

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2017

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

KRON Clémence
Née le 27/09/1988 à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mars 2017

**ETUDE DIAPRHEG III : COMPARAISON DE LA FREQUENCE DES SIGNES PRECOCS DE
L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE PAR RAPPORT A LA POPULATION GENERALE**

Président de thèse : **Professeur** AUBERT Jean-Pierre

Directeur de thèse : **Docteur** BAUMANN-COBLENTZ Laurence

Docteur COURTOIS Françoise ; **Docteur** LECOMPTE Françoise

DES de Médecine Générale

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2017

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

KRON Clémence
Née le 27/09/1988 à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mars 2017

**ETUDE DIAPRHEG III : COMPARAISON DE LA FREQUENCE DES SIGNES PRECOCES DE
L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE PAR RAPPORT A LA POPULATION GENERALE**

Président de thèse : **Professeur** AUBERT Jean-Pierre

Directeur de thèse : **Docteur** BAUMANN-COBLENTZ Laurence

Docteur COURTOIS Françoise ; **Docteur** LECOMPTE Françoise

DES de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-Pierre Aubert,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie sincèrement.

Aux membres du jury : Professeur Jacques Pouchot et Professeur Nathalie Carrie,

Merci de l'intérêt porté à mon travail. Vous me faites l'honneur de votre présence aujourd'hui, soyez assurés de ma gratitude.

Au Dr Laurence Baumann-Coblentz,

Merci d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir guidée dans ce travail.

Aux Dr Françoise Courtois et Françoise Lecompte,

Merci pour votre aide précieuse et votre dévouement dans ce travail.

Au Dr Hervé Picard,

Merci de m'avoir accordé de ton temps et conseillé dans la direction à donner à l'analyse statistique des résultats de cette thèse.

Au responsable de l'EFS Ile de France et au directeur de collecte : Dr Rachid Djoudi et Dr Djamel Benomar

Merci d'avoir permis la réalisation de ce projet.

A la responsable du pôle Est Ivry Collecte mobile : Dr Michèle Villemur

Merci pour votre gentillesse, votre temps et de votre parfaite organisation de ma participation aux collectes.

Au personnel l'EFS des collectes mobiles: Christian, Ginette , Laurence, Marc , Valérie , Hélène, Julien, Estelle, Nabila, Dominique, Irma, Sissi, Didier , Amélie, Joëlle , Yann, Chloé, Christophe , Fouzi, Patrice, Thierry , Gina, Tassadi, Murielle, Marick, Anjue, Bertrand, Margaret, José , Franck, Margaux, Tiphonie, Arlette, Madly, Constantin, Marie Thérèse , Christophe, Fatima, Jean Claude, Esmeralda, Eveline, Belkacem, Rabah, Pascal, Pierre, Alexandre, Annick, Anaïs, Hélène, Ava, Manon, Alexine , Anjcke, Véronique, Patrick

Merci à vous tous de m'avoir si chaleureusement accueilli lors de chaque collecte.

Aux donateurs ayant accepté de participer à notre étude.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi. Je ne serai jamais arrivée jusque-là sans vous et votre soutien. Vous avez toujours été disponibles, attentifs et surtout attentionnés. Merci d'être tout simplement vous.

A ma sœur,

Merci pour ton soutien et ton regard bienveillant depuis le début, de tes encouragements de la P1 à aujourd'hui. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, et tu sais que je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents,

Merci pour leur confiance et leurs encouragements.

A mes amies d'enfance : Maureen, Juliette

Merci à mes copines de petite maternelle de rester les mêmes malgré tout ce temps, cela me fait plaisir de pouvoir rire toujours autant.

A mes amies de P1 : Laura, Laure, Audrey

Merci d'être toujours là depuis le 1^{er} jour sur les bancs de la fac.

A mes potes de gastro : Delphine, Mathilde, Antoine, Christophe

Merci d'avoir partagé le début d'internat et de rester un groupe aussi soudé que j'ai tant de plaisir à retrouver.

Aux réfounous : Florence, Emma, Aurélie, Pauline, Thomas, Marine, Robin

Merci pour ces moments de folies, de discussions et de bonne humeur, de Times-up, de kuduro, j'en passe et des meilleurs.

A mon amoureux,

Merci pour ton soutien au quotidien, tes conseils (presque) toujours pertinents. Merci de toujours croire en moi, surtout lorsque je doute de mes capacités. Merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour, pour ce beau chemin déjà parcouru ensemble et celui qu'il nous reste à parcourir.

LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACP : Analyse en Composante Principale

ALAT : Alanine Aminotransferase

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

CISMEF : Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRP : C Reactive Protein

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

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

EFS : Etablissement Français du Sang

FSH : Follicle Stimulating Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRP : Iron Regulatory Protein

LH : Luteinizing Hormone

NFS : Numération Formule Sanguine

PCR : Polymerase Chain Reaction

TfR : Transferin Receptor

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX	8
TABLE DES FIGURES	9
TABLE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION	11
I. <u>GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE</u>	12
A. Définition	12
B. Epidémiologie	12
C. Métabolisme du fer et physiopathologie	13
D. Expression clinique	15
1. La phase de latence	15
2. La phase biologique	15
3. La phase cliniquement symptomatologique	16
4. La phase de complications	16
E. Stades de la maladie	17
F. Diagnostic positif	17
1. Biologique	17
2. Génétique	18
G. Démarche diagnostique	18
H. Dépistage familial	18
I. Traitement	19
J. Contexte	20
1. Etude qualitative signes précoces DIAPRHEG I	21
2. Etude qualitative signes précoces DIAPRHEG II	23
II. <u>MATERIELS ET METHODES</u>	26
A. Objectifs de l'étude	26
B. Caractéristiques de l'étude	26
C. Population étudiée	27
D. Elaboration du questionnaire	28
E. Validation du questionnaire	31
F. Validation de la pertinence des données nominatives à caractère personnel	31
G. Distribution des questionnaires et recueil des données	31

H.	Analyse des données	32
I.	Méthodologie de la recherche bibliographique	33
III.	<u>RESULTATS</u>	34
A.	Caractéristiques générales des donneurs ayant répondu à l'étude	34
B.	Réponses des donneurs aux questionnaires	37
1.	Réponses des donneurs aux items sur l'asthénie	37
2.	Réponses des donneurs aux items sur les articulations	38
3.	Réponses des donneurs aux items sur les signes digestifs	40
4.	Réponses des donneurs aux items sur les signes cutanés	41
5.	Réponses des donneurs aux items sur la libido	42
6.	Réponses des donneurs aux items sur les autres signes	43
C.	Typologie sémiologiques des donneurs ayant au moins un symptôme par simplification des variables	44
D.	Comparaison aux résultats de DIAPRHEG II	47
1.	Réponses concernant l'asthénie	47
2.	Réponses concernant les articulations	48
3.	Réponses concernant les signes digestifs	49
4.	Réponses concernant les signes cutanés	50
5.	Réponses concernant les autres signes cliniques	51
E.	Création d'un arbre décisionnel	53
1.	Classification automatique	54
2.	Classification manuelle	64
IV.	<u>DISCUSSION</u>	67
A.	Biais et limites de l'étude	67
B.	Comparaison aux données de la littérature des symptômes entre malades et témoins	69
C.	Dépistage dans la population générale	74
D.	Forces de l'étude	75
	CONCLUSION	78
	BIBLIOGRAPHIE	80
	ANNEXES	83
	FICHE DE THESE	119
	PERMIS D'IMPRIMER	120

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de l'échantillon	35
Tableau 2 : Origine géographique des donneurs	36
Tableau 3 : Réponses en effectif et pourcentage sur la présence de douleurs articulaires	38
Tableau 4 : Réponses en effectif et pourcentage sur la présence d'articulations gonflées	39
Tableau 5 : Réponses en effectif et pourcentage des caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires	39
Tableau 6 : Résultats Odds Ratio entre DIAPRHEG II (cas) et DIAPRHEG III (témoins)	52
Tableau 7 : Items pouvant être inclus dans le modèle	54
Tableau 8 : Test de Fisher entre la fatigue intense et hémochromatose	57
Tableau 9 : Test de Fisher entre les pics de fatigue et hémochromatose	57
Tableau 10 : Test de Fisher entre les signes articulaires et hémochromatose	58
Tableau 11 : Test de Fisher entre les signes de photosensibilité et hémochromatose	59
Tableau 12 : Test de Fisher entre les signes articulaires et/ou de photosensibilité et hémochromatose	60
Tableau 13 : Matrice de confusion de l'arbre décisionnel par classification automatique	62
Tableau 14 : Matrice de confusion de l'arbre décisionnel par classification manuelle	65

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux	34
Figure 2 : Représentation en histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique de l'asthénie	37
Figure 3 : Représentation en histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des signes digestifs	40
Figure 4 : Représentation en histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des signes cutanés	41
Figure 5 : Représentation en histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique de trouble de la libido	42
Figure 6 : Représentation en effectif et pourcentage du trouble de la libido selon sémiologique des autres signes cliniques	43
Figure 7 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des items sur l'asthénie (N=373)	45
Figure 8 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des autres items (N=373)	46
Figure 9 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur l'asthénie entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	47
Figure 10 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les signes articulaires entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	48
Figure 11 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les signes digestifs entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	49
Figure 12 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les signes cutanés entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	50
Figure 13 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les autres signes entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	51
Figure 14 : Arbre décisionnel par classification automatique	61
Figure 15 : Arbre décisionnel par classification manuelle	64

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Métabolisme du fer	83
Annexe 2 : Métabolisme du fer et physiopathologie de l'hémochromatose génétique	84
Annexe 3 : Les différentes possibilités de transmission de l'hémochromatose génétique	85
Annexe 4 : Nuage des mots DIAPRHEG I	86
Annexe 5 : Questionnaire distribué aux donneurs	87
Annexe 6 : Lettre d'information remise aux donneurs	91
Annexe 7 : Formulaire de consentement	92
Annexe 8 : Avis CPP Ile-de-France XI Saint Germain en Laye	93
Annexe 9 : Protocole de l'étude	94
Annexe 10 : Avis favorable CCTIRS	104
Annexe 11 : Autorisation CNIL	106
Annexe 12 : Nomenclature socioprofessionnelle 2003, INSEE	108
Annexe 13 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble de la population d'analyse sémiologique de l'asthénie	109
Annexe 14 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble des donneurs de l'analyse sémiologique des signes digestifs	111
Annexe 15 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble des donneurs de l'analyse sémiologique des signes cutanés	112
Annexe 16 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble des donneurs de l'analyse sémiologique du trouble de la libido	113
Annexe 17 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble des donneurs de l'analyse sémiologique des autres signes	114
Annexe 18 : Proportion de oui/non après reconstruction des variables sur les items de l'asthénie	115
Annexe 19 : Proportion de oui/non après reconstruction des variables sur les autres items	116
Annexe 20 : Proportion de oui/non sur les items de l'asthénie après reconstruction des variables dans DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	117
Annexe 21 : Proportion de oui/non sur les autres items après reconstruction des variables dans DIAPRHEG II et DIAPRHEG III	118

INTRODUCTION

L'hémochromatose héréditaire liée au gène HFE (C282Y) ou hémochromatose de type 1 est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence à l'état homozygote estimée à 1 personne sur 300 (1).

Le traitement de référence, simple et bien toléré, est constitué par les saignées ; il permet une amélioration de la qualité de vie et une espérance de vie normale, s'il est débuté avant l'apparition de complications (2).

Cette pathologie fréquente, facilement dépistable et potentiellement grave si non traitée à temps constitue aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. Le médecin généraliste joue ainsi un rôle clé qui repose sur la précocité du diagnostic et la mise en œuvre du traitement afin d'éviter l'apparition de complications.

Or, du fait de la grande variabilité de l'expression clinique de la maladie, ce diagnostic difficile est souvent établi tardivement voire ignoré.

Les manifestations précoces telles que l'asthénie et les arthropathies sont inconstantes et les autres complications peuvent rester longtemps méconnues si le patient n'est pas soumis à un examen médical clinique et biologique bien défini(3).

Le généraliste, soucieux de l'économie du système de santé, ne doit prescrire des examens complémentaires qu'à bon escient. Notre étude a essayé de mettre à jour, parmi les symptômes connus et peu spécifiques révélateurs de la maladie hémochromatose, quels signes pouvaient faire évoquer cette maladie et faire prescrire un bilan du fer par la praticien.

Dans ce but, deux études préliminaires ont exploré la sémiologie : l'étude DIAPRHEG I a interrogé des patients atteints d'hémochromatose génétique sur leurs premiers symptômes, de façon à recueillir leurs mots plutôt que les termes sémiologiques des médecins, dans l'espoir de mettre à jour une spécificité. Des paroles, des émotions, des ressentis ont été exprimés dans une large palette sémantique.

L'étude DIAPRHEG II a soumis cette palette sémantique à un nouveau groupe de malades afin d'en dégager un aspect sémiologique quantitatif, toujours dans le but de préciser un ou des symptômes devant alerter le généraliste.

Enfin, notre étude DIAPRHEG III a pour objectif de mesurer, en population générale, au sein de sujets sains recrutés dans les mêmes conditions que les malades, la prévalence des signes cliniques compatibles avec l'hémochromatose génétique débutante. Le but de notre étude est de confronter les réponses des malades aux réponses de sujets sains, afin d'affiner la démarche en étant plus discriminant/ de manière plus discriminante.

I. GENERALITES SUR L'HEMOCHROMATOSE

A. Définition

L'hémochromatose héréditaire est une maladie génétique caractérisée par une absorption digestive excessive du fer : cette surcharge progressive peut mener à des lésions articulaires voire tissulaires parenchymateuses sévères principalement dans le foie, les glandes endocrines (notamment dans le pancréas et l'hypophyse), le cœur.

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 35 ans.

En l'absence de traitement, l'évolution peut être sévère et se traduire par une arthropathie invalidante, un diabète insulino-dépendant, une cardiopathie, une cirrhose voire un hépatocarcinome (6).

L'hémochromatose génétique de type 1 (ou HFE1) est une maladie récessive autosomique de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. Elle représente 95% des hémochromatoses (7).

Elle est liée à la présence à l'état homozygote de la mutation p.Cys282Tyr du gène HFE, sur le bras court du chromosome 6, qui remplace en position 292 la cystéine par une tyrosine sur la protéine HFE. On parle de mutation C282Y (8).

Le mécanisme qui va conduire à cette entrée excessive de fer fait intervenir une hormone de régulation systémique du fer : l'hepcidine (produite par le foie) qui sera dans ce cas en surproduction (9).

B. Epidémiologie

L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence comprise entre 0,2-0,8% (10).

Sa prévalence en Europe est estimée entre 3 et 6 ‰ avec une décroissance selon un gradient Nord-Ouest Sud-Est (11). Parmi les personnes originaires d'Europe du nord, cette mutation serait présente chez un peu près une personne sur dix, mais seule une personne sur deux cent serait homozygote (12).

Une cohorte de 127 613 personnes regroupées parmi 36 études de dépistage en Europe, montre une fréquence allélique de p.Cys282Tyr atteignant 6,2%, avec une variabilité importante à travers l'Europe, allant de 12,5% en Irlande à pratiquement zéro en Europe méridionale (13). Cette répartition serait expliquée par l'ancienneté d'apparition de cette maladie d'origine celte.

En effet, la mutation C282Y est présente dans la population caucasienne, mais est absente chez les sujets asiatiques et africains.

La pénétrance de la maladie, c'est-à-dire le nombre de sujets homozygotes pour la mutation qui développeront les signes cliniques de la maladie, est variable d'un individu à l'autre. Dans l'hémochromatose génétique de type 1, la pénétrance est incomplète et estimée à moins de 1%. La pénétrance varie selon l'âge, le sexe, et est fonction de nombreux cofacteurs acquis ou génétiques (14).

L'expression de la maladie est le plus souvent silencieuse jusqu'à l'âge de 20 ans ; les premiers signes cliniques aspécifiques apparaissent entre 20 et 35 ans, les complications s'exprimant davantage à partir de 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme. C'est à cette période que le diagnostic est le plus souvent posé (15,16). Le sex-ratio est de trois hommes pour une femme (17). Une étude française a rapporté que la pénétrance clinique et biologique était plus élevée chez les hommes (19%) que chez les femmes (13%). Les hommes étaient diagnostiqués plus tôt que les femmes et présentaient alors une hémochromatose cliniquement manifeste (18). L'effet protecteur chez les femmes a été attribué à la perte de fer physiologique pendant la menstruation et la grossesse ainsi qu'à l'effet antioxydant de l'oestrogène ; les concentrations de ferritine sérique augmentent considérablement après la ménopause (19).

C. Métabolisme du fer et physiopathologie

Le fer est un métal qui est essentiel à la vie de la cellule. En effet, la capacité d'oxydo-réduction du fer ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$) est fondamentale pour le transport de l'oxygène, et de nombreuses activités enzymatiques.

Chez l'homme, le stock de l'organisme en fer est d'environ 3 à 4 g. Insoluble, il n'existe pas à l'état libre mais sous forme de complexe : la majorité du fer fonctionnel est sous forme hémique dans l'hémoglobine (2,5 g) (9).

Les pertes quotidiennes de fer sont essentiellement digestives : desquamation de l'épithélium de la muqueuse digestive, micro-saignements, et pertes biliaires, mais également de la desquamation cutanée (desquamation cellulaire) et à un moindre niveau dans les urines. L'ensemble de ces pertes peut être évalué à 1 à 2 mg de fer par jour (9,20). Chez la femme s'y ajoutent les pertes

gynécologiques qui représentent environ 12 à 15 mg/mois, les pertes liées à la grossesse (croissance du fœtus et constitution du placenta) et à la lactation.

La compensation de ces pertes est d'une absolue nécessité et s'effectue par absorption du fer à partir du bol alimentaire. Tous les jours, 1 à 2 mg de fer sont absorbés, ce qui représente environ 10 % de la quantité de fer ingéré journellement, et vont donc parfaitement compenser les pertes (9, 20). L'absorption est effectuée par les entérocytes du duodénum et la partie proximale du jéjunum. Au niveau des entérocytes, le fer peut alors être utilisé par la cellule, stocké sous forme de ferritine, ou exporté par la ferroportine vers le plasma. Cette absorption peut augmenter au cours de situations physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (anémie par saignement, dysmyélopoïèse ou hémolyse, et hémochromatose génétique notamment). Elle peut être décomposée en trois phases successives : la captation du fer au pôle luminal de l'entérocyte, son transfert au pôle basal et son relargage dans le courant sanguin grâce à la ferroportine (20).

Une autre voie d'entrée du fer dans le plasma est le recyclage des érythrocytes par les macrophages : après dégradation du noyau hème, le fer sera stocké sous forme de ferritine ou exporté par la ferroportine vers le plasma (9). La majeure partie du fer requis par jour par l'organisme (20 mg/jour) est fournie par le processus d'érythrophagocytose qui se produit dans les macrophages (21).

Dans le secteur plasmatique, le fer est pris en charge par la transferrine. Chaque molécule de transferrine peut transporter le fer et le distribuer à l'ensemble des cellules par le biais d'une endocytose du couple transferrine chargée en fer/récepteur de la transferrine (TfR).

En l'absence de système d'excrétion actif, la régulation du métabolisme du fer se fait au niveau de l'absorption. L'hepcidine, synthétisée par le foie via une voie utilisant la protéine HFE, va inhiber la ferroportine, inhibant l'export du fer vers le plasma par les entérocytes et les macrophages (cf. annexe 1). Le fer bloqué dans les cellules sera donc éliminé par la desquamation des entérocytes.

A la surface du pôle basolatéral de l'entérocyte cryptique, c'est-à-dire au contact du sang circulant, s'exprime la protéine HFE grâce à une liaison avec la bêta-2 microglobuline.

Elle régule ainsi l'absorption du fer en agissant sur l'interaction du récepteur de la transferrine avec son ligand, la transferrine: l'ensemble HFE-bêta2M-TfR facilite l'entrée dans l'entérocyte du fer lié à la transferrine.

La réserve de fer dans l'organisme est comprise entre 0 et 1 g de fer, stocké sous forme de ferritine, essentiellement dans le foie, la moelle osseuse et la rate (9).

Cependant, un excès de fer est toxique, notamment par la production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène qu'il peut générer. Le métabolisme du fer doit donc être strictement contrôlé pour éviter l'apparition de situations pathologiques. Le contrôle du métabolisme du fer s'exerce d'abord au niveau systémique, par l'intermédiaire du couple hepcidine-ferroportine. L'hepcidine contrôle la

libération de fer vers le plasma et donc sa disponibilité. Des niveaux anormaux d'hépcidine entraînent des situations de surcharge en fer ou de carences en fer.

Le deuxième niveau de contrôle du métabolisme du fer s'exerce au sein des cellules grâce au système IRP (Iron regulatory protein). Celui-ci coordonne les niveaux d'entrée du fer lié à la transferrine et la capacité de stockage du fer dans la cellule, permettant d'éviter des phénomènes délétères (8).

Dans l'hémochromatose HFE1, il existe une hyperabsorption digestive de fer (augmentation d'un facteur 3 en moyenne) qui persiste en dépit d'une surcharge en fer.

La cellule duodénale se comporte, au cours de l'hémochromatose, comme une cellule déficiente en fer.

En effet, le mécanisme initial par lequel la mutation C282Y perturbe le métabolisme cellulaire du fer réside dans le fait que la tyrosine (Y), contrairement à la cystéine (C) qu'elle remplace, n'est pas un acide aminé soufré, ce qui empêche la formation du pont disulfure de HFE et en conséquence « l'arrimage » de HFE avec le pont disulfure de la beta2-microglobuline. Il s'ensuit l'absence de migration de HFE vers la membrane plasmique et donc son absence d'expression en surface de la cellule (22).

La baisse anormale de l'hépcidine favorise l'augmentation de la biodisponibilité du fer plasmatique caractérisée par l'élévation de la saturation de la transferrine et l'apparition de fer non lié à la transferrine.

Le fer non lié à la transferrine est avidement capté par le foie, le cœur et le pancréas, organes cibles privilégiés de la surcharge en fer systémique (8, 12)(Cf. annexe 2).

D. [Expression clinique](#)

L'expression phénotypique évolue en quatre phases :

- 1) **La phase de latence** (clinique et biologique) : elle est silencieuse et présente classiquement jusqu'à l'âge de 20 ans (23).
- 2) **La phase biologique** : elle s'étend de 20 à 40 ans environ et se caractérise par une augmentation du fer sérique et du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) isolée puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique.

3) La phase cliniquement symptomatique : elle est tardive, la variabilité d'expression de la maladie peut se traduire par des formes frustrées pauci-symptomatiques voire asymptomatiques.

On retrouve dans la littérature :

- Une asthénie physique et psychique chez 80% des malades au moment du diagnostic (3).
- Une arthropathie avec majoritairement une arthrite chronique des 2^e et 3^e métacarpophalangiennes avec ce qu'on appelle « une poignée de main douloureuse » (24).
- Des signes dermatologiques, cutanés et unguéaux, avec une prédominance de la mélanodermie, hyperpigmentation grisâtre parfois brune différente du hâle solaire.
- Une atteinte hépatique variable, le bilan hépatique est le plus souvent normal au début, une discrète augmentation des ALAT est possible mais ne dépasse pas trois fois la limite supérieure de la normale. L'hépatomégalie qui est inconstante (3).
- Des troubles endocriniens, majoritairement une insuffisance gonadotrope par hyposécrétion de FSH et LH due à l'accumulation de fer au niveau de l'antéhypophyse. Elle s'observe principalement chez les hommes avec une baisse de la libido voire une impuissance, une diminution de la pilosité pubienne et axillaire et une gynécomastie (3,17). On peut expliquer la fréquence plus faible de la maladie chez les femmes par les pertes ferriques dues aux menstruations, la grossesse et la lactation. L'insuffisance gonadotrope peut alors passer inaperçue car la surcharge ferrique apparaît plus tard, après la ménopause. En effet, cette insuffisance se manifeste par une aménorrhée secondaire sans bouffées de chaleur (25).
- Une atteinte cardiaque, qui est rare. Elle s'inscrit dans le cadre d'une cardiomyopathie plus souvent de type dilatée que restrictive. Il existe une dysfonction diastolique sévère, mais la fonction systolique est conservée dans les premiers stades de la maladie (26).
A l'électrocardiogramme on peut retrouver par ordre de fréquence décroissant : un aplatissement et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyarythmie auriculaire, extrasystolie et tachycardie ventriculaire) (3).

4) La phase de complications :

On retrouve :

- Une cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire (6).
- Un diabète, sa physiopathologie s'explique par la perte de la capacité de sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques et la résistance à l'insuline secondaire à des lésions du foie. La présence de l'obésité et/ou une prédisposition génétique peut représenter un facteur de risque supplémentaire de développer cette maladie métabolique (16, 27).

- Une insuffisance cardiaque qui progresse rapidement avec dysfonction systolique sévère, et dilatation ventriculaire, voire d'arythmie sévère d'évolution potentiellement mortelle.

E. Stades de la maladie

Les cinq stades selon la classification de la Haute Autorité de Santé (HAS) (28) :

- Stade 0 : absence de signe clinique et biologique
- Stade 1 : augmentation du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) au dessus de 45% sans augmentation de la ferritinémie.
- Stade 2 : augmentation du CST au dessus de 45% et augmentation de la ferritinémie au dessus de 300 μ g/l pour les hommes et 200 μ g/l pour les femmes sans expression clinique.
- Stade 3 : augmentation du CST au dessus de 45% et augmentation de la ferritinémie avec présence de symptômes cliniques altérant la qualité de vie.
- Stade 4 : présence de symptômes cliniques engageant le pronostic vital.

Ces stades sont divisés en deux phases, la phase dite « préclinique » regroupant les stades 0, 1, 2, et la phase dite « clinique » correspondant aux stades 3 et 4.

Il n'y a pas de passage obligé du stade 0 aux autres stades (29).

Il semblerait que tous les symptômes ne soient pas corrélés directement au taux de fer. En effet, l'arthropathie peut se développer même lorsque la concentration de ferritine sérique est modérément augmentée par contraste avec d'autres symptômes, qui sont plus susceptibles de survenir chez les personnes ayant des concentrations de ferritine sérique élevés (> 1000 μ g / L) (30).

F. Diagnostic positif

1) **Biologique :**

Le dosage du CST est le test phénotypique le plus sensible. C'est le rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine. Il est toujours augmenté (supérieur à 45%) quand une surcharge de fer est présente. Il est essentiel de disposer d'au moins deux résultats, en raison du caractère assez fluctuant de ce paramètre.

La ferritine sérique reflète proportionnellement le stock de fer dans l'organisme, elle permet ainsi une quantification assez précise de la surcharge. Pour la femme la normale est inférieure à 150µg/l et à 300µg/l chez l'homme. Le dosage de la ferritine manque de sensibilité donc une ferritinémie normale ne doit pas écarter la possibilité d'une surcharge martiale (3). A contrario, une hyperferritinémie ne signifie pas obligatoirement une surcharge en fer.

2) Génétique :

La recherche de la mutation C282Y se fait par Polymerase Chain Reaction (PCR), technique moléculaire avec amplification génique in vitro, par prise de sang.

