



**ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE DE  
L'INTÉRÊT DU DÉPISTAGE DE  
L'HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE  
EN FRANCE**

**JUIN 1999**

**Service évaluation technologique  
Service évaluation économique**

Dans la même collection :

**Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique** - Octobre 1995

**Les implants mammaires remplis de gel de silicone** - Mai 1996

**Les greffes de cornée** - Septembre 1996

**Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image** - Janvier 1997

**La chirurgie ambulatoire** - Mai 1997

**Les défibrillateurs cardiaques implantables** - Juillet 1997

**Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate** - Mai 1998

**Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique des prothèses endoaortiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique des stimulateurs cardiaques** - Juin 1999

*Dans la collection santé publique :*

**Évaluation d'un programme national de dépistage systématique du cancer du sein** - Mars 1997

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

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

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

Ce document a été réalisé en juin 1999. Il peut être acheté (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 1999 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. : 2-910653-58-7

Prix net :

---

## AVANT-PROPOS

---

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

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

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

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

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général

---

## REMERCIEMENTS

---

Ce travail a été réalisé par M<sup>me</sup> le D<sup>f</sup> Roselyne Delaveyne, sous la direction de M. le D<sup>f</sup> Hervé Maisonneuve, directeur de l'évaluation, et par M<sup>lle</sup> Sylvie Grenèche, sous la direction de M<sup>me</sup> Suzanne Charvet-Protat, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Hélène Cordier, responsable du service de documentation avec l'aide de M<sup>me</sup> Nathalie Haslin.

Le secrétariat a été assuré par Mademoiselles Laurence Touati et Marie-Luce Boisseau.

Nous remercions tous les membres de l'ANAES qui ont collaboré à ce travail et relu ce document, en particulier, M<sup>me</sup> le D<sup>f</sup> Marie-José Moquet, M<sup>me</sup> Karine Perez-Niddam, ainsi que M. le D<sup>f</sup> Philippe Loirat, président du Conseil scientifique de l'ANAES, M<sup>me</sup> Anne Gruson et M. Pierre-Jean Lancry qui ont été rapporteurs auprès du Conseil scientifique de l'ANAES.

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

Dr Mickaël BISMUTH, médecin hépatologue, MONTPELLIER ;

Pr Yves DEUGNIER, médecin hépatologue, RENNES ;

Pr Serge ERLINGER, médecin hépatologue, PARIS ;

Dr Josué FEINGOLD, médecin généticien, PARIS ;

Pr Frédéric GALACTEROS, médecin généticien, CRÉTEIL ;

Pr Didier LACOMBE, médecin généticien, BORDEAUX ;

Pr Denis PELLERIN, comité national d'éthique, PARIS ;

Pr Paul SCHAFFER, médecin épidémiologiste, STRASBOURG ;

Dr Michèle VERNET, médecin biochimiste, LYON ;

Pr Jean-Luc WAUTIER, médecin hématologue, PARIS ;

Dr Jacqueline YAOUANQ, médecin généticien, RENNES.

## SOMMAIRE

---

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....	7
SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS .....	10
PARTIE CLINIQUE : ARGUMENTAIRE .....	14
I. INTRODUCTION .....	14
II. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	15
II.1. Prévalence de l'hémochromatose génétique.....	15
II.2. Morbidité et mortalité liées à l'hémochromatose génétique .....	16
II.3. Âge de diagnostic de la maladie .....	17
II.4. Facteurs de risque/niveaux de risque de transmission.....	17
III. LATENCE CLINIQUE.....	19
III.1. Symptômes de l'hémochromatose génétique.....	19
III.2. Physiopathologie de la maladie .....	19
III.3. Caractéristiques cliniques et biologiques des malades.....	21
III.4. Les autres étiologies des surcharges en fer .....	21
IV. TRAITEMENT DE LA MALADIE .....	25
IV.1. Les ponctions veineuses itératives .....	25
IV.2. Les chélateurs du fer .....	26
IV.3. Les traitements associés .....	26
IV.4. Les traitements médicamenteux à éviter.....	26
V. GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE.....	26
V.1. Le ou les gènes de l'hémochromatose.....	26
V.2. Autres types d'hémochromatose génétique.....	27
V.3. Prévalence des mutations génétiques .....	27
V.4. Corrélation profil biologique/profil génétique.....	30
VI. TESTS DIAGNOSTIQUES.....	39
VI.1. Le coefficient de saturation de la transferrine.....	39
VI.2. La ferritine sérique.....	41
VI.3. La ponction biopsie hépatique et l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge .....	42
VI.4. La méthode des saignées quantitatives .....	43
VI.5. Les tests génétiques .....	43
VI.6. Variations des seuils des valeurs biologiques en fonction des études.....	44

<b>VII. STRATÉGIE DE DÉPISTAGE BÉNÉFICE/RISQUE .....</b>	<b>48</b>
<b>VII.1. Comparaison d'une stratégie de dépistage utilisant des tests génétiques à une stratégie plus classique .....</b>	<b>48</b>
<b>VII.2. Efficacité / bénéfice d'un dépistage de l'hémochromatose génétique .....</b>	<b>48</b>
<b>VII.3. À quel âge débiter le dépistage : avance du diagnostic .....</b>	<b>50</b>
<b>VII.4. Intérêt d'un dépistage systématique.....</b>	<b>50</b>
<b>VII.5. Règles éthiques et juridiques d'un dépistage systématique .....</b>	<b>51</b>
<b>VII.6. Stratégies de dépistage .....</b>	<b>53</b>
<b>VII.7. Les études en cours.....</b>	<b>57</b>
<b>PARTIE ÉCONOMIQUE : ARGUMENTAIRE.....</b>	<b>61</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>61</b>
<b>II. CADRE ÉCONOMIQUE REQUIS.....</b>	<b>61</b>
<b>III. ANALYSE DES RÉSULTATS .....</b>	<b>64</b>
<b>III.1. Analyse des études en fonction des critères posés.....</b>	<b>64</b>
<b>III.2. Résultats globaux et synthèse.....</b>	<b>70</b>
<b>ANNEXE 1. MÉTHODE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>73</b>
<b>ANNEXE 2. MESURE DE LA VALEUR DIAGNOSTIQUE D'UN TEST.....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXE 3. TESTS GÉNÉTIQUES - MÉTHODES.....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXE 4. DÉTAIL DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES.....</b>	<b>84</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>91</b>

## STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

La recherche documentaire a été réalisée sur la période 1995-1999, afin de mettre à jour le rapport déjà réalisé par l'ANDEM.

Les mots clés initiaux utilisés ont été :

*Hemochromatosis* OU *Hereditary hemochromatosis* OU *Iron overload*.

**Elle a porté pour la partie clinique sur :**

✦ La recherche des recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les analyses de décision médicale et les revues de littérature et méta-analyses

13 références ont été obtenues sur MEDLINE et 4 sur EMBASE.

✦ Le dépistage génétique de l'hémochromatose

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Genetic screening* OU *Genetic analysis* OU *Genetic counseling* OU *Genetics* OU *HLA antigens* OU *Heterozygote* OU *Homozygote* OU *Genes, structural* OU *Alleles* OU *Cloning, molecular* OU *Genotype* OU *Mutation* OU *Congenital disorder* ET *Mass screening* OU *Screening* OU *Screening test(s)* OU *Prevention and control* OU *Diagnosis*.

79 références ont été obtenues sur MEDLINE, 2 références sur HealthSTAR et 75 références sur EMBASE.

✦ Les autres techniques de dépistage ou de diagnostic

Les mots clés utilisés initiaux ont été croisés à :

*Mass screening* OU *Screening* OU *Screening tests* OU *Prevention and control* OU *Diagnosis* OU *Hematologic tests* OU *Serodiagnosis* OU *Diagnostic tests, routine* OU *Diagnostic test(s)* OU *Laboratory test* OU *Laboratory diagnosis* OU *Biopsy* OU *Biopsy, needle* OU *Liver biopsy* OU *Blood analysis*.

SAUF les publications trouvées précédemment.

63 références ont été obtenues sur MEDLINE et 171 sur EMBASE.

✦ Les études de sensibilité et de spécificité des tests de dépistage génétique de l'hémochromatose

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Genetic screening* OU *Genetic analysis* OU *Genetic* (en texte libre) OU *Congenital* (en texte libre).

ET à :

*Diagnostic value* OU *Sensitivity and specificity* OU *Reference standards* OU *Diagnostic errors* OU *False negative reactions* OU *False positive reactions* OU *Observer variation* OU *Reproducibility of results* OU *Reproducibility* OU *Reliability* OU *Diagnostic accuracy* OU *Predictive value of tests* OU *Diagnosis, differential*.

20 références ont été obtenues sur MEDLINE et 4 sur EMBASE. Pour la plupart d'entre elles, elles sont redondantes avec les résultats obtenus précédemment.

#### ✦ La comparaison des tests de dépistage de l'hémochromatose

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Genetic screening* OU *Genetic analysis* OU *Genetic* (en texte libre) OU *Congenital* (en texte libre).

ET à :

*Randomized controlled trial(s)* OU *Random Allocation* OU *Comparative study* OU *Randomization* OU *Comparison* OU *Compar\** (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre).

29 références ont été obtenues sur MEDLINE, 1 sur HealthSTAR et 3 sur EMBASE.

✦ Une recherche de la littérature française a été réalisée par interrogation de la banque de données PASCAL et BDSP (Banque de données de la santé publique).

Le terme Hémochromatose\* a été recherché à la fois dans les descripteurs et les titres.

44 références ont été ainsi obtenues sur PASCAL et 5 sur BDSP.

✦ Une mise à jour de la recherche a été faite le 17 mars 1999.

72 références ont été obtenues sur MEDLINE, 21 sur EMBASE et 2 sur PASCAL.

- Les banques de données du *National Institutes of Health : Combined Health Information Database* (CHID), le *National Heart, Lung and Blood Institute* et le *National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* ont été consultées : aucune référence supplémentaire n'a été obtenue.

- Les études en cours ont été recherchées sur les serveurs du *National Institutes of Health : CRISP* (*Computer Retrieval of Information on Scientific Projects*), l'*Office of Rare Diseases* et le *HserProj*.

- De plus, les sommaires des revues spécialisées suivantes ont été dépouillés sur la période novembre 1998 à février 1999 : *American Journal of Human Genetics*, *Gastroenterology*, *Gut*, *Heptatology*, *Journal of Clinical Gastroenterology*, *Journal of Hepatology*, *Journal of Medical Screening*, *Tissue Antigens*.

**Pour la partie économique, la recherche documentaire a été conduite de la manière suivante :**

Les descripteurs utilisés ont été :

*Hemochromatosis* OU *Hereditary hemochromatosis* OU *Iron overload*

et ont été croisés à :

*Cost allocation* OU *Cost-benefit analysis* OU *Cost control* OU *Cost of illness* OU *Cost savings* OU *Costs and cost analysis* OU *Cost effectiveness* OU *Economic value of life* OU *Health care cost* OU *Health economics* OU *Economic aspect* OU *Hospital cost* OU *Hospital charge* OU *Financial management, hospital* OU *Hospital billing* OU *Hospital finance* OU *Hospital running cost* OU *Pharmacoeconomics* OU *Cost(s)* OU *Economic(s)*.

24 références ont été obtenues sur MEDLINE, 19 sur EMBASE et 3 sur PASCAL.

La NHS *Economic Database* a été aussi consultée : aucun résultat supplémentaire n'a été obtenu.

## **ANALYSE DE LA QUALITÉ DE LA LITTÉRATURE**

Plusieurs méthodes d'analyse de la littérature existent et des grilles de lecture applicables aux différents types de publications sont utilisables (« Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ». Document interne à l'ANAES). Les articles présélectionnés sont classés en grandes catégories : revue de synthèse, épidémiologie, diagnostic. Des grilles de lecture sont définies pour chaque type d'article. Ces grilles de lecture permettent de réaliser une lecture rapide et homogène des articles présélectionnés, et d'identifier les principaux éléments méthodologiques à prendre en compte (voir annexe 1).

## SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS

---

L'hémochromatose génétique est une maladie de transmission autosomique récessive, pour laquelle la prévalence observée dans la population mondiale d'origine caucasienne (hommes et femmes âgés de 18 à 70 ans) est de 1,6 à 4,6 pour mille. L'hémochromatose génétique est associée à une dysrégulation du métabolisme du fer responsable d'une surcharge chronique en fer. Cette surcharge est consécutive à une hyperabsorption intestinale du fer avec pour conséquence une accumulation de fer dans les différents tissus de l'organisme. Les délais moyens de diagnostic sont de 5 à 8 ans et l'âge moyen de survenue des premiers symptômes varie de 45 à 57 ans. Après une phase de latence clinique, l'hémochromatose génétique se caractérise par un grand polymorphisme clinique, et les complications sont : un diabète, une cirrhose hépatique, une cardiomyopathie et des arthropathies.

**L'hémochromatose génétique semble *a priori* être une maladie que l'on pourrait dépister systématiquement dans la mesure où :**

- elle représente un problème de santé publique important, en particulier elle serait beaucoup plus fréquente que d'autres affections génétiques actuellement dépistées en France ;
- le gène de susceptibilité de cette maladie est connu ;
- le traitement est sans effet indésirable majeur.

**Un certain nombre de questions restent à ce jour non résolues.**

- Existe-t-il une bonne définition de cette maladie ?  
D'une part, il existe d'autres types d'hémochromatose génétique comme l'hémochromatose juvénile et l'hémochromatose « africaine ». D'autre part, le tableau clinico-biologique de la maladie est commun à un grand nombre d'affections responsables d'une surcharge en fer chronique. Enfin, le temps d'évolution de l'hémochromatose génétique du stade infraclinique à la cirrhose et à l'hépatocarcinome doit être mieux connu. Ce temps est estimable à partir d'études rétrospectives de suivi à long terme de malades.
- Quelle est la place des tests génétiques dans le dépistage de la maladie ?  
Le gène actuellement connu pour son implication directe dans le déterminisme de cette maladie est le gène HFE, localisé sur le bras court du chromosome 6. Deux mutations ont pu être identifiées au niveau de ce gène : la mutation C282Y, qui modifierait la liaison de la protéine HFE à la  $\beta$ 2-microglobuline et au récepteur de la transferrine, et la mutation H63D dont le rôle n'est pas clairement établi. L'observation d'un nombre relativement important (4,9 à 10 %) de malades qui ne sont porteurs d'aucune mutation, ou qui sont porteurs de la mutation H63D ou même sont des hétérozygotes composites, fait se poser la question de la possibilité d'autres mutations dans le gène HFE et d'une hétérogénéité génétique de la maladie. L'existence de patients homozygotes pour la mutation C282Y, sans les symptômes de l'hémochromatose, fait se poser la question des corrélations phénotypes-génotypes ainsi que de la pénétrance des différents génotypes. Pour évaluer cette pénétrance, il faudrait procéder à des études épidémiologiques longitudinales. Enfin, les tests génétiques n'évaluent pas l'intensité de l'atteinte hépatique, et ne remplacent donc pas totalement la ponction biopsie hépatique.
- Existe-t-il des tests biologiques spécifiques et quelle est leur fiabilité ?  
Malgré l'identification du gène de l'hémochromatose, il n'existe pas de marqueur biologique spécifique unique de cette maladie à un stade précoce. La pertinence des tests biologiques, mesurant la surcharge martiale, est limitée à cette seule assertion, sans préjuger de l'étiologie

ni du retentissement clinique. Il ne s'agit donc pas d'un test de diagnostic de l'hémochromatose génétique. Ces tests sont les mesures du coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sérique. L'assurance de la qualité des tests biologiques pourrait être réalisée, soit en n'incluant que des laboratoires se soumettant à la certification, soit en s'assurant que les laboratoires respectent les pratiques du GBEA (Guide de bonne exécution des analyses).

- Que cherche-t-on à dépister ?

Deux orientations totalement différentes sont individualisables.

1. Le dépistage d'une surcharge en fer et son traitement comme tel. Ce dépistage est biochimique et permet de dépister les sujets à un stade « maladie ». Le diagnostic spécifique de l'hémochromatose génétique restant à faire par le génotypage et/ou la ponction biopsie hépatique.
2. Le dépistage d'une prédisposition génétique pour l'hémochromatose génétique qui nécessite, après identification du profil génétique, la mise en place d'une surveillance biologique régulière et rigoureuse de la constitution de la surcharge en fer.

Le choix entre ces deux orientations pose la question suivante : le fait de dépister spécifiquement une hémochromatose génétique plutôt qu'une surcharge en fer modifierait-il la stratégie thérapeutique ?

- Quelle stratégie de dépistage veut-on mettre en place ?

Dans un objectif de prévention, limiter les tests de dépistage aux sujets symptomatiques paraît insuffisant étant donné que les symptômes sont tardifs et que la maladie risque d'être découverte au stade des complications. Les tests utilisés dans un dépistage systématique doivent permettre de différencier les personnes n'ayant pas de signes d'hémochromatose génétique, et celles ayant peut-être une hémochromatose génétique auxquelles on proposerait une procédure diagnostique.

En 1999, il n'existe aucun consensus :

- sur les seuils des tests biologiques utilisés qui permettraient de distinguer les malades des non-malades ;
- sur la population à cibler ;
- sur l'âge auquel le dépistage doit être fait ;
- sur la stratégie à adopter.

La périodicité de la surveillance biologique et la durée totale de cette surveillance sont des points non encore résolus. Quelle que soit la stratégie de dépistage, celui-ci devra être fait selon un processus continu car, pour un sujet donné, la maladie peut ne pas être symptomatique au moment du dépistage, mais se manifester quelques années plus tard.

Des dépistages familiaux dans le cadre du conseil génétique et des dépistages individuels sont régulièrement pratiqués en routine. Les dépistages familiaux utilisent en première intention le test génétique auquel fait suite une surveillance biologique chez les homozygotes C282Y et les hétérozygotes composites. Ce dépistage est réalisé dans la fratrie, les ascendants et descendants directs d'un malade. En ce qui concerne les descendants, il conviendrait de définir à quel âge doivent être dépistés les enfants, et discuter l'impact qu'un dépistage génétique pourrait avoir, si celui-ci était effectué avant l'âge adulte.

Dans le cas d'un dépistage individuel, la constatation d'un bilan biologique perturbé, en particulier une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine, est suivie d'un test génétique. La présence de la mutation C282Y à l'état homozygote nécessite un suivi biologique par dosage de la ferritine sérique. Chez les autres sujets, en particulier les

hétérozygotes composites, il faut confirmer le diagnostic par la ponction biopsie hépatique, après avoir éliminé toute autre cause de surcharge en fer.

- Quel est l'intérêt du dépistage systématique ?

Si l'objectif du dépistage systématique est de réduire la mortalité et la morbidité, il ne modifiera pas cependant l'incidence de la maladie. C'est une action de santé publique qui identifie dans la population générale supposée saine les sujets porteurs de la maladie. Les sujets identifiés sont alors soumis, avec leur accord, à une investigation diagnostique. Le dépistage systématique n'est pas obligatoirement bénéfique pour les personnes qui s'y soumettent. Si la nécessité d'un traitement institué précocement n'est pas à remettre en question, rien ne prouve à ce jour qu'un traitement mis en route chez des patients à un stade infraclinique apporterait un bénéfice supplémentaire en terme de survie par rapport à celui déjà acquis par l'amélioration des procédures de diagnostic individuel. En effet, il n'existe aucune étude comparative contrôlée randomisée ou cas-témoin de stratégies diagnostiques. Il n'existe pas non plus, d'étude prospective évaluant l'impact d'un traitement institué à un stade précoce, c'est-à-dire infraclinique, sur l'évolution de l'hémochromatose génétique, par rapport à un traitement institué à un stade symptomatique non compliqué.

- L'utilisation de tests génétiques soulève des problèmes d'ordre juridique et éthique

Les tests génétiques posent le problème de la balance entre leurs conséquences bénéfiques pour l'individu et pour la santé publique et leurs éventuels effets pervers :

1. l'examen des caractéristiques génétiques touche l'individu dans sa nature intime et dans ses liens avec sa famille ;
2. la mise en évidence d'un caractère génétique peut être ressentie comme une anormalité, voire comme une discrimination vis-à-vis de l'individu (risque possible de la part des assurances) ;
3. une information complète sur la nature des examens, la signification des résultats, les contraintes de la surveillance biologique et du traitement doit être donnée au patient ;
4. le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille ; le sujet dépisté peut refuser de connaître les résultats de l'examen et son droit de ne pas savoir doit toujours être respecté ;
5. l'examen des caractéristiques génétiques chez des enfants ne doit pas être envisagé comme une routine, mais doit répondre à des situations particulières fondées sur une analyse des données médicales et des données familiales ; en ce qui concerne l'hémochromatose génétique, l'absence de bénéfice direct immédiat pour l'enfant ne justifie pas cet examen ;
6. le sujet, pour lequel un test génétique serait réalisé, devrait au préalable avoir donné son consentement par écrit. La communication des résultats devra lui être faite par une personne compétente en génétique médicale.

- Comment valoriser le coût des différentes stratégies de dépistage ?

Les analyses économiques doivent prendre en compte l'ensemble des coûts et des conséquences liés aux stratégies étudiées. Elles doivent notamment valoriser plusieurs aspects fondamentaux : les coûts organisationnels (dépenses de structure, d'équipement et de traitement informatique, de campagnes d'information du public et des professionnels de santé, de recrutement de la population et dépenses de personnel médicaux et paramédicaux), et les coûts liés à la prise en charge et au suivi de l'ensemble des malades dépistés (y compris ceux ayant une surcharge en fer mais non liée à une hémochromatose génétique). Le mode de valorisation des coûts et le choix d'un critère d'efficacité doivent en outre être adaptés à l'objectif poursuivi et au point de vue adopté par ces analyses économiques.

**En conclusion, compte tenu des arguments énumérés, il apparaît prématuré de proposer en France un dépistage systématique, dans la mesure où les incertitudes médicales sont nombreuses, l'incidence économique n'a pas été chiffrée, et le retentissement psychologique individuel est difficile à anticiper. Cependant, l'hémochromatose étant un réel problème de santé publique, il conviendrait de susciter avec force des initiatives permettant de répondre aux questions suivantes :**

- pour les tests biologiques : obtenir des sociétés de biochimie et de biochimie clinique des recommandations (normes, valeurs seuils, uniformisation des techniques, variabilité inter- et intralaboratoire) fondées sur des données scientifiques ;
- établir, après un consensus, une grille d'évaluation diagnostique (forte, moyenne ou faible présomption d'hémochromatose génétique) utilisant des critères cliniques, biologiques et génétiques, qui pourrait être utilisable par l'ensemble des praticiens spécialistes et omnipraticiens en France dans le cadre d'un dépistage individuel ;
- évaluer la pénétrance des différents génotypes et comparer la prévalence de la maladie à la fréquence de la mutation C282Y dans une même population générale. En effet, si dans les familles de malades la pénétrance est élevée, dans la population présumée saine elle semble faible.

Pour cela, il faudrait réaliser une étude de cohorte rétrospective utilisant les données cliniques et la sérothèque d'une autre étude de cohorte actuellement en cours, ce qui permettrait d'obtenir « 5-10 ans » de suivi clinico-biologique. Il faudra au préalable définir le nombre de sujets nécessaires et l'âge des sujets de la cohorte à étudier ;

- une autre éventualité est de constituer, *a posteriori*, une cohorte à partir des données sur les populations pour lesquelles une hémochromatose génétique a été recherchée, dans le cadre du diagnostic individuel et du dépistage familial ayant actuellement cours en France ;
- une étude pilote randomisée comparant différentes stratégies de dépistage ne peut être envisageable qu'après avoir réuni les informations nécessaires à l'évaluation de l'efficacité de ces stratégies. En particulier : 1) quel critère d'efficacité sera choisi ? (diminution de la mortalité, diminution de la morbidité, augmentation de l'incidence) ; 2) les tests biologiques utilisés et les seuils de diagnostic devront être précisés. Pour chacun de ces tests il faudra évaluer l'efficacité, la spécificité et la valeur prédictive positive (il faut avoir une estimation de la proportion de faux positifs et de faux négatifs) ; 3) il faudra évaluer la compliance réelle au suivi biologique et l'observance au traitement. Dans le cadre de cette étude, il faudra réaliser une évaluation économique intégrant l'ensemble des coûts et des conséquences de chaque stratégie ;
- dans de nombreux sites en France, la recherche génétique de l'hémochromatose est déjà en cours. Il faudrait effectuer une évaluation : du nombre de sites effectuant un dépistage génétique de l'hémochromatose génétique, du nombre de tests génétiques effectués par an, du protocole suivi pour la communication des résultats ;
- enfin, il faudrait évaluer les pratiques médicales de diagnostic, de suivi et de traitement ayant cours actuellement en France, en ce qui concerne les malades atteints d'hémochromatose génétique, mais aussi les patients ayant une surcharge en fer, et qu'un groupe de consensus définisse un guide thérapeutique de prise en charge de ces patients.

## **PARTIE CLINIQUE : ARGUMENTAIRE**

---

### **I. INTRODUCTION**

En 1995 après avoir analysé les données épidémiologiques, cliniques et économiques publiées entre janvier 1975 et mars 1995 sur l'hémochromatose génétique, l'ANDEM avait émis un avis défavorable quant au dépistage systématique de cette maladie (« Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique » octobre 1995) (1).

Les raisons étaient les suivantes :

- 1) absence de définition claire de la population cible concernée par le dépistage : âge, sexe et facteurs environnementaux ;
- 2) absence de consensus sur la stratégie de dépistage et sur les seuils des tests biologiques utilisés pour le dépistage ;
- 3) dosages biologiques non standardisés, comme par exemple la ferritine sérique ;
- 4) nécessité de répéter dans le temps les tests sanguins : rythme, acceptabilité médiocre par les patients, mais aussi par les médecins ;
- 5) refus de la ponction biopsie hépatique par les patients ;
- 6) faible niveau d'information de la population générale et du corps médical ;
- 7) absence de données permettant d'évaluer l'efficacité clinique du dépistage.

La mise en évidence, au niveau du gène de l'hémochromatose génétique (gène HFE), d'une mutation potentiellement impliquée dans la genèse de l'hémochromatose génétique (mutation C282Y) et le développement de tests génétiques, moins invasifs que la ponction biopsie hépatique, nécessitent de réévaluer l'intérêt d'un dépistage systématique.

Trois questions se posent :

- faut-il dépister l'hémochromatose génétique à l'échelon de la population générale ?
- quelle stratégie de dépistage faut-il suivre ?
- quelle est la place du test génétique dans ce dépistage ?

Sur le plan méthodologique, un dépistage est justifié si l'hémochromatose génétique remplit les critères qui ont été définis par l'OMS (2) :

- 1- l'hémochromatose génétique doit représenter un problème important de santé publique ;
- 2- l'hémochromatose génétique doit exister à un stade latent et reconnaissable ;
- 3- l'histoire naturelle de l'hémochromatose génétique, incluant le développement du stade latent au stade déclaré, doit être correctement comprise ;
- 4- il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints d'hémochromatose génétique ;
- 5- il doit exister des tests performants pour le dépistage ;
- 6- le ou les tests doivent être acceptables pour la population ;
- 7- le dépistage doit apporter un bénéfice en terme de santé publique ;
- 8- les bénéfices doivent être analysés en intégrant des facteurs économiques (ce critère sera discuté dans la partie économique du rapport) ;
- 9- les dépistages doivent suivre une réglementation spécifique.

## II. ÉPIDÉMIOLOGIE

[Critère OMS n° 1 : la maladie doit représenter un problème important de santé publique]

### II.1. Prévalence de l'hémochromatose génétique

Dans le rapport ANDEM de 1995 (1), 18 études de prévalence de l'hémochromatose génétique dans des populations générales supposées saines avaient été analysées. Sur ces 18 études, seules 4 avaient été retenues : Velati 1990 (3), Wiggers 1991 (4), Jonsson 1991 (5), et Yaouanq 1993 (6). Au total, l'estimation obtenue du taux de prévalence de l'hémochromatose génétique dans la population mondiale (hommes et femmes âgés de 17 à 67 ans) était de 1,5 à 3 pour mille.

Depuis 1995, 5 nouvelles études de prévalence (*tableau 1*) ont été publiées : Bell 1997 (7), Smith 1997 (8), Phatak 1998 (9), Niederau 1998 (10), Baer 1995 (11).

Seulement 4 études ont une qualité méthodologique satisfaisante, c'est-à-dire qu'elles répondent aux critères de la médecine fondée sur les preuves. Ces critères sont les suivants :

- 1) la population cible est une population générale supposée saine ;
- 2) l'échantillonnage est aléatoire, avec un taux de réponse de 60-100 % ;
- 3) les effectifs sont au minimum de 1 000 personnes ;
- 4) l'étude porte sur les deux sexes ;
- 5) les critères de diagnostic de la maladie sont conformes au standard en vigueur (c'est-à-dire : un coefficient de saturation de la transferrine > 45 % et un index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge > 1,9).

Nous avons exclu l'étude de Baer (11) dans laquelle la prévalence de l'hémochromatose génétique n'a été étudiée que chez les hommes.

En ce qui concerne les 4 études restantes (*tableau 1*), la prévalence observée dans la population mondiale (hommes et femmes, âgés de 18 à plus de 70 ans) était de 1,6 à 4,6 pour mille (hommes et femmes confondus), de 2,4 à 5,9 pour mille chez les hommes, et de 0 à 2,6 pour mille chez les femmes. Bell (7) a comparé la prévalence de l'hémochromatose génétique chez les donneurs de sang réguliers et occasionnels. La prévalence diminuait de 3 pour mille pour les sujets donnant leur sang pour la première fois à 1 pour mille chez les sujets donneurs réguliers.

