



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOCHROMATOSE LIÉE AU GÈNE
HFE (HÉMOCHROMATOSE DE TYPE 1)**

JUILLET 2005

SERVICE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées par la HAS à la demande de la l'Association française pour l'étude du foie.

La méthode de travail utilisée a été celle décrite dans le guide des « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'Anaes.

Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Association française pour l'étude du foie- Afef ;
- Société nationale française de gastro-entérologie- SNFGE ;
- Société française de pédiatrie ;
- Groupe francophone d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique ;
- Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques- Alfediam ;
- Association Hémochromatose France ;
- Société française de transfusion sanguine- SFTS.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D^r Frédéric DE BELS, chef de projet, sous la direction du D^r Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Emmanuelle BLONDET, documentaliste, assistée de M^{lle} Maud LEFEVRE, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI.

La HAS tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture qui ont participé à ce travail et dont les noms suivent.

COMITÉ D'ORGANISATION

P^r Pierre BRISSOT, hépatologue, Rennes
P^r Jean-Pierre BRONOWICKI, hépato-gastro-entérologue, Nancy
P^r Emmanuel JACQUEMIN, hépatologue-pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre
P^r Véronique KERLAN, endocrinologue, Brest
P^r Henri MICHEL, président de l'association Hémochromatose France, Nîmes
P^r Jean-Luc WAUTIER, hématologue, Paris

GROUPE PRÉPARATOIRE

P^r Pierre BRISSOT, hépatologue, président du groupe de travail, Rennes
D^r Michaël BISMUTH, hépato-gastro-entérologue, chargé de projet, Montpellier
D^r Édith PEYNAUD-DEBAYLE, hémobiologiste, biologiste, chargée de projet, Colombes
D^r Frédéric DE BELS, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine
D^r Pierre BROUÉ, hépatologue-pédiatre, Toulouse
D^r Nicolas FERRY, généticien, Nantes
D^r Bernard GAVID, médecin généraliste, Neuville-de-Poitou
D^r Étienne LARGER, endocrinologue-diabétologue, Paris
D^r François LEFRÈRE, hématologue, Paris
P^r Pierre PHILIPPE, médecin interniste, Clermont-Ferrand
M^{me} Dominique REYNAERT, cadre supérieur de santé, Suresnes
D^r Pascal RICHETTE, rhumatologue, Paris
M. Hervé SEGALIN, ingénieur, hémochromatosique, Paris
P^r Jean-Luc WAUTIER, hématologue, Paris

GROUPE DE COTATION

D^r Jean-Claude BARBARE, hépato-gastro-entérologue, Compiègne
P^r Olivier BLÉTRY, médecine interne, Suresnes
P^r Gérard CHALES, rhumatologue, Rennes
D^r Françoise COURTOIS, hémobiologiste, Paris
P^r Yves DEUGNIER, hépatologue, Rennes
D^r Rémy DURAND, médecin généraliste, Corgoloin
P^r Claude FEREC, généticien, Brest
D^r Christine FOURCADE, hématologue-biologiste, Argenteuil
D^r Sabrina FRANÇOIS, médecine interne, Lyon
P^r Jean-François GAUTIER, diabétologue, Paris
D^r Christine GIRAUD, hématologue, Poitiers
P^r Bernard GRANDCHAMP, généticien, Paris
M^{me} Anne MONNIER, infirmière, Margaux
D^r Olivier ROSMORDUC, hépato-gastro-entérologue, Paris
P^r Fabien ZOULIM, hépatologue, Lyon

GROUPE DE LECTURE

D^r Armand ABERGEL, hépato-gastro-entérologue, Clermont-Ferrand
D^r Patricia AGUILAR-MARTINEZ, hématologue biologiste, Montpellier
D^r Tony ANDREANI, hépato-gastro-entérologue, Paris
P^r Thomas BARDIN, rhumatologue, Paris
D^r Dominique BASTIT-BARRAU, hémobiologiste, Rouen
M^{me} Françoise BOURGEOIS, directrice des soins, Puteaux
P^r Catherine BUFFET, hépato-gastro-entérologue, Le Kremlin-Bicêtre
D^r Valérie CANVA, hépato-gastro-entérologue, Lille
D^r Dominique CAPRON, hépato-gastro-entérologue, Amiens
P^r Ariel COHEN, cardiologue, Paris
D^r Christian de GENNES, médecin interniste, Paris
D^r Françoise DEGOS, hépatologue, Clichy
D^r Philippe DESCOMBES, hépato-gastro-entérologue, Amiens
D^r Sabria DJENNANE, rhumatologue, Argenteuil
D^r Stéphane DURUPT, médecine interne, Chalon-sur-Saône
D^r Thierry FONTANGES, hépato-gastro-entérologue, Bourgoin-Jallieu
D^r Olivier GUILLARD, biologiste, Poitiers
D^r Hélène GUNTZBERGER, hémobiologiste, Versailles
P^r Emmanuel JACQUEMIN, hépatologue-pédiatre, Paris
D^r Dominique JAULMES, hémobiologiste, Paris
P^r Véronique KERLAN, endocrinologue, Brest
M. Henri-Claude LAUBY, agent d'assurances, membre de l'association Hémochromatose France, Vaux-sur-Seine
M^{me} Viviane LE TALLEC, infirmière, Lorient
D^r Patrice LEFEVRE, hémobiologiste, Marseille
D^r Florence LÉVY-WEIL, rhumatologue, Argenteuil
D^r Philippe LORE, rhumatologue et médecine interne, Tulle
D^r Véronique LOUSTAUD-RATTI, hépato-gastro-entérologue, Limoges

P^r Richard MARÉCHAUD, médecine interne, Poitiers
P^r Henri MICHEL, président de l'association Hémochromatose France, Nîmes
M^{me} Isabelle MILLOGO, infirmière, Poitiers
D^r Olivier NOUEL, hépato-gastro-entérologue, Saint-Brieuc
P^r Jean-Baptiste NOUSBAUM, hépato-gastro-entérologue, Brest
P^r Philippe ORCEL, rhumatologue, Paris
D^r Michel PERROCHEAU, hémobiologiste, Nantes
M. John PINTE, infirmier, Villejuif
D^r Serge PISSARD, généticien, Créteil
D^r Isabelle RAINGEARD, endocrinologue, Montpellier
D^r Jean-Loup RENIER, hémobiologiste, Saint-Germain-en-Laye
P^r Philippe SOGNI, hépato-gastro-entérologue, Paris
M. Laurent THIRIOT, infirmier, Essey-lès-Nancy
M. Richard VAYN, membre de l'association Hémochromatose France, Verrières-le-Buisson

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE.....	8
I. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION DE RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES PAR CONSENSUS FORMALISÉ DE PROFESSIONNELS.....	8
I.1. Méthodologie générale.....	8
I.2. Niveau de preuve.....	9
II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	10
II.1. Sources d'information.....	10
II.2. Stratégie de recherche.....	11
ARGUMENTAIRE.....	15
I. PRÉAMBULE.....	15
I.1. Origine et contexte de la demande.....	15
I.2. Limites du thème.....	15
II. GÉNÉRALITÉS SUR L'HÉMOCHROMATOSE HFE.....	16
II.1. Définition de l'hémochromatose HFE (de type 1) et positionnement par rapport aux différents types de surcharges génétiques en fer.....	16
II.1.1. Définition.....	16
II.1.2. Positionnement.....	16
II.2. Circonstances du diagnostic.....	17
II.2.1. Diagnostic dans un cadre individuel.....	17
II.2.2. Diagnostic dans un cadre familial.....	17
II.3. Prévalence, pénétrance, expressivité.....	18
II.3.1. Prévalence.....	18
II.3.2. Pénétrance.....	18
II.3.3. Expressivité.....	18
II.4. Classification, histoire naturelle.....	19
II.4.1. Classification.....	19
II.4.2. Histoire naturelle.....	20
III. TRAITEMENT DE LA SURCHARGE MARTIALE.....	21
III.1. Quelles sont, en fonction du stade initial, les options thérapeutiques pour ce qui est de la surcharge en fer ?.....	21
III.1.1. Quelles sont les options thérapeutiques ?.....	21
III.1.2. Quels sont les fondements du traitement déplétif ? Quand débiter le traitement ?.....	22
III.2. Quels sont les objectifs thérapeutiques d'un traitement déplétif à atteindre ?.....	25
III.3. Quelles modalités de traitement (induction et entretien) mettre en œuvre ?.....	27
III.3.1. Traitement d'induction.....	27

III.3.2. Traitement d'entretien	31
III.3.3. Lieu de réalisation des saignées.....	31
III.4. Traitements alternatifs	32
III.4.1. Érythrophérèse	32
III.4.2. Chélateurs du fer	33
IV. MODALITÉS DE DÉTECTION DES COMPLICATIONS (SUIVI DES PATIENTS) EN FONCTION DU STADE ? EN FONCTION DES FACTEURS DE RISQUE ?	33
IV.1. Quelles complications détecter ?.....	34
IV.2. Existe-t-il des facteurs prédictifs de la survenue de complications ou d'une éventuelle aggravation des complications ? Comment les intégrer dans le suivi ?	37
IV.3. Comment détecter ces complications ?	40
V. MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DE LA FAMILLE ? QUEL CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LA FRATRIE, CHEZ LES PARENTS ET POUR LES ENFANTS ?	45
VI. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE À DOMICILE.....	48
VI.1. La saignée thérapeutique à domicile	49
VI.1.1. Préambule	49
VI.1.2. Critères liés à la réalisation de la saignée à domicile.....	49
VI.2. Évaluation du patient dans le cadre d'un projet thérapeutique.....	51
VI.2.1. Prise en compte des préférences du patient et de son entourage, information, aspects psychologiques et éducation	51
VI.2.2. Critères d'éligibilité médicaux.....	53
VI.2.3. Critères d'éligibilité liés à la charge en soins et aux limitations d'activités de la vie quotidienne	54
VI.2.4. Critères d'éligibilité socio-économiques et environnementaux.....	55
VI.3. Critères liés à la mise en œuvre de la saignée au domicile et à la surveillance post-saignée	56
VI.3.1. Mise en œuvre de la saignée au domicile et modalités d'organisation de la surveillance.....	56
VI.3.2. Critères liés à la surveillance des saignées	58
ANNEXE 1. RÈGLES DE COTATION DU CONSENSUS FORMALISÉ DE PROFESSIONNELS	61
ANNEXE 2. NOTE DE SYNTHÈSE DE L'AFSSAPS SUR LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'HÉMOCHROMATOSE	64
I. PRINCIPALES INFORMATIONS ISSUES DU RCP DE DESFÉRAL (DÉFÉROXAMINE).....	66
I.1. Indications thérapeutiques	66
I.2. Posologie et mode d'administration	66
I.3. Contre-indications	68
I.4. Mises en garde et précautions d'emploi	69
I.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	70
I.6. Effets indésirables	71
I.7. Propriétés pharmacodynamiques	72
I.8. Propriétés pharmacocinétiques	72
I.9. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation	72

II.	PRINCIPALES INFORMATIONS ISSUES DU RCP DE FERRIPROX (DÉFÉRIPRONE)	74
II.1.	Dénomination du médicament.....	74
II.2.	Composition qualitative et quantitative	74
II.3.	Forme pharmaceutique	74
II.4.	Données cliniques	74
II.4.1.	Indications thérapeutiques	74
II.4.2.	Posologie et mode d'administration	74
II.4.3.	Contre-indications	75
II.4.4.	Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	75
II.4.5.	Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	77
II.4.6.	Grossesse et allaitement	77
II.4.7.	Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.....	77
II.4.8.	Effets indésirables.....	77
II.4.9.	Surdosage	78
II.5.	Propriétés pharmacologiques	78
II.5.1.	Propriétés pharmacodynamiques	78
II.5.2.	Propriétés pharmacocinétiques.....	79
II.5.3.	Données de sécurité précliniques	79
	RÉFÉRENCES	80

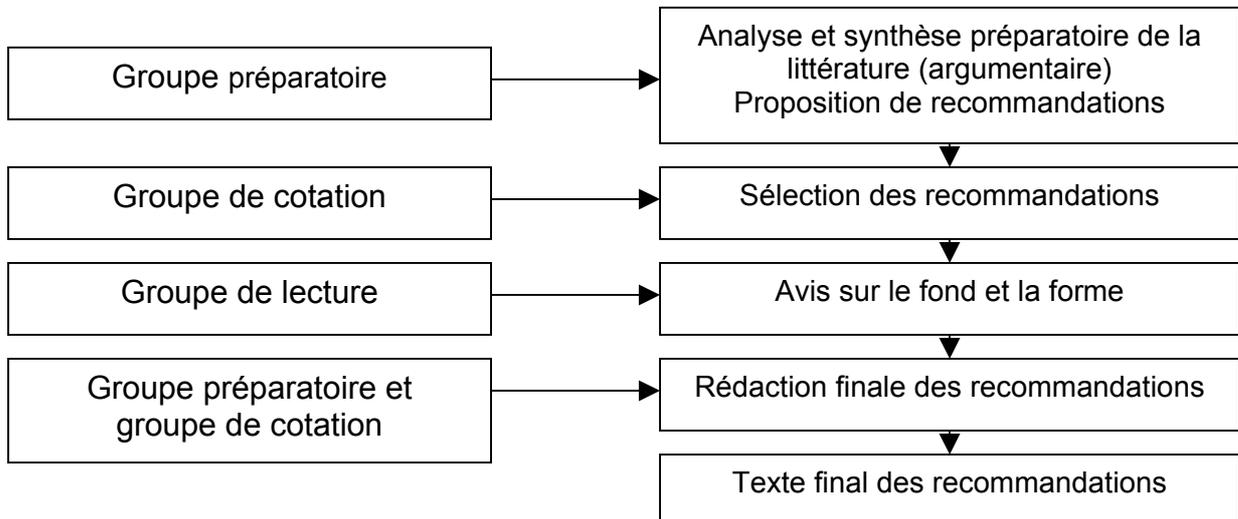
MÉTHODE GÉNÉRALE

I. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION DE RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES PAR CONSENSUS FORMALISÉ DE PROFESSIONNELS

Les données de littérature de bonne qualité méthodologique étant rares dans le domaine traité, ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon une méthode de consensus formalisé de professionnels (dérivée elle-même de la méthode du groupe nominal adaptée par la RAND/UCLA). La méthodologie générale a été décrite dans un précédent rapport de l'Anaes (1).

I.1. Méthodologie générale

Le déroulement complet de la méthode, telle que décrite dans un précédent rapport de l'Anaes (1), est schématisé ci-après :



Brièvement, la méthode permet de formaliser les accords professionnels et comprend 3 phases dont les 2 premières sont essentielles.

- Une première phase d'analyse et de synthèse bibliographiques par un premier groupe dit groupe préparatoire. Cette phase aboutit à la rédaction d'un argumentaire bibliographique. Ce même groupe, sur la base de l'analyse de la littérature effectuée et de l'expérience professionnelle de ses membres, propose alors une première sélection de recommandations. À ce stade, celles-ci peuvent être complémentaires ou contradictoires entre elles dans la mesure où elles prennent en compte l'ensemble des avis des membres du groupe émis pendant les réunions de travail.

- Une deuxième phase dite de cotation par un deuxième groupe dit groupe de cotation comprenant de 9 à 15 personnes. Cette phase permet, à l'aide d'une échelle de cotation (cf. annexe 1), de conserver parmi les recommandations proposées par le groupe préparatoire celles qui font l'objet d'un niveau de preuve suffisant et de sélectionner celles qui font l'objet d'un accord professionnel au sein du groupe de cotation. En pratique une

première cotation est réalisée de manière individuelle après envoi par courrier de l'argumentaire bibliographique et des propositions de recommandations. Une réunion du groupe de cotation est ensuite organisée afin de permettre une discussion autour de chaque proposition de recommandation et autour de l'argumentaire bibliographique qui éventuellement les sous-tend. Au cours de cette réunion, les propositions peuvent éventuellement être légèrement modifiées ou complétées. Une seconde cotation est réalisée à l'issue de la réunion. En fonction des réponses, l'accord professionnel peut être qualifié de fort ou de relatif. Le groupe peut rester en désaccord pour certaines des recommandations.

- Suite à ces 2 phases, un groupe de lecture est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. L'ensemble des recommandations est ensuite revu au cours d'une séance plénière regroupant les membres des 2 groupes préparatoire et de cotation, et modifié en tenant compte autant que faire se peut des avis et commentaires des membres du groupe de lecture. Dans le présent document, tant au niveau des recommandations que de l'argumentaire, la mention « le groupe de travail recommande que... » renvoie à l'accord professionnel final établi avec les 2 groupes, préparatoire et de cotation, et après acceptation finale par les membres du groupe de lecture.

En pratique, les groupes successifs ont été constitués par la HAS à partir des propositions des différentes sociétés savantes, associations et groupes professionnels associés à ces recommandations. La procédure choisie a veillé tout particulièrement à réunir des professionnels multidisciplinaires intervenant aux différents échelons de la prise en charge et à respecter la représentation des différents modes d'exercice (public ou privé) et la diversité d'origine géographique des intervenants. Le groupe préparatoire comprenait un président, qui a suivi l'ensemble des travaux. L'identification, la sélection, l'analyse et la synthèse de la littérature scientifique ainsi que la rédaction de l'argumentaire ont été effectuées par 2 chargés de projets sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS, en relation étroite avec le groupe préparatoire et le groupe de cotation.

