* permettent de conclure à la pertinence :

- du dépistage génétique familial de l'hémochromatose HFE1 sur le plan économique par rapport à une absence de dépistage et par rapport à un dépistage phénotypique familial (126) ;
- du dépistage génétique familial en priorité dans la fratrie du probant ;
- du dépistage familial par rapport à un dépistage en population générale du fait du moindre nombre de personnes à tester pour identifier un homozygote C282Y et donc de son moindre coût (127).

## **VII. ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1**

### **VII.1. Transposabilité des modèles**

La recherche documentaire n'a identifié aucun modèle français portant sur le dépistage de l'hémochromatose HFE1. Les modèles économiques analysés dans les chapitres précédents étaient suffisamment robustes pour être appliqués au contexte français excepté pour deux variables.

- La prévalence de l'hétérozygotie C282Y en population générale était de 10 % dans l'étude d'El-serag *et al.* (126) alors que d'après les données épidémiologiques françaises (41,42,44,46,48,128), elle était comprise entre 4,6 et 14 %. Ces données permettent de calculer la probabilité pour le conjoint du probant d'être hétérozygote et d'estimer la probabilité d'être homozygote pour les enfants du probant.
- Le coût du test génétique représentait une part importante des coûts du dépistage dans les modèles cités précédemment (111,114,126) : il variait de 5 \$ soit 4 € à

173 \$ ou 138 € (les chiffres en euros correspondent au taux de change du 09/02/2004 : 1€= 1,25 \$).

En France, en juillet 2003, la commission de la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) de la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) a proposé que le test génétique pour la recherche de la mutation C282Y soit coté pour les patients présentant une perturbation du bilan martial et/ou apparentés à un patient présentant la mutation. La cotation proposée était de B200 soit 52 € selon la valeur au 1<sup>er</sup> juin 2002 de la lettre clé B (0,26 €).

## VII.2. Présentation des simulations et hypothèses communes

Dans un souci d'aide à la décision, l'Anaes a réalisé, à l'aide du logiciel Excel 2000, des simulations économiques de stratégies de dépistage de l'hémochromatose HFE1 tenant compte des particularités françaises. Une première évaluation concernait le dépistage familial et une seconde, trois stratégies de dépistage en population générale.

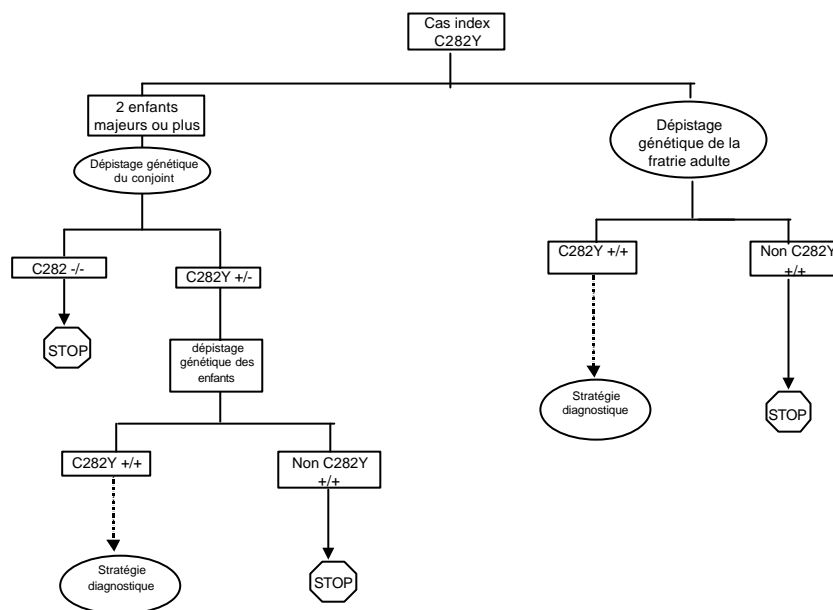
- L'objectif des stratégies étudiées était de dépister des cas d'homozygotie C282Y qu'ils aient ou non une surcharge en fer (patients symptomatiques et asymptomatiques). Dans ce cadre, les simulations ont donné une indication sur le nombre de cas d'homozygotie C282Y dépistés et non pas sur le nombre de malades (homozygotie C282Y + surcharge en fer avérée).
- Les résultats ont fourni des informations sur le nombre de cas dépistés ainsi que sur le coût total des stratégies. Il n'a pas été possible d'intégrer aux évaluations le coût des complications évitées (incertitude sur les probabilités de survenue des complications) ni les éventuelles années de vie gagnées grâce au dépistage.
- L'objectif des simulations étant d'explorer différentes modalités de dépistage de l'hémochromatose HFE1, les modèles ne prennent pas en compte le traitement et les complications potentielles de la maladie qui relèvent déjà de la prise en charge de la personne dépistée après vérification de l'existence d'une surcharge en fer. Il est supposé que l'ensemble des homozygotes C282Y est régulièrement suivi dès le dépistage avec un contrôle des marqueurs biologiques de surcharge en fer, dans le but de prévenir la maladie et ses complications.
- La perspective retenue est celle du financeur du dépistage, c'est-à-dire l'assurance maladie. Dans ce cadre, seuls les coûts supportés par l'assurance maladie ont été pris en compte, notamment le remboursement des tests de dépistage. Dans un souci de simplification, les coûts des consultations (de rendu de résultats ou consultation génétique) n'ont pas été intégrés.
- Les spécificités et sensibilités des tests proposés n'ont pas été incluses dans l'analyse (hypothèse de 100 % de spécificité et de sensibilité). En effet, dans les modèles de la littérature (109,111,126), la performance diagnostique des tests n'influe pas sur le sens des résultats.
- Par convention, on nomme conjoint l'autre parent naturel des enfants du probant. Compte tenu de la prévalence de l'homozygotie pour la mutation C282Y, il a été considéré que le conjoint n'était pas homozygote. Par ailleurs, il a été fait l'hypothèse qu'il n'y avait pas de consanguinité entre les conjoints.
- Le suivi des hétérozygotes composites n'a pas été modélisé, ni le suivi des patients non homozygotes ayant une surcharge en fer.
- Les données françaises, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été retenues de manière préférentielle. Néanmoins, les valeurs issues d'études étrangères ont été

incluses dans l'intervalle de confiance attribué à chaque variable, afin de permettre une analyse de sensibilité ultérieure.

### VII.3. Évaluation de la stratégie de dépistage familial

#### VII.3.1. Stratégie retenue, hypothèses et algorithme de dépistage

La stratégie de dépistage familial est fondée sur un test génétique. Elle est mise en place après identification d'un probant dont la surcharge en fer est avérée (dépistage phénotypique) et sur lequel a été réalisé un dépistage génétique prouvant l'homozygotie C282Y (*graphique 1*).



**Graphique 1.** Algorithme décisionnel retenu pour la simulation de dépistage génétique familial\*.

(\*) La bulle « stratégie diagnostique » correspond au suivi régulier des homozygotes C282Y dès leur dépistage (contrôle des marqueurs biologiques de surcharge en fer) dans le but de prévenir la maladie et ses complications. Cette stratégie n'a pas été valorisée. L'objectif du programme étant de dépister des homozygotes C282Y, le suivi clinique des sujets non homozygotes n'a pas été modélisé (bulle « STOP »).

La démarche diagnostique du probant n'a pas été valorisée dans la mesure où elle n'intervient pas dans le cadre du dépistage. Il s'agit d'étudier la systématisation du dépistage familial dès l'identification d'un probant. La stratégie de dépistage familial prévoit d'explorer les apparentés au 1<sup>er</sup> degré du probant, à l'exception des parents pour qui il est recommandé un dépistage phénotypique non valorisé ici (90,122,129). Seuls la fratrie et les enfants sont testés.

Concernant les enfants, il est préconisé dans le modèle d'El-serag *et al.* (126) de procéder en premier lieu, à partir de 2 enfants, à un dépistage de l'autre parent naturel. Le test génétique n'est proposé aux enfants majeurs que si l'autre parent naturel est hétérozygote pour la mutation C282Y (si ce parent est indemne de la mutation C282Y, l'enfant n'a aucun risque d'être homozygote C282Y, cf. *tableau 18* page 59). Si le probant n'a qu'un enfant, il n'y a pas lieu de tester génétiquement le conjoint, il est préférable de tester directement l'enfant (quand il est majeur), ce qui n'induit aucun surcoût. Dans tous les cas, il est recommandé par la législation française de ne pas



pratiquer un test génétique sur un enfant mineur dans la mesure où il n'existe pas de bénéfice direct de la connaissance de son statut de porteur de la mutation (cf. annexe 8).

### VII.3.2. Données

Les probabilités qui ont été utilisées dans la modélisation sont présentées dans le tableau 19.

**Tableau 19.** Dépistage génétique familial: probabilités et données utilisées pour la simulation.

| Donnée  | Valeur           | Source/hypothèse  |
|---|------------------|---|
| <b>Dépistage génétique familial</b>   |                  |   |
| - Probabilité d'être hétérozygote C282Y en population générale              | 0,1 [0,046-0,14] | - Le conjoint du probant n'est pas homozygote pour la mutation C282Y ; Aguilar-Martinez <i>et al.</i> , 2001 (41) ; Cadet <i>et al.</i> , 2003 (44) ; Borot <i>et al.</i> , 1997 (46) ; Jézéquel <i>et al.</i> , 1998 (42) ; Mercier <i>et al.</i> , 1998 (48) ; Jouanolle <i>et al.</i> , 1998 (128) |
| - Nombre moyen d'enfants du probant   | 2,0 [1-2,5]      | - INED, 2003 (130)  |
| - Nombre moyen de frères et sœurs du probant                                | 1,5 [1-2]        | - INED, 2003 (130)  |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (fratrie du probant)  | 0,5 [0,3-0,9]    | - Borot, 2001 (125)   |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (conjoint du probant) | 1 [0,7-1]        | - El-serag <i>et al.</i> , 2000 (126) ; Adams, 1998 (131) ; hypothèse Anaes   |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (enfants du probant)  | 0,6 [0,5-0,9]    | - Borot, 2001 (125)   |
| - Prévalence de la mutation C282Y à l'état homozygote dans la fratrie       | 0,25             | - Les parents du probant sont hétérozygotes pour la mutation C282Y  |
| - Nombre d'hémochromatoses dépistées de façon opportuniste par an           | 800 [500-850]    | - Estimation d'après l'ANGH, 2002 (76) et le SMN-MMH, 2002 (65)   |
| - Coût du test génétique  | 52 €             | - NABM /CNAMTS  |

SMN-MMH : Secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires; ANGH : Association nationale des gastro-entérologues des hôpitaux généraux ; NABM : nomenclature des actes de biologie médicale ; CNAMTS : Caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés.

#### — Population initiale

Le nombre de probants, c'est-à-dire le nombre de cas symptomatiques diagnostiqués de façon opportuniste, a été estimé à partir des données de l'enquête de l'ANGH réalisée auprès de 260 services d'hépatogastro-entérologie (76), et des données du SMN-MMH (colloque Hémochromatose, Paris, 2002 (65) et données fournies directement à l'Anaes par le SMN-MMH).

- D'après les données de l'enquête de l'ANGH, on estime qu'en France le nombre de nouveaux cas d'hémochromatose HFE1 par an est compris entre 530 et 750.
- En 2001, le SMN-MMH a rendu un avis favorable pour une prise en charge à 100 % de 843 dossiers concernant l'hémochromatose.
- Dans la simulation, le nombre de probants homozygotes pour la mutation C282Y a été estimé à environ 800 cas par an en France. Compte tenu des incertitudes

existantes sur la valeur de ce paramètre, une analyse de sensibilité a été menée et fournit des estimations complémentaires des résultats pour des valeurs comprises entre 500 et 2 000 cas par an.

— *Nombre moyen d'enfants et de frères et sœurs du probant à tester*

Compte tenu de l'âge moyen au moment du diagnostic de l'hémochromatose HFE1 dans la littérature ( $50 \pm 13$  ans selon Mc Donnell *et al.* (93) ), il a été fait l'hypothèse que les enfants du probant et la fratrie étaient majeurs. D'après les membres du groupe de travail, l'âge au diagnostic serait moindre du fait d'un diagnostic plus précoce en France mais en l'absence de données récentes publiées, nous avons retenu les chiffres disponibles dans la littérature. Un test génétique pouvait ainsi être pratiqué sur tous les apparentés sous réserve de leur consentement. Le nombre moyen d'enfants du probant est estimé à partir des données de l'Institut national d'études démographiques concernant la descendance finale des femmes de la génération 1953 (130) ; la taille de la fratrie du probant est estimée à partir des données concernant la descendance de la génération 1930.

### VII.3.3. Résultats

— *Efficacité du dépistage*

À partir de 800 probants diagnostiqués de façon opportuniste (*tableau 20*), le dépistage familial permet de dépister 198 homozygotes C282Y (soit 1 cas dépisté pour 8 personnes testées). Ces homozygotes se décomposent en 150 frères ou sœurs et 48 enfants du probant. Le fait de tester génétiquement le conjoint du probant avant les enfants permet d'éviter de tester 864 enfants.

**Tableau 20.** Stratégie de dépistage familial – Résultats

|   | <b>Valeur/résultats</b> |
|---|-------------------------|
| Nombre de probants  | 800                     |
| Nombre de sujets testés (fratrie, conjoint et enfants des probants) | 1 496                   |
| <i>dont fratrie :</i> 600   |                         |
| <i>dont conjoints :</i> 800   |                         |
| <i>dont enfants :</i> 96  |                         |
| <b>Nombre de sujets dépistés homozygotes pour la mutation C282Y</b> | <b>198</b>              |
| <b>Coût total (K€)</b>  | <b>78</b>               |
| <b>Coût par cas dépisté (€)</b>                                     | <b>393</b>              |

— *Coût total et coût par cas dépisté*

Le coût total de la stratégie de dépistage génétique familial est de 78 000 € pour un coût par cas dépisté de 393 €

### VII.3.4. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité porte sur les variables clés identifiées dans les modèles de la littérature (126,127), essentiellement des données épidémiologiques et des taux de participation des membres de la famille au dépistage (probabilité de répondre à l'invitation). Ces données sont susceptibles de varier localement (*tableau 21*).

- L'analyse confirme l'intérêt du dépistage de la fratrie du probant : une participation de 90 % des frères et sœurs du probant conduirait à identifier 318 sujets homozygotes pour un coût par cas dépisté 20 % inférieur à celui calculé dans l'analyse de référence (taux de participation de 50 %).
- Par rapport à l'analyse de référence, 50 cas supplémentaires sont dépistés si le nombre moyen de frères et sœurs n'est pas de 1,5 mais de 2 par probant.
- Les variables intervenant dans le dépistage des enfants (nombre moyen d'enfants, acceptation du dépistage par le conjoint et les enfants, fréquence du portage de l'hétérozygotie C282Y) font également varier les résultats, mais dans une moindre mesure.
- 75 % du nombre d'homozygotes C282Y sont dépistés dans la fratrie du probant. Le nombre d'homozygotes C282Y identifiés, ainsi que le coût total du programme, varient en fonction du nombre de probants. L'impact réel de la stratégie de dépistage familial dépendra fortement de la précision de l'estimation du nombre de cas incidents en France pour une année.