Il implique un consentement éclairé du patient et le résultat doit être accompagné d'un conseil génétique. Son coût est de 48,60€ (31).

Ce test est remboursé à hauteur de 100% par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie en cas de présence de la double mutation génétique et à 70% pour ceux dont un seul exemplaire du gène HFE est porteur d'une mutation (32).

La confirmation du diagnostic de l'hémochromatose HFE se fait par la présence de la mutation C282Y à l'état homozygote (8, 10, 33).

G. Démarche diagnostique

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande dans le cadre du diagnostic individuel de l'hémochromatose génétique de :

- Prescrire un dosage du CST devant toute suspicion clinique,
- Contrôler par un second dosage si le CST est supérieure à la normale et faire doser la ferritinémie,
- Effectuer un test génétique si le CST est confirmé supérieure à 45%(15, 34).

H. Dépistage familial

Le « probant » est le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose est posé (35).

Le dépistage familial qui doit être systématique s'adresse en premier lieu aux apparentés au premier degré du probant, c'est à dire les parents, la fratrie et aux enfants :

- Pour les parents du probant un dépistage phénotypique est conseillé, un test génétique sera effectué en cas d'anomalie.
- Pour la fratrie il est conseillé de faire un dépistage phénotypique et un test génétique.
- Chez les enfants il est possible soit de leur proposer directement un test génétique, soit de tester le conjoint du patient et de n'explorer les enfants que si le conjoint est hétérozygote.

Il sera étendu par la suite à la descendance des homozygotes et hétérozygotes dépistés (28, 35, 36) (cf. annexe 3).

Pour le respect du secret médical, il est de la responsabilité du probant de contacter lui même les membres de sa famille. Il est essentiel de leur transmettre la photocopie du test génétique et si possible un document explicatif. Il est peut-être préférable d'adresser les personnes en consultation spécialisée de conseil génétique plutôt qu'une consultation auprès du médecin traitant qui est parfois peu habitué à la maladie (3, 37).

I. Traitement

Un régime pauvre en fer n'est pas indiqué, mais la limitation de la consommation d'alcool est à conseiller voire une abstinence complète en cas de fibrose hépatique sévère. Il est conseillé d'éviter la prescription de vitamine C, qui favorise l'absorption du fer.

Le traitement de référence repose sur les soustractions sanguines par saignées (28).

L'érythropoïèse compensatrice va puiser dans les réserves de fer, éliminant ainsi progressivement la surcharge en fer. Le traitement se fait en 2 phases : le traitement initial cherche à dépléter la surcharge en fer, le traitement d'entretien en prévient sa reconstitution.

Les saignées sont effectuées à la phase initiale à raison de 7mL/kg par semaine (maximum 550mL) ; la quantité soustraite est diminuée si le sujet est âgé et/ou a des antécédents vasculaires.

Les saignées sont réalisées tous les 7 à 10 jours lors de la phase de déplétion afin d'éviter la reconstitution des stocks de fer entre chaque saignée, jusqu'à obtention d'une ferritine $\leq 50 \mu\text{g/L}$.

Leur tolérance est évaluée sur le plan clinique (tension artérielle, pouls), et hématologique (dosage de l'hémoglobine).

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

Les saignées ne peuvent être effectuées à domicile qu'après réalisation de 5 saignées en milieu

hospitalier, et sous les conditions suivantes : un protocole écrit, la présence de l'infirmière le temps de la saignée, la gestion des déchets, et la possibilité d'un médecin joignable si nécessaire.

Lors de la phase d'entretien, les saignées sont espacées progressivement à tous les 15 jours, tous les mois puis tous les 3 mois, avec pour objectif le maintien d'une ferritinémie \leq à 50 $\mu\text{g/L}$.

La ferritinémie est à contrôler toutes les deux saignées et le taux d'hémoglobine dans les huit jours précédant la saignée. Il faut suspendre les saignées en cas d'hémoglobinémie < 11 g/dl.

Dans certaines situations, une déplétion sanguine par la technique d'erythro-aphérèse peut être proposée, elle permet de prélever uniquement les globules rouges et d'éliminer le fer qu'ils contiennent. Ainsi, de 500 à 1000 mg de fer peuvent être éliminés à chaque séance. Ce traitement nécessite un appareillage complexe (séparateur de cellules) ce qui en restreint l'accès et n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale. Il peut-être une alternative dans certains cas (9).

Les chélateurs du fer ne peuvent être envisagés que pour le traitement des surcharges en fer associées à une anémie ou dans le cas où la saignée ne peut être réalisée. Parmi eux seule la déféroxamine (Desféral®), qui est utilisée par voie veineuse, a l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le déférasirox (Exjale®) utilisé par voie orale n'a pas l'AMM. Leur tolérance moindre et les effets secondaires, plus importants comparativement aux soustractions sanguines, font qu'ils ne sont envisageables que dans les cas exceptionnels de contre-indication ou de non-faisabilité de la soustraction sanguine. De plus, il s'agit de traitements astreignants, lourds et coûteux.

J. Contexte

Etablir précocement le diagnostic de l'hémochromatose permet de détecter les formes peu exprimées, correspondant à des surcharges en fer modérées avec lésions tissulaires souvent réversibles (3).

Un traitement débuté rapidement permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients et de prolonger leur espérance de vie.

Les données sur la survie et les causes de mort dans une large série de 1085 patients homozygotes traités et suivis pendant 8,3 ans environ indiquent que les patients avec une ferritinémie supérieure à 2000 $\mu\text{g/l}$ ont un taux de mortalité augmenté, essentiellement dû à la maladie hépatique (38). En revanche, les patients avec une ferritinémie entre la limite supérieure de la normale et 1000 $\mu\text{g/l}$ ont

un taux de mortalité globalement diminué par rapport à la population générale, en raison de complications cardiovasculaires et des cancers extra-hépatiques plus faibles (38).

Ces résultats renforcent l'idée qu'une prise en charge précoce et efficace des patients avec une surcharge en fer est bénéfique quelque soit le stade, y compris lorsque la surcharge est légère à modérée.

Aujourd'hui, le diagnostic d'hémochromatose reste difficile à envisager pour les médecins généralistes en raison des signes d'appels communs au stade précoce.

Par exemple l'asthénie, dont se plaignent la majorité des patients hémochromatosiques, est l'un des motifs de consultations le plus fréquent en médecine générale (5 à 7%), et elle est dans 19% des cas le second motif de venue (39).

1) Etude qualitative signes précoces : DIAPRHEG I

L'objectif de l'étude qualitative nommée DIAPRHEG I, réalisée en 2013, était de repérer les signes cliniques précoces de l'hémochromatose génétique afin d'en améliorer son diagnostic précoce. Il s'agit d'une étude qualitative descriptive explorant des données rétrospectives à travers des entretiens semi-dirigés auprès d'un échantillon raisonné de patients atteints d'hémochromatose homozygote C282Y en région Ile de France. La question de recherche posée était « *Qu'est ce qui aurait dû vous amener à consulter plus tôt ?* ».

Il était important de noter la formulation des signes cliniques, des états et du ressenti (intensité, paroles descriptives, etc.). En effet, la littérature existante restait toujours très vague quant au vécu et ressenti du malade. Aucune étude n'avait précédemment recueilli les mots des patients, cette étude était une nouvelle approche de la maladie, celle du point de vue du malade (annexe 4).

Etaient inclus les patients chez qui le diagnostic d'hémochromatose était posé, recrutés en centre de saignée et acceptant un entretien avec enregistrement audio. L'échantillon avait été raisonné et les critères pris en compte ont été le sexe, l'âge, la catégorie socioprofessionnelle, la phase du traitement (attaque/entretien), le contexte diagnostique (fortuit, dépistage familial, symptomatologie). Les patients avec comorbidités telles qu'une néoplasie, une pathologie thyroïdienne, un alcoolisme, une hépatite virale ou une sérologie VIH positive au moment du diagnostic n'ont pas été inclus.

Les entretiens étaient individuels et semi dirigés grâce à un guide d'entretien élaboré avant le début des interviews.

Ainsi les entretiens de 26 patients, de 16 à 77 ans, atteints d'hémochromatose à l'état homozygote C282Y ont été analysés.

Les signes d'appel mis en évidence étaient :

- L'asthénie chez la grande majorité des patients.

Une étude plus approfondie des patients asthéniques montrait que la plupart des patients décrivaient une facilité d'endormissement ou un sommeil diurne impromptu, manquaient d'énergie, étaient fatigués de manière « *constante* » « *permanente* » ou mentionnaient un repos non réparateur. Peu de patients avaient des conséquences psychologiques (honte, gêne, culpabilité) ou évoquaient un handicap (empêchant une progression sur le plan professionnel, une peur de la conduite de la voiture, un arrêt des activités de loisirs).

L'horaire de la fatigue n'était pas typique. Cela pouvait être une fatigue matinale ou une fatigue de l'après-midi, peu de patients décrivaient une fatigue le soir.

L'évaluation du niveau de fatigue chez les patients révélait plus un épuisement (« *crevé* », « *épuisé* », fatigue « *terrible* », « *énorme* ») plutôt qu'une fatigue modérée (« *petite fatigue* ») ou fatigue intermédiaire.

- Les arthralgies étaient mentionnées dans des proportions à peine plus faibles que l'asthénie. Autant de patients décrivaient une seule atteinte articulaire (gonalgie bilatérale, douleur des deux chevilles, rachialgie principalement lombaire) que des polyarthralgies (doigts, poignets, coudes, hanches, genoux, chevilles).
- Les signes digestifs étaient décrits par la moitié des patients, avec autant de douleur abdominale que de plainte « d'intolérance alimentaire ». Par ailleurs des patients mentionnaient une constipation, une diarrhée et quelques uns un reflux ou des nausées.
- La mélanodermie était signalée par pratiquement la moitié des patients.
- La baisse de libido était décrite dans les mêmes proportions que la mélanodermie.
- Un trouble des phanères était fréquemment cité. En effet, plusieurs patients ont signalé une perte de cheveux et /ou des modifications des ongles.
- Le syndrome dépressif était décrit chez un tiers des patients.
- La sécheresse cutanéomuqueuse touchait plusieurs patients.
- Les troubles de la concentration étaient également décrits.
- Une douleur thoracique était constatée chez très peu de patients.

L'analyse des liens entre les signes d'appels montrait une forte corrélation entre la fatigue et les arthralgies, et des corrélations entre les différents signes inhabituels (tels que la douleur thoracique et les signes cognitifs).

Les conclusions de l'étude ont permis d'établir un questionnaire qui a servi de base pour une étude quantitative à grande échelle permettant de tester les différents thèmes étudiés (4).

2) Etude quantitative signes précoces : DIAPRHEG II

L'étude quantitative descriptive observationnelle DIAPRHEG II a été réalisée entre janvier et septembre 2015 dans plusieurs centres de saignées d'Ile de France (Hôpital Beaujon, HEGP, EFS site du Chesnay, EFS site de Pontoise).

L'étude avait pour objectif principal de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par les patients.

Etaient inclus dans l'étude les patients homozygotes C282Y, suivis en centre de saignées, adultes ou mineurs avec accord du responsable légal, francophones, acceptant l'étude. Les critères de non inclusion étaient similaires à ceux de DIAPRHEG I.

Un auto-questionnaire, reprenant les affirmations formulées par les patients lors de l'étude DIAPRHEG I, a été distribué à 348 patients atteints d'hémochromatose homozygote C282Y. Ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude 312 patients. Un patient s'était retiré de l'étude. Ainsi 311 patients atteints d'hémochromatose génétique ont été inclus dans l'étude.

Les réponses aux items sur l'asthénie montraient que presque deux tiers des patients étaient symptomatiques. Un peu moins de la moitié se disaient « *fatigué(é) mais c'était pas catastrophique* », quatre sur dix disaient « *je me réveillais le matin aussi crevé(é) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi* ». Comme dans l'étude précédente peu de patients avaient des conséquences psychologiques, cependant un sur dix évoquaient un handicap physique.

Concernant les items portant sur les articulations, presque la moitié des patients ayant répondu à l'item présentaient des douleurs articulaires dont plus de la moitié des douleurs des doigts, les autres localisations les plus fréquemment exprimées étaient les genoux (un peu moins que les doigts) les épaules et les poignets (trois fois sur dix). Plus de la moitié des patients signalaient des douleurs au repos.

Les articulations étaient dans l'ensemble peu gonflées. Le gonflement concernait sept fois sur dix les doigts, puis les poignets.

Les signes digestifs étaient faiblement présents.

Pour les signes cutanés, les plus fréquents étaient la mélanodermie et la peau sèche (près d'un tiers des patients).

Parmi les autres signes cliniques, environ presque un quart des patients avaient une baisse de la libido (parmi eux plus de la moitié étaient des hommes), un quart des patients avaient des difficultés de concentration psychique ; un sur dix avait une baisse de moral et un sur quinze avait des douleurs thoraciques.

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

L'étude des patients symptomatiques a permis de mettre en évidence six grandes dimensions sémiologiques permettant d'identifier les associations symptomatiques les plus fréquentes :

1. L'asthénie et la projection sociale de soi

Les symptômes en rapport avec l'asthénie apparaissaient globalement corrélés entre eux.

Cinq blocs ont été observés :

- L'impact sur la vie quotidienne de la fatigue
- Fatigue intense et permanente
- Projection sociale de soi avec remarque de l'entourage que le patient se plaignait souvent de fatigue.
- « *j'étais lourde, je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir* ».
- Les horaires de fatigue différents

2. Les douleurs articulaires et articulations gonflées

3. Des symptômes qualifiés de signes indirects de l'asthénie en rapport avec un impact cognitif, sexuel et fonctionnel

4. La mélanodermie et les douleurs thoraciques

5. Les troubles digestifs autre que constipation

6. La fragilité des phanères

En terme de fréquence, parmi les 271 patients symptomatiques, il a été constaté que six fois sur dix les patients étaient fatigués ; six fois sur dix ils présentaient des douleurs articulaires ou des articulations gonflées. La moitié des patients présentait des troubles des phanères et presque la moitié des patients avait un retentissement cognitif et/ou sexuel et/ou fonctionnel. Presque la moitié des patients présentait une mélanodermie et/ou des douleurs thoraciques, et moins d'un tiers des patients présentait des douleurs abdominales et/ou de la diarrhée (5).

Les résultats de cette étude permettent de préciser les caractères particuliers de la fatigue, la fréquence d'apparition et l'association de signes cliniques à un stade relativement précoce de la maladie. Une des faiblesses de ce travail réside en l'absence d'un groupe contrôle.

C'est à partir de cette constatation que le besoin d'une étude complémentaire et descriptive réalisée sur un groupe de sujets sains s'est avérée indispensable. Elle permet d'une part de valider ces résultats, et d'autre part d'aider le médecin généraliste face à une fatigue chronique ou à des arthralgies à hiérarchiser sa démarche diagnostique.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Objectifs de l'étude

Cette thèse fait suite à la thèse du Dr Jennifer Zambon (DIAPRHEG II) qui a réalisé une étude quantitative observationnelle entre janvier et septembre 2015 auprès de 311 patients atteints d'hémochromatose homozygote C282Y recrutés dans les quatre centres de saignées d'Ile de France cités précédemment.

Elle avait pour but de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par les patients hémochromatosiques à l'aide de l'auto-questionnaire établi reprenant les affirmations formulées par des patients lors de l'étude qualitative DIAPRHEG I.

Elle a pu mettre en évidence six grandes catégories de symptômes qui devraient permettre au médecin généraliste, face à une fatigue chronique ou à des arthralgies de rechercher des signes associés afin de hiérarchiser sa conduite diagnostique.

Notre étude avait pour objectif principal de mesurer en population générale la prévalence rétrospective, cinq ans auparavant, des signes cliniques compatibles avec l'hémochromatose débutante.

Les objectifs secondaires étaient :

- De comparer ces résultats avec ceux des patients atteints d'hémochromatose de DIAPRHEG II.
- De tenter de dégager, à partir de la typologie clinique prépondérante dans l'hémochromatose, un arbre décisionnel permettant de différencier une personne atteinte d'une personne saine.

B. Caractéristiques de l'étude :

L'étude menée est une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique. Elle a été réalisée par auto-questionnaire (cf. annexe 5), distribué par l'étudiante en thèse lors de collectes mobiles dites « à terre » organisées par l'Etablissement Français du Sang en Ile de France.

Chaque donneur a été informé oralement et par une lettre d'information écrite (cf. annexe 6) et son accord écrit a été recueilli sur un formulaire de consentement (cf. annexe 7).

C. Population étudiée :

Les personnes incluses dans notre étude répondaient aux critères d'inclusions suivants :

- Donneurs de sang
- Donneurs adultes
- Age compris entre 40 ans et 65 ans inclus
- Donneurs francophones
- Donneurs acceptant l'étude

Les critères de non inclusion comprenaient :

- Le refus des donneurs de participer à l'étude
- Les donneurs atteints cinq ans avant l'étude (soit en 2011) de néoplasie
- Les donneurs atteints en 2011 d'une maladie thyroïdienne
- Les donneurs atteints en 2011 d'alcoolisme
- Les donneurs atteints en 2011 d'hépatites virales
- Les donneurs atteints en 2011 d'hémochromatose
- Une altération des fonctions cognitives limitant ou empêchant de répondre à l'auto-questionnaire
- Une barrière linguistique limitant ou empêchant de répondre à l'auto-questionnaire

Les centres investigateurs participants étaient :

- Centre de collecte mobile à terre de l'EFS Ile de France, Pôle Pontoise :
 - Gargenville
 - Herblay
 - Auvers sur Oise
- Centre de collecte mobile à terre de l'EFS Ile de France, Pôle Le Chesnay :
 - Antony
 - Boulogne-Billancourt
 - Puteaux
 - Elancourt
 - Plessis-Robinson
- Centre de collecte mobile à terre de l'EFS Ile de France, Pôle Ivry :
 - Paris Montparnasse
 - Vincennes
 - Paris XVIIIe

- Villeparisis
- Crécy-La-Chapelle

Nous avons jugé que le rendement pour le recueil des données serait meilleur en centres de collectes mobiles par rapport aux centres fixes, car le nombre de passages par jour y est plus important. De plus, nous avons préféré interroger les donneurs au sein de collectes mobiles dites « à terre » (salles polyvalentes, mairies, chapiteaux) plutôt qu'en « véhicule » (camions) car la population est jugée moins pressée, l'installation des donneurs lors de la collation permet un meilleur respect de la confidentialité ; donc plus approprié au remplissage d'un auto-questionnaire.

D. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire (cf. annexe 5) a été élaboré à partir du questionnaire de DIAPRHEG II réalisé à partir des différents thèmes significatifs relevés lors de l'étude DIAPRHEG I, en utilisant des affirmations issues de citations de patients parues les plus pertinentes.

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

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

Le questionnaire comprenait 3 parties.

La première partie recueillait :

- Des données démographiques :
 - L'âge et le sexe
 - La profession
 - L'origine géographique (région d'origine)
- Autres comorbidités correspondant aux critères de non inclusion : maladies thyroïdiennes, hépatite B ou C, dépendance à l'alcool, cancer, hémochromatose.

La deuxième partie débutait par une question sur le souvenir de l'état de fatigue cinq ans avant l'étude soit en 2011. En effet, pour comparer au mieux les données issues de l'étude DIAPRHEG II avec celles de notre groupe contrôle nous devons avoir le même biais de mémoire. Lors de l'étude

DIAPRHEG II les patients étaient interrogés sur leur ressenti juste avant ou au moment du diagnostic d'hémochromatose. Pour la moitié des patients le délai entre le questionnaire et l'année de découverte du diagnostic était compris entre 3 et 10 ans. Nous avons donc pris un délai moyen de 5 ans pour interroger les donneurs sur leur ressenti.

Pour chaque sous partie le donneur avait la possibilité de répondre qu'il ne se souvenait pas.

Six sous parties décomposaient cette deuxième partie du questionnaire :

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

A la question « Avez vous souvenir de votre état de fatigue au cours de l'année 2011 ? » les propositions étaient :

Aucune idée un peu moyennement beaucoup/je me souviens bien

- 2 items portaient sur la projection de soi :

- « *Votre entourage vous a-t-il déjà fait remarquer que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) ?* » avec un choix de réponse Oui/Non.

- « *Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas dire que je ne pouvais pas conduire* » avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert.

- 2 items portaient sur le caractère peu intense de l'asthénie avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert :

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

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

- 8 items portaient sur la sémiologie fine de la fatigue avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert :

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

- « *J'étais fatigué(é), fatigué(e), mais plus que fatigué(e)* ».

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

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

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

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

- « *Le soir je m'écroulais* ».

- « *L'après-midi j'étais KO* ».

- 3 items portaient sur les conséquences fonctionnelles de la fatigue avec un choix de réponse selon l'échelle de Likert :

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

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

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

- La sous-partie n°2 portait sur les arthralgies. La première question concernait la présence ou non de douleur articulaires, la deuxième question concernait la présence ou non d'articulations gonflées. Il avait également la possibilité de répondre « Je ne me souviens pas ». En cas de réponse positive à une ou à ces deux questions le donneur précisait la ou les localisations atteintes à l'aide de choix multiples qu'il devait cocher. Nous avons délibérément ajouté la localisation « Dos », bien que ce ne soit pas une localisation typique dans l'hémochromatose, pour éviter un sentiment de frustration chez le donneur douloureux. La troisième question s'intéressait à l'horaire des douleurs. Par la suite dans la quatrième question nous demandions si la douleur réveillait le matin. Pour finir la cinquième question concernait le type de douleur : brûlures, piqûres, engourdissement ou autre.
- La sous-partie n°3 comprenait 3 affirmations sur les troubles digestifs où le donneur répondait selon l'échelle de Likert avec ajout d'une case « Je ne m'en souviens pas » pour chaque affirmation de la façon suivante :

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord	Je ne m'en souviens pas

Une ligne « Autre problème : » a été ajoutée afin de permettre au donneur d'ajouter un éventuel autre trouble.

- La sous-partie n°4 portait sur les troubles cutanés et des phanères. La première question concernait la présence ou non de signes cutanés ou des phanères, avec ajout d'une case « Je ne m'en souviens pas ». En cas de réponse positive le donneur répondait aux 5 affirmations selon l'échelle de Likert.
- La sous-partie n°5 portait sur la libido. La première question concernait la présence ou non d'un manque d'envie, avec ajout d'une case « Je ne m'en souviens pas ». En cas de réponse positive le donneur répondait à une affirmation selon l'échelle de Likert.
- La sous-partie n°6 comprenait 4 affirmations sur les éventuels autres signes cliniques (cardiaques, neurologiques et psychiatriques) où le donneur répondait selon l'échelle de Likert avec également ajout d'une case « Je ne m'en souviens pas » pour chaque affirmation.

La troisième partie permettait au donneur d'ajouter d'éventuels commentaires libres.

E. Validation du questionnaire

Le questionnaire (cf. annexe 5) ainsi que la lettre d'information (cf. annexe 6) et le formulaire de consentement (cf. annexe 7) reprenaient les documents, sans modifications majeures, utilisés lors de l'étude DIAPRHEG II qui avaient été soumis au Comité éthique de Protection des Personnes De Saint Germain en Laye lors de la séance du 25 août 2014 présidée par madame Michèle Catz. Il avait bénéficié d'un avis favorable dans la mesure où il s'agissait d'une étude non interventionnelle ne relevant pas de la loi 2004-806 du 9 août 2004 modifiée (cf. annexe 8).

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

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

Le protocole de notre étude (cf. annexe 9) était inchangé dans sa méthodologie par rapport à celui de l'étude DIAPRHEG II qui avait été examiné au CCTIRS sous la présidence de Jean-Louis Serre le 18 décembre 2014 et avait reçu un avis favorable (cf. annexe 10). Toutefois le comité avait émis certaines remarques qui ont aidé à améliorer le protocole de l'étude avant de l'adresser à la CNIL le 10 janvier 2015. L'autorisation par la CNIL en version papier a été reçue le 7 août 2015 (cf. annexe 11).

G. Distribution des questionnaires et recueil de données

Lors d'un don de sang en centre de collecte mobile dite « à terre », l'étudiante en thèse proposait au donneur de participer à l'étude en l'informant oralement et en lui remettant la lettre d'information.

Si le donneur acceptait de participer à l'étude celui-ci signait le formulaire de consentement et l'auto-questionnaire lui était remis.

Le donneur le remplissait après avoir effectué le don, lors de la collation.

L'étude était rigoureusement anonyme : les questionnaires étaient munis de trois chiffres correspondant au numéro d'ordre des donneurs.

Aucun fichier spécifique ne mettait en correspondance les identités des personnes avec les numéros d'ordre des questionnaires. Le donneur ne pouvait donc pas être identifié en cas de donnée manquante.

Le formulaire de consentement était séparé du questionnaire rempli.

Ces documents étaient collectés dans chaque centre de collecte mobile par l'étudiante en thèse.

H. Analyse des données

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel® version 15.19.1.

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel R® version 3.1.1 (40) par un biostatisticien senior le Dr Hervé Picard.

Les variables qualitatives ont été décrites en donnant les effectifs et les fréquences de chaque modalité de la variable. Les variables quantitatives ont été décrites en donnant moyenne, écart type médiane, et valeurs extrêmes.

Les comparaisons entre les donneurs et les patients hémochromatosiques portant sur la présence ou l'absence de chaque signe clinique ont été conduites par test exact de Fisher.

Le seuil de significativité retenu est $p < 0.05$.

Le plan d'analyse a été le suivant :

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

I. Méthodologie de la recherche bibliographique

La recherche bibliographique effectuée pour cette étude a permis de prendre connaissance de la littérature internationale sur le sujet de l'hémochromatose :

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

- Medline via PubMed
- HAS-santé
- Google

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

- « hémochromatose génétique »
- « signes précoces »
- « symptômes »
- « diagnostic »

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

- « hereditary hemochromatosis »
- « early signs »
- « symptoms »
- « diagnosis »

La recherche bibliographique a retrouvé 166 articles concernant les vingt dernières années, seuls les articles avec accès à l'intégralité du texte ont été sélectionnés.

Après analyse des titres 116 articles ont été retenus.

Au final, 42 articles ont donc été analysés après lecture des abstracts. Ont été rajoutés les articles pertinents sélectionnés à partir de ces articles et leurs bibliographies.

III. RESULTATS

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

L'étude s'est déroulée du 13 juillet 2016 au 17 octobre 2016, toutes les personnes ayant répondu à notre étude correspondaient aux critères d'inclusion choisis préalablement.

Sur l'ensemble des centres de collectes mobiles visités, 487 donneurs ont été présélectionnés, c'est à dire qu'un questionnaire leur a été remis après leur accord.

Ont répondu aux critères de l'étude 473 donneurs.

N'ont pas été inclus 14 donneurs.