Le document et sa méthodologie ont été discutés par la commission « recommandations pour l'amélioration des pratiques » de la HAS, et finalisés par le groupe de travail. Le chef de projet de la HAS a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

I.2. Niveau de preuve

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée sur les différentes questions abordées dans le rapport, par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque question (dernière mise à jour des recherches : janvier 2005). Pour certains thèmes, elle a été complétée si besoin par l'interrogation de bases de données couvrant d'autres champs de connaissances (psychologie, sciences sociales). Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres

des groupes de travail, de cotation et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues étaient le français et l'anglais.

Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche. Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations qui leur ont été associées sont présentées avec un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir *tableau*). En l'absence de précision, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel obtenu selon la méthode décrite ci-dessus.

Tableau 1. Définition du grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par les groupes préparatoire et de cotation.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Sources d'information

Bases de données bibliographiques

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- PsycInfo (*American Psychological Association*, États-Unis) ;
- Social SciSearch (*Institute for Scientific Information*, États-Unis) ;

- *Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (*Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis) ;
- Banque de données en santé publique (École nationale de santé publique, France).

Autres sources

- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Internet : moteurs de recherche ;
- bibliographie des articles et documents sélectionnés.

II.2. Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'études et les sujets définis avec le chef de projet. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. La période de recherche débute en 1966, date correspondant à la plus grande antériorité dans les bases interrogées.

Le tableau ci-dessous reprend les étapes successives de la recherche documentaire : la stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Ce tableau présente les résultats en termes de nombre de références obtenues par type d'étude ou par sujet, nombre total de références obtenues, nombre d'articles analysés et nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de réf.
Termes utilisés			
Recommandations		66 – 01/05	59
Étape 1	<i>Hemochromatosis</i> [titre, résumé, descripteur] OU <i>haemochromatosis</i> [titre, résumé] OU <i>iron overload</i> [titre, résumé]		
ET			
Étape 2	<i>guideline*</i> [titre, descripteur, type de publication] OU <i>practice guideline</i> [descripteur, type de publication] OU <i>health planning guidelines</i> OU <i>recommendation*</i> [titre, descripteur] OU <i>consensus development conference*</i> [descripteur, type de publication] OU <i>consensus development conferences, NIH</i> [descripteur, type de publication] OU <i>consensus conference</i> [titre, résumé, descripteur] OU <i>consensus statement</i> [titre, résumé]		
Méta-analyses, revues systématiques		66 – 01/05	11
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>meta-analysis</i> [titre, descripteur, type de publication] OU <i>meta analysis</i> [titre, descripteur] OU <i>metaanalysis</i> [titre, descripteur] OU <i>systematic* review*</i> [titre, résumé]		

Essais contrôlés randomisés	66 – 01/05	25
Étape 1 ET		
Étape 4 <i>randomized controlled trial*</i> [descripteur, type de publication] OU <i>single-blind method</i> OU <i>single blind procedure</i> OU <i>double-blind method</i> OU <i>double blind procedure</i> OU <i>double blind study</i> OU <i>random allocation</i> OU <i>randomization</i> OU <i>random*</i> [titre] OU <i>cross-over studies</i> OU <i>crossover procedure</i> OU <i>crossover study</i>		
Études de cohortes	66 – 01/05	190
Étape 1 ET		
Étape 5 <i>cohort...stud*</i> [titre, descripteur] OU <i>cohort analysis</i> OU <i>longitudinal stud*</i> OU <i>follow-up studies</i> OU <i>follow up study</i>		
Histoire naturelle de la maladie	66 – 01/05	164
Étape 1 ET		
Étape 6 <i>natural...history</i> [titre, résumé] OU (<i>course</i> OU <i>progress*</i> OU <i>aggravat*</i> OU <i>worsening</i>) [titre] OU <i>disease progression</i> OU <i>age factors</i>		
Mortalité associée à la maladie	66 – 01/05	146
Étape 7 <i>hemochromatosis/mortality</i> OU		
Étape 1 ET		
Étape 8 <i>survival</i> OU <i>survival analysis</i> OU <i>survival rate</i> OU <i>prognosis</i> OU <i>treatment outcome</i> OU <i>survival probability</i> OU <i>five year survival</i>		
Traitement par saignées	66 – 01/05	127
Revue de la littérature		
Étape 1 ET		
Étape 9 <i>phlebotomy</i> ET		
Étape 10 <i>review</i> OU <i>review literature</i> [descripteur, type de publication] OU <i>bibliographic review</i> OU <i>review, academic</i> [type de publication]		
Traitement par chélation du fer	66 – 01/04	16
Revue de la littérature		
Étape 1 ET Étape 10 ET		
Étape 11 <i>chelation therapy</i> OU <i>iron chelating agents</i> OU <i>iron chelation</i> OU <i>chelating agent</i> OU <i>chelation</i>		

Traitements autres que saignées et chélation du fer	66 –	20
Revue de la littérature	01/04	
Étape 1 ET Étape 10 ET		
Étape 12 <i>hemochromatosis/therapy OU (hemochromatosis ET (therapy OU therapeutic process OU therapeutic schedule OU therapeutic framework)) SAUF phlebotomy OU chelation therapy OU iron chelating agents OU iron chelation OU chelating agent OU chelation</i>		
Complications	66 –	120
	01/05	
Étape 13 <i>hemochromatosis/complication*</i> OU		
Étape 1 ET		
Étape 14 <i>complication</i>		
Marqueurs biologiques	66 –	139
	01/05	
Étape 1 ET		
Étape 15 <i>biological marker*</i>		
Aspects psychologiques*	66 –	120
	01/05	
Étape 16 <i>hemochromatosis/psychology</i> OU		
Étape 1 ET		
Étape 17 <i>psycholog* [titre, résumé] OU psychology OU psychology, medical OU psychology, social OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU applied psychology OU medical psychology OU psychological counseling OU counseling psychologist OU psychological effect</i>		
Aspects sociaux[§]	66 –	62
	01/05	
Étape 1 ET		
Étape 18 <i>social [titre, résumé] OU sociology OU social control, formal OU social control, informal OU social support OU social work department, hospital OU social work OU quality of life OU social psychology OU social analysis OU social aspect OU social attitude OU social change OU social behavior OU social impact OU social isolation OU social rejection OU social assistance OU society OU social status</i>		
Suivi, prise en charge	66 –	96
	01/05	
Étape 1 ET		
Étape 19 <i>disease management OU case management OU office visits OU long-term care OU life support care OU (management OU follow-up) [titre]</i>		

Prise en charge à domicile	66 – 01/05	41
Étape 1 ET Étape 20	<i>home [titre] OU home OU home care OU at home OU home care services OU house calls OU home health aides OU home care agencies OU ambulatory [titre] OU ambulatory OU ambulatory care OU ambulatory care facilities OU office visits OU physicians' offices OU outpatient* [titre, résumé] OU outpatient* OU outpatient care OU outpatient department OU outpatient clinics, hospital OU delivery of health care</i>	
Rôle du médecin (dont conseil génétique)	66 – 01/05	61
Étape 1 ET Étape 21	<i>physician's role OU counseling OU professional-patient relations OU physician-patient relation* OU doctor patient relation OU nurse patient relationship OU physician attitude OU health staff patient relation OU clinical counseling OU patient counseling OU professional-family relations OU patient guidance OU parent counseling OU family counseling OU genetic counseling OU genetics, medical OU genetic services</i>	
Place de la famille	66 – 01/05	160
Étape 1 ET Étape 22	<i>(family OU families OU sibling OU parent* OU relative*) [titre] OU family health OU nuclear family OU family relations OU adult children OU family OU parenthood OU sibling OU family life OU parent OU familial relation OU family group OU parental attachment OU parental attitude OU family environment</i>	
	Nombre total de références obtenues	1 176
	Nombre total d'articles analysés	396
	Nombre d'articles cités	117

* cette recherche a porté sur Medline, PsycINFO et Pascal ; § cette recherche a porté sur Medline, Social SciSearch, Pascal

ARGUMENTAIRE

I. PRÉAMBULE

I.1. Origine et contexte de la demande

La demande émane de l'Association française pour l'étude du foie (AfeF) et entre dans le cadre de la prise en charge de l'hémochromatose en France. Elle s'inscrit dans la droite ligne de précédents travaux réalisés sur le sujet par l'Andem en 1995 (2) et l'Anaes en 1999 (3) et 2004 (4). Le dernier rapport de l'Anaes préconisait notamment la systématisation du dépistage génétique familial de l'hémochromatose HFE au niveau national et la mise en œuvre d'un dépistage pilote au niveau régional. Dans le contexte du dépistage familial, les objectifs de ce rapport sont de faire un état des lieux des connaissances sur le sujet et de formaliser *a minima* la pratique de prise en charge de l'hémochromatose.

I.2. Limites du thème

Le sujet est limité aux conditions de prise en charge des sujets concernés, suite à un diagnostic établi d'homozygotie C282Y.

Compte tenu des lacunes dans la littérature concernant la prise en charge de l'hémochromatose et de la difficulté de raisonner en termes de niveau de preuve, il a été décidé de formaliser l'élaboration des recommandations à l'aide d'un consensus formalisé de professionnels (cf. Méthodologie générale). Les recommandations issues de ce document ont essentiellement valeur de propositions.

Après un premier rappel sur l'hémochromatose HFE, le rapport s'articule autour de quatre questions principales :

- 1- Quel traitement pour la surcharge martiale ?
- 2- Quelles sont les modalités de détection des complications (suivi des patients), en fonction du stade et en fonction des facteurs de risque ?
- 3- Quelles sont les modalités de prise en charge de la famille ? Quel conseil génétique dans la fratrie, chez les parents et pour les enfants ?
- 4- Quels sont les critères d'éligibilité des patients à une prise en charge à domicile et selon quelles modalités ?

Bien que certains pays, notamment le Canada (5), aient produit des travaux ou des directives sur ce sujet, le groupe de travail a considéré que la question de l'utilisation des poches de sang issu des saignées en tant que don du sang pour des transfusions ultérieures était à la marge du sujet et a choisi de ne pas aborder la question. La littérature manque par ailleurs d'éléments contributifs et l'ensemble des compétences nécessaires, par exemple juridiques, n'étaient pas réunies au sein du groupe.

II. GÉNÉRALITÉS SUR L'HÉMOCHROMATOSE HFE

II.1. Définition de l'hémochromatose HFE (de type 1) et positionnement par rapport aux différents types de surcharges génétiques en fer

II.1.1. Définition

Selon le rapport Anaes 2004 (4) l'hémochromatose liée au gène HFE (ou hémochromatose de type 1) est une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée (génotype C282Y homozygote), de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. L'hémochromatose HFE peut, en pratique, être définie par l'association, chez un sujet caucasien, du génotype homozygote C282Y/C282Y et d'un phénotype de surcharge en fer caractérisé au minimum par une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf). La variabilité d'expressivité phénotypique de cette affection est très probablement sous la double dépendance de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux modulateurs.

II.1.2. Positionnement

— *Surcharges en fer HFE non liées à une homozygotie C282Y*

Deux situations correspondant à des surcharges martiales HFE non liées à une homozygotie C282Y ont été décrites dans la littérature :

- *l'hétérozygotie composite (C282Y/H63D)*. Dans une étude génotypique systématique de 20 130 sujets caucasiens nord-américains cette hétérozygotie est associée dans 4,8 % des cas à une élévation conjointe du taux de saturation de la transferrine sérique et du taux de ferritinémie (6). La réalité d'une expression clinique significative, hors de tout cofacteur d'expression, reste cependant discutée (7-9) ;
- *l'homozygotie H63D*. Elle serait exceptionnellement en cause (10,11).

L'hétérozygotie simple, C282Y ou H63D, est à l'origine d'une élévation significative mais minime du CS-Tf et de la ferritinémie (7,12-14) et ne donne lieu à aucune surcharge en fer cliniquement significative.

— *Autres surcharges en fer que l'hémochromatose HFE*

Les autres surcharges martiales correspondent à des pathologies rares ou exceptionnelles (15). Les mutations impliquées peuvent se combiner avec les précédentes et accentuer le tableau. Ces surcharges comprennent :

- *L'hémochromatose juvénile de type 2A*. Elle est due à des mutations du gène codant pour l'hémojuvéline (chromosome 1). Ce syndrome touche le sujet jeune (moins de 30 ans) avec une expression dominante dans les secteurs cardiaque et endocrinien (16).
- *L'hémochromatose juvénile de type 2B*. Elle est due à des mutations de l'hepcidine (chromosome 19)(17). Elle correspondrait à un tableau clinique particulièrement sévère.
- *La surcharge de type 3*, due à des mutations du récepteur sérique de la transferrine de type 2 (chromosome 7). Son tableau clinique est indiscernable d'une hémochromatose HFE (18).
- *La surcharge en fer due à des mutations de la ferroportine* (chromosome 2). Elle se caractérise par : i) une transmission de type dominant ; ii) le contraste entre une forte

hyperferritinémie et la normalité du CS-Tf ; iii) la nette dominante macrophagique de la sidérose ; iv) une tolérance médiocre des saignées (19,20).

- L'acéruoplasminémie due à des mutations de la céruloplasmine (chromosome 3). Elle se traduit par : i) le contraste entre l'hyperferritinémie et l'absence d'élévation du taux de saturation de la transferrine ; ii) la coexistence de signes neurologiques ; iii) une sidérose hépatique essentiellement hépatocytaire ; iv) une sidérose cérébrale ; v) l'indéfectabilité du taux de céruloplasminémie (21).

II.2. Circonstances du diagnostic

Le diagnostic d'hémochromatose HFE peut avoir été posé soit dans un cadre individuel, soit dans celui d'une enquête familiale.

II.2.1. Diagnostic dans un cadre individuel

Deux situations diagnostiques sont possibles.

- Suite à un bilan général : c'est dans une démarche de bilan sans *a priori* (c'est-à-dire non orientée par des signes cliniques ou paracliniques) qu'une élévation du taux de saturation de la transferrine est détectée par le médecin généraliste. Après avoir vérifié que cette augmentation ne reconnaît pas un autre mécanisme qu'une éventuelle hémochromatose HFE, en particulier une surcharge en fer d'origine hématologique (dysérythropoïèse, transfusions), un déficit en transferrine sérique due à un défaut de synthèse (insuffisance hépato-cellulaire) ou à une fuite urinaire (syndrome néphrotique), la demande du test HFE a été faite et l'homozygotie C282Y repérée. La découverte d'une hémochromatose dans le cadre d'un tel bilan général pose la question de la prévention primaire de la maladie.
- Suite à un bilan orienté : c'est à partir de signes phénotypiques suggestifs que le diagnostic a été posé (22,23). Ces signes peuvent être de nature clinique ou paraclinique.

Les signes cliniques d'appel sont, de manière isolée ou diversement associée : une asthénie physique, une impuissance, des signes articulaires, une mélanodermie, un diabète, une hépatomégalie, des palpitations ou une insuffisance cardiaque.

Les signes paracliniques peuvent être :

- biologiques : repérage d'une élévation des marqueurs sériques du fer (fer, CS-Tf, ferritinémie), d'une hypertransaminasémie, d'une hyperglycémie ;
- morphologiques : hépatomégalie échographique, hyposignal hépatique en IRM, chondrocalcinose radiologique, ostéoporose, etc. ;
- histopathologiques : constatation d'une hépatosidérose lors d'une biopsie hépatique à l'aiguille ou chirurgicale dont l'indication n'était pas une suspicion d'hémochromatose.

II.2.2. Diagnostic dans un cadre familial

Initiée à partir du probant (= premier sujet diagnostiqué pour la maladie dans une famille), l'enquête clinique et biologique (test HFE et marqueurs sériques du fer) détecte une homozygotie C282Y qui est soit associée à une expression phénotypique biologique et/ou clinique, soit dénuée de toute expression phénotypique (c'est-à-dire sans élévation du CS-Tf [$< 45\%$]).

II.3. Prévalence, pénétrance, expressivité

II.3.1. Prévalence

Le rapport de l'Anaes 2004 (4) a identifié 4 études transversales publiées entre 1997 et 2003 et comportant une recherche de la mutation C282Y dans des populations françaises présumées saines et comprenant plus de 200 sujets chacune (nouveau-nés, donneurs de sang, volontaires sains). Le pourcentage d'homozygotes C282Y était compris entre 0,2 et 0,8 %. Une étude nord-américaine supplémentaire, datant de 2005 et portant sur 99 771 sujets recrutés dans des centres de soins primaires et des centres de don du sang indiquait que la prévalence variait avec l'origine ethnique, la prévalence maximale étant retrouvée à 0,44 % pour la population d'origine caucasienne (24). Le nombre de malades est inférieur au nombre d'homozygotes, du fait de la pénétrance incomplète de ce génotype. En 1999, la prévalence de la maladie sur la base d'un diagnostic phénotypique était estimée entre 1,4 et 4,6/1 000 (population mondiale) (3). La prévalence réelle de la maladie en France est inconnue du fait de la pénétrance variable des différents phénotypes. Les données du rapport Anaes 2004 (4) conduisent à une estimation de la prévalence inférieure à 1 sujet pour mille.

II.3.2. Pénétrance

Les données chiffrées concernant la pénétrance dépendent de la définition même qui en est retenue :

- Si la définition de la pénétrance est clinique et correspond à la forme pleinement exprimée de la maladie, la pénétrance du génotype C282Y/C282Y peut être estimée à moins de 1 % (7,25).
- Si une définition biologique de la pénétrance est prise en compte, le phénotype peut associer une élévation du CS-Tf et une hyperferritinémie ou être minimal et n'affecter que le CS-Tf :
 - dans le 1^{er} cas, les études recensées dans le rapport 2004 de l'Anaes indiquent que de l'ordre de 50 % des sujets homozygotes ont un phénotype associant une élévation du CS-Tf et une hyperferritinémie (6,26-28) ; l'étude de cohorte nord-américaine précédemment citée indiquait que 88 % des hommes non traités avaient une hyperferritinémie (24) ; de même que pour la prévalence précédemment citée, le caractère élevé de cette estimation pourrait néanmoins en partie s'expliquer par un biais de recrutement ou un problème d'assurance qualité au niveau des analyses biologiques (notamment au vu de l'observation concomitante de 84 % de fréquence d'augmentation du CS-Tf) ;
 - le phénotype « minimal », à savoir une augmentation du CS-Tf (il s'agit du signe le plus précoce de la surcharge martiale), est observé chez une très grande majorité des hommes adultes (75 à 94 %) et chez environ 50 à 73 % des femmes (24,27,29,30).