**Tableau 21.** Dépistage génétique familial : analyse de sensibilité reposant sur les variables identifiées par El-serag *et al.*, 2000 (126) et Krawczak *et al.*, 2001(127)

| Variables  | Nbre d'homozygotes C282Y dépistés | Coût total (€) | Coût par cas dépisté (€) |
|--|-----------------------------------|----------------|--------------------------|
| <b>Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage :</b> |                                   |                |                          |
| - Fratrie  |                                   |                |                          |
| 0,3  | 138                               | 65 312         | 473                      |
| 0,9  | 318                               | 102 752        | 323                      |
| - Conjoint   |                                   |                |                          |
| 0,7  | 184                               | 63 814         | 348                      |
| 0,8  | 188                               | 68 474         | 363                      |
| 0,9  | 193                               | 73 133         | 379                      |
| - Enfant   |                                   |                |                          |
| 0,5  | 190                               | 76 960         | 405                      |
| 0,7  | 206                               | 78 624         | 382                      |
| 0,8  | 214                               | 79 456         | 371                      |
| 0,9  | 222                               | 80 288         | 362                      |
| <b>Prévalence du portage de l'hétérozygotie C282Y:</b>       |                                   |                |                          |
| 0,046  | 172                               | 75 046         | 437                      |
| 0,05   | 174                               | 75 296         | 433                      |
| 0,06   | 179                               | 75 795         | 424                      |
| 0,068  | 183                               | 76 195         | 417                      |
| 0,08   | 188                               | 76 794         | 407                      |
| 0,12   | 208                               | 78 790         | 380                      |
| 0,14   | 217                               | 79 789         | 367                      |

**Tableau 21 (suite).** Dépistage génétique familial: analyse de sensibilité reposant sur les variables identifiées par El-serag *et al.*, 2000 (126) et Krawczak *et al.*, 2001(127)

| Variables   | Nbre d'homozygotes C282Y dépistés | Coût total (€) | Coût par cas dépisté (€) |
|---|-----------------------------------|----------------|--------------------------|
| <b>Nombre moyen de frères et sœurs du probant :</b> |                                   |                |                          |
| 1   | 148                               | 67 392         | 455                      |
| 2   | 248                               | 88 192         | 356                      |
| <b>Nombre moyen d'enfants du probant :</b>          |                                   |                |                          |
| 1   | 174                               | 75 296         | 433                      |
| 1,5   | 186                               | 76 544         | 411                      |
| 2,5   | 210                               | 79 040         | 376                      |
| <b>Nombre de probants :</b>                         |                                   |                |                          |
| 500   | 124                               | 48 620         | 393                      |
| 600   | 148                               | 58 344         | 393                      |
| 700   | 173                               | 68 068         | 393                      |
| 850   | 210                               | 82 654         | 393                      |
| 1 000   | 247                               | 97 240         | 393                      |
| 1 500   | 371                               | 145 860        | 393                      |
| 2 000   | 495                               | 194 480        | 393                      |

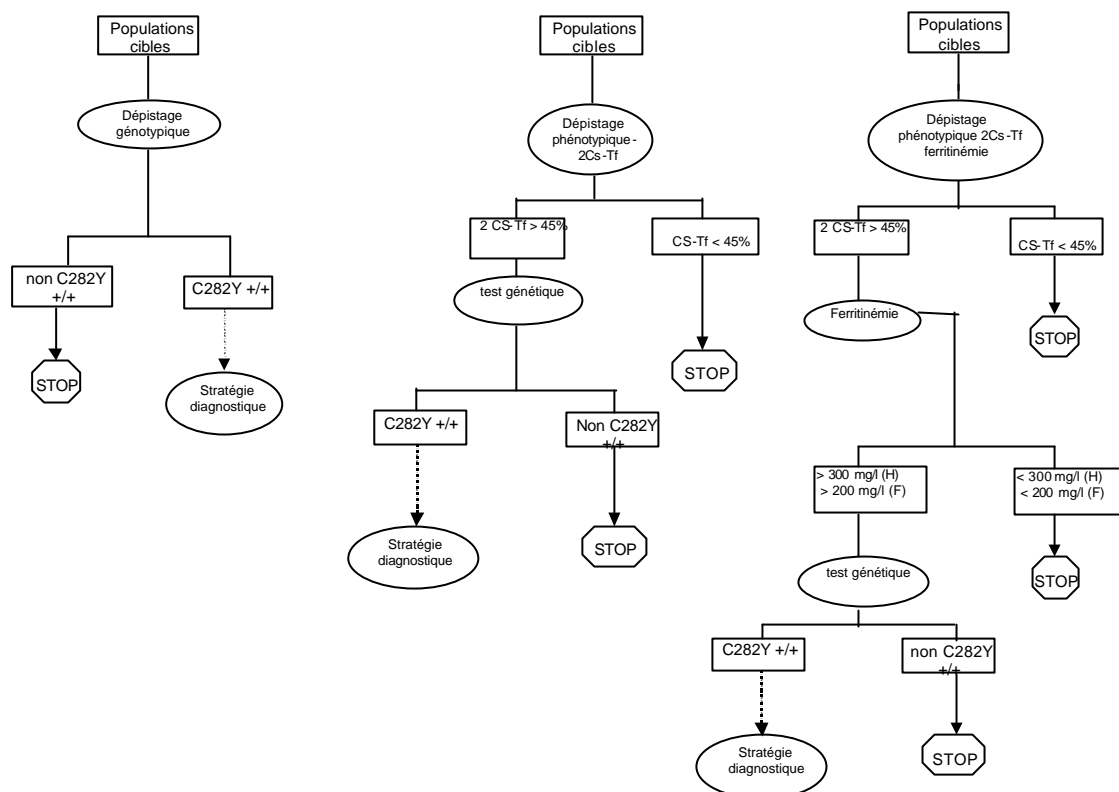
#### VII.4. Évaluation de stratégies de dépistage en population générale

##### VII.4.1. Stratégies retenues, hypothèses et algorithmes de dépistage

D'après les données de la littérature (53,109,114) et les avis des experts, la population cible du dépistage en population générale est l'ensemble des hommes âgés de 35 ans et des femmes âgées de 55 ans (avant la ménopause, le degré de surcharge en fer varie avec les antécédents gynécologiques de la patiente). Trois stratégies de dépistage en population générale ont été comparées :

- le dépistage génétique de l'ensemble de la population cible ;
- le dépistage biologique fondé sur deux mesures du CS-Tf, et une confirmation ultérieure de l'homozygotie C282Y par un test génétique chez les personnes ayant 2 CS-Tf > 45 % (valeur seuil retenue dans la littérature (32,132)) ;
- le dépistage phénotypique fondé sur deux paramètres biologiques (CS-Tf et ferritinémie) proposé à l'ensemble de la population cible avec confirmation de l'homozygotie pour les personnes ayant les deux marqueurs biologiques supérieurs à la normale (2 CS-Tf > 45 % et ferritinémie > 200 µg/l chez les hommes et > 110 µg/l chez les femmes, (32,132).

Les stratégies retenues pour la simulation sont illustrées par les algorithmes décisionnels présentés dans le *graphique 2*. Ces stratégies ont été jugées coût/efficaces par la littérature économique (109-111,127). Elles ont été étudiées dans un but comparatif mais également afin de connaître le nombre de personnes à dépister dans chaque stratégie pour identifier un homozygote C282Y.



**Graphique 2.** Algorithmes décisionnels retenus pour les dépistages en population générale\*.

(\*) La bulle « stratégie diagnostique » correspond au suivi régulier des homozygotes C282Y dès leur dépistage (contrôle des marqueurs biologiques de surcharge en fer) dans le but de prévenir la maladie et ses complications. Cette stratégie n'a pas été valorisée. L'objectif du programme étant de dépister des homozygotes C282Y, le suivi clinique des sujets non homozygotes C282Y ayant une surcharge en fer n'a pas été modélisé (bulle « STOP »).

#### VII.4.2. Données

Conformément à l'hypothèse de base, l'évaluation des stratégies de dépistage en population générale a été effectuée pour une population de 750 000 personnes invitées au dépistage [somme des effectifs de la classe d'âge des hommes de plus de 35 ans et des femmes de plus de 55 ans, d'après les données du recensement de la population française de l'INSEE en 1999 (133)]. Les valeurs des autres données et probabilités utilisées sont présentées dans le *tableau 22*.

**Tableau 22.** Stratégies de dépistage en population générale : probabilités et données utilisées pour la simulation.

| Donnée  | Valeur                 | Source/hypothèse  |
|---|------------------------|---|
| <b>Dépistage génétique en population générale</b>                           |                        |   |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (population générale) | 0,5<br>[0,3-0,8]       | - Hémo occult, Steinmetz <i>et al.</i> , 2000 (134) : 85 %<br>- Mammographie, Ancelle-Park et Nicolau, 2001 (135) : 40-60 %   |
| - Probabilité d'être homozygote C282Y en population générale française      | 0,005<br>[0,002-0,008] | - Hémochromatose McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) : 30 %<br>- Aguilar-Martinez <i>et al.</i> , 2001 (41) ; Cadet <i>et al.</i> , 2003 (44) ; Jézéquel <i>et al.</i> , 1998 (42) ; Mura <i>et al.</i> , 1999 (43) ; Merryweather-Clarke <i>et al.</i> , 2000 (11), voir <i>tableau 9</i> |

**Tableau 22 (suite).** Stratégies de dépistage en population générale : probabilités et données utilisées pour la simulation.

| Donnée  | Valeur                | Source/hypothèse  |
|---|-----------------------|---|
| <b>Dépistage phénotypique (CS-Tf) puis génétique en population générale</b>                 |                       |   |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (population générale)                 | 0,5 [0,3-0,8]         | - Idem « dépistage génétique en population générale »   |
| - Probabilité d'avoir un CS-Tf élevé  | 0,03<br>[0,026-0,036] | - CS-Tf > 45 % McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)  |
| - Probabilité d'avoir un deuxième CS-Tf élevé après le premier                              | 0,3<br>[0,22-0,38]    | - McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)   |
| - Probabilité d'être homozygote C282Y avec CS-Tf élevé                                      | 0,42<br>[0,31-0,53]   | - McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)   |
| <b>Dépistage phénotypique (CS-Tf + ferritinémie) puis génétique en population générale*</b> |                       |   |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (population générale)                 | 0,5<br>[0,3-0,8]      | - Idem « dépistage génétique en population générale »   |
| - Probabilité d'avoir un CS-Tf élevé  | 0,03<br>[0,026-0,036] | - CS-Tf > 45 % McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)  |
| - Probabilité d'avoir un deuxième CS-Tf élevé après le premier                              | 0,3<br>[0,22-0,38]    | - McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)   |
| - Probabilité d'avoir une ferritine élevée quand le CS-Tf est élevé                         | 0,48<br>[0,39-0,56]   | - Ferritinémie > normale (200 ng/ml (H), 110 ng/ml (F)) McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32) |
| - Probabilité d'être homozygote C282Y avec CS-Tf et ferritinémie élevés                     | 0,72 [0,6-0,83]       | - McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) ; Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32)   |

CS-Tf = coefficient de saturation de la transferrine ; (\*) = toutes les probabilités incluent les perdus de vue entre les différents tests.

### — Coût

Les données de coûts concernent les coûts des tests génétiques et biologiques. Les cotations des actes biologiques sont extraites de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Ils figurent donc ici en fonction de la lettre clé B, dont la valeur depuis le 1<sup>er</sup> juin 2002 était de 0,26 €. Le génotypage C282Y isolé pour les stratégies associant phénotype et génotype devrait être pris en charge par l'assurance maladie (coté B200 soit 52 €) d'après la proposition de la commission de la NABM de la CNAMTS. Dans le cadre du dépistage génétique seul, il a été fait l'hypothèse que le coût était également de 52 €. Les coûts utilisés étaient les suivants :

- coût d'un coefficient de saturation de la transferrine : 9,1 € (18,2 € quand la stratégie inclut deux mesure du CS-Tf) ;
- coût du dosage de la ferritine : 15,6 € ;
- coût du génotypage C282Y isolé : 52 €

## VII.4.3. Résultats

— *Efficacité du dépistage*

Les dépistages en population générale permettent de dépister, selon la stratégie, de 1 166 à 1 875 sujets homozygotes pour la mutation C282Y pour 375 000 personnes testées. Il est nécessaire de tester 200 à 325 personnes pour dépister 1 cas d'homozygotie.

— *Coût total et coût par cas dépisté*

À populations égales, les coûts des dépistages en population générale varient de 3,6 à 19,5 millions d'euros. Les coûts par cas dépisté varient de 2 603 à 10 400 €

— *Résultats détaillés*

Les résultats obtenus pour chacune des stratégies ont été présentés dans le *tableau 23*. La stratégie de dépistage associant CS-Tf et test génétique est la plus avantageuse car elle permet de dépister plus d'homozygotes que celle associant CS-Tf/ferritinémie et test génétique, pour un coût par cas dépisté moins élevé. À ces résultats, il faudrait retrancher le nombre de personnes qui auraient été diagnostiquées en pratique courante en l'absence de dépistage, et le coût qui lui est associé.

**Tableau 23.** Dépistages en population générale - Résultats par stratégie de dépistage.

|  | Population initiale* | Nbre de sujets testés par |                | Nbre de sujets dépistés homozygotes pour la mutation C282Y | Coût       |                     |
|--|----------------------|---------------------------|----------------|--|------------|---------------------|
|  |                      | Test biologique           | Test génétique |  | Total (K€) | Par cas dépisté (€) |
| a) Test génétique seul                   | 750 000              | NA                        | 375 000        | 1875   | 19 500     | 10 400              |
| b) CS-Tf + test génétique                | 750 000              | 375 000                   | 3375           | 1417 <sup>¥</sup>  | 3 690      | 2 603               |
| c) CS-Tf + ferritinémie + test génétique | 750 000              | 375 000 <sup>§</sup>      | 1620           | 1166 <sup>¥</sup>  | 3 652      | 3 131               |

NA = non applicable ; (\*) = nombre de personnes invitées au dépistage; (¥) = dans la stratégie b), seuls ont été recherchés les homozygotes C282Y ayant le CS-Tf élevé. Dans la stratégie c), seuls ont été recherchés les homozygotes C282Y ayant les 2 marqueurs biologiques élevés (CS-Tf et ferritinémie).

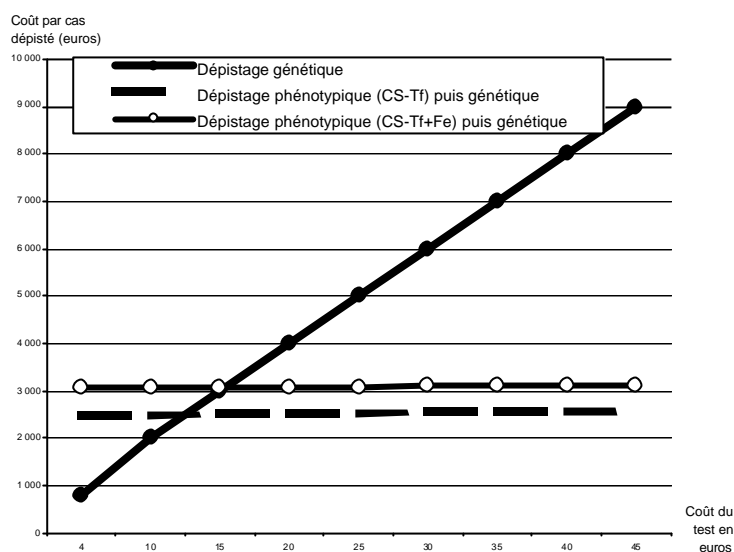
## VII.4.4. Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité ne vont pas conditionner le choix d'une stratégie plutôt qu'une autre dans la mesure où elles portent sur des variables différentes. En revanche, ces analyses constituent des éléments d'information sur les variables influentes propres à chaque stratégie.

— *Coût du test génétique dans les stratégies de dépistage en population générale*

Pour l'analyse de référence, nous avons considéré que le coût du test génétique était de 52 €. En réalité, il est peu probable que ce coût soit adapté à la situation du dépistage de masse tel qu'il est envisagé dans nos stratégies de dépistage en population générale. En effet, avec la perspective d'un grand nombre de tests réalisés, le coût serait probablement révisé et renégocié avec les industriels concernés. De fait, nous avons supposé que ce coût serait revu à la baisse et l'avons fait varier entre 4 et 50 € (*graphique 3*). Les autres tests de dépistage (CS-Tf et ferritinémie) n'ont pas été

soumis à l'analyse de sensibilité car nous avons considéré que les tarifs de ces tests étaient établis et ne changeraient pas avec le dépistage.



Graphique 3. Analyse de sensibilité sur le coût du test.

Il ressort de cette analyse que :

- le dépistage génétique devient moins coûteux que les deux autres stratégies de dépistage en population générale associant tests biologique et génétique dès lors que le coût du test génétique est inférieur à 15 €. À ce seuil, la stratégie de dépistage génétique devient non seulement moins coûteuse mais reste la plus efficace (1 875 homozygotes dépistés contre 1 417 et 1 166 dans les deux autres stratégies) ;
- quelle que soit la valeur du test génétique, le coût par cas dépisté de la stratégie de dépistage associant CS-Tf, ferritinémie et test génétique est toujours plus élevé que la stratégie associant CS-Tf et test génétique.

— Variables clés du dépistage génétique

Au-delà de la probabilité de répondre à l'invitation au dépistage, c'est la prévalence de l'homozygotie C282Y en population générale (variable selon les régions) qui conditionne l'efficacité de cette stratégie et détermine le coût par cas dépisté (tableau 24).