Figure 1 : Diagramme de flux

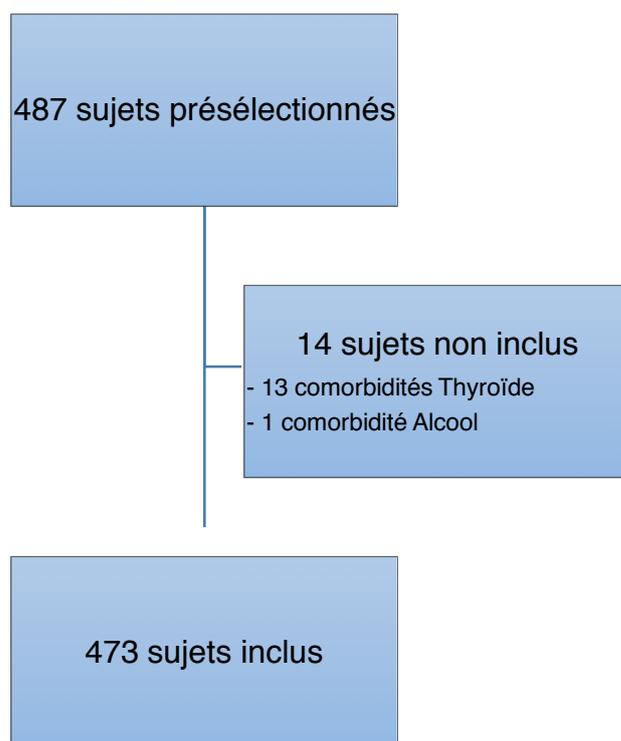


Tableau 1 : Caractéristiques générales de l'échantillon

Caractéristiques	Effectif (N)	Pourcentages (%)
Age (N= 473)		
Age moyen	52,4 ans	
Valeurs extrêmes	40-65	
Ecart type	13	
Médiane	53	
Sexe (N=473)		
Femme	252	53,3%
Homme	221	46,7%
Catégorie Socio Professionnelle (N=471)		
Artisans, commerçants	36	7,6%
Cadre, Prof Intel supérieure	133	28,2%
Profession intermédiaire	109	23,1%
Employé	92	19,5%
Ouvriers	18	3,8%
Retraites	74	15,7%
Autres sans activité	9	1,9%

La moyenne d'âge était de 52,4 ans. On rappelle que la tranche d'âge des donneurs inclus dans l'étude était de 40 ans à 65 ans inclus.

La majorité des donneurs était composée de femmes (53,3%).

Concernant les catégories socioprofessionnelles (cf. annexe 12) nous avons une majorité de cadres (28,2 %) et de professions intermédiaires (23,1%). Le reste de cet échantillon hétérogène se répartissait entre les employés (19,5%), les retraités (15,7%), les artisans (7,6%), les ouvriers (3,8%), et les sans activités (1,9%).

La grande majorité des donneurs avait pour région d'origine l'île de France (56,4%) (cf. Tableau 2)

Tableau 2 : Origine géographique des donateurs

Origine géographique	Effectif (N=459)	Pourcentage
Ile-de-France	259	56,4%
Nord-Pas-de-Calais	23	5,0%
Pays-de la Loire	19	4,1%
Bretagne	17	3,7%
Normandie	17	3,7%
Centre-Val de Loire	15	3,3%
Alsace-Lorraine	11	2,4%
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	8	1,7%
Champagne-Ardenne	7	1,5%
Aquitaine	6	1,3%
Auvergne	6	1,3%
Bourgogne-Franche Comté	6	1,3%
Poitou-Charentes	6	1,3%
Rhône-Alpes	6	1,3%
PACA	5	1,1%
Pyrénées Atlantiques	5	1,1%
La Réunion	2	0,4%
ETRANGER		
Portugal	9	2,0%
Algérie	8	1,7%
Maroc	8	1,7%
Italie	2	0,4%
Liban	2	0,4%
Tunisie	2	0,4%
Allemagne	1	0,2%
Brésil	1	0,2%
Canada	1	0,2%
Espagne	1	0,2%
Grande-Bretagne	1	0,2%
Iran	1	0,2%
Mexique	1	0,2%
Pologne	1	0,2%
Turquie	1	0,2%
USA	1	0,2%
TOTAL	459	100%

Près de sept donateurs sur dix (69%) provenaient de régions du Nord Ouest de l'Europe (Ile-de-France, Bretagne, Normandie, Nord-Pas-de-Calais et Grande-Bretagne).

B. Réponses des donneurs aux questionnaires :

1) Réponses aux items sur l'asthénie

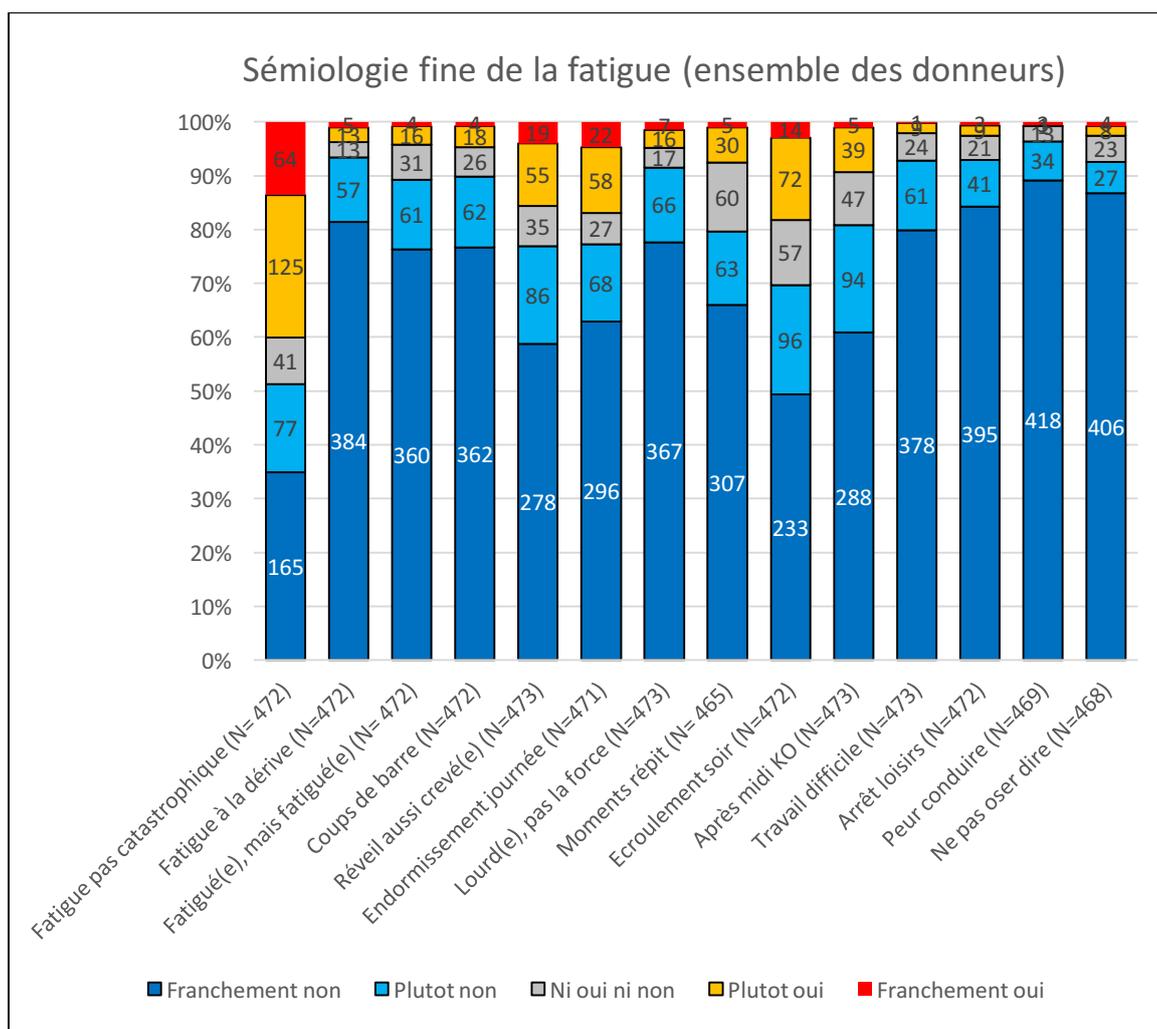
Sur 472 donneurs ayant répondu à la question « *Votre entourage vous a-t-il déjà fait remarquer que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) ?* » :

- 72 ont répondu Oui, soit 15,3%.
- 400 ont répondu Non, soit 84,7%.

Nous avons réalisé pour les autres items sur l'asthénie un histogramme afin de mieux visualiser les différents effectifs et pourcentages des réponses (cf. figure 2).

Certaines personnes n'ayant pas répondu à l'ensemble des items l'effectif total est différent pour chacune des variables (cf. annexe 13).

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



On remarque que cet histogramme met en évidence une franche tendance des donneurs à être en désaccord avec les affirmations du questionnaire.

2) Réponses aux items sur les articulations

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

Douleurs articulaires (N= 471)	
<i>Avez vous eu des douleurs dans les articulations ?</i>	Oui 170 (36,1%) Non 269 (57,1%) Je ne me souviens pas 32 (6,8%)
Localisations de ces douleurs articulaires (N= 170)	
<i>Doigts</i>	41 (24,1%)
<i>Poignets</i>	35 (20,6%)
<i>Coudes</i>	18 (10,6%)
<i>Epaules</i>	43 (25,3%)
<i>Bassin</i>	12 (7,1%)
<i>Hanches</i>	19 (11,2%)
<i>Genoux</i>	52 (30,6%)
<i>Chevilles</i>	18 (10,6%)
<i>Dos</i>	85 (50%)

170 donneurs sur 472 présentaient des douleurs articulaires, soit 36,1%.

Sur les 170 donneurs ayant répondu « Oui » aux douleurs articulaires, la moitié signalait des douleurs au dos.

Les autres localisations les plus fréquemment exprimées étaient les genoux (30,6%), les épaules (25,3%), les doigts (24,1%), et les poignets (20,6%).

Un faible pourcentage n'avait pas de souvenir de la présence ou non de douleurs articulaires (6,8%).

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

Articulations gonflées (N= 472)	
<i>Avez vous eu une articulation gonflée ?</i>	Oui 38 (8,1%) Non 412 (87,3%) Je ne me souviens pas 22 (4,7%)
Localisation de ces articulations gonflées (N= 38)	
<i>Doigts</i>	13 (34,2%)
<i>Poignets</i>	5 (13,2%)
<i>Coudes</i>	3 (7,9%)
<i>Genoux</i>	15 (39,5%)
<i>Chevilles</i>	12 (31,6%)

Dans l'ensemble il y avait peu d'articulations gonflées (8,1%).

Le gonflement concernait principalement les genoux (39,5%) puis les doigts (34,2%) et les chevilles (31,6%) puis les poignets (13,2%).

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

Caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires (N=170)	
Douleur au repos	70 (41,2%)
Douleur lors des mouvements	104 (61,2%)
Douleur réveillant le matin	35 (20,6%)
Douleur à type de brûlure	32 (18,8%)
Douleur à type de piqûre	25 (14,7%)
Douleur à type d'engourdissement	44 (25,9%)
Autres types	39 (22,9%)

Sur 170 donneurs ayant déclaré avoir des douleurs articulaires, l'analyse des caractéristiques sémiologiques des douleurs articulaires montrait que :

- plus de la moitié des donneurs signalaient des douleurs lors des mouvements.
- 70 donneurs (41,2%) signalaient des douleurs au repos.
- 35 donneurs (20,6%) étaient réveillés par la douleur le matin.

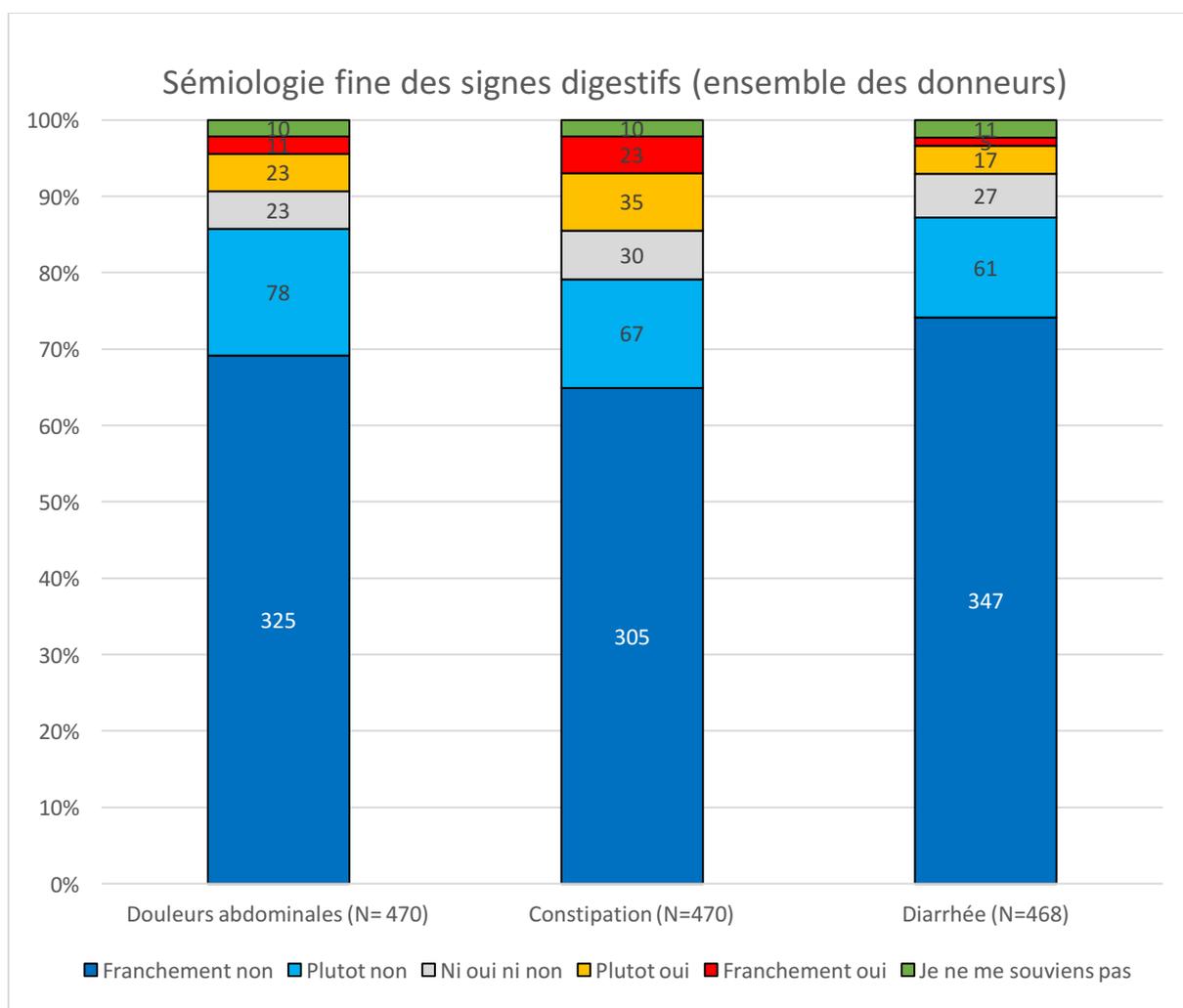
Les douleurs n'avaient pas de typologie particulière :

- 44 donneurs (25,9%) signalaient des douleurs à type d'engourdissement.
- 32 donneurs (18,8%) signalaient des douleurs à type de brûlure.
- 25 donneurs (14,7%) signalaient des douleurs à type de piqûre.

3) Réponses aux items sur les signes digestifs

(cf. annexe 14)

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



Cet histogramme montre la faible prévalence de signes digestifs.

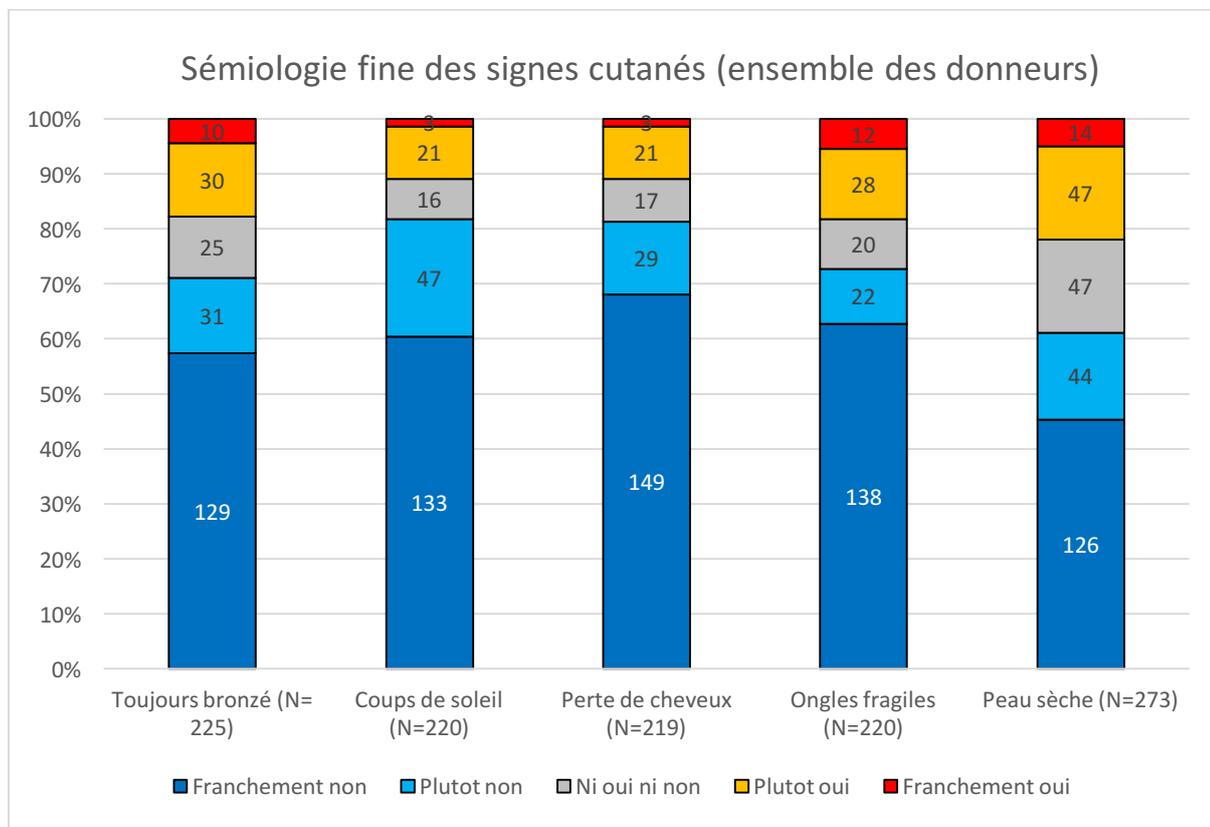
4) Réponses aux items des signes cutanés

Sur 473 donneurs ayant répondu à la question « Aviez vous des problèmes de peau, d’ongles ou de cheveux en 2011? » :

- 58 ont répondu Oui, soit 12,3%.
- 379 ont répondu Non, soit 80,1%
- 36 ont répondu ne pas s’en souvenir

(Cf. annexe 15)

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



Sur l’ensemble des donneurs le symptôme le plus fréquent est la peau sèche puis la mélanodermie.

5) Réponses à l'item sur la libido :

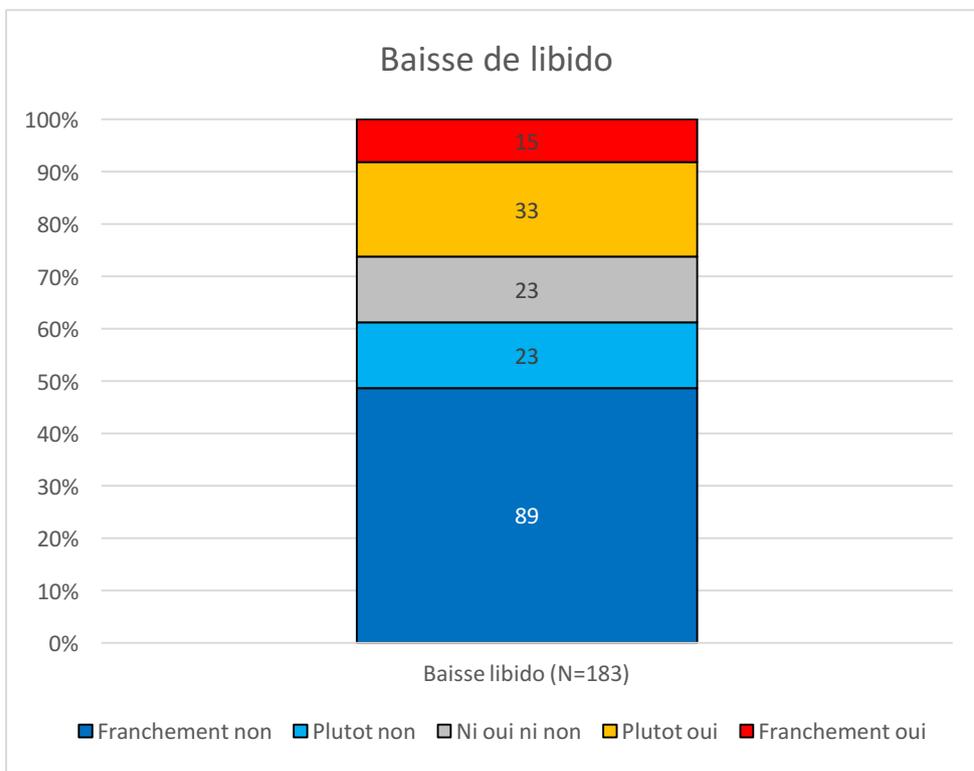
Sur 472 donneurs ayant répondu à la question « LIBIDO : manquez vous d'envie en 2011? » :

- 49 ont répondu Oui, soit 10,4%.
- 361 ont répondu Non, soit 76,5%
- 62 ont répondu ne pas se souvenir, soit 13,1%

(Cf. annexe 16)

Sur les 472 donneurs ayant répondu à cette première question, 183 ont répondu à la question de sémiologie fine : « *Je manquais d'envie sexuelle* ».

Figure 5 : Représentation en histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique de trouble de la libido :



Cet histogramme montre que le manque d'envie sexuelle est assez fréquent (27,3% de réponses positives).

Parmi les 49 donneurs ayant répondu « Oui » à la première question, 44 étaient des femmes soit 89,8% et 5 étaient des hommes soit 10,2%.

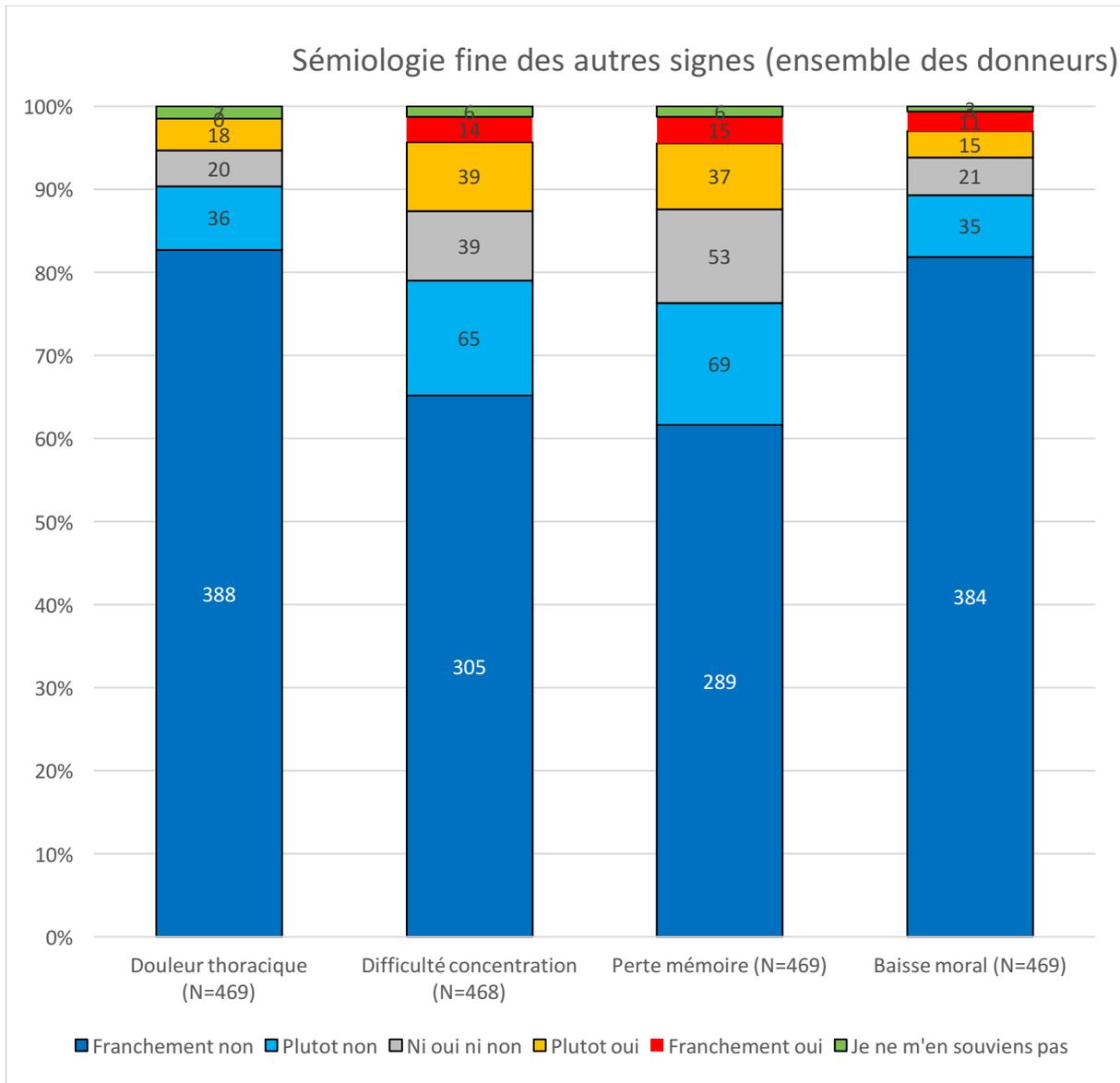
A l'analyse de la question de sémiologie fine:

- 14 donneurs étaient « tout à fait d'accord »
- 31 étaient « plutôt d'accord ».

6) Réponses aux items sur les autres signes cliniques :

(Cf. annexe 17)

Figure 6 : Représentation en histogramme en effectif et pourcentage de l'analyse sémiologique des autres signes cliniques :



Cet histogramme montre la faible prévalence des autres signes cliniques concernant les douleurs thoraciques, les troubles de la mémoire et la dépression.

C. Typologie sémiologique des donneurs ayant au moins un symptôme par simplification des variables

L'objectif principal de notre étude était de mesurer en population générale la prévalence des signes cliniques compatibles avec l'hémochromatose débutante.