II.3.3. Expressivité

— Variabilité de l'expressivité interindividuelle

Bien qu'en moyenne les premiers symptômes apparaissent entre 45 et 60 ans (4), l'hémochromatose peut se traduire par une surcharge en fer d'intensité variable d'un sujet à l'autre ainsi que par des atteintes, isolées ou associées, et de délai d'apparition variable, de nombreux organes et/ou métabolismes (23,31).

— *Les facteurs de variabilité*

Les facteurs de variabilité peuvent être :

- liés au sexe : l'homme a une expressivité plus précoce que la femme ;
- génétiques : ils conditionnent à la fois le degré de surcharge en fer et le degré de vulnérabilité des organes à la surcharge en fer ;
- environnementaux : ces facteurs d'environnement sont eux aussi susceptibles pour une part de moduler l'intensité de la surcharge, pour une autre part de modifier la sensibilité des organes au rôle toxique de l'excès de fer (par exemple, rôle aggravant d'un cofacteur d'hépatopathie) (32,33).

II.4. Classification, histoire naturelle

II.4.1. Classification

Les paramètres biologiques et cliniques de l'hémochromatose peuvent servir de base à une classification de la maladie. Le groupe de travail retient une classification des sujets homozygotes pour C282Y en 5 stades de sévérité croissante (cf. figure 1 ci-dessous) (4,15,34) :

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

Les stades 3 et 4 correspondent indiscutablement à des phases cliniques qui requièrent une thérapeutique au sens d'une part de traitement de la surcharge en fer par saignées, d'autre part de traitement symptomatique des atteintes viscérales ou métaboliques. En pratique cependant, la symptomatologie la plus fréquemment retrouvée (fatigue, douleurs articulaires, etc.) est peu spécifique et ne diffère pas significativement de celle observée dans la population générale (35,36). Le manque de spécificité de ces signes cliniques ne permet pas d'être réellement discriminant entre le stade 2 de la phase préclinique et le stade 3 de la phase clinique. Le classement en stade 2 ou 3 de la maladie passe donc surtout par la prise en compte de la survenue de signes objectifs cliniques ou biologiques (hépatomégalie, hypertransaminémie, diabète requérant de l'insuline) et à défaut par la prise en compte de la perception du patient sur des signes non spécifiques.

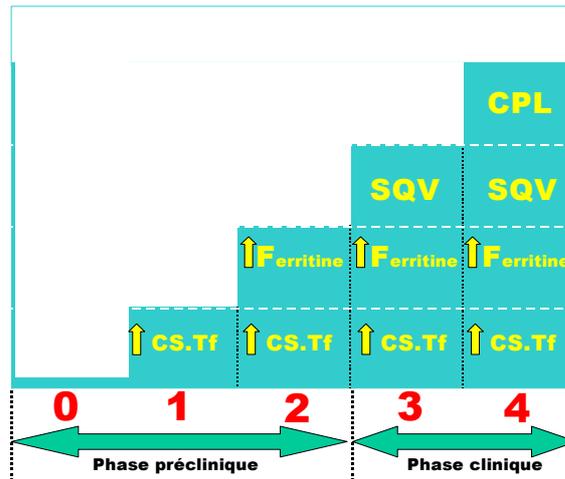


Figure 1. Évolution de l'hémochromatose en 5 stades de sévérité croissante, d'après Brissot *et al.*, 2004 (15) © Current Science Inc.
(SQV : symptômes affectant la qualité de vie ; CPL : complications potentiellement létales)

II.4.2. Histoire naturelle

L'hémochromatose HFE affecte les sujets des deux sexes, avec une expression plus tardive chez la femme. Elle évolue en 2 grandes phases : une phase préclinique correspondant aux 3 premiers stades (stades 0, 1, 2) précédemment définis et une phase clinique correspondant aux 2 derniers stades (stades 3, 4).

La littérature ne fournit pas, en cas d'hémochromatose HFE sans cofacteur pathologique, de facteur prédictif d'évolutivité.

Concernant la fréquence du passage d'un stade donné au stade suivant, les données suivantes peuvent être rapportées.

- La possibilité de l'absence totale d'expression du génotype C282Y homozygote signifie qu'il n'y a pas de passage obligé du stade 0 aux autres stades. Ainsi, dans 2 études transversales systématiques de populations adultes, portant au total sur plus de 50 000 sujets, le pourcentage de sujets homozygotes pour C282Y présentant un taux normal de saturation de la transferrine est de l'ordre de 20-25 % chez l'homme et de 40 % chez la femme (7,29).
- Le pourcentage de sujets de stade 0 ou 1 évoluant vers des stades ultérieurs a été évalué dans 2 études longitudinales :
 - une étude australienne, partant de 3 011 volontaires sains, a identifié 12 sujets homozygotes C282Y (27). Chez 10 de ces sujets, une étude de l'histoire naturelle sur une durée maximale de 17 années a été possible (37). Un passage du stade 0 au stade 1 a été observé, sur 7 ans de suivi, chez 6 sujets. Trois des 4 sujets qui avaient au départ une ferritinémie supérieure à 500 µg/l (= stade 2) ont évolué vers une fibrose précirrhotique (= stade 3) ou cirrhotique (= stade 4). Quatre autres ont conservé une ferritinémie relativement constante et 2 ont vu la leur décroître. Une tendance significative à l'augmentation du CS-Tf était observée (médiane initiale = 42 %, médiane finale = 76 %, $p = 0,008$) ;
 - une étude scandinave (38) a suivi sur 25 années 14 sujets homozygotes pour C282Y comparés à des sujets appariés en âge, sexe et consommation d'alcool. De même que précédemment, seule une tendance à l'augmentation du CS-Tf était observée : la ferritinémie était fluctuante et son augmentation était moindre que celle des sujets non marqués C282Y. Après 25 ans, un seul homme présentait des

signes biologiques d'hémochromatose (ferritinémie > 2 000 µg/l) associée à une augmentation des taux sériques d'aspartate aminotransférases (ASAT). Les autres sujets étaient toujours en phase préclinique, l'interrogatoire ne retrouvait pas de symptômes d'hémochromatose et le suivi biologique montrait que les taux de ferritinémie n'avaient pas augmenté au-delà de 1 000 µg/l. Aucune différence dans l'apparition des signes cliniques, en particulier articulaires, n'a été constatée par rapport au groupe contrôle. Il est donc certain que l'évolution peut se stabiliser aussi aux stades 1 et 2 ; compte tenu de la rareté et de la lenteur de l'évolution vers une hémochromatose symptomatique, les auteurs suggéraient qu'un suivi tous les 10 à 20 ans pouvait être suffisant.

Les 2 phases correspondant à la symptomatologie clinique (stades 3 et 4) sont indicatrices de la possibilité d'évolution progressive du stade 0 aux stades 3 et 4. Le pourcentage de sujets homozygotes évoluant vers ces phases reste de documentation imprécise : il pourrait être de l'ordre de 50 % pour le stade 3 (en particulier pour l'asthénie et les signes articulaires) et de moins de 1 % pour le stade 4 (4).

III. TRAITEMENT DE LA SURCHARGE MARTIALE

En pratique, le traitement concerne à la fois l'élimination de l'excès de fer (= phase de traitement dite d'induction ou d'attaque) et l'évitement de la reconstitution de la surcharge (= phase de traitement dite d'entretien). L'approche thérapeutique doit aussi comporter le traitement symptomatique des éventuelles complications viscérales et métaboliques. *Le groupe de travail considère qu'aucun élément n'indique que la prise en charge des complications autres que l'insuffisance endocrinienne et l'insuffisance cardiaque diastolique (diabète requérant de l'insuline, cirrhose, etc.) ait à avoir une quelconque spécificité compte tenu de leur survenue dans le cadre d'une hémochromatose. Elle n'a donc pas à différer de la prise en charge des mêmes pathologies dans le cas général des patients non hémochromatosiques.* Seul le traitement déplétif est abordé dans ce paragraphe. L'intérêt éventuel des régimes pauvres en fer est abordé dans le paragraphe III.2.

Ce paragraphe vise à répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont, en fonction du stade initial, les options thérapeutiques pour ce qui est de la surcharge en fer ?
- Quels sont les objectifs thérapeutiques à atteindre ?
- Quelles modalités de traitement mettre en œuvre ?

III.1. Quelles sont, en fonction du stade initial, les options thérapeutiques pour ce qui est de la surcharge en fer ?

III.1.1. Quelles sont les options thérapeutiques ?

En pratique, la déplétion martiale peut être obtenue par :

- la soustraction veineuse. La soustraction ferrique peut également être opérée soit par soustraction veineuse répétée (« saignée » ou « phlébotomie thérapeutique ») soit par érythraphérèse (cf. III.4 Traitements alternatifs). La saignée est le traitement le plus utilisé : par prélèvement de sang total, elle permet mécaniquement de retirer 0,5 g de fer par litre de sang et de mobiliser le fer tissulaire vers les tissus hématopoïétiques. Aucune étude contrôlée randomisée n'a été effectuée depuis l'introduction des saignées dans le traitement de la maladie dans les années 1950, ceci pour des raisons éthiques et dans la mesure où de nombreuses études non contrôlées avaient déjà rapporté une normalisation de la survie des patients traités (4) ;

- les traitements chélateurs du fer. Il s'agit d'une thérapeutique alternative utilisée dans les rares cas de contre-indication à la saignée (cf. III.4 Traitements alternatifs).

III.1.2. Quels sont les fondements du traitement déplétif ? Quand débiter le traitement ?

Effet des saignées sur la mortalité. Dans son rapport 1995, l'Andem estimait qu'il était admis que le risque de mortalité des patients hémochromatosiques était multiplié par un facteur de l'ordre de 3 par rapport à celui de la population générale (2). Aucune étude comparative de méthodologie satisfaisante n'a cependant été identifiée dans la littérature qui permette de démontrer l'efficacité du traitement déplétif sur les critères de mortalité spécifique ou globale. Une seule étude, datant de 1976, a comparé les causes de décès de patients traités *versus* celles de patients qui n'avaient pu ou pas souhaité être traités par saignées (39). Cette étude ne permettait pas de conclure du fait de son faible effectif et de la non-prise en compte la durée de survie. Elle indiquait en revanche que chez les patients non traités, le décès était en rapport 8 fois sur 10 avec une complication du stade 4 de la maladie : défaillance d'organe dans 62 % des cas (insuffisance hépato-cellulaire : 42 %, insuffisance cardiaque : 12 % et diabète : 8 %) ou carcinome hépato-cellulaire : 19 %.

Effet des saignées sur la durée de survie/espérance de vie. Les précédents rapports de l'Anaes (2,4) indiquent que le traitement est associé à une normalisation de l'espérance de vie des malades (avant la cirrhose et le diabète requérant de l'insuline) et que celle-ci tend à rejoindre celle de la population générale. Les 7 études de cohortes rétrospectives identifiées dans le cadre du présent rapport (études publiées entre 1976 et 2002) vont dans le même sens (39-45). Seule une d'entre elles, biaisée, permettait une comparaison grossière des taux de survie à 10 ans entre patients traités (32 %) et non traités (6 %), la différence étant significative mais les patients pouvant néanmoins différer en termes de gravité (39) ; les autres études n'incluaient que des patients traités et ne pouvaient donner des indications que par comparaison indirecte avec la population générale.

Effets des saignées sur les complications. Les études les plus significatives et les plus illustratives concernent l'effet des saignées sur la cirrhose. Des données complémentaires, concernant notamment le reste de la symptomatologie, sont présentées dans le paragraphe IV.1.

Quatre des précédentes études avaient analysé la survie en fonction de la présence ou non de cirrhose (40,41,43,45). Ces études soulignaient d'une part que les complications des lésions irréversibles de l'hémochromatose restaient responsables de 2/3 des décès et que le carcinome hépato-cellulaire (de l'ordre de 1/3 des cas) pouvait survenir même après déplétion martiale (jusqu'à 85 % des patients dans l'une des cohortes (40). Elles indiquaient d'autre part que la survie à 10 ans pour les patients non cirrhotiques était de l'ordre de celle de la population générale (de 80 à 100 % selon les études, cf. *tableau* ci-dessous) et qu'elle apparaissait considérablement supérieure à celle des patients cirrhotiques. Ces études comportaient de nombreux biais parmi lesquels les principaux étaient que les patients pour lesquels il existait une cirrhose au moment du diagnostic pouvaient être plus âgés et que leur espérance de vie était naturellement réduite relativement aux autres et consécutivement que la prise en charge avait pu se modifier au cours du temps.

Ces données rejoignent les conclusions du précédent rapport de l'Anaes sur le mauvais pronostic associé à la présence de complications comme le diabète, la cirrhose et la myocardiopathie (3). Elles soulignaient néanmoins l'intérêt de l'initiation de la soustraction

veineuse avant que les complications les plus sérieuses n'apparaissent (cirrhose et probablement diabète requérant de l'insuline), c'est-à-dire avant le stade 3.

À titre informatif, l'étude précédemment citée de Vaern Andersen *et al.* sur l'histoire naturelle de la maladie indique que la survie à 25 ans de sujets homozygotes C282Y non symptomatiques au moment du diagnostic est déjà de 87 % en l'absence de tout traitement (38).

Tableau 2. Survie à 10 ans des patients traités en fonction de la présence ou de l'absence d'une cirrhose.

Étude	Suivi moyen (années)	Sujets (N)	Cirrhose (N)	Décès (N)	Survie à 10 ans (%)	
					Absence de cirrhose	Cirrhose
Niederau <i>et al.</i> , 1985 (40)	10,5 ± 5,6	163	112	53	90 %	75 %
Adams <i>et al.</i> , 1991 (43)	8,1 ± 6,8	85	27	17	93 %	62 %
Fargion <i>et al.</i> , 1992 (41)	3,7 [0,2-18,2]	185	146	44	100 %	47 %
Milman <i>et al.</i> , 2001 (45)	8,5 [0,2-29,5]	158	128	126	80 %	40 %

Arguments indirects en faveur d'une réduction de la surcharge martiale. Il n'existe aucune étude prospective comparative qui ait étudié l'effet d'une réduction ou d'une normalisation de la surcharge martiale sur les critères de morbi-mortalité. La mortalité et plusieurs complications ont en revanche été confirmées encore récemment comme étroitement reliées à la surcharge martiale (soit chez des sujets homozygotes C282Y, soit chez des sujets hétérozygotes ou de génotype sauvage).

- **La mortalité** : l'étude de cohorte NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey*) portant sur un suivi de 10 714 personnes rapporte, à l'aide d'une analyse multivariée par modèle de Cox, un surrisque de mortalité (toutes causes confondues) pour les personnes avec un CS-Tf > 55 % (*Hazard Ratio* = 1,60 [1,17 ; 2,21]) (46). Le statut des patients vis-à-vis de l'hémochromatose n'est pas pris en compte dans l'analyse.
- Une étude rétrospective a par ailleurs décrit une corrélation entre mortalité et vitesse d'obtention de la désaturation (40). Dans cette série, les 77 patients déplétés en moins de 18 mois avaient une mortalité après les 18 mois significativement plus faible que celle après 18 mois des 75 patients non complètement déplétés. Dans cette étude, le rythme des saignées allait de 1 à 2 fois par semaine et la quantité de fer soustrait était en moyenne de 25 g (soit environ 100 saignées soit 2 ans de saignées hebdomadaires ou 1 an de saignées bi-hebdomadaires). Ceci est à rapprocher d'une relation de type dose-effet. L'étude ne précisait cependant pas si la surcharge martiale initiale, le degré de sévérité et la fréquence des saignées étaient différents entre les 2 groupes. La quantité de fer mobilisé pour les 2 groupes de patients n'était pas non plus précisée.
- **Le diabète de type 2 (requérant de l'insuline)** : une étude cas-témoins nichée dans la cohorte de la *Nurses' Health Study* (NHS) a comparé 698 femmes diabétiques à 716 femmes témoins désignées par tirage au sort dans la cohorte après appariement sur l'âge, l'origine ethnique et l'indice de masse corporelle (47). L'analyse multivariée indiquait que le risque de diabète de type 2 était significativement augmenté pour les femmes ayant une ferritinémie dans le quintile supérieur ($\geq 107,2 \mu\text{g/l}$) (RR = 2,68 [1,75 ; 4,11]) ou ayant un taux « récepteur à la transferrine/ferritine » dans le quintile inférieur ($< 26,7$) (RR = 2,44 [1,61 ; 3,71]). Dans les deux cas, bien que les différences

ne fussent pas significatives pour les autres quintiles, les tests de tendance étaient significatifs ($p < 0,001$). Il est à noter que le statut des patients vis-à-vis de l'hémochromatose n'est pas renseigné, que l'on se situe dans l'intervalle de ferritinémie normale et il n'est pas déterminé si en prenant en compte les autres paramètres du syndrome dysmétabolique, cette association persisterait suite à l'analyse multivariée.