Tableau 24 . Analyses de sensibilité, dépistage génétique en population générale.

| Référence   | Variables | Nbre d'homozygotes C282Y identifiés | Coût total (K€) | Coût par cas dépisté (€) |
|---|-----------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <b>Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage (population générale) :</b>                          |           |                                     |                 |                          |
| McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132)  | 0,3       | 1 125                               | 11 700          | 10 400                   |
| Steinmetz <i>et al.</i> , 2000 (134)  | 0,8       | 3 000                               | 31 200          | 10 400                   |
| <b>Probabilité d'être homozygote C282Y en population générale française :</b>                               |           |                                     |                 |                          |
| Cadet <i>et al.</i> , 2003 (44) ; Dautreux-Lagarde, 1999 (106) ; Aguilar-Martinez <i>et al.</i> , 2001 (41) | 0,002     | 750                                 | 19 500          | 26 000                   |
| Mura <i>et al.</i> , 1999 (43)  | 0,004     | 1 500                               | 19 500          | 13 000                   |
| Deugnier <i>et al.</i> , 2002 (53)  | 0,006     | 2 250                               | 19 500          | 8 667                    |
| Jézéquel <i>et al.</i> , 1998 (42)  | 0,008     | 3 000                               | 19 500          | 6 500                    |



— *Variables clés du dépistage phénotypique puis génétique*

Pour les deux stratégies concernées associant dépistage phénotypique puis génétique, l'analyse de sensibilité repose sur les données des études de Åsberg *et al.* (32) et Mc Donnell *et al.* (132) (tableaux 25 et 26). Selon les stratégies et les sources de données, les résultats varient de façon importante :

- de 700 à 1 964 sujets homozygotes pour la mutation C282Y dépistés pour 750 000 personnes invitées au dépistage ;
- de 1 881 à 5 191 € en termes de coût par cas dépisté.

L'analyse met ainsi en exergue l'importance des données relatives à la probabilité d'avoir un CS-Tf élevé en population générale, la probabilité d'avoir une ferritinémie élevée sachant que les CS-Tf sont élevés et aux probabilités d'être homozygote C282Y quand les marqueurs biologiques sont élevés.

**Tableau 25.** Analyse de sensibilité, dépistage phénotypique (CS-Tf) puis génétique en population générale.

|  | Analyse de référence | Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32) | Données issues de :<br>McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) |
|--|----------------------|----------------------------------|---|
| <b>Hypothèses Anaes :</b>                                      |                      |                                  |   |
| - Population initiale  | 750 000              | 750 000                          | 750 000   |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage          | 0,5                  | 0,5                              | 0,5   |
| <b>Données :</b>   |                      |                                  |   |
| - Probabilité d'avoir un premier CS-Tf élevé (> 45 %)          | 0,03                 | 0,026                            | 0,036   |
| - Probabilité d'avoir deux CS-Tf élevés (> 45 %)               | 0,3                  | 0,38                             | 0,22  |
| - Probabilité d'être homozygote C282Y quand le CS-Tf est élevé | 0,42                 | 0,53                             | 0,31  |
| <b>Résultats :</b>   |                      |                                  |   |
| - Nbre d'homozygotes C282Y dépistés                            | 1 417                | 1 964                            | 921   |
| - Coût total   | 3 690 K€             | 3 694 K€                         | 3 690 K€  |
| - Coût/cas dépisté   | 2 603 €              | 1 881 €                          | 4 008 €   |

**Tableau 26.** Analyse de sensibilité, dépistage phénotypique (CS-Tf + ferritinémie) puis génétique en population générale.

|   | Analyse<br>de<br>référence | Données issues de :              |                                      |
|---|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|   |                            | Åsberg <i>et al.</i> , 2001 (32) | McDonnell <i>et al.</i> , 1999 (132) |
| <b>Hypothèses Anaes :</b>   |                            |                                  |                                      |
| - Population initiale   | 750 000                    | 750 000                          | 750 000                              |
| - Probabilité de répondre à l'invitation au dépistage                               | 0,5                        | 0,5                              | 0,5                                  |
| <b>Données :</b>  |                            |                                  |                                      |
| - Probabilité d'avoir un CS-Tf élevé  | 0,03                       | 0,026                            | 0,036                                |
| - Probabilité d'avoir un second CS-Tf élevé   | 0,3                        | 0,38                             | 0,22                                 |
| - Probabilité d'avoir une ferritinémie élevée quand le CS-Tf est élevé              | 0,48                       | 0,56                             | 0,39                                 |
| - Probabilité d'être homozygote C282Y quand le CS-Tf et la ferritinémie sont élevés | 0,72                       | 0,83                             | 0,6                                  |
| <b>Résultats :</b>  |                            |                                  |                                      |
| - Nbre d'homozygotes C282Y dépistés   | 1 166                      | 1 730                            | 702                                  |
| - Coût total  | 3 652 K€                   | 3 668 K€                         | 3 644 K€                             |
| - Coût/cas dépisté  | 3 131 €                    | 2 120 €                          | 5 191 €                              |

## VII.5. Limites

Les simulations se fondent dans la mesure du possible sur des données nationales françaises. Toutefois, compte tenu des particularités régionales associées à l'hémochromatose HFE1 (probable sur-représentation de la Bretagne en termes de portage de la mutation C282Y et de prévalence de la maladie), certains paramètres sont surestimés. Les résultats sont donnés à titre indicatif et sont à interpréter avec précaution.

- Les simulations ne valorisent que les coûts directs des tests biologiques et génétiques. Les coûts totaux des différentes stratégies sont en réalité plus élevés que ceux présentés dans la simulation car ils ne prennent pas en compte les coûts des consultations. Toutefois, ces coûts étant probablement identiques quelle que soit la stratégie, leur impact sur les conclusions de l'analyse en termes de domination d'une stratégie par une autre est faible.
- Dans le cas d'un dépistage en population générale la simulation ne tient pas compte du coût de l'invitation (coût de la campagne de communication).
- Dans le cas du dépistage familial, le coût de l'invitation au dépistage peut se limiter à une consultation, au cours de laquelle le médecin explique le caractère génétique de la maladie au probant et lui demande de transmettre l'information au sein de sa famille. Des supports d'information peuvent, le cas échéant, être délivrés, mais seul le probant est en droit d'informer sa famille, ce qui conditionnera la participation des apparentés au dépistage. Une consultation de conseil génétique doit également être prévue.
- Dans le dépistage familial, nous avons considéré que le contact de la fratrie et des conjoints se faisait sans difficulté ce qui n'est probablement pas le cas dans les familles « éclatées ».

- Les stratégies présentées sont des stratégies de dépistage de l'homozygotie C282Y, par conséquent, tous les coûts suivants ne sont pas pris en compte dans les analyses :
  - les coûts induits par les sujets C282Y qui n'ont pas de surcharge en fer et qui vont être suivis tout au long de leur vie ;
  - les coûts induits par les sujets C282Y ayant une surcharge en fer et qui seront suivis et traités ;
  - les coûts induits par les sujets non atteints d'hémochromatose mais qui ont une surcharge en fer ;
  - l'anxiété, l'impact psychologique et les perturbations familiales des sujets homozygotes C282Y qui ne développeront jamais la maladie.
- La performance des tests n'a pas été prise en compte dans l'analyse car la sensibilité et la spécificité n'étaient pas des variables influentes sur les résultats des modèles étrangers (111-114).
- La simulation suppose qu'en population générale, le dépistage phénotypique n'est proposé qu'une fois. Dans l'idéal ce dépistage devrait être proposé de façon répétée (même si la fréquence de dépistage ne fait pas l'objet d'un consensus dans la littérature) car certaines personnes homozygotes pour la mutation dont les marqueurs biologiques ne sont pas perturbés ne seront pas identifiées par ce type de dépistage.
- Les différentes stratégies ne sont pas comparables sur le plan de l'information qu'elles génèrent : 1) les deux stratégies de dépistage génétique (familial ou en population générale) ne permettent pas de connaître le stade d'avancement de la maladie pour les porteurs (cf. *tableau 8*) ; 2) les deux stratégies de dépistage phénotypique avec confirmation génétique donnent plus d'informations médicales que la seule identification de l'homozygotie C282Y. La stratégie phénotypique fondée sur la seule mesure du coefficient de saturation de la transferrine identifie des malades aux stades 1 et 2 de la maladie tandis que l'autre stratégie phénotypique n'identifie que des malades de stade 2. Ces différents niveaux d'information et stades de gravité de la maladie ont des répercussions sur la prise en charge médicale des patients (organisation d'une surveillance biologique ou entrée directe dans une procédure thérapeutique).
- Par ailleurs, la simulation ne considère que le coût total et le coût par cas dépisté de chaque stratégie. Ainsi, pour une évaluation économique complète du dépistage de l'hémochromatose HFE1, il conviendrait de réaliser une modélisation dynamique, avec une portée temporelle, intégrant l'ensemble des coûts et des conséquences de chaque stratégie (coût des complications évitées notamment) ainsi que les préférences des patients. Pour cela, les objectifs du dépistage (critères d'efficacité), la fréquence du dépistage et les valeurs seuils des tests biologiques doivent être prédéfinis, la compliance réelle au suivi biologique et l'observance du traitement doivent être prises en considération.

## VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En 2004, il existe des arguments économiques en faveur du dépistage de l'hémochromatose HFE1 :

- La simulation effectuée dans ce rapport, malgré ses limites, indique que le dépistage familial permet d'identifier environ 200 cas d'homozygotie C282Y pour 1 496 sujets testés la première année avec un coût total de 78 000 €
- Le dépistage en population générale permet, selon la stratégie utilisée, de dépister de 1 166 à 1 875 sujets homozygotes pour la mutation C282Y pour 375 000 personnes testées. Le coût total des stratégies de dépistage en population générale varie de 3,6 à 19,5 millions d'euros. C'est la stratégie de dépistage associant CS-Tf et test génétique qui a le coût par cas dépisté le moins élevé. Les résultats obtenus corroborent ainsi ceux de la littérature internationale qui concluaient également en faveur du dépistage associant CS-Tf et test génétique (112,113).

Les simulations en population générale ont mis en évidence l'influence de certaines variables sur les résultats : probabilité d'avoir un CS-Tf élevé en population générale, probabilité d'avoir une ferritinémie élevée quand le CS-Tf est élevé, probabilités d'être homozygote C282Y quand un marqueur ou les deux sont élevés. Dans le dépistage familial, les taux de participation de la fratrie, du conjoint et des enfants du probant sont des variables clés de l'efficacité du dépistage.

- À ce jour, le dépistage génétique familial s'avère une stratégie simple, efficace et peu coûteuse, susceptible d'être rapidement et largement diffusée à partir des pratiques déjà mises en place dans certaines régions. Il resterait à encourager son organisation systématique dans la pratique courante sur l'ensemble du territoire. Afin d'améliorer l'adhésion des personnes concernées au dépistage, il apparaît nécessaire de renforcer la formation des médecins sur le diagnostic de la pathologie pour renforcer l'information des patients *via* le conseil génétique. Enfin, les patients devraient être sensibilisés à l'importance de la transmission de l'information dans leur famille.
- La mise en place du dépistage en population générale relève, quant à elle, d'une décision politique compte tenu du coût total des stratégies et de leur efficacité respective. L'analyse coût/efficacité menée ici ne permet ni de décider de cette mise en place, ni même de trancher clairement en faveur de l'une ou l'autre des stratégies le cas échéant. Ces stratégies devraient s'accompagner d'une inscription du test génétique à la nomenclature dans les indications suivantes proposées en juillet 2003 par la Commission de la NABM de la CNAMTS : recherche de la mutation C282Y pour les patients présentant une perturbation du bilan martial, notamment une augmentation de la saturation de la transferrine, et/ou apparentés à un patient présentant la mutation. Il faudrait également prévoir un tel remboursement du test dans l'hypothèse d'un dépistage génétique en population générale.

Les résultats des différentes simulations demandent à être confirmés et complétés par ceux d'un modèle dynamique intégrant l'ensemble des coûts et des conséquences de chaque stratégie de dépistage et en les comparant de façon incrémentale (extension du dépistage génétique à la population générale notamment).

---

## **CONDITIONS REQUISES POUR LA MISE EN PLACE D'UN DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EN FRANCE**

---

*Les questions discutées au regard de la littérature et des données scientifiques récentes sont les suivantes : les conditions optimales requises pour la mise en place d'un dépistage en France sont-elles réunies en 2004 ? Si oui, une standardisation du dépistage peut-elle être mise en œuvre ? Quel cahier des charges devra être établi ?*

### **I. INTRODUCTION**

Qu'il s'agisse d'un dépistage familial ou en population générale, sa mise en place doit satisfaire à un cahier des charges qui définit les conditions de mise en œuvre (population, matériel, laboratoires, professionnels impliqués, rendu des résultats, etc.), ainsi que les critères qui seront utilisés pour évaluer l'efficacité de ce dépistage.

### **II. CAHIER DES CHARGES D'UN DÉPISTAGE EN POPULATION GÉNÉRALE**

Un programme de dépistage en population générale, qu'il soit opportuniste ou organisé, ne peut réussir sans la mise en place d'une organisation rigoureuse répondant à un cahier des charges. La mise en œuvre de ce cahier des charges devra valider les points suivants :

- la définition de la population concernée par le dépistage mis en place, les moyens utilisés pour son information ;
- le mode de recrutement de cette population, le(s) lieu(x) de recrutement, les modes d'accès à ces structures ;
- les problèmes d'organisation en termes de prise en charge des consultations et des prélèvements, de stockage des échantillons, de la présence sur place ou à proximité d'un laboratoire d'analyses biologiques ;
- le(s) test(s) ou séquences de tests utilisé(s). Ceux-ci doivent être précisés, de même que le lieu du test, les conditions de recueil, de transport, de conservation et d'analyse des échantillons ;
- les modalités de suivi de la population dépistée, c'est-à-dire le suivi des sujets ayant un test positif mais aussi des patients ayant un test négatif (la périodicité des tests pouvant varier suivant la présence ou l'absence de facteurs de risque associés).

#### **II.1. Population concernée par le dépistage**

Population attendue : les données démographiques publiées par l'INSEE (recensement de la population française 1999) montraient que la population des hommes âgés de 35 à 50 ans était évaluée à 6,8 millions et celle des femmes âgées de 50 à 65 ans était de 5 millions (133).

## **II.2. Dans quels lieux appréhender la population pour une participation optimale**

En France, si un dépistage organisé devrait permettre en théorie d'accéder à la population, c'est le dépistage opportuniste qui semble le plus réaliste. En effet, au regard du faible taux de participation aux campagnes de dépistage basées sur le volontariat (la campagne de dépistage du cancer cutané «un jour en France » de 2001 par exemple, basée sur le volontariat et annoncée par les médias, a eu un taux de participation de 6% (136)), le taux de participation à un programme de dépistage organisé de l'hémochromatose HFE1 devrait être évalué par une étude pilote avant sa mise en place.

## **II.3. Adhésion des professionnels impliqués**

La mise en œuvre du dépistage entraînera probablement un surcroît de travail des personnels impliqués (médecins, infirmières) lié plus à la nécessité d'informer la personne sur le dépistage et la maladie et au prélèvement de l'échantillon à tester. Une concertation, une sensibilisation et une information des professionnels peuvent s'avérer utiles pour une bonne adhésion au programme.

## **II.4. Organisation des laboratoires**

L'efficacité du dépistage sera garantie par la reproductibilité et la fiabilité des analyses liées au type de test utilisé

- En ce qui concerne les tests biologiques, les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie ont émis conjointement des recommandations sur les techniques de référence à utiliser pour le calcul du CS-Tf et le dosage de la ferritinémie (9).
- En ce qui concerne les tests génétiques, aucune société savante n'a émis d'avis sur les tests commercialisés. Notre enquête auprès d'un panel de laboratoires français (voir chapitre *Tests et examens diagnostiques*) a révélé que la majorité des laboratoires utilisaient des techniques de PCR *maison*. La mise en œuvre des tests de biologie moléculaire nécessite un encadrement et un personnel formés à ces techniques, et la réglementation française précise que seuls les laboratoires agréés pourront effectuer des tests génétiques (cf. *annexe 8* et notamment les articles R. 1131-7 et R. 1131-11 du Code de la santé publique).