Les sujets pour lesquels un diagnostic d'hémochromatose génétique a été fait étaient âgés de 18 à 70 ans, avec un sex ratio moyen de 1 femme pour 3,1 hommes (valeurs extrêmes : 1 femme pour 1,8 à 5,0 hommes). Cette différence de prévalence entre les hommes et les femmes pour une maladie de transmission autosomique récessive avait déjà été rapportée et analysée dans le rapport ANDEM 1995 (1). L'hypothèse est que les femmes développeraient plus tardivement et à un degré moindre la maladie, car elles ont des pertes en fer régulières consécutives d'une part aux menstruations, et d'autre part aux grossesses. En 1997, une étude de Moirand (12) sur une cohorte de malades atteints d'hémochromatose génétique a montré que : les femmes avaient une ferritinémie moins élevée que celle des hommes, une quantité plus petite de fer mobilisable par saignée, une incidence de diabète et de cirrhose inférieure à celle observée chez les hommes.

Classiquement l'hémochromatose génétique est plus fréquente dans les populations d'origine caucasienne, mais nous n'avons que peu d'études sur des ethnies d'origine non

caucasienne. En effet, sur les 4 études analysées, seules 2 études ont inclus des sujets d'origine non caucasienne mais ces ethnies sont sous-représentées (14 %) (8) (9).

### **Conclusion**

Pour l'ensemble des études publiées depuis 1995, l'âge des sujets inclus varie de 18 à plus de 70 ans ; de ce fait il est difficile de déterminer la prévalence exacte de l'hémochromatose génétique. La surcharge en fer intrahépatique se constitue progressivement, le nombre de cas diagnostiqués augmente avec l'âge, et il n'est pas possible d'exclure le diagnostic d'hémochromatose génétique avant d'avoir fait une ponction biopsie hépatique et d'avoir identifié la surcharge en fer.

L'analyse de ces études amène plusieurs remarques :

- la prévalence globale varie en fonction du seuil diagnostique choisi pour les tests biologiques (ce point sera développé plus loin) ;
- les données de ces études ne distinguent pas les sujets prédisposés ou pour lesquels la maladie ne s'est pas encore exprimée des sujets *a priori* bien portants.

L'hémochromatose génétique serait beaucoup plus fréquente (1,6 à 4,6 pour mille, prévalence estimée sur la population mondiale décrite précédemment) que d'autres affections génétiques actuellement dépistées chez le nouveau-né. En effet, la surdité congénitale aurait une prévalence estimée de 0,56 à 1,5 pour mille (prévalence observée sur des populations européennes), la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie et la mucoviscidose auraient une prévalence de 0,07, 0,25 et 0,4 pour mille (prévalences observées sur une population de nouveau-nés américains) (13). Cependant, la différence avec ces maladies est que, pour l'hémochromatose génétique, il n'existe pas de mesures préventives chez le nouveau-né. Il n'en reste pas moins que l'hémochromatose génétique représente un problème important de santé publique.

## **II.2. Morbidité et mortalité liées à l'hémochromatose génétique**

Chez le sujet hémochromatosique, la mortalité est trois fois plus élevée que dans la population générale. Le risque de décès est directement lié au degré de surcharge en fer, et la présence ou non d'une cirrhose au moment du diagnostic est le facteur pronostique principal (1). Peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de l'impact de l'hémochromatose en termes de morbidité et de mortalité. Une étude rétrospective américaine (14) a recensé entre 1979 et 1992 le nombre de décès observés dans la population générale (hommes et femmes âgés de 1 à 92 ans) : 29 millions de décès ont été analysés, parmi lesquels 4 858 seraient associés à une hémochromatose (soit 0,17 pour mille). Comme cofacteur de morbidité les auteurs ont observé que l'hémochromatose multipliait le risque de cardiomyopathie par 5, le risque d'atteinte hépatique par 13, et le risque de cancer hépatique par 23. De même, lorsque l'hémochromatose était compliquée d'un diabète, on observait une atteinte hépatique avec une incidence multipliée par 42 et un cancer hépatique avec une incidence multipliée par 82. Enfin, les données de cette étude montrent que le nombre de décès associés à une hémochromatose avait augmenté de 60 % entre 1979 et 1992. Cette augmentation pourrait être secondaire à une amélioration du diagnostic et/ou de la déclaration des cas d'hémochromatose génétique, ou bien à une augmentation de la pénétrance d'un génotype.

### **II.3. Âge de diagnostic de la maladie**

*Ce chapitre n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse de la littérature décrites en annexe 1, il reprend les données du rapport ANDEM 1995 (1).*

À son début l'hémochromatose génétique est infraclinique (phase de latence clinique sans complication organique). Puis une période durant laquelle l'expression clinique est polymorphe s'installe et l'âge moyen de survenue des premiers symptômes varie de 45 à 59 ans. Les délais moyens de diagnostic sont en moyenne de 5 à 8 ans après l'apparition des premiers signes cliniques.

### **II.4. Facteurs de risque/niveaux de risque de transmission**

*Ce chapitre n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse de la littérature décrites en annexe 1, il reprend les données du rapport ANDEM 1995 (1).*

Facteurs familiaux : l'hémochromatose génétique étant une maladie génétique de transmission récessive autosomique, un enfant de parents atteints tous deux d'hémochromatose génétique sera atteint lui aussi, tandis qu'un enfant dont seulement un des parents est porteur de la maladie sera hétérozygote.

Facteurs ethniques : l'hémochromatose génétique semble être davantage répandue en Europe que dans l'ensemble des autres continents. Aux USA et en Australie elle touche les sujets qui ont dans leurs ancêtres un ou plusieurs Européens. Il semble y avoir une plus grande fréquence de la maladie dans les populations d'origine celtique (Irlandais, Bretons, Anglais). En Afrique et en Asie la maladie est classiquement absente, mais cependant quelques cas ont été rapportés.

Atteintes hépatiques : les atteintes hépatiques liées à l'alcoolisme et à l'hépatite C sont associées de manière plus fréquente avec l'hémochromatose génétique, et le rôle des mutations au niveau du gène HFE dans l'apparition et l'importance de la surcharge en fer observée dans ces pathologies a été suggéré.

**Tableau 1.** Étude de la prévalence de l'hémochromatose génétique dans la population générale.

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre total de sujets Répartition H / F (%) Âge (ans)	Type de population	Facteurs de confusion	Nbre de malades	Caractéristiques biologiques des malades CS-Tf (%) Ferritine (ng/ml)	Prévalence (%)
Baer (11) USA	3 977 H 100 30-93 moy. 54	Caucasiens 50 % Africains 29 % Asiatiques 6 % Autres 15 %	Seuil de détection haut Population masculine	8‡	CS-Tf : = 65 % Ferritine: 620-4 220 CHF : 95-666	Globale 2,0 H 2,0†
Bell (7) Norvège	10 552 H 50 F 50 18-67 moy. 37	Donneurs de sang : - nouveaux 33 % - réguliers 67 % Caucasiens	Population jeune	19 H 13 F 6	CS-Tf : 50-100 Ferritine : 111-3 980 ICHF : 1,5-12,1	Globale 1,8 H 2,5 F 1,1
Niederau (10) Allemagne	6 039 H 62 F 38 NP	Employés d'une société 50 %, consultants de cabinets médicaux 50 % Caucasiens		28 H 22 F 6	CS-Tf : 61-100 Ferritine : 264-5 000 ICHF : 3,6-10,8	Globale 4,6 H 5,9 F 2,6
Phatak (9) USA	16 031 H 42 F 58 18-39: 27 % 40-54: 29 % 55-69: 25 % = 70: 20 %	Consultants de cabinets médicaux Caucasiens 78 % Africains 14 %		25* H 16 F 9	CS-Tf : 48-100 Ferritine : 213-2 160 ICHF : 0,8-8,5	Globale 1,6 H 2,4 (3,0†) F 1,0 (1,2 †)
Smith (8) USA	2 294 H 81 F 19 49 ± 0,2	Employés d'une société Caucasiens 86 % Africains 10 % Asiatiques 2 % Hispaniques 1 % Autres 15 %	Ethnies non caucasiennes sous- représentées. Intervalle des âges différent entre les ethnies. Sex ratio non équilibré. Donneurs de sang 19 %	5* H 5 F 0	CS-Tf : 74-96 Ferritine: 674-2 933 ICHF: 1,8-18,2	Globale 2,2 H 2,7 F 0 ( H : 3,1†)

\*Tous Caucaisiens ; †Prévalence calculée sur la population d'origine caucasienne ; ‡Dont 1 Asiatique

CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine, ICHF : index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge, CHF : concentration hépatique en fer en  $\mu\text{mol/g}$ , Prévalence globale : prévalence hommes et femmes confondus, H : homme , F : femme, NP : non précisé

### III. LATENCE CLINIQUE

[Critère OMS n° 2 : la maladie doit exister à un stade latent reconnaissable / critère OMS n° 3 : l'histoire de la maladie du stade de latence (asymptomatique) au stade déclaré (avec signes cliniques) doit être parfaitement comprise].

*Ce chapitre n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse de la littérature. Il s'agit d'une synthèse des données du rapport ANDEM 1995 (1).*

#### III.1. Symptômes de l'hémochromatose génétique

Après une phase de latence clinique, l'hémochromatose génétique se caractérise par un grand polymorphisme clinique. La période de latence de l'hémochromatose dure en moyenne 20 ans. Une fois déclarée, la maladie évolue de façon variable d'un sujet à l'autre. Classiquement, les signes précoces sont une asthénie (73 % des cas), des arthralgies (45 % des cas), une augmentation biologique des transaminases (39 % des cas), une insuffisance gonadique et une aménorrhée (17 % des cas). Les signes tardifs sont une mélanodermie, un diabète, une cirrhose, une cardiomyopathie, un hépatocarcinome.

Les femmes et les hommes ne présenteraient pas le même profil clinique de la maladie (12) : l'asthénie serait principalement rencontrée chez les femmes (1,5 fois plus) ; la mélanodermie et les arthralgies seraient aussi à prédominance féminine (1,3 fois plus). À l'inverse, les complications de type cirrhose et diabète seraient préférentiellement retrouvées chez les hommes (respectivement 1,9 et 1,4 fois plus).

#### III.2. Physiopathologie de la maladie

*Ce chapitre, qui présente des hypothèses de recherche sur la physiopathologie de l'hémochromatose génétique, n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse de la littérature.*

##### Répartition physiologique du fer dans l'organisme

Les réserves en fer de l'organisme sont estimées entre 3 et 5 g, et se répartissent entre des protéines héminiques (hémoglobine et myoglobine essentiellement), des flavoprotéines, et des protéines du compartiment de réserve (ferritine et hémosidérine) et les protéines des systèmes de transport comme la transferrine :

- l'hémoglobine constitue environ 60 % du fer total ;
- la myoglobine représente 3 % du fer de l'organisme ;
- le compartiment de réserve représente 30 % du fer de l'organisme. Il est constitué par le foie, la rate et la moelle osseuse, où le fer est stocké dans le système réticulo-endothélial sous deux formes : la ferritine qui constitue une forme de réserve facilement mobilisable, l'hémosidérine qui constitue une forme de réserve difficilement mobilisable ;
- le compartiment de transport plasmatique est constitué de fer transferrinique et représente 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> du fer total de l'organisme. C'est le compartiment le plus actif qui est en échange permanent avec les autres compartiments. Le fer y est lié à une  $\beta$  globuline synthétisée par le foie : la transferrine. À l'état normal 20 à 40 % des sites de fixation de la transferrine sont saturés.

Physiologiquement, une surcharge tissulaire en fer diminue l'absorption intestinale de fer, tandis qu'une carence l'augmente.

### Dysrégulation du métabolisme du fer dans l'hémochromatose génétique

Chez les sujets atteints d'hémochromatose génétique, l'absorption intestinale du fer est augmentée au-delà du seuil physiologique. L'accumulation du fer résulte d'une part, d'une incapacité à limiter le transfert martial de l'entérocyte vers le secteur vasculaire et d'autre part, de troubles du métabolisme intrahépatique du fer (15). Cette dysrégulation du métabolisme du fer a pour conséquence une accumulation de fer dans les différents tissus de l'organisme. Le site précis de l'anomalie du métabolisme du fer n'a pas encore été identifié et plusieurs hypothèses ont été proposées (16-19) :

- 1) au niveau de l'entérocyte : il existe un défaut de la régulation négative de l'absorption du fer au niveau des cellules cryptiques ;
- 2) au niveau du réticulum endoplasmique : alors que la surcharge en fer est à l'origine de lésions tissulaires, en particulier intrahépatiques, on n'observe aucune surcharge en fer dans le réticulum endoplasmique (contrairement à ce qui est observé dans les surcharges en fer secondaires). Toutefois des anomalies de la fixation du fer sur la ferritine ont été observées au niveau de ce même réticulum ;
- 3) au niveau de l'hépatocyte : l'anomalie métabolique n'est pas clairement expliquée. Ainsi, une surcharge en fer a été observée chez des patients atteints d'hémochromatose génétique à qui on avait greffé un foie sain. De même une surcharge hépatique en fer a été observée chez des sujets sains à qui on avait greffé le foie de patient atteint d'hémochromatose génétique méconnue ;
- 4) au niveau génétique : la protéine HFE est normalement exprimée à la surface cellulaire, en association avec la  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2m). L'absence d'hétérodimère HFE- $\beta$ 2m, consécutive à la présence de la mutation C282Y, perturberait le métabolisme du fer. En effet, d'une part, des souris déficitaires en  $\beta$ 2-microglobuline, en raison d'une invalidation du gène de la  $\beta$ 2-microglobuline (souris  $\beta$ 2m -/-), développeraient une surcharge tissulaire en fer (20) ; d'autre part, des souris déficientes en protéine HFE (c'est-à-dire invalidées pour le gène HFE) développeraient une surcharge ferrique massive au niveau de leur parenchyme hépatique (21). Enfin, il existerait une interaction au niveau membranaire entre la protéine HFE et le récepteur de la transferrine, ayant pour conséquence une diminution d'affinité du récepteur pour son ligand, la transferrine, (22). Dans l'hémochromatose génétique, la mutation C282Y, en modifiant la protéine HFE, modifierait la fixation de cette protéine au récepteur de la transferrine. Il en résulterait une augmentation d'affinité du récepteur pour son ligand, la transferrine, et davantage de fer pénétrerait ainsi dans la cellule (23). La mutation H63D ne modifierait pas l'affinité du récepteur pour la transferrine (24) ;
- 5) le fer, accumulé dans les tissus, a une action toxique directe car c'est un catalyseur d'oxydo-réduction produisant des radicaux libres. Ces radicaux libres, d'une part entraînent des altérations irréversibles au niveau membranaire et nucléaire, et d'autre part stimulent l'expression de gènes impliqués dans la genèse de la fibrose hépatique.

### Conséquences sur l'organisme de la dysrégulation du métabolisme du fer dans l'hémochromatose génétique

- 1) Le rôle diabéto-gène de l'excès de fer tissulaire a été clairement établi dans l'hémochromatose. Les troubles du métabolisme du glucose et de l'insuline sont attribués à un dysfonctionnement des hépatocytes et des cellules  $\beta$  du pancréas, consécutive à l'accumulation intracellulaire du fer. Ils se caractérisent par une intolérance aux glucides, sous l'effet conjugué d'un retard de sécrétion de l'insuline et d'une insulino-résistance. Ces troubles sont à leur début réversibles avec l'institution du

traitement par ponctions veineuses itératives (déplétion en fer de l'organisme). En l'absence de traitement, la production d'agents oxydants cytotoxiques catalysés par le fer a pour conséquence la destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas et la constitution d'une cirrhose hépatique. Ces lésions histologiques irréversibles rendent le diabète définitif (25,26).

- 2) La pathogénie des atteintes articulaires de l'hémochromatose génétique reste encore inexpliquée. Une toxicité du fer sur les chondrocytes et la plaque cartilagineuse a été envisagée. Le fer peut favoriser directement la formation et la précipitation intra-articulaire de cristaux de pyrophosphate en inhibant la pyrophosphatase et provoquer ainsi la dégénérescence des chondrocytes (27). Des troubles de la fonction parathyroïdienne ou du métabolisme hépatique de la PTH ont aussi été suggérés (15).
- 3) L'atteinte cardiaque serait moins fréquente que le diabète ou la cirrhose. Les manifestations sont variables (28) en fonction du degré de surcharge en fer, allant des modifications mineures de l'électrocardiogramme à l'arythmie ventriculaire. L'accumulation intratissulaire de fer se fait préférentiellement au niveau de l'épicarde et il se constitue progressivement une cardiomyopathie hypertrophique aux dépens du ventricule gauche. Une cardiomyopathie constrictive est parfois observée, à l'origine d'une décompensation cardio-vasculaire.

### III.3. Caractéristiques cliniques et biologiques des malades

*Ce chapitre a été rédigé après une analyse de la littérature par les méthodes décrites en annexe 1.*

Dans le *tableau 2*, sont présentées les études (7-11, 30-35) qui précisaient l'âge, le sex ratio, le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf), la ferritine sérique et l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge (ICHF). À l'analyse des données, on constate qu'il existe un grand polymorphisme biologique de l'hémochromatose génétique. En effet le CS-Tf est compris entre 15 et 100 %, la ferritine sérique entre 13 et 12 024 ng/ml, et l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge entre 0,5 et 46,0 (*tableau 2*). Étant donné que l'intervalle des âges est lui aussi très large (de 11 à 82 ans) on peut se demander si ce ne sont pas les sujets les plus jeunes qui ont les valeurs biologiques les plus basses. Cependant une analyse des caractéristiques biologiques des malades pour lesquels l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge est inférieur à 1,9 (*tableau 3*) va à l'encontre de cette hypothèse.

### III.4. Les autres étiologies des surcharges en fer

Jusqu'à ce jour, l'hémochromatose restait un diagnostic d'exclusion, car aucun signe phénotypique ne lui était spécifique. En effet, la surcharge en fer est un point commun à de nombreuses pathologies héréditaires, acquises ou multifactorielles et, quelle que soit son étiologie, les signes cliniques liés à la surcharge sont tardifs et progressifs.

Une surcharge en fer peut être secondaire à (29):

- une maladie chronique du foie ;
- une hépatosidérose d'origine cirrhotique ;
- une hépatosidérose dysmétabolique ;
- une dysmyélopoïèse ;
- une porphyrie cutanée tardive ;
- une acéruplasminémie héréditaire ;
- un excès d'apport exogène en fer : les dysérythropoïèses congénitales sévères ( $\beta$ -thalassémie, hémoglobines hyperinstables, déficit en pyruvate kinase), les anémies

réfractaires, les insuffisances médullaires (maladie de Blackfan-Diamond, hypoplasie idiopathique du sujet âgé, insuffisance rénale réfractaire à l'érythropoïétine, les érythroblastopénies, les aplasies), les maladies hémolytiques congénitales (drépanocytose, sphérocytose,  $\alpha$  thalassémie) ;

- une hyperabsorption intestinale de fer.

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques et biologiques des sujets atteints d'hémochromatose génétique

<b>Auteurs Référence de l'article Pays</b>	<b>Nombre total de malades Âge (ans) Répartition H / F</b>	<b>Population</b>	<b>Coefficient de saturation de la transferrine (%)</b>	<b>Ferritine sérique (ng/ml)</b>	<b>Index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge</b>
Adams (30) Canada	410 11-82 ans H 244 / F 166	Caucasiens	15-100	13-12 024	0,5-46,0
Bacon (31) USA	38 23-73 ans H 24 / F 14	Caucasiens	38-100	183-5 090	1,0-13,0
Baer (11) Allemagne	8 39-67 ans H 8 / F 0	Caucasiens (7) Asiatique (1)	> 65	620-4 220	-
Bell (7) Norvège	19 25-67 ans H 13 / F 6	Caucasiens	50-100	111-3 980	1,5-12,1
Kowdley (32) USA	55 27-72 ans H 43 / F 12	Caucasiens	39-100	292-7 500	1,4-18,2
Monaghan (33) USA	5 42-69 ans H 4 / F 1	Africains	81-97	922-4 639	-
Niederau (10) Allemagne	34 23-64 ans H 26 / F 8	Caucasiens	61-100	264-5 590	3,6-10,8
Nielsen (34) Allemagne	92 49 ± 12 ans H 59 / F 33	Caucasiens	90 ± 11	413-2 858	1,3-3,5
Phatak (9) USA	25 23-75 ans H 16 / F 9	Caucasiens	48-100	213-2 160	0,8-8,5
Smith (8) USA	5 27-57 ans H 5 / F 0	Caucasiens	74-96	674-2 933	1,8-18,2
Press (35) USA	9 25-72 ans H 7 / F 2	Caucasiens	65-100	365-6 150	0,8-16,2

H : homme, F : femme.

**Tableau 3.** Index de charge hépatique en fer (ICHF) chez les sujets atteints d'hémochromatose génétique.

Auteurs Référence de l'article	Type de population	Nbre de malades ayant un ICHF		Caractéristiques cliniques et biologiques des malades ayant un ICHF < 1,9			
		>1,9	<1,9	Répartition H/F	Âge (ans)	CS-Tff (%)	Ferritine sérique (ng/ml)
Adams (36)	- 203 patients ayant une hémochromatose génétique	51	4	2/2	30-79	57-88	33/1 810
	- 189 patients ayant une surcharge en fer secondaire						
Bell (7)	- Screening d'une population de 10 552 sujets	15	4	1/3	28-67	50-100	111/257
	- 28 patients ayant une surcharge en fer secondaire						
Kowdley (32)	- 61 patients ayant une hémochromatose génétique	51	4	3/1	40-70	51-93	621/2 000
	- 448 patients ayant une surcharge en fer secondaire						
Phatak (9)	- Screening d'une population de 16 039 sujets	12	13	10/3	23-72	48-99	213/1 897
Press (35)	- 9 patients ayant une hémochromatose génétique	8	1	0/1	66	72	365
	- 28 patients ayant une surcharge en fer secondaire						
Smith (8)	- Screening d'une population de 1 250 sujets	3	2	2/0	50-57	74-77	706/2 933

CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine, ICHF : index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge, H : homme, F : femme.

## IV. TRAITEMENT DE LA MALADIE

[Critère OMS n° 4 : le traitement doit être efficace]

*Ce chapitre qui présente une synthèse des connaissances sur le traitement de l'hémochromatose génétique n'a pas été rédigé d'après analyse méthodologique de la littérature.*

Le traitement de l'hémochromatose génétique est débuté lors de l'apparition d'une surcharge en fer avérée, c'est-à-dire quantifiée biologiquement par l'augmentation de la ferritine sérique. Mais en 1999, il n'existe pas de consensus sur la valeur seuil de la ferritine sérique à partir de laquelle le traitement doit être commencé. La revue de la littérature faite dans le rapport ANDEM 1995 (1) avait montré que lorsque le traitement était débuté avant les signes de diabète et/ou de cirrhose, une régression de certains signes cliniques ou biologiques était possible, et l'espérance de vie des malades traités rejoignait celle de la population générale. Si la nécessité d'un traitement institué précocement n'est pas à remettre en question, il n'a pas été établi en 1999 qu'un traitement débuté chez des sujets à un stade infraclinique apporterait un bénéfice supplémentaire en terme de survie, par rapport à celui déjà acquis par l'amélioration des procédures de diagnostic individuel. En effet, il n'existe aucune étude comparative de stratégies thérapeutiques instituées à des temps différents de l'évolution de la maladie. De plus, le moment à partir duquel le traitement devrait être institué (stade infraclinique, premiers signes cliniques) n'a pu être clairement défini. Il faudrait pour cela des études comparatives randomisées qui, en fait, ne sont pas envisageables d'un point de vue éthique. Il paraît difficile de mettre en place une étude randomisée dans ce type de maladie qui comparerait la prise en charge thérapeutique précoce à une prise en charge plus tardive.

### IV.1. Les ponctions veineuses itératives

Elles représentent le traitement principal de l'hémochromatose génétique. Ce traitement repose sur la pratique régulière de saignées qui visent à réduire, puis stabiliser, les réserves en fer à leur strict minimum. À raison d'un prélèvement sanguin de 7 ml/kg (400 à 500 ml), les saignées sont effectuées à un rythme hebdomadaire, jusqu'à épuisement des réserves en fer, puis espacées au rythme de une tous les 1 à 3 mois. La durée de la phase d'attaque nécessaire pour « désaturer » un malade dépend de l'intensité initiale de la surcharge en fer. Le traitement, une fois débuté, dure aussi longtemps que nécessaire. Il n'existe pas de consensus sur le niveau de ferritinémie à partir duquel on débute les ponctions veineuses. La déplétion en fer consécutive aux ponctions veineuses itératives permet de faire régresser certains signes cliniques : l'asthénie, la mélanodermie, l'hépatomégalie, la cardiopathie. D'autres signes cliniques persistent malgré les saignées : les arthropathies, le diabète, l'hypogonadisme et la cirrhose.

Les effets adverses ou indésirables des saignées sont rarement étudiés et publiés dans la littérature : une fatigue, des malaises, une hypotension, des syncopes, des syndromes dépressifs, des difficultés techniques d'accès aux veines et une diminution du capital veineux ont été décrits (rapport ANDEM 1995) (1).

#### **IV.2. Les chélateurs du fer**

Les chélateurs du fer type déféroxamine peuvent être proposés à la place ou en association aux ponctions veineuses chez les malades atteints d'hémochromatose génétique non traitables par saignée.

#### **IV.3. Les traitements associés**

Ils comprennent les traitements des complications organiques liées à la maladie, mais aussi des règles hygiéno-diététiques. Le café, le thé (phytates), le son, le calcium, les polyphénols et les fibres alimentaires diminuent l'absorption intestinale du fer. L'association à un alcoolisme chronique aggrave la maladie, en particulier sa toxicité hépatique. Les suppléments en fer accentuent la surcharge, du fait de l'aptitude particulière du patient atteint d'hémochromatose génétique à capter le fer alimentaire (37).

#### **IV.4. Les traitements médicamenteux à éviter**

Au stade où la maladie se complique d'atteinte hépatique, pancréatique ou cardiaque, certains traitements médicamenteux sont à éviter. Ils comprennent les digitaliques, pour les troubles du rythme qu'ils peuvent favoriser, les corticoïdes en raison de leur effet diabétogène, les androgènes en tant que cofacteur potentiel de la carcinogénèse hépatique. Enfin, il faut éviter la vitamine C qui d'une part, augmente l'absorption intestinale de fer et d'autre part, risque de favoriser la décompensation d'une myocardiopathie latente (en mobilisant le fer vers les parenchymes)

### **V. GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE**

#### **V.1. Le ou les gènes de l'hémochromatose**

L'hémochromatose génétique se transmet sur un mode autosomal récessif. Le gène identifié et considéré comme ayant une implication dans le déterminisme de l'hémochromatose est le gène HFE localisé sur le bras court du chromosome 6. L'hypothèse génétique de l'hémochromatose avait été posée dès 1969, mais a été renforcée par la découverte d'une étroite association entre la maladie et les antigènes HLA A3 et B14 (38). Contrairement à l'opinion longtemps admise, le gène HFE n'est pas situé à proximité immédiate de HLA-A, mais à environ 4,5 mégabases en direction télomérique. Le gène a une organisation semblable à celle des molécules HLA de classe I : il code pour une protéine qui comporte, entre autres, trois domaines extracellulaires  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ , susceptibles de se lier à la  $\beta 2$ -microglobuline (16). En 1996, le gène de l'hémochromatose a pu être cloné par Feder (39). Son analyse a montré que la mutation au niveau du gène concernait le remplacement d'une base guanine (G) par une base adénine (A) en position 845 dans l'exon 4. Cette mutation est appelée 845A, ou bien encore Cys282Tyr ou C282Y, car de la mutation résulte la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine transcrite. La cystéine 282 est indispensable à la constitution d'un pont disulfure, lui-même nécessaire à la liaison de la  $\beta 2$ -microglobuline à la protéine HFE. Cette protéine est une protéine transmembranaire présentant des similitudes importantes avec les protéines de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité, et qui interagirait avec le récepteur de la transferrine (voir revues de synthèse) (16, 19, 22).

Un second variant a été identifié dans le gène, il s'agit d'une substitution d'une base cytosine (C) par une base guanine (G) en position 187 dans l'exon 2, conduisant au remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63 de la protéine transcrite. Cette mutation est appelée H63D ou 187G, mais son rôle n'est pas établi. Elle est considérée soit comme un simple polymorphisme, soit comme une mutation mineure ayant un effet favorisant sur la surcharge en fer (voir revues de synthèse (19, 40)). Les mutations C282Y et H63D sont en complet déséquilibre de liaison, c'est-à-dire qu'elles sont exclusives l'une de l'autre sur un même chromosome.

## V.2. Autres types d'hémochromatose génétique

À ce jour on doit parler d'hémochromatoses génétiques au pluriel.

L'hémochromatose juvénile débute avant l'âge de 30 ans, atteint de manière égale les hommes et les femmes, et est beaucoup plus rare (seulement 100 cas ont été rapportés). Cette hémochromatose est plus grave cliniquement, se traduisant par une insuffisance gonadotrope et une myocardiopathie évolutive nécessitant souvent une transplantation cardiaque. Elle aurait une physiopathologie différente et un profil génétique différent non encore identifié. La majorité des sujets atteints d'hémochromatose juvénile n'ont aucune des deux mutations C282Y et H63D (41) (42). Cependant des malades hétérozygotes pour la mutation C282Y, ou hétérozygotes pour la mutation H63D (43), ont été identifiés.

Considérées au départ comme résultant d'un apport excessif de fer via des boissons fermentées de préparation artisanale, les surcharges ferriques observées en Afrique résulteraient d'interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (44).