- **Les complications hépatiques (notamment la cirrhose)** : 2 scores ont été constitués à partir de facteurs clinico-biologiques avec pour objectif de prédire la fibrose ou la cirrhose : ils incluaient tous les deux une ferritinémie $> 1\ 000\ \mu\text{g/l}$ (cf. paragraphe IV) (48,49). Une étude plus récente datant de 2003 (50) rapportait également, dans un groupe de 182 patients présentant une hémochromatose primitive clinique confirmée par biopsie hépatique (mesure de la CHF), une association significative entre la cirrhose et une ferritinémie $> 1\ 000\ \mu\text{g/l}$ ($p = 0,001$). À ce seuil, la sensibilité était de 97,5 % et la spécificité de 65 %. Aucune étude n'est disponible pour des taux moindres de ferritinémie.
- À titre informatif, une étude rétrospective franco-canadienne comportant 410 patients (dont 288 avaient bénéficié d'une biopsie hépatique) (31) rapportait une étroite corrélation entre la concentration hépatique en fer (CHF) et l'apparition de lésions irréversibles de cirrhose ($p = 0,009$). Il n'y avait pas d'interaction entre, d'une part, la concentration hépatique en fer, et, d'autre part, le sexe et l'âge moyen du patient au moment du diagnostic. Des résultats comparables étaient retrouvés pour une population de patients hémochromatosiques abstinents à l'alcool : le risque de cirrhose était lié à la concentration hépatique en fer et les valeurs de la ferritinémie chez les sujets cirrhotiques étaient comprises entre 233 à 675 $\mu\text{mol/g}$ de foie (51). L'intervalle de distribution des CHF chez les patients ayant développé une fibrose était comparable à celui des patients sans symptomatologie hépatique.
- **L'asthénie physique** : elle a été retrouvée significativement corrélée à la surcharge martiale dans une étude rétrospective franco-canadienne comportant 410 patients (31). La fatigue s'exprimait davantage chez la femme que chez l'homme (31,52).

Le diabète requérant de l'insuline et la cirrhose hépatique étant considérés comme généralement irréversibles et menaçant le pronostic vital, ce sont notamment ces complications que la réduction ou la normalisation de la surcharge martiale viseront à éviter ou, si cela est possible, à faire régresser.

Recommandation : Les saignées constituent le traitement de référence. Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients (niveau de preuve 4) et la régression (variable) de certaines des complications associées à la surcharge martiale. Ce traitement permet d'éviter l'installation de complications irréversibles (niveau de preuve 4), ceci étant néanmoins fonction du degré d'observance.

Quand débiter le traitement ? Bien que des seuils aient été définis pour le dépistage et la classification diagnostique (cf. introduction), les seuils d'intervention, c'est-à-dire de mise en œuvre d'une soustraction veineuse, n'ont pas fait l'objet dans la littérature d'études ad hoc qui permettent de les définir précisément et n'ont pas fait l'objet d'un consensus international. À titre informatif, un précédent rapport de l'Anaes considérait que la gravité de la surcharge ferrique était : 1) minime si elle avoisinait 1,5 g, 2) modérée si elle était comprise entre 2 et 5 g (ferritinémie $\geq 500\ \mu\text{g/l}$) et 3) sévère lorsqu'elle dépassait 5 g (ferritinémie $\geq 750\ \mu\text{g/l}$) (3). Brissot considère que le traitement ne doit débiter que lorsque les 2 marqueurs (CS-Tf et ferritinémie) sont supérieurs à la normale (53). La conférence de consensus de Sorrente en 1999 concluait que le traitement déplétif pouvait être débuté dès 18 ans dès lors que la surcharge en fer était confirmée (23). En 2001, les recommandations

de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) indiquaient les saignées dès lors que la ferritinémie est supérieure à la normale (et donc que le CS-Tf qui est un marqueur plus précoce que la ferritinémie est également élevé) (54). Il s'agit selon les auteurs d'agir préventivement avant le développement d'une cirrhose hépatique, notamment afin de prévenir le risque de carcinome hépato-cellulaire.

Les seules données disponibles en termes d'histoire naturelle ont été détaillées dans le paragraphe II. Elles sont peu contributives pour apprécier la vitesse de croissance naturelle du CS-Tf et de la ferritinémie et donc pour avoir une quelconque valeur prédictive et aider à la définition précise des modalités de surveillance ainsi que, pour les patients de stade 0, 1 ou 2, à la définition des délais acceptables dans l'instauration du traitement déplétif (37,38). *Quels que soient la phase de traitement et le stade du patient, les objectifs de traitement (c'est-à-dire les marqueurs de l'avancée du traitement devant servir à moduler la réalisation des saignées) seront cependant, de même que les marqueurs d'intervention, essentiellement biologiques (ferritinémie et CS-Tf).*

Recommandation : Compte tenu du lien entre d'une part la surcharge martiale et d'autre part la survenue des complications (diabète requérant de l'insuline, fibrose, cirrhose, asthénie) et le surrisque de mortalité (niveau de preuve 3), il est recommandé qu'un traitement d'induction soit entrepris dès lors que la ferritinémie est supérieure au seuil de 300 µg/l s'il s'agit d'un homme et 200 µg/l s'il s'agit d'une femme, c'est-à-dire pour tout stade 2, 3 ou 4.

En d'autres termes, les stades 0 et 1 ne requièrent aucun traitement déplétif. Le stade 2 requiert un traitement de la surcharge martiale. Les stades 3 et 4 requièrent un traitement de la surcharge martiale et une prise en charge et une prévention des atteintes viscérales et métaboliques.

III.2. Quels sont les objectifs thérapeutiques d'un traitement déplétif à atteindre ?

Quels objectifs faut-il atteindre ? L'analyse de la littérature montre que le critère de normalisation des réserves a évolué avec le temps : les premières études recherchaient l'anémie par carence martiale (39) ou la normalisation de la concentration hépatique en fer (nécessitant des biopsies hépatiques répétées). Actuellement, les auteurs considèrent que la « réduction-normalisation » des réserves martiales peut s'apprécier par la mesure de la ferritinémie parfois associée à la mesure du CS-Tf effectuée chez un sujet à jeun. Aucune étude n'a été identifiée dans la littérature qui avait pour objectif de déterminer la meilleure conduite à adopter et les meilleurs seuils à atteindre pour réduire la morbi-mortalité.

Taux de ferritinémie souhaité. Il n'y a pas réellement de consensus et la valeur à atteindre varie en fonction des équipes de < 50 µg/l à < 20 µg/l. Les taux choisis correspondent à des valeurs normales ou basses des réserves en fer et leur respect doit prévenir l'apparition d'une anémie carencielle.

Aucune étude n'a analysé s'il était suffisant de normaliser la ferritinémie ou s'il était préférable et plus efficace d'avoir pour objectif l'atteinte d'un taux correspondant à l'hypoferritinémie. La conférence de consensus de Sorrente en 1999 précisait simplement que les soustractions veineuses devaient être répétées tout au long de la vie de sorte à maintenir la ferritinémie en deçà de 20 à 50 µg/l (23). Le *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) considérait quant à lui que les saignées devaient être réalisées jusqu'à ce que la ferritinémie soit < 20 µg/l (55). Ces 2 documents associaient en parallèle l'atteinte d'un état de désaturation de la transferrine (cf. ci-dessous). En 2001, les recommandations de l'AASLD prenaient également comme objectif thérapeutique de

descendre en deçà de 50 µg/l (quel que soit le CS-Tf) et indiquaient que l'atteinte d'une valeur < 25 µg/l devait conduire à espacer les saignées (54).

À titre indicatif et bien que la valeur « normale » dépende des bornes de normalité fournies par les laboratoires, les valeurs usuelles de la ferritinémie se situent chez l'homme entre 30 et 300 µg/l et chez la femme entre 20 et 200 µg/l (3). Ces taux sont à envisager au regard des données présentées précédemment et qui rapportent une association entre morbi-mortalité et niveau de surcharge martiale (notamment ferritinémie élevée).

Rechercher une « normalisation » du CS-Tf à jeun ? Mentionnée et requise par certains auteurs, la « réduction-normalisation » du CS-Tf à jeun est plus difficile à obtenir. Ce paramètre peut être utile dans le suivi du traitement lorsqu'il existe une dissociation entre la ferritinémie (qui peut être augmentée en raison d'un syndrome inflammatoire) et le CS-Tf. À titre indicatif, 2 études citées précédemment concernant l'histoire naturelle suggèrent que le CS-Tf est un paramètre indicatif relativement stable alors qu'au cours de l'évolution même de la maladie la ferritinémie peut être relativement fluctuante (27,38).

Lorsque le CS-Tf est considéré comme un objectif thérapeutique, les seuils de référence varient dans la littérature de 15 % à < 40 %. Aucune étude n'a analysé s'il était nécessaire de normaliser le CS-Tf, si cela était suffisant ou s'il était préférable et plus efficace d'avoir pour objectif l'atteinte d'un taux inférieur à la normale. En plus des objectifs à atteindre en termes de ferritinémie, la conférence de consensus de Sorrente en 1999 précisait simplement que le CS-Tf devait devenir < 30 % (23). Le BCSH considérait que les saignées devaient être réalisées jusqu'à ce que le CS-Tf soit < 16 % (55). La normalisation du CS-Tf n'était pas retenue comme critère de poursuite ou non des saignées par l'AASLD (54).

À titre indicatif et bien que la valeur « normale » dépende des bornes de normalité fournies par les laboratoires, les valeurs usuelles du CS-Tf se situent chez l'adulte entre 20 % et 40 % et chez la femme en période d'activité génitale entre 15 % et 35 % (4,56,57). De même que dans l'algorithme développé par la Société française de biologie clinique et la Société française d'hématologie (57), l'Anaes retenait dans ses rapports 1999 et 2004 un seuil d'anormalité à partir de 45 % (3,4).

Au final, les données sur l'association entre morbi-mortalité et CS-Tf élevé sont parcellaires et non spécifiques de l'hémochromatose.

Recommandation : L'obtention rapide de la désaturation semble avoir des conséquences bénéfiques en termes pronostiques (niveau de preuve 3). Au cours du traitement d'induction, le rythme de prélèvement recommandé des saignées est hebdomadaire. Il doit être adapté :

- au niveau de la ferritinémie (il est possible d'adopter une vitesse de désaturation moindre lorsque l'hyperferritinémie n'est pas trop élevée [valeurs limites du seuil décisionnel]) ;
- à la tolérance du patient.

Le traitement d'induction doit être poursuivi jusqu'à ce que la ferritinémie devienne ≤ 50 µg/l. Aucun consensus n'a été obtenu au sein du groupe de travail sur l'intérêt ou non de normaliser le CS-Tf et sur une valeur cible à atteindre.

III.3. Quelles modalités de traitement (induction et entretien) mettre en œuvre ?

III.3.1. Traitement d'induction

— *Principe*

Le principe est d'éliminer par saignée davantage de fer que celui qui est apporté par l'alimentation sans entraîner d'effets secondaires majeurs pour le patient. Il est nécessaire pour adapter le traitement de surveiller la décroissance de la ferritinémie (qui doit être constante et significative) et le maintien d'une hémoglobine stable afin d'adapter le volume à prélever et le rythme des saignées pour chacun des patients.

En 1998, Adams (58) a détaillé le traitement de 77 patients. Le traitement d'induction comportait des saignées hebdomadaires de 500 ml. La quantité de fer soustrait par an était de $9,4 \pm 3,1$ g, soit 25 à 50 saignées par an. L'hémoglobinémie était surveillée lors de chaque saignée et un taux < 10 g/dl entraînait la diminution du volume prélevé à chaque saignée pour le reste du traitement. Le critère d'arrêt du traitement d'induction était l'obtention d'une ferritinémie < 50 µg/l. Les effets indésirables observés étaient peu nombreux, essentiellement à type de veinite locale. Aucune anémie n'avait été diagnostiquée (hémoglobinémie en fin de traitement : $13,6 \pm 1,4$ g/dl).

— *Contre-indications à la saignée*

Ce sont les contre-indications habituelles de prélèvement dans le cas du don du sang. Un document non publié de l'Établissement français du sang (EFS) définissant les contre-indications médicales au don du sang homologues indiquent les contre-indications liées au risque pour le donneur. Les contre-indications retenues par le groupe de travail sont les suivantes :

Contre-indications permanentes :

- toute pathologie susceptible de menacer la santé du patient à l'occasion de la saignée ;
- une anémie sidéroblastique et autre anémie centrale non carencielle ;
- la thalassémie majeure ;
- les cardiopathies sévères ou décompensées non dues à l'hémochromatose : maladie coronaire instable ou sévère, myocardiopathie jugée sévère, valvulopathie du cœur gauche, insuffisance cardiaque décompensée, arythmie supraventriculaire ou ventriculaire mal tolérées, etc. (il est recommandé de prendre l'avis d'un cardiologue sur la gravité de l'affection en question).

Chez un patient présentant un état hémodynamique instable non lié à l'hémochromatose, la saignée peut être réalisée sous certaines conditions (position déclive, milieu spécialisé, etc.) et après prise d'un avis cardiologique.

Contre-indications temporaires ou transitoires et devant faire différer la saignée :

- l'anémie par carence martiale importante (< 11 g/dl notamment lorsqu'elle peut être la conséquence de précédentes soustractions veineuses ; elle peut être repérée par une pâleur des conjonctives¹) ;

¹ L'OMS retient pour la cotation des anémies iatrogènes de grade 1 ou plus une hémoglobinémie < 11 g/dl (59).

Pour la détermination des anémies par carence martiale, l'OMS (60) retient des seuils de 12 g/dl chez la femme non enceinte et de 13 g/dl chez l'homme. Ces valeurs de référence sont à prendre à titre indicatif, elles correspondent approximativement aux 2 bornes minimales des intervalles de normalité correspondant à 95 % des sujets femmes et hommes. Les anémies considérées ne correspondent pas aux anémies pouvant résulter

- l'hypotension artérielle (PAS < 100 mmHg) ;
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sévère, des antécédents d'ischémie aiguë artérielle d'origine thrombotique d'un membre ou d'accident vasculaire cérébral récents (< 6 mois) ;
- une fréquence cardiaque < 50 ou > 100 batt./min. ;
- la grossesse (il n'y a pas, d'après le groupe de travail, de risque majeur à suspendre le traitement pendant 9 mois ; dans les 6 mois suivant l'accouchement, le seuil d'hémoglobinémie de référence retenu par l'EFS pour les dons du sang est de 12,5 g/dl) ;
- un réseau veineux très insuffisant ou inaccessible (membre supérieur) ;
- la survenue d'une pathologie intercurrente entraînant une altération de l'état général.

Parmi les contre-indications mentionnées par l'EFS, le groupe de travail ne retient pas comme contre-indications : les affections neurologiques (antécédents d'AVC ou épilepsie), un diabète requérant de l'insuline, la fatigue ponctuelle, un poids < 45 kg (limite de prélèvement à 13 % du VST entre 45 et 50 kg).

— *Modalités pratiques : absence de consensus pour les modalités pratiques de traitement*

Volume des saignées. L'analyse de la littérature n'a pas permis de retrouver d'études s'intéressant à l'optimisation de l'efficacité du traitement en fonction du rythme et du volume des saignées.

Le plus souvent, le volume de sang à prélever mentionné dans les études publiées était de 500 ml, ce volume constant permettant de connaître la surcharge martiale par un calcul simple (1 saignée = 500 ml = 0,25 g de fer). Le volume effectivement prélevé variait selon les études entre 300 et 600 ml sans que la notion d'une adaptation en fonction du poids ou du sexe ne soit mentionnée. Le rapport Anaes 2004 (4) considérait le volume usuel de 7 ml/kg dans son estimation du volume de sang à prélever.

L'intérêt de calculer le volume à prélever en fonction du poids du malade est de raccourcir la durée du traitement d'induction pour les patients > 70 kg, qui peuvent supporter des saignées > 500 ml, et de favoriser une bonne tolérance des saignées pour les patients < 70 kg, une femme de 50 kg ne pouvant supporter qu'une saignée de 350 ml.

Recommandation : Le volume de sang maximal à prélever recommandé varie avec le poids (7 ml/kg) sans dépasser 550 ml par saignée. Le volume de prélèvement doit être adapté à la tolérance du patient, à son âge, à son état de santé (notamment à sa fonction cardiaque).

Fréquence des saignées. Le rythme retenu dans les protocoles de traitement des études publiées est en général hebdomadaire, notamment pour le BCSH (55), parfois bi-hebdomadaire ou par quinzaine. La fréquence hebdomadaire correspond au délai de régénération érythroblastique (apparition des réticulocytes dans le sang). Un rythme de 1 à 2 saignées par semaine a été cité par certains auteurs (40,54,61) et permet lorsqu'il est bien toléré d'augmenter le taux de mobilisation du fer, en particulier lorsque la surcharge

de la réalisation répétée des saignées chez des patients hémochromatosiques. Les valeurs avancées sont utilisables dans un cadre de dépistage mais ne reflètent pas les seuils qui, dans un cadre interventionnel (soins) ou iatrogène, sont souvent atteints en pratique et tolérés.

Les valeurs minimales de référence sur sang veineux retenues par l'EFS dans son document sur les contre-indications médicales au don de sang homologue sont, indépendamment du statut des donneurs vis-à-vis de l'hémochromatose : 12,5 g/dl chez la femme et 13,5 g/dl chez l'homme. Les remarques précédentes sur la valeur indicative de ces chiffres sont également valables ici.

est très importante et chez les patients en stade 4 (40). La durée du traitement d'induction est ainsi raccourcie. Il paraît important de décider de la fréquence des saignées en fonction de l'importance de la surcharge en fer et de la tolérance au traitement, la fréquence pouvant aller de 2 à 4 saignées par mois, le critère d'efficacité étant la diminution significative et régulière de la ferritinémie.