Dans un souci d'efficacité au moindre coût, faut-il préconiser une centralisation des laboratoires effectuant la recherche de la mutation C282Y ? La détermination des seuils de rentabilité des laboratoires est une étape préalable au choix de centralisation des échantillons.

## **II.5. Transport des échantillons**

Le transport des échantillons biologiques humains doit respecter des règles qui assurent l'intégrité de l'échantillon et la sécurité des personnels. Le transport routier des échantillons est régi par un arrêté (137) qui traduit en droit français la législation européenne : il doit respecter les règles en ce qui concerne l'étiquetage et la résistance des emballages (arrêté du 11 décembre 2000 relatif au transport des marchandises dangereuses par route). Le transport d'échantillons biologiques humains est interdit par la poste, les transports collectifs (métro, bus), les véhicules de service ou à usage personnel (138). Il se fait par l'intermédiaire de transporteurs ayant reçu un agrément spécifique et nécessite l'utilisation d'emballages spécifiques aux normes de la classe 6.2 de l'OMS (139). Une évaluation des problèmes techniques (recueil, conservation

avant transport, mode de transport) liés à la chaîne de transport des échantillons est nécessaire.

## II.6. Fréquence des tests de dépistage

La nécessité de répéter dans le temps le dépistage est liée d'une part à la pénétrance incomplète du génotype C282Y, et d'autre part à l'histoire naturelle de la maladie au cours de laquelle la surcharge en fer se constitue très progressivement. Le fait d'avoir un dépistage biologique initial négatif (homozygotie C282Y avec une ferritinémie et/ou un CS-Tf normal), laisse un nombre de patients génétiquement prédisposés (dont le nombre est à évaluer par classe d'âge) non détectés. Ainsi un tel dépistage ne peut garantir aux personnes qui s'y prêteraient qu'un résultat négatif qui équivaudrait à l'absence de la maladie. Ceci est d'autant plus valide que le projet de dépistage consisterait à tester les personnes ayant 30 ans plutôt que celles ayant 50 ans. En effet, on peut s'attendre à un beaucoup plus grand nombre de faux négatifs dans une tranche d'âge plus jeune. Le nombre de faux négatifs devra être évalué par classe d'âge.

## II.7. Évaluation du programme de dépistage

L'évaluation du dépistage revêt plusieurs composantes qui se réfèrent à des objectifs à court, moyen et long terme (102).

### — *Évaluation de la pertinence du dépistage*

Il s'agit d'évaluer la relation entre les objectifs du programme de dépistage (diminuer les complications à long terme, diminuer le nombre de cas nouveaux diagnostiqués) et la situation initiale (prévalence au temps  $t_0$ , population concernée, retentissement en termes de santé publique).

### — *Évaluation de la cohérence du dépistage*

Il s'agit d'évaluer les relations entre les objectifs, les méthodes et les moyens mis en œuvre (examens biologiques et tests génétiques, lieu de prélèvement, moyen d'accès à la population).

### — *Évaluation de l'efficacité du dépistage*

Il s'agit de comparer les résultats obtenus aux résultats attendus au regard des objectifs. Cela peut se faire par le biais d'études pilotes, ou bien il est possible de comparer les données obtenues à celles attendues, estimées sur la base d'un référentiel construit par modélisation mathématique à partir des données de la littérature. Pour comparer les modalités de mise en œuvre du programme de dépistage au référentiel de modalités définies *a priori*, il est nécessaire de recenser les indicateurs à utiliser dans un « guide de bonnes pratiques » comme cela est d'usage lors d'une démarche de qualité.

Enfin, il faut définir des indicateurs de suivi comme la mesure annuelle du nombre de nouveaux cas diagnostiqués d'hémochromatose HFE1, ou le nombre et le type de complications qui permettront sur le long terme d'évaluer l'efficacité du programme de dépistage. Pour utiliser le nombre de complications comme indice d'efficacité, il est nécessaire de connaître le temps d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire ; ce temps est estimable à partir d'études rétrospectives de suivi à long

terme de sujets malades traités, soit dépistés à un stade précoce, ou au contraire dépistés tardivement au stade des complications.

— *Évaluation de l'efficience*

Il s'agit d'évaluer les ressources utilisées au regard des résultats obtenus. On peut donc par exemple comparer les données du cahier des charges prévisionnel aux ressources engagées (moyens financiers).

— *Évaluation de l'impact du dépistage*

Il s'agit d'évaluer les changements attribuables au programme de dépistage et non prévus par les objectifs. Il faut donc identifier et définir comment mesurer ces changements.

## **II.8. Faisabilité, acceptabilité, conseil génétique**

L'efficacité du programme de dépistage dépend de nombreux facteurs et en particulier de la faisabilité du programme (structures et moyens pour accéder à la population), de l'acceptabilité du dépistage par la population.

— *Faisabilité*

La faisabilité de dépistage a été évaluée et un certain nombre de problèmes ont pu être identifiés : 1) insuffisance de sensibilisation de la population à une démarche de santé publique ; 2) insuffisance d'adhésion des professionnels de santé concernés ; 3) influence du taux de participation sur l'efficacité du dépistage.

Classiquement le taux de participation à un dépistage décroît avec le temps. Or on admet qu'il faut un taux de participation de 60 % pour que l'action soit acceptable sur le plan collectif. La participation de la population au dépistage systématique dépend non seulement de la prise de conscience de l'intérêt de l'action, mais également de l'organisation et des facilités d'accès au dépistage. Pour optimiser la faisabilité, il est nécessaire d'impliquer la population et le corps médical, dont le rôle est déterminant, dans les campagnes de dépistage.

— *Acceptabilité*

Alors que l'acceptabilité des membres des familles de malades devrait être en théorie satisfaisante, il apparaît que dans la pratique elle est très variable [cf. enquête de l'association Hémochromatose France (125)]. En conséquence, l'acceptabilité de la population générale devrait être évaluée par des études pilotes sur l'ensemble d'un département.

— *Conseil génétique auprès des patients identifiés*

Depuis le 23 juin 2000 le décret d'application de la loi sur les tests génétiques fixe les conditions d'habilitation des personnes et des laboratoires amenés à réaliser ces tests (140). Des principes fondés sur une réflexion médicale et éthique ont été mis en avant : bénéfice individuel, autonomie, choix éclairé, confidentialité, droit de ne pas savoir, égalité (cf. *annexe 8*).

- Toute personne désirant subir un test génétique doit être informée au préalable et de façon complète sur la maladie (caractéristiques, expressivité, évolution, traitement), sur les moyens de la détecter, sur l'intérêt du test, sur ses limites et ses



conséquences, sur les bénéfices personnels qu'elle peut tirer de la réalisation de ce test.

- Un laps de temps suffisant avant le test est nécessaire pour que le sujet, s'il ne se sent pas prêt, puisse abandonner à tout moment la procédure (de manière temporaire ou définitive). Après le test, un suivi est nécessaire pour permettre au sujet d'assimiler son nouveau statut (prédisposé, porteur, sain).
- Le consentement écrit de la personne désirant subir un test génétique doit être recueilli lors d'une consultation préalable au test.
- La réalisation du test doit être assurée par une équipe compétente et agréée.
- Le rendu du résultat du test doit être fait par le médecin prescripteur, uniquement à l'intéressé, dans le respect du secret médical.
- Tout individu doit conserver le droit de savoir ou de ne pas savoir jusqu'au moment de l'annonce du résultat.
- La prise en charge du sujet doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire comprenant : un généticien, des spécialistes selon les besoins (hépato-gastro-entérologue, cardiologue, endocrinologue), un psychologue (ou éventuellement un psychiatre), une assistante sociale.
- La responsabilité de la transmission des informations à la famille incombe au patient.
- Faisant suite à l'identification d'un probant, le médecin de conseil génétique devra donner au patient les informations concernant l'état génétique diagnostiqué, qui lui permettra de prendre une décision, aussi autonome que possible, tout en protégeant les particularités psychologiques et éthiques de la personne qui demande la consultation. De ce fait le langage du conseil génétique devra être le plus accessible possible pour assurer l'autonomie du consultant et sa liberté de décision et s'harmoniser avec son environnement culturel, social et religieux.

### **III. CONCLUSION**

L'évaluation des pratiques françaises a révélé l'hétérogénéité des attitudes des praticiens, des méthodes biologiques et des tests génétiques utilisés pour la recherche d'une hémochromatose HFE1. Les modalités de mise en œuvre de ce dépistage (lieux de dépistage, problèmes de logistique, financement, réglementation, sensibilisation et incitation des professionnels de santé, cotation des actes) restent à définir et un certain nombre de points restent notamment à discuter.

---

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

En accord avec le groupe de travail, la maladie génétique pour laquelle la mise en place d'un dépistage systématique est discutée dans ce rapport est l'hémochromatose HFE1. Il s'agit d'une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée (génotype C282Y homozygote), de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. Des gènes modificateurs et des facteurs environnementaux interviennent probablement pour moduler la pénétrance du génotype C282Y et l'expressivité de cette maladie. La symptomatologie et les complications observées sont consécutives à la surcharge en fer, non spécifique de l'étiologie HFE1.

La fréquence du génotype C282Y homozygote dans la population générale française rapportée dans les études ayant inclus 200 sujets ou plus (n = 4 études) varie entre 0,2 et 0,8 %. Du fait de la pénétrance incomplète de ce génotype et de l'expression variable de l'hémochromatose HFE1, le nombre exact de malades (cliniquement et biologiquement exprimés) en France n'est pas connu en 2004 mais il est inférieur au nombre d'homozygotes. L'hémochromatose HFE1 est davantage répandue en Europe que dans l'ensemble des autres continents. Une plus grande fréquence de la maladie est observée dans les populations d'origine celtique (Irlandais, Bretons, Anglais). Aux États-Unis et en Australie elle touche les sujets qui ont dans leurs ancêtres un ou plusieurs Européens.

Le diagnostic d'hémochromatose HFE1 est difficile en raison de la grande variabilité de l'expression clinique de la maladie. Lorsque la maladie est cliniquement exprimée, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie reste relativement long (10 ans) ; il est évoqué dans un cas sur deux lors d'un dosage biologique de routine. Les complications majeures peuvent être un diabète, une cirrhose, sur laquelle peut se développer un carcinome hépatocellulaire, une atteinte cardiaque. Les manifestations rhumatologiques, bien que n'étant pas considérées comme engageant le pronostic vital, sont souvent très invalidantes. De ce fait, idéalement, les patients hémochromatosiques devraient bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire pour assurer le bilan diagnostique, le suivi thérapeutique et l'identification et le traitement des complications. Le test génétique vient confirmer le diagnostic d'une hémochromatose liée au gène HFE1, sur la base de l'association de signes cliniques et/ou biologiques de surcharge en fer.

Les données cliniques, économiques et celles issues de la simulation réalisée dans ce rapport convergent en faveur d'un renforcement du dépistage familial de l'homozygotie C282Y à partir des probands identifiés. En effet, le dépistage génétique familial s'avère une stratégie simple, efficace et peu coûteuse, susceptible d'être largement et rapidement diffusée à partir des pratiques déjà mises en place dans certaines régions. Il faut encourager l'organisation de ce dépistage familial sur l'ensemble du territoire national. Dans ce cadre, un test génétique doit être utilisé en première intention pour identifier les sujets à risque au sein de la famille, réalisé au décours d'une consultation de conseil génétique.

La question de l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en France reste posée. Il existe toutefois des arguments en faveur de la

mise en œuvre d'études pilotes afin d'évaluer la faisabilité d'un tel dépistage, dans les régions possédant déjà l'infrastructure adéquate. Ces études auraient notamment pour objectif de répondre aux questions en suspens concernant : l'âge auquel le dépistage devrait être fait, la stratégie qu'il conviendrait d'adopter, les seuils des tests biologiques, la périodicité de la surveillance biologique, la durée totale de cette surveillance, l'adhésion des populations cibles aux stratégies de dépistage envisagées et le coût total du dépistage. Dans ce cadre, le test génétique de recherche de l'homozygotie C282Y n'a pas sa place en tant que test de première intention du fait de la pénétrance incomplète du génotype C282Y homozygote, des variations de distribution de la prévalence de cette mutation en France et du coût de ce test.

Sur la base des données actuelles il convient donc :

- de favoriser le dépistage familial ;
- d'améliorer le diagnostic individuel et de proposer aux praticiens français (généralistes et spécialistes) un algorithme décisionnel de prise en charge des patients surchargés en fer sur la base de critères cliniques, biologiques, et génétiques. Cet algorithme doit aussi préciser la fréquence de surveillance biologique des patients, une standardisation du traitement, les examens nécessaires pour rechercher les complications ;
- de poursuivre la recherche clinique et fondamentale pour améliorer la connaissance de la maladie, en menant notamment une étude sur la pénétrance de la mutation en France.

À partir des données françaises accessibles il est nécessaire :

- d'évaluer les pratiques médicales actuelles en ce qui concerne la prescription des tests génétiques ;
- d'évaluer les modes de prise en charge des patients atteints d'hémochromatose HFE1 et la qualité de vie des patients par des enquêtes auprès des praticiens hospitaliers et/ou libéraux ;
- que les attentes des patients et de leurs familles vis-à-vis du dépistage, mais aussi les conséquences potentielles de l'identification de sujets à risque à l'intérieur des familles soient explorées ;
- de fixer l'âge à partir duquel les tests de dépistage peuvent être pratiqués, l'âge à partir duquel ils n'ont plus lieu d'être, la fréquence de répétition de ces tests.

**En conclusion**, la mise en place au niveau national d'un dépistage génétique familial systématique de l'hémochromatose HFE1 et la mise en œuvre au niveau régional d'un dépistage pilote en population générale sont préconisées en 2004, les conditions optimales n'étant pas réunies pour mettre en place un dépistage systématique en population générale. Au-delà d'une amélioration du diagnostic individuel de l'hémochromatose HFE1 et d'un développement de l'information du corps médical, les modalités de ces dépistages devront être organisées et standardisées. Des recommandations seront élaborées par l'Anaes prochainement afin de définir les stratégies de traitement de l'hémochromatose HFE1.