## V.3. Prévalence des mutations génétiques

En 1995, d'après les études familiales, il était admis que la maladie se transmettait sur un mode récessif. Faisant suite à ces enquêtes familiales et à l'étude des marqueurs HLA, il a été observé que les sujets supposés hétérozygotes avaient une expression modérée de la maladie. De ce fait, lorsque la mutation C282Y a été identifiée, il a été supposé naturellement que seules les formes homozygotes C282Y donnaient la maladie, tandis que les sujets hétérozygotes C282Y exprimaient une surcharge en fer modérée, qui était toujours asymptomatique et qui n'entraînait pas de lésions viscérales. En fait on observe que, dans la population des malades, différents profils génétiques sont possibles : homozygotie C282Y, hétérozygotie C282Y, homozygotie H63D et hétérozygotie H63D. Il existe aussi des sujets hétérozygotes composites C282Y/H63D. Il a même été identifié des sujets malades qui ne sont porteurs d'aucune mutation. Il semblerait que la mutation H63D seule ne soit pas associée à une surcharge en fer majeure. Par contre, si les deux types de mutation (C282Y et H63D) sont associées de manière hétérozygote, les malades développeraient une hémochromatose modérée. En effet, il pourrait y avoir un certain degré de surexpression de la surcharge en fer chez ces hétérozygotes composites.

Depuis l'identification des deux mutations C282Y et H63D, 46 études de la prévalence de ces mutations ont été publiées dans la littérature (*tableaux 4 à 7*). Ces études ont été réalisées à la fois sur des populations dites saines (29 études) et sur des populations de malades (17 études).

La plupart de ces études ont étudié la prévalence des deux mutations dans la population, et ont recherché les 6 profils génétiques suivants :

- homozygotie pour la mutation C282Y / absence de mutation H63D ;
- hétérozygotie pour la mutation C282Y / absence de mutation H63D ;
- hétérozygotie composite pour les mutations C282Y et H63D ;
- homozygotie pour la mutation H63D / absence de mutation C282Y ;
- hétérozygotie pour la mutation H63D / absence de mutation C282Y ;
- absence des deux mutations.

### **Fréquence des mutations dans la population générale supposée saine (tableaux 4 et 5)**

En ce qui concerne les études sur les populations supposées saines, on observe une grande variété dans le type de recrutement des sujets : donneurs de sang, femmes enceintes, nouveau-nés, personnel hospitalier et universitaire, consultants hospitaliers. 6 études sur 29 ont précisé le sex ratio, 2 études ont précisé la moyenne d'âge des sujets. En ce qui concerne l'origine ethnique des populations étudiées, il s'agit pour la plupart des études de populations d'origine caucasienne, pour lesquelles les ancêtres sont majoritairement d'origine celtique. Seulement 4 études ont recherché la présence des mutations sur des populations non caucasiennes : Cullen (45), Merryweather-Clarke (46), Monaghan (33), Garry (47). Pour 2 études il y a des données manquantes, Nielsen (34) et Ryan (48).

6 études ont un nombre de sujets = 1000, (en particulier les 2 études sur des nouveau-nés, 1 française, Jouanolle (49), et 1 australienne, Cullen (50)), 2 études ont un nombre de sujets = 500, 9 études ont un nombre de sujets = 250, 9 études ont un nombre de sujets = 100 et 3 études ont un nombre de sujets = 100.

19 études sont européennes et, à l'exception de l'étude française sur les nouveau-nés citée précédemment (49), d'une étude danoise (53) et d'une étude américaine sur une population européenne (46), elles concernent toutes un petit nombre de sujets, c'est-à-dire entre 50 et 500, et sont donc d'une faible valeur méthodologique.

Enfin, les deux études sur les nouveau-nés, Jouanolle (49) et Cullen (50), ont recherché uniquement la mutation C282Y.

En conclusion, seulement 4 études répondent partiellement à des critères de bonne qualité méthodologique : l'étude de Burt (51), de Bradley (52) et celles de Merryweather-Clarke (46, 53) (tableaux 4 et 5).

### Profil génétique pour la mutation C282Y dans la population générale supposée saine

- Sujets homozygotes : un très petit nombre de sujets (0,5-0,7 %) sont homozygotes pour la mutation C282Y.
- Sujets hétérozygotes : 2,8 à 11,4 % des sujets sont hétérozygotes. En ce qui concerne les populations non caucasiennes, la mutation est retrouvée à l'état hétérozygote avec une fréquence de 0,4 à 1,3 % en Australie, en Mélanésie, en Polynésie, en Inde et dans la population africaine d'origine américaine.

### Profil génétique pour la mutation H63D dans la population générale supposée saine

La mutation H63D est rencontrée plus fréquemment dans la population générale.

- Sujets homozygotes : 0,7 à 2,3 % des sujets sont homozygotes pour la mutation.
- Sujets hétérozygotes : 13,3 à 24,6 % des sujets sont hétérozygotes pour la mutation. En ce qui concerne les populations non caucasiennes, la mutation est retrouvée à une fréquence comprise entre 3 et 15,8 % en Afrique, en Asie, en Inde, en Australie, en Chine et en Amérique du Sud.

#### Sujets présumés sains hétérozygotes composites

De 0,7 à 2,2 % des sujets présumés sains sont porteurs à l'état hétérozygote des deux mutations.

#### Sujets présumés sains n'ayant aucune mutation

De 61,1 à 81,4 % des sujets présumés sains ne sont porteurs d'aucune mutation.

#### **Fréquence des mutations dans la population de malades atteints d'hémochromatose génétique (tableaux 6 et 7)**

17 études, 11 européennes et 6 non européennes, ont évalué la fréquence des deux mutations dans la population de malades. Elles concernaient toutes un petit nombre de patients, de 5 à 300. Chez les malades étudiés, le diagnostic de certitude a été posé soit après ponction biopsie hépatique (PBH) et mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge (ICHF), soit après la méthode des ponctions veineuses itératives. Dans 9 études sur 17 les valeurs de seuil des tests biologiques utilisés pour poser le diagnostic d'hémochromatose génétique (i.e. coefficient de saturation de la transferrine, ferritine sérique, index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge) n'ont pas été précisées.

À l'exception d'une étude qui a porté sur 5 malades (Monaghan (33)), toutes les études concernaient des sujets d'origine caucasienne. Seulement 8 études sur 17 précisent les sex ratios qui variaient de 0,5 à 8 femmes pour 10 hommes. Trois études, Crawford (41) Willis (54) et Nielsen (34), n'ont étudié qu'un seul type de mutation.

#### Profil génétique pour la mutation C282Y dans la population de malades

- Malades homozygotes : à l'exception de l'étude sur les Américains d'origine africaine, on observe une grande variabilité (42 à 100 %) quant au pourcentage de malades atteints d'hémochromatose génétique homozygotes pour la mutation C282Y. Les fréquences les plus élevées ont été observées en Angleterre et en Irlande. La différence observée entre les différentes études pour le pourcentage de malades homozygotes pose le problème d'un diagnostic trop large, sans sélection des cas sur des critères standardisés (exemple : diagnostic positif par excès si on inclut les sujets ayant seulement un CS-Tf élevé).
- Malades hétérozygotes : 0 à 14,9 % des malades sont hétérozygotes pour la mutation C282Y.

#### Profil génétique pour la mutation H63D dans la population de malades

Cette mutation est rencontrée de manière beaucoup moins fréquente dans la population de malades que la mutation C282Y.

- Sujets homozygotes : 0 à 4,9 % des malades atteints d'hémochromatose génétique sont homozygotes.
- Sujets hétérozygotes : 0 à 8,7 % des malades sont hétérozygotes pour la mutation H63D.

#### Malades hétérozygotes composites

De 0 à 7,5 % des malades sont porteurs à l'état hétérozygote des deux mutations.

#### Malades n'ayant aucune mutation

À l'exception de l'étude sur les Américains d'origine africaine (33) et de l'étude italienne, (55) l'analyse des études a montré que 0 à 10 % des malades ne sont porteurs d'aucune mutation connue.

#### V.4. Corrélation profil biologique/profil génétique

Les profils biologiques varient avec le profil génétique des malades porteurs d'hémochromatose génétique (22). En effet chez les malades hétérozygotes C282Y, la capacité de saturation de la transferrine et la ferritine sérique sont moins élevées que pour les malades homozygotes (*tableaux 8 et 9*). Les malades homozygotes H63D, hétérozygotes H63D et les hétérozygotes composites ont un profil biologique comparable à celui des hétérozygotes C282Y.

Cependant dans cette population de malades, on retrouve des sujets non homozygotes pour la mutation C282Y ayant des constantes biologiques du même ordre que les sujets C282Y homozygotes. Crawford (41), par exemple, a observé que 3 % des malades hétérozygotes pour la mutation C282Y avaient des paramètres biologiques élevés.

Burt (51) a étudié le profil biologique en fonction du profil génétique dans une population générale présumée saine. Il a observé que 9 % des sujets hétérozygotes pour la mutation C282Y, et 4 à 10 % des sujets porteurs de la mutation H63D avaient des constantes biologiques du même ordre que les sujets homozygotes C282Y.

#### Conclusion

Dans un premier temps, seule la mutation C282Y était recherchée chez les malades, puis les études se sont intéressées à rechercher les deux mutations combinées ou non entre elles (C282Y et H63D).

En effet, jusqu'en 1998, l'opinion dominante était que l'hémochromatose est une maladie monogénique, voire monomutationnelle. Le fait de trouver un nombre relativement important (4,9 à 10 %) de malades qui, soit ne sont porteurs d'aucune mutation, soit sont porteurs de la mutation H63D, soit sont des hétérozygotes composites, amène à se poser deux questions sur la possibilité d'autres mutations dans le gène HFE (ou dans ses introns, ou dans ses régions régulatrices), et sur la possibilité d'une hétérogénéité génétique de la maladie. La recherche d'un autre type de mutation dans le gène HFE en dehors de C282Y et H63D est en 1999 restée infructueuse.

En revanche, différentes observations sont en faveur d'une hétérogénéité génétique des surcharges ferriques primitives : d'une part une seconde mutation HLA-liée a été suspectée en 6p21.3 et d'autre part, l'hémochromatose juvénile et l'hémochromatose rencontrée en Afrique seraient associées à un facteur génétique non encore identifié, mais qui ne serait pas situé sur le chromosome 6 .

Par ailleurs, le fait de rencontrer des patients homozygotes pour la mutation C282Y sans tableau classique d'hémochromatose amène à se poser la question des corrélations entre le profil biologique et le profil génétique, ainsi que de la pénétrance de la mutation. Pour évaluer celle-ci, il faudrait des études de suivi à long terme qui permettraient de connaître, par profil génétique, quelle proportion de sujets développerait effectivement la maladie.

**Tableau 4.** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population générale supposée saine d'origine européenne.

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets Type de population Répartition H / F	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite	Absence de mutation
		Homozygote	Hétérozygote	Homozygote	Hétérozygote		
Borot (56) France	95 Caucasiens NP	0 (0 %)	8 (8 %)	4 (4 %)	22 (23 %)	0 (0 %)	61 (64 %)
Cardoso (65) Suède	117 Caucasiens Banque d'ADN NP	0 (0 %)	9 (8 %)	1 (1 %)	27 (23 %)	0 (0 %)	80 (68 %)
Carella (55) Italie	50 Caucasiens Donneurs de sang NP	0 (0 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	10 (20 %)	0 (0 %)	39 (78 %)
Datz (60) Autriche	264 Caucasiens Volontaires pour un programme de dépistage de l'hyperlipidémie H 54 % / F 55 %	1 (0,4 %)	20 (7 %)	1 (3 %)	54 (20 %)	0 (0 %)	188 (69 %)
Datz (61) Autriche	462 Caucasiens Femmes âgées de 18 à 40 ans F 100 %	2 (0,4 %)	44 (9,6 %)	-	-	-	416 (90 %)
Grove (63) Angleterre	117 Caucasiens Personnel hospitalier et universitaire NP	1 (1 %)	15 (13 %)	1 (1 %)	33 (28 %)	1 (1 %)	66 (56 %)
Jézéquel (57) France	254 Caucasiens NP	2 (1 %)	35 (14 %)	6 (2 %)	65 (26 %)	9 (3 %)	137 (54 %)
Jouanolle (49) France	1 000 Caucasiens Nouveau-nés NP	5 (0,5 %)	120 (12 %)	-	-	-	-
Merryweather- Clarke (53) Danemark	837 Caucasiens Nouveau-nés Islandais 27 %, Danois 25 %, Finnois 22 %, Groenlandais 24 % NP	6 (0,7 %)	66 (8 %)	7 (0,7 %)	124 (15 %)	7 (0,7 %)	627 (75 %)
Merryweather- Clarke (46) USA	1 450 Caucasiens Origine européenne NP	2 (0,1 %)	81 (6 %)	29 (2 %)	313 (1 %)	24 (2 %)	1,001 (68,9 %)
Mercier (58) France	446 Caucasiens NP	0 (0 %)	27 (6 %)	-	-	-	419 (94 %)

NP : non précisé , H : homme , F : femme.

**Tableau 4 (suite).** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population générale supposée saine d'origine européenne.

Auteurs Référence de l'article Pays	Nombre de sujets Type de population Répartition H / F	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite	Absence de mutation
		Homozygote	Hétérozygote	Homozygote	Hétérozygote		
Murphy (64) Irlande	404 Caucasiens Volontaires inscrits sur un registre de donneurs de moelle osseuse NP	5 (1 %)	60 (15 %)	6 (1 %)	92 (23 %)	10 (3 %)	231 (57 %)
Nielsen (34) Allemagne	157 Caucasiens Aucune donnée pour 111 des sujets NP	0 (0 %)	7 (4,5 %)	2 (1,3 %)	37 (24 %)	-	-
Robson (67) Angleterre	101 Caucasiens Donneurs de sang NP	1 (1 %)	6 (6 %)	3 (3 %)	22 (22 %)	4 (4 %)	65 (64 %)
Ryan (48) Irlande	109 Caucasiens Personnel hospitalier Aucune donnée pour 43 des sujets NP	-	31 (28 %)	4 (3,7 %)	27 (25 %)	4 (3,7 %)	-
Sanchez (59) Espagne	485 Caucasiens -Donneurs de sang (87 %) âgés de 25 ± 8 ans -Personnes en recherche de paternité (13 %) âgées de 35 ± 11 ans H 54 % / F 46 %	1 (0,2 %)	20 (4 %)	20 (4 %)	164 (34 %)	7 (1,8 %)	273 (56 %)
Steffensen (66) Danemark	200 Caucasiens Donneurs de sang NP	0 (0 %)	22 (11 %)	3 (1 %)	40 (20 %)	5 (3 %)	130 (65 %)
Tordai (62) Hongrie	77 Caucasiens NP	0 (0 %)	26 (9 %)	5 (2 %)	53 (19 %)	5 (2 %)	188 (68 %)
Willis (54) Angleterre	200 Caucasiens 58 Caucasiens Femmes enceintes et consultants hospitaliers NP	1 (0,5 %)	32 (16 %)	- 1 (2 %)	- 17 (29 %)	- -	- -

NP : non précisé, H : homme, F : femme.

**Tableau 5.** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population générale supposée saine d'origine non européenne.

Auteurs	Nbre de sujets	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite (%)	Absence de mutation (%)
		Homozygote (%)	Hétérozygote (%)	Homozygote (%)	Hétérozygote (%)		
Référence de l'article	Type de population						
Pays	Répartition H / F						
Barton (68) USA	142 Caucasiens Consultants de cabinets médicaux NP	0,7	10,5	2,8	19,7	3,5	62,8
Bernard (69) USA	56 Caucasiens Banque d'ADN NP	0	12,5	1,8	17,9	0	67,8
Beutler (70) USA	193 Caucasiens NP	0	14,0	4,0	23,0	1,0	58,0
Cullen (45) Australie	941 355 Différentes origines ethniques : Aborigènes 21 %, Polynésiens 20 %, Mélanésiens 16 %, Népalais 13 %, Chinois 18 % NP	0 -	0,6 -	- 0,3	- 2	- -	- -
Cullen (50) Australie	1 660 Caucasiens Nouveau-nés Aucune donnée pour 1 466 des sujets NP	0,5	11,2	-	-	-	-
Garry (47) USA	287 Caucasiens 97 %, Hispaniques 3 % H 59 %, F 40 %	0	9,8	2,4	19,9	2,4	65,5
Monaghan (33) USA	172 Africains 99 Africains Banque d'ADN NP	0 -	2,9 -	- 0	- 3	- -	97,1 97,0

NP : non précisé, H : homme, F : femme.

**Tableau 5 (suite).** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population générale supposée saine d'origine non européenne.

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets Type de population Répartition H / F	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite (%)	Absence de mutation (%)
		Homozygote (%)	Hétérozygote (%)	Homozygote (%)	Hétérozygote (%)		
Burt (51) Nouvelle- Zélande	1 064 Caucasiens H 40 % / F 60 %	0,5	11,4	2,3	22,6	1,8	61,6
Bradley (52) USA	1 001 Caucasiens Femmes enceintes et leur conjoint H 50 % / F 50 %	0,7	9,7	1,7	24,6	2,2	61,1
Merryweather- Clarke (46) USA	1 529 Différentes origines ethniques : Indiens 15 %, Sud-Américains 16 %, Asiatiques 17 %, Australiens 22 %, Africains 36 % NP	0,7	2,8	1,0	13,3	0,8	81,4

NP : non précisé, H : homme, F : femme.

**Tableau 6.** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population de patients atteints d'hémochromatose génétique (pays européens).

Auteurs Référence de l'article Pays	Nombre de sujets Type de population Répartition H / F Diagnostic de certitude	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite (%)	Absence de mutation (%)
		Homozygote (%)	Hétérozygote (%)	Homozygote (%)	Hétérozygote (%)		
Borot (56) France	92 Caucasiens NP PBH SP PV SP	73,9	4,3	2,2	8,7	1,8	6,6
Brissot (71) France	217 Caucasiens H 70 % / F 30 % ICHF > 1,9 PV > 5 g	96,2	1,0	0,5	0,5	1,8	0,0
Sanchez (59) Espagne	31 Caucasiens âgés de 57 ± 11 ans H 87 % / F 13 % ICHF > 1,9 PV > 5 g	87,1	0	0	6,5	3,3	3,2
Carella (55) Italie	75 Caucasiens NP ICHF > 1,9 PV > 5 g	64,0	2,7	1,3	4,0	6,7	21,3
Robson (67) Angleterre	115 Caucasiens NP ICHF > 1,9 PV > 5 g	95,3	0,9	0,9	0	2,6	4,3
Willis (54) Angleterre	18 Caucasiens NP ICHF > 2	100,0	0	-	-	-	-
Murphy (55) Irlande	30 Caucasiens NP PBH SP	90,0	3,3	3,3	0	0	3,4
Ryan (48) Irlande	78 Caucasiens NP PBH SP	89,7	2,6	0	1,3	3,8	2,6
Nielsen (34) Allemagne	92 Caucasiens H 64 % / F 36 % ICHF > ? PV > 4 g	94,6	5,4	-	-	-	-

ICHF : index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge ; PBH : ponction biopsie hépatique ; PV : ponction veineuse ; NP : non précisé ; H : homme ; F : femme ; SP : sans précision.

**Tableau 6 (suite).** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population de patients atteints d'hémochromatose génétique (pays européens).

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets Type de population Répartition H / F Diagnostic de certitude	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite (%)	Absence de mutation (%)
		Homozygote (%)	Hétérozygote (%)	Homozygote (%)	Hétérozygote (%)		
Datz (60) Autriche	40 Caucasiens H 95 % / F 5 % NP	77,5	0	2,5	2,5	7,5	10,0
Cardoso (65) Suède	87 Caucasiens âgés de 20-73 ans H 77 % / F 23 % PBH SP	92,0	1,15	1,15	1,15	3,4	1,15

ICHF : index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge, PBH : ponction biopsie hépatique, NP : non précisé, H : homme, F : femme, SP : sans précision.

**Tableau 7.** Étude de la fréquence des mutations C282Y et H63D dans la population de patients atteints d'hémochromatose génétique (pays non européens).

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets Type de population Répartition H / F Diagnostic de certitude	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite (%)	Absence de mutation (%)
		Homozygote (%)	Hétérozygote (%)	Homozygote (%)	Hétérozygote (%)		
Crawford (41) Australie	300 Caucasiens H 56 % / F 44 % ICHF > 1,9 Ponction veineuse > 4 g	42,3	57,0	-	-	-	0,7
Sham (72) USA	61 Caucasiens NP ICHF > 1,9	67,2	6,6	4,9	4,9	8,2	8,2
Beutler (70) Australie	147 Caucasiens Origine européenne NP PBH SP Ponction veineuse SP	82,3	1,4	1,4	2,7	5,4	6,8
Barton (68) USA	74 Caucasiens H 67 % / F 33 % PBH SP Ponction veineuse SP	59,5	14,9	4,0	8,1	5,4	8,1
Bernard (69) USA	117 Caucasiens NP PBH SP	83,8	3,4	0,9	3,4	3,4	5,1
Monaghan (33) USA	5 Africains âgés de 42-69 ans H 80 % / F 20 % PBH SP	0	0	0	20	0	60

ICHF : index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge, PBH : ponction biopsie hépatique, NP : non précisé, H : homme, F : femme, SP : sans précision.

**Tableau 8.** Valeur mesurée de la ferritine sérique (ng/ml) en fonction du profil génétique.

Auteurs Référence de l'article	Type de population	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite	Absence de mutation
		Homozygote	Hétérozygote	Homozygote	Hétérozygote		
Burt (51)	1 064 Population générale présumée saine	180-876	79-109	75-155	81-102	84-1 91	81-93
Datz (60)	271 Malades	548-8 760	-	3 350	1547	187-1 180	408-1 640
Sham (72)	61 Malades	191-2 500	193-663	248-1 214	506-1 978	349-1 327	835-2 246
Crawford (41)	300 Malades et familles de malades	29-6 000	6-1 605	-	-	-	-

**Tableau 9.** Valeur mesurée du coefficient de saturation de la transferrine (%) en fonction du profil génétique.

Auteurs Référence de l'article	Nbre de sujets Type de population	Mutation C282Y		Mutation H63D		Hétérozygote composite (%)	Absence de mutation (%)
		Homozygote (%)	Hétérozygote (%)	Homozygote (%)	Hétérozygote (%)		
Burt (51)	1 064 Population générale présumée saine	83 ± 14	35 ± 12	39 ± 11	33 ± 4	42 ± 9	30 ± 10
Datz (60)	271 Malades	62-99	-	97	94	74-75	71-96
Sham (72)	61 Malades	48-100	22-64	49-87	59-98	40-87	39-97
Crawford (41)	300 Malades et familles de malades	74 ± 19	34 ± 19	-	-	-	-

## VI. TESTS DIAGNOSTIQUES

[Critère OMS n° 5 : il doit exister des tests performants pour le dépistage / critère OMS n° 6 : le test doit être acceptable pour la population]

*Ce chapitre pédagogique est destiné à informer le lecteur sur les dosages biologiques utilisés dans le diagnostic de l'hémochromatose génétique. Il n'a pas été rédigé selon les méthodes de l'analyse de la littérature.*

### VI.1. Le coefficient de saturation de la transferrine

Dans l'hémochromatose génétique, l'augmentation de fer sérique et la diminution de la transferrine sont très précoces, et le coefficient de saturation de la transferrine (73-75) s'élève bien avant que le fer en excès ne s'accumule dans les tissus ou que la ferritine soit augmentée.

Le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) correspond au rapport du fer sérique ( $\mu\text{mol/l}$ ) sur la capacité totale de fixation de la transferrine ( $\mu\text{mol/l}$ ) ; la capacité totale de fixation de la transferrine (CFT  $\mu\text{mol/l}$ ) étant calculée de la manière suivante: transferrine (g/l) multiplié par 25. Chez l'adulte sain le coefficient de saturation de la transferrine est de 20 à 40 % chez l'homme et de 15 à 35 % chez la femme.

La mesure du coefficient de saturation de la transferrine nécessite donc de doser au préalable la transferrine et le fer sérique.

#### - **La transferrine (73-75)**

La transferrine est la protéine sérique essentielle de transport du fer dans l'organisme. Elle assure le transfert entre les entérocytes et le plasma en particulier. Elle est synthétisée au niveau du foie et a une affinité élective pour le fer sous forme trivalente. Dans la circulation sanguine, plusieurs formes moléculaires distinctes de la transferrine sont observées en pourcentage variable : molécules saturées en fer sur les deux sites de la transferrine, molécules n'ayant fixé qu'un atome de fer, molécules dénuées de fer (ou apotransferrine). La synthèse de la transferrine est régulée par le niveau des réserves en fer de l'organisme : elle est augmentée en cas de carence en fer, et diminuée en cas de surcharge.

#### Le dosage

Le dosage de la transferrine utilise des méthodes immunochimiques : la transferrine est dosée dans le sérum par immunoprécipitation en veine liquide (immuno-néphélométrie ou immuno-turbidimétrie). Un matériau de référence international pour 14 protéines du sérum humain (dont la transferrine) a été certifié par le Bureau communautaire de référence à Bruxelles en 1992. Il s'agit du CRM 470. De ce fait, les résultats sont comparables d'un laboratoire à l'autre. Contrairement au fer sérique, il n'existe pas de variations nyctémérales de la transferrine. Chez l'adulte (homme et femme) sain, la transferrine varie de 2 à 3 g/l (76).

Physiologiquement la transferrine varie avec :

- l'âge : basse à la naissance, la transferrine augmente jusqu'à l'âge adulte, puis diminue au cours du vieillissement ;
- le sexe : la grossesse, ou toute autre imprégnation estrogénique, stimule la synthèse de la transferrine.

De nombreuses pathologies influent sur la synthèse de la transferrine et on observe une diminution de la transferrine dans :

- les syndromes inflammatoires chroniques, subaigus ou aigus sévères ;
- l'insuffisance hépatocellulaire (cirrhose) ;
- les états de dénutrition, les carences en vitamine C ;
- les fuites protéiques : glomérulaires, gastro-intestinales, cutanées (brûlures) ;
- la prise d'androgènes au long cours.

On observe une augmentation de la transferrine dans :

- les carences en fer, les troubles d'absorption intestinale (gastrite, gastrectomie, transit accéléré), les saignements chroniques (digestifs ou génitaux) ;
- les traitements estrogéniques prolongés (contraception orale, traitement hormonal substitutif de la ménopause, cancer de la prostate) ;
- la prise de certains médicaments : diurétiques, thiazidiques ;
- l'hypogonadisme sévère de l'homme par déficit en androgènes.

- **Le fer sérique (74) (73) (75)**

Le fer est un métal qui entre dans la constitution de l'hémoglobine, la myoglobine, et diverses enzymes respiratoires. L'organisme en contient 4 à 5 g sous forme di- (fer hémunique) ou tri-valente (fer non hémunique). Le fer sérique est le fer qui est presque exclusivement lié à la transferrine.

Le dosage

Le fer sérique est libéré de sa liaison à la transferrine par acidification ; après réduction, les ions ferreux sont révélés par un chromogène spécifique (Ferene S ou Ferrozine). La coloration est mesurée par photométrie. Il est préférable de recueillir le sang veineux sur tube sec car certains anticoagulants sont à l'origine d'interférences négatives. En raison d'importantes variations circadiennes sur les concentrations circulantes du fer sérique, il convient de standardiser l'heure du prélèvement. Cependant, en cas de surcharge en fer, la sidérémie et la saturation en fer de la transferrine subissent peu de variations.

Chez l'adulte sain le fer sérique est compris entre 10 à 30  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme, et 8 à 28  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme.

Physiologiquement le fer sérique varie avec :

- l'âge : élevée à la naissance, la sidérémie diminue rapidement et reste basse jusqu'à la puberté, où les concentrations rejoignent celles de l'adulte ;
- le sexe : les valeurs chez l'homme sont légèrement plus élevées que chez la femme. La grossesse crée une hyposidérémie liée à l'augmentation des besoins en fer ;
- le cycle nyctéméral : la sidérémie est maximale à midi, et passe par un minimum vers minuit, dans un rythme normal avec sommeil nocturne. Ces variations ont fréquemment des amplitudes dépassant 40 % au cours des 24 heures.

De nombreuses pathologies influent sur la synthèse de la transferrine et on observe une diminution du fer sérique dans :

- les carences d'apport : malnutrition ;
- les carences d'absorption : gastrectomie, malabsorption ;
- l'augmentation des pertes : ménorragies, fibrome, hernie hiatale, ulcère gastro-duodénal, cancers utérins, gastriques ou coliques, hémorragies intraviscérales, don de sang ;
- l'anémie des maladies chroniques : inflammation, infection, cancer.

On observe une augmentation du fer sérique dans :

- les anomalies de l'érythropoïèse : insuffisance médullaire, anémie de Biermer, thalassémie majeure, anomalies de la synthèse de l'hème ;
- les cytolyses hépatiques ;
- les surcharges primitives ou secondaires.

## **VI.2. La ferritine sérique**

Sous le terme de ferritine sérique (75, 77, 78), on désigne une famille de protéines, les isoferritines. La ferritine peut être intracellulaire, où elle constitue une forme de réserve échangeable du fer, ou circulante. Elle constitue un régulateur de l'absorption intestinale du fer et elle assure la mise en réserve sous une forme atoxique, bien que localement concentrée, de l'ion fer. Les ferritines sériques, contrairement aux ferritines tissulaires, ont un contenu en fer qui reste toujours très faible quelles que soient les pathologies en cause. Il existe un parallélisme d'évolution entre l'importance des réserves en fer de l'organisme et la concentration des ferritines dans le sérum.