Durée du traitement. À titre indicatif, le BCSH a fourni pour le traitement d'induction une estimation de 25 soustractions veineuses (1/semaine) à réaliser pour soustraire un total de 4,5 g de fer de l'organisme, ceci sur la base d'un prélèvement de 450 ml (soit selon leur calcul environ 200 mg de fer) et sous l'hypothèse d'un apport alimentaire journalier moyen de 3 mg de fer (55). Une estimation comparable développée dans le rapport Anaes 2004 aboutissait à un taux de mobilisation du fer (quantité de fer soustrait par année) de 10 g par an (4). Le groupe de travail note néanmoins qu'en plus de l'intensité de traitement, sa durée est fonction de la surcharge martiale, du taux de mobilisation du fer et de l'observance du patient aux séances de saignée.

- **La surcharge martiale.** Le nombre de saignées à réaliser est significativement corrélé avec la surcharge martiale (62) mais il n'est pas possible de prédire avec exactitude quelle sera la durée du traitement grâce à la ferritinémie.
- **Le taux de mobilisation du fer.** D'après une étude portant sur 77 patients, le taux de mobilisation du fer est significativement augmenté chez les patients cirrhotiques (58). Il n'y avait pas de différence significative du taux de mobilisation selon l'âge ou le sexe du patient.
- **L'observance.** Une étude rétrospective concernant 158 patients traités et suivis pendant une moyenne de 8,5 ans [0,2 ; 29,5] a retrouvé un effet protecteur significatif sur la survie de tous les patients y compris sur celle des patients cirrhotiques observants (45) (cf. *tableau 3*).

Tableau 3. Survie à 10 ans des patients en fonction de l'observance au traitement d'après Milman *et al.*, 2001 (45).

	N sujets	% de cirrhose	Survie à 10 ans	
			compliance	non compliance
Tous patients confondus	128	78 %	80 %	35 %
Patients cirrhotiques	100	-	79 %	30 %

Dans une étude rétrospective comportant 118 patients, Hicken *et al.* (61) ont étudié l'observance au traitement. Celle-ci était de 84,5 % la première année, diminuant de 6,6 % par an, en particulier après la fin du traitement d'induction. Les patients les plus observants étaient ceux qui avaient en début de traitement les taux de ferritinémie les plus élevés ainsi que ceux qui se savaient homozygotes C282Y.

Recommandation : La durée du traitement déplétif est fonction de la surcharge martiale initiale, du taux de mobilisation du fer et de l'observance du patient.

— **Les incidents immédiats : les malaises**

L'étude de la littérature n'a pas permis de retrouver d'études décrivant les incidents relatifs à la saignée chez le donneur de sang ou chez le patient hémochromatosique. Des données non publiées de l'Établissement français du sang font état d'un ordre de 0,39 % d'incidents immédiats au cours et au décours des dons homologues, dont 41 % lors du premier don. Les manifestations générales les plus fréquentes sont les suivantes : malaise vagal (65 %), perte de connaissance (15 %), hypotension majeure (8 %) ; les manifestations locales signalées : hématome, blessure artérielle, veineuse, infection au point de piqûre. Les

incidents les plus sérieux apparaissent le plus souvent de façon retardée par rapport au geste.

Recommandation : Les saignées doivent être effectuées dans un environnement sécurisant, avec un patient bien informé et par un personnel bien formé. Un médecin doit être présent ou immédiatement joignable, en particulier pour les premiers prélèvements ou chez les patients ayant déjà eu des malaises.

Le contrôle de la tolérance comprend, avant et après chaque saignée :

- la prise de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ;
- une appréciation de l'état clinique du patient ;
- la recherche d'éléments indiquant une mauvaise tolérance ou des complications liées à la voie de prélèvement.

La prévention des malaises hypovolémiques doit également comprendre :

- l'utilisation d'un matériel adapté (fauteuil de prélèvement permettant la position déclive du patient, balances pour respecter le volume à prélever) ;
- l'hydratation correcte du patient (boissons fraîches en volume identique à celui qui va être prélevé) ;
- et le cas échéant une compensation veineuse volume à volume (solution d'amidon, soluté macromoléculaire, etc.) pour les patients ayant une hémodynamique instable.

En cas de veinite, les saignées doivent être différées ou réalisées sur le second bras et la veinite soumise à la prise en charge spécifique habituelle.

— Incidents retardés

- **La carence martiale.** Elle survient en fin de traitement d'induction ou pendant le traitement d'entretien. Une étude récente (63) a analysé les cas de 13 patients présentant une anémie par carence martiale au cours du traitement d'entretien. La ferritinémie moyenne était égale à 8 µg/l ± 3 et le CS-Tf à 10 % ± 5. On notait une absence de surveillance des taux d'hémoglobine et de ferritinémie pendant le traitement.
- **Les veinites.** Cet incident a déjà été évoqué ci-dessus (58).

La tolérance à long terme (par exemple les effets des saignées répétitives sur l'hématopoïèse) n'a pas été directement évaluée dans la littérature.

Recommandation : La réalisation des saignées doit être accompagnée d'une surveillance régulière visant à :

- contrôler l'évolution de la réduction de la surcharge martiale (et donc l'efficacité de la prise en charge) ;
- éviter l'apparition d'une anémie ou d'un syndrome anémique par carence martiale ;
- prévenir et/ou prendre en charge au plus tôt la survenue des rares incidents immédiats (malaises et manifestations locales) liés à la réalisation de tout prélèvement sanguin.

Surveillance de la réduction de la surcharge martiale. Il est recommandé que le contrôle de la ferritinémie soit mensuel (toutes les 4 saignées) en début de phase d'induction et jusqu'à l'atteinte de la borne supérieure de la normalité soit 300 µg/l

pour la ferritinémie s'il s'agit d'un homme et 200 µg/l s'il s'agit d'une femme. Au-dessous de ces valeurs, il est recommandé de réaliser le contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. En pratique, ces contrôles sont réalisés sur la tubulure en dérivation de la poche.

Éviter l'anémie par carence martiale. Une hémoglobinémie < 11 g/dl doit amener à suspendre les soustractions veineuses jusqu'à sa normalisation. La cause doit en être recherchée. Sa correction par un supplément martial est contre-indiquée. Aucun consensus n'a été obtenu au sein du groupe de travail sur la fréquence optimale de contrôle de l'hémoglobinémie.

III.3.2. Traitement d'entretien

L'analyse de la littérature permet d'identifier 2 modes de prise en charge des patients après le traitement d'induction. Il n'y a pas d'études concernant les avantages respectifs de ces deux possibilités.

Espacement des saignées. Les saignées sont régulièrement effectuées tous les 2, 3 ou 4 mois afin de maintenir des ferritinémies stables autour de la valeur seuil ciblée.

Nouveau traitement d'induction uniquement en cas de réaccumulation. Quelques études font état du délai de réaccumulation du fer et soulignent que tous les patients ne reconstituent pas leurs réserves martiales à la même vitesse : sur de tout petits effectifs, la fraction de personnes ayant réaccumulé du fer et ayant nécessité de nouveau la réalisation d'une ou plusieurs saignées se situe dans un intervalle de 15 à 48 %, variable en fonction du seuil de ferritinémie atteint (critère d'arrêt), du critère de réaccumulation et du temps de suivi après la fin de la première série de saignées (39,64,65). Dans ces études, le taux de réaccumulation augmente avec le temps moyen de suivi, celui-ci se situant entre 10,5 mois (65) et 48 [12 ; 123] mois (64).

Tableau 4. Taux de réaccumulation martiale dans 3 études rétrospectives.

Étude	Traitement	Critère d'arrêt	Critère de réaccumulation	Réaccumulation (%)
Bomford et Williams, 1976 (39)	Saignée	Hb < 10 g/dl		15 %
Muncunill <i>et al.</i> , 2002 (65)	Érythraphérèse	Ferritine < 20 µg/l	Ferritine > 150 µg/l	4/13 (31 %)
Adams <i>et al.</i> , 1993 (64)	Saignée	Ferritine < 50 µg/l	Ferritine > 200 µg/l	10/21 (48 %)

Recommandation : Il est recommandé de réaliser le traitement d'entretien en espaçant les saignées et en les effectuant régulièrement tous les 2, 3 ou 4 mois afin de maintenir la ferritinémie stable ≤ 50 µg/l (la périodicité est à adapter à chaque patient). La ferritinémie est à contrôler toutes les 2 saignées et l'hémoglobinémie dans les 8 jours précédant le traitement.

III.3.3. Lieu de réalisation des saignées

Une enquête réalisée auprès de 260 services d'hépatogastro-entérologie des hôpitaux généraux indiquait que les saignées étaient majoritairement réalisées en hôpital de jour (67 % des cas) et pour le reste dans des consultations hospitalières (16 %), des centres de transfusion sanguine (22 %) ou à domicile (9 %) (66). Bien que cette enquête ne reflète pas la prise en charge de l'ensemble des patients hémochromatosiques en France, elle souligne la variation des modalités de prise en charge et par conséquent la disparité des

tarifs pratiqués pour la réalisation d'une saignée. D'après les données du rapport Anaes 2004 (4) ainsi que celles, non publiées, d'une enquête sur les saignées thérapeutiques en Île-de-France², et d'après l'expérience des membres du groupe de travail :

- une saignée réalisée dans une structure de l'EFS est facturée 20,8 € (des démarches sont néanmoins en cours auprès de la caisse d'assurance maladie, de la Direction générale de la santé [DGS] et de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins [DHOS] pour faire revaloriser ce tarif) ;
- une saignée réalisée en consultation externe hospitalière et incluant un acte infirmier est facturée entre 40 et 80 € ;
- une saignée réalisée à domicile par un(e) IDE (hors biologie, consultation médicale et coût de gestion des déchets) correspond à un tarif de l'ordre de 20 € ;
- une saignée réalisée en hôpital de jour est facturée de 223 € à plus de 500 €.

Le groupe de travail s'interroge sur la justification de l'écart entre les tarifs appliqués pour une saignée en hôpital de jour et pour les autres modes de prise en charge. Il considère qu'aucun argument ne justifie de recourir à une hospitalisation de jour systématique pour la réalisation d'une saignée et que l'écart de coût est indu.

Recommandation : En conséquence, pour ce qui concerne les structures de soins autorisées à réaliser des saignées, le groupe de travail considère que la réalisation d'une saignée et l'état du patient ne justifient pas, sauf exception, une hospitalisation de jour et recommande fortement de ne pas réaliser les saignées en hôpital de jour (et le cas échéant en consultation externe hospitalière) dès lors que l'état du patient ne nécessite pas de prise en charge particulière et que les tarifs pratiqués dans ces lieux ne sont donc pas justifiés. Le groupe de travail considère que, sur la base d'une étude de coût à réaliser, les tarifs pratiqués pour une saignée devraient être harmonisés au niveau national, quel que soit le lieu de sa réalisation.

III.4. Traitements alternatifs

III.4.1. Érythraphérèse

Cette technique permet, à l'aide d'un séparateur de cellules, de retirer un volume plus important d'hématies et donc une quantité de fer plus importante à chaque séance. Son coût est beaucoup plus élevé que celui de la saignée classique. Muncunill *et al.* (65) ont publié une étude prospective portant sur 13 patients hémochromatosiques ayant bénéficié d'une déplétion martiale par érythraphérèse bimensuelle. Les ferritinémies de départ étaient de $1\,517 \pm 1\,338$ µg/l. Le volume prélevé était fonction de l'hématocrite de départ, les calculs étant faits pour que l'hématocrite en fin de séance soit égal à 30 %. Le critère d'efficacité du traitement était l'obtention d'une ferritinémie < 20 µg/l. La durée moyenne de traitement était de $6,7 \pm 2,9$ mois avec $13,5 \pm 7,2$ séances d'érythraphérèse. Les effets secondaires semblaient plus fréquents que pour la saignée : asthénie et vertiges durant les 24 premières heures, mais la déplétion martiale avait été obtenue pour tous les patients, avec une observance au traitement de 100 %. Les signes cliniques suivants étaient améliorés : asthénie (8 cas/9), impuissance (3 cas/4), pigmentation cutanée (5 cas/6), bilan hépatique (10 cas/10). Les patients avaient ensuite été suivis pendant $10,5 \pm 6,6$ mois. Parmi ceux-ci, 4 patients (31 %) avaient des ferritinémies > 150 µg/l au cours de ce suivi ; ils ont bénéficié d'une séance d'entretien qui a eu lieu entre 6 et 16 mois après la fin du traitement d'entretien. Aucune étude comparative avec les saignées n'a été identifiée dans

² Enquête menée auprès de 52 hémochromatosiques lors d'une réunion de l'association Hémochromatose Paris Île-de-France, à Paris, le 22 octobre 2004.

la littérature, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'aspects médico-économiques. *Cette technique s'adresse aux patients jeunes sans anémie ni insuffisance cardiaque et permet de normaliser les réserves martiales rapidement avec un nombre de séances réduit. Elle pourrait permettre de réduire les conséquences éventuelles de l'inobservance chez certains patients peu disponibles professionnellement.*

Recommandation : L'érythraphérèse permet, à l'aide d'un séparateur de cellules, de soustraire en une seule fois un volume d'hématies plus important que par saignée et donc une quantité de fer supérieure à chaque séance. Cette technique s'adresse aux patients sans anémie ni insuffisance cardiaque et permet de normaliser les réserves martiales rapidement avec un nombre de séances réduit. Elle peut constituer une alternative intéressante en cas d'inobservance, pour des patients peu disponibles professionnellement ou pour des patients dont la résidence est éloignée du lieu de prélèvement. Compte tenu du moindre coût des saignées répétitives et de leur simplicité technique relativement à l'érythraphérèse, il est recommandé qu'en première intention le traitement déplétif soit réalisé par saignées répétitives.

III.4.2. Chélateurs du fer

Ce thème a fait l'objet d'une note de synthèse de l'Afssaps spécifiquement pour ces recommandations (cf. annexe 2). Les conclusions en sont reprises ci-dessous.

Deux spécialités pharmaceutiques contenant des chélateurs du fer sont commercialisées en France : la déféroxamine (Desféral®) et la défériprone (Ferriprox®). Seule la déféroxamine (Desféral®) dispose de l'AMM dans le traitement de l'hémochromatose primitive.

Il est à noter que la prescription de défériprone est uniquement réservée au traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère.

Recommandation : Le traitement par chélation du fer constitue une alternative à utiliser en 2^{de} intention dans les rares cas de contre-indications ou de non-faisabilité (réseau veineux insuffisant) de la soustraction veineuse. Seule la déféroxamine (Desféral®) dispose d'une AMM dans le traitement de l'hémochromatose primitive. En raison des contraintes de son mode d'administration (voie parentérale), des effets indésirables potentiels et de son coût, la prescription de Desféral® est réservée aux formes non curables par saignées de l'hémochromatose HFE, par ex. anémie centrale, réseau veineux très insuffisant.

IV. MODALITÉS DE DÉTECTION DES COMPLICATIONS (SUIVI DES PATIENTS) EN FONCTION DU STADE ? EN FONCTION DES FACTEURS DE RISQUE ?

La question posée ici a trait aux modalités de surveillance dans le cadre d'une prévention secondaire des complications (le diagnostic d'hémochromatose héréditaire étant posé) et à un moindre degré dans le cadre de leur prévention tertiaire (stabilisation, non-aggravation). Compte tenu de l'absence d'éléments justifiant une prise en charge spécifique des complications dans le cadre de l'hémochromatose, le traitement symptomatique des complications n'a pas été abordé dans le document.

Les différents stades de l'hémochromatose héréditaire et le problème de la variabilité de l'expression phénotypique de la maladie ont été décrits dans le chapitre introductif. En plus de la mise en place d'un traitement déplétif qui peut influencer sur les modalités et le rythme de la surveillance, la prise en compte de facteurs de risque associés à l'hémochromatose héréditaire (facteurs environnementaux, alimentaires, autres causes d'hépatopathies, etc.) et la détermination de facteurs pronostiques, soit de survenue de complications, soit de l'aggravation de ces complications, pourraient constituer des éléments déterminants dans la définition des modalités de détection des complications et dans l'orientation de la prise en charge (par exemple âge, moment du diagnostic, importance de la surcharge initiale en fer et existence ou non d'antécédents familiaux de cirrhose ou de cancer du foie). Ceci amène à se poser la question de la définition possible de populations de malades à risque ayant une hémochromatose héréditaire et donc de la pertinence de la mise en œuvre d'une surveillance « à la carte ». En d'autres termes, la surveillance des complications de l'hémochromatose héréditaire est-elle identique pour l'ensemble des malades ? Doit-elle au contraire essentiellement cibler certains patients, par exemple ceux qui présentent des antécédents familiaux de cirrhose ou de diabète associés ? Ou encore dans quelle mesure doit-elle s'accroître pour les patients dès lors qu'une première complication est détectée ?

Le texte s'articule autour des 3 questions suivantes :

- 1- Quelles complications détecter ? En fonction des stades ?
- 2- Quels sont les facteurs de risques associés à déterminer ? Et comment les intégrer dans le suivi ?
- 3- Comment détecter ces complications ?

Aucune étude de qualité satisfaisante n'a été identifiée dans la littérature qui permette de répondre précisément à l'une ou l'autre de ces questions.

IV.1. Quelles complications détecter ?

L'expressivité de l'hémochromatose héréditaire est variable d'un sujet à l'autre. La surcharge en fer est différente d'un individu à l'autre. Les atteintes somatiques secondaires à la maladie peuvent apparaître isolément ou être associées entre elles. De nombreux organes et/ou métabolismes peuvent être concernés par cette surcharge martiale (23,31). La distribution de la surcharge en fer dans les différents organes cibles comme le foie, le pancréas ou le cœur explique en partie la diversité des complications. L'hémochromatose HFE affecte les sujets des deux sexes, mais les femmes expriment plus tardivement la maladie et ses éventuelles complications.