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

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

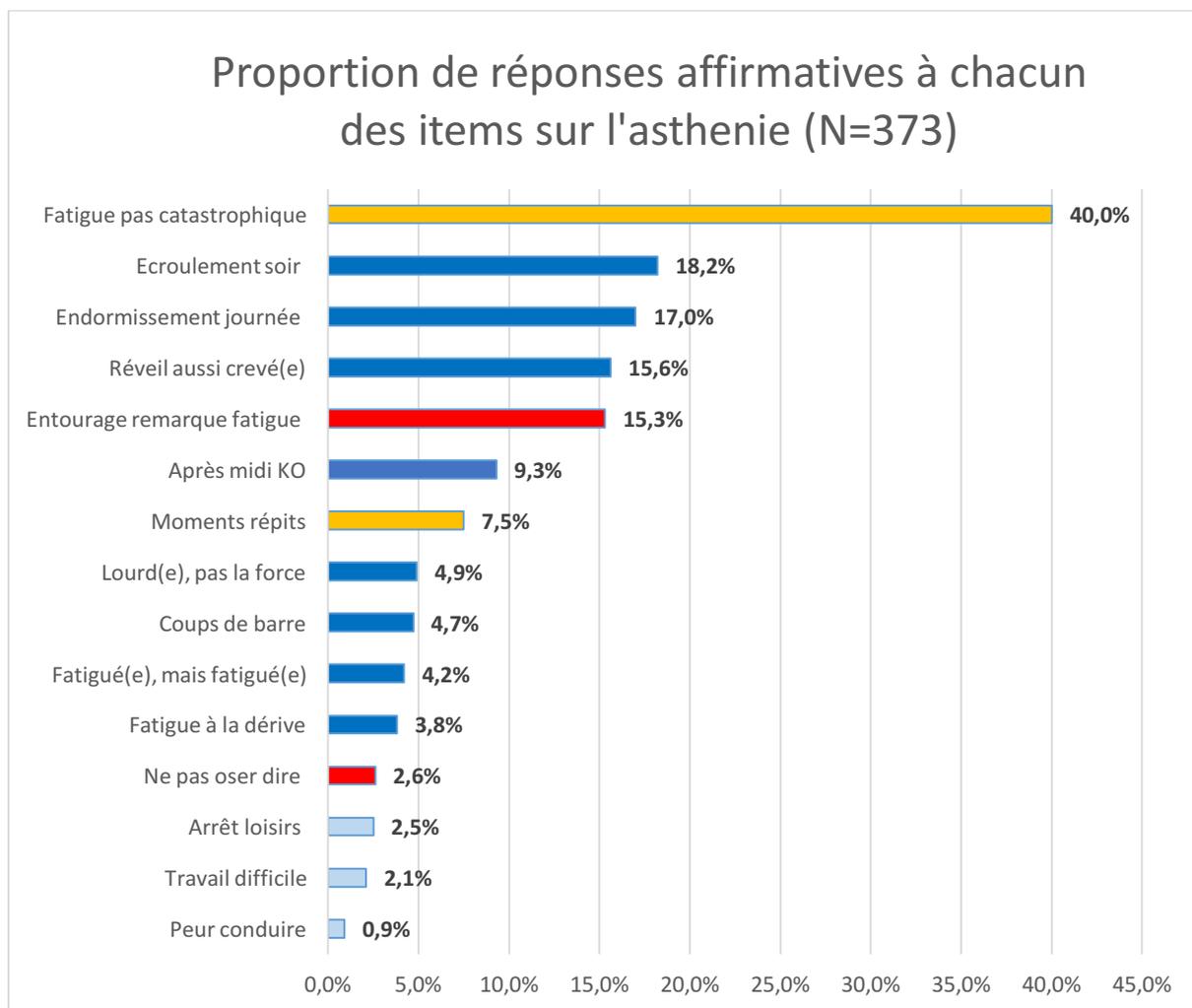
Pour chacun des items de toutes nos catégories nous avons donc recodé de manière que les réponses soient oui (variable 1) ou non (variable 0). Ainsi nous avons obtenus deux catégories de donneurs : les donneurs asymptomatiques (variable 0) et les donneurs présentant au moins un symptôme (variable 1).

Parmi notre population d'étude 373 donneurs étaient symptomatiques pour au moins un des items proposés et 100 donneurs n'avaient aucun symptôme parmi l'ensemble des items proposés.

Nous avons donc recalculé le pourcentage de réponses affirmatives pour chaque item.

Les résultats de la simplification de nos variables sont ici présentés sous forme d'histogramme (Figure 7 et 8).

Figure 7 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des items sur l'asthénie (N=373)



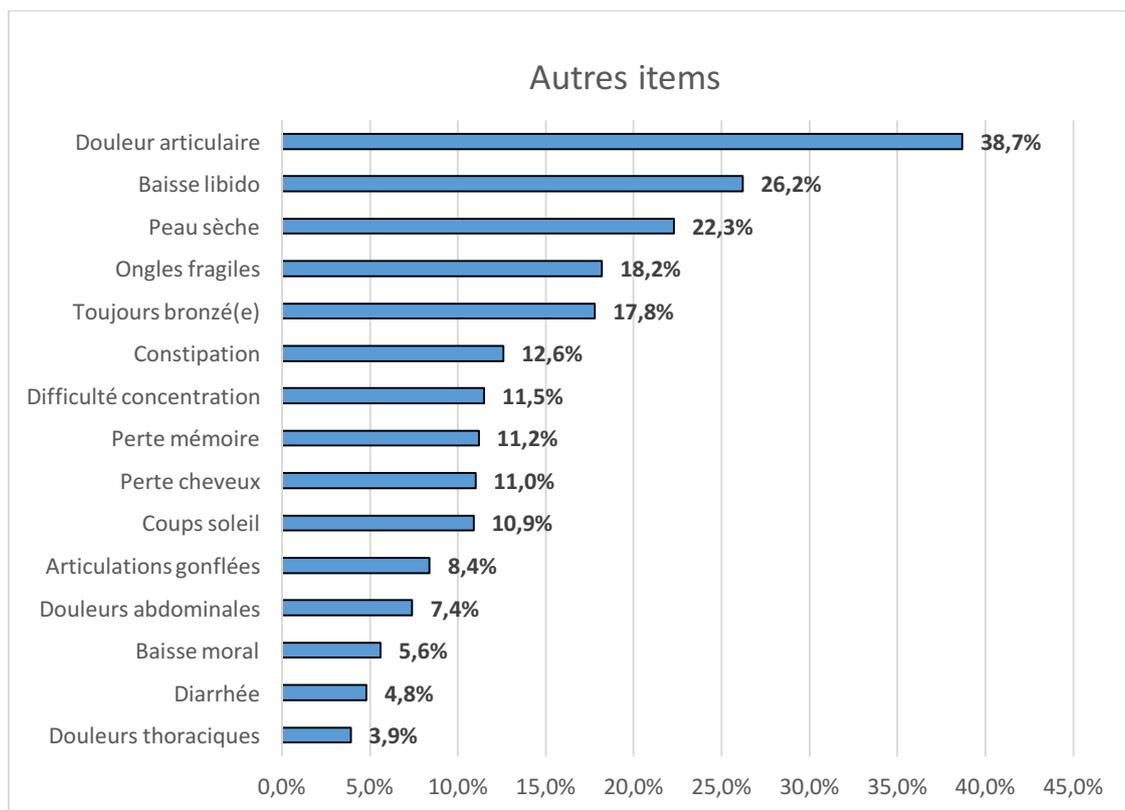
(Cf. annexe 18)

Quatre catégories a priori ont été dissociées :

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

Parmi les 373 donneurs symptomatiques, 260 donneurs étaient symptomatiques pour au moins un des items concernant l'asthénie (69,7%).

Figure 8 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives à chacun des autres items (N=373)



(Cf. annexe 19)

D. Comparaison aux résultats de DIAPRHEG II

L'étude descriptive DIAPRHEG III réalisée auprès d'un groupe contrôle avait pour objectif de comparer ses résultats avec ceux de l'étude DIAPRHEG II réalisée auprès de patients atteints d'une hémochromatose génétique HFE1.

Pour rappel : dans l'étude DIAPRHEG II, parmi les 311 patients hémochromatosiques homozygotes C282Y inclus, 271 patients étaient symptomatiques avant ou au moment du diagnostic, soit 87,1%.

Dans le groupe contrôle de DIAPRHEG III, sur les 473 donneurs étudiés, 373 donneurs étaient symptomatiques cinq ans avant l'étude, soit 78,8%.

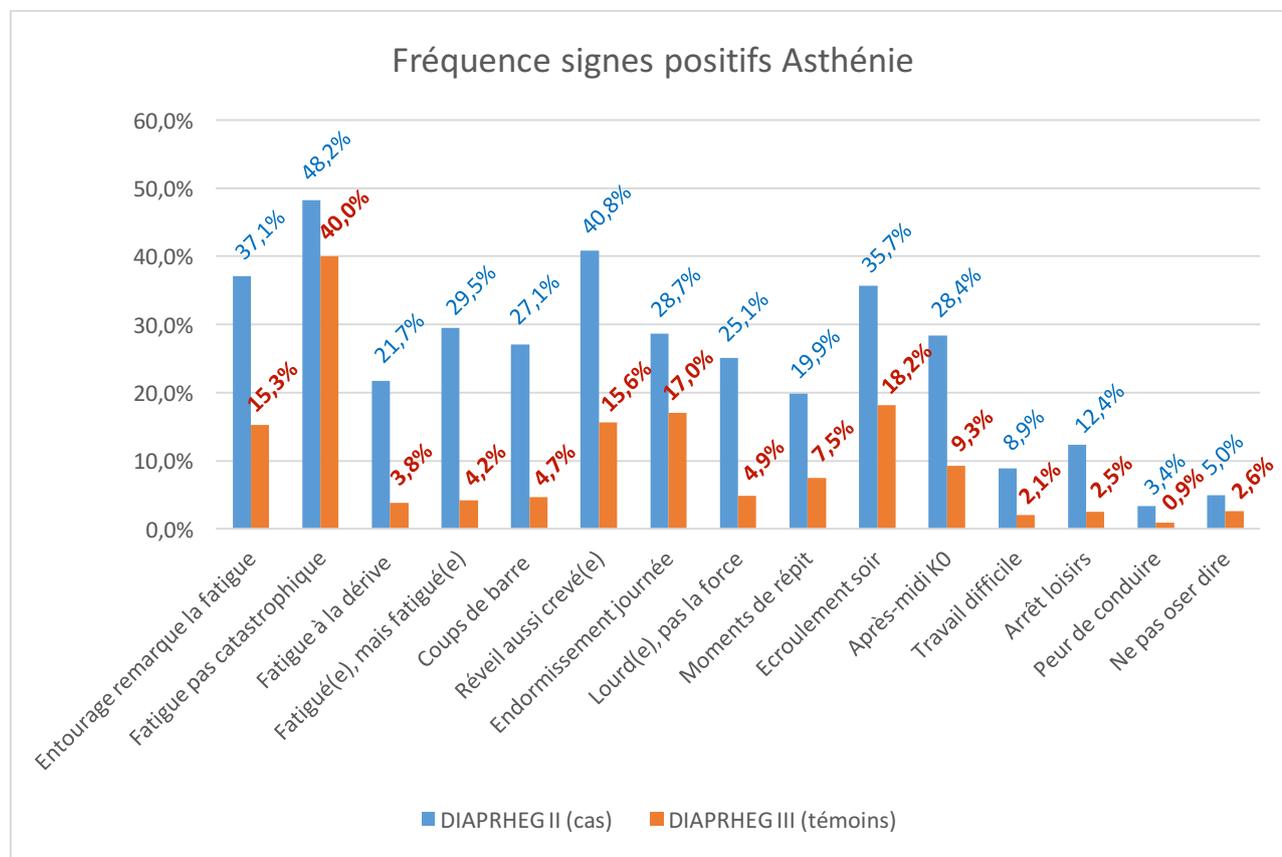
Première étape :

Dans un premier temps nous avons confronté les réponses à chaque item du questionnaire dans les deux groupes, celui de DIAPRHEG II représentant les cas et celui de DIAPRHEG III les témoins.

1) Réponses concernant l'asthénie

(Cf. annexe 20)

Figure 9 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur l'asthénie entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III :

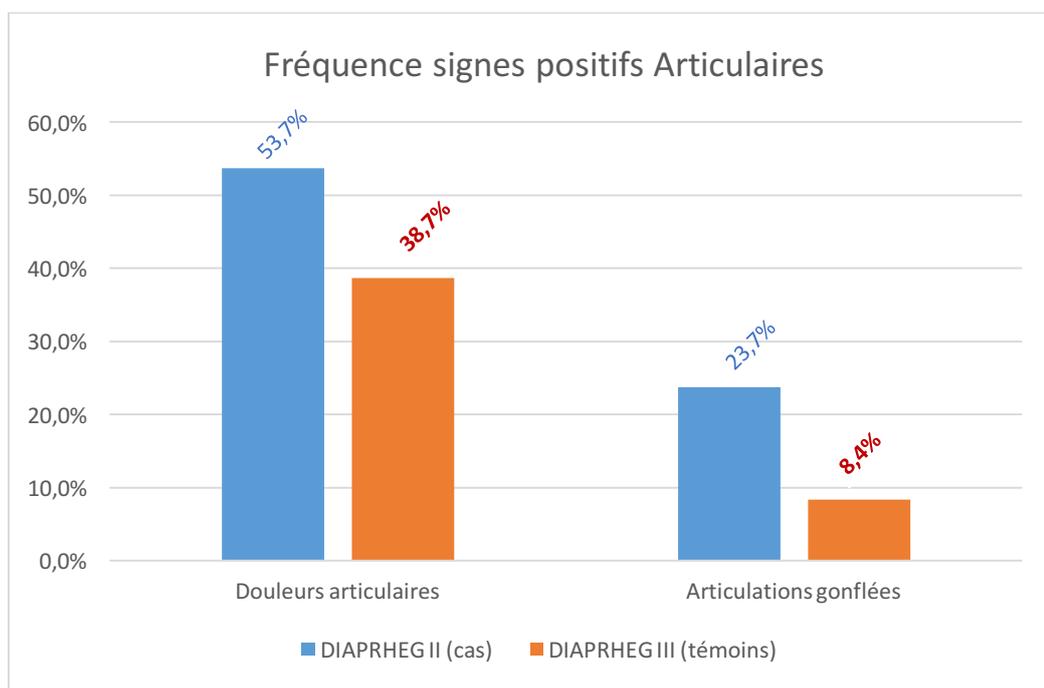


On remarque que l'asthénie est plus fréquente chez les patients de DIAPRHEG II que chez les donneurs de DIAPRHEG III.

2) Réponses concernant les articulations

(Cf. annexe 21)

Figure 10 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les signes articulaires entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III :

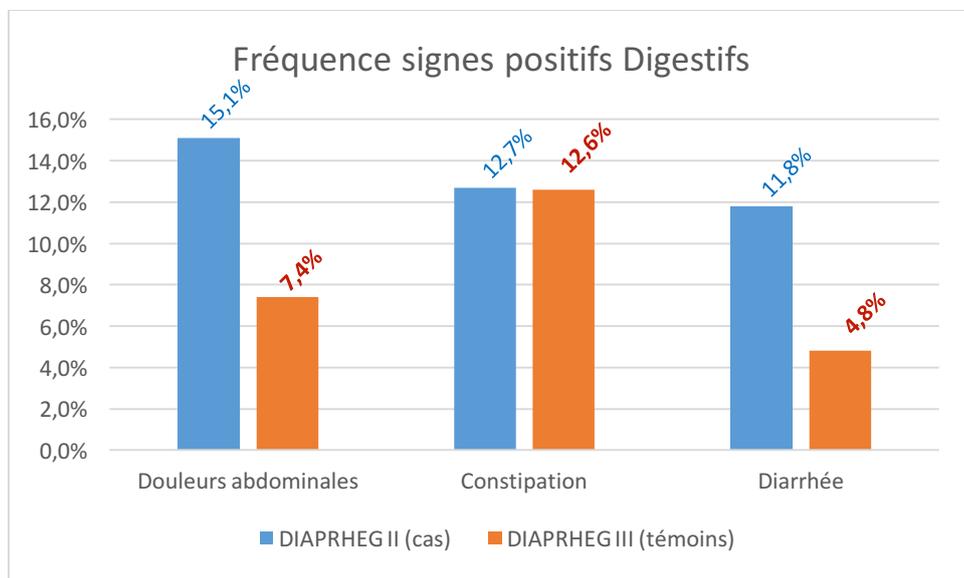


On observait plus de signes articulaires notamment d'articulations gonflées chez les patients de DIAPRHEG II que chez les donneurs de DIAPRHEG III.

3) Réponses concernant les signes digestifs

(Cf. annexe 21)

Figure 11 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les signes digestifs entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III :

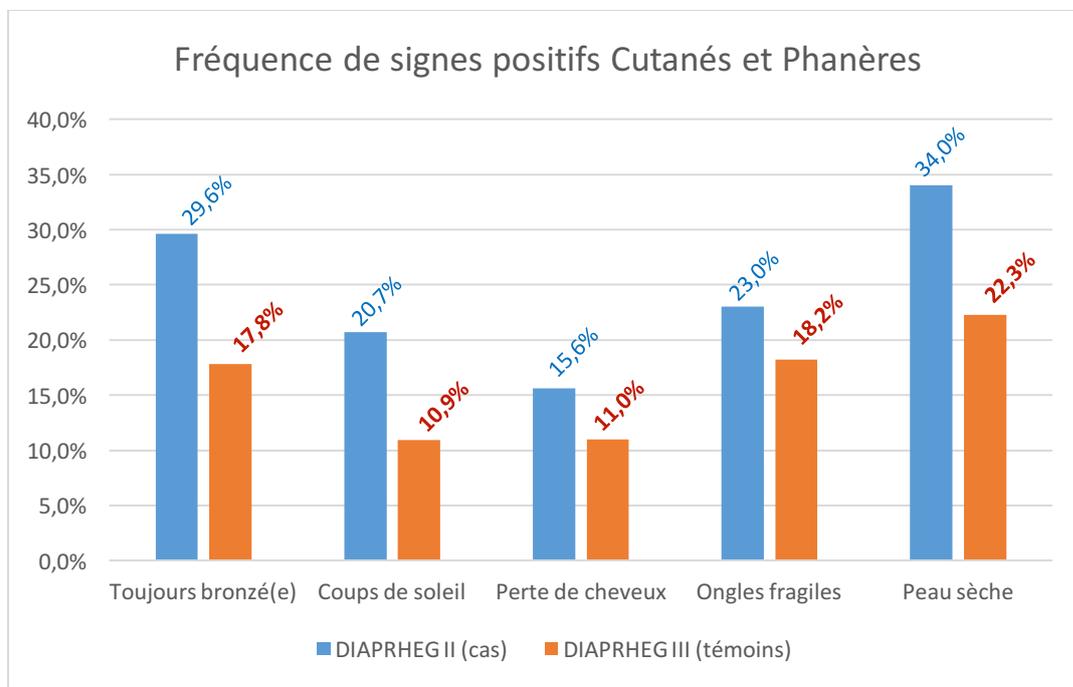


La constipation était quasiment autant présente chez les patients de DIAPRHEG II que chez les donneurs de DIAPRHEG III. Contrairement aux autres signes digestifs qui semblaient plus fréquents chez les patients de DIAPRHEG II.

4) Réponses concernant les signes cutanés

(Cf. annexe 21)

Figure 12 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les signes cutanés entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III :

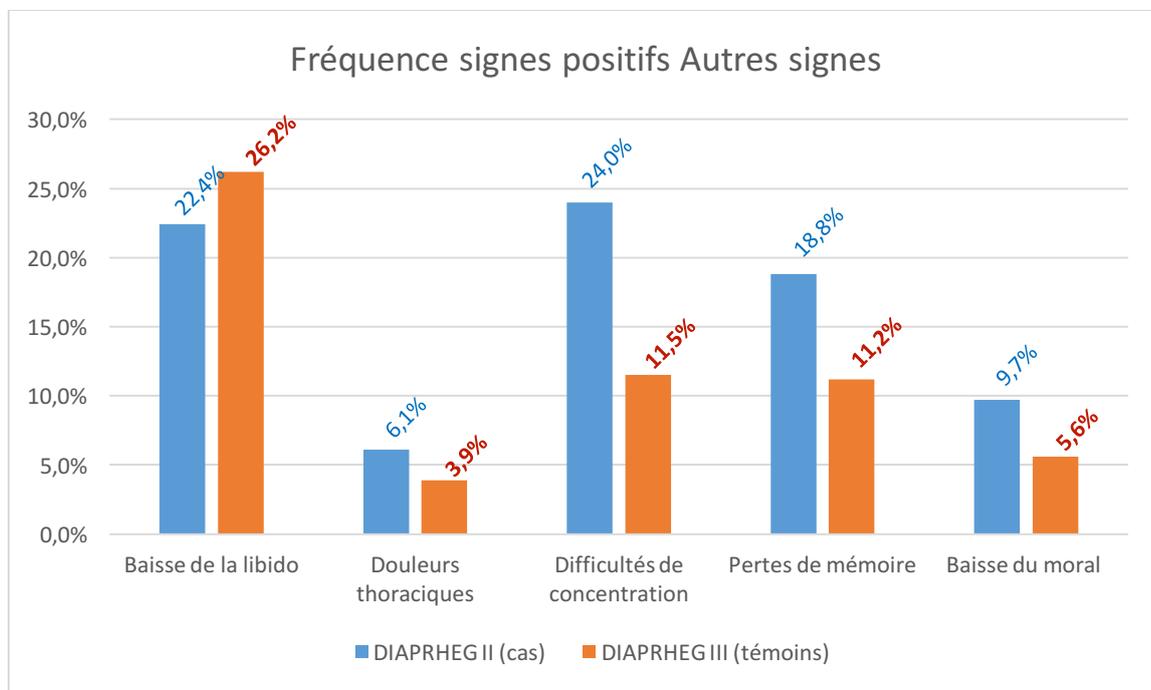


Les patients de DIAPRHEG II semblaient avoir davantage de troubles cutanés et des phanères que le groupe de DIAPRHEG III.

5) Réponses concernant les autres signes cliniques

(Cf. annexe 21)

Figure 13 : Histogramme représentant la proportion de réponses affirmatives aux items sur les autres signes entre DIAPRHEG II et DIAPRHEG III :



La baisse de la libido était plus fréquente chez les donneurs de DIAPRHEG III que chez les patients de DIAPRHEG II.

Cependant, les autres signes cliniques étaient plus fréquents chez les patients de DIAPRHEG II.

Deuxième étape :

Dans un deuxième temps nous avons cherché à savoir si la différence de fréquence de réponse positive était significative entre les deux groupes.

Pour cela, nous avons calculé la cote de oui à partir de la fréquence de réponse positive pour chaque item dans les deux populations, c'est-à-dire le quotient entre la probabilité d'avoir une réponse positive à l'item et la probabilité d'avoir une réponse négative à l'item. Des rapports de cotes ou odds ratio (OR) ont été calculé pour chaque item. Le seuil de significativité était $p < 0,05$.

Les résultats, classés par ordre décroissant d'odds ratio, sont présentés dans le tableau ci dessous :

Tableau 6 : Résultats Odds Ratio entre DIAPRHEG II (cas) et DIAPRHEG III (témoins) :

Critere	Cas		Temoins		Comparaison		
	% oui	Cote du oui	% oui	Cote du oui	Odds Ratio C/T	IC 95%	p (test exact)
FatigPlusPlus	29,50%	0,42	4,20%	0,04	9,54	5,62-15,87	<0.001
CoupsDeBarreTerribl	27,10%	0,37	4,70%	0,05	7,54	4,61-12,56	<0.001
FatigAlaDeriv	21,70%	0,28	3,80%	0,04	7,02	4,04-12,12	<0.001
LourdPasLaForce	25,10%	0,34	4,90%	0,05	6,50	3,98-10,78	<0.001
ArretLoisir	12,40%	0,14	2,50%	0,03	5,52	2,78-10,68	<0.001
TravailDifficil	8,90%	0,10	2,10%	0,02	4,55	2,12-9,53	<0.001
PeurConduir	3,40%	0,04	0,90%	0,01	3,88	1,25-13,40	0.018
ApremKO	28,40%	0,40	9,30%	0,10	3,87	2,58-5,78	<0.001
ReveilAussiCreve	40,80%	0,69	15,60%	0,18	3,73	2,63-5,23	<0.001
ArticulationsGonfleees	23,70%	0,31	8,40%	0,09	3,39	2,17-5,24	<0.001
EntourageRemFatigue	37,10%	0,59	15,30%	0,18	3,27	2,33-4,62	<0.001
MomentsRepits	19,90%	0,25	7,50%	0,08	3,06	1,95-4,81	<0.001
Diarrhee	11,80%	0,13	4,80%	0,05	2,65	1,52-4,59	<0.001
EcroulementSoir	35,70%	0,56	18,20%	0,22	2,50	1,78-3,49	<0.001
EffortsConcentration	24%	0,32	11,50%	0,13	2,43	1,66-3,60	<0.001
DouleurAbdo	15,10%	0,18	7,40%	0,08	2,23	1,40-3,57	0.001
CoupsDeSoleil	20,70%	0,26	10,90%	0,12	2,13	1,28-3,53	0.003
EndormissementJournee	28,70%	0,40	17%	0,20	1,97	1,38-2,80	<0.001
PasOserDire	5%	0,05	2,60%	0,03	1,97	0,90-4,45	0.092
ToujoursBronze	29,60%	0,42	17,80%	0,22	1,94	1,28-2,96	0.002
DouleursArticulaires	53,70%	1,16	38,70%	0,63	1,84	1,37-2,47	<0.001
PertesMemoire	18,80%	0,23	11,20%	0,13	1,84	1,22-2,74	0.004
PlusDeMoral	9,70%	0,11	5,60%	0,06	1,81	1,05-3,14	0.034
PeauSeche	34%	0,52	22,30%	0,29	1,79	1,24-2,59	0.002
DouleursPoitrine	6,10%	0,06	3,90%	0,04	1,60	0,83-3,13	0.170
PerteCheveux	15,60%	0,18	11%	0,12	1,50	0,89-2,53	0.157
FatigPasCata	48,20%	0,93	40%	0,67	1,40	1,04-1,88	0.028
OnglesCasses	23%	0,30	18,20%	0,22	1,34	0,87-2,07	0.195
Constipation	12,70%	0,15	12,60%	0,14	1,01	0,66-1,56	1.000
DesirSexuelDiminue	22,40%	0,29	26,20%	0,36	0,81	0,53-1,25	0.380

Les valeurs des OR et leur IC suggéraient que l'asthénie, les signes articulaires, les signes digestifs en dehors de la constipation, les signes cutanés en dehors des phanères, les signes cognitifs et fonctionnels étaient significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins.

E. Création d'un arbre décisionnel

La dernière étape consistait en la création d'un arbre décisionnel.

Quelles questions pertinentes doit poser le médecin généraliste en consultation lors qu'il suspecte une hémochromatose ? Comment peut il distinguer un malade d'un non malade ? Comment guider sa prescription de bilan biologique ?

L'arbre décisionnel serait utilisé comme un outil d'aide au diagnostic de l'hémochromatose génétique.

A partir des informations dont nous disposions, nous avons cherché les associations de symptômes permettant de différencier au mieux un cas d'un témoin.

Pour cela nous avons suivi deux raisonnements différents :

- le premier raisonnement était purement statistique : si nous poussions la statistique au maximum de sa possibilité, à quel point la clinique permettait elle de faire le diagnostic ? Nous avons construit un arbre décisionnel par classification automatique pour répondre à cette question.
- le second raisonnement consistait à ne passer à côté d'aucun cas : nous avons ainsi considéré qu'il fallait « dépister » au moindre signe évocateur d'une hémochromatose. Pour cela nous avons construit un arbre décisionnel par classification manuelle.