Le dosage utilise des méthodes immunologiques reposant sur l'emploi d'anticorps spécifiques (fabriqués chez l'animal) qui reconnaissent et qui se lient à une structure particulière de la molécule à doser. Le choix de la ferritine immunisante (ferritine de foie ou de rate), son mode de préparation, la réponse immunitaire de l'animal, et le type d'anticorps obtenu (polyclonal ou monoclonal) sont autant de facteurs de variabilité qui vont introduire des différences dans les résultats obtenus, en particulier dans les valeurs élevées. De plus, la communauté de structure des différentes isoferritines explique pourquoi les anticorps utilisés peuvent à la fois réagir avec des molécules de ferritine circulante, et avec des ferritines tissulaires libérées dans la circulation au cours d'un processus de cytolyse (en particulier hépatique). Cependant, l'harmonisation entre les techniques s'est améliorée grâce à la préparation de standards internationaux recommandés par l'OMS : ferritine de rate humaine (référence 80/578) et ferritine L recombinante (référence 94/572).

Contrairement au fer sérique, il n'existe pas de cycle nyctéméral pour la ferritine sérique. De ce fait, le dosage de la ferritine peut être effectué sur un échantillon de sang veineux prélevé sans respect d'horaire particulier.

Chez l'adulte sain, la ferritine sérique est comprise entre 30 et 300 µg/l chez l'homme, et 20 et 200 µg/l chez la femme.

Physiologiquement la ferritine sérique varie avec :

- l'âge : élevée à la naissance, la ferritine sérique diminue rapidement et se maintient basse jusqu'à la puberté. Puis on observe une augmentation progressive de la ferritine avec l'âge ;
- le sexe : chez la femme, de la puberté à la ménopause, le métabolisme du fer fluctue régulièrement et plus particulièrement lors de grossesses, ou de ménorragies.

De nombreuses pathologies influent sur la ferritine sérique et on observe une hyperferritinémie dans :

- les syndromes inflammatoires, le diabète décompensé, l'alcoolisme aigu ;
- les anomalies de l'érythropoïèse : anémie de Biermer, thalassémies majeures, anémies sidéroblastiques ;
- les lyses cellulaires aiguës : hépatite, infarctus du myocarde, rhabdomyolyse, hémolyse ;
- les lyses cellulaires chroniques : cirrhose ;
- les affections malignes : hépatocarcinomes ;
- l'hyperthyroïdie ;
- l'érythrophagocytose.

### **VI.3. La ponction biopsie hépatique et l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge**

La présence de fer dans les hépatocytes, avec un gradient décroissant des zones périportales aux zones centrolobulaires, est typique, mais non spécifique de l'hémochromatose génétique. En effet, en cas d'association à d'autres facteurs d'atteinte hépatique (alcool, virus de l'hépatite C) le dépôt peut être plus diffus et gagner les cellules de Kupffer. Une première méthode (méthode de référence) d'évaluation semi-quantitative des réserves en fer a été l'utilisation de la réaction de Perls sur pièces de biopsies (classification en 5 stades, de 0 à IV). Actuellement elle est supplantée par la mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge. Cet index est obtenu par le rapport de la concentration hépatique en fer (CHF  $\mu\text{mol/g}$ ) sur l'âge du patient (années) (75).

Cependant la ponction biopsie hépatique n'est pas dénuée de risques et comporte un certain nombre de complications possibles comme : une hémorragie, une infection, le traumatisme d'un viscère, un pneumothorax, le décès. Dans notre rapport ANDEM 1995 (1), le taux de complications avait été évalué entre 3,1 et 17 pour mille, et le taux de décès entre 0,52 et 3,3 pour mille. La survenue éventuelle de complications après ponction biopsie hépatique étant directement liée à l'expérience de l'opérateur.

De plus, la ponction biopsie hépatique n'est pas toujours acceptée par les patients. Dans le *tableau 10*, sont présentées 7 études dans lesquelles les auteurs ont mentionné le nombre de ponctions biopsies hépatiques proposées, le nombre de ponctions biopsies réellement effectuées et le nombre de refus. Dans 2 études (Mc Donnell 1998 (79) et Bell 1997 (7)) il n'a pas été précisé si c'est le patient ou le médecin qui a décidé du refus. Globalement, le taux de compliance à la biopsie hépatique est de 48 à 90 %, et le taux de refus est de 10 à 31 %. D'après une analyse effectuée à partir de 2 études pilotes effectuées l'une au centre de bilan de santé de Saint-Nazaire (80) et l'autre en Ille-et-Vilaine (6) le taux de refus de la ponction biopsie hépatique avait été évalué entre 55 à 75 %. Ces taux sont très différents, et sont peut-être en rapport avec les différences de mentalité existant d'un pays à l'autre (les 2 études pilotes sont françaises, les études que nous avons analysées sont américaines, canadiennes et norvégiennes).

Trois études (Adams 1997 (36), Kowdley 1997 (32), Bell 1997 (7)) (*tableau 3*) ont évalué la sensibilité et la spécificité de la mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge, en comparant un groupe de patients atteints d'hémochromatose génétique, avec un groupe de patients ayant une atteinte hépatique d'une autre origine : alcoolisme, hépatite virale chronique, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, hémoglobinopathies.

Lorsque la valeur seuil de 1,9 pour l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge est choisie, la sensibilité est de 79 à 93 %, la spécificité est de 93 à 100 %, et l'efficacité diagnostique est de 91 à 99 % (pour le mode de calcul de ces indices se référer à l'annexe 2).

#### **VI.4. La méthode des saignées quantitatives**

Elle permet d'évaluer les réserves en fer. En effet, le nombre total de saignées nécessaires pour ramener à la normale la ferritine sérique et le fer sérique permet de quantifier la surcharge en fer. En pratique, il s'agit de saignées hebdomadaires d'au moins 400 ml de sang total, qui permettent d'obtenir une soustraction d'au moins 5 g de fer chez l'homme et de 3 g chez la femme. Pour un sujet donné, le volume et le nombre de saignées dépendent de la valeur initiale de l'hématocrite.

#### **VI.5. Les tests génétiques**

Plusieurs méthodes de biologie moléculaire permettent de rechercher les mutations génétiques C282Y et H63D. Ces méthodes utilisent toutes la PCR ou *Polymerase Chain Reaction* qui est une méthode d'amplification génique de cible. La PCR consiste en une succession cyclique de trois étapes : une dénaturation thermique de l'ADN, une hybridation des amorces ou primer, une élongation des amorces. Ses performances en matière de sensibilité et de spécificité constituent l'avantage majeur de cette méthode. Ses limites concernent l'interprétation des résultats, des faux positifs et des faux négatifs pouvant être observés. La principale cause de faux positifs réside dans l'existence de contaminations, liées essentiellement à la présence d'ADN amplifié. Les faux négatifs sont liés à la présence dans les échantillons biologiques d'inhibiteurs des enzymes utilisées dans l'amplification. L'amplification génique est réalisée en 30-40 cycles associés à des digestions enzymatiques utilisant différentes enzymes de restriction en fonction de la mutation recherchée. Pour la mutation C282Y les enzymes de restriction RsaI ou SnaBI peuvent être utilisées. Pour la mutation H63D les enzymes de restriction MboI, NdeII, DpnII ou BclII peuvent être utilisées.

Il existe différentes méthodes de PCR utilisées (voir annexe 3) :

- la PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) utilise deux amorces (ou primer) : un primer spécifique soit du gène sauvage, soit du gène muté et un primer contrôle indépendant de la mutation (autre type de gène) ;
- la PCR-multiplex utilise la fluorescence pour le marquage des primers. Elle permet de détecter en même temps plusieurs types de mutations ;
- la PCR-SSP (*sequence specific primer*) se différencie par le fait qu'elle n'utilise pas d'enzymes de restriction, qu'elle utilise des primers supplémentaires et que seulement 4 cycles d'amplification sont nécessaires à l'amplification. Cependant, l'utilisation de nombreux primers est moins efficace du fait de la grande taille du produit PCR obtenu ;

- la PCR "nichée" (*nested PCR*) consiste en une double PCR et utilise deux couples d'amorces. La sensibilité et la spécificité sont améliorées par rapport à une PCR simple ;
- la PCR-ASOH (*allele specific oligonucleotide hybridation*) utilise une hybridation avec une sonde spécifique marquée au phosphore 32 ;
- la PCR multiplex utilise plusieurs couples d'amorces, ce qui permet de rechercher plusieurs types de mutations en même temps.

## VI.6. Variations des seuils des valeurs biologiques en fonction des études

Si on étudie les valeurs seuils des différents tests utilisés pour diagnostic de l'hémochromatose génétique, on constate que pour un test donné elles varient d'une étude à l'autre (*tableau 11*).

Les valeurs seuils du coefficient de saturation de la transferrine varient de 40 % à 65 %, et certaines études différencient les hommes des femmes : 50 % pour les femmes, 60 % pour les hommes. Cependant, il existe une confusion sur le coefficient de saturation de la transferrine liée aux études qui ne dosent pas la transferrine par la même méthode, d'où les divergences entre les résultats des études françaises et certaines études anglo-saxonnes. En fait, dans ces études anglo-saxonnes, la capacité totale de fixation du fer par le sérum est dosée par des méthodes chimiques de colorimétrie enzymatique. Or, il faut utiliser un dosage immunochimique, préférentiellement aux dosages chimiques, car leur conditions opératoires ont une incidence sur les résultats, et en particulier, la nature du sérum de contrôle et son pH introduisent des variabilités.

En 1996 le *College of American Pathologists* avait recommandé une valeur seuil de 60 % (81). Kowdley (32) a observé que pour un seuil de 60 %, 10 % (5/48) des malades atteints d'hémochromatose génétique, qui lui avaient été adressés par un gastro-entérologue pour une ponction biopsie hépatique, n'auraient pas été diagnostiqués. De même, Bell (7), en utilisant le même seuil, a observé que 10 % (2/19) des malades n'auraient pas été diagnostiqués. Quant à Phatak (9), c'est 24 % des sujets qu'il ne diagnostiquerait pas (6/25). Il est à remarquer que 94 à 97 % des sujets supposés sains ont un coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) < 45 %, 3 à 11 % un CS-Tf compris entre 45 et 60 % et 0,1 à 1,1 % ont un CS-Tf > 60 % (*tableau 12*).

Les valeurs seuils de la ferritine sérique varient chez l'homme de 200 à 1 000 ng/ml et chez la femme de 100 à 1 000 ng/ml. Trois études ont utilisé un seuil très haut identique quel que soit le sexe : 1 000 ng/ml dans l'étude de Monaghan (33), 600 ng/ml dans l'étude de Bernard (69) et 500 ng/ml dans l'étude de Baer (11).

Bell (7) a observé, dans une population de donneurs de sang, que 91,6 % des sujets ont une ferritine sérique < 100 ng/ml, 7,2 % des sujets ont une ferritine sérique comprise entre 100 et 200 ng/ml et 1,2 % des sujets une ferritine sérique > 200 ng/ml (*tableau 13*). Olsson (82) a étudié la distribution de la ferritine sérique dans une population d'adolescents de 18 ans : 98 % ont une ferritine sérique < 100 ng/ml, 1,8 % une ferritine sérique comprise entre 100 et 200 ng/ml et 0,2 % une ferritine sérique > 200 ng/ml (*tableau 13*).

La valeur de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge est selon les études 1,9 ou 2.

Il existe plusieurs méthodes permettant d'évaluer la valeur seuil optimale d'un test diagnostique, c'est-à-dire qui minimisera au maximum les taux de faux positifs et de faux négatifs (voir annexe 2).

**Conclusion**

Si le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sérique permettent de suspecter une hémochromatose, seule la ponction biopsie hépatique permet « d'affirmer » l'existence d'une hémochromatose génétique. En 1999, malgré le clonage du gène de l'hémochromatose, il n'existe pas de marqueur biologique spécifique unique de cette maladie à un stade précoce. Il n'existe aucun consensus, ni sur les seuils des tests biologiques utilisés, permettant de distinguer les malades des non-malades, ni sur la population à dépister, ni sur la stratégie à adopter dans le cadre d'un dépistage systématique de la maladie.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune grande étude prospective bien documentée qui permette de valider la surveillance biologique périodique des stades infracliniques (une anomalie biologique est dite infraclinique, lorsqu'elle est découverte chez un sujet asymptomatique). La périodicité de la surveillance est en théorie basée sur la vitesse d'évolution de la maladie. Or, il n'y a pas, en 1999, de consensus formel sur son rythme et sa durée, ni sur l'opportunité de prendre en compte l'âge et l'amplitude des anomalies biologiques observées. La durée totale de la surveillance est un point également non résolu.

**Tableau 10.** Refus de la ponction biopsie hépatique.

Auteurs Référence de l'article	Nbre de patients sélectionnés pour avoir une PBH	Nbre de patients ayant accepté la PBH	Nbre de patients ayant refusé la PBH	Patients pour lesquels il n'y a aucune précision dans l'étude en ce qui concerne la PBH
Baer (11)	14	12 (86 %)	2 (14 %)	0
Bell (7)	37	20 (54 %)	?	17
MacDonnell (79)	38	21 (55 %)	?	17
Niederau (10)	42	29 (48 %)	13 (31 %)	9
Phatak (9)	48	34 (71 %)	14 (29 %)	0
Sanchez (59)	31	28 (90 %)	3 (10 %)	0
Smith (8)	11	9 (82 %)	2 (18 %)	0

PBH : ponction biopsie hépatique.

**Tableau 11.** Valeurs seuils utilisées dans les différentes études pour le diagnostic de l'hémochromatose génétique.

Auteurs Référence de l'article, pays	Ferritine sérique (ng/ml)		Coefficient de saturation de la transferrine (%)	Index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge
	H	F		
Baer (11) USA	500	500	65	-
Barton (83) USA	400	00	H 60 / F 50	NP
Barton (68) USA	NP	NP	H 60 / F 50	NP
Bell (7) Norvège	200	100	40	1,9
Bernard (69) USA	600	600	55	NP
Beutler (70) USA	NP	NP	-	-
Borot (56) France	NP	NP	NP	NP
Brissot (71) France	-	-	45	1,9
Burt (51) Nouvelle-Zélande	300	160	55	2,0
Cardoso (65) Suède	300	300	0	NP
Crawford (41) Australie	NP	NP	NP	2,0
Datz (60) Autriche	NP	NP	NP	NP
McLaren (84) Australie	200	150	45	1,9
Monaghan (33) USA	1 000	1 000	50	NP
Murphy (64) Irlande	NP	NP	NP	NP
Niederau (10) Allemagne	350	250	H 60 / F 50	NP
Nielsen (34) Allemagne	300	300	62	?
Phatak (9) USA	200	200	45	1,9
Robson (67) Angleterre	NP	NP	NP	2,0
Ryan (48) Irlande	NP	NP	NP	-
Sanchez (59) Espagne	NP	NP	55	1,9
Smith (8) USA	400	300	45 ou 55	1,9
Steffensen (66) Danemark	NP	NP	NP	NP
Willis (54) Angleterre	NP	NP	60	2,0

H : homme, F : femme, NP : non précisé.

**Tableau 12.** Distribution des valeurs du taux de coefficient de saturation de la transferrine dans la population générale supposée saine.

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets Répartition H / F Type de population	CS-Tf		
		< 45 %	45 % < CS-Tf < 60 %	> 60 %
Phatak (9) USA	16 031 H 42 % / F 58 % Caucasiens 78 % Africains 14 %	94 %	6 %	-
Smith (8) USA	2 294 H 81 % / F 19 % Caucasiens 86 % Africains 10 % Asiatiques 46 % Hispaniques 24 %	97 %	3 %	-
Looker (85) USA	15 839 H 49 % / F 51 % Caucasiens	-	11,8 %	1,1 %
McLaren (84) Australie	1 465 H 54 % / F 46 % Caucasiens	96,4 %	3,5 % (40 % < CS-Tf < 45 %)	0,1 %

CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine H : homme ; F : femme.

**Tableau 13.** Distribution des concentrations de ferritine sérique (ng/ml) dans la population générale supposée saine.

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets Répartition H / F Type de population	Ferritine sérique (ng/ml)		
		< 100	> 100 et < 200	> 200
Bell (7) Norvège	10 458 5 240 H 5 218 F Caucasiens Donneurs de sang	91,6 % 4 454 (85 %) 5 113 (98 %)	7,2 % 681 (13 %) 78 (1,5 %)	1,2 % 105 (2 %) 27 (0,5 %)
Olsson (82) Suède	3 589 H 100 % Caucasiens âgés de 18 ans	98 %	1,8 %	0,2 %

H : homme ; F : femme.

## VII. STRATÉGIE DE DÉPISTAGE BÉNÉFICE/RISQUE

[Critère OMS n° 7 : les tests doivent apporter un bénéfice en terme de santé publique /  
Critère OMS n° 9 : réglementation et aspects légaux]

### VII.1. Comparaison d'une stratégie de dépistage utilisant des tests génétiques à une stratégie plus classique

Aucune étude comparative de stratégies de dépistage utilisant les tests génétiques (associés ou non aux tests biologiques) à des stratégies classiques (c'est-à-dire utilisant des tests biologiques associés à la ponction biopsie hépatique) n'a été trouvée dans la littérature. Seule une étude de coût (86) a évalué ces différents types de stratégies de dépistage.

### VII.2. Efficacité / bénéfice d'un dépistage de l'hémochromatose génétique

L'objectif du dépistage est de réduire la morbidité et la mortalité liées à cette maladie. Pour évaluer en terme d'efficacité et de bénéfice une stratégie de dépistage, il faudrait pouvoir obtenir des données de sensibilité et de spécificité fiables sur chacune des stratégies évaluées et prises dans leur ensemble. Il faudrait aussi pouvoir intégrer dans l'analyse les problèmes posés par les différentes variables : seuils différents, variabilité des dosages avec le laboratoire, absence de norme standard pour un dosage, estimation du nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Après analyse de la littérature dans notre rapport ANDEM en 1995 (1), 4 stratégies de dépistage avaient été évaluées, chaque stratégie comportant 2 étapes de screening ( *tableau 14*).

**Tableau 14.** Stratégies de dépistage de l'hémochromatose génétique.

Stratégie	Première série de tests	Deuxième série de tests
n° 1	Ferritine sérique	CS-Tf + ferritine sérique
n° 2	CS-Tf	CS-Tf + ferritine sérique
n° 3	CS-Tf + ferritine sérique	CS-Tf + ferritine sérique (au minimum un des paramètres dépasse la valeur seuil)
n° 4	CS-Tf + ferritine sérique	CS-Tf + ferritine sérique (les deux paramètres dépassent la valeur seuil)

Le taux d'erreurs de ces stratégies (rapport de la somme des faux positifs et des faux négatifs au nombre de sujets testés) avait été évalué entre 0,03 et 0,13 % selon la stratégie et dans une situation optimale de réalisation. La stratégie 3, qui était la stratégie ayant le taux de faux positifs le plus bas, avait été considérée comme la meilleure.

Nous avons recensé 5 études qui ont évalué 4 stratégies de dépistage, chaque stratégie comportant 3 étapes de screening et éventuellement un préscreening ( *tableau 15*).

**Tableau 15.** Stratégies de dépistage de l'hémochromatose génétique.

Stratégie	Référence	Préscreening	1 <sup>re</sup> série	2 <sup>e</sup> série	3 <sup>e</sup> série
n° 1	Niederau (10) Smith (8)	non oui (CS-Tf)	CS-Tf + ferritine sérique	CS-Tf + ferritine sérique	CS-Tf + ferritine sérique
n° 2	Bell (7)	non	CS-Tf + ferritine sérique	CS-Tf	CS-Tf (avec une valeur seuil plus haute)
n° 3	Phatak (9)	oui (CS-Tf)	oui (CS-Tf)	CS-Tf + ferritine sérique	CS-Tf + ferritine sérique
n° 4	Baer (11)	non	Cs-Tf	Cs-Tf	CS-Tf + ferritine sérique

Parmi les 5 études analysées (*tableau 16*), seules les études de Phatak et de Smith ont été suffisamment documentées pour nous permettre de calculer la sensibilité, la spécificité et l'efficacité diagnostique de la stratégie de dépistage. En effet, aucune des autres études n'a précisé si les sujets considérés comme négatifs à chacune des étapes du screening avaient, par la suite, développé la maladie (suivi sur du long terme).

L'étude de Phatak (9) (voir *tableaux 15 et 16*, stratégie n° 3) a observé pour un screening utilisant un coefficient de saturation de la transferrine > 55 % et une ferritine sérique > 200 ng/ml une sensibilité de 84 %, une spécificité de 74 % et une efficacité diagnostique de 78,7 % (pour la méthode de calcul de ces indices voir annexe 2) Si on utilise le même seuil de CS-Tf > 55% que dans l'étude de Phatak, les données de l'étude de Smith (8) (stratégie n° 1) nous permettent de calculer une sensibilité de 100 % (il n'y a eu aucun faux négatifs), une spécificité de 71 % et une efficacité diagnostique de 73 %. Cependant, il faut remarquer que dans ces 2 études les sujets considérés comme négatifs après le pré-screening (98 % des sujets dans l'étude de Phatak, et 97 % dans l'étude de Smith) n'ont pas eu un suivi à long terme, pour savoir si certains de ces sujets développeraient la maladie quelques années plus tard (faux négatifs).

Si on considère l'ensemble des 5 études présentées dans le *tableau 16*, 38 900 sujets asymptomatiques ont été dépistés. Un premier screening a permis de sélectionner 547 personnes présumées atteintes (soit 1,4 % du nombre total de sujets dépistés). Parmi celles-ci 154 (28 %) ont été de nouveau sélectionnées par un deuxième screening. Parmi ces 154 personnes seulement 96 (62 %) ont été déclarées éligibles pour avoir une ponction biopsie hépatique et 74 (77 %) hémochromatoses génétiques ont été diagnostiquées après mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge (soit au total 2 sujets pour mille initialement screenés). Si on s'intéresse au nombre de biopsies effectuées « à tort » (faux positifs) on observe que la stratégie n° 2 (étude de Bell (7)) est intéressante pour son taux faible de ponctions biopsies hépatiques inutiles.

Enfin, dans l'étude de Phatak (9), on observe une grande différence entre le nombre d'hémochromatoses génétiques diagnostiquées après ponction biopsie hépatique (1,6 pour mille sujets dépistés) et le nombre d'hémochromatoses génétiques diagnostiquées sur les seuls critères cliniques et biologiques (2,8 pour mille sujets dépistés).

De ce fait, pour s'assurer d'une haute sensibilité diagnostique et ne risquer de manquer aucune hémochromatose génétique, il faudrait en fait adopter une attitude « agressive », c'est-à-dire biopsier toutes les suspicions d'hémochromatose génétique. Mais les biopsies

inutiles augmenteraient les coûts et la morbidité du dépistage. Elles auraient aussi pour effet de diminuer l'adhésion des sujets aux biopsies réellement nécessaires.

### VII.3. À quel âge débiter le dépistage : avance du diagnostic

L'histoire naturelle de l'hémochromatose génétique comporte une phase de latence clinique. Durant cette phase, même si le diagnostic est retardé de quelques mois par la surveillance d'une anomalie biologique, le traitement de l'hémochromatose génétique garde son efficacité et le sujet ne subit aucun préjudice. Un diagnostic plus précoce aurait allongé son temps de suivi biologique mais pas sa durée de vie. Ce faux bénéfice est appelé biais d'avance au diagnostic (*lead time bias*).

Un suivi prolongé des sujets permettrait également de réduire le nombre de ponctions biopsies hépatiques et ainsi améliorerait sa rentabilité. De plus, la surveillance des sujets présentant un bilan biologique limite (i.e. coefficient de saturation et/ou ferritine sérique supérieurs à la valeur normale pour l'âge et le sexe, mais inférieurs aux valeurs seuils choisies pour le dépistage) et étiquetés malades (faux positifs) ou au contraire non malades (faux négatifs) permettrait d'évaluer le nombre de vrais faux négatifs et le nombre de vrais faux positifs. D'une part, une hémochromatose génétique peut survenir dans l'intervalle entre deux dépistages et de ce fait le nombre de faux négatifs inclut des sujets indemnes et des vrais malades. D'autre part, des sujets supposés atteints d'hémochromatose génétique sont en fait atteints d'une hémochromatose secondaire et de ce fait le nombre de faux positifs inclut des sujets malades et des sujets « non malades ».

Enfin, le temps d'évolution de l'hémochromatose génétique, ainsi que le temps d'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome, sont à étudier. Ce temps est estimable à partir d'études rétrospectives de suivi à long terme de sujets malades mais dépistés à un stade infraclinique, ou au contraire dépistés tardivement au stade des complications organiques.

### VII.4. Intérêt d'un dépistage systématique

Si l'objectif du dépistage systématique est lui aussi de réduire la mortalité et la morbidité, il ne modifiera pas cependant l'incidence de la maladie. C'est une action de santé publique qui identifie dans la population générale présumée saine, les sujets porteurs de la maladie. Les sujets identifiés sont alors soumis avec leur accord à une investigation diagnostique.

Un problème se pose : le dépistage systématique n'est pas obligatoirement bénéfique pour les sujets qui s'y soumettent.

- Les faux positifs : certains sujets dépistés comme positifs seront en fait indemnes de la maladie (exemple : taux de fer sérique  $\pm$  augmenté, sans complication hépatique) et auront donc eu des investigations diagnostiques dont certaines comme la ponction biopsie hépatique ne sont pas dénuées de risques.
- Les faux négatifs : certains sujets dépistés négatifs par les tests développeront la maladie et ne pourront pas bénéficier du programme de prise en charge précoce.

La question du choix du test de confirmation de la maladie se pose. Le test *gold standard* est la ponction biopsie hépatique couplée à la mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge. Cependant lorsque la ponction biopsie hépatique est refusée par les sujets, quel test de confirmation utiliser ?

Par ailleurs, l'objectif est d'arriver à impliquer la population et le corps médical, dont le rôle est déterminant, dans les campagnes de dépistage. La participation de la population au

dépistage systématique dépend de l'organisation et des facilités d'accès au dépistage, mais aussi de la prise de conscience de l'intérêt de l'action.

L'intérêt de la surveillance n'est réel que dans la mesure où les sujets s'y soumettent. Or bien souvent le taux d'adhésion décroît avec le temps. On admet qu'il faut un taux de participation de 60 % pour que l'action soit acceptable sur le plan collectif. Dans notre rapport ANDEM 1995 (1), une analyse de 2 études pilotes de dépistage en France avait montré un taux de participation de 63 à 99 % au démarrage. Ce taux chutait entre 6 et 15 % avant la ponction biopsie hépatique, et 55 à 65 % de personnes refusaient la biopsie. Une étude australienne montrait des résultats complètement différents : 47 à 65 % de participation en début de screening, 90 % de participation avant la ponction biopsie hépatique, et seulement 2 % de refus de la biopsie.

Les données des études de screening présentées dans les *tableaux 10 et 16* montrent que 14 à 31 % des personnes refusent la ponction biopsie hépatique. Dans l'étude de Phatak (9) 80 % des patients acceptent de continuer le dépistage après un premier screening et 82 % poursuivent les investigations biologiques du second screening. Les autres études ne mentionnent pas d'abandons en cours de parcours.

### VII.5. Règles éthiques et juridiques d'un dépistage systématique

L'organisation d'un dépistage systématique est soumise à des règles juridiques :

- conformité du fichier à la loi informatique et liberté ;
- information et consentement de la personne ;
- définition des responsabilités du médecin et de l'organisme décideur.

Les tests génétiques posent le problème de la balance entre les effets bénéfiques pour l'individu et pour la santé publique et leurs éventuels effets négatifs. De ce fait, des règles éthiques sont indispensables, qui nous sont rappelées par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) dans ses avis du 24 juin 1991 (n° 25) et du 30 octobre 1995 (n° 46).

- 1) Les caractéristiques génétiques sont à la fois un élément constitutif de l'individu en tant qu'être unique et un élément qui le relie à sa famille, passée, présente et à venir. L'examen des caractéristiques génétiques touche donc l'individu dans sa nature intime et dans ses liens avec sa famille.
- 2) La mise en évidence d'un caractère génétique peut être ressentie comme une anormalité, voire comme une discrimination vis-à-vis de l'individu, qui mettrait en jeu la responsabilité éthique de la société. En effet, on peut s'interroger sur la réelle liberté d'un individu dont les prédispositions génétiques ne lui laissent le choix qu'entre des contraintes thérapeutiques et/ou des gestes invasifs à visée diagnostique et le risque d'une maladie potentiellement létale.
- 3) Avant de prescrire et de réaliser un examen n à des sujets en bonne santé et qui souvent ne sont pas demandeurs, il faut avoir envisagé et évalué les conduites médicales préventives et curatives qui pourront être mises en œuvre.

L'examen des caractéristiques génétiques peut avoir de profondes répercussions sur la vie du sujet qui s'y prête. Aussi la pratique de tests génétiques implique le respect d'un certain nombre de règles de déontologie (CCNE avis du 24 juin 1991 (n° 25) et du 30 octobre 1995 (n° 46)).

- 1) Le respect de son autonomie exige que le sujet testé ait une compréhension aussi complète que possible des conséquences de sa décision de se soumettre ou non à cet

examen. Cette compréhension implique une information sur la nature de l'examen, la signification des résultats, l'existence éventuelle d'une prévention et d'une thérapie ainsi que leurs contraintes. Cette information doit être donnée par un professionnel ayant une bonne connaissance de la génétique médicale et être directe et orale pour permettre un dialogue, puis consignée dans un document écrit.