## ANNEXE 1. RECOMMANDATIONS ANGLAISES

**Tableau 27.** Recommandations sur la prise en charge et le diagnostic de l'hémochromatose HFE1, d'après le BCSH<sup>1</sup>, 2000 (3).

| Recommandation  | Grade <sup>ψ</sup> |
|---|--------------------|
| <u>Signes cliniques ou biologiques justifiant la recherche d'une hémochromatose HFE1</u>  | B,C                |
| - Sujets d'origine européenne présentant les signes cliniques ou biologiques suivants : asthénie inexplicquée, bilan biologique hépatique perturbé, arthralgies, impuissance, diabète, cirrhose, mélanodermie.                  |                    |
| <u>Mise en évidence de la surcharge en fer</u>  | B,C                |
| - Dosage du fer sérique, de la capacité totale de fixation du fer (TIBC)* et calcul de la saturation de la transferrine (ST).   |                    |
| - Si ST > 50 % il faut refaire le dosage sur un autre prélèvement.  |                    |
| - Si ST > 55 % <sup>f</sup> chez l'homme ou la femme ménopausée, et > 50 % <sup>f</sup> chez la femme non ménopausée le diagnostic de surcharge en fer peut être posé.  |                    |
| - Dosage de la ferritinémie (valeur normale < 300 µg/l chez l'homme ou la femme ménopausée et < 200 µg/l chez la femme non ménopausée).   |                    |
| <u>Confirmation du diagnostic d'hémochromatose HFE1 chez les sujets ayant une surcharge en fer et un bilan hépatique normal</u>   | B,C                |
| - L'homozygotie C282Y confirme le diagnostic d'hémochromatose HFE1.   |                    |
| - La déplétion de 4 g de fer par phlébotomie (en moyenne 20 soustractions veineuses de 450 ml) confirme le diagnostic d'hémochromatose HFE1.  |                    |
| <u>Confirmation du diagnostic d'hémochromatose HFE1 chez les sujets ayant une surcharge en fer et un bilan hépatique anormal (ASAT &gt; normale et/ou hépatomégalie)</u>  | B,C                |
| - L'homozygotie C282Y confirme le diagnostic d'hémochromatose HFE1.   |                    |
| - La ponction biopsie hépatique permet d'analyser la structure du parenchyme hépatique (une cirrhose modifiant la stratégie de prise en charge).  |                    |
| - L'estimation du degré de surcharge en fer (par la méthode semi-quantitative de Perls) confirme le diagnostic d'hémochromatose HFE1.   |                    |
| <u>Confirmation du diagnostic d'hémochromatose HFE1 chez les sujets ayant seulement une saturation de la transferrine augmentée</u>   | NP                 |
| - L'homozygotie C282Y confirme le diagnostic d'hémochromatose HFE1.   |                    |
| - Chez les patients homozygotes C282Y, la saturation de la transferrine et la ferritinémie doivent être évaluées tous les ans afin d'instituer un traitement par phlébotomies dès que la ferritine est supérieure à la normale. |                    |
| - Chez les patients non homozygotes C282Y, la ferritinémie doit être dosée tous les ans.  |                    |
| <u>Sujets pour lesquels une surcharge en fer a été diagnostiquée mais indemnes de toute mutation</u>  | NP                 |
| - Les autres étiologies à l'origine d'une surcharge en fer doivent être recherchées (stéatose hépatique, intoxication alcoolique, maladies hématologiques).   |                    |
| - Les patients doivent être adressés à un spécialiste référent.   |                    |
| - Une ponction biopsie hépatique sera réalisée afin de quantifier le degré de surcharge en fer. Un index hépatique en fer > 1,9 est compatible avec une hémochromatose HFE1 même en l'absence de la mutation C282Y.             |                    |

**Tableau 27 (suite).** Recommandations sur la prise en charge et le diagnostic de l'hémochromatose HFE1, d'après le BCSH<sup>(μ)</sup>, 2000 (3).

| Recommandation  | Grade <sup>(ψ)</sup> |
|---|----------------------|
| <u>Traitement d'attaque des patients hémochromatosiques</u>   |                      |
| - Phlébotomies de 450-500 ml chaque semaine jusqu'à ce que la ferritine soit < 20 µg/l et que la saturation de la transferrine soit < 16 %.   | B,C                  |
| - Considérant que 450 ml de sang contiennent 200 mg de fer et que chaque jour l'alimentation apporte 3 mg de fer, pour soustraire un total de 4,5 g de fer de l'organisme, il faut en moyenne effectuer 25 soustractions veineuses (au rythme de une par semaine).  |                      |
| <u>Traitement de suivi des patients hémochromatosiques</u>  |                      |
| - La saturation de la transferrine doit être maintenue en deçà de 50 % et la ferritinémie en deçà de 50 µg/l. Ceci nécessite en moyenne 6 phlébotomies par an.  | D                    |
| <u>Prise en charge des patients atteints de cirrhose</u>  |                      |
| - Étant donné que les patients atteints de cirrhose ont un risque élevé de développer un carcinome hépatocellulaire, l'alpha-fetoprotéine doit être dosée et une échographie hépatique doit être réalisée tous les 6 mois chez ces patients.  | D                    |
| <u>Prise en charge de la famille des malades</u>  |                      |
| - Il est souhaitable que les frères et sœurs, les parents, le conjoint et les enfants se soumettent à un bilan biologique (saturation de la transferrine et ferritinémie) et à un test génétique. Ils seront pris en charge en fonction des résultats obtenus selon les recommandations émises pour les malades (voir ci-dessus). | B,C                  |

---

(μ) *British Committee for Standards in Haematology (British Society for Haematology)*. (ψ) Grades de recommandation : B= correspond aux études de niveau d'évidence IIa, IIb et III (études cliniques de bonne qualité méthodologique contrôlées ou non, mais non randomisées) ; C = correspond aux études de niveau d'évidence IV (rapports de groupes de travail d'experts, opinions ou expériences professionnelles de spécialistes reconnus) ; D = correspondance non précisée (\*). méthodes de dosage non standardisées en 2000 ; (f) les valeurs seuils les plus efficaces restent à déterminer.

---

## ANNEXE 2. ÉTIOLOGIES DES SURCHARGES EN FER

---

Les surcharges chroniques en fer sont liées à une augmentation anormale des stocks de fer de l'organisme et se traduisent par un syndrome de surcharge en fer. L'expression clinique et biologique de ce syndrome varie avec l'importance de l'excès en fer, sa voie de constitution (entérale, parentérale, placentaire), son site d'accumulation (parenchymateux, mésoenchymateux ou mixte), sa répartition (systémique ou focale), sa cause (primitive ou secondaire) et les facteurs génétiques et environnementaux (alcool, virus hépatotropes) qui y sont éventuellement associés (9,30). Les principales étiologies des surcharges en fer sont présentées dans le *tableau 28* ci-après).

**Tableau 28.** Étiologies des surcharges chroniques en fer, d'après Fergelot *et al.*, 2002 (141).

---

**Surcharges en fer liées à une anomalie génétique :**

- |   |  |
|---|--|
| - Liées à une mutation au niveau du gène HFE1         | - <b>Homozygotie C282Y</b>   |
| - Liées à une mutation au niveau des autres gènes HFE | - <b>Formes liées au gène HFE2, HFE3, HFE4, H1 (voir tableau 29 en annexe 3)</b> |

**Surcharges en fer d'origine non génétique, secondaires et/ou associées à :**

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| - Une affection hépatique            | - Hépatopathie alcoolique<br>- Stéatose hépatique non alcoolique<br>- Porphyrie cutanée tardive<br>- Cirrhose<br>- Carcinome hépatocellulaire   |
| - Des apports exogènes de fer        | - Transfusions sanguines itératives<br>- Excès d'apport en fer (parentéral ou oral)<br>- Hémodialyse, transfusion   |
| - Une hépatosidérose dysmétabolique  |   |
| - Un autre type de maladie génétique | - Une acéruplasminémie congénitale<br>- Une atransferrinémie congénitale<br>- Une dysérythroïese congénitale<br>- Une maladie hémolytique chronique (thalassémie)<br>- Une anémie sidéroblastique liée à l'X<br>- Une hémochromatose néonatale<br>- Une surcharge en fer des Africains ("Bantous")<br>- Une ataxie de Friedreich<br>- Une neuroferritinopathie<br>- Syndrome d'Hallervorden-Spatz |
-

## ANNEXE 3. GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE

**Tableau 29.** Mutations identifiées au niveau d'autres gènes que le gène HFE1.

| Gène         | Cible de la mutation                              | Localisation | Mutation   |
|--------------|---|--------------|--|
| <b>HFE2A</b> | Gène codant pour l'hemojuvelin (HJV) <sup>Y</sup> | 1q21         | - G320V  |
| <b>HFE2B</b> | Gène codant pour l'hepcidine (HAMP) <sup>Z</sup>  | 19q13        | - 93delG<br>- R56X   |
| <b>HFE3</b>  | Gène du récepteur 2 de la transferrine (TFR2)     | 7q22         | - E60X* <sup>€</sup><br>- M172K <sup>€</sup><br>- Y250X <sup>€*</sup><br>- AVAQ <sup>#</sup> |
| <b>HFE4</b>  | Gène de la ferroportine (SLC11/A3)                | 2q32         | - A77D* <sup>¥</sup><br>- A734C <sup>§*</sup><br>- G490D <sup>§</sup>                        |

Source : OMIM Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

(\* ) = Rosmorduc *et al.*, 2002 (142) ; (#) = Girelli *et al.*, 2002 (16) ; (\$) = Njajou *et al.*, 2001 (18) ; (τ) = Camaschella *et al.*, 2000 (15) ; (€) = Roetto *et al.*, 2001 (17) ; (¥) = Montosi *et al.*, 2001 (19) ; (§) = Jouanolle *et al.*, 2003 (20) ; (ℓ) = Roetto *et al.*, 2003 (14) ; (Y) = Papanikolaou *et al.*, 2004 (13) ; IRE = séquence régulatrice du gène codant pour la sous-unité H de la ferritine .

**Tableau 30.** Mutations/polymorphismes identifiées au niveau du gène HFE1 (6p21.3).

| Nom de la mutation               | Exon | Nucléotide |                    | Acide aminé |                          |
|----------------------------------|------|------------|--------------------|-------------|--------------------------|
|                                  |      | N°         | Modification       | N°          | Modification             |
| R6S <sup>θ</sup>                 | 1    | 18         | Guanine → Cytosine | 6           | Arginine → Sérine        |
| V53M <sup>£</sup>                | 2    | 157        | Guanine → Adénine  | 53          | Valine → Methionine      |
| H63D <sup>ℓ</sup>                | 2    | 187        | Cytosine → Guanine | 63          | Histidine → Aspartate    |
| S65C <sup>£,f</sup>              | 2    | 193        | Adénine → Thymine  | 65          | Sérine → Cystéine        |
| G93R <sup>¥</sup>                | 2    | 227        | Guanine → Cytosine | 93          | Glycine → Arginine       |
| I105T <sup>¥</sup>               | 2    | 314        | Thymine → Cytosine | 105         | Isoleucine → Thréonine   |
| Q127H <sup>£</sup>               | 3    | 381        | Adénine → Cytosine | 127         | Glutamine → Histidine    |
| E168X <sup>ω</sup> (HFE-Ossola)  | 3    | 502        | Guanine → Thymine  | 168         | Glutamate → Codon stop   |
| E168Q <sup>ψ</sup>               | 3    | 502        | Guanine → Cytosine | 168         | Glutamate → Glutamine    |
| W169X <sup>ω</sup> (HFE-Brianza) | 3    | 506        | Guanine → Adénine  | 169         | Tryptophane → Codon stop |
| C282Y <sup>£</sup>               | 4    | 845        | Guanine → Adénine  | 282         | Cystéine → Tyrosine      |
| C282S <sup>*</sup>               | 4    | 845        | Guanine → Cytosine | 282         | Cystéine → Sérine        |
| Q283P <sup>£</sup>               | 4    | 848        | Adénine → Cytosine | 283         | Glutamine → Proline      |
| V59M <sup>£</sup>                | 5    | 734        | Guanine → Cytosine | 144         | Asparagine → Histidine   |
| R330M <sup>£</sup>               | 5    | 989        | Guanine → Thymine  | 330         | Arginine → Methionine    |

(\* ) = Rosmorduc *et al.*, 2000 (143) ; (θ) = Wigg *et al.*, 2003 (144) ; (£) = Feder *et al.*, 1996 (10) ; (ψ) = Oberkanins *et al.*, 2000 (145) ; (¥) = Barton *et al.*, 1999 (146) ; (ξ) = de Villiers *et al.*, 1999 (27) ; (f) = Mura *et al.*, 1999 (43) ; (ω) = Piperno *et al.*, 2000 (147) ; (♯) = Le Gac *et al.*, 2003 (148).

## ANNEXE 4. MÉTABOLISME DU FER

Chez l'adulte, les réserves en fer de l'organisme sont estimées entre 3 et 5 g (13 mg/kg chez l'homme et 5 mg/kg chez la femme), et se répartissent entre des protéines héminiques (hémoglobine, myoglobine), des flavoprotéines, des protéines du compartiment de réserve (ferritine et hémosidérine) et les protéines des systèmes de transport comme la transferrine.

**Tableau 31.** Protéines jouant un rôle dans le transport ou la régulation du fer d'après Pietrangelo, 2002 (149) et Rosmorduc *et al.*, 2002 (142).

| Protéine  | Fonction  | Expression  |
|---|---|---|
| - Ferritine (H et L)                            | - Stockage du fer   | - Ubiquitaire   |
| - Récepteur de la transferrine de type 1 (TfR1) | - Captation du fer lié à la transferrine  | - Cellules cryptiques intestinales, hépatocytes, macrophages, érythrocytes                        |
| - Récepteur de la transferrine de type 2 (TfR2) | - Captation du fer lié à la transferrine  | - Hépatocytes, monocytes circulants   |
| - DMT1 ( <i>divalent metal transporter</i> )    | - Captation du fer, transport intracellulaire du fer  | - Bordure en brosse des entérocytes villositaires, macrophages                                    |
| - Ferroportine (FP1/IR1/MTP1)                   | - Excrétion cellulaire du fer   | - Membrane basale des cellules épithéliales des villosités intestinales, hépatocytes, macrophages |
| - Cytochrome b duodéal                          | - Réduction du fer  | - Bordure en brosse des entérocytes villositaires   |
| - Héphaestine                                   | - Oxydation du fer  | - Membrane basale des cellules épithéliales et villosités intestinales                            |
| - Ceruloplasmine                                | - Oxydation du fer  | - Foie, macrophages   |
| - HFE   | - Interaction avec TfR1   | - Cellules cryptiques intestinales, macrophages, hépatocytes                                      |
| - Hepsidine                                     | - Homéostasie du fer ?  | - Foie, sang, urine   |
| - IRP1 ( <i>iron regulatory protein 1</i> )     | - Contrôle post-transcriptionnel des RNA messagers de la ferritine, de la transferrine, du DMT1, de la ferroportine | - Foie, rate, rein, cœur, entérocytes   |
| - IRP2 ( <i>iron regulatory protein 2</i> )     | - Contrôle post-transcriptionnel des RNA messagers de la ferritine, de la transferrine, du DMT1, de la ferroportine | - Duodénum, rein, cerveau   |



Mécanismes de l'absorption du fer : il faut distinguer l'absorption du fer non héminique de celle du fer de l'hème. Les protéines régulant l'absorption et le métabolisme entérocytaire normal du fer sont rappelées dans le *tableau 31* (142,149).

L'absorption du fer non lié à l'hème s'effectue par le biais des cellules spécialisées des villosités intestinales, les entérocytes localisés dans les cryptes duodénales. Le passage du fer de la lumière intestinale vers la circulation sanguine s'effectue par des protéines de transport et des enzymes localisés sur la membrane apicale et basale des entérocytes. Ce fer non héminique est d'abord réduit en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) sous l'action d'une protéine de type cytochrome appelée Dcytb et située au pôle apical (lumière intestinale) des entérocytes. Le fer est véhiculé par le transporteur *DMT1* (*divalent metal transporter 1*), puis est acheminé dans le cytoplasme entérocytaire. Le passage du fer ferreux dans la circulation sanguine est assuré par un autre transporteur, la *ferroportine 1* (ou IREG 1). À la sortie des entérocytes le fer se lie à la transferrine sous forme ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) après réduction par l'*héphestine* localisée sur la membrane basale des entérocytes. Le transport plasmatique du fer entre les sites d'absorption, d'utilisation et de stockage est assuré par la transferrine ou sidérophiline. Le fer de l'hème est absorbé par un mécanisme de type endocytaire. Après liaison à un récepteur spécifique et sous l'action d'une hème-oxygénase le fer est libéré du cytoplasme. Il est alors pris en charge par la *transferrine*.

#### Transport du fer absorbé

Cette étape repose sur l'interaction de la transferrine avec un récepteur spécifique transmembranaire. C'est par un mécanisme d'endocytose que le complexe *transferrine-récepteur de la transferrine* (Tf-TfR) permet le passage du fer vers le cytoplasme cellulaire. La transferrine pouvant transporter deux ions  $\text{Fe}^{3+}$ , deux molécules de transferrine liant le fer s'invaginent avec le récepteur de la transferrine sous la forme d'un endosome. Le fer libéré de la transferrine passe alors sur la ferritine intracytoplasmique.

#### Stockage du fer dans l'organisme

La mise en réserve du fer ou stockage est essentiellement hépatique, et se fait sous deux formes : une forme de stockage localisée au niveau des hépatocytes et facilement mobilisable, le fer lié à la ferritine, et une forme plus difficilement mobilisable localisée dans les cellules de Küpffer, le fer étant lié à l'hémossidéline (produit de dégradation de la ferritine).

#### Régulation du métabolisme du fer

Environ 70 à 80 % des réserves en fer de l'organisme sont associés à l'hème, 20 % sont stockés dans les macrophages et au niveau du foie. Le contrôle du stock global du fer est dépendant des phénomènes complexes de l'absorption intestinale qui doit compenser les pertes (1 à 2 mg/24 h).