Nous avons décidé, de manière aléatoire, que seuls les items pour lesquels $p < 0,05$ étaient retenus comme pouvant être inclus dans le modèle.

Tableau 7 : items pouvant être inclus dans le modèle

Critère	Comparaison		
	Odds Ratio C/T	IC 95%	p (test exact)
FatigPlusPlus	9,54	5,62-15,87	<0.001
CoupsDeBarreTerribl	7,54	4,61-12,56	<0.001
FatigALaDeriv	7,02	4,04-12,12	<0.001
LourdPasLaForce	6,50	3,98-10,78	<0.001
ArretLoisir	5,52	2,78-10,68	<0.001
TravailDifficile	4,55	2,12-9,53	<0.001
ApremK0	3,87	2,58-5,78	<0.001
ReveilAussiCreve	3,73	2,63-5,23	<0.001
ArticulationsGonflees	3,39	2,17-5,24	<0.001
EntourageRemFatigue	3,27	2,33-4,62	<0.001
MomentsRepits	3,06	1,95-4,81	<0.001
Diarrhée	0,65	1,52-4,59	<0.001
EcroulementSoir	2,50	1,78-3,49	<0.001
EffortsConcentration	2,43	1,66-3,60	<0.001
EndormissementJournee	1,97	1,38-2,80	<0.001
DouleursArticulaires	1,84	1,37-2,47	<0.001
DouleurAbdo	2,23	1,40-3,57	0.001
CoupsDeSoleil	2,13	1,28-3,53	0.003
ToujoursBronzé	1,94	1,28-2,96	0.002
PertesMémoire	1,84	1,22-2,74	0.004
PeauSèche	1,79	1,24-2,59	0.002
PeurConduire	3,88	1,25-13,40	0.018
PlusDeMoral	1,81	1,05-3,14	0.034
FatigPasCata	1,40	1,04-1,88	0.028

1) Classification automatique

Nous avons créé un modèle de classification automatique à l'aide du logiciel R afin de déterminer les items mettant en évidence les plus grandes différences entre les deux groupes (cas par rapport aux témoins). Cette démarche purement statistique permet de construire le meilleur arbre permettant de distinguer les cas des témoins en se trompant le moins souvent possible.

Première étape :

Devant le nombre d'items importants, nous avons dans un premier temps regroupé les items en dimensions sémiologiques. Pour cela nous avons réalisé une analyse en composante principale (ACP) qui permet de visualiser les différentes dimensions.

Les sept dimensions étaient les suivantes :

- La première dimension regroupait les items en rapport avec le caractère brut de l'asthénie :
 - « *J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique* »
 - « *J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter* »
 - « *J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e)* »
 - « *J'avais des coups de barre terrible, c'était alors une lutte de tous les instants* »
 - « *Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi* »
 - « *En journée, je pouvais m'endormir en 5 minutes* »
 - « *J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir* »
 - « *Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance* »
 - « *Le soir je m'écroulais* »
 - « *L'après-midi j'étais KO* »

- La seconde dimension regroupait les items en rapport avec le retentissement fonctionnel de l'asthénie :
 - « *Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs* »
 - « *C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs* »
 - « *Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un* »

- La troisième dimension regroupait les items en rapport avec la projection de soi l'asthénie :
 - *Votre entourage vous a-t-il déjà fait remarquer que vous disiez souvent que vous étiez fatigué(e) ?*
 - « *Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas leur dire que je ne pouvais pas conduire* »

- La quatrième dimension regroupait les items en rapport avec les signes articulaires :
 - Avez-vous eu des douleurs dans les articulations ?
 - Avez-vous eu une articulation gonflée ?

- La cinquième dimension regroupait les items en rapport avec les signes digestifs :
 - « *J'avais souvent mal au ventre* »
 - « *J'avais de la diarrhée* »

- La sixième dimension regroupait les items en rapport avec les signes cutanés :
 - « *J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement* »

- « *J'avais toujours des coups de soleil* » ;
- « *Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème* »

- La septième dimension regroupait les items en rapport avec les signes cognitifs :
 - « *Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts* »
 - « *J'avais des pertes de mémoire* »
 - « *J'étais désespéré(e), je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral* »

Nous avons tenté d'isoler les dimensions sémiologiques à partir d'un parti pris initial : il existait l'asthénie et les autres signes. Ainsi nous avons analysé de manière séparée les variables de l'asthénie et celles des autres variables.

Deuxième étape :

Dans un deuxième temps, nous avons recodé les variables en réalisant **une simplification des variables de l'asthénie**. Nous avons mis les différents items relatifs au caractère brut de l'asthénie dans un modèle d'ACP qui vise à rechercher les questions qui recouvrent les mêmes dimensions sémiologiques.

Nous avons décidé de retirer l'item « *J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique* » de notre analyse car cette affirmation n'était pas corrélée aux autres items de l'asthénie et ne nous semblait pas un indicateur d'asthénie.

Nous avons dégagé deux grandes dimensions :

- La dimension Fatigue intense qui regroupait les items suivants :
 - « *J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter* »
 - « *J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e)* »
 - « *J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir* »

Tableau 8 : Test de Fisher entre la fatigue intense et hémochromatose :

		Cas	Témoins	TOTAL
Fatigue intense	Non	176 (62,6%)	435 (92,2%)	611 (81,1%)
	Oui	105 (37,4%)	37 (7,8%)	142 (18,9%)
TOTAL		281 (100%)	472(100%)	753(100%)

Test de Fisher : $p = < 2.2 \cdot 10^{-16}$	
Odd Ratio = 6,99	IC95% [4,56-10,90]

Plus d'un tiers des patients présentait une fatigue intense, tandis que la grande majorité des témoins n'en présentait pas.

Le test de Fisher montrait une corrélation significative entre le caractère intense de la fatigue et la maladie hémochromatose.

- La dimension Pics de fatigue qui regroupait les items suivants :

- « *Le soir je m'écroulais* »

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

Tableau 9 : Test de Fisher entre les pics de fatigue et hémochromatose :

		Cas	Témoins	TOTAL
Pics fatigue	Non	160 (56,7%)	340 (72,2%)	500 (66,4%)
	Oui	122 (43,3%)	131 (27,8%)	253 (33,6%)
TOTAL		282 (100%)	471 (100%)	753 (100%)

Test de Fisher : $p = 1.653 \cdot 10^{-5}$	
Odd Ratio = 1,98	IC95% [1,43-2,73]

Près de la moitié des patients avait des pics de fatigue contrairement aux témoins qui décrivaient en cas d'asthénie une fatigue plus constante.

Le test de Fisher montrait une corrélation entre l'existence de pics de fatigue et la maladie hémochromatose.

Nous n'avons pas retenu les autres items car ils n'étaient pas discriminants après analyse.

Troisième étape :

Dans un troisième temps, nous avons appliqué la même démarche que précédemment sur **les variables en dehors de l'asthénie.**

Cela concernait :

- les items en rapport avec les signes articulaires
 - Avez-vous eu des douleurs dans les articulations ?
 - Avez-vous eu une articulation gonflée ?
- les items en rapport avec les signes digestifs :
 - « J'avais souvent mal au ventre »
 - « J'avais de la diarrhée »
- les items en rapport avec les signes cutanés :
 - « J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement »
 - « J'avais toujours des coups de soleil » ;
 - « Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème »
- les items en rapport avec les autres signes :
 - « Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts »
 - « J'avais des pertes de mémoire »
 - « J'étais désespéré(e), je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral »

Nous avons dégagé deux grandes dimensions :

- La dimension Signes articulaires qui regroupait les items :

- Avez-vous eu des douleurs dans les articulations ?
- Avez-vous eu une articulation gonflée ?

Tableau 10 : Test de Fisher entre les signes articulaires et hémochromatose :

		Cas	Témoins	TOTAL
Signes articulaires	Non	93 (37,8%)	262 (60,2%)	355 (51,1%)
	Oui	167 (64,2%)	173 (39,8%)	340 (48,9%)
TOTAL		260 (100%)	435 (100%)	695(100%)

Test de Fisher : $p= 4.767 \cdot 10^{-10}$	
Odd Ratio = 2,71	IC 95%[1,95-3,79]

Près de 6 patients sur 10 présentaient des signes articulaires, alors que 6 témoins sur 10 n'en présentaient pas.

Le test de Fisher montrait une association significative entre la présence de signes articulaires et la maladie hémochromatose.

- La dimension Signes de photosensibilité qui regroupait les items :

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

- « *J'avais toujours des coups de soleil* »

Tableau11 : Test de Fisher entre les signes de photosensibilité et hémochromatose :

		Cas	Témoins	TOTAL
Signes de photosensibilité	Non	177 (58,4%)	162 (74%)	339 (65%)
	Oui	126 (41,6%)	57 (26%)	183 (35%)
TOTAL		303 (100%)	219 (100%)	522 (100%)

Test de Fisher : p= 0.0002788	
Odd Ratio =2,02	IC 95%[1,37-3,03]

Parmi les patients, 4 sur 10 patients présentaient de signes de photosensibilité, alors que pratiquement les ¾ des témoins ne présentaient pas de signes de photosensibilité.

Le test de Fisher montrait une association significative entre la présence de signes de photosensibilité et la maladie hémochromatose.

Par la suite, nous avons regroupé les signes autres que l'asthénie (signes articulaires et/ou photosensibilité) afin de voir si l'existence de l'un ou l'autre des signes voire les deux était corrélée à la maladie.

Tableau 12 : Test de Fisher entre les signes articulaires et/ou photosensibilité et hémochromatose :

		Cas	Témoins	TOTAL
Signes articulaires et/ou Signes de photosensibilité	Non	55 (20,3%)	87 (29,4%)	142 (25%)
	Oui	216 (79,7%)	209 (70,6%)	425 (75%)
TOTAL		271 (100%)	296 (100%)	567 (100%)

Test de Fisher : p= 0.01514	
Odd Ratio =1,63	IC 95%[1,09-2,46]

Une grande majorité des patients (79,7%) présentaient des signes en dehors de la fatigue tels que photosensibilité et/ou signes articulaires. Parmi les témoins la majorité présentait également ces signes.

Le test de Fisher montrait une association significative entre la présence de autres signes que l'asthénie et la maladie hémochromatose.

Nous n'avons pas retenu les autres items car ils n'étaient pas discriminants après analyse.

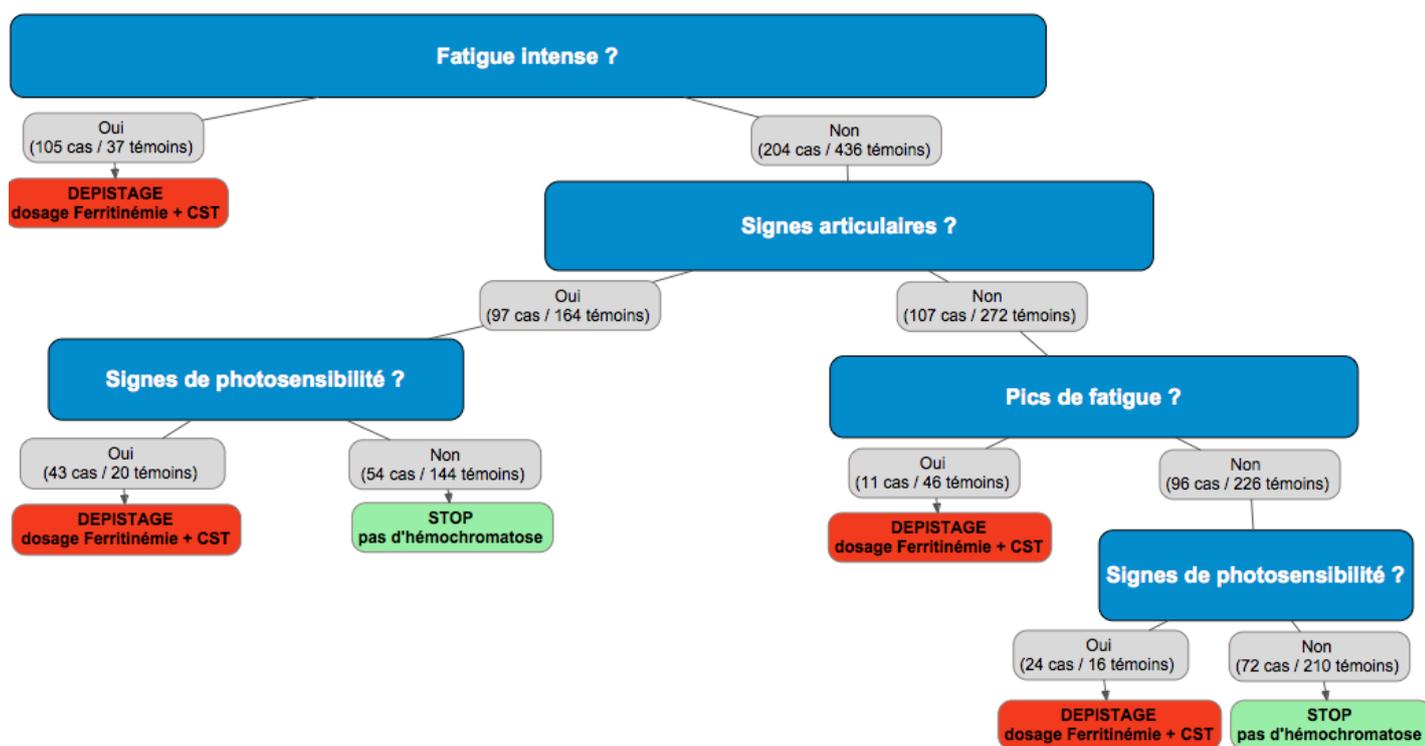
Quatrième étape :

Nous avons réalisé un arbre décisionnel par classification automatique, en interrogeant le logiciel sur le meilleur arbre possible.

Puis, nous nous sommes intéressés aux capacités de prédiction du modèle, c'est à dire sa capacité à identifier une personne comme étant un cas ou un témoin. Grâce à une matrice de confusion, nous avons comparé la probabilité d'avoir un résultat positif avec notre modèle, avec le statut réel de chaque personne (cas ou témoin).

Les résultats étaient les suivants :

Figure 14 : Arbre décisionnel par classification automatique :



Selon cet arbre il fallait dépister dans les situations suivantes :

- En cas de fatigue intense
- En cas d'absence de fatigue intense, mais présence des signes articulaires et de photosensibilité.
- En cas d'absence de fatigue intense et de signes articulaires, mais présence de pics de fatigue
- En cas d'absence de fatigue intense et de signes articulaires et de pics de fatigue, mais présence de signes de photosensibilité

Tableau 13 : Matrice de confusion de l'arbre décisionnel par classification automatique :

Matrice de confusion		Prediction		
		+	-	Total
Realite	+	172	139	311
	-	73	400	473
	Total	245	539	784

A partir de cette matrice de confusion nous avons obtenu les résultats suivants :

Elle se lisait de la manière suivante :

- 172 personnes prédites comme malades l'étaient réellement, ils étaient des vrais positifs (VP)
- 73 personnes prédites comme malades ne l'étaient pas en réalité, ils étaient des faux positifs (FP)
- 400 personnes prédites comme non malades ne l'étaient pas en effet, ils étaient des vrais négatifs (VN)
- 139 personnes prédites comme non malades étaient réellement malades, ils étaient des faux négatifs (FN)

A partir de ces valeurs, nous avons estimé la spécificité (Sp), sensibilité (Se), la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative :

- $VPP = VP/(VP+FP) = 70\%$

Un patient ayant des symptômes décrits dans l'arbre décisionnel avait une probabilité d'environ 7 sur 10 d'avoir réellement une hémochromatose génétique

- $VPN = VN/(FN+VN) = 74\%$

Un patient ne présentant aucun symptôme décrit par l'arbre décisionnel avait une probabilité d'un peu plus de 7 sur 10 de ne pas avoir d'hémochromatose génétique en réalité.

- $Sensibilité = VP/(VP+FN) = 55\%$

La capacité de l'arbre décisionnel à identifier correctement un cas était de l'ordre d'un peu plus de 1 sur 2.

- $Spécificité = VN/(VN+FP) = 85\%$

La capacité de l'arbre décisionnel à identifier correctement un témoin était supérieure à 8 cas sur 10.

L'indice de Youden (noté J) permet d'apprécier la qualité d'un test. Il se calcule de la manière suivante : $J = Se + Sp - 1$

Il varie de -1 à +1, s'il est inférieur ou égal à 0 le test n'a aucune valeur informationnelle.

Le test est d'autant meilleur que l'indice de Youden est proche de 1.

Pour cette analyse, l'indice de Youden était de 0,4.

En résumé, si on appliquait cet algorithme :

- sur 100 cas, nous passions à côté de 40 patients
- sur 100 patients non malades, nous dépistions à tort 25 patients sains

Attention les calculs de sensibilité et de spécificité dans l'étude étaient des matrices de confusion.

Nous ne pouvions pas donner la sensibilité ni la spécificité réelle de notre outil du fait de la construction de notre étude qui reposait sur un échantillon raisonné.

Nous avons observé que cet arbre décisionnel manquait de lisibilité et que les résultats sur matrice de confusion étaient décevants.

Il permettait d'optimiser le classement en distinguant bien un cas d'un témoin mais il n'avait pas une bonne logique de dépistage.

2) Classification manuelle

Nous avons réalisé un arbre décisionnel par classification manuelle.

Il s'agissait d'une proposition de classification visant à simplifier le raisonnement et à optimiser la sensibilité.

Le but étant de trouver un outil simple facilement applicable en cabinet.

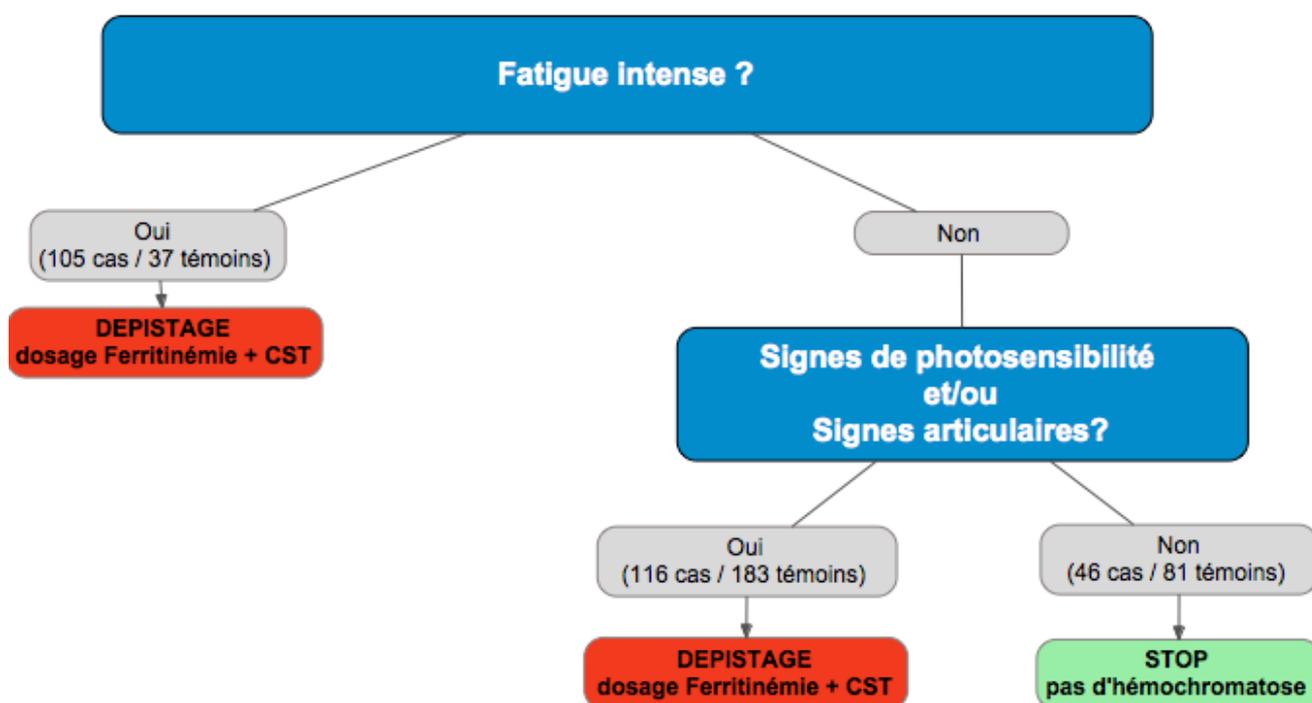
Nous avons vu dans une étape précédente que la dimension de Fatigue intense était très significativement corrélée à la maladie ($p < 2.2 \cdot 10^{-16}$ selon le test de Fisher), nous l'avons donc pris comme premier signe discriminant. Nous avons considéré que le patient répondant oui à cette question était considéré comme un cas (variable 1). Dans le cas contraire il était considéré comme témoin (variable 0).

Nous avons pris comme second filtre la présence de signes cliniques en dehors de l'asthénie (signes articulaires et/ou signes de photosensibilité) car elle était également corrélée à la maladie hémochromatose.

Si le patient n'avait pas de fatigue intense mais d'autres signes (autre que la fatigue), nous considérons que c'était un cas (variable 1). Dans le cas contraire il était considéré comme témoin (variable 0).

Les résultats de l'arbre décisionnel et de sa matrice de confusion étaient les suivants :

Figure 15 : Arbre décisionnel par classification manuelle



Selon cet arbre il fallait dépister dans les situations suivantes :

- En cas de fatigue intense
- En cas d'absence de fatigue intense, mais présence des signes articulaires et/ou de photosensibilité.

Tableau 14 : Matrice de confusion de l'arbre décisionnel par classification manuelle :

Matrice de confusion		Prediction		
		+	-	Total
Realite	+	221	46	267
	-	220	81	301
	Total	441	127	568

- VPP = 50%

Un patient ayant des symptômes décrits dans l'arbre décisionnel avait une probabilité d'environ 1 sur 2 d'avoir réellement une hémochromatose génétique

- VPN = 64%

Un patient ne présentant aucun symptôme décrit par l'arbre décisionnel avait une probabilité d'un peu moins de 2 sur 6 de ne pas avoir d'hémochromatose génétique en réalité.

- Sensibilité = 83%

La capacité de l'arbre décisionnel à identifier correctement un cas était de l'ordre d'un peu plus de 8 sur 10.

- Spécificité = 27%

La capacité de l'arbre décisionnel à identifier correctement un témoin était un peu inférieure à 3 cas sur 10.

L'indice de Youden pour cette analyse était de 0,1

En résumé, si on appliquait cet algorithme :

- sur 100 cas, nous passons à côté de 17 patients
- sur 100 patients non malades, nous dépistons à tort 73 patients sains

Cet arbre était moins performant pour classier les cas et les témoins par rapport à l'arbre décisionnel par classification automatique mais il est plus performant pour identifier les cas.

Nous n'avons pas retenu la situation incluant les pics de fatigue dans le modèle car les résultats n'étaient pas discriminants.

IV. DISCUSSION

A. Biais et limites de l'étude

La comparaison malade/sujet sain telle que nous l'avons pratiquée en deux temps est discutable.

Il existait possiblement un biais de mémorisation car le questionnaire portait sur l'état de santé cinq ans auparavant. Afin de limiter ce biais, la fiche d'information distribuée contenait un encadré reprenant les différents événements ayant eût lieu cinq ans auparavant (année 2011) afin que le sujet puisse se mettre en condition et se souvenir au mieux de son état de santé durant cette année là. De plus l'étudiante en thèse, lors de l'information orale, conseillait de se référer à des événements personnels d'ordre professionnel (missions, changement de statut ou d'emploi...) ou familial (naissance, décès, mariage, année scolaire ou d'études supérieures des enfants...) afin d'améliorer le souvenir.

Nous avons demandé le degré de souvenir des donneurs concernant leur état de fatigue en 2011 afin d'avoir un reflet de la fiabilité de leurs réponses. Cependant cela n'a pas été utile dans l'étude car non demandé dans l'étude DIAPRHEG II, nous n'avons donc pas d'élément de comparaison sur le biais de mémorisation. Toutefois, une réponse « *Je ne me souviens pas* » ou « *Aucune idée* » à un item était considéré comme un vide, c'est à dire comme si le donneur n'avait pas répondu à l'item. Il est possible que le biais de mémoire ait été différent entre les malades et les témoins. En effet, ces derniers n'avaient pas eu d'évènements marquants comme la découverte d'une maladie comme c'était le cas chez les hémochromatosiques.

Il n'y a pas eu de biais d'information, l'étudiante en thèse a expliqué à l'oral, pour chaque sujet participant à l'étude, le contexte de l'étude ainsi que ses objectifs.

Lors de l'étude DIAPRHEG II il existait un biais d'information qui pouvait être lié à une différence du mode de recueil des informations sur la maladie. En effet le questionnaire devait être rempli par le patient lui-même ; or certains patients ont souhaité l'aide d'un des médecins investigateurs qui leur a fourni quelques explications sur les items proposés et pour quelques rares fois, ont pu être amenés à reformuler des items.

On peut évoquer un biais de prévarication ; il s'agit d'un biais d'information lié aux modalités d'interrogatoire des sujets par auto-questionnaire déclaratif, pouvant pousser le sujet à mentir. Dans notre étude, le biais de prévarication est lié à une omission volontaire des sujets voire une réponse erronée sur l'item concernant la libido. La quasi-totalité des sujets a répondu à la question portant sur la présence ou non d'une baisse de libido. Toutefois sur l'ensemble du questionnaire, cet item

était celui qui a obtenu le plus de réponses « *Je ne me souviens pas* » (13%), avec une majorité de femmes (71%). Sur l'ensemble des 473 donneurs, seuls 165 ont répondu à la question de sémiologie fine sur le manque d'envie sexuelle. Cet item a comptabilisé le moins de réponses. On remarque également que parmi les donneurs qui ont répondu à cette question, plus de la moitié des personnes n'était « pas du tout d'accord » (51%). On peut expliquer ce fait par une certaine pudeur des donneurs à répondre à cette question probablement interprétée de manière plus intime que les autres items. Il est donc difficile d'obtenir une réponse entièrement fiable lors d'une consultation ; ceci montre que la baisse de la libido n'est pas un signe spécifique.

Les centres investigateurs participant à notre étude étaient des collectes mobiles à terre de l'EFS Ile de France.

A Paris intramuros la plupart des collectes mobiles à terre ont lieu en entreprises, et aucune d'entre elles n'a accepté la présence de l'étudiante en thèse. Cependant des questionnaires ont été recueillis lors des chapiteaux organisés par l'EFS face à la gare Montparnasse et à la salle des fêtes de la mairie du 18^e arrondissement de Paris.

La majorité de l'étude s'est donc déroulée en banlieue parisienne, pratiquement la moitié des collectes ont eu lieu dans l'ouest parisien afin d'être comparable avec le groupe de l'étude de DIAPRHEG II. En effet, les centres investigateurs participants à DIAPRHEG II étaient les centres de Santé de l'EFS Ile de France sur les sites du Chesnay, de Pontoise, à l'unité de prélèvements et de saignées de l'Hôpital Beaujon (Clichy) et l'unité thérapeutique de l'hôpital Européen Georges Pompidou (Paris 15^e). Les deux échantillons étaient donc comparables concernant la localisation des centres investigateurs.