Les principales atteintes syndromiques et leurs fréquences approximatives respectives sont les suivantes (4,23) :

- syndrome général avec asthénie physique (60-73 %) ;
- syndrome hépatique avec hépatomégalie et/ou cytolysse biologique (hypertransaminasémie) et/ou fibrose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire (30-84 %) ;
- syndrome ostéo-articulaire, avec mono- ou polyarthropathie chronique, chondrocalcinose articulaire et/ou ostéoporose (30-100 %) ;
- syndrome endocrinien : diabète (10-55 %), hypogonadisme (10-40 %) ;
- syndrome dermatologique avec mélanodermie (31-94 %) ;
- syndrome cardiaque avec troubles du rythme et/ou insuffisance cardiaque (15-35 %).

Le traitement en tant que facteur influençant l'évolution des complications. Aucune étude n'a été identifiée dans la littérature qui permette d'estimer précisément l'impact ou l'efficacité de la saignée sur la survenue des complications chez des personnes asymptomatiques. En revanche de nombreuses études (déjà citées dans les précédents rapports de l'Andem (2) et de l'Anaes (4) et dans le paragraphe II) indiquent que la symptomatologie est influencée de manière variable par la surcharge martiale et par le traitement, l'efficacité de ce dernier étant elle-même dépendante de l'observance. Le rapport de l'Andem 1995 (2) avait conclu, après analyse des données de la littérature, que le traitement déplétif était d'autant plus efficace que ce dernier était commencé avant l'apparition des complications liées à la surcharge en fer (diabète requérant de l'insuline, cirrhose). La régression de certains symptômes (asthénie, troubles du rythme cardiaque), de certains signes cliniques (hépatomégalie, mélanodermie) et de certains signes biologiques (normalisation de la glycémie et des enzymes hépatiques) était rapportée.

En termes d'évolution des complications, en complément des résultats déjà décrits dans le paragraphe II concernant l'effet des traitements en termes de mortalité et de survie, plusieurs études ont été identifiées dans le rapport Anaes 2004 (4) qui sont contributives pour décrire l'évolution possible de la symptomatologie sous traitement et sa dépendance vis-à-vis des variations interindividuelles (36,39,40,45,67). Dans leur ensemble, ces études rapportent :

- une amélioration fréquente ou attendue (> 50 %) des signes cliniques ou biologiques en relation directe avec la surcharge martiale ou fortement associée à elle comme l'asthénie (hyperferritinémie, concentration hépatique en fer, hépatomégalie, hypertransaminasémie, pigmentation cutanée) ;
- l'amélioration inconstante (< 50 %), la stabilisation voire l'aggravation pour des signes moins spécifiques (douleurs abdominales, arthralgies, baisse de la libido, troubles du rythme cardiaque) ;
- l'existence de lésions que l'on peut considérer comme quasiment irréversibles (cirrhose, diabète requérant de l'insuline).

À titre indicatif, une étude américaine (36) portant sur le suivi de 2 851 malades et qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du traitement sur la symptomatologie perçue (à l'aide d'un questionnaire) illustre également les variations individuelles de la symptomatologie sous traitement. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. 29 % des patients présentaient une régression de certains symptômes, 55 % une stabilisation et 38 % une aggravation. Dans le groupe ayant eu une aggravation, de nouveaux symptômes étaient apparus malgré le traitement déplétif chez 29 % d'entre eux. Deux symptômes (arthralgies et baisse de la libido) étaient la plupart du temps aggravés ou inchangés chez la majorité des malades les exprimant, ce qui soulignait encore l'intérêt d'un traitement précoce avant

même leur survenue (de même que pour les hépatopathies et le diabète). Cette étude présentait de nombreux biais parmi lesquels le principal était lié au fait que la fréquence des symptômes n'avait pas été analysée en fonction de l'ancienneté de diagnostic de la maladie et du degré de surcharge en fer, ni de l'observance du traitement déplétif. Par ailleurs, cette étude ne s'intéressait qu'à la symptomatologie perçue.

Tableau 5. Efficacité du traitement déplétif sur la symptomatologie perçue de l'hémochromatose HFE, d'après McDonnell *et al.*, 1999 (36).

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

(°) : données exprimées en pourcentage rapportées au nombre de sujets exprimant ce symptôme.

S'agissant des lésions non réversibles, il est généralement admis que les saignées n'ont aucune influence sur certaines complications dès lors que le traitement est initié suite à leur diagnostic (2,4). C'est le cas en particulier du diabète requérant de l'insuline et qui évolue pour son propre compte et des lésions hépatiques chroniques évolutives que sont la fibrose extensive et surtout la cirrhose constituée (cf. paragraphes II et III). Concernant spécifiquement le carcinome hépato-cellulaire, 3 études publiées entre 1990 et 1993 (68-70) indiquaient ainsi que la saignée n'influeait pas sur la taille de la tumeur et le taux de survie chez des malades porteurs d'un carcinome hépato-cellulaire³.

Par ailleurs, des études illustrent également que chez des patients avec hypertension portale (cirrhotiques) le risque de développer une complication, en l'occurrence un carcinome hépato-cellulaire (71), ou d'en décéder (40) n'est pas complètement écarté même après la mise en œuvre d'un traitement déplétif bien conduit. Ceci pose la question de la surveillance clinique, biologique et échographique dès que le diagnostic d'hémochromatose héréditaire cirrhotique a été posé, surtout si l'âge du malade est supérieur à 40-50 ans et s'il existe d'autres facteurs de risques associés pouvant aggraver l'hépatopathie (54,72-74).

À titre informatif, bien qu'au stade où les complications hépatiques sont diagnostiquées (notamment la cirrhose) le traitement déplétif ne permette pas de prédire l'évolution de ces lésions (en particulier l'évolution vers le carcinome hépato-cellulaire), de récents travaux rennais (75) suggèrent que certaines fibroses hépatiques sévères pourraient être en partie réversibles, après obtention d'une désaturation par traitement déplétif. Cette équipe a établi un index de réversibilité qui tient compte de la glycémie, du taux de gammaglobulines et du taux de plaquettes [(gammaglobulinémie x glycémie) / taux de plaquettes]. Cet index doit être confirmé par d'autres études incluant une population plus grande et permettant de

³ De très rares observations de « régression » des lésions cirrhotiques après traitement déplétif ont été décrites dans la littérature (68,69) après des délais de traitement variant de 1,5 à 32 ans. Ces données doivent être interprétées avec précaution. En effet, la cirrhose était diagnostiquée après ponction-biopsie hépatique, examen qui demeure la référence mais dont la sensibilité diagnostique n'est que de l'ordre de 80 % (du fait de la faible surface analysée et de l'hétérogénéité des lésions au sein du parenchyme hépatique) (76).

valider ses caractéristiques de performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative). Ces nouvelles données pourraient modifier la surveillance de cette population et en particulier la surveillance échographique.

S'agissant des effets de l'observance, une étude danoise publiée en 2001 (45) a montré que l'effet du traitement était en partie lié à la qualité de l'observance. Ce travail rétrospectif a inclus des malades entre 1948 et 1985, ceci pouvant être un biais de sélection car à cette époque, le diagnostic de l'hémochromatose héréditaire était souvent posé tardivement. De même que dans l'étude de McDonnell *et al.* (36), on notait qu'un pourcentage élevé des arthralgies pouvait se stabiliser ou s'aggraver. Une diminution de la symptomatologie était plus souvent observée chez les malades correctement traités par rapport aux malades insuffisamment traités (52 *versus* 21 %). Cette étude rapportait également que le traitement déplétif de l'hémochromatose HFE améliorerait l'espérance de vie des malades, sans toutefois la ramener à celle de la population générale. Elle était effectuée chez un faible nombre de malades suivis en moyenne pendant 8,5 ans et montrait que le taux de survie des malades diagnostiqués entre 1980 et 1985 était de 55 % *versus* 84 % dans la population générale. En cas de traitement mal suivi, le taux de survie était encore inférieur par rapport aux malades correctement traités. Les principales causes de décès étaient secondaires à des complications hépatiques (cirrhose dans 32 % des cas, carcinome hépato-cellulaire dans 12 % des cas) ou à des complications cardiaques (insuffisance cardiaque dans 12 % des cas). Cependant, la méthodologie de cette étude présentait plusieurs inconvénients : tout d'abord le faible effectif de la population étudiée, et ensuite la période d'inclusion pendant laquelle les malades ont été diagnostiqués avec déjà un taux de complications élevé. Avec les moyens diagnostiques actuels et notamment l'aide apportée par le diagnostic génotypique, il est fort probable que le taux de complications au moment du diagnostic est beaucoup plus faible.

IV.2. Existe-t-il des facteurs prédictifs de la survenue de complications ou d'une éventuelle aggravation des complications ? Comment les intégrer dans le suivi ?

La détermination de facteurs de risque de complications ou d'aggravation des complications associées à l'hémochromatose héréditaire est un élément important à considérer dès le diagnostic posé et qui amènera à moduler la prise en charge.

Âge. Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, et du fait que les complications sont exceptionnelles chez les mineurs et apparaissent avec le temps, l'âge peut être considéré comme un facteur de risque d'apparition des complications ; l'évolution des complications est cependant liée à la surcharge martiale et c'est plutôt la durée d'exposition des tissus à la surcharge martiale qui devrait être considérée comme le facteur de risque le plus pertinent. Bien que les premiers symptômes apparaissent généralement entre 45 et 60 ans (4), il n'est pas possible, d'après les données disponibles, de prédire un âge seuil de survenue des complications, de même qu'il n'est pas possible de déterminer un âge seuil qui permette d'écarter toute survenue de complication supplémentaire. Ce seuil est approximatif et n'est valable qu'en l'absence d'autre facteur de risque ; ainsi, si dans les séries de Bacon *et al.* (77) et de Guyader *et al.* (48) aucune fibrose hépatique n'était détectée avant l'âge de 40, la série d'Adams *et al.* (31) indiquait que celle-ci pouvait survenir à un plus jeune âge chez les patients qui consommaient excessivement de l'alcool. À titre informatif, une étude de cohorte (78) ne retrouvait pas d'augmentation de la morbi-mortalité chez les sujets hémochromatosiques âgés de 85 ans et plus ; cette étude manquait cependant potentiellement de puissance. L'âge reste donc essentiellement un élément confondant subjectif à apprécier par le clinicien en fonction des autres facteurs qui peuvent influencer sur la survenue des complications, par exemple niveau de ferritinémie, sexe et observance.

Sexe. De même qu'il est bien établi que les taux de ferritinémie et les CS-Tf sont plus élevés chez l'homme que chez la femme, il est bien établi que les complications sont plus précoces chez l'homme que chez la femme (4). L'une des hypothèses formulées est que la femme est « relativement » protégée des conséquences de la surcharge en fer dans la durée en raison de ses pertes sanguines physiologiques (menstruations). À titre d'illustration, les études rapportent le plus souvent, notamment après appariement sur l'âge, une prévalence de cirrhose plus importante chez l'homme que chez la femme (elle serait plutôt dans les faits plus précoce) (41,44,52,62) (cf. *tableau 6*).

Tableau 6. Prévalence de la cirrhose en fonction du sexe chez les patients hémochromatosiques.

Étude	Pays	Nombre de sujets	Nombre de cirrhoses	Prévalence de la cirrhose (%)	
				Homme	Femme
Fargion <i>et al.</i> , 1992 (41)	Italie	212	146	81 %	59 %
Moirand <i>et al.</i> , 1997 (52)	France-Canada	176 + 176	69	26 %	14 %
Olynyk <i>et al.</i> , 1998 (62)	Australie	54	4	12 %	4 %
Wojcik <i>et al.</i> , 2002 (44)	Canada	277	40	20 %	5 %

Deux de ces études s'intéressaient plus précisément aux différences cliniques et thérapeutiques entre hommes et femmes. L'une d'elles était rétrospective et comparait 176 femmes appariées à 176 hommes de même année de naissance (52), l'autre était prospective et comparait 32 hommes et 22 femmes (62). Elles concluaient de manière similaire à :

- une surcharge martiale significativement moins importante chez la femme du fait d'une moindre ferritinémie et d'une moindre quantité totale de fer à soustraire par saignée (différence $\Delta = -3,1$ g ou -2 g selon l'étude soit 12 à 8 saignées de moins) ;
- une absence de différence significative entre hommes et femmes de l'âge moyen au diagnostic et des concentrations hépatiques en fer.

Consommation excessive d'alcool. La surcharge martiale induite par l'hémochromatose pourrait avoir un effet synergique et aggraver une hépatopathie fibrosante préexistante quelle que soit son étiologie. En particulier, la consommation excessive d'alcool étant un facteur de risque bien documenté d'hépatopathies chroniques cirrhogènes, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une synergie entre consommation excessive d'alcool et mutations HFE sur la survenue et l'évolution des hépatopathies.

De même que pour l'effet de l'alcool sur les sujets non hémochromatosiques, de nombreuses études ont rapporté que la consommation abusive d'alcool (à un seuil variable selon les études) était associée à une majoration de l'hépatotoxicité du fer se traduisant notamment par :

- une diminution de l'espérance de vie (79) et une augmentation du risque de décès (41) (68 % vs 21 % pour les non-consommateurs) ;
- une augmentation du risque de cirrhose (51) et de carcinome hépato-cellulaire (42).

Ces études n'avaient cependant pas de bras comparateur avec individus non hémochromatosiques. Elles ne permettaient pas de conclure sur un éventuel effet synergique de l'alcool sur la survenue de cirrhose puisqu'il ne pouvait être comparé avec l'effet de l'alcool dans une population contrôle. Il est donc possible qu'elle ne soit qu'au maximum additive. Elles indiquaient en revanche que l'âge d'apparition de la cirrhose était de fait plus précoce en cas d'alcoolisme chronique que pour les non-consommateurs d'alcool (46,5 +/- 10,5 ans *versus* 53,7 +/- 12 ans). Ces études identifient donc clairement la contribution de l'alcool dans la survenue de la fibrose hépatique, son aggravation vers la

cirrhose et vers le carcinome hépato-cellulaire ainsi que comme facteur de décès (de même que chez les non-hémochromatosiques). *Elles soulignent combien la prise en charge de l'hémochromatose ne peut être disjointe de la prise en charge des autres facteurs de risque de ces complications, en l'occurrence de la consommation d'alcool. En d'autres termes, la prise en charge spécialisée de la maladie d'alcool (cure de sevrage, prise en charge psychologique) doit probablement se concevoir en même temps que celle de l'hémochromatose.*

Ceci vaut d'autant qu'une étude récente (80), datant de 2003, rapportait l'observation au sein d'une population de 378 patients hémochromatosiques d'une majoration de l'expression de la maladie liée à la consommation d'alcool, ceci tant sur les paramètres biologiques (ferritinémie, fer sérique, saturation de la transferrine, ALAT/ASAT) que sur certains signes cliniques tels que la mélanodermie (OR = 3,4, $p = 0,0006$) alors même que ce signe n'est habituellement pas décrit comme associé à la consommation abusive d'alcool chez les patients non hémochromatosiques (le risque d'infection concomitante à VHC n'était cependant pas écarté). *En plus des effets de l'alcool sur l'expression phénotypique de l'hémochromatose, cette étude souligne la difficulté, compte tenu de la modification des paramètres biologiques, de la surveillance biologique chez ces patients, ceci tant au niveau de la surveillance hépatologique que de l'estimation de la surcharge en fer.*

Aucune étude n'a été identifiée qui visait à déterminer un seuil possible de consommation d'alcool qui permette d'écarter la survenue de complications. La littérature ne permet donc pas de répondre à la question de savoir s'il faut conseiller l'abstinence totale ou une simple modération de la consommation et, si l'on conseille la tempérance, la quantité hebdomadaire ou journalière à proposer et éventuellement le seuil à ne pas dépasser.

Virus de l'hépatite B et de l'hépatite C. Les virus hépatotropes et en particulier les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont responsables d'hépatopathies chroniques fibrosantes. De même que pour la consommation d'alcool, il est bien établi chez les patients homozygotes C282Y que l'infection par un VHC est associée à une augmentation des risques de survenue de fibrose et de carcinome hépato-cellulaire ainsi qu'une aggravation d'une hépatopathie hémochromatosique préexistante (42,81-86). À titre d'information, bien qu'une étude récente (85) suggère que l'hétérozygotie pourrait également être associée avec une activité hépatique inflammatoire, des stades plus avancés de fibrose et de cirrhose chez les patients souffrant d'une hépatite C chronique, le débat sur ce sujet reste ouvert, compte tenu des résultats non univoques du grand nombre d'études qui ont précédé sur le sujet (86).

En conclusion, l'éventuelle infection par VHC est un facteur de comorbidité supplémentaire dont il faut tenir compte lors de la prise en charge, celle-ci ne pouvant être disjointe de la prise en charge de l'infection à virus hépatotropes. Aucune étude probante n'a été retrouvée pour les infections à VHB et VHA.

Stéatose et stéato-hépatite non alcoolique. La stéatose hépatique non alcoolique pourrait être un autre facteur de risque additionnel sur l'aggravation de l'hépatopathie et notamment de la fibrose hépatique (87). Les études publiées à ce jour apportent cependant des résultats controversés (88,89).