- *Régulations au niveau des synthèses protéiques.* Cette régulation porte sur les étapes post-transcriptionnelles de l'expression des gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme du fer. Des régulations de type traductionnel font intervenir des protéines de régulation de fer (IREP 1 et IREP 2) qui présentent une forte affinité pour l'IRE (*iron response element*) qui est une séquence de 28 nucléotides présente sur la région 5' non codante des ARN messagers des sous-unités H et L de la ferritine, sur l'ARN messager du récepteur de la transferrine et dans la partie non codante 3' des ARNm du transporteur DMT1.
- *Régulation cellulaire de l'absorption intestinale.* L'absorption duodénale du fer non héminique varie de façon inversement proportionnelle à la quantité de fer stocké et proportionnellement à l'activité de l'érythropoïèse. L'hypothèse d'une régulation stock dépendante et érythropoïèse dépendante a été proposée (150). Plus récemment, des résultats concernant l'étude de l'hepcidine, protéine codée par le gène *Hamp* sous la forme d'un propeptide, ont montré l'implication directe de cette molécule sur la régulation du métabolisme du fer (151-154). L'importance de l'hepcidine dans le métabolisme du fer vient d'être confirmée par la description de mutations dans le gène *Hamp* de malades présentant une hémochromatose juvénile (14).

#### Mécanismes de la surcharge du fer

L'accumulation du fer résulterait de l'association de différents mécanismes (6,7,142,149,155).

- Au niveau de l'entérocyte, un défaut de la régulation négative de l'absorption du fer au niveau des cellules cryptiques et une incapacité à limiter le transfert martial de l'entérocyte vers le secteur vasculaire ont été observés.
- Au niveau des macrophages une déperdition de fer (incapacité à stocker) serait à l'origine d'un message destiné aux entérocytes pour qu'ils augmentent leur absorption intestinale de fer. L'hepcidine pourrait être le messenger. En effet, lorsque les concentrations circulantes d'hepcidine diminuent, on observe une augmentation de l'absorption intestinale de fer et une diminution du stockage macrophagique, et inversement.
- Au niveau de l'hépatocyte, l'anomalie du métabolisme intrahépatique du fer n'est pas clairement expliquée.
- Au niveau génétique, la mutation C282Y, en modifiant la protéine HFE1, modifierait la fixation de cette protéine au récepteur de la transferrine. Il en résulterait une augmentation d'affinité du récepteur pour son ligand, la transferrine, et davantage de fer pénétrerait dans la cellule.

## ANNEXE 5. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES INTERNATIONALES

**Tableau 32.** Revues de synthèse des données épidémiologiques mondiales publiées en population générale.

| Référence                                     | Nbre d'études, dates des études, pays de recrutement  | Nbre de sujets             | Homozygotes C282Y (%) | Hétérozygotes composites (%) | Hétérozygotes C282Y (%) |
|---|---|----------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Pays européens</b>                         |   |                            |                       |                              |                         |
| Merryweather-Clarke <i>et al.</i> , 2000 (11) | - 49 études<br>- 1996-1999,<br>- 17 pays d'Europe   | 34 732<br>[328-<br>10 556] | 0-2,0                 | 0-8,9                        | 0-24,7                  |
| Hanson <i>et al.</i> , 2001 (12)              | - 16 études<br>- 1996-1999,<br>- 15 pays d'Europe   | 6 203<br>[70-505]          | 0-1,4                 | 0-4,0                        | 0-28,4                  |
| <b>Pays non européens</b>                     |   |                            |                       |                              |                         |
| Merryweather-Clarke <i>et al.</i> , 2000 (11) | - 56 études<br>- 1996-1999,<br>- 28 pays : États-Unis, Canada, Australie, différents pays d'Amérique du Sud, d'Afrique, d'Indonésie et d'Asie | 46 043<br>[37 à<br>3 011]  | 0-2                   | 0-6,8                        | 0-29,8                  |
| Hanson <i>et al.</i> , 2001 (12)              | - 9 études<br>- 1996-1999,<br>- 16 pays : États-Unis, Mexique, Australie, différents pays d'Afrique, d'Asie et d'Indonésie                    | 5 465<br>[54-1 450]        | 0-1,0                 | 0-3,5                        | 0-13,1                  |

**Tableau 33.** Revues de synthèse des données épidémiologiques mondiales publiées sur des populations de malades.

| Auteur, réf.                                  | Nbre d'études, dates des études | Pays de recrutement des malades                              | Nbre de malades                                    | Homozygotes C282Y (%) | % de sujets non mutés |
|---|---------------------------------|--|--|-----------------------|-----------------------|
| Merryweather-Clarke <i>et al.</i> , 2000 (11) | - 32 études<br>- 1996-1999      | - 12 pays d'Europe<br>- États-Unis<br>- Australie            | - 2 840 malades<br>- [12-711 sujets selon l'étude] | 33,3-100              | 0-36,7                |
| Hanson <i>et al.</i> 2001 (12).               | - 1996 et 1999                  | - 7 pays d'Europe<br>- États-Unis<br>- Canada<br>- Australie | - 2 929 malades<br>- [57-711 sujets selon l'étude] | 52,4-100              | 0-15,2                |

**Tableau 34.** Présentation des études épidémiologiques en population générale internationales publiées entre 1999 et 2003.

| Auteur, année, pays, réf.                           | Nbre de sujets | Population   | Stratégie diagnostique  |
|---|----------------|--|---|
| Adams <i>et al.</i> , 2000 Canada (69)              | - 5 211        | - Donneurs de sang                                   | - Capacité latente de fixation du fer, puis CS-Tf, puis tests génétiques    |
| Andrikovics <i>et al.</i> , 2001 Hongrie (156)      | - 996          | - Donneurs de sang                                   | - CS-Tf + ferritinémie + test génétique                                     |
| Beutler <i>et al.</i> , 2000 USA (70)               | - 4 679        | - Volontaires sains d'origine européenne             | - Test génétique  |
| Bhavnani <i>et al.</i> , 2000 Grande-Bretagne (157) | - 35 069       | - Patients consultant pour une exploration hépatique | - Alanine transférase, puis CS-Tf, puis ferritinémie, puis tests génétiques |
| Byrnes <i>et al.</i> , 2001 Irlande (158)           | - 800          | - Nouveau-nés  | - Test génétique  |
| Distante <i>et al.</i> , 2000 Norvège (159)         | - 1 900        | - Malades  | - CS-Tf + ferritinémie + test génétique                                     |
| Ellervik <i>et al.</i> , 2001 Danemark (121)        | - 9 174        | - Population générale                                | - CS-Tf + ferritinémie + test génétique                                     |
| Girouard <i>et al.</i> , 2002 Canada (160)          | - 881          | - Nouveau-nés  | - Test génétique  |
| Guix <i>et al.</i> , 2000 Espagne (161)             | - 210          | - Volontaires sains                                  | - Test génétique  |
| Hickman <i>et al.</i> , 2000 Australie (68)         | - 5 182        | - Prélèvement de laboratoires                        | - Capacité latente de fixation du fer, puis CS-Tf, puis tests génétiques    |
| Jackson <i>et al.</i> , 2001 Grande-Bretagne (56)   | - 10 556       | - Donneurs de sang                                   | - Test génétique  |
| Pärlist <i>et al.</i> , 2001 Estonie (162)          | - 442          | - Volontaires sains                                  | - Test génétique  |
| Pozzato <i>et al.</i> , 2001 Italie (163)           | - 149          | - Donneurs de sang                                   | - Test génétique  |
| Restagno <i>et al.</i> , 2000 Italie (164)          | - 1 331        | - Nouveau-nés  | - Test génétique  |
| Ryan et Vaughan, 2000 Irlande (165)                 | - 187          | - Donneurs de sang                                   | - Test génétique  |
| Sánchez <i>et al.</i> , 2003, Espagne (166)         | - 5 370        | - Donneurs de sang                                   | - CS-Tf + ferritinémie + test génétique                                     |
| Steinberg <i>et al.</i> , 2001 USA (167)            | - 5 171        | - Volontaires sains                                  | - Test génétique  |
| Szakony <i>et al.</i> , 1999 Hongrie (168)          | - 308          | - Volontaires sains                                  | - Test génétique  |
| Waalén <i>et al.</i> , 2002, USA (169)              | - 32 820       | - Volontaires sains d'origine européenne             | - CS-Tf + ferritinémie + test génétique                                     |

CS-Tf = coefficient de saturation de la transferrine

**Tableau 35.** Fréquence (exprimée en %) des mutations C282Y et H63D études épidémiologiques en population générale publiées entre 1999 et 2003.

| <b>Auteur, réf.</b>                    | <b>Homozygote C282Y</b> | <b>Hétérozygote composite*</b> | <b>Hétérozygote C282Y</b> |
|--|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Adams <i>et al.</i> , 2000 (69)        | - 0,3                   | - 1,3                          | - 7,1                     |
| Andrikovics <i>et al.</i> , 2001 (156) | - 0,1                   | - 1,1                          | - 9,4                     |
| Beutler <i>et al.</i> , 2000 (70)      | - 0,5                   | - 1,9                          | - 9,54                    |
| Bhavnani <i>et al.</i> , 2000 (157)    | - 0,02                  | - 0,008                        | - 0,005                   |
| Byrnes <i>et al.</i> , 2001 (158)      | - 1,0                   | - 4,0                          | - 19,0                    |
| Distante <i>et al.</i> , 2000 (159)    | - 0-0,7                 | - 1,6                          | - 10                      |
| Ellervik <i>et al.</i> , 2001 (121)    | - 0,2                   | - 1,4                          | - 9,2                     |
| Girouard <i>et al.</i> , 2002 (160)    | - 0                     | - 0,6                          | - 1,7                     |
| Guix <i>et al.</i> , 2000 (161)        | - 0                     | - NP                           | - 5,2                     |
| Hickman <i>et al.</i> , 2000 (68)      | - 0,2                   | - NP                           | - 0,8                     |
| Jackson <i>et al.</i> , 2001 (56)      | - 0,7                   | - 2,4                          | - 12,7                    |
| Pärlist <i>et al.</i> , 2001 (162)     | - 0,2                   | - 0,7                          | - 6,6                     |
| Pozzato <i>et al.</i> , 2001 (163)     | - 0,7                   | - 0                            | - 6,0                     |
| Restagno <i>et al.</i> , 2000 (164)    | - 0                     | - 2,2                          | - 1,1                     |
| Ryan et Vaughan, 2000 (165)            | - 2,1                   | - 0,5                          | - 19,7                    |
| Sánchez <i>et al.</i> , 2003 (166)     | - 0,1                   | - 1,4                          | - 4,6                     |
| Steinberg <i>et al.</i> , 2001 (167)   | - 0,1-0,5               | - 1,5-2,5                      | - 7,4-9,3                 |
| Szakony <i>et al.</i> , 1999 (168)     | - 0,6                   | - NP                           | - 3,9                     |
| Waaen <i>et al.</i> , 2002 (169)       | - 0,4                   | - 1,7                          | - 9,6                     |
| Rapport Anaes 1999 (6)                 | - 0-0,7                 | - 0-3,5                        | - 0,6-14                  |

(\*) Porteur des mutations C282Y + H63D

---

## ANNEXE 6. FORMULAIRE PIRES

---

**Tableau 36.** Fiche d'aide au remplissage du PIRES pour l'hémochromatose HFE1.

Si l'on dispose des tests génétiques et de leurs résultats :

- C282Y : homozygote / hétérozygote / non précisé
- H63D : homozygote / hétérozygote / non précisé

Si l'on ne dispose pas de tels tests, il est nécessaire d'obtenir :

- le taux initial du fer sérique
- et le taux initial du coefficient de saturation de la transferrine

**AUTRES ÉLÉMENTS À FOURNIR**

1. Cliniques

- Antécédents familiaux d'hémochromatose ?
- Principaux signes cliniques de la maladie
- Poids (en kg), taille (en cm), tension artérielle
- Notion de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémie, d'éthylisme

2. Examens complémentaires

- Fer sérique
- Coefficient de saturation de la transferrine
- Ferritine
- ASAT
- GammaGT
- VGM
- Évaluation de la charge hépatique en fer (par PBH et/ou IRM)

3. Thérapeutiques

- Phlébotomies (date de début, rythme, volume)
- Délai d'obtention de la désaturation

Source : Secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires.

PIRES : Protocole Inter Régime d'Examen Spécial ; cette fiche est envoyée au médecin traitant par le médecin-conseil avec le PIRES lors de la demande d'exonération du ticket modérateur

---

## ANNEXE 7. ÉTIOLOGIES DES AUGMENTATIONS DU CS-Tf ET DE LA FERRITINE

---

**Tableau 37.** Étiologies des augmentations du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) et de la ferritine en dehors de l'hémochromatose HFE1, d'après les Sociétés françaises de biologie clinique et d'hématologie, 2001 (9).

| Marqueur               | Étiologie  |
|------------------------|--|
| CS-Tf augmenté         | - Anémie hypersidérémique  |
| Ferritinémie augmentée | - Syndrome inflammatoire<br>- Infections<br>- Pathologie hépatique (insuffisance hépatique ...)<br>- Éthylisme<br>- Cytolyses (myolyse ...)<br>- Cancers viscéraux, lymphomes, maladie de Hodgkin<br>- Hémoglobinopathies<br>- Leucémies aiguës<br>- Hyperthyroïdies, traitements hormonaux thyroïdiens<br>- Syndrome hyperferritinémie-cataracte<br>- Maladie de Still<br>- Syndrome d'activation macrophagique |

Les valeurs normales du CS-Tf sont comprises entre 20-40 % chez l'homme et 15-35 % chez la femme; les valeurs normales de ferritinémie sont comprises entre 30-300 µg/l chez l'homme et 20-200 µg/l chez la femme. Ces valeurs de référence ne sont données qu'à titre indicatif, compte tenu de la variabilité pouvant exister entre les réactifs utilisés par les laboratoires.

---

## **ANNEXE 8. LOIS DE BIOÉTHIQUE SUR LES TESTS GÉNÉTIQUES**

---

Les articles L. 1131-1 et L. 1131-3 cités dans la suite du texte sont issus du Code de la santé publique, Partie 1 « Protection générale de la Santé », Livre 1, Titre 3, Chapitre 1.

L'article L. 6211-2 cité dans la suite du texte est issu du Code de la santé publique, Partie 6 « Établissements et services de Santé », Livre 2, Titre 1, Chapitre 1.

Les articles R. 1131-1 à R. 1131-16 cités dans la suite du texte sont issus du Code de la santé publique, Partie 1 « Protection générale de la Santé », Livre 1, Titre 3, Chapitre 1.

### Objectifs des examens des caractéristiques génétiques d'une personne

- Conformément à l'article L. 1131-1 du Code de santé publique, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement. Ce consentement doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen, dans le respect des dispositions de l'article 35 du décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale (170). Il est donné par écrit, par le patient s'il est majeur, par les titulaires de l'autorité parentale s'il est mineur (article R. 1131-4).
- Un décret en Conseil d'État du 23 juin 2000 (140) fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Selon ce décret, sont seules habilitées à procéder à des identifications génétiques à des fins médicales ou de recherche scientifique les personnes ayant fait l'objet d'un agrément (article L. 1131-3).

### Définition des examens des caractéristiques génétiques d'une personne

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales a pour objet (article R. 1131-1) :

- soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes ;
- soit de rechercher chez une personne asymptomatique les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance.

Les analyses de biologie médicale visées au présent titre comprennent (article R. 1131-2) :

- les analyses cytogénétiques incluant la cytogénétique moléculaire et les analyses de génétique moléculaire dont l'identification par empreinte génétique ;
- pour les personnes asymptomatiques, les analyses ayant pour objet de détecter les anomalies génétiques impliquées dans l'apparition éventuelle de la maladie recherchée chez ces personnes, et dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de la Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

### Conditions de prescription des examens des caractéristiques génétiques

Les réglementations en ce qui concerne la prescription de réalisation d'un test génétique ont été rappelées dans l'article R. 1131-5.

- Chez un patient présentant un ou des symptômes d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale



individuelle. Lorsque l'examen doit être effectué sur un mineur, il ne peut être prescrit que si celui-ci peut personnellement en bénéficier dans sa prise en charge ou si des mesures préventives ou curatives peuvent être prises pour sa famille.

- Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au ministère de la Santé. Au cours de la consultation, la personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.
- Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.
- Le médecin consultant délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies ci-dessus et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues à l'article R. 1131-4. Cette attestation est remise au praticien agréé réalisant l'examen; le double de celui-ci est versé au dossier médical de la personne concernée.
- Lorsque l'examen requiert d'étudier les caractéristiques génétiques d'un ou plusieurs membres de la famille, il appartient à la personne concernée, sur les conseils du médecin prescripteur, d'obtenir le consentement de chacun d'entre eux.