Nous avons délibérément choisi une tranche d'âge comprise entre 40 ans et 65 ans car elle représente la tranche d'âge durant laquelle se fait le plus souvent le diagnostic d'hémochromatose génétique. Or, une proportion considérable de donneurs de sang est âgée de moins de 40 ans ; cette population a été exclue de l'étude afin de permettre la comparaison entre le groupe de malades de DIAPRHEG II et notre groupe contrôle.

La limite principale de l'étude réside dans le fait qu'il aurait fallu réaliser une seconde étape appelé « TEST-RETEST ». Elle consiste à faire remplir un nouveau questionnaire aux sujets après un certain intervalle de temps afin d'obtenir un coefficient de fidélité, c'est à dire un coefficient de corrélation entre les réponses obtenues à chacune des deux passations. Les fluctuations aléatoires des performances d'une session de passation à l'autre peuvent être dues à des changements chez le sujet (fatigue, anxiété...) ou à d'autres conditions de recueil du questionnaire moins optimale (personne pressée, afflux de monde...). Mais cela aurait été impossible du fait du caractère unique d'une collecte mobile de don du sang. Dans un même lieu la fréquence des collectes est différente,

l'organisation de l'espace (tables de collation, chaises...) peut être variable et surtout on ne retrouve pas exactement les mêmes donateurs à chaque collecte. Il s'agit parfois d'un don unique. Et quand bien même, si au sein d'un même lieu, certains donateurs ayant déjà rempli le premier questionnaire se présentaient, l'acte de don étant anonyme il nous aurait été impossible de clairement les identifier.

Les résultats concernant l'origine géographique sont à prendre avec précaution. La question était « *De quelle région êtes-vous originaire ?* », elle peut être interprétée différemment selon les personnes en faisant référence soit aux origines familiales soit au lieu de naissance. En effet, une personne peut être née en Ile-de-France et avoir des origines lointaines bretonnes qu'il peut ne pas avoir mentionné ou méconnaître.

Nous n'avons pas fait d'appariement car il était extrêmement difficile de trouver des témoins correspondant aux critères d'appariement (âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle), d'autant plus que le nombre de cas était élevé. En effet, l'appariement individuel consiste à choisir, pour chaque cas inclus un (ou plusieurs) témoin(s) identique(s) pour le facteur de confusion. De façon à obtenir des groupes "cas" et "témoins" strictement comparables par construction.

Le but essentiel de l'appariement est d'éliminer des biais dans l'estimation de l'effet des facteurs de risque vis à vis de la maladie objet de l'enquête.

Il faut admettre que dans cette étude, le groupe contrôle n'est pas parfaitement représentatif d'une population générale, mais il s'agissait dans notre cas de rechercher des sujets a priori sains afin de constituer ce groupe témoin. Or, les donateurs de sang peuvent être considérés comme une population en meilleure santé qu'une population générale.

La limite principale de l'étude est qu'elle a été réalisée sur un échantillon raisonné peu représentatif de la population générale. Ceci ne nous permet pas de vérifier que les données recueillies par nos outils diagnostics soient représentatives de la réalité. De ce fait, nous ne pouvons pas valider en interne nos arbres décisionnels.

[B. Comparaison aux données de la littérature des symptômes entre malades et témoins](#)

Nous avons comparé nos résultats avec ceux d'autres études publiées, bien que les populations ne soient pas strictement comparables.

- Une étude américaine menée par Beutler et al en 2000, réalisée chez 41 038 individus, âgés de plus de 26 ans, portait sur la comparaison des signes et symptômes de l'hémochromatose chez des sujets homozygotes pour la mutation C282Y par rapport à des sujets contrôles ne présentant pas la mutation. Il s'agit là de la définition génétique de la maladie ce qui n'est pas comparable avec la population de DIAPRHEG II. En effet, les auteurs insistaient sur le fait qu'il ne fallait pas confondre génotype et phénotype et ne pas considérer chaque homozygote comme un patient (41).
- Une étude française réalisée en 2006 menée par P. Richette et al, comparait les signes articulaires, principalement les complications musculo-squelettiques, chez 306 patients atteints d'hémochromatose génétique avec 304 sujets contrôles (42). Il s'agit là de la définition clinique et donc génétique de l'hémochromatose, et les résultats sont comparables avec ceux de DIAPRHEG II mais ne concernent que les signes articulaires et l'asthénie.
- Une étude australienne menée de 2004 à 2006 par Allen et al, a analysé la maladie liée à la surcharge en fer dans l'hémochromatose génétique. Parmi 31 192 descendants d'européens du nord, âgés de 40 à 69 ans, un échantillon aléatoire de 1438 sujets incluant 203 homozygotes C282Y a été étudié afin de tirer des données cliniques et biologiques. Ces données ont notamment été comparées à celles d'une population contrôle de personnes ne possédant pas la mutation (30). Il s'agit également ici de la définition génétique de la maladie ce qui n'est pas comparable avec la population de DIAPRHEG II.

Selon l'étude américaine de Beutler et al.(41),les symptômes les plus communs de l'hémochromatose (état général limité, le diabète, les arthropathies, les arythmies, l'impuissance et la pigmentation cutanée) n'étaient pas plus répandus parmi les 152 homozygotes identifiés que chez les témoins; et ceci quelque soit la tranche d'âge et l'augmentation de la ferritinémie (>200 µg/l chez la femme et >250µg/L chez l'homme). Seul un antécédent d'hépatite ou d'autres troubles hépatiques étaient significativement plus fréquent chez les homozygotes C282Y que chez les témoins.

Concernant les signes articulaires :

➤ Arthralgies :

- L'étude française de Richette et al. montrait que les patients rapportaient de douleurs articulaires dans plus de la moitié des cas au moment du diagnostic (51,5%) contre 43,1% dans la population contrôle ($p < 0,0001$).

Les articulations les plus douloureuses étaient les genoux (58,2%) et les doigts (53,9%) alors que dans le groupe contrôle il s'agissait des genoux (17,8%) et des épaules (12,2%).

Le délai entre les plaintes d'arthralgie et le diagnostic était de $8,6 \pm 8$ ans (42).

Dans DIAPRHEG II il a été signalé que les articulations les plus fréquemment douloureuses étaient également des douleurs aux genoux(47%) et au niveau des doigts(58,4%), et que le délai diagnostic était relativement similaire de 9 ± 8 ans.

Dans DIAPRHEG III les témoins avaient des douleurs aux genoux dans 32,3% des cas et aux épaules dans 25,8% des cas. Malgré les différences de prévalence, on arrive ainsi aux mêmes conclusions que l'étude de Richette et al. sur les localisations les plus fréquentes des douleurs articulaires des hémochromatosiques.

- L'étude australienne d'Allen et al. a rapporté que les anomalies au niveau des articulations des deuxième et troisième métacarpo-phalangiennes étaient plus fréquentes chez les hommes homozygotes C282Y par rapport au groupe contrôle, quelque soit la ferritinémie (30). Selon la littérature, les arthropathies des 2^e et 3^e métacarpo-phalangiennes sont présentes chez 30% à 80% des patients atteints d'hémochromatose génétique de type 1 (43) (44).

On retrouve des résultats identiques dans DIAPRHEG II, où 58,4% des malades avaient des douleurs au niveau des doigts contre 24,7% dans le groupe contrôle DIAPRHEG III.

- Dans l'étude américaine de Beutler et al, une arthropathie était présente chez 36,3% des homozygotes C282Y et chez 41,6% des témoins (41). Ces résultats semblent être différents des nôtres pour l'item concernant les articulations gonflées : en effet, les malades de DIAPRHEG II avaient 23,7% d'articulations gonflées contre 8,4% dans le groupe témoin de DIAPRHEG III.

➤ Rachis

- Selon l'étude française de Richette et al, la prévalence des douleurs dorsales et des sciatiques auto-déclarées était plus élevée chez les patients atteints d'hémochromatose

génétique que dans le groupe contrôle {ORa 3,6 (IC95% [2,5-5,0]) et ORa 2,1 (IC95% [1,5-2,9])}, ce qui montre que le rachis lombaire peut être altéré lors de l'hémochromatose génétique. Mais il n'y avait pas de lien entre le chiffre de ferritinémie et la présence de douleur dorsale ni de sciatique (42).

L'étude DIAPREG II n'ayant pas d'item sur les douleurs dorsales il nous est donc impossible de comparer.

Cependant dans DIAPRHEG III, nous avons retrouvé des douleurs dorsales chez 50,5% des témoins et ceci concorde bien avec les résultats de l'étude de Richette et al. (40,8%).

Par ailleurs, il faut noter qu'il existe peu de données dans la littérature sur la prévalence des lombalgies chez les patients symptomatiques atteints d'une hémochromatose génétique. Une étude a montré que le simple port de la mutation du gène HFE n'était pas associé à la prévalence auto-déclarée de lombalgie, probablement dû à la faible pénétrance de la maladie (45).

En dehors du biais de mémorisation, un des principaux biais de l'étude de Richette et al. (42) réside dans le fait que parmi les patients participants (ceux ayant répondu au questionnaire diffusé dans le journal de l'Association Hémochromatose de France) les patients présentant des arthralgies étaient plus aptes à répondre à l'enquête car porteurs de cette affection.

Concernant l'asthénie

- Les patients de l'étude française de Richette et al.(42) se plaignaient dans 57,9% des cas de fatigue au moment du diagnostic contre 31,9% dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$).
- Ces résultats sont contradictoires avec ceux de l'étude américaine de Beutler et al. où il n'y avait pas de différence entre les homozygotes C282Y et les témoins, la fatigue était de 27,4% chez les homozygotes C282Y et de 26,5% chez les témoins (41).
- Dans l'étude australienne de Allen et al. la fatigue était présente chez 23,3% des hommes homozygotes C282Y avec une ferritinémie $\geq 1000\mu\text{g/L}$ contre 9,3% des hommes du groupe contrôle (OR 2,52 IC95% [1,19-5,34] $p=0,02$)(30).
- Dans DIAPRHEG II, 62% des patients symptomatiques exprimaient au moins un item en rapport avec la fatigue, contre 70% des témoins symptomatiques dans DIAPRHEG III. Nous avons constaté qu'il ne s'agissait pas du même type de fatigue, celle des témoins était moins intense et sans caractère particulier.

Concernant l'impuissance

Nous avons obtenu des résultats similaires à l'étude de Beutler et al. (41) où 26,8% des patients relataient un trouble de la libido (22,4% dans DIAPRHEG II) contre 35,9% des témoins (26,2% dans DIAPRHEG III). Nous expliquons cette différence inattendu, dans notre étude, par le fait que peu de donneurs ont répondu à l'item de sémiologie fine.

Concernant les douleurs abdominales

L'étude de Beutler et al. retrouvait des douleurs chez 8,1% des homozygotes 282Y et 9,6% des témoins (41).

Tandis que les cas de DIAPRHEG II présentaient deux fois plus de douleurs abdominales que les témoins de DIAPRHEG III (15,1% versus 7,4%).

Concernant la dépression

Beutler et al ne trouvaient pas de différence de prévalence de baisse de moral entre les patients homozygotes (17,7%) et le groupe contrôle (18,2%) (41).

A la différence de nos résultats qui trouvaient une baisse de moral plus importante chez les patients de DIAPRHEG II (9,7%) que chez les témoins de DIAPRHEG III (5,6%).

Concernant les signes cutanés

Contrairement à l'étude de Beutler et al qui montrait une prévalence de mélanodermie inférieure chez les homozygotes C282Y que dans le groupe contrôle (1,6% versus 7,6%) (40) ; nous avons montré que la mélanodermie était plus fréquente chez les cas que chez les témoins (29,6% versus 17,8%).

Il faut noter que les résultats des études de Beutler et al. (41) et d'Allen et al. (30) étaient à interpréter avec beaucoup de précaution en terme de comparaison avec ceux de DIAPRHEG. Les deux premières études concernaient des sujets homozygotes C282Y n'exprimant pas forcément la maladie (du fait de sa pénétrance incomplète), il s'agissait d'une approche uniquement génotypique ; tandis que dans DIAPRHEG II tous les patients avaient déjà reçu le diagnostic d'une hémochromatose génétique type 1, il s'agissait d'une approche phénotypique ainsi que génotypique. Ceci peut expliquer les différences constatées avec notre étude concernant la mélanodermie, la dépression et les douleurs abdominales.

- Dans DIAPRHEG II, parmi les 87,1% de patients symptomatiques, seulement 35% ont été diagnostiqués sur signes d'appel, ce qui signifie que parmi les patients découverts fortuitement ou par enquête familiale, un fort pourcentage présentaient très probablement des signes cliniques.

- Dans l'étude américaine de Beutler et al. seulement 1 personne sur les 152 homozygotes avait des signes et des symptômes qui auraient pu faire évoquer le diagnostic d'hémochromatose. De plus, les groupes dans cette étude étaient de taille hétérogène : le groupe contrôle était composé de 22394 participants et le groupe homozygote de 124 participants (40).
- L'étude australienne est plus proche de DIAPRHEG car 64 malades parmi les 203 homozygotes C282Y avaient été diagnostiqués avant l'étude, dont 18 (28,1%) à partir de symptômes déclarés ; le groupe contrôle était composé de 361 sujets (30).

Il est donc difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature qui traite surtout de l'association du statut génétique avec la symptomatologie plutôt que de comparer la symptomatologie des malades déjà diagnostiqués avec celle de sujets témoins.

C. Dépistage dans la population générale

Ces trois études complémentaires (DIAPRHEG I, DIAPRHEG II et DIAPRHEG III) ont été menées pour la raison suivante : la surcharge en fer provoque chez les patients des maladies graves, invalidantes voire mortelles, mais les premiers signes cliniques n'apparaissent que tard au cours de l'évolution, ne permettant pas de les prévenir.

Bien que reconnaissant la nécessité absolue de poursuivre les études, un groupe d'experts a estimé que 95% des patients de plus de 45 ans homozygotes pour la mutation C282Y ont une morbidité significative liée à l'hémochromatose (49).

Les médecins généralistes, premiers recours en termes de santé publique, sont pour la plupart peu au fait de cette maladie et n'ont pas le réflexe de l'évoquer.

Or, les malades se plaignant d'un diagnostic bien trop tardif réclament au travers de leurs associations de patients réclament un dépistage systématique chez les adultes de 40 ans, âge moyen de l'apparition de la surcharge en fer afin d'être traités avant la survenue de complications (32).

L'hémochromatose répond aux critères retenus habituellement pour justifier d'un dépistage systématique : forte prévalence de l'anomalie génétique, longue phase asymptomatique, potentiellement grave, disposition d'un outil diagnostique performant non vulnérant, existence d'un traitement efficace, un rapport coût-bénéfice avantageux des stratégies de dépistage phénotypique jusqu'à présent testées.

Mais à ce jour le consensus mondial ne recommande pas un dépistage général pour plusieurs raisons : le coût, la menace de la discrimination (par rapport aux assurances complémentaires), et le taux important de résultats faussement positifs ou faussement négatifs lors du dosage de la saturation de la transferrine ou de la ferritinémie comme tests de dépistage (47).

La littérature (et comme vu dans DIAPRHEG II) montre que les patients sont actuellement majoritairement diagnostiqués de manière fortuite.

De plus, une étude observait que la ferritinémie était supérieure à 1000 µg/l chez un patient sur deux dès le diagnostic initial ce qui constitue en soi un facteur de sévérité (3,6,18).

Ces deux éléments doivent être pris en considération dans le débat portant sur le dépistage à large échelle. Les longs délais diagnostiques constatés soulignent l'importance de sensibiliser la population générale et médicale à cette maladie (6).

L'étude de Beutler comparant des individus porteurs de la mutation génétique à des sujets ne portant pas cette mutation montre qu'il n'y a pas de signe spécifique pouvant alerter le médecin généraliste, même chez des patients porteurs de la mutation génétique. Ce résultat corrobore la difficulté bien connue d'un diagnostic précoce de la maladie (41).

Dans leur étude, Beutler et al. suggéraient que la maladie attribuable à l'hémochromatose génétique serait présente chez moins d'un pour cent de tous les homozygotes C282Y, sans tenir compte du sexe (41). Il faut noter que dans cette étude aucun examen médical ni aucune biopsie hépatique n'ont été pratiqués et qu'un quart des homozygotes C282Y était exclus sur la base qu'ils avaient reçu le diagnostic d'hémochromatose génétique auparavant. Cette exclusion réduit l'estimation de la pénétrance clinique de l'homozygotie C282Y.

Une méta-analyse des données de sept études a conclu que des manifestations cliniques étaient présentes chez 50% des hommes et 44% des femmes homozygotes C282Y (48).

L'étude australienne (30) estimait la pénétrance biochimique (l'augmentation du CST et de la ferritinémie) à 75% chez les hommes et 50% chez les femmes homozygotes C282Y.

Les résultats de leur étude suggéraient qu'un dépistage de l'hémochromatose héréditaire, fait par des tests génétiques ou en mesurant la saturation de la transferrine, serait plus coûteux par cas clinique traité que ce qui est réalisé pour l'instant. Ils poursuivaient en disant qu'une mutation du gène HFE était une cause nécessaire mais non suffisante pour développer pleinement une hémochromatose. Il resterait à déterminer quelles sont les autres mutations ou les facteurs environnementaux intervenant dans la pénétrance de l'hémochromatose chez les patients présentant des mutations HFE. Ces facteurs pourraient différer d'une population à une autre, et la pénétrance pourraient être plus élevée dans certaines populations que dans d'autres. Cette possibilité devrait être établie à partir d'une étude contrôlée dans laquelle la morbidité et la mortalité des personnes sans mutation devront être prises en compte.

D. Forces de l'étude

Cette étude est la première étude reposant sur l'analyse sémiologique fine de la maladie d'hémochromatose génétique de type 1.

En l'absence de dépistage systématique dans la population des adultes quadragénaires, nous avons cherché comment sensibiliser les généralistes à cette maladie, et si certains symptômes devaient les inciter à la rechercher chez leur patient.

Nous avons pu mettre en évidence le fait que de nombreux signes cliniques sont déterminants de l'hémochromatose : l'asthénie, les signes articulaires, les signes digestifs en dehors de la constipation, les signes cutanés en dehors des phanères, les signes cognitifs et fonctionnels étaient significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins.

Il faut retenir l'intérêt de la sémiologie fine de l'asthénie qui a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques de la fatigue chez l'hémochromatosique. Lorsqu'elle est présente, elle est particulièrement intense et variable dans le temps avec des pics d'accutisation dans la journée. En revanche, la fatigue des témoins symptomatiques est plus régulière, moins élevée et sans particularité.

Cette étude est également la première à proposer un arbre décisionnel reposant entièrement sur la clinique.

Elle a permis de mettre en évidence deux faits :

- L'intensité de la fatigue est un facteur évocateur discriminant, il est même un signe cardinal de l'hémochromatose. Le généraliste, qui pense volontiers maladie maligne ou hépatite devant une fatigue intense persistante chez un sujet relativement jeune, doit penser aussi à l'hémochromatose maladie.
- Concernant les patients non fatigués ou ne présentent pas de fatigue intense, la clinique devient beaucoup moins fine et moins discriminante. La présence d'autres signes tels que les signes articulaires et/ou de photosensibilité, permet d'identifier certains cas d'hémochromatose et doit amener le médecin généraliste à prescrire à bon escient le bilan biologique d'orientation : un dosage du CST et ferritinémie.

Il existe deux démarches possibles selon l'objectif attendu :

- Optimiser le pouvoir de classification : pour cela, il faut suivre l'arbre décisionnel par classification automatique qui, à partir de la sémiologie pure, distingue bien les cas des

témoins mais passe à côté d'un certain nombre de cas. Il n'est pas le meilleur outil de dépistage.

- Ne passer à côté d'aucun cas et être sensible : dans ce cas, l'arbre décisionnel par classification manuelle est plus adapté au dépistage car il a une bonne sensibilité (83%). La présence de fatigue intense doit faire réaliser un dépistage. En cas de signes articulaires et/ou photosensibilité, il peut être intéressant de réaliser un dépistage.

Il est nécessaire de tester cet arbre décisionnel et son application en clinique par une étude au sein de plusieurs cabinets de médecine générale.

Il est évident que ce nouveau test doit être évalué avant d'être utilisé en clinique. Cette évaluation devrait comporter plusieurs étapes, notamment une étude des performances techniques et diagnostiques :

- Validité interne :
 - Quelle est la part d'erreur due aux variations temporelles évaluées en répétant le test dans le temps?
 - Quelle est la variabilité du score lorsque la mesure a été faite par plusieurs évaluateurs ?
- Validité externe :
 - Est-il reproductible dans la population générale ?
- Quelle information cliniquement nécessaire apporte-t-il ?
- Quelle est sa place dans la stratégie décisionnelle ?
- L'utilisation de cet arbre décisionnel améliore-t-elle la santé du malade ?
- L'utilisation de cet arbre décisionnel améliore-t-elle la santé de la population générale ? Ou mieux, cet arbre décisionnel répond-il au concept d'efficacité en Santé Publique ?

Il est important de comprendre qu'aucun test ne donne une totale sécurité mais il doit être utilisé comme un complément intelligent dans une consultation restant centrée sur le patient, il permet de mieux comprendre et de construire rigoureusement sa démarche clinique et deviendrait alors une aide dans la pratique du médecin généraliste (40).

CONCLUSION

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France.

Les premiers signes apparaissent le plus souvent vers la trentaine, le diagnostic est généralement fait tardivement avec un délai moyen de 10 ans entre le premier symptôme et le diagnostic.

Le médecin généraliste joue un rôle important dans le diagnostic précoce de cette pathologie. En effet en détectant les formes peu exprimées, un traitement peut être débuté, évitant la survenue de complications et améliorant la qualité et l'espérance de vie des patients. La variété et la non spécificité des signes d'appel précoces représentent le principal frein au diagnostic.

Notre étude DIAPRHEG III s'inscrit dans la suite logique de DIAPRHEG II qui avait pour but de décrire la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par des patients hémochromatosiques. DIAPRHEG III a pour but de mesurer, en population générale, la prévalence des signes cliniques compatibles avec l'hémochromatose génétique débutante, puis de comparer avec les prévalences observées de ces signes chez les malades.

Nous avons réalisé une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique qui s'est déroulée entre Juillet et Novembre 2016. L'échantillon de sujets considérés comme sains a été recruté parmi les donneurs de sang. Quatre cent soixante treize donneurs ont été inclus, issus de centres de collectes mobiles « à terre » de l'Etablissement Français du Sang Ile-de-France. Un auto-questionnaire leur a été remis qui reprenait des affirmations formulées par des patients lors de l'étude DIAPRHEG I.

Sur les 473 donneurs inclus, 373 étaient symptomatiques pour au moins un des items proposés et 100 donneurs étaient totalement asymptomatiques.

En comparant la symptomatologie des cas (DIAPRHEG II) et des témoins (DIAPRHEG III) nous avons mis en évidence la présence de certains symptômes déterminants de la maladie : l'asthénie, les signes articulaires, les signes digestifs en dehors de la constipation, les signes cutanés en dehors des phanères, les signes cognitifs et fonctionnels étaient significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins.

Notre analyse de la sémiologie, grâce à un regroupement en dimensions rendant possible une analyse statistique plus fine, a permis de mettre en évidence la forte corrélation entre l'intensité de la fatigue et la maladie ($p < 2.2 \cdot 10^{-16}$). La fatigue intense est donc le principal facteur discriminant de l'hémochromatose génétique. La présence de signes articulaires tels que des douleurs ou des articulations gonflées était également corrélée à la maladie ($p=4,77 \cdot 10^{-10}$) ; ainsi que des signes de photosensibilité (coups de soleil, mélanodermie) ($p=0,0002$). La présence de signes articulaires et/ou de photosensibilité semblait associée à l'hémochromatose ($p=0,015$). Les autres items n'ont pas été retenus car ils n'étaient pas discriminants après analyse.

Cette analyse a été réalisée dans le but de proposer un arbre décisionnel pour guider le médecin généraliste dans sa démarche diagnostique. Le premier arbre réalisé, par classification automatique, reposait sur la présence de fatigue intense, de signes articulaires, de signes de photosensibilité et de pics de fatigue. Malgré une bonne spécificité, cet arbre manquait de lisibilité et ne mettait pas en évidence certains cas. En effet sur 100 patients présentant un au moins des signes évocateurs de l'affection, nous passions à côté du diagnostic d'hémochromatose génétique dans 40 cas et dépistions à tort 25 personnes réellement saines.

Un second arbre décisionnel a été proposé, par classification manuelle, reposant sur la présence de fatigue intense, de signes articulaires et/ou de photosensibilité. Cet arbre de construction plus simple était plus adapté à la pratique de la médecine générale et montrait que sur 100 patients présentant un au moins des signes évocateurs de l'affection nous passions à côté du diagnostic d'hémochromatose génétique dans seulement 17 cas et dépistions à tort 73 personnes réellement saines.

Cette recherche sémiologique montre que la fatigue intense est un signe discriminant et doit faire réaliser au médecin généraliste un bilan sanguin avec dosage de la ferritine et du CST. En cas d'absence de fatigue intense, le médecin doit rechercher la présence d'articulation(s) gonflée(s) et/ou de signe(s) cutané(s) type photosensibilité, et réaliser en cas de présence de ces signes un bilan sanguin.

Enfin, une étude prospective de ce test diagnostique serait utile afin de déterminer sa performance et de créer à terme un réel outil d'aide au diagnostic de l'hémochromatose génétique pour les médecins généralistes.