- 2) Étant donné que les informations révélées par les tests peuvent avoir un effet néfaste pour l'individu, celui-ci peut donc refuser de connaître les résultats de l'examen et son droit de ne pas savoir doit toujours être respecté.
- 3) Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Lorsque la découverte d'une anomalie génétique de caractère familial conduit à envisager un prélèvement biologique sur l'ensemble des membres de la famille, ceux-ci devront être sollicités directement par le sujet demandeur et non par le médecin. Si le sujet refuse de faire connaître aux membres de sa famille le risque révélé par l'examen génétique qu'il a subi, le médecin sera dans l'impossibilité de les prévenir du risque éventuel qu'ils ont de développer la maladie ou de la transmettre à leur descendance.
- 4) L'examen des caractéristiques génétiques chez des enfants ne doit pas être envisagé comme une routine, mais doit répondre à des situations particulières fondées sur une analyse des données médicales et des données familiales. Les parents et le médecin traitant ne doivent demander un examen pour l'enfant, que si la maladie liée à son génotype peut se déclarer avant 18 ans ou peut bénéficier de mesures préventives instaurées avant 18 ans.
- 5) La transmission, d'une génération à la suivante, des informations relatives aux caractéristiques génétiques peut être nécessaire. Il convient de prévoir comment conserver les données génétiques familiales pendant au moins une génération et comment faire bénéficier les sujets à risque de cette information quand elle leur sera utile.
- 6) L'informatisation des données nominatives relatives aux personnes qui ont fait l'objet d'un prélèvement doit être entreprise dans le respect de leur vie privée, conformément aux dispositions légales (loi du 6 janvier 1978 sur l'informatique, les fichiers et les libertés) et aux recommandations émises par le CCNE dans ses précédents avis.
- 7) Le sujet pour lequel un test génétique sera réalisé devra au préalable avoir donné son consentement par écrit. Ce consentement est donné pour des analyses spécifiques. L'extension des investigations à des caractéristiques du génome dans un domaine étranger à celui pour lequel le consentement aura été donné au moment du prélèvement devra faire l'objet d'une nouvelle information et d'un nouveau consentement.
- 8) Enfin, la qualité de l'information est le support indispensable de toutes les applications des tests génétiques. Les attitudes des individus et des familles vis-à-vis des dépistages génétiques et des préventions sont liées à la qualité de l'information médicale donnée aux sujets concernés. Il est donc indispensable d'assurer une formation du personnel de santé en génétique médicale dans le cadre de cursus universitaires et de la formation continue des praticiens en exercice. Les associations représentant les familles concernées par une maladie génétique doivent être encouragées dans leurs activités de diffusion d'informations médicales et scientifiques. Il faut cependant veiller à la qualité de l'information d'actualité destinée au public et qui dans la recherche du « sensationnel » peut être à l'origine de faux espoirs. Il faut également veiller à ce que les intérêts financiers suscités par le marché potentiel considérable des tests génétiques ne portent atteinte à la loyauté et à l'indépendance de l'information.

Un décret « fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et son identification par empreintes génétiques à des fins médicales » est en cours de signature. Ce décret fixe les conditions de prescription des examens génétiques, l'agrément des praticiens et des centres habilités à effectuer ces tests génétiques, les conditions de communication de résultats, de conservation des documents et le champ d'application des tests génétiques.

## VII.6. Stratégies de dépistage

Il existe plusieurs types de dépistage :

- le dépistage familial : il concerne la fratrie d'un malade, ses descendants et ascendants directs ;
- le dépistage individuel : il concerne les sujets pour lesquels une hémochromatose génétique est suspectée ;
- le dépistage systématique : il doit utiliser un test ayant un coût faible, une bonne faisabilité, et une acceptabilité par l'ensemble de la population. Ce dépistage peut être envisagé même en l'absence des premiers signes cliniques. Le ou les tests utilisés doivent être rentables, c'est-à-dire qu'il doivent avoir une bonne sensibilité (nombre de sujets vrais-positifs détectés dans une population de malades) et une bonne spécificité (nombre de sujets vrais-négatifs détectés dans une population de témoins non malades) ;
- les dépistages néonatal et prénatal : ils sont demandés par un couple dont l'un des parents est malade ou se sait porteur de la mutation.

### Le dépistage familial

- Base d'utilisation du système HLA  
En raison de leur proximité sur le bras court du chromosome 6, le gène de l'hémochromatose et les gènes HLA sont transmis ensemble. Chaque sujet homozygote possède 2 haplotypes HLA, chacun associé au gène de l'hémochromatose, l'un hérité de son père, l'autre de sa mère. Lorsque l'on dispose des groupes HLA de deux générations d'une famille, on peut reconstituer les haplotypes HLA de chaque individu, et déduire de cette reconstitution le génotype des frères et sœurs du probant. Le probant est considéré comme homozygote sur la base de critères cliniques et biologiques.
- Base génétique du dépistage familial  
Le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose génétique est fait sur des données cliniques et biologiques est appelé probant. La maladie se transmettant selon un mode autosomal récessif, les enfants d'un sujet homozygote pour la mutation C282Y seront (*tableau 17*) :
  - tous homozygotes si le conjoint est homozygote C282Y ;
  - tous hétérozygotes si le conjoint n'est porteur d'aucune mutation ;
  - soit hétérozygotes, soit homozygotes pour la mutation C282Y, si le conjoint est hétérozygote C282Y ;
  - tous hétérozygotes composites C282Y+H63D, si le conjoint est homozygote H63D ;

- soit hétérozygotes composites C282Y+H63D, soit hétérozygotes C282Y, si le conjoint est hétérozygote pour la mutation H63D.

Les parents d'un sujet homozygote pour la mutation C282Y seront soit hétérozygotes soit homozygotes pour cette même mutation, ou bien les parents seront tous les deux hétérozygotes composites C282Y+H63D.

Les enfants d'un sujet hétérozygote pour la mutation C282Y seront (*tableau 17*) :

- non porteurs, hétérozygotes ou homozygotes C282Y, si le conjoint est hétérozygote pour la mutation C282Y ;
- soit hétérozygotes, soit non porteurs de la mutation, si le conjoint n'est porteur d'aucune mutation ;
- soit hétérozygotes composites C282Y+H63D, soit hétérozygotes H63D, si le conjoint est homozygote pour la mutation H63D ;
- soit hétérozygotes composites C282Y+H63D, soit hétérozygotes H63D, soit hétérozygotes C282Y, soit non porteurs de la mutation, si le conjoint est hétérozygote pour la mutation H63D.

Les parents d'un sujet hétérozygote pour la mutation C282Y pourront être soit hétérozygotes ou homozygotes pour la mutation C282Y, soit hétérozygotes composites C282Y+H63D.

#### Stratégie du dépistage familial utilisant les tests génétiques (75, 87)

- 1) Validation du probant : la première étape consiste à vérifier le génotype du probant. S'il est homozygote pour la mutation C282Y, ses parents et sa descendance seront au minimum hétérozygotes.
- 2) La deuxième étape concerne l'étude du profil génétique, dans le cadre du conseil génétique, de la fratrie du probant, de ses descendants directs, et de ses ascendants directs.
  - Les sujets dépistés homozygotes pour la mutation C282Y seront considérés comme prédisposés à la maladie. Une surveillance régulière de leur ferritine sérique sera réalisée de façon à mettre en route le traitement dès les premiers signes biologiques de surcharge. Lorsque, chez ces sujets, il n'y a aucune expression clinique et/ou biologique de la maladie, se pose alors la question de l'existence de facteurs de sous-expression (jeune âge, dons de sang réguliers, pertes menstruelles abondantes), ou d'une remise en cause du diagnostic chez le probant. Une surveillance biologique annuelle régulière doit être proposée à ces sujets.
  - Les sujets dépistés hétérozygotes pour la mutation C282Y subiront un test génétique pour rechercher la mutation H63D. Si ces sujets sont hétérozygotes composites, ils seront surveillés comme les sujets homozygotes C282Y. Si ces sujets ne sont pas porteurs de la mutation H63D, ils seront surveillés tous les 2 ans par la mesure du coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sérique. En cas d'augmentation d'un de ces paramètres et après élimination de toute autre cause de surcharge en fer, il leur sera proposé une ponction biopsie hépatique à visée diagnostique.
  - Les sujets pour lesquels aucune des deux mutations n'aura été détectée seront considérés comme indemnes, et ne nécessiteront aucune mesure particulière.

Dans le cadre du dépistage familial, l'âge à partir duquel les descendants pourront être dépistés génétiquement n'est pas résolu. Certains préconisent un dépistage chez les enfants à partir de 15 ans, d'autres préfèrent attendre la majorité. Étant donné que l'expression

clinique de la maladie est tardive et, qu'aucune mesure thérapeutique n'est à envisager durant l'enfance, un dépistage chez des enfants en bas âge ne se justifie pas.

#### Le dépistage néonatal et/ou prénatal

Il est demandé par les parents, le plus souvent dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. En pratique, l'examen des caractéristiques génétiques chez des enfants ne doit pas être envisagé comme une routine, mais doit répondre à des situations particulières fondées sur une analyse des données médicales et des données familiales. Étant donné que la pénétrance de la mutation C282Y n'est pas parfaitement connue, et pour les raisons exposées précédemment, le dépistage néonatal, et *a fortiori* prénatal, n'a pas de justification.

#### Le dépistage individuel

En ce qui concerne le dépistage individuel, on dépiste une maladie déjà exprimée. Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'un dépistage mais d'une démarche diagnostique. Jusqu'à maintenant, en présence de signes cliniques et biologiques de surcharge en fer, une ponction biopsie hépatique (avec mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge) était proposée. En cas de refus de la ponction biopsie hépatique, on utilisait alors la méthode des saignées quantitatives. Il est possible à présent de réaliser un test génétique et de rechercher la mutation C282Y.

Les sujets homozygotes doivent bénéficier d'une prise en charge, c'est-à-dire d'un bilan du retentissement de la maladie (y compris une PBH à visée pronostique si besoin), d'un traitement déplétif et d'une enquête phénotypique dans leur descendance. Les sujets hétérozygotes pourront avoir une recherche génétique de la mutation H63D. Si ces sujets sont hétérozygotes composites, ils seront pris en charge comme les sujets homozygotes C282Y. Si ces sujets ne sont pas porteurs de la mutation H63D, il leur sera proposé une ponction biopsie hépatique (avec mesure de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge) ou, en cas de refus, la méthode des saignées quantitatives.

Les sujets pour lesquels aucune des deux mutations n'aura été détectée seront cliniquement réévalués, à la recherche de facteurs de risque ou de facteurs de confusion. Si la suspicion d'hémochromatose génétique se confirme, une ponction biopsie hépatique sera alors proposée.

Dans le cadre du dépistage individuel, il faudrait établir, après consensus, une grille d'évaluation diagnostique (forte, moyenne ou faible présomption d'hémochromatose génétique) utilisant des critères cliniques, biologiques et génétiques, qui pourrait être utilisable par l'ensemble des praticiens spécialistes et omnipraticiens en France (voir exemple dans le *tableau 18*).

### Dépistage systématique

Le dépistage systématique a pour objet de découvrir et de traiter des malades pour lesquels, si la maladie est déjà responsable d'une altération pathologique, celle-ci n'a peut-être pas encore atteint le stade auquel l'intéressé vient se faire soigner. En effet, si l'objectif est d'améliorer le diagnostic précoce de l'hémochromatose génétique, limiter les tests de dépistage aux seuls sujets symptomatiques est insuffisant, étant donné que les symptômes sont tardifs et que la maladie risque d'être découverte au stade des complications.

Le dépistage systématique a deux intérêts : un intérêt pour la collectivité, et un intérêt pour l'individu. En fonction de l'âge où le patient sera dépisté, l'intérêt collectif primera sur l'intérêt individuel, le bénéfice n'étant pas immédiat pour le patient. En pratique, quelle que soit la stratégie de dépistage choisie, celui-ci devra être fait selon un processus continu car, pour un sujet donné, la maladie peut ne pas être cliniquement exprimée au moment du dépistage, mais se manifester quelques années plus tard. De ce fait, il faudra informer les patients des bénéfices et des inconvénients que leur offre le dépistage systématique, en fonction de l'âge où leur sera proposé ce dépistage.

Évaluer la pénétrance de la mutation est un préalable pour fixer les termes éventuels d'une campagne de dépistage systématique. Pour cela il faudrait procéder à des études épidémiologiques longitudinales. Il est également nécessaire de déterminer la sensibilité et la spécificité des stratégies de dépistage, ainsi que les effets du traitement précoce. En effet, on ignore quels pourraient être les effets du diagnostic de l'hémochromatose génétique au stade préclinique. Évaluer le bénéfice d'un dépistage systématique par des études pilotes est donc un préalable à tout dépistage systématique. Deux types d'études sont classiquement nécessaires : les études contrôlées randomisées et les études cas témoins. Aucune étude de ce type n'a été retrouvée dans la littérature.

Enfin, dans le cadre d'un dépistage systématique deux types de stratégies sont possibles.

- Le dépistage d'une surcharge en fer quelle qu'en soit l'étiologie. Ce dépistage est biochimique (coefficient de saturation de la transferrine et ferritine sérique) et permet de dépister les sujets à un stade « maladie ». Le diagnostic spécifique de l'hémochromatose génétique restant à faire après élimination des autres causes de surcharge en fer, par le génotypage et/ou la ponction biopsie hépatique.
- Le dépistage d'une prédisposition génétique pour l'hémochromatose génétique. Il nécessite après identification du profil génétique, la mise en place d'une surveillance biologique régulière et rigoureuse de la constitution de la surcharge en fer. Indépendamment des problèmes éthiques posés par les tests génétiques, c'est la première fois en France que se pose la question de l'intérêt d'un dépistage génétique systématique à l'âge adulte d'un terrain prédisposant à développer une pathologie héréditaire.

Le choix entre ces deux orientations pose la question suivante : le fait de dépister spécifiquement une hémochromatose génétique plutôt qu'une surcharge en fer modifierait-il la stratégie thérapeutique ?

De ce fait nous recommandons fortement la mise en place rapide de plusieurs types d'études. En particulier :

- une étude rétrospective qui utiliserait les données cliniques et la sérothèque d'une étude de cohorte actuellement en cours permettrait d'obtenir « 5-10 ans » de suivi clinico-biologique ;

- une étude pilote randomisée contrôlée de dépistage systématique qui comparerait différentes stratégies de dépistage à différentes tranches d'âge : groupe dépisté *versus* non dépisté, dépistage biologique en première intention *versus* dépistage génétique en première intention.

### VII.7. Les études en cours

- Une étude française (Yaouanq J, Chaperon J, David V, Feingold J) est en cours de développement. Elle a pour buts : 1) d'évaluer l'impact d'un protocole de dépistage débuté en 1992 en collaboration avec la MSA d'Ille-et-Vilaine et la compliance au suivi de prise en charge ; 2) de comparer différentes stratégies de dépistage (dépistage biologique  $\pm$  tests génétiques) et d'évaluer leur sensibilité et spécificité. Cette étude rétrospective concerne un échantillon correspondant à environ 10 % des 5 479 personnes évaluées (hommes et femmes âgés de  $56 \pm 10$  ans).
- Une seconde étude française multicentrique est en cours sur trois centres de bilans de santé de Bretagne (Deugnier Y, Chaperon J, Le Gall J-Y, Meyer J-F dans le cadre du PHRC 97). Elle a pour but d'effectuer un dépistage génétique de la mutation C282Y à l'état homozygote au sein d'une population de 10 000 sujets présumés sains (hommes âgés de 25 à 40 ans et femmes âgées de 35 à 50 ans), et d'étudier le statut martial par un suivi biologique sur une durée de 5 ans de ces sujets dépistés.
- Une étude multicentrique américaine, O'Neill L, (88-91) va prochainement débiter (dernier trimestre 1999). Elle a pour but d'étudier au sein d'une population de 100 000 sujets de différentes ethnies (hommes et femmes âgés de plus de 25 ans) la prévalence de l'hémochromatose génétique, d'identifier les facteurs de risque pouvant influencer l'expression de la maladie, d'étudier la pénétrance des mutations génétiques dans cette population. Un suivi clinique de 1 à 3 ans de chaque sujet inclus dans l'étude est prévu.
- Cinq études génétiques de recherche de nouvelles mutations ou de localisation des gènes de la maladie sont en cours aux États-Unis (Bowlus C) (Chorney M) (Goei V), et en France (David V, Le Gall J-Y) (Labrune P, Trioche P) (site Internet du *National Institutes of Health* : CRISP : *Computer Retrieval of Information on Scientific Projects*).
- Trois études du mécanisme par lequel le gène HFE est impliqué dans le métabolisme du fer sont en cours en France (Roth M-P), et aux États-Unis (Kushner J), (Beutler E) (site Internet du *National Institutes of Health* : CRISP : *Computer Retrieval of Information on Scientific Projects*).
- Des études épidémiologiques sont en cours aux États-Unis (Kushner J), (McLaren C) et en France (Vinel J-P) (site Internet du *National Institutes of Health* : CRISP : *Computer Retrieval of Information on Scientific Projects*).

**Tableau 16.** Nombre de cas d'hémochromatose génétique diagnostiqués par un dépistage systématique.

Auteurs Référence de l'article Pays	Type de population	Nbre de sujets screenés	Tests utilisés au 1 <sup>er</sup> screening
Baer (11) USA	Hommes, Caucasiens 50 %, Africains 29 %, Asiatiques 6 %, autres 15 %	3 997	CS-Tf = 62 %
Bell (7) Norvège	Donneurs de sang, H 50 %, F 50 %, Caucasiens	10 552	CS-Tf > 40 % <b>Ferritine sérique:</b> > 100 ng/ml F > 200 ng/ml H
Niederau (10) Allemagne	Employés d'une société 50 %, consultants de cabinets médicaux : 50 %, H 62 %, F 38 %, Caucasiens	6 031	CS-Tf > 50 % F > 60 % H Ferritine sérique : > 250 ng/ml F > 350 ng/ml H
Phatak (9) USA	Consultants de cabinets médicaux, H 42 %, F 58 %, Caucasiens 77 %, Américains d'origine africaine 14 % Préscreening sur 16 031 sujets	932	CS-Tf = 45% H+F
Smith (8) USA	Employés d'une société, H 81 %, F 19 %, Caucasiens 86 %, Africains 10 %, Asiatiques 2 %, Hispaniques 1 %, autres 1 % Préscreening sur 2 294 sujets	70	CS-Tf > 45 % Ferritine sérique : > 300 ng/ml F > 400 ng/ml H

H : homme, F : femme, CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine, PBH : ponction biopsie hépatique.

**Tableau 16 (suite).**

Auteurs Référence de l'article Pays	Nbre de sujets screenés	Tests utilisés au 2 <sup>e</sup> screening	Nbre de sujets screenés	Tests utilisés pour la sélection des sujets ayant eu une PBH	PBH		
					Réalisés	(+)	(-)
Baer (11) USA	40	CS-Tf = 62 %	14	CS-Tf = 62 % Ferritine sérique : >500 ng/ml	12	8	4
Bell (7) Norvège	172	CS-Tf > 40 %	37	CS-Tf > 50 % F > 60 % H	20	19	1
Niederau (10) Allemagne	55	mêmes tests que lors du 1 <sup>er</sup> screening	42	mêmes tests que lors du 1 <sup>er</sup> screening	20	17	3
Phatak (9) USA	255	CS-Tf = 55 % H+F Ferritine sérique : = 200 ng/ml	48	mêmes tests que lors du 1 <sup>er</sup> screening	34	25	9
Smith (8) USA	25	mêmes tests que lors du 1 <sup>er</sup> screening	13	mêmes tests que lors du 1 <sup>er</sup> screening	10	5	5

H : homme, F : femme, CS-Tf : coefficient de saturation de la transferrine, PBH : ponction biopsie hépatique.

**Tableau 17.** Base génétique du dépistage familial.

<b>Probant</b>	<b>Conjoint</b>	<b>Enfant</b>
homozygote C282Y	homozygote C282Y	homozygote C282Y
	hétérozygote C282Y	homozygote C282Y ou hétérozygote C282Y
	non muté	hétérozygote C282Y
	homozygote H63D	hétérozygote composite
	hétérozygote H63D	hétérozygote composite ou hétérozygote C282Y
hétérozygote C282Y	hétérozygote C282Y	non muté ou hétérozygote C282Y ou homozygote C282Y
	non muté	non muté ou hétérozygote C282Y
	homozygote H63D	hétérozygote composite ou hétérozygote H63D
	hétérozygote H63D	hétérozygote composite ou hétérozygote C282Y ou hétérozygote H63D ou non muté

**Tableau 18.** Grille d'évaluation diagnostique de l'hémochromatose génétique élaborée à titre d'exemple à partir de l'analyse de la littérature.

<b>Suspicion diagnostique d'hémochromatose génétique</b>			
	<b>Faible</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Forte</b>
Critères cliniques	l ou plusieurs des signes suivants dont la hiérarchie est à définir par le groupe de consensus : asthénie, arthralgies, cirrhose , diabète, hypogonadisme, mélanodermie, cardiopathie. Et absence d'autres causes de surcharge en fer.		Association des 4 signes cardinaux : diabète, cirrhose, mélanodermie, cardiomyopathie, et absence d'autres causes de surcharge en fer.
Critères biologiques*	CS-Tf > 40 % Ferritine sérique > 100 ng/ml ALAT augmentées. Trouble de la tolérance aux glucides	CS-Tf > 50 % Ferritine sérique > 200 ng/ml	CS-Tf > 60 % Ferritine sérique > 500 ng/ml
Critères génétiques	C282Y hétérozygote H63D homozygote H63D hétérozygote	Hétérozygote composite	C282Y homozygote
Critères histologiques (Ponction biopsie hépatique)			Surcharge hépatique en fer prédominant dans les hépatocytes avec un gradient décroissant des zones périportales aux zones centrolobulaires. Index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge > 1.9.

\* Dont les valeurs seuils sont indiquées à titre indicatif et sont à définir en fonction du sexe et de l'âge par le groupe de consensus.

---

## **PARTIE ÉCONOMIQUE : ARGUMENTAIRE**

---

### **I. INTRODUCTION**

L'argumentaire économique développé dans le rapport de l'ANDEM réalisé en 1995 (1) ne mettait en évidence aucune étude concluante permettant de se prononcer en faveur du dépistage de l'hémochromatose génétique. En effet, aucune étude ne mettait en balance les coûts du dépistage avec des indicateurs d'efficacité puis des coûts évités. Deux études (92, 93) se basant sur des modèles mathématiques avaient été publiées mais leur analyse dégageait de nombreuses insuffisances méthodologiques.

La découverte en 1996 du gène associé à l'hémochromatose amène à s'interroger de nouveau sur l'opportunité d'un dépistage national de cette maladie. En effet, le test génétique présente désormais une nouvelle option pour le dépistage et le diagnostic de l'hémochromatose, susceptible d'améliorer le taux de compliance au protocole de dépistage.

La question de la répercussion au niveau des données économiques de cette découverte récente se pose alors. Une analyse approfondie de la littérature économique peut permettre de dégager tous les enjeux du débat.

Dans ce contexte, l'objectif de ce chapitre est de présenter une analyse des études économiques publiées depuis 1995 et de voir quels éléments nouveaux elles apportent sur ce sujet.

Cette analyse est faite au regard d'un cadre économique établi afin d'apprécier la qualité et la crédibilité des conclusions avancées par la littérature sélectionnée.

### **II. CADRE ÉCONOMIQUE REQUIS**

Dans une perspective d'aide à la décision, les études économiques doivent répondre à certains critères pour s'assurer de :

- la crédibilité des résultats. Et ceci suppose la transparence des méthodes et des sources de données et la conduite d'analyses de sensibilité ;
- la qualité méthodologique des études. Cela fait référence aux méthodes utilisées qui doivent être appropriées aux objectifs poursuivis ;
- la comparabilité des résultats obtenus. C'est-à-dire que le choix des indicateurs de coûts et de résultats doivent être rigoureusement présentés.

Les principaux critères à satisfaire pour une étude économique sont les suivants (94-96):

1. La précision du point de vue et de la question posée.  
En d'autres termes, la perspective à partir de laquelle les auteurs établissent leur comparaison doit être explicitée, et l'objectif poursuivi doit être clairement défini. Le

point de vue de l'analyse peut être celui d'un prestataire spécifique, d'une institution, du financeur, du patient ou d'un groupe de patients ou encore de la société (94).

La question de l'opportunité d'un programme national de dépistage de l'hémochromatose génétique amène plutôt à se positionner selon le point de vue du financeur ou de la société puisqu'il s'agit de mettre en œuvre une action utilisant les ressources de la collectivité et s'adressant à l'ensemble de la population.

2. Une description précise et explicite des bases cliniques de l'étude.  
L'analyse économique n'est valable que si elle s'appuie sur des hypothèses cliniques solides et vérifiables.  
Concernant l'hémochromatose, il est nécessaire notamment de disposer des informations concernant la prévalence retenue, les tests utilisés pour le dépistage et le diagnostic, les taux de sensibilité et de spécificité de ces tests, les seuils fixés permettant de définir les patients positifs ou négatifs et les taux de compliance au protocole.
3. La présentation de la population étudiée.  
Les caractéristiques démographiques de la population analysée doivent être précisées, afin de voir dans quelle mesure les conclusions des études peuvent être transposables et généralisables à d'autres populations, et précisément à la population française.
4. Le caractère comparatif des stratégies analysées.  
Chacune des options doit être clairement précisée. Dans le cas de l'hémochromatose génétique, le lecteur doit disposer de suffisamment d'informations sur les différentes étapes intervenant dans chaque stratégie afin de déterminer si tous les coûts et les conséquences ont été intégrés.
5. Le choix de la méthode d'évaluation la mieux adaptée et du critère d'efficacité le plus pertinent.  
Cependant, il est parfois difficile de faire une distinction entre une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité. En effet, dans l'étude coût-efficacité, le coût différentiel d'un programme est comparé aux effets différentiels de ce programme en termes d'indicateurs cliniques d'efficacité. Dans l'analyse coût-utilité, le coût différentiel d'un programme est comparé à l'amélioration différentielle de la santé qui résulte du programme, exprimée en termes de durée de vie pondérée par la qualité. L'intégration de la qualité de vie suppose que pour chaque état de santé, on en connaisse l'utilité relative pour le patient. L'analyse coût-utilité inclut donc des jugements de valeur. Des effets multiples peuvent ainsi être pris en compte contrairement à l'analyse coût-efficacité qui ne retient qu'un seul effet du programme (94). L'analyse coût-utilité met en évidence le rôle fondamental de la préférence des patients. Et, dans le cas de l'hémochromatose génétique, il semble important de prendre en compte cette dimension.  
Par ailleurs, pour chaque type d'analyse, l'efficacité doit être prouvée, qu'il s'agisse dans le cas de l'hémochromatose du diagnostic ou du traitement.
6. Le détail et la justification des coûts retenus et de leur mode de valorisation.  
Les coûts doivent correspondre au point de vue adopté et être exprimés en unités appropriées. Les différents points de vue adoptés peuvent donc amener à valoriser les

coûts sur la base des prix administrés (ce sont les coûts nominaux), sur la base des données issues de la comptabilité de l'institution (ce sont les coûts standard), ou sur la base d'une étude prenant en compte les prix du marché (ce sont les coûts réels).

Si on se place du point de vue du financeur, les coûts doivent logiquement correspondre aux coûts nominaux (c'est-à-dire aux prix administrés).

Non seulement, il s'agit d'identifier et de mesurer les coûts directs (médicaux et non médicaux), mais également d'autres types de coûts tels que les coûts liés à la mise en place d'une campagne de dépistage (dits coûts organisationnels) dont la mesure est essentielle dans le cas d'un programme de dépistage.

7. La prise en compte de toutes les conséquences des stratégies mises en œuvre mesurées correctement.

La mesure des conséquences de chaque stratégie étudiée dépendra du type d'évaluation économique menée.

Si l'analyse économique du dépistage de l'hémochromatose génétique repose sur une étude coût-utilité, il est nécessaire de comprendre exactement comment les résultats ont été ajustés pour tenir compte des effets des actions menées sur la qualité de vie. La mesure de la qualité de vie doit évaluer à la fois les inconvénients, ou les avantages, de court terme et de long terme, associés aux résultats potentiels du dépistage et du non dépistage (96).

8. La prise en compte du temps.

L'hémochromatose étant une maladie qui se déclare de façon tardive, il est essentiel de prendre en compte le facteur temps. Il faut donc estimer les conséquences, à long terme, des coûts et des résultats de santé. Le choix du taux d'actualisation doit être justifié.

9. Les résultats exprimés de façon différentielle.

Pour utiliser les résultats des analyses économiques, il est nécessaire d'examiner les coûts supplémentaires engendrés par un programme sur un autre, par rapport aux bénéfices additionnels que cela produit.

Dans le cas de l'hémochromatose, c'est donc par le biais du calcul d'un ratio coût-efficacité incrémental que l'on pourra par exemple conclure sur l'intérêt du dépistage génétique. Cela revient à calculer le coût additionnel relatif au bénéfice additionnel exprimé en terme d'hémochromatoses détectées et d'années de vie gagnées grâce au dépistage, en comparant à la stratégie de non-dépistage. On peut ainsi déterminer si le bénéfice additionnel compense le coût additionnel engendré par le dépistage (96).

10. La prise en compte de l'incertitude passe par une analyse de sensibilité et par une discussion portant sur les hypothèses méthodologiques et cliniques critiquables. Si les résultats sont peu sensibles à des modifications importantes, une plus grande confiance sera apportée aux résultats d'origine.

Pour l'hémochromatose génétique par exemple, il est nécessaire de faire varier le taux de prévalence de la maladie et les paramètres de sensibilité et de spécificité des tests pour en déterminer l'impact sur la stratégie préférée.

### III. ANALYSE DES RÉSULTATS

Les études publiées depuis 1995 répondent à des objectifs particuliers. Elles comparent des stratégies de dépistage différentes. En suivant notre grille de sélection reproduite en annexe 1, nous avons retenu quatre études dont deux ont été publiées après 1996, c'est-à-dire après la mise en évidence du gène HFE responsable de la maladie.