#### Conditions d'agrément et d'autorisation à la pratique des examens des caractéristiques génétiques d'une personne

Les analyses définies dans l'article R. 1131-2 ne peuvent être réalisées que par des praticiens agréés à cet effet dans les conditions fixées à l'article R. 1131-7 et exerçant dans des établissements ou organismes autorisés dans les conditions fixées aux articles R. 1131-11 et suivants (article R. 1131-6).

- L'agrément des praticiens (article R. 1131-7) sous la responsabilité desquels sont pratiqués les examens des caractéristiques génétiques est nominatif et attribué pour une durée de 5 ans renouvelables, par arrêté du préfet de région pris après avis de la Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales. Le praticien pour obtenir son agrément doit (article R. 1131-9) être médecin qualifié en biologie médicale ou pharmacien biologiste ou, à titre exceptionnel, une personnalité scientifique justifiant de titres et travaux spécifiques dans les domaines des activités définies à l'article R. 1131-2. Ce praticien doit de plus être titulaire, selon les activités sur lesquelles porte la demande d'agrément, d'un diplôme d'études spécialisé complémentaire de cytogénétique humaine ou de biologie moléculaire, ou à titre exceptionnel, de titres, certificats, diplômes ou travaux scientifiques, d'un niveau jugé suffisant par la commission mentionnée à l'article R. 1131-16.
- La déclaration des équipes pluridisciplinaires mentionnées dans l'article R. 1131-5 et auxquelles doivent appartenir les médecins qui prescrivent des examens des caractéristiques génétiques pour les personnes asymptomatiques présentant des antécédents familiaux doit être adressée au ministre chargé de la santé conformément à l'arrêté du 2 mai 2001 (171). Cette déclaration comporte les éléments suivants : 1) le nom des personnes qui œuvrent au sein de cette équipe ; 2) le curriculum vitæ de chaque personne faisant état de ses diplômes, titres et de son expérience professionnelle ; 3) pour les médecins leur attestation d'inscription à l'ordre professionnel ; 4) les protocoles types de prise en charge des personnes asymptomatiques qui présentent des antécédents familiaux avec l'indication des maladies concernées, de l'organisation et du fonctionnement des équipes pluridisciplinaires.
- Les examens des caractéristiques génétiques ne peuvent être pratiqués (article R. 1131-11) que dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale des établissements publics de santé, des centres de lutte contre le cancer, et de l'Établissement français du sang, et les laboratoires d'analyses de biologie médicale visés à l'article L. 6211-2 et après autorisation accordée pour une durée de 5 ans renouvelables, par arrêté du préfet de région pris après avis de la Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales. Ces laboratoires doivent

disposer des équipements nécessaires à la réalisation des examens des caractéristiques génétiques. La liste de ces équipements est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales (article R. 1131-12).

#### Conditions de communication des résultats

Le compte rendu d'analyse de biologie médicale commenté ou signé par le praticien responsable agréé conformément à l'article R. 1131-6 doit être adressé exclusivement au médecin prescripteur des examens des caractéristiques génétiques (article R. 1131-14). Celui-ci ne doit communiquer les résultats qu'à la personne concernée, ou à celle titulaire de l'autorité parentale pour les mineurs. La communication des résultats doit se faire dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, sous une forme claire et appropriée suivant les dispositions de l'article 35 du décret du 6 septembre 1995 précité portant code de déontologie médicale (170). La personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués. Dans ce cas, le refus doit être consigné par écrit dans le dossier du patient.

#### Conditions de conservation des documents

Le consentement écrit, les doubles de la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et des comptes rendus d'analyse de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée, dans le respect du secret professionnel (article R. 1131-15). Les comptes rendus d'analyses de biologie médicale et leurs commentaires explicatifs sont conservés par les laboratoires d'analyse de biologie médicale mentionnés à l'article R. 1131-11 pendant une durée de 30 ans. Dans tous les cas, l'archivage de ces résultats doit être effectué dans les conditions de sécurité et de confidentialité.

## ANNEXE 9. CRITÈRES DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE

**Tableau 38.** Critères définis pour la mise en œuvre d'un dépistage systématique.

| Référence, année                            | Critères  |
|---|---|
| Wilson et Jungner, 1968 (5)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1- La maladie doit être un important problème de santé.</li> <li>2- On doit disposer d'un traitement.</li> <li>3- Il faut organiser le diagnostic et le traitement des malades.</li> <li>4- Le malade doit être reconnu à un stade présymptomatique.</li> <li>5- La confirmation du dépistage par des méthodes de certitude est obligatoire.</li> <li>6- Le test doit être accepté par la population.</li> <li>7- L'histoire naturelle (évolution) de la maladie doit être comprise.</li> <li>8- Le protocole de traitement doit être défini.</li> <li>9- Le rapport économique coût/bénéfice doit être apprécié.</li> <li>10- La pérennité du programme doit être assurée.</li> </ol>   |
| Laberge et Knoppers, 1990 (103)             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Le dépistage est un acte médical de médecine préventive.</li> <li>2- Le dépistage doit générer un bénéfice pour le nouveau-né.</li> <li>3- Le dépistage doit être généralisé à toute la population à risque.</li> <li>4- Les parents doivent recevoir une information adéquate.</li> <li>5- La méthodologie doit être sensible, spécifique et acceptable.</li> <li>6- Le dépistage suspect doit être confirmé par des examens de certitude.</li> <li>7- Une évaluation doit prouver et valider les bénéfices pour le nouveau-né.</li> <li>8- L'usage des prélèvements pour la recherche ne peut être fait qu'après consentement individuel.</li> <li>9- La confidentialité des informations nominatives est obligatoire.</li> <li>10- Le typage ADN peut être utilisé mais il ne doit pas <i>a priori</i> être à l'origine d'une banque d'ADN.</li> </ol>   |
| UK National Screening Committee, 1998 (104) | <p><b>Condition :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Un important problème de santé.</li> <li>2- Connaissance de l'histoire naturelle de la maladie.</li> <li>3- Assurance de la faisabilité du dépistage.</li> </ol> <p><b>Test :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4- Il doit être simple, sûr, précis et validé.</li> <li>5- La répartition des valeurs dans la population doit être connue.</li> <li>6- Le test doit être acceptable pour la population</li> <li>7- L'organigramme de confirmation diagnostique doit être défini.</li> </ol> <p><b>Traitement :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8- Il faut disposer d'une thérapeutique efficace avec un bénéfice évident pour le malade.</li> <li>9- Il faut organiser la prise en charge du traitement.</li> </ol> <p><b>Programme</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>10- Évaluation obligatoire en termes de morbidité ou mortalité.</li> <li>11- Le programme complet (dépistage + traitement) doit être éthiquement acceptable par les professionnels et la population.</li> <li>12- Le bénéfice du programme (par rapport aux éventuelles nuisances) doit être étudié.</li> <li>13- Nécessité d'une évaluation économique.</li> <li>14- Définition des standards de qualité.</li> <li>15- Les différentes étapes du programme (test, diagnostic, traitement) doivent être mises en place avant le début du programme.</li> </ol> |

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: Anaes; 2000.
2. European Association for the Study of the Liver, Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL international consensus conference on haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
3. British Society for Haematology, Dooley J, Worwood M. Guidelines on diagnosis and therapy in genetic haemochromatosis. Abingdon: Darwin Medical Communication LTD; 2000.
4. Center for Disease Control and prevention, Burke W, Cogswell ME, McDonnell SM, Franks A. Public health strategies to prevent the complications of hemochromatosis. In: Genetics and public health in the 21st century. Oxford: Oxford University Press; 2000.
5. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Paris: Anaes; 1999.
7. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique. Paris: Andem; 1995.
8. Cogswell ME, Burke W, McDonnell SM, Franks AL. Screening for hemochromatosis. A public health perspective. *Am J Prev Med* 1999;16 (2):134-40.
9. Société française de biologie clinique, Société française d'hématologie, Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P *et al.* Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59(2):149-55.
10. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A *et al.* A novel MHC class Hike gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13(4):399-408.
11. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJH. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000;4(2):183-98.
12. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001;154(3):193-206.
13. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP *et al.* Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36(1):77-82.
14. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J *et al.* Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33(1):21-2.
15. Camaschella C, Roetto A, Cali A, de Gobbi M, Garozzo G, Carella M *et al.* The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25(1):14-5.
16. Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R *et al.* Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology* 2002;122(5):1295-302.
17. Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G *et al.* New mutations inactivating transferrin receptor 2 in

- hemochromatosis type 3. *Blood* 2001;97(9):2555-60.
18. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, Van Dongen JWF, Breuning MH *et al.* A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001;28(3):213-4.
19. Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S *et al.* Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001;108(4):619-23.
20. Jouanolle AM, Douabin-Gicquel V, Halimi C, Loréal O, Fergelot P, Delacour T *et al.* Novel mutation in ferroportin 1 gene is associated with autosomal dominant iron overload. *J Hepatol* 2003;39(2):286-9.
21. Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA, Perera G, Arambepola M, Kodikara Arichchi DS *et al.* Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64(4):1056-62.
22. Steiner M, Ocran K, Genschel J, Meier P, Gerl H, Ventz M *et al.* A homozygous HFE gene splice site mutation (IVS5+1 G/A) in a hereditary hemochromatosis patient of Vietnamese origin. *Gastroenterology* 2002;122(3):789-95.
23. Bradbury R, Fagan E, Payne SJ. Two novel polymorphisms (E277K and V212V) in the haemochromatosis gene HFE. *Hum Mutat* 2000;15(1):120.
24. Thorstensen K, Kvitland M, Åsberg A, Hveem K. 5569G/A polymorphism of the HFE gene: no implications for C282Y genotyping in a hemochromatosis screening study of 65,238 individuals. *Genet Test* 2000;4(2):147-9.
25. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJH, Jouanolle AM, Mosser A *et al.* Polymorphism in intron 4 of HFE does not compromise haemochromatosis mutation results. *Nat Genet* 1999;23(3):271-2.
26. Beutler E, Griffin MJ, Gelbart T, West C. A previously undescribed nonsense mutation of the HFE gene. *Clin Genet* 2002;61(1):40-2.
27. de Villiers JNP, Hillermann R, Loubser L, Kotze MJ. Spectrum of mutations in the HFE gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet* 1999;8(8):1517-22.
28. Jeffrey GP, Adams PC. Pitfalls in the genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Genet Test* 2000;4(2):143-6.
29. Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80(12):737-44.
30. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122(2):281-9.
31. Willis G, Wimperis JZ, Lonsdale R, Fellows IW, Watson MA, Skipper LM *et al.* Incidence of liver disease in people with HFE mutations. *Gut* 2000;46(3):401-4.
32. Åsberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjaer E, Kannelønning K, Fjøsne U *et al.* Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1108-15.
33. Martini F. L'hépatome au cours de l'hémochromatose : dépistage et surveillance des patients traités [thèse]. Marseille: université d'Aix-Marseille II; 1990.
34. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, Gschwantler M, Schöniger-Hekele M *et al.* Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):442-7.
35. Didelot JM. Enquête épidémiologique nationale sur l'hémochromatose génétique. À propos de 498 malades [thèse]. Montpellier: université de Montpellier I faculté de médecine; 1997.
36. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and

- in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256-62.
37. Willis G, Wimperis JZ, Smith KC, Fellows IW, Jennings BA. Haemochromatosis gene C282Y homozygotes in an elderly male population. *Lancet* 1999;354(9174):221-2.
38. Coppin H, Bensaid M, Fruchon S, Borot N, Blanché H, Roth MP. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene: case control study of 492 french centenarians. *BMJ* 2003;327:132-3.
39. Courtois F, Danic B. Hémochromatose génétique et don du sang. Synthèse d'un groupe de travail multidisciplinaire (janvier 2001). *Rev Méd Interne* 2001;22(12):1165-7.
40. 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.
41. Aguilar-Martinez P, Picot MC, Becker F, Boulot P, Montoya F, Mares P *et al.* Prevalence of HFE mutations in people from North Africa living in southern France. *Br J Haematol* 2001;114(4):914-6.
42. 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):332-3.
43. Mura C, Raguene O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93(8):2502-5.
44. Cadet E, Capron D, Perez AS, Crépin SN, Arlot S, Ducroix JP *et al.* A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med* 2003;253(2):217-24.
45. Aguilar-Martinez P, Biron C, Blanc F, Masméjean C, Jeanjean P, Michel H *et al.* Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease ? *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(2):269-76.
46. Borot N, Roth MP, Malfroy L, Demangel C, Vinel JP, Pascal JP *et al.* Mutations in the MHC class I-like candidate gene for hemochromatosis in French patients. *Immunogenetics* 1997;45:320-4.
47. Jouanolle AM, Fergelot P, Gandon G, Yaouanq J, Le Gall JY, David V. A candidate gene for hemochromatosis: frequency of the C282Y and H63D mutations. *Hum Genet* 1997;100(5-6):544-7.
48. Mercier G, Burckel A, Bathelier C, Boillat E, Lucotte G. Mutation analysis of the HLA-H gene in French hemochromatosis patients, and genetic counseling in families. *Genet Couns* 1998;9 (3):181-6.
49. Brissot P, Moirand R, Jouanolle AM, Guyader D, Le Gall JY, Deugnier Y, *et al.* A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as "genetic hemochromatosis" on "classical" phenotypic criteria. *J Hepatol* 1998;30(4):588-93.
50. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Le Gall JY, David V, Deugnier Y. Phenotypic expression of HFE mutations. A french study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999;116(2):372-7.
51. 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):549-56.
52. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341(10):718-24.
53. Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF *et al.* Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 french people. *Br J Haematol* 2002;118(4):1170-8.

54. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM *et al.* Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000;343(21):1529-35.
55. Whiting PW, Fletcher LM, Dixon JK, Gochee P, Powell LW, Crawford DHG. Concordance of iron indices in homozygote and heterozygote sibling pairs in hemochromatosis families: implications for family screening. *J Hepatol* 2002;37(3):309-14.
56. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD *et al.* HFE mutations, iron deficiency and overload in 10 500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114(2):474-84.
57. Nelson RL, Persky V, Davis F, Becker E. Risk of disease in siblings of patients with hereditary hemochromatosis. *Digestion* 2001;64(2):120-4.
58. Barton JC, Rothenberg BE, Bertoli LF, Acton RT. Diagnosis of hemochromatosis in family members of probands: a comparison of phenotyping and HFE genotyping. *Genet Med* 1999;1(3):89-93.
59. Ryan E, Byrnes V, Coughlan B, Flanagan AM, Barrett S, O'Keane JC *et al.* Underdiagnosis of hereditary haemochromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut* 2002;51(1):108-12.
60. McCune CA, 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):538-43.
61. Rochette J, Cadet E, Thein SL, Charbit Y, Ducroix JP, Capron D. Penetrance of the HFE 1 C282Y homozygote in north France implications for public health [abstract 834]. *Blood* 2002;100(11(part 1 of 2)):222a.
62. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G ->A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359(9302):211-8.
63. Poullis A, Moodie SJ, Maxwell JD. Clinical haemochromatosis in HFE mutation carriers. *Lancet* 2002;360(9330):411-2.
64. Rosmorduc O. Fréquence et pénétrance de l'hémochromatose. Exposé sur les données de l'étranger. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 24-6.
65. Brissot P. Fréquence et pénétrance de l'hémochromatose. Exposés sur les données françaises. Le Secrétariat médical national des maladies héréditaires du métabolisme. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 16-24.
66. Circulaire DSS-1 C/DGS/DH n° 96-403 du 28 juin 1996 remplaçant la circulaire DSS-DM/DH n° 95-35 du 21 avril 1995 relative à la prise en charge des médicaments et des aliments destinés au traitement des maladies métaboliques héréditaires. *Bulletin Officiel* 1996;96/30(Tome II).
67. Guillygomarc'h A, Jacquelinet C, Moirand R, Quentin V, David V, Deugnier Y. Circadian variations of transferrin saturation levels in iron-overloaded patients: implications for the screening of C282Y-linked haemochromatosis. *Br J Haematol* 2003;120(2):359-63.
68. Hickman PE, Hourigan LF, Powell LW, Cordingley F, Dimeski G, Ormiston B *et al.* Automated measurement of unsaturated iron binding capacity is an effective screening strategy for C282Y homozygous haemochromatosis. *Gut* 2000;46(3):405-9.
69. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology* 2000; 31(5):1160-4.
70. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health