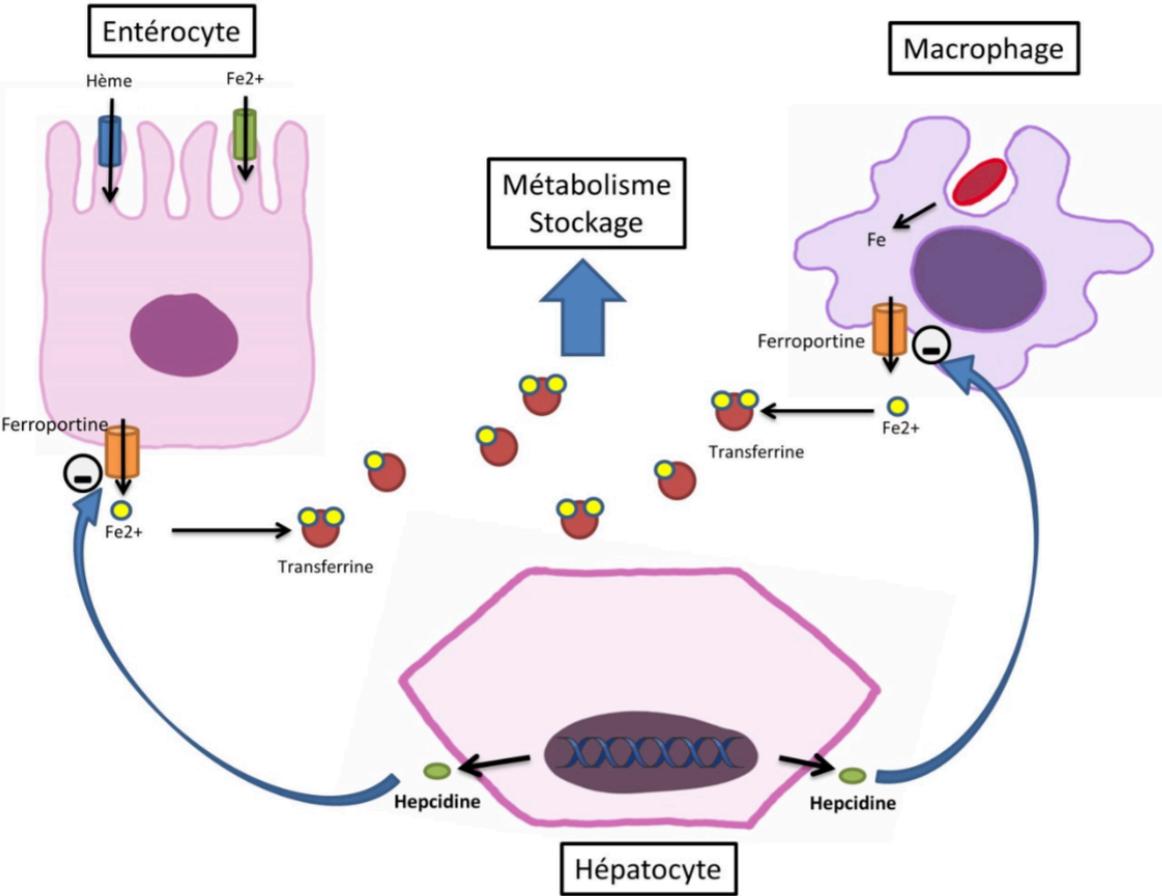
BIBLIOGRAPHIE

- (1) HAS. Evaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE 1 en 2004.
- (2) Brissot P, Bardou-Jacquet E, Ropert M, Loreal O. Le traitement de l'hémochromatose et de ses complications. Soins. Juin 2007 ; 52(716) :40-2.
- (3) Moirand R, Brissot P, Deugnier Y. Hémochromatose : manifestations cliniques, enquête génétique et traitement. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1999 ;7(81953):1-4.
- (4) Condet Manuela. Etude DIAPHREG I : Identification des signes précoces de l'hémochromatose génétique par la méthode qualitative. (Thèse). Paris mai 2014.
- (5) Zambon Jennifer. Etude DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique. (Thèse). Paris mars 2016.
- (6) Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau EA, Buffet C, Brissot P. Hémochromatose héréditaire : circonstances de découverte et délais diagnostiques. La Revue de Médecine Interne. Mars 2014 ;35(3):160-5.
- (7) Adams C. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. International journal of laboratory hematology. Mai 2015; 37 Suppl 1:25-30.
- (8) Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, David V, et al. Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE type 1. Presse Médicale. Septembre 2007 ;36(9) :1217-7.
- (9) Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant ABREGÉ D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE ET DE CHIRURGIE DIGESTIVE 3e édition - Partie « Connaissances » - © par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson - Septembre 2015 .Chapitre 5-item 215-UE 7.
- (10) Bouizegarène P, Coulhon M-P, Deybach J-C, Dimitri T, Lamoril J. Les hémochromatoses héréditaires liée au HFE(HFE1). Immuno-analyse et Biologie Spécialisée. Juin 2006 ;21(3) :128-37.
- (11) Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis. A HuGe Review. American Journal of Epidemiology. 8 janv 2001 ;154(3) :193-206.
- (12) Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF .Molecular medicine and hemochromatosis at the crossroads. Gastroenterology 1999 ;116 :193-207.
- (13) European Association for the Study of the Liver. EAS L clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology 2010 ;53 :3-22.
- (14) David V, Jouanolle AM, Mosser J, Brissot P, Deugnier Y, Le Gall JY. Diagnostic génétique de l'hémochromatose. Hématologie 2004 ; 10 : 447-452
- (15) Brissot P, Ropert M, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Jouanolle A-M, Loréal O. Les hémochromatoses. Revue Francophone des Laboratoires. 3 mai 2012 ;42(442):49-54.

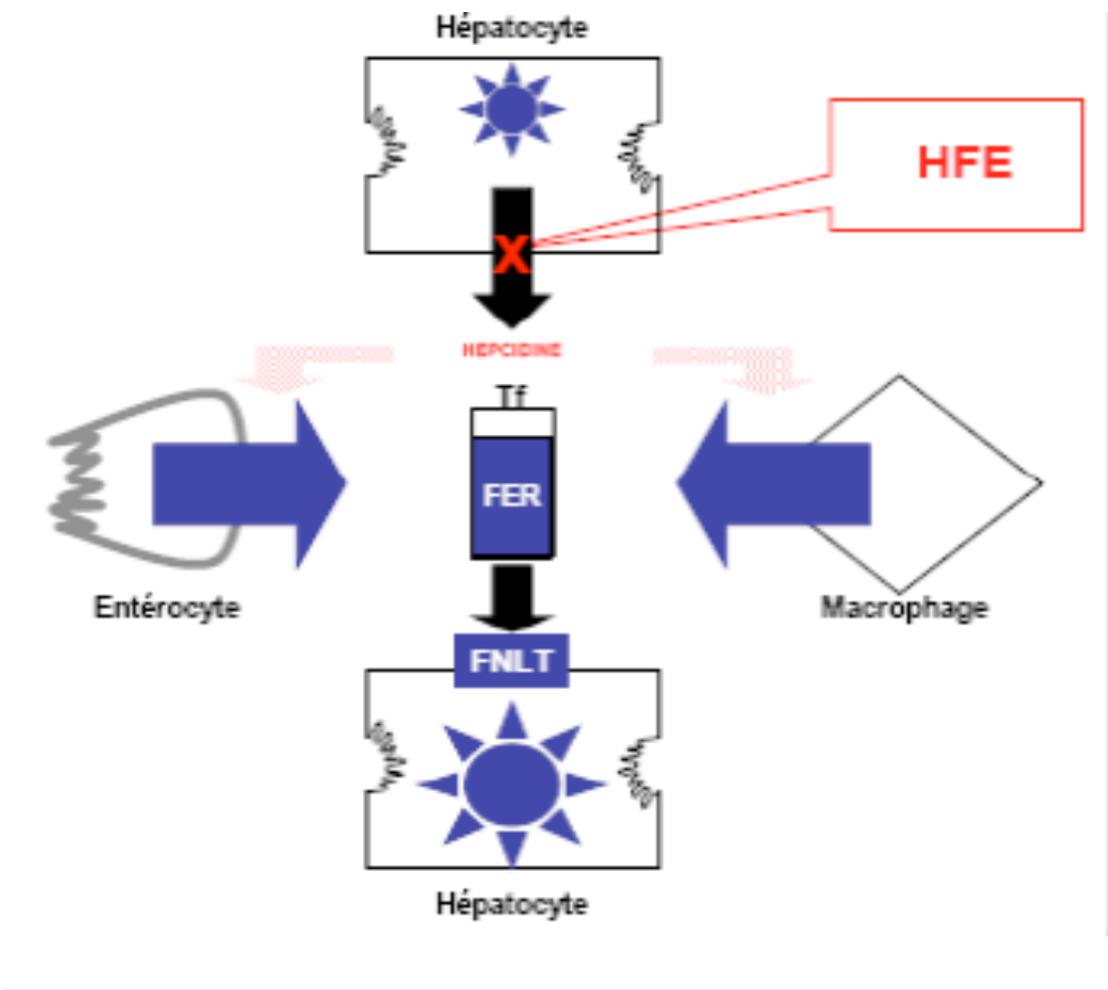
- (16) Powell W, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. Lancet 2016 Aug 13, vol 388 (10045) :706-16.
- (17) Galland. Syndrome endocrinien de l'hémochromatose héréditaire. Endocrinologie-Nutrition 27mai 2014 ;11(3) :1-10.
- (18) Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Blanc F, et al. The southern French registry of genetic hemochromatosis : a tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. Haematologica 2010 ;95 :551-56.
- (19) Shimizu. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. Liver International 2003 ;23 :63-69.
- (20) Loreal O, Courselaud B, Pigeon C, Brissot P. Métabolisme du fer. Médecine thérapeutique, volume 7, numero 5, mai 2001, (p.340-5).
- (21) Loreal O, Cavey T, Bardou-Jacquet E, Guggenbuhl P, Ropert M, Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. Frontiers in Pharmacology 2014 ; 5 :128.
- (22) Brissot P, Guyader d, Pigeon C, Lainé F, Loreal O. Physiopathologie et diagnostic de l'hémochromatose. Médecine thérapeutique. Volume 7, numero 5, mai 2001 (p.350-5).
- (23) Corberand J, Aguilar Martinez P, Vinel J-P, Dine G, Michel H. L'hémochromatose génétique, le point de vue du clinicien. Annales de Biologie Clinique (Paris).2012;70(4) :397-403.
- (24) Guggenbuhl P, Brissot P, Loreal O. Haemochromatosis : the bone and the joint. Best Practice&Research : Clinical Rheumatology 2011 ;25 :649-64.
- (25) Kerlan. Les manifestations endocriniennes et métaboliques des hémochromatoses. Annales d'Endocrinologie.Fevrier2008 ;67(6) :643-645.
- (26) Cheng CF, Lian WS. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. Biomed Res Int. 2013 : 740573. Epub 2013 Nov 19.
- (27) Pelusi C, Gasparini D, BianchiN, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. Journal of endocrinology investigation 2016 Aug;39(8):837-47.
- (28) HAS ALD. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. 2005.
- (29) Sarfati J. Hémochromatose, de la génétique à la clinique. Annales d'endocrinologie. Fevrier 2008 ;69(1) :88-90.
- (30) Allen KJ, Gurrin LCP, Constantine CCP, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. New England Journal Medicine 2008 ; 358 :221-30.
- (31) Jouanolle A-M, Gérolami V, Ged.C, Grandchamps B, Le Gac G, Pissard S, et al. Molecular diagnosis of HFE mutations in routine laboratories. Results of a survey from reference laboratories in France. Annales de Biologie Clinique. 2012 ;70(3) :305-13.
- (32) Fédération France des Associations de Malades de l'Hémochromatose. Le diagnostic de l'Hémochromatose. Disponible sur internet : <http://www.hemochromatose.org/hemochromatose/le-diagnostic-de-lhemochromatose/>.
- (33) Deugnier Y, Lainé F, Lan CL, Bardou-Jacquet E, Jouanolle A-M, Brissot P. Hemochromatoses et autres surcharges hépatiques en fer. EMC- Hepatologie 2011:1-12.

- (34) Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Lorho R, Ropert M, Lescoat G, et al. [HFE hemochromatosis : pathogenic and diagnosis approach]. *Transfus Clin BiolJ société Française Transfus Sang.* 2005 Jun ;12(2) :77-82.
- (35) Moirand R, Hémochromatose. *Gastroentérologie clinique et Biologique.* Juillet 2000 ;24(5) :68.
- (36) Deugnier Y, Jouanolle A-M [Screening for hereditary HFE hemochromatosis] *Presse Médicale.*2007 Sep ;36(9 Pt 2) :1292-4.
- (37) Colardelle P. L'enquête génétique et l'accompagnement du patient. *Soins* Juin2007 ;52(16) :38-39.
- (38) Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *Journal of Hepatoly.* 2015 Mar ;62(3) :682-9.
- (39) Hamilton W, Watson J, Round A. Investigating fatigue in primary care *BMJ* 2010 ; 341:c4259.
- (40) R Core Team R : The R Project for Statistical Computing. A language and environment for statistical computing 2014. Disponible sur internet : <https://www.r-project.org/>.
- (41) Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G->A(C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359:211-18.
- (42) Richette P, Ottaviani S, Vicaut E, Bardin T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis : a case-control study. *Journal Rheumatology* 2010 ;37 :2145-50)
- (43) Ines LS, Da Silva JA, Malcata AN, Porto AL. Arthropathy of genetic hemochromatosis : a major and distinctive manifestation of disease. *Clinical Exp Rheumatology.* 2001 ;19 :98-102
- (44) Schumacher HR, Straka PC, Krikker MA, Dudley AT. The arthropathy of hemochromatosis. Recent studies. *Annals NYAcademy of Sciences.* 1988 ;526 :224-33.
- (45) Sherrington CA, Kniuman MW, Divitini ML, Bartholomew HC, Cullen DJ, Olynyk JK. Population-based study of the relation ship between mutations in hemochromatosis (HFE) gene and arthritis. *Journal of Gastroenterology Hepatology.* 2006;21 :595-8
- (46) McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A Survey of 2,8851 patients with hemochromatosis : Symptoms and response to treatment. *AmJ Med* 1999 Jun ;106(6) :619-24
- (47) Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis : 2011 practice guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54 :328-53.
- (48) Bradley LA, Haddow JE, Palomaki E. Population screening for haemochromatosis : a unifying analysis of publish intervention trials. *Journal of Medical Screening.*1996 ;3 :178-84.
- (49) Adams P, Brissot P, Powell L. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis, II : expert document. *Journal of Hepatology.* 2000 ;33 :487-96

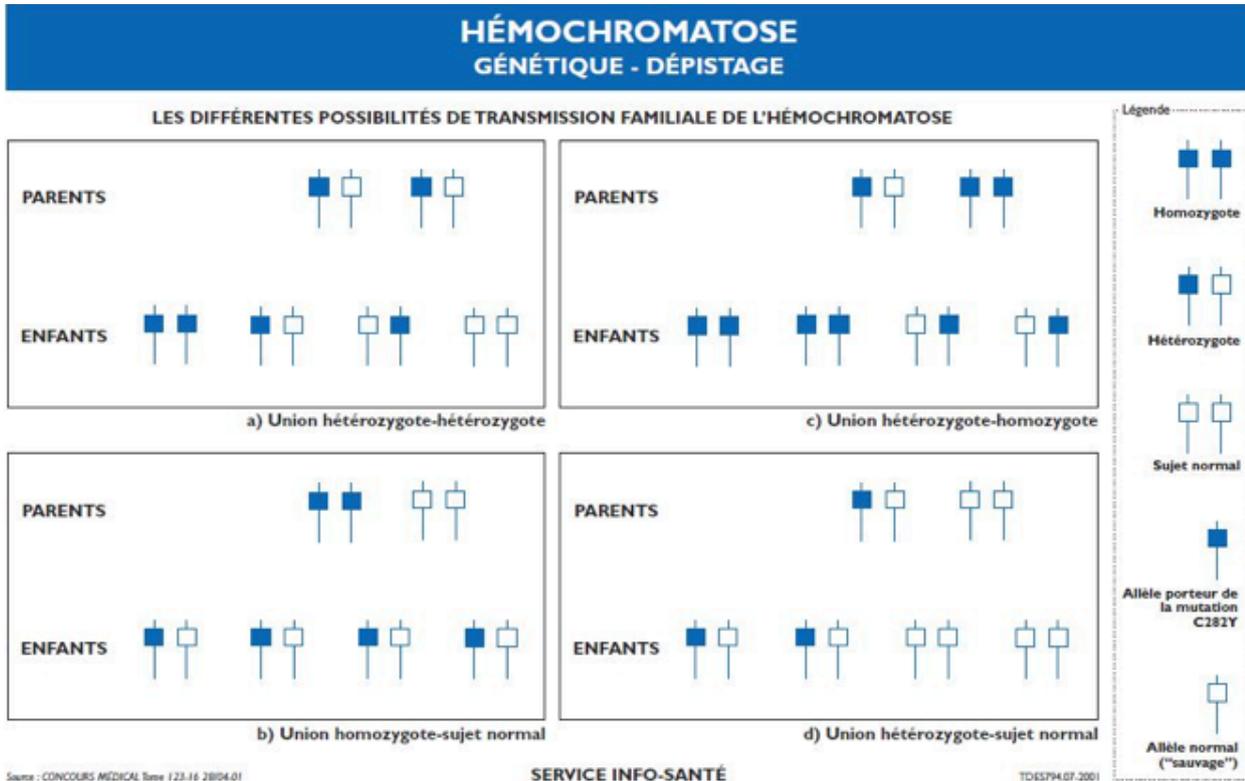
Annexe 1 : Métabolisme du fer



Annexe 2 : Métabolisme du fer et physiopathologie de l'hémochromatose génétique



Annexe 3 : Les différentes possibilités de transmission de l'hémochromatose génétique



**DÉPARTEMENT
MÉDECINE GÉNÉRALE
PARIS 7  DIDEROT**

Questionnaire Etude DIAPRHEG

Votre âge : _____

Votre sexe : Homme Femme

Votre profession : _____

De quelle région êtes-vous originaire ? _____

Etiez-vous atteint(e) d'une ou de plusieurs des maladies suivantes au cours de l'année 2011 ?

Cocher l'item ou les items correspondants :

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

FATIGUE : Avez-vous souvenir de votre état de fatigue au cours de l'année 2011 ?

Aucune idée un peu moyennement beaucoup/je me souviens bien

Parmi les phrases ci dessous lesquelles s'appliquent à votre état en 2011?

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

Oui Non

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« Le soir je m'écroulais »

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« L'après-midi j'étais KO »

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

DOULEURS ARTICULAIRES AU COURS DE L'ANNÉE 2011 :

Avez-vous eu des douleurs dans les articulations ? Oui Non Je ne m'en souviens pas

Si oui, précisez la ou les régions :

Doigts Poignets Coudes Epaules
 Bassin Hanches Genoux Chevilles Dos

Avez-vous eu une articulation gonflée ? Oui Non Je ne m'en souviens pas

Si oui, précisez la ou les régions :

Doigts Poignets Coudes Genoux Chevilles

Quand aviez-vous mal ? Au repos Lors des mouvements

La douleur vous réveillait-elle le matin ? Oui Non

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

SIGNES DIGESTIFS : Quel(s) trouble(s) digestif(s) aviez vous en 2011?

« J'avais souvent mal au ventre »

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord	Je ne m'en souviens pas

« J'étais constipé(e) »

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord	Je ne m'en souviens pas

« J'avais de la diarrhée »

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord	Je ne m'en souviens pas

Autre problème : _____

SIGNES CUTANES : Aviez vous des problèmes de peau, d'ongles ou de cheveux en 2011?

Oui Non Je ne m'en souviens pas

Si oui, merci de cocher la case qui décrit le mieux ce que vous ressentiez :

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

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

« J'avais toujours des coups de soleil »

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

LIBIDO : manquez vous d'envie en 2011?

Oui Non Je ne m'en souviens pas

Si oui, merci de cocher la case qui décrit le mieux ce que vous ressentiez :

« Je manquais d'envie sexuelle »

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

AUTRES SIGNES PRÉSENTS EN 2011

« J'avais des douleurs dans la poitrine »

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

Je ne m'en
souviens pas

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

Je ne m'en
souviens pas

« J'avais des pertes de mémoire »

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

Je ne m'en
souviens pas

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

Pas du tout
d'accord

Plutôt pas
d'accord

Ni d'accord
ni pas d'accord

Plutôt
d'accord

Tout à fait
d'accord

Je ne m'en
souviens pas

Avez-vous des commentaires à ajouter ?

DIAPRHEG: Comparaison de la fréquence des signes précoces retrouvés dans l'hémochromatose génétique par rapport à la population générale

Madame, Monsieur,

Je suis étudiante à l'université Paris Diderot et j'y réalise ma thèse de médecine.

Nous avons effectué un premier travail de recherche sur une maladie génétique de surcharge en fer appelée hémochromatose. Dans cette étude, nous avons cherché à connaître quels symptômes les malades présentaient cinq ans auparavant.

Pour valider nos résultats, il est indispensable que nous comparions ces patients à un groupe de personnes *a priori* sans problème de santé. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi les donateurs de sang.

Si vous acceptez de participer à cette étude, les questions qui vous seront posées seront les mêmes que celles qui ont été posées aux malades. Certaines d'entre elles pourront vous paraître inattendues, car elles sont en rapport avec les symptômes de l'hémochromatose. Par ailleurs, aucun prélèvement sanguin supplémentaire n'est nécessaire à l'étude.

Attention : toutes ces questions portent non pas sur la période actuelle, mais concernent votre état de santé au cours de l'année 2011.

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

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

A l'issue de la recherche vous pourrez être informé(e) des résultats globaux sur simple demande auprès du : Pr Jean Pierre Aubert, Université Paris Diderot, EA REMES, Département de médecine générale, 16 rue Henri Huchard - BP 416 75870 PARIS Cedex 18. Nous vous serions reconnaissants de votre participation à ce projet, qui permettrait de proposer des recommandations pour dépister à temps les malades, et de mieux sensibiliser les médecins généralistes.

Interne de médecine générale, Université Paris VII Denis Diderot

Clémence Kron

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

Pr Jean-Pierre Aubert, Dr Laurence Baumann-Coblentz, Dr Hervé Picard

Groupe de pilotage :

Dr Françoise Courtois (Fédération européenne des associations de patients atteints d'hémochromatose), Dr Françoise Lecompte (médecin généraliste)

Lieux d'investigation :

Collectes mobiles de don du sang organisées par l'Etablissement Français du Sang

EVENEMENTS MARQUANTS EN 2011

- Accident de Fukushima : ébranlement de la centrale nucléaire au Japon
- Mort d'Oussama Ben Laden, chef d'Al-Qaïda
- Affaire du Sofitel : Dominique Strauss-Kahn arrêté à New York pour agression sexuelle
- Mariage de William et Kate Middleton (Grande Bretagne), d'Albert et Charlène Wittstock (Monaco)
- Attentat à la bombe suivi d'une fusillade contre un rassemblement de jeunes sur l'île d'Utoeya, près d'Oslo (Norvège). Bilan : 77 morts
- François Hollande vainqueur des primaires socialistes
- Affaire du médicament Mediator®
- Mort de Steve Jobs et Amy Winehouse
- Film « Polisse » de Maïwenn
- Film « Intouchables » avec Omar Sy et François Cluzet

**DÉPARTEMENT
MÉDECINE GÉNÉRALE
PARIS 7  DIDEROT**

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

Clémence Kron, interne en médecine générale, m'a proposé de participer dans le cadre de sa thèse à l'étude intitulée :

DIAPRHEG : Comparaison de la fréquence des signes précoces retrouvés dans l'hémochromatose génétique par rapport à la population générale

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

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

Personne donnant le consentement :

Nom/Prénom :
Date :
Signature :

**CPP Ile de France XI
Comité de Protection des Personnes**

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

ZAMBON Jennifer
15 rue Edouard Vaillant
92300 Levallois-Perret

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

Ayant examiné les documents soumis:

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

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

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

Michèle CATZ, Présidente



Michèle CATZ, présidente – Sabine de la PORTE, Vice-présidente – Jean-François LAIGNEAU, Secrétaire
Annie DURAND – Thierry de ROCHEGONDE
Katia BERNARD, Secrétaire administrative
Pavillon Jacques Courtois – 2^{ème} étage, 20, rue Armagis 78105 Saint Germain en Laye Cedex
Tél : 01.39.27.42.58 - Fax : 01.39.27.49.01
E.mail : cppidf11@chi-poissy-st-germain.fr

Intitulé de la recherche

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

Année de mise en œuvre de la présente recherche : 2014

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

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

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

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

Jennifer Zambon
Interne en médecine générale
Université Paris 7 Denis Diderot

II - Catégories de personnes :

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

L'étudiant en thèse : Jennifer Zambon

. qui auront accès aux données :

L'étudiant en thèse : Jennifer Zambon

Ensemble du groupe de pilotage :

Les co-directeurs de thèse : Pr Jean Pierre Aubert et Dr Baumann-Coblentz Laurence
Les autres médecins membres de l'équipe de pilotage de la thèse : Dr Courtois Françoise,
Dr Condet Manuela, Dr Lecompte Françoise, Dr Picard Hervé
Les représentants des 4 centres investigateurs de la thèse : Dr Jacquart de Kerguenec
Caroline, Dr Larbaa Dalila, Dr Massonnet-Castel Simone, Dr Raoult Laurence

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

Non

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

1. Etat de la question et objectif de la recherche

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

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

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

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 30 ans chez l'homme et après 40 ans chez la femme.

En l'absence de traitement, l'évolution peut être sévère avec une arthropathie invalidante, un diabète insulino-dépendant, une cardiopathie, une cirrhose, voire un hépatocarcinome.

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

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

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

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

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

D'après un article récent de 2011, des milliers de patients ne sont pas diagnostiqués en France (5). En 2007, la Revue du praticien estimait la prévalence de l'hémochromatose génétique à plus de 200 000 patients en France, or, seule une minorité est dépistée (6).

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

Dans une étude française de 2013 réalisée sur 374 patients hémochromatosiques homozygotes C282Y portant sur les signes d'appel ayant conduit au diagnostic et non pas sur les symptômes présentés par le patient, les signes ayant conduit au diagnostic étaient

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

Brissot et al ont montré dans une étude sur 210 patients que 87% des patients avaient des symptômes qu'ils associaient à la maladie « après coup ». 60% mentionnaient la fatigue, 50% mentionnaient les arthralgies et 30% constataient une baisse de la libido (7).

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

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

Objectif primaire :

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

Objectifs secondaires :

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

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

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

2. Population concernée

Les centres investigateurs participants sont :

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

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

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Etude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.

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

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

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

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

Les données recueillies auprès des patients seront :

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

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

5. Mode de circulation des données

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

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

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

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

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

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

7. Méthode d'analyse des données

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

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

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

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

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

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

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

9. Bibliographie

- (1) Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau EA, Buffet C, Brissot P. [Hereditary hemochromatosis: Presenting manifestations and diagnostic delay.]. Rev. Med. Interne Fondée Par Soc. Natl. Française Med. Interne. 2013 Apr 6
- (2) Roussillon L. L'hémochromatose, un problème de santé publique. Soins. 2007 ;7(81953) :34-5
- (3) Bismuth M, Peynaud-Debayle E. Clinical practice guidelines Management of patients with HFE-related hemochromatosis (Type 1). HAS-Guid Dep. 2005 ;(July)
- (4) McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A Survey of 2,8851 patients with hemochromatosis : Symptoms and response to treatment. Am J Med 1999 Jun ;106(6) :619-24
- (5) Lefrère.F.R. Diagnostic et traitements de l'hémochromatose congénitale : manquements, dérivés et excès. Rev Prat 2011 ;61 :1-8.
- (6) Lefrère F. Hémochromatose. Rev Prat (Paris). 2007 ;57(20) :2291-6
- (7) Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis : patient experiences of the disease and treatment. Transfusion (Paris). 2011 Jun ;51(6) :1331-8
- (8) Condet Manuela. Etude DIAPHREG 1 : Identification des signes précoces de l'hémochromatose génétique par la méthode qualitative. (Thèse). Paris mai 2014.

V – Résumé du protocole

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

1. Etat de la question et objectif de la recherche

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

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

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

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

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

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

2. Population concernée

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

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

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Etude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.

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

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

4. Origine et nature des données nominatives recueillies

Justification du recours à celles-ci

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

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

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

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

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

5. Mode de circulation des données

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

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

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

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

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

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

7. Méthode d'analyse des données

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

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

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

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

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

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

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

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

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

VII - PIECES JOINTES

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

Nom du signataire :

_____ Jennifer Zambon

Fonction l'habilitant à signer :

Interne en médecine générale

Date :

.....