Les autres publications issues de la recherche documentaire ont été étudiées mais ne correspondaient pas aux critères de sélection établis et ont donc été écartées de l'analyse. Il s'agit soit d'études ne traitant pas directement du sujet, soit d'articles ne reflétant que des réflexions d'auteurs ne s'appuyant sur aucune base scientifique précise. Quelques études économiques plus détaillées ont été publiées. Ces études comportaient cependant de nombreux biais. De façon générale, ces études n'étaient pas comparatives ou manquaient de précision au niveau du mode de valorisation des coûts et des types de coûts retenus.

Les quatre études retenues ont été analysées selon une grille de lecture établie au préalable (cf. annexe 1). Les tableaux détaillés des études sélectionnées sont reproduits en annexe 4.

#### III.1. Analyse des études en fonction des critères posés

En référence aux critères ainsi définis, il est nécessaire d'analyser les études sélectionnées afin de voir dans quelle mesure elles peuvent s'intégrer dans une optique d'aide à la décision autour de l'opportunité d'un dépistage de l'hémochromatose génétique.

**Tableau 19.** Analyse de la littérature sélectionnée en fonction du point de vue adopté et de l'objectif poursuivi.

Auteurs, date	Origine	Point de vue et objectif
Adams, 1995 (97)	Canada	Le financeur Utiliser les techniques d'analyse de décision pour comparer les résultats, l'utilité et les coûts marginaux d'un programme de dépistage de l'hémochromatose génétique chez les volontaires pour le don du sang.
Adams, 1995 (98)	Canada	Le financeur En s'appuyant sur une base de données cliniques, il s'agit de : - décrire les résultats liés au dépistage des enfants des présumés homozygotes ; - fixer l'âge optimal du dépistage ; - déterminer un ratio coût-utilité de ce dépistage.
Bassett, 1997 (86)	Australie	La perspective n'est pas clairement définie. On peut déduire de la lecture qu'il s'agit du financeur. À travers un modèle, estimer et comparer les coûts de différentes stratégies de dépistage de l'hémochromatose génétique.
Adams, 1999 (99)	Canada	Le financeur Utiliser les techniques d'analyse de la décision pour comparer les résultats, l'utilité, et les coûts incrémentaux évités d'un programme de dépistage de l'hémochromatose génétique chez les volontaires pour le don du sang et leur fratrie, le dépistage étant réalisé en utilisant soit le test génétique, soit les tests phénotypes.

Toutes les études sélectionnées (86, 97-99) se placent donc du point de vue du financeur. Cette perspective est intéressante dans le cadre de l'analyse du programme de dépistage de l'hémochromatose car elle permet d'évaluer la faisabilité en termes de ressources consommées des stratégies soumises à analyse.

**Tableau 20.** Description précise des bases cliniques de l'étude

Auteurs, date	Origine	Les bases cliniques
Adams, 1995 (97)	Canada	Les hypothèses sont issues d'une étude de cohorte menée sur 30 ans de 170 volontaires pour le don du sang et d'une revue de la littérature.
Adams, 1995 (98)	Canada	Les données cliniques sont issues de l'étude portant sur 255 enfants de 179 présumés homozygotes et sur la littérature publiée.
Bassett, 1997 (86)	Australie	Les hypothèses proviennent de la littérature.
Adams, 1999 (99)	Canada	Les hypothèses cliniques proviennent d'une étude de cohorte menée depuis 1965 de 170 volontaires pour le don du sang et d'une revue de la littérature.

Les hypothèses concernant les paramètres cliniques servant pour l'analyse de coût dans les études sont bien décrites. Cependant, Adams s'appuie pour ses trois analyses sur une étude de cohorte de volontaires pour le don du sang menée au Canada depuis 1965, constamment réactualisée. Il aurait fallu disposer d'une publication présentant en détail cette étude afin d'en vérifier la validité. En particulier, l'auteur ne fournit pas suffisamment d'informations sur les données numériques permettant de recalculer les probabilités citées pour les différentes stratégies.

Par ailleurs, Adams dans ces études (97,98) parle d'homozygotes alors qu'il s'agit de malades.

**Tableau 21.** Présentation de la population étudiée dans l'analyse économique.

Auteurs, date	Origine	Population étudiée
Adams, 1995 (97)	Canada	Cohorte hypothétique de 10 000 volontaires pour le don du sang et de la fratrie des probants.
Adams, 1995 (98)	Canada	255 enfants de présumés homozygotes (en réalité, il s'agit de malades) âgés de 7 à 73 ans suivis au Canada.
Bassett, 1997 (86)	Australie	Modèle fondé sur le dépistage de 10 000 personnes caucasiennes en Australie.
Adams, 1999 (99)	Canada	Cohorte hypothétique de 10 000 volontaires pour le don du sang et de la fratrie des probants.

Deux études d'Adams (97, 99) et celle de Bassett (86) construisent des modèles fondés sur une population de 10 000 personnes. Il s'agit de modèles mathématiques qui prennent pour leurs hypothèses cliniques de base soit des données issues de la littérature (86), soit des données issues d'une étude précise (étude de cohorte des volontaires pour le don du sang au Canada servant de base aux trois études d'Adams).

**Tableau 22.** Comparaison des stratégies valorisées.

Auteurs, date	Origine	Stratégies étudiées
Adams, 1995 (97)	Canada	Dépistage <i>versus</i> non-dépistage dans une population de volontaires pour le don du sang.
Adams, 1995 (98)	Canada	Dépistage des enfants de présumés homozygotes <i>versus</i> non-dépistage de ces enfants.
Bassett, 1997 (86)	Australie	Comparaison de 8 stratégies de dépistage avec comme test de confirmation la PBH* ou le test génétique.
Adams, 1999 (99)	Canada	Dépistage par phénotype <i>versus</i> dépistage par génotype (recherche de la mutation C282Y).

Avant de comparer les résultats de ces études, il est nécessaire d'analyser les différentes stratégies valorisées.

Deux questions principales se dégagent :

Un dépistage de l'hémochromatose est-il justifié ?

La première étude d'Adams (97) cherche ainsi à comparer les résultats d'un programme de dépistage avec les conséquences d'un non-dépistage de la même population.

Une fois prise la décision de mettre en place une stratégie de dépistage : Quelle stratégie de dépistage adopter ? À quelle population s'adresser ? Et quels tests utiliser ?

L'étude d'Adams (98) tente d'analyser les bénéfices d'un dépistage ciblé et en l'occurrence d'un dépistage familial. En revanche, l'étude de Bassett (86) et la dernière étude d'Adams (99) se concentrent plutôt sur les méthodes de dépistage à adopter.

Par ailleurs, de façon secondaire, les deux autres études d'Adams sur les volontaires pour le don du sang (97, 99) se positionnent aussi dans l'optique d'un dépistage plus ciblé, en analysant le dépistage de la fratrie des probands.

Dans ces études, les options sont clairement définies ce qui permet d'apprécier si certains coûts ou certaines conséquences ont été omis.

**Tableau 23.** Les méthodes d'évaluation et les critères d'efficacité.

Auteurs, date	Origine	Méthode d'évaluation et critère d'efficacité
Adams, 1995 (97, 98)	Canada	Analyse coût-utilité. Le critère d'efficacité est mesuré en termes de QALD ( <i>Quality Adjusted Life Days</i> ).
Bassett, 1997 (86)	Australie	Analyse coût-efficacité. Le ratio est le coût par cas dépisté.
Adams, 1999 (99)	Canada	Analyse coût-utilité. Le critère d'efficacité est mesuré en terme de QALD ( <i>Quality Adjusted Life Days</i> )

Les trois études d'Adams (97-99) sont des analyses de type coût-utilité qui prennent en compte la qualité de vie. Dans le cas de l'hémochromatose génétique, cette notion est

Notes : \* PBH : Ponction biopsie hépatique.

importante puisque le traitement par saignées suppose un suivi régulier et sur le long terme des patients et peut porter atteinte à leur confort de vie.

L'utilité a été estimée en attribuant, pour chaque pathologie, un coefficient de pondération reflétant la qualité dans laquelle sont vécues les années de vie par rapport à une année de vie vécue en bonne santé (par exemple : 0,8 pour la présence d'une cirrhose, 0,9 pour le diabète...). Cependant, les études manquent de précision en ce qui concerne l'intégration et le calcul des critères de qualité dans l'indicateur d'efficacité. Par ailleurs, l'auteur passe sans justification de résultats exprimés en QALD à des résultats exprimés en QALY (*Quality Adjusted Life Years*).

L'étude de Bassett (86) calcule des ratios coût-efficacité, en retenant comme critère le nombre de cas dépistés. Le choix de ce critère se justifie par l'objectif poursuivi par l'auteur puisque Bassett tente de définir la meilleure stratégie de dépistage, en comparant notamment l'utilisation de deux tests de confirmation du diagnostic de l'hémochromatose après les tests biologiques initiaux : soit le test génétique, soit la ponction biopsie hépatique (PBH) et le calcul de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge. Cependant, il aurait été intéressant d'intégrer les effets délétères de la PBH qui est une technique de dépistage invasive, contrairement au test génétique. Toutefois, les auteurs sont conscients des difficultés et des possibles conséquences néfastes sur la santé de cet acte diagnostique.

**Tableau 24.** Les types de coûts et leur mode de valorisation.

Auteurs, date	Origine	Les types de coûts et la mesure des coûts
Adams, 1995 (97)	Canada	Les coûts sont estimés à partir des données fournies par l'hôpital ou par la littérature. Seuls les coûts médicaux sont valorisés : coûts des tests, des traitements et de la prise en charge des maladies. Coûts exprimés en dollars canadiens de 1994. (CDN \$ = 0.72 US \$)
Adams, 1995 (98)	Canada	Les coûts sont estimés à partir des données fournies par le centre hospitalier canadien. Seuls les coûts médicaux sont valorisés. Coûts exprimés en dollars canadiens de 1994. (CDN \$ = 0.72 US \$)
Bassett, 1997 (86)	Australie	Les coûts sont issus pour la majorité de la nomenclature australienne. Prise en compte des coûts des tests biologiques et génétiques et d'une admission à l'hôpital pour le cas de la PBH. Ils sont exprimés en dollars américains. (1 Aust \$ = 0.80 US \$)
Adams, 1999 (99)	Canada	Les coûts sont estimés selon la position du financeur. Ce sont des coûts initialement calculés en 1995, réactualisés en 1998. Seuls les coûts médicaux sont valorisés. Coûts exprimés en dollars US de 1998.

Aucune des études sélectionnées ne prend en compte les coûts organisationnels.

De façon générale, il faudrait avoir plus de précisions sur le mode de valorisation des coûts. Dans ces études, et notamment dans la dernière étude d'Adams (99) et dans celle de Bassett (86), il n'y a aucune précision sur la source concernant le coût du test génétique.

Les coûts qui ne sont pas intégrés ne sont pourtant pas négligeables et leur prise en compte influencerait probablement de façon importante le résultat des études analysées.

**Tableau 25.** Analyse des conséquences et de leur mesure.

Auteurs, date	Origine	Les conséquences et leur mesure
Adams, 1995 (97, 98)	Canada	Les bénéfices du dépistage sont estimés en termes de jours de vie gagnés ajustés à la qualité de vie. Les conséquences du non-dépistage sont exprimées en termes de coûts liés à la prise en charge des complications cliniques futures graves liées au déclenchement de la maladie.
Bassett, 1997 (86)	Australie	Les auteurs ne mesurent pas les conséquences de chaque stratégie en terme d'amélioration de l'état de santé ou en termes de coûts évités mais ils basent leur comparaison sur le nombre de cas dépisté pour un certain coût.
Adams, 1999 (99)	Canada	Les bénéfices du dépistage sont estimés en termes de jours de vie gagnés ajustés à la qualité de vie. Les conséquences du non-dépistage sont exprimées en termes de coûts liés à la prise en charge des complications cliniques futures graves liées au déclenchement de la maladie.

La mesure des conséquences dépend du choix du type d'évaluation économique menée et, de façon plus globale, de l'objectif de l'étude.

Les études d'Adams et coll (97-99) analysent les conséquences du dépistage en termes d'espérance de vie et de santé. Mais les auteurs ne détaillent pas comment la qualité de vie est intégrée dans cet indicateur (ou de façon succincte dans l'étude sur les enfants de malades (98)).

Dans chaque étude, toutes les conséquences des différentes stratégies ne sont pas prises en compte. Notamment par exemple, les conséquences médicales de la prise en charge des personnes que l'on a dépistées pour l'hémochromatose génétique et présentant des surcharges en fer mais dont le diagnostic de la maladie n'est pas confirmé.

La mise en évidence d'une anomalie chez ces personnes, dont on ne retrace pas le parcours futur, entraîne pourtant de nombreuses conséquences dont la valorisation devrait être intégrée dans l'analyse.

Les coûts liés à une investigation approfondie pour arriver au diagnostic correct de l'étiologie de leur surcharge en fer, les coûts liés au traitement éventuel et à la prise en charge des complications liées à cette surcharge, de même que les effets en termes de santé et d'espérance de vie ne sont pas à négliger et peuvent influencer de façon considérable les conclusions des études.

**Tableau 26.** La prise en compte du temps.

Auteurs, date	Origine	La prise en compte du temps
Adams, 1995 (97, 98)	Canada	Actualisation des coûts et des bénéfices au taux de 3 %
Bassett, 1997 (86)	Australie	Pas de prise en compte du décalage temporel
Adams, 1999 (99)	Canada	Actualisation des coûts et des bénéfices au taux de 3 %

L'étude de Bassett (86) ne prend pas en compte le temps. Cependant, l'auteur compare deux stratégies de dépistage différentes, réalisées à un moment précis dans le temps. L'efficacité de ces stratégies est mesurée en termes de cas dépistés et non pas en termes de manifestations cliniques graves évitées. *A priori*, il n'y a donc pas de décalage temporel entre les coûts engagés et les effets.

En revanche, dans les études d'Adams, l'actualisation se justifie par le fait que l'auteur mesure les effets du dépistage ou du non-dépistage sur le long terme. Il est donc nécessaire d'intégrer dans l'analyse le fait que les coûts engagés dans le futur pèsent moins lourd dans la décision que les coûts engagés dans l'instant présent (c'est la notion de préférence pour le présent).

**Tableau 27.** Présentation des résultats des études.

Auteurs, date	Origine	Les résultats des études
Adams, 1995 (97)	Canada	La stratégie de dépistage par rapport au non-dépistage permet de dégager un coût incrémental économisé de 3,19 \$ par personne dépistée. Le coût évité atteint 12,57 \$ par personne dépistée si on prend en considération le dépistage des probants. La stratégie de dépistage amène une hausse de l'utilité marginale de 0,84 QALD par donneur. Cette hausse atteint 1,18 QALD lorsque l'on intègre les bénéfices apportés par le dépistage de la fratrie des probants.
Adams, 1995 (98)	Canada	À l'âge de 10 ans, le coût évité grâce au dépistage par rapport au non-dépistage est de 12 \$ et le gain est de 10 QALD par enfant. Le coût total par enfant dépisté est de 209 \$. À 20 ans, le coût incrémental évité par le dépistage est de 65 \$. À 40 ans, le coût incrémental évité s'élève à 245 \$.
Bassett, 1997 (86)	Australie	Le coût incrémental pour un cas supplémentaire dépisté est de 1 410 \$ dans le cas de l'utilisation de la PBH pour le test de confirmation et de 960 \$ dans le cas de l'utilisation du test génétique. Le coût moyen par hémochromatose détectée se situe entre 3 245 et 5 112 \$ en utilisant la PBF et entre 2 457 et 2 685 \$ en utilisant le test génétique.
Adams, 1999 (99)	Canada	Pour la stratégie de dépistage par phénotype, le coût incrémental évité est de 0,97 \$ par personne dépistée. Pour la stratégie de dépistage par génotype, le coût incrémental évité est de - 151 \$ par personne dépistée. C'est-à-dire que pour un coût de test génétique de 173 \$, la stratégie ne permet pas de faire d'économie. La stratégie de dépistage par génotype ne devient dominante que pour un coût de test génétique inférieur à 28 \$.

La présentation des résultats n'est véritablement significative que si elle permet de dégager les coûts supplémentaires engendrés par une stratégie par rapport à une autre en regard des effets, des bénéfices, ou des utilités additionnels que cela produit.

En outre, les quatre études sélectionnées présentent leurs résultats finaux sous forme de ratios rapportant la différence de coûts à la différence d'efficacité de deux stratégies.

**Tableau 28.** Prise en compte de l'incertitude.

Auteurs, date	Origine	Analyse de sensibilité
Adams, 1995 (97)	Canada	Analyse de sensibilité. Les auteurs ont testé l'influence des variations de certaines estimations sur leurs conclusions, et notamment de la prévalence de la maladie, de l'incidence des complications, de la sensibilité et de la spécificité des tests, du nombre de saignées et du taux d'actualisation.
Adams, 1995 (98)	Canada	Analyse de sensibilité. Les auteurs mettent en évidence l'influence déterminante de plusieurs variables sur les résultats : la prévalence de la maladie, la sensibilité et la spécificité des tests, le coût par saignée et le taux d'actualisation.
Bassett, 1997 (86)	Australie	Pas d'analyse spécifique de sensibilité mais les auteurs comparent plusieurs stratégies dont les variables diffèrent.
Adams, 1999 (99)	Canada	Analyse de sensibilité. Les auteurs ont testé l'influence des variations de certaines estimations sur leurs conclusions, et notamment de la sensibilité et de la spécificité du test génétique, du coût du test génétique et de la pénétrance de la mutation.

Il est essentiel de tester la sensibilité des résultats et des conclusions aux modifications des hypothèses discutables. Les études d'Adams (97-99) prennent en compte cette incertitude pour plusieurs variables. Cependant, certaines hypothèses critiquables ne sont pas intégrées dans l'analyse de sensibilité. C'est le cas notamment du taux de compliance à la PBF qui est estimé à 90 % dans l'étude d'Adams (97) alors que dans la littérature, celui-ci est souvent nettement moins élevé (cf. partie clinique sur la ponction biopsie hépatique et l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge § VI 3).

L'étude de Bassett (86) ne réalise pas spécifiquement d'analyse de sensibilité mais compare différentes stratégies reposant sur des variables dont les taux diffèrent. Certaines hypothèses cependant auraient mérité de faire l'objet d'une telle analyse.

### III.2. Résultats globaux et synthèse

Les enjeux du dépistage reposent sur la relation entre les coûts engagés par le dépistage et les bénéfices qui en découlent en termes d'espérance de vie et de qualité de vie. Les conséquences du dépistage précoce se traduisent en termes de coûts évités. Les coûts futurs évités sont liés à la prévention du développement de la maladie qui, si elle se déclare, entraîne une prise en charge lourde pouvant aller jusqu'à la transplantation hépatique.

Les études économiques sélectionnées présentent des résultats favorables, de façon générale, au dépistage de l'hémochromatose, qu'il s'agisse d'un dépistage ciblé ou non. Toutefois, les limites de ces études remettent en cause la validité de leurs conclusions.

La première étude d'Adams (97) portant sur les volontaires pour le don du sang met nettement en évidence des gains en termes de coûts liés au dépistage par rapport au non-dépistage. Ces économies sont confirmées avec la conduite d'une analyse de sensibilité.

Par ailleurs, si le dépistage est réalisé, les auteurs (86, 99) se positionnent en faveur de l'utilisation du test génétique comme test de confirmation du diagnostic, celui-ci étant moins coûteux et permettant d'améliorer la compliance au protocole. Les résultats de

l'étude de Bassett (86) tendent clairement à favoriser cette solution. La ponction biopsie hépatique devient un outil pronostique et non plus diagnostique (100).

Les deux études (86, 99) intégrant le test génétique restent favorables cependant à un protocole de dépistage dans lequel les tests biologiques constituent la première étape, le test génétique restant un test de confirmation.

Les études analysées envisagent également un dépistage plus ciblé. Elles sont notamment favorables à un dépistage familial. Les études d'Adams montrent en effet que le dépistage des parents, des enfants, ou de la fratrie du probant permet de détecter un certain nombre d'homozygotes pour la mutation C282Y supplémentaires à un moindre coût. Ce dépistage permet de prévenir l'apparition de la maladie chez des individus qui l'auraient sûrement développée sans cette prise en charge précoce. Chez les enfants, le rapport entre les bénéfices du dépistage et les dépenses engagées diffère selon l'âge auquel est réalisée l'investigation. D'après cette étude, c'est à 20 ans que le rapport est le plus favorable (98).

Cependant, après l'analyse de ces études en fonction du cadre économique établi, plusieurs remarques doivent être faites.

- Les études ne prennent pas en compte l'ensemble des coûts et des conséquences des stratégies étudiées.
- Aucune étude ne tient compte des coûts organisationnels : dépenses de structure, d'équipement et de traitement informatique, dépenses de campagnes d'information du public et des professionnels, de recrutement de la population et dépenses de personnel. Avant d'engager un programme de dépistage, il faut s'assurer que l'infrastructure nécessaire pour supporter ce programme est établie. Le programme de dépistage doit être accepté par la population et par le corps médical. Les enjeux de l'information sont importants pour optimiser la participation, l'adhésion et la compliance au programme.
- Par ailleurs, l'ensemble des conséquences n'est pas intégré. Les études comparant les stratégies de dépistage *versus* le non-dépistage sont menées selon une optique définie au préalable. Ainsi, elles suivent le parcours des patients dépistés pour la maladie mais ne tiennent pas compte des patients pour lesquels les investigations ont mis en évidence une charge en fer faible ou une charge en fer élevée mais qui ne sont pas hémochromatosiques. Or, la prise en charge et le suivi de ces patients engendre un coût. Il est essentiel de prendre en compte les conséquences liées directement au dépistage de la maladie mais également les conséquences indirectes de ce dépistage. En outre, ces conséquences se calculent non seulement en termes de coûts mais elles ont également une dimension psychologique. Les patients ont une surcharge en fer mais n'en connaissent pas l'étiologie (cf. partie clinique sur les autres étiologies des surcharges en fer § III.4).
- Il faut également faire une plus grande place à la notion de qualité de vie. Le dépistage précoce implique, pour les patients détectés comme ayant une hémochromatose génétique, un suivi sur le long terme qui peut affecter le confort de vie. La préférence des patients est un élément fondamental. Elle fait référence aux préférences temporelles des individus face à un état de santé donné.

- De plus, concernant la valorisation des coûts, les études manquent de précision. Il est notamment difficile d'apprécier la valeur des résultats des études intégrant le test génétique. Le coût de ce test n'est pas clairement déterminé. On ne sait pas quels peuvent être les effets sur ce coût de la réalisation du test à grande échelle. De plus, on ne dispose d'aucune étude française permettant de mesurer la transposabilité des résultats obtenus au Canada et en Australie.
- Enfin, il est indispensable que les études économiques présentent de façon très précise les hypothèses cliniques sur lesquelles elles se fondent. Chaque hypothèse doit être solide et vérifiable.

À l'issue de cette analyse des études sélectionnées, nous ne disposons pas d'informations suffisamment fiables pour conclure.

Seule une étude économique prenant en compte l'ensemble de ces remarques sera utile dans le cadre d'une aide à la décision.

Cette étude devra intégrer plusieurs aspects fondamentaux, et notamment les coûts organisationnels et les coûts liés à la prise en charge et au suivi de tous les patients.

---

## ANNEXE 1. MÉTHODE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

---

Après les deux premières phases d'identification et de sélection des articles, l'analyse de la qualité des articles va permettre de retenir ceux dont les résultats vont être utilisés pour rédiger le document d'argumentaire. Cette analyse de la littérature constitue l'étape initiale du travail pour préparer les recommandations et références médicales et professionnelles; elle en garantit la qualité.

Plusieurs méthodes d'analyse de la qualité de la littérature ont été proposées. Apprécier la crédibilité de la publication, et définir l'applicabilité des informations sont les deux objectifs de ces méthodes.

Des méthodes utilisent une grille de lecture applicable à tous les types de publications. La grille adaptée du *Critical Appraisal Worksheet* (Université de Newcastle, Australie) comporte 8 critères d'évaluation : l'objectif de l'étude, le type de protocole utilisé, le facteur étudié, les critères de jugement, la population source et les sujets étudiés, les facteurs de confusion potentiels et les biais, les analyses statistiques et les conclusions des auteurs. Trois types de questions sont appliquées à ces 8 critères :

1. Y a-t-il dans l'article l'information pour le critère ?
2. La façon dont le critère a été abordé est-elle correcte ?
3. Si la façon d'aborder le critère est incorrecte, cela menace-t-il la validité de l'étude ?

(pour plus de détails, se reporter au dossier : « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » publié par l' ANAES.)

Les articles présélectionnés seront classés dans une grande catégorie : revue de synthèse, épidémiologie, diagnostic, causalité, thérapeutique, pronostic, économie. L'étape suivante consiste à porter son attention sur la partie « matériel et méthodes » de l'article, dont l'analyse présente des spécificités en fonction de la catégorie de l'article. Des grilles de lecture sont définies pour chaque type d'article. Ces grilles de lecture permettent de réaliser une lecture rapide et homogène des articles présélectionnés. Elles permettent de formaliser les critères de sélection finale des articles qui seront utilisés. Les grilles de lecture type proposées dans les pages suivantes doivent être adaptées et personnalisées à chaque thème d'étude, à chaque question posée. Ces grilles ont pour objet de faciliter la lecture de la littérature et d'y identifier les principaux éléments méthodologiques. Elles doivent permettre d'homogénéiser la lecture des articles, sans pour autant être à l'origine d'une perte d'information.

**GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

**Titre et auteur de l'article:** \_\_\_\_\_

Rev/Année/Vol/Pages \_\_\_\_\_

**Thème de l'article:**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>?</b>
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les caractéristiques de la population sont décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés et adéquats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les qualités et les modalités de recueil des données sont précisées.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Analyse des résultats			
• L'analyse statistique est adaptée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les facteurs de confusion et les biais sont pris en compte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les résultats sont vérifiables à partir des données brutes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

**ANALYSE D'UN ARTICLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

**Les objectifs de l'étude sont clairement définis**

L'étude cherche généralement à répondre à une question principale. Les réponses à des objectifs secondaires renforcent les conclusions de l'étude.

**Méthodologie**

- *Les caractéristiques de la population et des centres étudiés sont-elles décrites ?*
- *Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils précisés et adéquats ?*  
Ils sont les mêmes pour tous les groupes. Les raisons des refus et des exclusions avant le début de l'étude ou en cours d'étude sont indiquées et expliquées.
- *Les qualités et les modalités de recueil des données sont-elles précisées ?*  
Les données mesurées doivent être fiables et valides. Les modalités de recueil de ces données concernent la mesure de la variable principale et des variables secondaires.

**Analyse des résultats**

- *L'analyse statistique est-elle adaptée ?*  
Le choix de la méthode statistique doit tenir compte du type d'étude, de la nature des variables étudiées (quantitatives, qualitatives,...) et des conditions d'application du test statistique utilisé (distribution normale par exemple).
- *Les facteurs de confusion et les biais sont-ils pris en compte ?*  
Les facteurs de confusion pouvant expliquer les variations observées indépendamment de la variable principale sont fréquents : l'âge, le sexe, les modalités de recrutement peuvent induire des biais de recrutement ou de sélection à prendre à compte lors de l'analyse des résultats.
- *Les résultats sont-ils vérifiables à partir des données brutes ?*  
L'existence des données brutes dans le document publié de l'étude permet de vérifier les caractéristiques des populations, la distribution des variables et les principaux résultats.

**GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DIAGNOSTIQUE**

**Titre et auteur de l'article:** \_\_\_\_\_

Rev/Année/Vol/Pages \_\_\_\_\_

**Thème de l'article:**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>?</b>
1. Les objectifs sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le test étudié est comparé à un test de référence fiable et validé, déterminé <i>a priori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La méthode de sélection des patients est décrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le terme « normal » est défini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Analyse des résultats			
• Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables (sensibilité, spécificité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. L'utilité clinique du test est recherchée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

**ANALYSE D'UN ARTICLE DIAGNOSTIQUE**

**Les objectifs sont clairement définis**

Les critères recherchés pour apprécier la validité diagnostique d'un test doivent apprécier la capacité du test à mesurer effectivement ce qu'on veut mesurer et la variabilité des résultats liés à l'événement étudié.

**Méthodologie de l'étude**

- *Le test étudié est-il comparé à un test de référence fiable et validé, déterminé a priori ?*

L'évaluation de la validité d'un test se fait par comparaison avec un test diagnostique de référence reconnu par tous. Il s'agit souvent de l'examen anatomopathologique, mais il peut aussi consister en un diagnostic clinique, un test biologique, un examen radiologique... L'absence de test de référence nécessite de définir le diagnostic recherché avec un faisceau d'arguments dont la validité doit avoir été évaluée.

- *La méthode de sélection des patients est-elle décrite ?*

Les caractéristiques des patients recrutés pour l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion sont déterminants pour pouvoir juger la validité externe de l'étude, c'est-à-dire la capacité d'utilisation des résultats en pratique quotidienne auprès d'une population peu sélectionnée.

- *La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond-elle aux données épidémiologiques connues ?*

Cette donnée permet également de juger la validité externe de l'étude.

- *Le terme « normal » est-il défini ?*

La maladie doit être clairement définie par le test de référence et par opposition la normalité. L'attribution d'un diagnostic est en fait effectuée à partir d'un seuil à déterminer (c'est le cas pour la valeur de marqueurs) au-delà duquel la maladie est présente avec une probabilité connue et acceptée. La figure 2 représente cette problématique de détermination du seuil.

**Analyse des résultats**

- *Les caractéristiques diagnostiques du test sont-elles calculées ou calculables ?*

La sensibilité, ou fréquence avec laquelle le test est positif chez les malades.