- appraisal clinic. *Ann Intern Med* 2000;133(5):329-37.
71. Biehler-Chapuis C. Dépistage de l'hémochromatose génétique chez 3 500 donneurs de sang du Puy-de-Dôme [thèse]. Clermont-Ferrand : université de Clermont-Ferrand I; 2002.
72. British Columbia Medical Association, Canadian Ministry of Health Services, Guidelines and Protocols Advisory Committee. Investigation and management of iron overload. 2003 <http://www.hlth.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/ironoverload.pdf> [consulté le 08-09-03].
73. Lucotte G, Bathelier C, Champenois T. Génotypage de la mutation du gène HFE de l'hémochromatose dans une série de plus d'un millier de malades ayant une surcharge sérique en fer. *Gastroentérol Clin Biol* 2000;24(11):1133-5.
74. Lucotte G, Champenois T, Sémonin O. A rare case of a patient heterozygous for the Hemochromatosis Mutation C282Y and Homozygous for H63D. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(5):892-3.
75. Njajou OT, Houwing-Duistermaat JJ, Osborne RH, Vaessen N, Vergeer J, Heringa J *et al.* A population-based study of the effect of the HFE C282Y and H63D mutations on iron metabolism. *Eur J Hum Genet* 2003;11(3):225-31.
76. Barbare JC, Nouel O. Enquête de l'Association nationale des gastro-entérologues des hôpitaux généraux sur la prise en charge de l'hémochromatose génétique par les hépato-gastro-entérologues des hôpitaux généraux. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26(6-7):636-7.
77. Mura C. Fréquence et pénétrance de l'hémochromatose. Exposés sur les données françaises. Données françaises adultes : l'expérience brestoise. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 23-4.
78. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, Kahn A, Caverni JP, Le Coz P, Delmas-Marty M, Stasi M. À propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité médicale. Avis 76. Paris: CCNE; 2003.
79. Marteau TM, Croyle RT. The new genetics. Psychological responses to genetic testing. *BMJ* 1998;316(7132):693-6.
80. Butow PN, Lobb EA, Meiser B, Barratt A, Tucker KM. Psychological outcomes and risk perception after genetic testing and counselling in breast cancer: a systematic review. *Med J Aust* 2003;178(2):77-81.
81. Meiser B, Dunn S. Psychological effect of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *West J Med* 2001;174(5):336-40.
82. Power TE, Adams PC. Psychosocial impact of C282Y mutation testing for hemochromatosis. *Genet Test* 2001;5(2):107-10.
83. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J *et al.* Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115(4):929-36.
84. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36(3):673-8.
85. Adams PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis ? *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):567-9.
86. Société nationale française de gastro-entérologie, Association française pour l'étude du foie, Nousbaum J, Cadranel J, Bonnemaïson G, Bourliere M *et al.* Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation d'une ponction biopsie hépatique. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26:848-78.



87. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32(3):477-81.
88. Guyader D, Gandon Y. Quantification de la surcharge en fer. *Bull Acad Nat Méd* 2000;184(2):337-47.
89. McGrath JS, Deugnier Y, Moirand R, Jouanolle AM, Chakrabarti S, Adams PC. A nomogram to predict C282Y hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 2002;140(1):6-8.
90. Brissot P, Guyader D, Lainé F, Loréal O, Deugnier Y, Moirand R. Hémochromatose génétique. *Méd Nutr* 2001;37(5):223-35.
91. Deugnier Y. Hémochromatose : questions pratiques. *Le Généraliste* 2001;(2131) 29 juin.
92. Brissot P. Présentation de la maladie. Aspects cliniques. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2003. p. 3-4.
93. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC *et al.* A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106(6):619-24.
94. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J *et al.* Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104(1):228-34.
95. Landen S, Bardaxoglou E, Derbel F, Chareton B, Maddern GJ, Campion JP *et al.* Surgical management of hepatocellular carcinoma in genetic haemochromatosis. *Acta Chir Belg* 1994;94(6):307-10.
96. Braun C. Traitement par saignées de l'hémochromatose idiopathique : à propos d'un cas avec disparition totale des lésions cirrhotiques [thèse]. Strasbourg: université Louis-Pasteur ; 1991.
97. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Pratiques de la ponction biopsie hépatique transpariétale en France. Résultats d'une étude nationale rétrospective. *Gastroentérol Clin Biol* 2001;25(1):77-80.
98. Lefrère F. Le traitement déplétif (phlébotomies). Expériences du traitement. Le rôle du médecin hospitalier. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 31-3.
99. Courtois F. Le traitement déplétif (phlébotomies). Expériences du traitement. L'expérience de l'Établissement français du sang. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 33-5.
100. Camus B. Le traitement déplétif (phlébotomies). Expériences du traitement. Le rôle des infirmiers. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 35-6.
101. Aymé S. Qu'est-ce que la médecine prédictive ? Actualité et dossier Santé Publique 2001;(34):18-24.
102. Comité français d'éducation pour la santé, Association AKTIS. Alcool, tabac, vaccinations, nutrition. Quelles pratiques d'éducation pour la santé. Numéro 1. Bobigny: CETAF; 2001.
103. Laberge CM, Knoppers BM. Genetic screening: from newborns to DNA typing. In: Knoppers BM, Laberge CM, ed. Genetic screening : from newborns to DNA typing : proceedings of the "workshop on genetic screening" held at La Sapinière, Québec (Canada) 13th-14th october 1989. Amsterdam: Excerpta Medica; 1990. p. 379-90.
104. U.K. National Screening Committee. First report of the national screening committee. England: Health Departments of the United Kingdom; 1998.

105. Rosenfeld L. Dépistage de l'hémochromatose génétique dans le département du Puy-de-Dôme [thèse]. Clermont-Ferrand: université de Clermont-Ferrand; 2000.
106. Dautreux-Lagarde M. Dépistage de l'hémochromatose génétique chez 991 assurés sociaux volontaires pour un bilan de santé [thèse]. Amiens: université de Picardie Jules-Verne ; 1999.
107. McCullen MA, Fletcher LM, Powell LW, Pink A, *et al.* Outcome analysis of a hospital-based screening strategy for C282Y hereditary haemochromatosis [abstract]. *Hepatology* 2001;34:212A.
108. Hagen K, Stovner LJ, Åsberg A, Thorstensen K, Bjerve KS, Hveem K. High headache prevalence among women with hemochromatosis: the Nord-Trøndelag health study. *Ann Neurol* 2002;51(6):786-9.
109. Phatak PD, Guzman G, Woll JE, Robeson A, Phelps CE. Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1994;154(7):769-76.
110. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. *Gastroenterology* 1995;109(1):177-88.
111. Schöffski O, Schmidtke J, Stuhmann M. Cost-effectiveness of population-based genetic hemochromatosis screening. *Community Genet* 2000;3(1):2-11.
112. Bassett ML, Leggett BA, Halliday JW, Webb S, Powell LW. Analysis of the cost of population screening for haemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J Hepatol* 1997;27(3):517-24.
113. Adams PC, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1-9.
114. Greenwood TG, Pathak DS. A decision analysis model for screening of hereditary hemochromatosis. In International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research Seventh Annual International Meeting, Crystal City Arlington, 19-22 may 2002. <http://www.ispor.org/meetings/va0502/presentations/sesion1/PHP45.pdf> [consulté le 11-06-03].
115. Halsall DJ, McFarlane I, Luan J, Cox TM, Wareham NJ. Typical type 2 diabetes mellitus and HFE gene mutations: a population-based case-control study. *Hum Mol Genet* 2003;12(12):1361-5.
116. Florkowski CM, George PM, Willis JA, Stott MK, Burt MJ, Upton JD *et al.* Haemochromatosis gene mutations Cys282Tyr and His63Asp are not increased in type 2 diabetic patients compared with the Canterbury (New Zealand) general population. *Diab Res Clin Pract* 1999;43(3):199-203.
117. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Boitard C, Timsit J. Clinical characteristics of type 2 diabetes in patients with mutations of HFE. *Diab Metab* 2000;26(1):65-8.
118. O'Brien T, Barrett B, Murray DM, Dinneen S, O'Sullivan DJ. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for hemochromatosis. *Diab Care* 1990;13(5):532-4.
119. Kwan T, Leber B, Ahuja S, Carter R, Gerstein HC. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med* 1998;21(6):251-7.
120. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes [letter]. *Lancet* 1998;351(9120):1933-4.
121. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M *et al.* Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001;358(9291):1405-9.

122. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Deugnier Y. Le dépistage de l'hémochromatose génétique. *Hépatogastro* 1999;6(5):351-6.
123. Moirand R, Guillygomarc'h A, Brissot P, Deugnier Y. Diagnostic et traitement des hémochromatoses génétiques. *Rev Prat* 2000;50(9):977-82.
124. Rochette J, Capron D, Capron JP, Julier C. Screening for hereditary hemochromatosis [letter]. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1368-9.
125. Borot N. Pensez à avertir vos frères et sœurs. *Hémochromatose* 2001;(60):6.
126. El-serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(4):261-9.
127. Krawczak M, Cooper DN, Schmidtke J. Estimating the efficacy and efficiency of cascade genetic screening. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):361-70.
128. Jouanolle AM, Fergelot P, Raoul ML, Gandon G, Roussey M, Deugnier Y *et al.* Prevalence of the C282Y mutation in Brittany. Penetrance of genetic hemochromatosis? *Ann Génét* 1998;41:195-8.
129. Yaouanq J, Feingold J, Lacombe D. Société française de génétique humaine. Commission "Pratique de la Génétique". Fiche de synthèse des données scientifiques utiles au conseil génétique. *Hémochromatose*. *Ann Génét* 1999;42(4):234-40.
130. Institut national d'études démographiques. Fécondité des générations : descendance atteintes et descendance finale estimées. <http://www.ined.fr/population-en-chiffres/france/naissance/fecondite.htm> [consulté le 20-06-03].
131. Adams PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet* 1998;53(3):176-8.
132. McDonnell SM, Hover A, Gloe D, Ou CY, Cogswell ME, Grummer-Strawn L. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med* 1999;107(1):30-7.
133. Institut national de la statistique et des études économiques. Recensement de la population. Mars 1999. Les résultats. [http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page\\_accueil\\_paccueil](http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page_accueil_paccueil) [consulté le 01-03-04].
134. Steinmetz J, Spyckerelle Y, Henny J, Giordanella JP, Emmanuelli J. Dépistage du cancer colorectal dans la population consultant un centre d'examen de santé. *Bull Épidémiol Hebdo* 2000;(49).
135. Ancelle-Park R, Nicolau J. Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein : résultats 1999. *Bull Épidémiol Hebdo* 2001;(27).
136. Agence de Presse médicale. Cancer de la peau : la prochaine journée de dépistage gratuit aura lieu le 16 mai. 2002 <http://www.apminfos.reuters.fr> [consulté le 12/12/03].
137. Ministère de l'Équipement, des Transports et du Logement. Arrêté du 11 décembre 2000 modifiant l'arrêté du 5 décembre 1996 modifié (dit « arrêté ADR ») relatif au transport des marchandises dangereuses par route. *Journal Officiel* 2000;27 décembre.
138. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Envoi d'échantillon biologique humain par la route. <http://www.lyon.inserm.fr/RiskBio/EnvoiEchantillons/envEchantRoute.html> [consulté le 15/09/02].
139. Organisation mondiale de la santé. Guide sur la sécurité du transport des matières infectieuses et des échantillons de diagnostic. 1997 [http://www.who.int/csr/resources/publication\\_s/biosafety/whoemc973fr.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publication_s/biosafety/whoemc973fr.pdf) [consulté le 15/09/02].
140. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation

- des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le Code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'État). Journal Officiel 2000;27 juin.
141. Fergelot P, Le Gall JY, Mosser J. Hémochromatoses et surcharges primitives en fer. Rev Fr Lab 2002;(339):39-43.
142. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. Génétique moléculaire de l'hémochromatose. Hémochromatose : de la souris à l'homme. Gastroentérol Clin Biol 2002;26(6-7):563-9.
143. Rosmorduc O, Poupon R, Nion I, Wendum D, Feder J, Béréziat *et al.* Differential HFE allele expression in hemochromatosis heterozygotes. Gastroenterology 2000;119(4):1075-86.
144. Wigg AJ, Harley H, Casey G. Heterozygous recipient and donor HFE mutations associated with a hereditary haemochromatosis phenotype after liver transplantation. Gut 2003;52(3):433-5.
145. Oberkanins C, Moritz A, de Villiers JNP, Kotze MJ, Kury F. A reverse-hybridization assay for the rapid and simultaneous detection of nine HFE gene mutations. Genet Test 2000;4(2):121-4.
146. Barton JC, Sawada-Hirai R, Rothenberg BE, Acton RT. Two novel missense mutations of the HFE gene (I105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. Blood Cells Mol Dis 1999;25(9):147-55.
147. Piperno A, Arosio C, Fossati L, Viganò M, Trombini P, Vergani A *et al.* Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. Gastroenterology 2000;119(2):441-5.
148. Le Gac G, Dupradeau, FY, Mura C, Jacolot S, Scotet V, Esrault G, *et al.* Phenotypic expression of the C282Y/Q283P compound heterozygosity in HFE and molecular modeling of the Q283P mutation effect. Blood Cells Mol Dis 2003;30:231-7.
149. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;282(3):G403-14.
150. Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood 1994;84(6):1697-702.
151. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot *et al.* A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem 2001;276(11):7811-9.
152. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A *et al.* Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci 2001;98(15):8780-5.
153. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A *et al.* Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. Nat Genet 2003;34(1):97-101.
154. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DHG *et al.* Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. Lancet 2003;361(9358):669-73.
155. Loréal O. Présentation de la maladie. Aspects physiopathologiques. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France; 2002. p. 7-9.
156. Andrikovics H, Kalmár L, Bors A, Fandl B, Petri I, Kalász L *et al.* Genotype screening for hereditary hemochromatosis among voluntary blood donors in Hungary. Blood Cells Mol Dis 2001;27(1):334-41.
157. Bhavnani M, Lloyd D, Bhattacharyya A, Marples J, Elton P, Worwood M. Screening

- for genetic haemochromatosis in blood samples with raised alanine aminotransferase. *Gut* 2000;46(5):707-10.
158. Byrnes V, Ryan E, Barrett S, Kenny P, Mayne P, Crowe J. Genetic hemochromatosis, a Celtic disease: is it now time for population screening? *Genet Test* 2001;5(2):127-30.
159. Distante S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. HFE gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalised population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000;47(4):575-9.
160. Girouard J, Giguère Y, Delage R, Rousseau F. Prevalence of HFE gene C282Y and H63D mutations in a French-Canadian population of neonates and in referred patients. *Hum Mol Genet* 2002;11(2):185-9.
161. Guix P, Picornell A, Parera M, Tomás C, Muncunill J, Castro JA *et al.* Prevalence of the C282Y mutation for haemochromatosis on the Island of Majorca. *Clin Genet* 2000;58(2):123-8.
162. Pärlist P, Mikelsaar AV, Tasa G, Beckman L. The frequency of C282Y and H63D mutations in Hemochromatosis gene in native Estonians. *Eur J Epidemiol* 2001;17(3):213-6.
163. Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Gregorutti M, Comar C, Baracetti S *et al.* Haemochromatosis gene mutations in a clustered Italian population: evidence of high prevalence in people of Celtic ancestry. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):445-51.
164. Restagno G, Gomez AM, Sbaiz L, de Gobbi M, Roetto A, Bertino E *et al.* A pilot C282Y hemochromatosis screening in Italian newborns by TaqMan™ technology. *Genet Test* 2000;4(2):177-81.
165. Ryan F, Vaughan J. Haemochromatosis mutation analysis in a normal Irish population. *Br J Biomed Sci* 2000;57(4):315-6.
166. Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C *et al.* Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol* 2003;38(6):745-50.
167. Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC, Caudill SP, McQuillan GM, Bowman BA *et al.* Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *JAMA* 2001;285(17):2216-22.
168. Szakony S, Balogh I, Muszbek L. The frequency of the haemochromatosis C282Y mutation in the ethnic Hungarian and romanian populations of eastern Hungary. *Br J Haematol* 1999;107(2):464-5.
169. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Penetrance of hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):418-32.
170. Ministère de la Santé publique et de l'Assurance maladie. Décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. *Journal Officiel* 1995;8 septembre.
171. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Arrêté du 2 mai 2001 fixant les modalités de déclaration des équipes pluridisciplinaires auxquelles doivent appartenir les médecins qui prescrivent des examens des caractéristiques génétiques pour les personnes asymptomatiques présentant des antécédents familiaux. *Journal Officiel* 2001;12 mai.