Signature :

PROCOLE

DIAPRHEG III: Comparaison de la fréquence des signes précoces retrouvés dans l'hémochromatose génétique par rapport à la population générale

1. Etat de la question et objectif de la recherche

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

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

La fatigue chronique et les arthralgies précèdent volontiers les signes d'atteinte hépatique, pancréatique et cardiaque mais ces signes d'appel communs et peu spécifiques sont mal caractérisés. La première étude DIAPRHEG I a permis d'explorer les signes précoces de cette pathologie et de mettre en évidence des caractéristiques sémiologiques précises de l'asthénie. La seconde étude DIAPRHEG II a décrit la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par les patients hémochromatosiques et a mis en évidence six grandes dimensions sémiologiques permettant d'identifier les associations symptomatiques les plus fréquentes.

L'objectif primaire est de mesurer en population générale, la prévalence rétrospective, cinq ans auparavant, des signes cliniques compatibles avec l'hémochromatose débutante.

Les objectifs secondaires sont d'identifier des associations symptomatiques et de comparer ces résultats avec ceux des patients atteints d'hémochromatose.

2. Population concernée

Les centres investigateurs participants à l'étude sont des centres de collectes du sang au sein des Etablissement Français du Sang en Ile de France.

Les critères d'inclusion sont : donneurs de sang, adultes, âgés de 40 à 65 ans, acceptant l'étude et francophones.

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Etude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.

Questionnaire élaboré à l'aide des différents thèmes significatifs relevés lors de l'étude DIAPRHEG I et repris dans DIAPRHEG II. Pour chaque symptôme une échelle d'évaluation de jugement sera utilisée (échelle de Likert) où le donneur exprimera son accord ou son désaccord face à une ou des affirmations concernant ce symptôme. Les questionnaires retenus pour l'étude seront ceux des donneurs ayant répondu se souvenir de leur état de santé cinq ans avant l'enquête.

Les questionnaires auto-administrés, seront remis aux donneurs par l'étudiante en thèse après accord du donneur.

4. Origine et nature des données nominatives recueillies

Justification du recours à celles-ci

L'étude est strictement anonyme.

Les questionnaires sont munis de trois chiffres correspondants au numéro d'ordre des patients.

Le patient ne pourra pas être identifié en cas de donnée manquante.

5. Mode de circulation des données

A l'occasion d'une collecte mobile à terre programmée par l'Etablissement Français du Sang, l'étudiante en thèse propose l'étude au donneur en lui remettant la lettre d'information.

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

Le donneur le remplit pendant les 15/20 min que dure normalement le don ou la collation.

Les questionnaires sont rassemblés lors de chaque collecte par l'étudiante en thèse.

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

Le recueil des données s'étendra de Juillet à Novembre 2016.

L'exploitation des données s'effectuera de Novembre 2016 à Mars 2017. La publication des premiers résultats aura lieu en Juin 2017.

7. Méthode d'analyse des données

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

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

Notre hypothèse initiale est que la prévalence observée du symptôme « repos non compensateur » dans le groupe témoin est 30%.

On calcule un intervalle de confiance à 95% avec une précision de 5%.

Cela fait un nombre de sujets nécessaires de 370 pour l'analyse statistique. En supposant qu'il y aura 10% des sujets inclus qui seront secondairement exclus ou avec des questionnaires inexploitable, il faut donc inclure au départ 412 patients dans l'étude.

Annexe 10 : Avis favorable CCTIRS



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

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

Direction générale
de la recherche et de l'innovation

Paris, le 23 décembre 2014

Service de la performance, du financement et de la contractualisation
avec les organismes de recherche
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

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

Référence chrono : DGR1 CCTIRS MG/CP*2014.982
Affaire suivie par : Claudine Poudroux

Recommandé avec AR - Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : CCTIRS N° 14.828

Vos réf. : -

Responsable administrative CCTIRS : Francine Gaufreteau
Mél. : francine.gaufreteau@recherche.gouv.fr

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « DIAPRHEG II : Identification et fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique. ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « **barrés** » et les **éléments nouveaux sont surlignés**.

Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

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

Didier HOFFSCHIR
Chef du département de la culture scientifique
et des relations avec la société

Monsieur Jean-Pierre AUBERT
Université Paris Diderot - Paris 7
EA REMES
Département de médecine générale
16 rue Henri Huchard - BP 416
75870 PARS

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



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

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

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

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

Dossier n° 14.828

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

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

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

Dossier reçu le : 2.09.14

Dossier examiné le : 18 décembre 2014

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

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

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

Fait à Paris, le 23 décembre 2014

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

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



Le Vice-Président délégué

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

Paris, le - 7 AOUT 2015

N/Réf. : MMS/CWR/AR151485

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

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

Monsieur,

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

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

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

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

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

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

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

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

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

Je prends acte de ce que :

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

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

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

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

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

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



Marie-France MAZARS

Annexe 12 : Nomenclature socioprofessionnelle 2003, INSEE

Niveau agrégé (8 postes dont 6 pour les actifs)	Niveau de publication courante (24 postes dont 19 pour les actifs)	Niveau détaillé (42 postes dont 32 pour les actifs)
1 Agriculteurs exploitants	10 Agriculteurs exploitants	11 Agriculteurs sur petite exploitation 12 Agriculteurs sur moyenne exploitation 13 Agriculteurs sur grande exploitation
2 Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	21 Artisans	21 Artisans
	22 Commerçants et assimilés	22 Commerçants et assimilés
	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus
3 Cadres et professions intellectuelles supérieures	31 Professions libérales et assimilés	31 Professions libérales
	32 Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et Artistiques	33 Cadres de la fonction publique 34 Professeurs, professions scientifiques 35 Professions de l'information, des arts et des spectacles
	36 Cadres d'entreprise	37 Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise 38 Ingénieurs et cadres techniques d'entre- prise
4 Professions Intermédiaires	41 Professions intermédiaires de l'enseigne- ment, de la santé, de la fonction publique et assimilés	42 Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés 43 Professions intermédiaires de la santé et du travail social 44 Clergé, religieux 45 Professions intermédiaires administratives de la fonction publique
	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises
	47 Techniciens	47 Techniciens
	48 Contremaîtres, agents de maîtrise	48 Contremaîtres, agents de maîtrise
5 Employés	51 Employés de la fonction publique	52 Employés civils et agents de service de la fonction publique 53 Policiers et militaires
	54 Employés administratifs d'entreprise	54 Employés administratifs d'entreprise
	55 Employés de commerce	55 Employés de commerce
	56 Personnels des services directs aux particuliers	56 Personnels des services directs aux Particuliers
6 Ouvriers	61 Ouvriers qualifiés	62 Ouvriers qualifiés de type industriel 63 Ouvriers qualifiés de type artisanal 64 Chauffeurs 65 Ouvriers qualifiés de la manutention, du Magasinage et du transport
	66 Ouvriers non qualifiés	67 Ouvriers non qualifiés de type industriel 68 Ouvriers non qualifiés de type artisanal
	69 Ouvriers agricoles	69 Ouvriers agricoles
7 Retraités	71 Anciens agriculteurs exploitants	71 Anciens agriculteurs exploitants
	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
	73 Anciens cadres et professions intermé- diaires	74 Anciens cadres 75 Anciennes professions intermédiaires
	76 Anciens employés et ouvriers	77 Anciens employés 78 Anciens ouvriers
8 Autres personnes sans activité professionnelle	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé
	82 Inactifs divers (autres que retraités)	83 Militaires du contingent 84 Elèves, étudiants 85 Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraités) 86 Personnes diverses sans activité profes- sionnelle de 60 ans et plus (sauf retraités)

Annexe 13 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble de la population d'analyse sémiologique de l'asthénie

Question générale							
« Est ce que votre entourage vous a déjà fait remarquer que vous étiez fatigué ? »				Oui 72 (15,3%)		Non 400 (84,7%)	
Analyse sémiologique détaillée							
Nom abrégé	Intitulé de la question	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord	Total réponses
Fatigue pas catastrophique	« J'étais fatigué(e) mais c'était pas catastrophique »	34,9%	16,3%	8,7%	26,5%	13,6%	100%
Fatigue à la dérive	« J'étais continuellement fatigué(e), c'était comme si je coulais et je me laissais partir à la dérive et je n'arrivais pas à lutter »	81,4%	12,1%	2,7%	2,7%	1,1%	100%
Fatigué(e), mais fatigué(e)	« J'étais fatigué(e), fatigué(e), mais plus que fatigué(e)»	76,3%	12,9%	6,6%	3,4%	0,8%	100%
Coups de barre	« J'avais des coups de barre terrible, c'était alors une lutte de tous les instants »	76,7%	13,1%	5,6%	3,8%	0,8%	100%
Réveil aussi crevé(e)	« Je me réveillais le matin aussi crevé(e) qu'avant de m'endormir, j'avais l'impression d'avoir peu dormi»	58,8%	18,2%	7,4%	11,6%	4%	100%
Endormissement journée	« En journée, je pouvais m'endormir en 5 minutes »	62,8%	14,5%	5,7%	12,3%	4,7%	100%
Lourd(e), pas la force	« J'étais lourd(e), je n'avais pas envie de bouger, ni de rien faire, j'avais plus la force de travailler, plus la force de réfléchir »	77,6%	13,9%	3,6%	3,4%	1,5%	100%
Moments de répit	« Il y avait des moments de répit, c'était comme une renaissance »	66%	13,5%	12,9%	6,5%	1,1%	100%

Eroulement soir	« <i>Le soir je m'éroulais</i> »	49,3%	20,3%	12,1%	15,3%	3%	100%
Après-midi KO	« <i>L'après-midi j'étais KO</i> »	60,9%	19,9%	9,9%	8,2%	1,1%	100%
Travail difficile	« <i>Je n'arrivais plus à travailler, je faisais d'énormes erreurs</i> »	79,9%	12,9%	5,1%	1,9%	0,2%	100%
Arrêt loisirs	« <i>C'était quand même hyper handicapant, j'avais dû arrêter mes loisirs</i> »	83,7%	8,7%	5,1%	1,9%	0,6%	100%
Peur de conduire	« <i>Je ne conduisais pas car j'avais une peur bleue de m'endormir et d'écraser quelqu'un</i> »	89,1%	7,3%	2,8%	0,2%	0,6%	100%
Ne pas oser dire	« <i>Je n'allais certainement pas dire que j'étais trop fatigué(e), je n'osais pas leur dire que je ne pouvais pas conduire</i> »	86,8%	5,8%	4,9%	1,6%	0,9%	100%

Annexe 14 : Résultats en pourcentage sur l'ensemble de la population d'analyse sémiologique des troubles digestifs

Nom abrégé	Intitulé de l'item	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Je ne me souviens pas</i>	Total réponses
Douleurs abdominales	« <i>J'avais souvent mal au ventre</i> »	69,1%	16,6%	4,9%	4,9%	2,3%	2,1%	100%
Constipation	« <i>J'étais constipé(e)</i> »	64,9%	14,3%	6,4%	7,4%	4,9%	2,1%	100%
Diarrhée	« <i>J'avais de la diarrhée</i> »	74,1%	13%	5,8%	3,6%	1,1%	2,4%	100%

Annexe 15 : Résultats en pourcentage sur la population d'analyse sémiologique des signes cutanés

Nom abrégé	Intitulé de l'item	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	Total réponses
Toujours bronzé	« <i>J'étais quasiment tout le temps bronzé(e), je bronçais très facilement</i> »	57,3%	13,8%	11,1%	13,3%	4,4%	100%
Coups de soleil	« <i>J'avais toujours des coups de soleil</i> »	60,5%	21,4%	7,3%	9,5%	1,4%	100%
Perte cheveux	« <i>Je perdais beaucoup de cheveux, je les perdais à poignée</i> »	68%	13,2%	7,8%	9,6%	1,4%	100%
Ongles fragiles	« <i>Mes ongles se dédoublaient, se cassaient, se fendaient</i> »	62,7%	10%	9,1%	12,7%	5,5%	100%
Peau sèche	« <i>Ma peau était sèche, j'avais besoin de beaucoup de crème</i> »	46,2%	16,1%	15,4%	17,2%	5,1%	100%

Annexe 16 : Résultats en pourcentage sur la population d'analyse sémiologique du trouble de la libido

Trouble de la libido							
<i>Manquez vous d'envie en 2011 ?</i>				Oui 49 (10,4%) Non 361 (76,5%) Je ne me souviens pas 62 (13,1%)			
Nom abrégé	Intitulé de la question	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	Total réponses
Baisse libido	« <i>Je manquais d'envie sexuelle</i> »	48,6%	12,6%	12,6%	18%	8,2%	100%

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

Nom abrégé	Intitulé de l'item	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Ni d'accord ni pas d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Je ne me souviens pas</i>	Total réponses
Douleurs thoraciques	« <i>J'avais des douleurs dans la poitrine</i> »	82,7%	7,7%	4,3%	3,8%	0%	1,5%	100%
Difficulté concentration	« <i>Pour me concentrer, j'étais obligé(e) de faire des efforts</i> »	65,2%	13,9%	8,3%	8,3%	3%	1,3%	100%
Pertes de mémoire	« <i>J'avais des pertes de mémoire</i> »	61,6%	14,7%	11,3%	7,9%	3,2%	1,3%	100%
Baisse de moral	« <i>J'étais désespéré(e), je n'avais plus envie d'exister tellement ma vie était difficile, je n'avais plus le moral</i> »	81,9%	7,5%	4,5%	3,2%	2,3%	0,6%	100%

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

Signes liés à la fatigue	Non	Oui	Total	Fréquence
Fatigue pas catastrophique	283	189	472	40%
Ecroulement le soir	386	86	472	18,2%
Endormissement journée	391	80	471	17%
Réveil aussi crevé(e)	399	74	473	15,6%
Entourage remarque fatigue	400	72	472	15,3%
Après-midi KO	429	44	473	9,3%
Moments de répit	430	35	465	7,5%
Lourd(e)pas la force	450	23	473	4,9%
Coups de barre	450	22	472	4,7%
Fatigué(e), mais fatigué(e)	452	20	472	4,2%
Fatigue à la dérive	454	18	472	3,8%
Ne pas oser dire	456	12	468	2,6%
Arrêt loisirs	461	12	473	2,5%
Travail difficile	463	10	473	2,1%
Peur de conduire	465	4	469	0,9%

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

Signes digestifs	Non	Oui	Total	Fréquence
Douleurs abdominales	426	34	460	7,4%
Constipation	402	58	460	12,6%
Diarrhée	435	22	457	4,8%
Signes cutanés				
Signes cutanés	Non	Oui	Total	Fréquence
Toujours bronzé(e)	185	40	225	17,8%
Coups de soleil	196	24	220	10,9%
Perte cheveux	195	24	219	11%
Ongles fragiles	180	40	220	18,2%
Peau sèche	212	61	273	22,3%
Signes articulaires				
Signes articulaires	Non	Oui	Total	Fréquence
Douleurs articulaires	269	170	439	38,7%
Articulations gonflées	412	38	450	8,4%
Signes autres				
Signes autres	Non	Oui	Total	Fréquence
Baisse libido	135	48	183	26,2%
Douleurs thoraciques	444	18	462	3,9%
Difficultés de concentration	409	53	462	11,5%
Pertes de mémoire	411	52	463	11,2%
Baisse du moral	440	26	466	5,6%

Annexe 20 : Proportion de oui/non sur les items de l'asthénie après reconstruction des variables dans DIAPRHEG II et DIAPRHEG III

Signes liés à la fatigue	DIAPRHEG II				DIAPRHEG III			
	Non	Oui	Total	Fréquence	Non	Oui	Total	Fréquence
Fatigue pas catastrophique	147	137	284	48%	283	189	472	40%
Réveil aussi crevé(e)	167	115	282	41%	399	74	473	15,6%
Entourage remarque fatigue	188	111	299	37%	400	72	472	15,3%
Ecroulement le soir	182	101	283	36%	386	86	472	18,2%
Fatigué(e), mais fatigué(e)	198	83	281	30%	452	20	472	4,2%
Endormissement journée	201	81	282	29%	391	80	471	17%
Après-midi KO	202	80	282	28%	429	44	473	9,3%
Coups de barre	207	77	284	27%	450	22	472	4,7%
Lourd(e)pas la force	212	71	283	25%	450	23	473	4,9%
Fatigue à la dérive	220	61	281	22%	454	18	472	3,8%
Moments de répit	225	56	281	20%	430	35	465	7,5%
Arrêt loisirs	247	35	282	12%	461	12	473	2,5%
Travail difficile	257	25	282	9%	463	10	473	2,1%
Ne pas oser dire	247	13	260	5%	456	12	468	2,6%
Peur de conduire	256	9	265	3%	465	4	469	0,9%

Annexe 21 : Proportion de oui/non sur les autres items après reconstruction des variables dans DIAPRHEG II et DIAPRHEG III

Signes digestifs	DIAPRHEG II				DIAPRHEG III			
	Non	Oui	Total	Fréquence	Non	Oui	Total	Fréquence
Douleurs abdominales	258	46	304	15%	426	34	460	7,4%
Constipation	267	39	306	13%	402	58	460	12,6%
Diarrhée	269	36	305	12%	435	22	457	4,8%

Signes cutanés	DIAPRHEG II				DIAPRHEG III			
	Non	Oui	Total	Fréquence	Non	Oui	Total	Fréquence
Toujours bronzé(e)	214	90	304	30%	185	40	225	17,8%
Coups de soleil	242	63	305	21%	196	24	220	10,9%
Perte cheveux	260	48	308	16%	195	24	219	11%
Ongles fragiles	238	71	309	23%	180	40	220	18,2%
Peau sèche	204	105	309	34%	212	61	273	22,3%

Signes articulaires	DIAPRHEG II				DIAPRHEG III			
	Non	Oui	Total	Fréquence	Non	Oui	Total	Fréquence
Douleurs articulaires	143	166	309	54%	269	170	439	38,7%
Articulations gonflées	196	61	257	24%	412	38	450	8,4%

Signes autres	DIAPRHEG II				DIAPRHEG III			
	Non	Oui	Total	Fréquence	Non	Oui	Total	Fréquence
Baisse libido	235	68	303	22%	135	48	183	26,2%
Douleurs thoraciques	290	19	309	6%	444	18	462	3,9%
Difficultés de concentration	234	74	308	24%	409	53	462	11,5%
Pertes de mémoire	251	58	309	19%	411	52	463	11,2%
Baisse du moral	279	30	309	10%	440	26	466	5,6%

Fiche de thèse :

Etudiant: Kron Clémence
Tuteur: Majerholc Catherine
Directeur de thèse: Baumann-Coblentz

date de soumission du projet	07/03/2016
Remarques de la commission	suite logique des deux premières études. Bon courage
Décision de la commission	agréé
Thème	DIAPRHEG III: Comparaison de la fréquence des signes précoces retrouvés dans l'hémochromatose génétique par rapport à la population générale.
Justification	<p>L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France (0,3%), son diagnostic est souvent retardé du fait de la grande variabilité de l'expression clinique de la maladie. Le médecin généraliste joue un rôle primordial dans le diagnostic précoce de cette maladie, potentiellement grave, curable.</p> <p>Une première étude qualitative DIAPRHEG 1 a été réalisée parmi un échantillon raisonné de 26 patients atteints d'hémochromatose homozygotes C282Y, elle a mis en évidence trois groupes de signes d'appels liés: l'asthénie et les arthralgies, les troubles de la mémoire, le syndrome dépressif et les douleurs thoraciques, et les troubles de la libido et les troubles des phanères.</p> <p>Une seconde étude cette fois ci quantitative des symptômes initiaux rapportés par les patients hémochromatosiques (350 patients-vérifiés le nombre exact) menée dans des centres de saignée, DIAPRHEG 2, a montré six dimensions sémiologiques: l'asthénie, les douleurs articulaires et articulations gonflées, la fragilité des phanères, signes indirects de l'asthénie (impact cognitif, sexuel et fonctionnel), mélanodermie et douleurs thoraciques, et les troubles digestifs. Il a été observé que les patients présentaient dans 69% des cas au moins deux dimensions et dans 50% au moins trois dimensions confirmant la rareté de symptômes isolés. DIAPRHEG 3 propose de construire un groupe contrôle de patients non hémochromatosiques, parmi lesquels les six dimensions sémiologiques seront étudiées, cinq ans avant l'enquête.</p>
Hypothèse et question	Décrire dans la population générale la fréquence des différents signes cliniques initiaux rapportés par les patients hémochromatosiques qui ont été interrogés en moyenne 5 ans après le début des signes. Comparer les résultats obtenus avec ceux des patients atteints d'hémochromatose.
Méthode	<p>Il s'agira d'une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique.</p> <p>La population étudiée sera composée de donneurs de sang dans des centres de transfusion, avec comme critère d'inclusion d'avoir plus de 40 ans et de n'être pas hémochromatosique connu. Les critères socio-démographiques seront comparables à ceux des patients hémochromatosiques interrogés dans DIAPRHEG 2.</p> <p>Nous allons réutiliser le questionnaire élaboré dans DIAPRHEG 2, utilisant des affirmations issues de citations de patients parues les plus pertinentes, où face à chacune des affirmations le patient exprimait son degré d'accord ou de désaccord au moyen d'une échelle de Likert. Les questionnaires retenus pour l'étude seront ceux des patients ayant répondu se souvenir de leur état de fatigue cinq ans avant l'enquête.</p>
Retombées de la thèse	L'ensemble de ces travaux (DIAPRHEG) pourrait permettre l'élaboration d'un outil diagnostique précoce de l'hémochromatose génétique utilisable par l'ensemble des médecins généralistes.
Rôle de l'interne:	Je contribue à la mise en place du projet, au recueil et à l'exploitation des données.
Bibliographie	<p>DIAPRHEG I: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4728_CONDET_these_.pdf</p> <p>DIAPRHEG II: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5040_These_DIAPRHEG_II.pdf</p> <p>https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/hemochromatose-FRfrPub92.pdf</p> <p>Improved detection of hereditary haemochromatosis. Ogilvie C, Gaffney D, Murray H, Kerry A, Haig C, Spooner R, Fitzsimons EJ J Clin Pathol. 2015 Mar;68(3):218-21. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202720. Epub 2014 Dec 24</p>
Recrutement des investigateurs	<p><input type="radio"/> Je souhaite solliciter pour ce projet des investigateurs maîtres de stage sur toute l'Ile de France et dépose pour cela une demande auprès de la COMMISSION IDF D'HARMONISATION DES THESESES</p> <p><input type="radio"/> Je souhaite pour ce projet la collaboration des investigateurs maîtres de stage de Paris DIDEROT</p> <p><input checked="" type="radio"/> Je me charge de recruter les investigateurs pour mon projet (par exemple ils seront tirés au sort, ou bien je les trouverai seul(e), ou bien j'utiliserai un réseau de soins...)</p> <p><input type="radio"/> Ce projet ne nécessite pas d'investigateurs médecins généralistes</p>

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président de thèse

Université

Le Professeur *AUBERT*

Le Doyen de la Faculté de Médecine

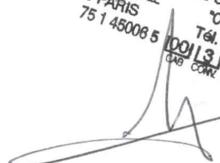
Université Paris Diderot - Paris 7

Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Date *20.02.17*



DOCTEUR JEAN PIERRE AUBERT
01 - MEDECINE GENERALE
32, RUE HERMEL
75018 PARIS
75 1 45008 5
"CONV. HONO. LIBRES"
Tél. 01 48 06 92 82
00131131111
018 CORR. 250 26



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Philippe RUSZNIEWSKI

RESUME

Etude DIAPHREG III : Comparaison de la fréquence des signes précoces de l'hémochromatose génétique par rapport à la population générale

Introduction :

L'hémochromatose héréditaire est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence de 1 sur 300. Le diagnostic est fait tardivement du fait de signes d'appel peu spécifiques et très variés. L'étude DIAPRHEG II réalisée chez des patients hémochromatosiques a permis de préciser le(s) symptôme(s) devant alerter le médecin généraliste. Notre étude DIAPRHEG III avait pour but de mesurer dans la population générale la prévalence des signes cliniques initiaux de l'hémochromatose génétique et de confronter les réponses des malades aux réponses de sujets sains.

Matériels et méthodes :

Une étude quantitative observationnelle descriptive multicentrique a été réalisée entre juillet et novembre 2016. Des donneurs de sang âgés de 40 à 65 ans, issus de centres de collecte mobiles d'Ile-de-France ont été inclus. Un auto-questionnaire semblable à celui de DIAPRHEG II leur a été remis, permettant de comparer les deux groupes.

Résultats :

Sur les 473 donneurs de sang inclus, 373 donneurs étaient symptomatiques pour au moins un des items proposés et 100 étaient asymptomatiques. L'asthénie, les signes articulaires, les signes digestifs en dehors de la constipation, les signes cutanés en dehors des phanères, les signes cognitifs et fonctionnels étaient significativement plus fréquents chez les hémochromatosiques. L'analyse de la sémiologie fine montrait une forte corrélation entre l'intensité de l'asthénie et la maladie ($p < 2.2 \cdot 10^{-16}$). La présence de signes articulaires (douleurs ou articulations gonflées) était également corrélée à la maladie ($p = 4,77 \cdot 10^{-10}$) ; ainsi que les signes de photosensibilité (coups de soleil, mélanodermie) ($p = 0,0002$). Deux propositions d'arbres décisionnels ont été élaborées permettant de guider le diagnostic.

Conclusion :

Une fatigue intense est un signe discriminant et doit faire réaliser au médecin généraliste un dosage de la ferritinémie et du CST. En cas d'absence de fatigue intense, le médecin doit rechercher la présence de signes articulaires et/ou de photosensibilité. Les arbres décisionnels devront être évalués par une étude prospective.

Mots clés : hémochromatose, diagnostic précoce, méthode quantitative, cas-témoins, arbre décisionnel

ABSTRACT

DIAPHREG III study: Comparison of the frequency of early signs of genetic hemochromatosis compared to the general population

Introduction:

Hereditary hemochromatosis is the most common genetic disease in France with an estimated prevalence of 1 in 300. The diagnosis is delayed because the early signs are various and not specific. The study DIAPRHEG II done with haemochromatosis patients specify the symptom(s) that should alert the general practitioner. Our study DIAPRHEG III explored the frequency of the various initial clinical signs of genetic hemochromatosis in the general population and confront the patients responses to the unaffected controls responses.

Materials and methods :

A multicentric descriptive observational quantitative study was carried out between July and November 2016. Blood donors aged 40 to 65 were included from mobile blood donation units in Ile-de-France. An auto-questionnaire similar to the one used in DIAPRHEG II was delivered to the donors, to compare the two groups.

Results:

On 473 included donors, 373 donors were symptomatic for at least one of the proposed items and 100 were asymptomatic. Asthenia, joint signs, digestive signs apart from constipation, skin signs, the cognitive and functional signs were significantly more frequent in hemochromatotic patients. The semiological analysis showed a strong correlation between the intensity of asthenia and the disease ($p < 2.2 \cdot 10^{-16}$). The presence of joint signs (pain or swollen joints) was also correlated with the disease ($p = 4.77 \cdot 10^{-10}$); as well as signs of photosensitivity (sunburn, melanoderma) ($p = 0.0002$). Two decision trees proposals were developed to lead the diagnosis.

Conclusion:

An intense fatigue is a discriminating sign and the general practitioner must prescribe a dosage of ferritinemia and STC. In case of absence of intense fatigue, the physician must seek the presence of joint signs and/or photosensitivity signs. Decision trees should be evaluated by a prospective study.

Key words : hemochromatosis, early diagnosis, quantitative method, case-control, decision tree