La spécificité, ou fréquence avec laquelle le test est négatif chez les sujets non malades.

L'efficacité diagnostique, qui correspond au pourcentage de sujets « bien classés » par le test.

- *L'applicabilité du test hors du contexte expérimental et l'utilité clinique du test sont décrites*

Le test doit pouvoir apporter une information utile pour la décision diagnostique et thérapeutique du médecin. Par ailleurs, il doit pouvoir résulter du diagnostic ainsi réalisé et de ses conséquences, une amélioration de l'état de santé des individus (utilité pour le patient). Ces utilités sont recherchées par des études comparatives des deux stratégies diagnostiques incluant ou non le test.

**GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHÈSE**

**Titre et auteur de l'article:** \_\_\_\_\_

Rev/Année/Vol/Pages \_\_\_\_\_

**Thème de l'article:**

	<b>Totalement</b>	<b>Partiellement</b>	<b>Pas du tout</b>
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
2.1. Procédures de sélection			
• L'auteur décrit ses sources de données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de sélection sont pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les études non publiées sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Méthode d'analyse			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur commente la validité des études choisies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

**ANALYSE D'UNE REVUE DE SYNTHÈSE**

Une revue de synthèse (en anglais *overview, meta-analysis...*) présente l'analyse de travaux originaux déjà publiés. **Si cette synthèse a suivi une méthode d'élaboration explicite et validé, elle peut être prise comme document de référence, ce qui évite ainsi une analyse détaillée de la littérature antérieure à ce document.** L'appréciation de la qualité de cette revue de synthèse repose sur un certain nombre d'items.

**Les objectifs sont-ils clairement exposés ?**

L'hypothèse à tester est expliquée. La question à laquelle l'auteur essaye de répondre est exposée et fragmentée en sous-questions très précises. En particulier, les paramètres de jugement pris en compte par l'auteur doivent être détaillés. Le champ étudié est clairement défini.

**Méthodologie**

- *Les procédures de sélection de la littérature sont décrites*

**Les sources de données sont-elles décrites ?** Il est essentiel de connaître l'origine des données (littérature, enquêtes spécifiques, expérience ou avis personnel). Une grande précision est nécessaire quant aux procédures utilisées pour obtenir ces informations : banques de données interrogées et critères d'interrogation, stratégie de recherche documentaire, revue systématique de journaux faisant autorité, protocole des études réalisées, etc.

**Les critères d'inclusion et d'exclusion et le mode de sélection des articles sont-ils énumérés ?** La période de recherche bibliographique est précisée. Dans certains cas, l'auteur a éliminé des articles du fait de leur faible qualité ou de la pauvreté de leur contenu. Les critères de ce choix doivent être mentionnés. Dans d'autres cas une recherche d'études non publiées a été réalisée.

- *Méthode d'analyse*

**Les modalités de réalisation de l'analyse de la littérature sont précisées** caractéristiques des lecteurs, anonymisation des articles, lecture en double aveugle, utilisation d'une grille de lecture, modalités d'extraction des données (données du résumé, données individuelles...).

**La méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats est-elle présentée ?**

Des méthodes standardisées peuvent avoir été utilisées, comme une méta-analyse. Les conditions d'inclusion des données exploitées selon ces méthodes devront être précisées.

**Analyse des résultats**

**L'auteur décrit les résultats de la recherche bibliographique** précise le nombre de documents sélectionnés et analysés et les résultats de l'analyse critique sous forme de tableaux de synthèse.

**L'auteur commente-t-il la validité des études sur lesquelles il fonde ses arguments ?**

Les études peuvent être classées selon leur « niveau de preuve ». Certaines classifications sont proposées dans la littérature notamment pour les études thérapeutiques.

Les biais et les limites méthodologiques des résultats présentés sont soulignés, qu'il s'agisse de résultats positifs ou négatifs. Le niveau de preuve apporté par chacune des publications citées sera remis en cause sur la base de la pertinence clinique des résultats, de la validité interne de l'étude (capacité à fournir une information validée sur les objectifs étudiés dans les conditions de l'étude) et de la validité externe de ses résultats (capacité à être généralisés, applicabilité).

Il est très fréquent d'obtenir des résultats opposés sur certains points dans les différentes études d'une revue de la littérature. Dans ce cas, l'auteur doit montrer ces résultats divergents et, au mieux, fournir des éléments d'explication.

**Les conclusions s'appuient-elles sur des données fiables et référencées?**

Les conclusions de l'auteur doivent être argumentées et soutenues par les données analysées. Dans tous les cas, il doit être possible de distinguer les conclusions qui sont fondées sur les arguments scientifiques provenant d'études de celles qui s'appuient sur l'avis d'expert, ou sur un accord professionnel.

**Applicabilité : la conclusion permet-elle de répondre aux questions que l'on se pose ?**

C'est un point fondamental. Beaucoup de revues ne permettent de répondre que partiellement aux questions que l'on se pose. Ainsi, même si de bonnes revues de synthèse constituent une base de travail, il y a souvent nécessité de rechercher des données complémentaires et d'analyser d'autres types d'articles.

<b>GRILLE DE SÉLECTION D'UN ARTICLE ÉCONOMIQUE</b>
--

**I. PERSPECTIVE ADOPTÉE**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
LE POINT DE VUE À PARTIR DUQUEL L'ÉVALUATION EST MENÉE EST-IL PRÉCISÉ ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**II. POPULATION CIBLE**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
1) LA POPULATION ÉTUDIÉE EST-ELLE ASYMPTOMATIQUE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) L'ÂGE ET LE SEXE SONT-ILS PRÉCISÉS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**III. CARACTÈRE COMPARATIF DE L'ÉVALUATION**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
L'ÉVALUATION EST-ELLE COMPARATIVE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**IV. QUANTIFICATION DES COÛTS**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
1) LE DÉTAIL DES COÛTS EST-IL EXPLICITE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) LES SOURCES DES COÛTS SONT-ELLES DÉTAILLÉES ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**V. LOGIQUE DU MODÈLE (lorsque l'évaluation se base sur une simulation)**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
1) LE MODÈLE INTEGRE-T-IL L'ENSEMBLE DES COÛTS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) LA MODÉLISATION RÉPOND-ELLE AUX CRITÈRES SUIVANTS ?		
- DÉFINITION DE LA QUESTION POSÉE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- IDENTIFICATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- DÉTAIL DES STRATÉGIES CLINIQUES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE ÉCONOMIQUE**

**A. CADRE DE L'ÉVALUATION**

**1) QUELLE PERSPECTIVE EST ADOPTÉE DANS L'ÉTUDE ?**

	OUI	NON
. La société	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
. Le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
. L'assurance maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
. Les assurances complémentaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
. L'établissement de soins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2) QUELLE EST LA NATURE DE LA COMPARAISON ?**

	OUI	NON
. Comparaison de différentes stratégies de dépistage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tests biologiques / tests génétiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- comparaison des stratégies de dépistage classique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dépistage / diagnostic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
. Comparaison dépistage <i>versus</i> non-dépistage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**B. PRISE EN COMPTE DU TEMPS**

	OUI	NON
. Actualisation des coûts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
. Actualisation des bénéfices	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**C. ÉVALUATION COMPARATIVE**

	OUI	NON
<b>1) ÉTUDE DE MINIMISATION DES COÛTS</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2) ÉTUDE COÛT - EFFICACITÉ</b>		
Critères d'efficacité :		
- années de vie sauvées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- hémochromatoses détectées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3) ÉTUDE COÛT – UTILITÉ :</b>		
- QALY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- QALD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4) ÉTUDE COÛT – BÉNÉFICE :</b>		
- coûts évités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- disposition à payer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**D. QUANTIFICATION/MESURE DES COÛTS : QUELS SONT LES COÛTS RETENUS ?**

**1) COÛTS DIRECTS MÉDICAUX ET NON MÉDICAUX**

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation		
			Coût réel	Coût standard	Coût nominal
▪ <b>Coût des stratégies de dépistage</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Tests biologiques et PBF</i>					
- Coût du premier examen sanguin (CST et ferritinémie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Coût du deuxième examen sanguin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Coût de la PBF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Coût de l'IRM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec prise en compte :					
- du personnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
- des consommables utilisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
- de l'amortissement du matériel (IRM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
- de sa maintenance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>Test génétique</i>					
Test de dépistage de la mutation par une PCR *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec prise en compte :					
- du personnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
- des consommables utilisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
▪ <b>Coût des effets secondaires liés au dépistage</b> (complications liées à la PBF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ <b>Coût du traitement par saignées</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ <b>Coût de la prise en charge du patient atteint</b> (Cirrhose, transplantation hépatique, diabète, cardiopathie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ <b>Coût des effets secondaires liés au traitement</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2) COÛTS INDIRECTS**

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation **	
			Coût des pertes de production	
▪ <b>Coûts indirects du dépistage pour le patient</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
▪ <b>Coûts indirects liés au traitement</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

**3) COÛTS DE L'ORGANISATION DE LA CAMPAGNE DE DÉPISTAGE**

	OUI	NON
▪ <b>Coût organisationnels</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**E. QUALITÉ DE VIE**

	OUI	NON
<b>LA QUALITÉ DE VIE EST-ELLE PRISE EN COMPTE ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* PCR : Polymerase Chain Reaction

\*\* durée moyenne de l'arrêt de travail lié au suivi multiplié par un taux de salaire horaire ou moyen journalier.

## ANNEXE 2. MESURE DE LA VALEUR DIAGNOSTIQUE D'UN TEST

Pour mesurer la valeur diagnostique, on ne peut calculer directement la sensibilité et la spécificité, car la positivité du test peut être située à différents niveaux. Il faut donc évaluer la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques utilisés en faisant varier les valeurs seuils. On choisit pour valeur seuil celle qui maximise l'indice = (sensibilité + spécificité).

Pour mémoire :

- la *sensibilité* est la fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades ;
- la *spécificité* est la fréquence avec laquelle le test est négatif chez les non-malades ;
- l'*efficacité diagnostique* correspond au pourcentage de bien classés par le test.

	Malades	Non-malades
<b>Test positif</b>	a (Vrais positifs)	b (Faux positifs)
<b>Test négatif</b>	c (Faux négatifs)	d (Vrais négatifs)

$$\text{Sensibilité} = \text{vrais positifs} / \text{malades} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Spécificité} = \text{vrais négatifs} / \text{non-malades} = \frac{d}{b + d}$$

$$\text{Efficacité diagnostique} = \frac{(\text{vrais positifs} + \text{vrais négatifs})}{(\text{malades} + \text{non-malades})} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Ces valeurs s'expriment avec un intervalle de confiance.

Ces valeurs s'expriment avec un intervalle de confiance.

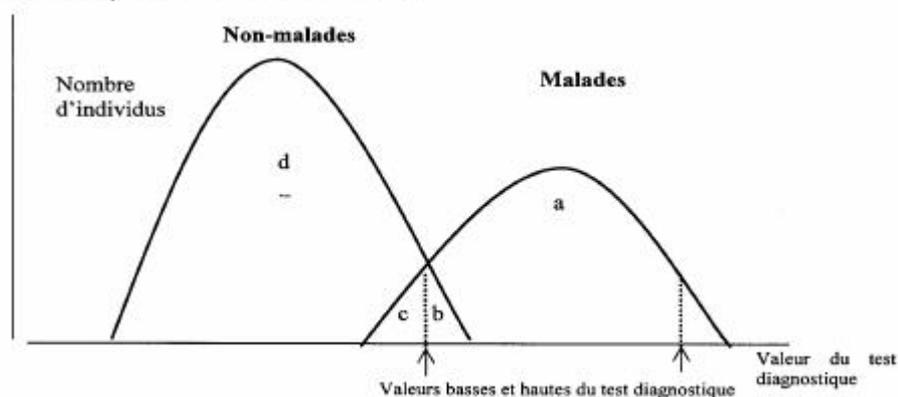
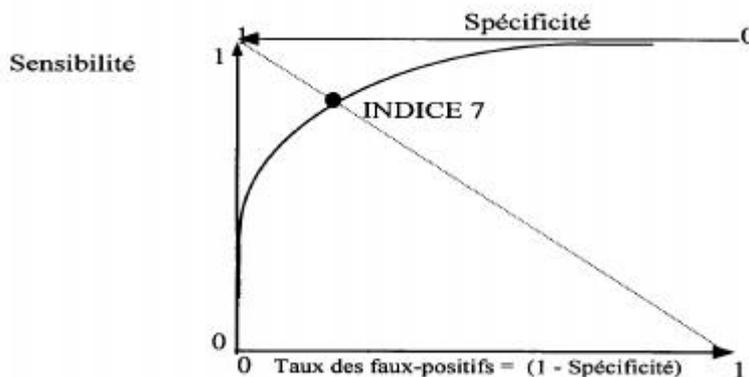


Figure 2 : Répartition des malades et des sujets normaux en fonction d'un seuil .

Figure 2 : Répartition des malades et des sujets normaux en fonction d'un seuil .

Une autre possibilité est l'étude des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) qui permettent de choisir le seuil diagnostique d'un test en recherchant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité de ce test. La capacité discriminante ou la valeur diagnostique d'un test est d'autant plus grande que l'aire sous la courbe de ROC est supérieure à 0,5 et proche de 1.



L'indice 7 = point de rattrapage = point pour lequel les taux de faux négatifs (1- sensibilité) et taux de faux positifs (1-spécificité) sont les plus faibles.

- **Valeurs prédictives**

Elles expriment comment les résultats d'un examen diagnostique vont prédire la présence ou l'absence d'une maladie. Ces performances d'un test peuvent être exprimées :

Par la valeur prédictive d'un test positif :  $VPP = \frac{a}{a + b}$

Et la valeur prédictive d'un test négatif :  $VPN = \frac{d}{c + d}$

VPP et VPN dépendent de la sensibilité de la spécificité et de la prévalence de la maladie.

- **Le rapport de vraisemblance (*likelihood ratio* = LR)**

Le LR permet de quantifier la vraisemblance d'un diagnostic fourni par un test positif.

Il correspond au rapport de la probabilité qu'un test positif corresponde réellement à une maladie par rapport à la probabilité qu'un test positif ne corresponde pas à la présence de maladie.

$$\text{LR d'un test positif} = \frac{(\text{vrais positifs} / \text{malades})}{(\text{faux positifs} / \text{non - malades})} = \frac{a / a + c}{b / b + d}$$

$$\text{LR d'un test négatif} = \frac{(\text{faux négatifs} / \text{malades})}{(\text{vrais négatifs} / \text{non - malades})} = \frac{c / a + c}{d / b + d}$$

La valeur du LR est indépendante de la prévalence de la maladie. Si le LR est égal à 1, le résultat est aussi fréquent chez les malades que chez les non-malades, le test ne contribue pas à faire le diagnostic. Des valeurs de LR supérieures à 10 ou inférieures à 0,1 sont respectivement des seuils à partir desquels le résultat confirme ou infirme significativement le diagnostic de maladie.

## ANNEXE 3. TESTS GÉNÉTIQUES - MÉTHODES

### Méthodes de PCR utilisées dans les tests génétiques pour la recherche des mutations C282Y et H63D

Méthode	Enzymes de restriction utilisées pour la recherche de		Référence de l'article
	la mutation C282Y	la mutation H63D	
PCR	RsaI	- NP	Mercier G (58) Crawford DHG (41)
PCR	RsaI+SnaBI	-	Cullen LM (50)
PCR	RsaI	MboI	Carella M (55) Garry PJ (47) Grove J (63) Ryan E (48) Monaghan KG (33)
PCR	RsaI	NdeII	Jézéquel P (57)
PCR	SnaBI	DpnII	Cullen LM (45) Sanchez M (59)
PCR	SnaB I	BclI	Datz C (60) Datz C (61) Cardoso EMP (65) Nielsen P (34)
PCR	RsaBI	BclI	Burt MJ (51)
PCR-ASOH			Willis G (54) Borot N (56) Beutler B (70) Barton JC (68)
PCR-RFLP	RsaI	BclI+MboI	UK Haemochromatosis consortium (67)
PCR-RFLP	RsaI	BclI	Tordai A (62)
PCR-RFLP	RsaI	MboI	Merryweather-Clarke AT (46)
PCR-RFLP	SnaBI ou RsaI	BclI ou NdeII	Steffensen R (66)
Nested PCR			Jouanolle AM (49)
PCR-SSP			Murphy S (64) Steffensen R (66)
PCR multiplex	Taq polymerase		Sham RL (72) Bradley LA (52) Bernard PS (69)

NP : non précisé

## ANNEXE 4. DÉTAIL DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

### SCREENING BLOOD DONORS FOR HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS : DECISION ANALYSIS MODEL BASED ON A 30-YEAR DATABASE. PAUL C. ADAMS. 1995, Canada (97)

<b>Perspective</b>	Le financeur
<b>Type d'évaluation</b>	Analyse coût-utilité Indicateur : ratio coûts (exprimés en \$ canadiens) / utilité (jours de vie ajustés à la qualité de vie : QALD)
<b>Stratégies valorisées</b>	Comparaison des coûts et des résultats d'un programme de dépistage des volontaires pour le don du sang et de traitement des homozygotes identifiés, <i>versus</i> le non-dépistage et l'attente des premières manifestations de la maladie menaçantes pour la vie chez les homozygotes avant de commencer un traitement.
<b>Objectifs de l'étude</b>	Utiliser les techniques d'analyse de décision pour comparer les résultats, l'utilité et les coûts marginaux d'un programme de dépistage de l'hémochromatose chez les volontaires pour le don du sang.
<b>Caractéristiques des cohortes et / ou critère d'exclusion et d'inclusion des patient</b>	La plupart des hypothèses de la partie clinique portent sont issues d'une étude de cohorte de 170 volontaires pour le don du sang ayant acceptés d'être dépistés pour l'hémochromatose. Les données démographiques sur la cohorte ont été fournies par la <i>London Red Cross</i> (Canada). Les donneurs sont de façon prédominante des hommes (60 %) blancs âgés de 37 ans en moyenne. Les personnes anémiées, ayant une cirrhose, du diabète, présentant des symptômes de maladie coronarienne, des hémorragies gastro-intestinales ou des infections virales (comme l'hépatite B ou C) sont exclues.
<b>Population concernée</b>	L'analyse de coûts porte sur une cohorte hypothétique de 10 000 volontaires pour le don du sang. Pour le dépistage familial, l'hypothèse est faite que chaque probant a, en moyenne, 2 frères et/ou sœurs.
<b>Période de suivi</b>	Cohorte suivie pendant 30 ans depuis 1965.
<b>Mode de valorisation des coûts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts estimés selon la position du financeur</li> <li>- Coûts exprimés en dollars canadiens de 1994. (1 CDN \$ = 0.72 US \$)</li> <li>- Les coûts des tests, des protocoles, des saignées, des études sur les familles des probants et des visites de suivis sont basés sur les coûts fournis par l'hôpital universitaire.</li> <li>- Les coûts de traitement des défaillances cardiaques, du diabète, des cirrhoses, et du carcinome hépatocellulaire sont évalués à partir de la base de données et des estimations disponibles dans la littérature.</li> <li>- Les coûts des manifestations de la maladie non menaçantes pour la vie (telles que l'arthrite et l'impuissance) ne sont pas pris en compte.</li> </ul> <p>Les coûts indirects comme les salaires perdus à cause de la maladie ou du traitement ainsi que les bénéfices indirects comme les revenus gagnés grâce à la prévention de la maladie ne sont pas considérés.</p>
<b>Méthodologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données cliniques issues de la base de données de 170 homozygotes suivis au Canada et des données publiées dans la littérature. Les hypothèses sont précisées (prévalence, sensibilité et spécificité des tests, taux de compliance)</li> <li>- Construction d'un arbre de décision en utilisant le logiciel d'analyse de la décision (Data version 2.6, Treeage).</li> <li>- Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices de 3 %.</li> <li>- Analyse de sensibilité.</li> <li>- Le dépistage est effectué par des tests biologiques. Le premier examen est l'UICB. Si ce test est positif, une mesure du coefficient de saturation à la transferrine est réalisée à jeun. Si le coefficient est élevé, on mesure le niveau de ferritinémie. À ce stade, si la ferritinémie est normale, on propose un suivi régulier des personnes. Si la ferritinémie est anormale, confirmation du diagnostic à travers une PBF (ponction biopsie du foie qui permet de calculer l'index de fer hépatique pour lequel la valeur seuil est de 1.9). Enfin, si le patient refuse la PBF, possibilité de réaliser des saignées.</li> <li>- La fratrie des probants est dépistée grâce au typage HLA</li> <li>- Pour les patients non dépistés mais atteints par la maladie, les auteurs considèrent que les principales complications pouvant être fatales sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Par ailleurs, le traitement par saignées ne permet pas de contrecarrer le cours du diabète, et l'espérance de vie est réduite. Les défaillances cardiaques sont par contre souvent réversibles.</li> </ul>

**SCREENING BLOOD DONORS FOR HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS : DECISION ANALYSIS MODEL BASED ON A 30-YEAR DATABASE.** PAUL C. ADAMS. 1995, Canada (97) (suite)

---

- Résultats**
- Sur 10 000 donneurs, 22,7 volontaires sont définis homozygotes et 1,9 est considéré comme probablement homozygote.
  - Concernant la famille, sur les 49,3 frères et sœurs de probants détectés, 12,3 sont définis comme homozygotes grâce au test HLA.
  - 5,4 patients ne sont pas détectés, à tort, par les différents tests.
  - Les coûts liés au non-dépistage et donc à l'apparition des maladies mettant en danger la vie du patient s'élèvent à 312,456 \$ pour 30 présumés homozygotes non dépistés. Le coût lié au non-dépistage de 12,3 homozygotes de la fratrie des probants s'élève à 121,471 \$.
  - Le coût du dépistage en prenant en compte les coûts liés à la non-détection de 5.4 homozygotes parmi les volontaires dépistés est de 280,563 \$. Ce qui fait une économie marginale de 3,19 \$ par personne dépistée, par rapport à la stratégie de non-dépistage.
  - Le coût pour la population des donneurs et des frères et sœurs des probants est de 307,567 \$. Coût marginal évité de 12,57 \$ par personne dépistée.
  - La stratégie de dépistage amène une hausse de l'utilité marginale de 0,84 QALD par donneur. Cette hausse atteint même 1,18 QALD lorsque l'on intègre les bénéfices liés au dépistage familial. Le dépistage apporte une plus grande utilité chez les hommes que chez les femmes.
  - La stratégie de dépistage est dominante. Le dépistage permet de réduire la morbidité et la mortalité en étant également moins coûteux que le non-dépistage.
- Remarques**
- Les auteurs n'incluent pas la transplantation hépatique comme modalité de traitement pour les patients qui développent des maladies du foie. Mais aucun patient de la base de données n'a eu besoin de cette opération à cette date. De plus, les auteurs remarquent que la prise en compte de cette opération favoriserait la stratégie du dépistage.
  - L'analyse de sensibilité porte notamment sur : la prévalence de la maladie, l'incidence des complications, la sensibilité et la spécificité des tests, le nombre des saignées et le taux d'actualisation. Lorsque l'on considère le dépistage des donneurs et de la fratrie des probants, les économies de coûts apparaissent même avec une prévalence aussi faible que 0,0019, une probabilité de développer des problèmes cliniques menaçants pour la vie supérieure à 0,3 chez les hommes, un coût de test initial pouvant aller jusqu'à 8 \$ (l'hypothèse de départ étant 5 \$), et un taux d'actualisation pouvant atteindre 5 %.
  - Les auteurs n'ont pas pris en compte les coûts de mise en place du programme de dépistage. Cependant, ils intègrent les coûts liés au travail d'une infirmière / d'un administrateur chargé de mener l'étude du dépistage, (60 000 \$ / an) et des frais administratifs associés (15 000 \$ / an).
  - On manque de détails sur la prise en compte de la qualité de vie dans l'espérance de vie. Et les sources exactes de valorisation des coûts et des honoraires ne sont pas détaillées.
  - Les auteurs sont conscients des limites de leur étude. Ils sont spécialement attentifs au fait qu'ils se concentrent sur une population particulière et que leurs résultats ne sont pas forcément transposables à d'autres groupes ou au reste de la population.
-

**SCREENING FOR HEMOCHROMATOSIS IN CHILDREN OF HOMOZYGOTES : PREVALENCE AND COST-EFFECTIVENESS.** PAUL C. ADAMS. 1995, Canada (98)

<b>Perspective</b>	Le financeur
<b>Type d'évaluation</b>	Coût-utilité Indicateur : coûts (exprimés en \$ canadiens de 1994) / utilité (jours de vie ajustés à la qualité de vie)
<b>Stratégies valorisées</b>	Dépistage <i>versus</i> non-dépistage
<b>Objectifs de l'étude</b>	En s'appuyant sur la base de données de 179 homozygotes suivis pendant 30 ans au Canada, il s'agit de décrire les résultats liés au dépistage des enfants de ces homozygotes, de fixer l'âge optimal du dépistage, de mesurer les effets du dépistage en terme d'années de vie sauvées ajustées à la qualité, et de déterminer le ratio coût-efficacité du dépistage de cette population.
<b>Caractéristiques des cohortes et / ou critères d'exclusion et d'inclusion des patients</b>	Enfants d'une cohorte de 179 homozygotes suivis sur 30 ans. Les caractéristiques de la population étudiée sont fournies par l'étude de cette cohorte d'homozygotes et de leur famille et par l'analyse de la littérature.
<b>Population concernée</b>	Les enfants d'homozygotes, âgés de 7 à 73 ans.
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 homozygotes identifiés (entre 26 et 57 ans) parmi les 255 enfants. Un seul présente déjà des manifestations de la maladie menaçantes pour la vie (une cirrhose). 2 ont des frères et sœurs identifiés pour HLA.</li> <li>- 12 enfants ont subi des PBF sans que celles-ci ne fassent apparaître une surcharge en fer. Ces enfants ont été considérés comme hétérozygotes. 2 de ces enfants avaient moins de 20 ans.</li> <li>- L'étude dégage un coût évité de 12 \$ par enfant et un gain de 10 QALD par enfant dépisté à l'âge de 10 ans. Si le dépistage est réalisé à 20 ans, le coût évité s'élève à 65 \$.</li> <li>- Les principaux facteurs influençant le montant des coûts évités grâce au dépistage sont : le coût des saignées, la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage et la prévalence de la maladie. Comme la prévalence de l'hémochromatose est plus élevée chez les enfants d'homozygotes (1 sur 20) que dans la population générale (1 sur 300), le dépistage à l'aide de la mesure de la ST et de la ferritinémie est recommandé dès l'âge de 10 ans, même si l'âge optimal de dépistage de la maladie n'est pas encore nettement établi.</li> <li>- Le dépistage à 10 ans entraîne une hausse de l'utilité de 10 QALD par personne dépistée.</li> <li>- Le coût total par enfant dépisté est de 209 \$ (NPV)</li> <li>- Le coût total par homozygote identifié est de 5,798 \$ (NPV) Le coût marginal évité est de 12 \$ (NPV) à 10 ans et de 65 \$ à 20 ans et de 245 \$ à 40 ans.</li> </ul>
<b>Remarques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'analyse de sensibilité indique que plusieurs variables conditionnent fortement les résultats : la prévalence de la maladie, la sensibilité et la spécificité des tests, le coût par saignée et le taux d'actualisation. Les coûts marginaux évités apparaissent à partir d'un taux de prévalence supérieur à 0,042. Le dépistage continue d'être une stratégie dominante tant que le coût par saignée ne dépasse pas 30 \$ (pour dépistage à 10 ans) et 40 \$ (pour dépistage à 20 ans). Donc analyse pas forcément transposable dans les pays où les coûts sont plus élevés (comme US). Les coûts évités apparaissent pour un taux d'actualisation &gt; 0,047.</li> <li>- Accepter que les patients deviennent volontaires pour le don du sang majorerait l'effet bénéfique du dépistage.</li> <li>- La stratégie qui engendre le moins de coûts est celle qui prévoit le dépistage à 10 ans, mais la stratégie qui permet de maximiser les coûts évités est celle qui prévoit le dépistage à 20 ans (effets de l'actualisation). Les coûts évités sont supérieurs à 40 ans qu'à 10 ans, cependant, dépister plus tard comporte des risques : risque de dépister après l'apparition des premières manifestations irréversibles de la maladie.</li> <li>- De même, le ratio coût-efficacité est supérieur pour les hommes que pour les femmes (car ils ont plus de chances de développer des affections graves liées à la maladie, et de façon plus précoce que chez les femmes).</li> <li>- Les auteurs recommandent le dépistage chez les enfants d'homozygotes car la prévalence de la maladie est plus importante dans ce groupe que dans la population générale. La stratégie de dépistage doit être bien adaptée (bonne utilisation de la PBF)</li> <li>- Les auteurs estiment que la découverte du test génétique serait d'autant plus favorable au dépistage que l'expression phénotypique sous-estime la prévalence de la maladie.</li> <li>- Pas de prise en compte des coûts organisationnels.</li> <li>- Manque de détails sur les sources exactes qui ont servi au calcul des coûts.</li> </ul>

**ANALYSIS OF THE COST OF POPULATION SCREENING FOR HAEMOCHROMATOSIS USING BIOCHEMICAL AND GENETICS MARKERS. BASSETT M.L. 1997, Australie (86)**

---

<b>Perspective</b>	La perspective n'est pas explicitement énoncée mais on suppose qu'il s'agit du financeur.
<b>Type d'évaluation</b>	Coût-efficacité
<b>Stratégies valorisées</b>	Comparaison de plusieurs stratégies : 8 stratégies différentes selon les tests biologiques utilisés, les seuils fixés, et le test de confirmation. Dans tous les cas, le test initial est le coefficient de saturation à la transferrine, et le test de confirmation est soit une ponction biopsie de foie, soit un test génétique.
<b>Objectifs de l'étude</b>	À travers un modèle, estimer le coût pour un dépistage de l'hémochromatose en Australie et comparer les coûts des différentes stratégies de dépistage.
<b>Caractéristiques des cohortes et / ou critères d'exclusion et d'inclusion des patients</b>	Les auteurs utilisent pour leur modèle, une population hypothétique de 10 000 personnes pour laquelle la prévalence de la maladie est de 1 pour 300.
<b>Population concernée</b>	Population australienne, caucasienne.
<b>Mode de valorisation des coûts</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Les coûts des tests biologiques (fer sérique et saturation à la transferrine) et de la biopsie du foie sont basés sur les tarifs de la nomenclature australienne de 1996 (<i>Australian Medical Benefits Schedule Fee</i>, publié par l'<i>Australian Department of Health and Human Services</i>).</li><li>- Les coûts sont exprimés en dollars américains (en supposant que 1 A\$ = 0,80 US\$).</li><li>- Le coût d'une admission à l'hôpital pour une biopsie (une journée) et le coût des éventuelles complications ont été calculés selon le coût moyen d'une admission dans un hôpital public australien (<i>Department of Human Services and Health, Annual Report, 1994-95</i>).</li><li>- Coût d'un test génétique fixé à 120 \$</li><li>- Coût du suivi de la famille. Si un patient est diagnostiqué homozygote, tous les membres au premier degré de sa famille seront incités à se faire dépister. Les auteurs font l'hypothèse qu'en moyenne chaque famille contient 2 sujets affectés (le probant plus une autre personne), et que 7 personnes sont soumises au dépistage (parents, enfants et fratrie âgés de plus de 10 ans).</li></ul> <p>Il est difficile d'estimer le coût total de la prise en charge des patients qui ne subissent pas de PBF mais dont les niveaux de fer sérique sont élevés et qui sont alors suivis pour d'autres raisons que l'hémochromatose.</p>
<b>Méthodologie</b>	Les données cliniques sont fondées sur la littérature (et notamment sur l'étude de Leggett et al.)

---

**ANALYSIS OF THE COST OF POPULATION SCREENING FOR HAEMOCHROMATOSIS USING BIOCHEMICAL AND GENETICS MARKERS.** BASSETT M.L. 1997, Australie (86)(suite)

Résultats	Confirmation du diagnostic par	La PBF	Le test génétique
- Coût total par cas dépisté		Entre 5 079 et 8 813 \$	Entre 3 954 et 4 410 \$
En intégrant le dépistage familial :			
- Coût incrémental		1 410 \$	960 \$
- Coût moyen		Entre 3 245 et 5 112 \$	Entre 2 457 et 2 685 \$

- Si on intègre le dépistage familial, le coût de dépistage d'un cas supplémentaire se réduit à 2 457 \$ (avec utilisation du test génétique).  
La stratégie la moins coûteuse est celle qui utilise un seuil de saturation à la transferrine de 55 % et le test génétique pour confirmer le diagnostic.

- Le test initial de saturation à la transferrine compte pour 74 à 94 % du coût total estimé du dépistage. Cependant, ce coût peut être réduit par l'économie d'échelle réalisée si un laboratoire avait en charge un nombre important de prélèvements à analyser.

- Le test de la saturation à la transferrine reste le plus coût-efficace en tant que test initial de dépistage, et a l'avantage de repérer les autres problèmes de dysfonctionnements de la charge en fer. La décision de traiter la maladie doit de préférence passer par un diagnostic phénotypique plutôt que par le génotype. Pourtant, la découverte des mutations du gène en grande partie responsables de l'hémochromatose simplifie et réduit le coût du dépistage familial. Par ailleurs, il réduit la nécessité de la biopsie ce qui améliore l'acceptabilité de la procédure de dépistage. Mais les auteurs ne sont pas favorables à une utilisation du test génétique comme test initial de dépistage car le problème de la pénétrance de la maladie demeure. De plus, les tests biologiques gardent l'avantage de détecter les autres problèmes de charge en fer.

- Les estimations de coûts du dépistage de l'hémochromatose sont beaucoup moins élevées que les coûts par cas détecté du dépistage du cancer des poumons, du cancer de la prostate, ou de la mucoviscidose chez les nouveau-nés.

- Selon les auteurs, l'hémochromatose remplit les prérequis établis par l'OMS pour le dépistage. Cependant, de nouvelles recherches devraient être menées pour éclaircir certains points sur lesquels subsistent des interrogations comme la définition de la valeur seuil pour le CST ou l'âge optimal pour le dépistage.

**Remarques**

- Les auteurs sont conscients des divergences de données sur les possibles complications dues à la PBF. Ils estiment cependant que 2 % des patients devront être admis à l'hôpital en observation pendant 2 jours, pour des complications mineures telles qu'hémorragie, fuite de bile, douleur abdominale, ou pour d'autres causes, et que 0,2 % des patients devront être admis pour des complications plus sérieuses, entraînant souvent de la chirurgie, des transfusions sanguines ou un séjour plus important à l'hôpital.  
Pour les besoins de l'étude, les auteurs ont supposé que les complications mineures nécessitent une hospitalisation de 2 jours et un arrêt de travail d'une semaine, et que les complications majeures nécessitent une admission à l'hôpital de 10 jours et 4 semaines d'arrêt.
- Les auteurs remarquent que les coûts des tests biologiques, fondés sur les données australiennes sont similaires à ceux des pays occidentaux et en particulier des États-Unis et du Canada. Conclusions transposables aux pays ayant une structure de coûts comparable et où la prévalence de la maladie est semblable.
- Comme le précisent les auteurs, les critères économiques ne suffisent pas pour prendre une décision. Il faut considérer également la qualité de vie. Car même si les premières manifestations de la maladie apparaissent en général de façon tardive, c'est-à-dire dans une période de la vie où les incidences économiques sont moins importantes, elles sont souvent graves et affectent fortement la qualité de vie.
- Par ailleurs, les problèmes éthiques sont à prendre en compte (Le test génétique ne permet pas de détecter tous les malades, il ne met pas au jour les autres éventuelles anomalies de la charge en fer contrairement aux tests classiques, risque de discrimination, ...)
- Pas de prise en compte d'une possible baisse des coûts de dépistage si un large nombre de prélèvements était analysé par un même laboratoire.
- Pas de prise en compte des coûts administratifs liés au programme de dépistage (les auteurs estiment qu'ils seraient trop difficiles à déterminer).
- Les auteurs sont conscients que leur étude repose sur de nombreuses hypothèses, mais ils estiment que s'il existe des différences de coûts entre la réalité et les estimations, celles-ci ne remettraient pas en cause les conclusions générales de l'étude en faveur de l'utilisation du test génétique et du dépistage. Pour eux, la PBF reviendra de toute façon plus cher.

**SCREENING BLOOD DONORS FOR HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS : DECISION ANALYSIS MODEL COMPARING GENOTYPING TO PHENOTYPING.** Paul C. ADAMS. 1999, Canada (99)

---

<b>Perspective</b>	Le financeur
<b>Type d'évaluation</b>	Coût-utilité
<b>Stratégies valorisées</b>	Comparaison des coûts et des résultats de deux stratégies de dépistage de l'hémochromatose : test génétique <i>versus</i> test biologique.
<b>Objectifs de l'étude</b>	Les techniques d'analyse de la décision sont utilisées pour comparer les résultats, l'utilité, et les coûts incrémentaux évités d'un programme de dépistage de l'hémochromatose chez les volontaires pour le don du sang et leur fratrie en utilisant soit le test génétique, soit les tests phénotypiques.
<b>Caractéristiques des cohortes et / ou critères d'exclusion et d'inclusion des patients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La plupart des hypothèses de la partie clinique sont issues d'une étude de cohorte de 170 volontaires pour le don du sang dépistés et traités pour l'hémochromatose.</li> <li>- 60 % des donneurs sont des hommes. La population est essentiellement caucasienne.</li> <li>- Il s'agit de probands symptomatiques et de 50 membres de leur famille, asymptomatiques.</li> </ul>
<b>Population concernée</b>	L'analyse des coûts porte sur une cohorte hypothétique de 10 000 volontaires pour le don du sang et sur la fratrie des donneurs définis comme homozygotes.
<b>Mode de valorisation des coûts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les coûts liés à la stratégie de non-dépistage et au traitement des complications associées à l'hémochromatose sont basés sur les données du suivi de la cohorte des 170 volontaires pour le don du sang. Ces coûts initialement calculés en 1995 ont été réactualisés en 1998.</li> <li>- Coûts estimés selon la position du financeur</li> <li>- Coûts exprimés en dollars US 1998.</li> <li>- Les coûts des tests et des protocoles médicaux prennent en compte les charges fixes.</li> <li>- Les futurs coûts, résultats et utilités sont exprimés en valeur nette présente (NPV). Cela permet la comparaison des coûts et des résultats du non-dépistage avec les résultats du dépistage, en intégrant un taux d'actualisation de 3 %.</li> <li>- Les coûts du personnel administratif et des frais généraux sont estimés à 56 000 \$ par an.</li> </ul>
<b>Méthodologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données cliniques issues de la base de données de 170 malades suivis au Canada et de données publiées dans la littérature.</li> <li>- Construction d'un arbre de décision en utilisant un logiciel d'analyse de la décision (Data version 2.6, treeage)</li> <li>- Taux d'actualisation de 3 %</li> <li>- D'après les résultats de la base de données, le modèle fait l'hypothèse que 43 % des hommes et 28 % des femmes vont développer des manifestations de la maladie menaçantes pour la vie, s'ils ne sont pas dépistés.</li> <li>- La stratégie de dépistage par phénotype est la suivante : mesure du coefficient de saturation à la transferrine, et si ce taux est anormal, le patient subit une deuxième mesure de ce coefficient, à jeun, et une mesure de la ferritine. Les seuils retenus pour la transferrine sont de 60 % chez les hommes et de 50 % chez les femmes. Pour la ferritine, le seuil est de 200 µg/l pour les hommes et de 150 µg/l pour les femmes.</li> <li>- La stratégie de dépistage par génotype est la suivante : les donneurs détectés homozygotes pour la mutation C282Y, par un test génétique initial, sont ensuite testés pour la ferritine. Ceux dont ce taux de ferritine est élevé sont supposés être atteints d'une surcharge en fer et commencent les saignées thérapeutiques. Les homozygotes dont le taux de ferritine est normal sont suivis et retestés pour la ferritine à 5 ans d'intervalle, pendant 10 ans.</li> <li>- Les hétérozygotes sont considérés comme n'ayant pas de risque de développer de pathologies liées à une surcharge en fer et ne sont pas suivis dans le modèle.</li> <li>- Une analyse de sensibilité a été menée sur les principales composantes des stratégies : le coût des tests initiaux, la sensibilité et la spécificité du test génétique, et la pénétrance.</li> </ul>

---

**SCREENING BLOOD DONORS FOR HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS : DECISION ANALYSIS MODEL COMPARING GENOTYPING TO PHENOTYPING.** Paul C. ADAMS. 1999, Canada (99) (suite)

---

<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le coût total lié au non-dépistage de 30 homozygotes parmi la population des donneurs est de 515,478 \$</li><li>- Le coût total de la stratégie de dépistage par phénotype s'élève à 502 843 \$. Comparé à la stratégie de non-dépistage, le coût incrémental évité est de 0,97 \$ pour chaque personne dépistée.</li><li>- La stratégie de dépistage par le test génétique : avec un test génétique coûtant 173 \$, le coût total de la stratégie est de 2 031 727 \$. Par rapport à la stratégie de non-dépistage, le coût incrémental évité est de - 151 \$ pour chaque personne dépistée. C'est-à-dire que, si le test génétique coûte 173 \$, cette stratégie n'amène pas d'économie de coût. La stratégie de dépistage par génotype ne devient dominante que pour un test coûtant moins de 28 \$ et un taux de prévalence de 0.003.</li><li>- Dans la stratégie phénotype, 4,6 homozygotes ne sont pas détectés et dans la stratégie génotype, 4,5 ne sont pas détectés.</li><li>- La différence majeure entre les deux stratégies (phénotype et génotype) provient du coût du test initial : 12 \$ pour la saturation à la transferrine et 173 \$ pour le test génétique.</li><li>- Les deux stratégies amènent à une hausse incrémentale similaire en terme de QALD sauvés. L'utilité gagnée est supérieure chez les hommes que chez les femmes.</li><li>- La stratégie génétique élimine l'utilisation de la PBH par rapport à la stratégie phénotype. Avec la découverte du gène associé à l'hémochromatose, le rôle de la PBH doit être réévalué.</li></ul>
<b>Remarques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Les coûts organisationnels ne sont pas pris en compte.</li><li>- Les coûts des manifestations de la maladie non menaçantes pour la vie ne sont pas pris en compte (arthrite, impuissance).</li><li>- Les patients hétérozygotes pour la mutation C282Y ou pour la deuxième mutation H63D ne sont pas suivis et sont considérés comme non à risques.</li><li>- Le test génétique est considéré comme ne donnant pas de faux positifs. Une personne homozygote pour la mutation C282Y mais ne présentant pas de surcharge en fer sera plutôt considérée comme un homozygote non exprimant. Cependant, dans le modèle, le fait de réduire la spécificité du test (et donc de considérer ces cas comme des faux positifs) entraîne une hausse du coût total (3 533 815 \$) et réduit le coût incrémental évité par personne dépistée.</li><li>- Dans l'étude, la recherche de la mutation H63D n'a pas été considérée. Cependant, le coût de 173 \$ inclut souvent, aux États-Unis, la recherche de cette mutation.</li><li>- L'hypothèse est faite que les patients homozygotes pour la mutation C282Y sont atteints d'hémochromatose génétique. En effet, les cas de patients développant une surcharge en fer mais non homozygotes pour cette mutation sont rares</li><li>- L'étude portant sur des volontaires pour le don du sang, la proportion de faux positifs détectés par la stratégie phénotype est sous-estimée (car cela élimine par exemple les alcooliques).</li></ul>

---

## RÉFÉRENCES

---

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique. Paris: ANDEM; 1995.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1970.
3. Velati C, Piperno A, Fargion S, Colombo S, Fiorelli G. Prevalence of idiopathic hemochromatosis in Italy : study of 1301 blood donors. *Haematologica* 1990;75:309-12.
4. Wiggers P, Dalhoj J, Kiaer H, Ring-Larsen H, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Screening for haemochromatosis : prevalence among Danish blood donors. *J Intern Med* 1991;230:265-70.
5. Jonsson JJ, Johannesson GM, Sigfusson N, Magnusson B, Thjodleifsson B, Magnusson S. Prevalence of iron deficiency and iron overload in the adult Icelandic population. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1289-97.
6. Yaouanq J. Hémochromatose génétique. Étude de prévalence en Bretagne, marqueurs moléculaires associés au gène et leurs applications au conseil génétique. Rennes: Thèse de doctorat en sciences biologiques; 1993.
7. Bell H, Thordal C, Raknerud N, Hansen T, Bosnes V, Halvorsen R, et al. Prevalence of hemochromatosis among first-time and repeat blood donors in Norway. *J Hepatol* 1997;26:272-9.
8. Smith BN, Kantrowitz W, Grace ND, Greenberg MS, Patton TJ, Ookubo R, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in a Massachusetts corporation: is Celtic origin a risk factor? *Hepatology* 1997;25:1439-46.
9. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, Dunnigan K, O'Leary MT, Braggins C, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16 031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998;129:954-61.
10. Niederau C, Niederau CM, Lange S, Littauer A, Abdel-Jalil N, Maurer M, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998;128:337-45.
11. Baer DM, Simons JL, Staples RL, Rumore GJ, Morton CJ. Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. *Am J Med* 1995;98:464-8.
12. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997;127:105-10.
13. Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening. The great emission. *Pediatrics* 1998;101:1-6.
14. Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992. An analysis of multiple-cause mortality data. *Ann Intern Med* 1998;129:946-53.
15. Puéchal X. Hémochromatose génétique: pourquoi la découverte du gène HLA-H intéresse-t-elle le rhumatologue ? *Rev Rhum (Ed Fr)* 1997;64:609-11.
16. Pounder R, Dooley JS, Walker AP, Macfarlane B, Worwood M. Genetic haemochromatosis. Report of a meeting of physicians and scientists at the Royal Free Hospital School of Medicine. *Lancet* 1997;349:1688-93.
17. Basclain KA, Shilkin KB, Withers G, Reed WD, Jeffrey GP. Cellular expression and regulation of iron transport and storage proteins in genetic haemochromatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:624-34.
18. Flanagan PR, Hajdu A, Adams PC. Iron-responsive element-binding protein in hemochromatosis liver and intestine. *Hepatology* 1995;22:828-32.
19. McKusick VA, Brennan P. Hemochromatosis; HFE. In: Online Mendelian Inheritance in Man. Available from:  
[URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim235200](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim235200); 1998:
20. Rothenberg BE, Volland JR. Beta2 knockout mice develop parenchymal iron overload: a putative role for class I genes of the major histocompatibility complex in iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1529-34.

21. Zhou XY, Tomatsu S, Flemming RE, Parkkila S, Waheed A, Jiang J. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2492-7.
22. Ferec C, Ragueneas O, Mercier AY, Le Faou T, Chanu B, Le Poupon AM, et al. Le gène de l'hémochromatose (HFE). Analyse moléculaire - applications diagnostiques. *Tranfus Clin Biol* 1998;5:283-9.
23. Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N, et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1472-7.
24. Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder JN, et al. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12384-9.
25. Yaouanq J. Diabète et hémochromatose. Une revue. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1996;37:227-37.
26. Hermans MP, Paris I, Selvais PL, Buyschaert M. Les complications endocriniennes autres que le diabète dans l'hémochromatose idiopathique. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1997;38:535-44.
27. Schumacher HR. Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:465-73.
28. Tung BY, Kowdley KV. Clinical management of iron overload. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:637-54.
29. Galacteros F. Surcharges en fer secondaires. *Ann Biol Clin* 1998;56(n° spécial):44-8.
30. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997;25:162-6.
31. Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997;92:784-9.
32. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, Pedrosa M, Krawitt EL, Knox TA, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. *Gastroenterology* 1997;113:1270-7.
33. Monaghan KG, Rybicki BA, Shurafa M, Feldman GL. Mutation analysis of the HFE gene associated with hereditary hemochromatosis in African Americans. *Am J Hematol* 1998;58:213-7.
34. Nielsen P, Carpinteiro S, Fischer R, Cabeda JM, Porto G, Gabbe EE. Prevalence of the C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *Br J Haematol* 1998;103:842-5.
35. Press RD, Flora K, Gross C, Rabkin JM, Corless CL. Hepatic iron overload: direct HFE (HLA-H) mutation analysis vs quantitative iron assays for the diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Am J Clin Pathol* 1998;109:577-84.
36. Adams PC, Bradley C, Henderson AR. Evaluation of the hepatic iron index as a diagnostic criterion for genetic hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1997;130:509-14.
37. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998;129:932-9.
38. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Hémochromatose idiopathique : maladie associée à l'antigène tissulaire HL-A3. *Nouv Presse Méd* 1975;4:1432.
39. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
40. Jouanolle AM, Gandon G, Le Gall JY, David V. Les hémochromatoses génétiques. *Ann Biol Clin* 1998;56(n° spécial):31-5.
41. Crawford DHG, Jazwinska EC, Cullen LM, Powell LW. Expression of HLA-linked hemochromatosis in subjects homozygous or heterozygous for the C282Y mutation. *Gastroenterology* 1998;114:1003-8.

42. Pinson S, Yaouanq J, Jouanolle AM, Turlin B, Plauchu H. Non-C282Y familial iron overload: evidence for locus heterogeneity in haemochromatosis. *J Med Genet* 1998;35:954-6.
43. Kelly AL, Rhodes DA, Roland JM, Schofield P, Cox TM. Hereditary juvenile haemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *Q J Med* 1998;91:607-18.
44. Moyo VM, Mandishona E, Hasstedt SJ, Gangaidzo IT, Gomo ZAR, Khumalo H, et al. Evidence of genetic transmission in African iron overload. *Blood* 1998;91:1076-82.
45. Cullen LM, Gao X, Easteal S, Jazwinska EC. The hemochromatosis 845 GA and 187 CG mutations. Prevalence in non-Caucasian populations. *Am J Hum Genet* 1998;62:1403-7.
46. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997;34:275-8.
47. Garry PJ, Montoya GD, Baumgartner RN, Liang HC, Williams TM, Brodie SG. Impact of HLA-H mutations on iron stores in healthy elderly men and women. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:277-87.
48. Ryan E, O'Keane C, Crowe J. Hemochromatosis in Ireland and HFE. *Blood Cells Mol Dis* 1998;24:428-32.
49. Jouanolle AM, Fergelot P, Raoul ML, Gandon G, Roussey M, Deugnier Y, et al. Prevalence of the C282Y mutation in Brittany. Penetrance of genetic hemochromatosis? *Ann Génét* 1998;41:195-8.
50. Cullen LM, Summerville L, Glassick TV, Crawford DHG, Powell LW, Jazwinska EC. Neonatal screening for the hemochromatosis defect [letter]. *Blood* 1997;90:4236-7.
51. Burt MJ, George PM, Upton JD, Collett JA, Frampton CMA, Chapman TM, et al. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population : implications for screening. *Gut* 1998;43:830-6.
52. Bradley LA, Johnson DD, Palomaki GE, Haddow JE, Robertson NH, Ferrie RM. Hereditary haemochromatosis mutation frequencies in the general population. *J Med Screen* 1998;5:34-6.
53. Merryweather-Clarke AT, Simonsen H, Shearman JD, Pointon JJ, Norgaard-Pedersen B, Robson KJH. A retrospective anonymous pilot study in screening newborns for HFE mutations in Scandinavian populations. *Hum Mutat* 1999;13:154-9.
54. Willis G, Jennings BA, Goodman E, Fellows IW, Wimperis JZ. A high prevalence of HLA-H 845A mutations in hemochromatosis patients and the normal population in eastern England. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:288-91.
55. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997;60:828-32.
56. Borot N, Roth MP, Malfroy L, Demangel C, Vinel JP, Pascal JP, et al. Mutations in the MHC class I-like candidate gene for hemochromatosis in French patients. *Immunogenetics* 1997;45:320-4.
57. Jézéquel P, Bargain M, Lellouche F, Geffroy F, Dorval I. Allele frequencies of hereditary hemochromatosis gene mutations in a local population of west Brittany. *Hum Genet* 1998;102:332-3.
58. Mercier G, Bathelier C, Lucotte G. Frequency of the C282Y mutation of hemochromatosis in five French populations. *Blood Cells Mol Dis* 1998;24:165-6.
59. Sanchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodes J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998;29:725-8.
60. Datz C, Lalloz MRA, Vogel W, Graziadei I, Hackl F, Vautier G, et al. Predominance of the HLA-H Cys282Tyr mutation in Austrian patients with genetic haemochromatosis. *J Hepatol* 1997;27:773-9.
61. Datz C, Haas T, Rinner H, Sandhofer F, Patsch W, Paulweber B. Heterozygosity for the C282Y mutation in the hemochromatosis gene is associated with increased serum iron, transferrin saturation, and hemoglobin in young women: a protective role against iron deficiency? *Clin Chem* 1998;44:2429-32.
62. Tordai A, Andrikovics H, Kalmar L, Rajczy K, Penzes M, Sarkadi B, et al. High frequency of the haemochromatosis C282Y mutation in Hungary could argue against a Celtic origin of the mutation [letter]. *J Med Genet* 1998;35:878-9.

63. Grove J, Daly AK, Burt AD, Guzail M, James OFW, Bassendine MF. Heterozygotes for HFE mutations have no increased risk of advanced alcoholic liver disease. *Gut* 1998;43:262-6.
64. Murphy S, Curran MD, McDougall N, Callender ME, O'Brien CJ, Middleton D. High incidence of the Cys 282 Tyr mutation in the HFE gene in the Irish population: implications for haemochromatosis. *Tissue Antigens* 1998;52:484-8.
65. Cardoso EMP, Stal P, Hagen K, Cabeda JM, Esin S, de Sousa M, et al. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis in Sweden. *J Intern Med* 1998;243:203-8.
66. Steffensen R, Varming K, Jersild C. Determination of gene frequencies for two common haemochromatosis mutations in the Danish population by a novel polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Tissue Antigens* 1998;52:230-5.
67. Robson KJH. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. The UK Haemochromatosis Consortium. *Gut* 1997;41:841-4.
68. Barton JC, Shih WWH, Sawada-Hirai R, Acton RT, Harmon L, Rivers C, et al. Genetic and clinical description of hemochromatosis probands and heterozygotes. Evidence that multiple genes linked to the major histocompatibility complex are responsible for hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:135-45.
69. Bernard PS, Ajioka RS, Kushner JP, Wittwer CT. Homogeneous multiplex genotyping of hemochromatosis mutations with fluorescent hybridization probes. *Am J Pathol* 1998;153:1055-61.
70. Beutler E, Gelbart T, West C, Lee P, Adams M, Blackstone R, et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1996;22:187-94.
71. Brissot P, Moirand R, Jouanolle AM, Guyader D, Le Gall JY, Deugnier Y, et al. A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as "genetic hemochromatosis" on "classical" phenotypic criteria. *J Hepatol* 1998;30:588-93.
72. Sham RL, Ou CY, Cappuccio J, Braggins C, Dunnigan K, Phatak PD. Correlation between genotype and phenotype in hereditary hemochromatosis: analysis of 61 cases. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:314-20.
73. de Jong G, van Dijk JP, van Eijk HG. The biology of transferrin. *Clin Chim Acta* 1990;190:1-46.
74. Herberth B. Transferrin. In: Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. *Références en biologie clinique*. Paris: Elsevier; 1990. p.599-607.
75. World Health Organization. Prevention and control of hemochromatosis: improved diagnosis. Report of a joint WHO / Hemochromatosis Foundation / Canadian, French and UK Hemochromatosis Associations Meeting. Genève: WHO/OMS; 1998.
76. Vernet M, Poggi B, Bienvenu F, Carlier MC, Chapuis-Cellier C, Fleuret C. Incidence de la standardisation du dosage de la transferrine sérique par le CRM 470 sur le coefficient de saturation en fer de la transferrine. *Ann Biol Clin* 1996;54:171-5.
77. Borecki IB, Rao DC, Yaouanq J, Lalouel JM. Serum ferritin as a marker of affection for genetic hemochromatosis. *Hum Hered* 1990;40:159-67.
78. Vernet M. Ferritine. In: Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. *Références en biologie clinique*. Paris: Elsevier; 1990. p.261-74.
79. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med* 1998;129:962-70.
80. Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Saint-Nazaire. Dépistage de l'hémochromatose génétique dans la population du Centre. Années 1990-1991-1992. Saint-Nazaire. Centre d'Examens de Santé de la CPAM; 1994.
81. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Hereditary hemochromatosis. Practice guideline development Task Force of the College of American Pathologists. *Clin Chim Acta* 1996;245:139-200.
82. Olsson KS, Marsell R, Ritter B, Olander B, Akerblom A, Ostergard H, et al. Iron deficiency and iron overload in Swedish male adolescents. *J Intern Med* 1995;237:187-94.
83. Barton JC, Barton NH, Alford TJ. Diagnosis of hemochromatosis probands in a community hospital. *Am J Med* 1997;103:498-503.

84. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SI, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543-9.
85. Looker AC, Johnson CL. Prevalence of elevated serum transferrin saturation in adults in the United States. *Ann Intern Med* 1998;129:940-5.
86. Bassett ML, Leggett BA, Halliday JW, Webb S, Powell LW. Analysis of the cost of population screening for haemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J Hepatol* 1997;27:517-24.
87. Moirand R, Brissot P, Deugnier Y. Prise en charge d'une famille atteinte d'hémochromatose génétique. *Gastroentérol Clin Biol* 1996;20:B9-14.
88. National Heart, Lung and Blood Institute. Iron overload and hereditary hemochromatosis study. Central Laboratory. Bethesda: NHLBI; 1999. Available from:  
URL:<http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/rafs/archive/refp9905.htm>.
89. National Heart, Lung and Blood Institute. Iron overload and hereditary hemochromatosis study. Field center(s). Bethesda: NHLBI; 1999. Available from:  
URL:<http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/rafs/archive/refp9904.htm>.
90. National Heart, Lung and Blood Institute. Iron overload and hereditary hemochromatosis study. Coordinating center. Bethesda: NHLBI; 1999. Available from:  
URL:<http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/rafs/archive/refp9903.htm>.
91. National Heart, Lung and Blood Institute. Hemochromatosis study. Field center. Bethesda: NHLBI; 1998. Available from:  
URL:<http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/rafs/archive/rfi982fc.htm>.
92. Phatak PD, Guzman G, Woll JE, Rosebon A, Phelps CE. Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1994 ;154 :769-76.
93. Buffone GJ, Beck JR. Cost-effectiveness analysis for evaluation of screening programs : hereditary hemochromatosis. *Clin Chem* 1994 ;40 : 1631-6.
94. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica; 1998.
95. Lévy E, Auray JP, Bail JN, Béraud C, Beresniak A, Blachier C, et al. Recommandations de bonnes pratiques des méthodes d'évaluation économique des stratégies thérapeutiques. *J Écon Méd* 1998;16:329-51.
96. Provenzale D, Lipscomb J. A reader's guide to economic analysis in the GI literature. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2461-70.
97. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. *Gastroenterology* 1995;109:177-88.
98. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening for hemochromatosis in children of homozygotes: prevalence and cost-effectiveness. *Hepatology* 1995;22:1720-7.
99. Adams PC, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis. Decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1593-600.
100. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loréal O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* 1998;28:14-8.