Autres facteurs de risque (alimentaire, tabac...). Le rôle d'autres facteurs de risque susceptibles d'aggraver l'évolution d'une hémochromatose héréditaire et de précipiter l'apparition de complications est à préciser. Ces facteurs pourraient être génétiques, environnementaux ou bien encore alimentaires (la vitamine C favorise l'absorption du fer, la

viande rouge contient du fer). L'implication du tabac comme facteur de risque spécifique n'est pas actuellement documentée.

Une étude transversale australienne portant sur 1 488 femmes et 1 522 hommes (90) a étudié les facteurs influençant le bilan martial. En plus de l'obésité et de la consommation d'alcool, la consommation de viande rouge plus de 2 fois par semaine était significativement associée à une augmentation de la ferritinémie quel que soit le génotype. Plus que la seule mise en évidence d'un facteur de risque supplémentaire, cette étude souligne en fait l'intérêt potentiel de régimes pauvres en fer pour les patients hémochromatosiques. Dans ce cadre, les données d'une étude de cohorte récente, NHANES II (91), ayant suivi 12 ans durant 9 229 Américains âgés de 35 à 70 ans, indiquaient, suite à une analyse multivariée par modèle de Cox, un surrisque de mortalité pour les personnes avec CS-Tf > 55 % et consommant en parallèle soit des compléments riches en fer (HR = 2,9 [1,45 ; 3,52]), soit de la viande rouge au moins 7 fois par semaine (HR = 2,26 [1,45 ; 3,52]). Les résultats de cette étude n'étaient pas spécifiques de l'hémochromatose mais concernaient l'ensemble des personnes indépendamment de leur statut vis-à-vis de l'hémochromatose. Ils concernaient la mortalité toutes causes et non la seule mortalité suite à des maladies liées à une surcharge martiale. Cette mortalité était analysée relativement aux personnes avec CS-Tf < 55 % et ne consommant pas ou consommant avec modération les compléments martiaux et la viande rouge. La seule consommation de fer ou de viande rouge chez des personnes avec CS-Tf < 55 % n'était associée à aucun surrisque de mortalité.

D'autres facteurs alimentaires sont susceptibles de ralentir l'évolution de l'hémochromatose héréditaire. Il a ainsi été plusieurs fois rapporté, et notamment dans la revue de Nelson et Poulter (92), que la consommation de thé limite l'absorption de fer non héminique et qu'elle est inversement corrélée avec la survenue d'anémie et les indicateurs du statut ferrique. Les études citées dans cette revue étaient pour la plupart observationnelles et l'effet ne semblait démontré que pour les fortes consommations de thé noir. Un seul essai clinique, non randomisé et de très faible effectif, a été identifié qui s'intéressait à l'effet du thé sur une population de 18 patients hémochromatosiques allemands (93). L'étude rapportait une réduction significative de l'absorption en fer pour le groupe dont les repas étaient accompagnés de thé (n = 9) par rapport au groupe (n = 9) dont les repas étaient accompagnés d'eau. Dans le groupe des consommateurs de thé la ferritinémie augmentait moins vite que dans le groupe contrôle (sur une période de 1 an sans saignée) et le stockage en fer avait été réduit d'environ un tiers. Les auteurs concluaient que la consommation de thé réduit le nombre de saignées requises dans la prise en charge des patients hémochromatosiques. En dehors de la non-randomisation, les résultats de l'étude étaient également limités par une différence de caractérisation génétique de l'hémochromatose entre les 2 groupes : 3 patients sur 9 étaient homozygotes C282Y dans le groupe des consommateurs de thé contre 7 sur 9 dans le groupe des non-consommateurs. Les autres cofacteurs alimentaires ou environnementaux pouvant influencer sur le résultat n'étaient pas non plus analysés.

IV.3. Comment détecter ces complications ?

Aucune étude concernant les stratégies de détection des complications de l'hémochromatose n'a été identifiée dans la littérature qui permette de répondre à cette question. Les éléments qui suivent correspondent à la réflexion du groupe de travail et à ses propositions.

Une prise en charge multidisciplinaire. La diversité des manifestations cliniques et des complications de l'hémochromatose héréditaire implique une prise en charge

pluridisciplinaire afin de prendre en compte l'ensemble de la symptomatologie et des modalités de traitement (hépatologue/gastro-entérologue, rhumatologue, cardiologue, endocrinologue, médecine interne, généticien, hématologue, hémobiologistes, etc.). À l'image de ce qui est pratiqué en oncologie, des consultations pluridisciplinaires ou des réunions multidisciplinaires pourrait être le moyen adapté de suivre de manière rigoureuse ces malades.

Le médecin traitant intervient comme interlocuteur de proximité privilégié, en particulier pour la surveillance de la survenue ou de l'évolution des complications, notamment lorsque l'option de traitement à domicile est envisagée.

Recommandation : La grande variabilité symptomatologique souligne la nécessité d'une prise en charge coordonnée et le cas échéant multidisciplinaire (hépatogastro-entérologue, endocrinologue, rhumatologue, cardiologue, médecine interne, hémobiologiste, hématologue, etc.).

Le médecin traitant et le cas échéant l'infirmier (IDE) en charge du patient en ville interviennent comme interlocuteurs de proximité privilégiés, en particulier pour la surveillance de la survenue ou de l'évolution des complications.

Il est recommandé d'informer précisément le patient et les différents intervenants dans la prise en charge de la symptomatologie des complications, de leurs conditions de survenue et, en cas de traitement déplétif, des possibilités d'amélioration de la symptomatologie et de l'importance de l'observance.

Quel interrogatoire et quel examen clinique en pratique ? L'interrogatoire et l'examen clinique demeurent les moyens les plus adaptés pour détecter la survenue d'une complication associée à une homozygotie C282Y. Ils visent notamment à faire le bilan de la symptomatologie au moment du diagnostic génétique et à rechercher la présence chez le sujet de facteurs de risque soit de survenue d'une complication, soit d'aggravation des complications existantes.

La recherche de littérature n'a pas permis d'identifier d'étude qui permette de définir :

- 1) *dans le cas d'une personne asymptomatique* : un seuil d'âge pertinent pour débiter les consultations et examens de surveillance et le rythme le plus adapté de ces consultations et examens complémentaires ;
- 2) *pour les patients dont le diagnostic d'hémochromatose HFE a été porté suite à la survenue d'une complication* : le rythme le plus adapté de ces consultations et examens complémentaires.

À titre informatif, pour les personnes asymptomatiques, la moyenne et l'écart-type d'âge de diagnostic d'hémochromatose des patients suite à une complication (par exemple à une complication non réversible telle que cirrhose ou diabète) pourraient donner des indications et permettre de définir un seuil d'âge en deçà duquel on « accepterait » le risque de survenue d'une complication. Cependant cette approche ne tiendrait compte ni de l'expressivité variable de la maladie d'un individu à l'autre, ni du temps de développement « silencieux » de chacune des complications. Par ailleurs, les conditions de dépistage « familial » retenues dans le rapport Anaes 2004 (4) indiquent plutôt, compte tenu de l'expressivité de la maladie chez le probant à considérer, par précaution, que les personnes homozygotes asymptomatiques (notamment dans la fratrie) sont à même d'exprimer la maladie dans un intervalle de temps plus ou moins compatible avec l'âge de survenue des

complications chez le probant. Seuls l'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan martial seront donc à même d'orienter la prise en charge.

En pratique, le groupe de travail ne retient donc pas l'approche précédente et considère que la prise en charge, et donc la fréquence de ces consultations (rapprochées ou non) et la réalisation d'examens complémentaires auraient avantage à être déclinées selon différents niveaux en fonction de :

- l'intensité de la surcharge martiale et la présence d'une ou plusieurs complications et notamment d'une cirrhose ou d'un diabète au moment du diagnostic de l'hémochromatose (plus généralement le stade de l'hémochromatose au moment du diagnostic) ;
- la présence de facteurs de risque soit de survenue d'une complication, soit d'aggravation des complications existantes (par exemple une surconsommation d'alcool, une infection à VHC, des antécédents familiaux de diabète, l'expression phénotypique de l'hémochromatose dans la famille ou la fratrie, etc.) ;
- la mise en œuvre ou non d'un traitement déplétif.

Quels examens complémentaires ? La demande de consultations spécialisées dans les différents domaines (rhumatologique, médecine interne, cardiologique, endocrinologique, etc.) est souhaitable (en fonction des stades) pour le bilan et l'optimisation de la prise en charge de ces complications. La réalisation et le type d'examens complémentaires n'ont pas de particularité liée au contexte hémochromatosique et sont fonction de la symptomatologie clinique et des complications suspectées par le clinicien.

En pratique, pour ce qui est du risque hépatique, le clinicien intervient dans la recherche des manifestations cliniques évocatrices d'hépatopathie chronique fibrosante ou cirrhogène (consistance ferme voire dure de l'hépatomégalie, signes d'insuffisance hépato-cellulaire, signes d'hypertension portale) afin d'établir une stratégie pour le suivi ultérieur. L'analyse des paramètres biologiques habituels (albuminémie, taux de prothrombine, bilirubinémie) et de l'imagerie (aspect du foie et de ses contours, flux dans la veine porte et diamètre de celle-ci, présence d'une ascite) le guide dans son orientation diagnostique en faveur de la présence d'une hépatopathie chronique.

Si une cirrhose est suspectée sur des arguments cliniques (sexe masculin, diabète) et/ou des arguments biologiques (ferritinémie > 1 000 µg/l, thrombopénie, élévation ASAT) (94) et/ou des arguments anatomopathologiques (ponction-biopsie hépatique), la conduite à tenir pourrait être identique aux autres hépatopathies chroniques cirrhogènes non hémochromatosiques. Cette pratique n'est pas évaluée mais aucun argument particulier dans la littérature ne permet de justifier qu'il faille adopter dans le cas de l'hémochromatose une conduite différente de la conduite générale.

Un suivi régulier clinique, biologique et par imagerie est alors justifié quand le diagnostic de cirrhose est suspecté ou prouvé histologiquement. Le délai de ces consultations et du suivi reste à préciser, de même que l'attitude en cas d'hépatopathie chronique précirrhogène ou fibrosante. En d'autres termes, doit-on avoir la même conduite en cas de cirrhose et d'hépatopathie fibrosante, sachant le risque qui existe de développer un carcinome hépato-cellulaire ? Aucune stratégie n'a fait l'objet d'une étude publiée.

Quelle place pour la ponction-biopsie hépatique ? Depuis la découverte du gène HFE, la place de la ponction-biopsie hépatique s'est considérablement modifiée. En effet, elle n'a plus un intérêt diagnostique mais essentiellement pronostique (évaluation de la fibrose hépatique et du risque de complications hépatiques et notamment celui de carcinome

hépato-cellulaire). En 1998, une équipe rennaise a déterminé des facteurs clinico-biologiques (ferritinémie > 1 000 µg/l, hypertransaminasémie ASAT, hépatomégalie) associés au stade de fibrose (48). Ces facteurs clinico-biologiques ont été validés par la communauté scientifique et les experts de la conférence de consensus de Sorrente en 1999 (23) ont recommandé de ne plus faire de biopsie hépatique si le diagnostic d'hémochromatose héréditaire était établi sur des arguments biologiques et si ces marqueurs prédictifs de fibrose étaient absents. En 2001, l'AASLD recommandait encore sa réalisation pour documenter la fibrose dès lors que le patient était âgé de plus de 40 ans et présentait des facteurs de risque de complications (consommation excessive d'alcool, autres comorbidités attribuées à l'hémochromatose [diabète, impuissance, etc.]), dès lors qu'il présentait des signes cliniques ou biologiques (élévation des ALAT) d'hépatopathie ou encore dès lors que sa ferritinémie était supérieure à 1 000 µg/l (54).

Une étude plus récente de la même équipe rennaise rapportait également que la combinaison des 3 facteurs biologiques que sont la ferritinémie > 1 000 µg/l, des ASAT supérieures à la normale et une thrombopénie < 200 G/l constitueraient un bon test prédictif d'une fibrose sévère (49). L'ensemble de ces combinaisons nécessiterait une plus ample validation. Plus récemment encore, plusieurs auteurs ont souligné l'intérêt du Fibrotest® et du Fibroscan® dans l'évaluation de la fibrose hépatique mais celui-ci reste à évaluer dans le cadre spécifique de l'hémochromatose (95-99).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire, moyen non invasif pour déterminer et quantifier la surcharge en fer de différents organes et en particulier celle du foie (CHF-IRM), a ainsi été évaluée et pourrait notamment avoir un intérêt pour les CHF > 60 µmol/g (normale à 32 ou 36 µmol/g selon les auteurs) et inférieurs à une valeur de l'ordre de 300 µmol/g (100,101); un autre avantage de cette technique réside dans la détection précoce de carcinomes hépato-cellulaires de petite taille. Cependant, l'accès à un appareil d'IRM n'est pas toujours facile en pratique quotidienne. Une étude médico-économique et une plus ample validation sont par ailleurs nécessaires.

Recommandations :

Interrogatoire et examens initiaux. À l'issue du diagnostic génétique, ils visent à :

- établir un bilan initial de la symptomatologie ;
- rechercher la présence de facteurs de risque de survenue d'une complication ou d'aggravation des complications existantes.

Interrogatoires et examens s'intéresseront notamment à la recherche des complications générales (asthénie physique), dermatologiques (mélano-dermie), hépatiques (hépatomégalie, fibrose, cirrhose, carcinome hépato-cellulaire), rhumatologiques (arthropathies, chondrocalcino-rose articulaire, ostéoporose), endocrinologiques (diabète, hypogonadisme) et cardiologiques (cardiomyopathie restrictive).

En l'absence d'hyperferritinémie (stades 0 et 1), aucun examen exploratoire particulier n'est recommandé en supplément de l'examen clinique et du bilan martial standard.

En cas d'hyperferritinémie (stades 2, 3 et 4), en plus de l'examen clinique et du bilan martial, il est recommandé que le bilan standard comprenne la recherche d'éventuelles atteintes :

- pancréatique (glycémie à jeun) ;

- hépatique (transaminases, examen morphologique du foie par échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ;
- cardiaque, notamment pour les stades 3 et 4 (échographie cardiaque) ;
- gonadique s'il s'agit d'un homme (recherche de signes évocateurs, dosage de testostérone) ;
- osseuse en présence de cofacteurs d'ostéoporose tels que hypogonadisme, ménopause, etc. (ostéodensitométrie).

Les anomalies observées au cours des examens biologiques et cliniques initiaux et les complications suspectées par le clinicien feront, si besoin, orienter le patient vers des consultations spécialisées dans les différents domaines et vers la réalisation d'examens complémentaires adaptés, notamment lorsque la ferritinémie est $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/l}$ (se reporter aux recommandations existantes sur la prise en charge des différentes affections).

Surveillance et suivi. Le groupe de travail considère que la prise en charge, et donc la fréquence des consultations (rapprochées ou non) et la réalisation d'examens complémentaires auraient avantage à être déclinées selon différents niveaux en fonction de :

- l'intensité de la surcharge martiale initiale et de la présence d'une ou plusieurs complications, notamment d'une fibrose, d'une cirrhose ou d'un diabète au moment du diagnostic de l'hémochromatose (plus généralement le stade de l'hémochromatose au moment du diagnostic) ;
- la présence de facteurs de risque soit de survenue d'une complication, soit d'aggravation des complications existantes (par exemple une surconsommation d'alcool, une infection à VHC ou VHB, des antécédents familiaux de diabète, l'expression phénotypique de l'hémochromatose dans la famille ou la fratrie, le sexe, l'âge, etc.) ;
- la mise en œuvre ou non d'un traitement déplétif.

En pratique, il est recommandé que soient réalisés :

- au stade 0 : un interrogatoire, un examen clinique et un bilan martial tous les 3 à 5 ans en fonction de l'âge et des facteurs de risque ;
- au stade 1 : un interrogatoire, un examen clinique et un bilan martial annuels ;
- au stade 2 : un interrogatoire et une évaluation clinique (incluant au minimum une vérification des paramètres hémodynamiques, la bonne tolérance de la dernière saignée et le contrôle de l'absence de contre-indications) à chaque séance de saignée ainsi que la ferritinémie et l'hémoglobinémie aux fréquences recommandées compte tenu de la phase d'induction ou d'entretien en cours ;
- aux stades 3 ou 4 : un interrogatoire et une évaluation clinique à chaque séance de saignée, le bilan martial et l'hémogramme fixés en fonction de la phase d'induction ou d'entretien en cours ainsi qu'une surveillance biologique bis-annuelle comprenant transaminases et glycémie à jeun (notamment pour la surveillance de survenue de nouvelles complications).

Le diagnostic de nouvelles complications et la surveillance des complications déjà décelées ne présentent que très peu de particularités du fait de leur survenue dans le cadre de l'hémochromatose. Il est donc recommandé de se reporter aux recommandations en vigueur concernant le diagnostic et la surveillance de ces complications dans le cadre général et notamment à celles concernant le dépistage du carcinome hépato-cellulaire. Le groupe de travail rappelle qu'en cas de diagnostic

de fibrose ou de cirrhose lors du bilan initial, la normalisation de la surcharge martiale par un traitement déplétif n'écarte pas un risque ultérieur de CHC.

À titre informatif, le groupe de travail rappelle que le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est pas fiable pour les patients ayant régulièrement recours à des saignées (sous-évaluation de l'équilibre glycémique réel). Aucun score prédictif de fibrose ou de cirrhose n'est en l'état des connaissances validé dans le cadre de l'hémochromatose.

Le groupe de travail souligne enfin l'intérêt que la surveillance des complications soit accompagnée de la prescription de conseils concernant les facteurs de risque tels que l'abus d'alcool et les infections hépatotropes. Leur prise en charge spécialisée et leur prévention éventuelle (par ex. cure de sevrage, prise en charge psychologique, vaccination anti-VHB, etc.) doivent se concevoir en même temps que celle de l'hémochromatose.

V. MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DE LA FAMILLE ? QUEL CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LA FRATRIE, CHEZ LES PARENTS ET POUR LES ENFANTS ?

Ce paragraphe a été ciblé sur le conseil génétique réalisable auprès des sujets apparentés à un patient (dit « sujet probant ») dès lors qu'aura été mise en évidence pour ce dernier une homozygotie pour la mutation C282Y du gène HFE. Le rationnel est de discuter d'une éventuelle démarche de prévention secondaire et/ou primaire des complications cliniques de l'hémochromatose HFE.

En préambule, le groupe de travail note que l'information apportée par le test génétique est différente selon qu'il s'agit d'un parent symptomatique pour lequel le test a un intérêt diagnostique ou d'un parent asymptomatique pour qui le test revêt un caractère de dépistage.

La pratique du dépistage est relativement bien encadrée au niveau réglementaire. Le décret en Conseil d'État du 23 juin 2000 (102) fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. La réalisation d'un test génétique d'hémochromatose entre dans le champ législatif couvert par ce décret. Le décret rappelle que :

- chez une personne asymptomatique l'examen génétique ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle ;
- cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques ;
- le consentement éclairé de la personne concernée doit être obtenu pour que l'examen soit pratiqué ;
- au cours de la consultation, « la personne concernée doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement ».

Conseil génétique et dépistage familial. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) s'est prononcé en 2003 sur l'obligation ou non d'« information génétique » familiale **en cas de nécessité médicale** (103). L'Anaes, dans son rapport 2004, s'est prononcée en faveur de l'organisation sur l'ensemble du territoire national d'un dépistage génétique familial dans la mesure où il s'agit d'une stratégie simple, efficace, peu coûteuse et susceptible d'être

largement diffusée (4). En pratique, les sujets probants autour desquels s'organise le dépistage familial sont dans ce cas des patients dont l'homozygotie C282Y est confirmée. La question se pose dès lors de savoir comment vont pouvoir être contactés les sujets apparentés au probant. Cette position amène 2 questions :

- Qui transmet l'information ? D'après le CCNE, il n'est pas concevable que des personnes ignorant la nature de l'hémochromatose génétique puissent être sollicitées directement à partir de leurs coordonnées transmises par un parent. Ainsi, le médecin ne devrait pas prendre l'initiative de prévenir les membres de la famille sauf si le probant le lui demande. **Le probant se devrait lui-même de contacter les membres de sa famille.** Il importe donc dans ce cadre d'insister sur la qualité de la relation et de l'information qui doit s'instaurer entre le probant et son médecin pour orienter ou non vers un dépistage familial dans le respect du secret médical et de la déontologie médicale. Il apparaît donc important, si cette solution est discutée, que le sujet probant soit précisément, et objectivement, informé de la situation ainsi que des conséquences de son choix d'information ou non des autres membres de la famille (avantages et inconvénients).
- Qui informer ? Ou, compte tenu de l'avis du CCNE et dans la mesure où un traitement simple, la saignée, est actuellement disponible, pour quels sujets apparentés cela représente-t-il une nécessité médicale ? Cette question concerne à la fois les parents du probant, les membres de la fratrie et les enfants du probant. L'extension aux sujets apparentés au 2nd degré n'est pas retenue comme une option envisageable en 1^{re} intention mais à envisager en fonction des données de l'arbre généalogique. Les différentes stratégies impliquant l'un ou l'autre des sous-groupes ou les combinant n'ont pas été comparées entre elles. Le rapport Anaes 2004 sur le sujet (4) rappelait néanmoins les risques théoriques d'homozygotie des sujets apparentés en fonction du lien de parenté ; le tableau récapitulatif a été repris et figure ci-après (*tableau 7*).

Bien que les facteurs non génétiques ne soient pas à négliger, les lois de la génétique impliquent que la probabilité d'expression phénotypique de la maladie apparaît bien plus élevée chez les sujets apparentés d'un probant que dans la population générale. Compte tenu de ces données et de l'histoire naturelle de la maladie, deux auteurs (104,105), cités dans le rapport de l'Anaes 2004 (4), suggéraient que le dépistage familial pourrait être :

- phénotypique chez les parents du probant suivi d'un test génétique si une anomalie est découverte (l'option d'un test génétique chez les parents du probant peut se discuter en fonction de l'âge du parent, de son sexe et du niveau des anomalies biologiques détectées) ;
- phénotypique et génétique dans la fratrie du probant ;
- génétique chez l'autre parent naturel de l'enfant ou des enfants du probant afin d'estimer les risques d'homozygotie C282Y chez les enfants (mineurs).

Tableau 7. Risque théorique d'homozygotie C282Y en fonction du lien de parenté avec le probant adapté d'après Moirand *et al.*, 2000 (106).

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

En alternative au dépistage génétique à court terme chez l'autre parent naturel de l'enfant du probant, il peut être décidé de recourir au dépistage génétique de l'enfant à sa majorité ou de différer le dépistage génétique de l'autre parent naturel jusqu'à la majorité de l'enfant. En termes d'efficacité, le recours au dépistage génétique chez l'autre parent naturel de l'enfant ou des enfants du probant dépendra du nombre d'enfants (4) :

- 1 seul enfant : les stratégies seront équivalentes ;
- au moins 2 enfants : il est préférable de recourir en premier lieu au dépistage chez l'autre parent naturel.

Pour le cas particulier des mineurs, le décret du 23 juin 2000 (102) précise à ce titre que les examens des caractéristiques génétiques « ne peuvent être prescrits que si ces derniers ou leur famille peuvent **personnellement** bénéficier de mesures **préventives ou curatives immédiates** ». Ces recommandations sont à mettre en parallèle avec les avis du CCNE. L'avis n° 25 datant de 1991 porte sur l'application des tests génétiques aux études individuelles et familiales ainsi qu'aux études de population (107). Il a servi de base à l'élaboration du décret du 23 juin 2000 et indique que l'analyse du génotype d'un enfant mineur demandée par les parents ne doit être effectuée que si la maladie liée à ce génotype **peut se déclarer avant 18 ans** ou si l'enfant mineur peut **bénéficier de mesures préventives instaurées avant 18 ans**. Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie (cf. paragraphe I), les cas d'hémochromatose symptomatique chez des enfants mineurs sont exceptionnels (29,108,109).

Vers quel test orienter ? À l'aide d'une simulation, le rapport Anaes 2004 indiquait que la stratégie de dépistage par mesure du CS-Tf avec confirmation ultérieure par un test génétique était la plus efficace en population générale (4). Dans le cadre du dépistage familial, plusieurs options sont possibles : soit celle, directe, d'un test génétique seul, soit, compte tenu de l'histoire naturelle, celle d'une mesure de la surcharge martiale (CS-Tf, ferritinémie) avec une éventuelle confirmation ultérieure par un test génétique. Le test génétique est cependant un test particulier dans la mesure où l'expression phénotypique de la maladie (ou « hémochromatose phénotypique ») dépend de l'étroitesse du rapport génotype-phénotype. Ainsi, la mise en évidence d'une anomalie génétique ne signifiera pas que l'ensemble des personnes présentant une anomalie développeront une maladie. Ceci souligne l'intérêt, pour juger de l'existence d'une hémochromatose phénotypique, d'accompagner la réalisation d'un test génétique par celle d'un test biologique. Sans cette précaution, l'annonce des résultats du test génétique peut engendrer une inquiétude injustifiée chez un sujet indemne de toute pathologie. Par ailleurs, que ce soit sur la base

d'arguments déontologiques, éthiques ou encore financiers, la médecine n'a pas pour but de traiter une anomalie génétique qui ne s'accompagnerait pas d'un retentissement clinique ou biologique chez un individu.

Recommandation : Lorsqu'une hémochromatose génétique HFE a été découverte chez un malade, il convient de l'informer des avantages et des inconvénients d'une démarche de dépistage familial pour les membres de sa famille et des probabilités pour chacun d'eux d'être homozygote et d'être malade.

Il est recommandé d'informer tous les membres de la fratrie du probant⁴ sur l'opportunité d'entreprendre un dépistage biologique et génétique. Parallèlement, il est conseillé d'informer sur l'opportunité de se faire dépister les enfants majeurs et les parents naturels du sujet probant. L'information des apparentés relève du seul probant.

Lorsqu'un dépistage familial est envisagé, il est recommandé d'accompagner systématiquement tout test génétique d'un dosage du CS-Tf et d'un dosage de la ferritinémie.

Chez un sujet hétérozygote pour la mutation C282Y, aucun suivi n'est nécessaire sauf anormalité des paramètres biologiques indiquant une surcharge martiale.

La conduite sera adaptée en fonction du niveau de l'anomalie, de l'âge et du sexe du ou des parents concernés. La confirmation génétique chez les parents n'interviendra qu'en fonction des résultats des premiers tests biologiques et après confirmation de leur valeur supérieure à la normale. Pour la mère du probant, les dosages du CS-Tf et de la ferritinémie sont suffisants s'il n'existe pas de désir de grossesse ou si celle-ci est ménopausée.

Pour les apparentés au 2nd degré (oncles, tantes, cousins), la démarche d'information peut être adaptée et proposée en fonction des données de l'arbre généalogique.

Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, le dépistage, biologique ou génétique, chez les enfants mineurs du probant n'est qu'exceptionnellement utile. Selon les textes réglementaires en vigueur, étant non nécessaire, il n'est donc pas légitime de le réaliser que ce soit sous la forme d'un dépistage biologique ou génétique.

Le groupe de travail, considérant la difficulté pratique de réaliser et d'interpréter les enquêtes génétiques, souligne l'importance que ces enquêtes soient réalisées dans les centres ou réseaux agréés.

VI. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE À DOMICILE

Compte tenu de l'absence d'études dans la littérature concernant ce thème, le texte qui suit a été adapté à partir de précédentes recommandations de l'Anaes sur le thème des « critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile » (1) et à partir de l'annexe à un arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des

⁴ = premier sujet diagnostiqué pour la maladie dans une famille.

anticancéreux injectables inscrits sur la liste de rétrocession et administrés par un professionnel au domicile du patient (110).

Le présent document est donc à considérer comme une base de réflexion définissant un cadre minimum afin de permettre la mise en place, le suivi et l'analyse des procédures de prise en charge à domicile.

Recommandation : En pratique, la saignée à domicile pourrait être proposée au malade par le médecin prescripteur, généralement le spécialiste, dans plusieurs situations :

- en cas d'éloignement du patient d'une structure de soins autorisée à réaliser des saignées ;
- à la demande du patient, par ex. en vue d'une amélioration attendue de son observance ;
- du fait d'une impossibilité locale de prise en charge spécifique dans une structure de soins autorisée à réaliser des saignées.

Le groupe de travail s'est attaché à définir des critères d'éligibilité des patients en tenant compte :

- des contraintes liées à la réalisation de la saignée à domicile dans des conditions de sécurité comparables à sa réalisation en structure de soins (y compris la prise en charge des déchets) ;
- de l'évaluation du patient dans un projet thérapeutique précis (choix du patient, aspect médical, social, psychologique et environnemental) ;
- de la mise en œuvre du traitement à domicile, comprenant en particulier la surveillance du patient.

VI.1. La saignée thérapeutique à domicile

VI.1.1. Préambule

Le groupe de travail considère qu'il est préférable de ne considérer la réalisation des saignées au domicile du patient que pour les saignées à réaliser au cours de la phase d'entretien. En effet, d'une part, les modalités de prélèvement au cours de la phase d'induction ne sont pas standardisées (et ne font ici l'objet que d'un accord professionnel), or cette phase pourrait nécessiter de multiples ajustements individuels et relève donc plutôt, pour plus de sécurité, d'une prise en charge conventionnelle, et d'autre part, la réalisation des 1^{res} saignées en structure de soins autorisée (hôpital, clinique, établissement de transfusion sanguine, etc.) permet d'apprécier la tolérance à court terme du patient vis-à-vis des saignées (malaise, hypotension artérielle, etc.) et éventuellement d'agir rapidement en cas de complications du fait de la présence d'un médecin sur place. **Le groupe de travail estime néanmoins qu'à titre dérogatoire il est possible de réaliser les saignées à domicile en phase d'induction après appréciation de la tolérance sur une série de plusieurs saignées (au minimum 5) réalisées en structure de soins, sous réserve d'un suivi spécialisé régulier et de l'absence de toute contre-indication à la réalisation des saignées.**

VI.1.2. Critères liés à la réalisation de la saignée à domicile

L'annexe au décret du 29 juillet 2004 (111) dans laquelle figurent les articles du Code de la santé publique relatifs à l'exercice de la profession d'infirmier précise que l'infirmier est habilité à pratiquer les saignées soit en application d'une prescription médicale qui, sauf

urgence, est écrite, qualitative et quantitative, datée et signée, soit en application d'un protocole écrit, qualitatif et quantitatif, préalablement établi, daté et signé par un médecin. Cependant, ce décret ne donne pas d'information particulière quant à la réalisation de la saignée à domicile.

Présence de l'infirmier à domicile pendant toute la durée de la saignée. À titre indicatif, l'arrêté du 20 décembre 2004 (110) concernant la chimiothérapie à domicile précise que la prise en charge à domicile implique une surveillance constante pendant toute la durée de la perfusion et la possibilité d'intervention d'un médecin. Elle implique en outre une surveillance à la suite de la séance suivant des conditions décrites dans les résumés des caractéristiques du produit (sans objet dans le cadre de la saignée à domicile). En pratique, pour ce qui concerne la prise en charge d'une hémochromatose à domicile, les précautions se devraient d'être similaires. Dans ce même cadre, la présence d'un médecin pendant la réalisation de la saignée ne semble pas nécessaire pourvu qu'il puisse être contacté et être présent rapidement.

Recommandation : La prise en charge à domicile implique une surveillance constante par l'IDE pendant toute la durée de la saignée et la possibilité d'intervention d'un médecin.

La présence d'un médecin pendant la réalisation du prélèvement ne semble pas nécessaire pourvu qu'il puisse être contacté et être présent rapidement.

DASRI. Le décret du 6 novembre 1997 (112), relatif à l'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI) et assimilés et des pièces anatomiques, ainsi que les arrêtés du 7 septembre 1999 relatifs aux modalités d'entreposage et au contrôle des filières d'élimination de déchets d'activités de soins à risque infectieux et assimilés et des pièces anatomiques (113,114) définissent les modalités pour le conditionnement, la collecte, le transport et l'élimination des déchets contaminés. Les saignées à domicile sont par nature génératrices de DASRI.

À titre indicatif, l'arrêté du 20 décembre 2004 (110) concernant la chimiothérapie à domicile précise que toute prise en charge à domicile doit s'accompagner, lors de la dispensation des médicaments, de supports d'information écrits, délivrés à l'ensemble des intervenants et qui comprennent en particulier la procédure décrivant l'élimination des déchets générés par l'activité à domicile notamment des DASRI. L'arrêté précise que cette procédure doit décrire plusieurs étapes : le conditionnement et la récupération au domicile du patient, le transport et le stockage dans un lieu approprié avant leur destruction dans une structure agréée pour le faire. À défaut de tout autre prestataire de service, l'élimination des déchets est assurée par l'établissement de santé rétrocédant le médicament (dans le cadre d'une chimiothérapie) et est à la charge du producteur des soins. Une convention détermine les modalités de facturation de cette élimination.

Les poches de sang doivent donc être éliminées par l'IDE soit en les apportant par ses propres moyens au centre de traitement des DASRI le plus proche, soit en les apportant à une structure de soins autorisée à réaliser des saignées et qui accepterait de prendre en charge l'élimination de ces déchets. L'élimination des DASRI peut faire appel à une société spécialisée avec qui une convention écrite a été passée et qui prendra en charge les déchets directement au domicile du patient. C'est l'exemple des laboratoires d'analyses médicales. Compte tenu du contexte sécuritaire qui entoure les dons du sang, la possibilité d'utiliser les poches de sang prélevées à domicile pour une transfusion ultérieure est exclue par le groupe de travail.

Recommandation : Toute prise en charge à domicile doit s'accompagner d'une procédure écrite décrivant l'élimination des déchets générés par l'activité à domicile (conditionnement et récupération au domicile du patient, transport et stockage avant destruction dans une structure agréée).

À titre sécuritaire et en vue d'une élimination systématique des déchets, le recours à des kits de saignée disponibles sur le marché et comprenant au minimum la tubulure et la poche collectrice est fortement recommandé par le groupe de travail.

Laboratoire d'analyses biomédicales. Bien qu'il s'agisse d'un geste thérapeutique, la réalisation des saignées au sein même des laboratoires d'analyses biomédicales (LABM) paraît au groupe de travail une option dont il faut encourager le développement. Celle-ci permettrait en effet de bénéficier du maillage de proximité des LABM sur l'ensemble du territoire, d'un niveau de sécurité certain et des possibilités de gestion des déchets. Cette possibilité nécessite cependant une modification de la législation en vigueur.

VI.2. Évaluation du patient dans le cadre d'un projet thérapeutique

De même que pour la prise en charge en HAD (circulaire du 30 mai 2000) (115) et le rapport de l'Anaes sur la chimiothérapie à domicile (1), le groupe de travail considère « on ne peut plus opportun » d'inscrire le patient dans un « projet thérapeutique » et donc de tenir compte des critères médicaux mais également sociaux, psychologiques et environnementaux ainsi que des besoins du patient.

Il est important d'intégrer le plus tôt possible au projet thérapeutique le médecin traitant du patient, l'IDE sollicité(e) pour la prise en charge ou éventuellement l'institution, la société prestataire ou le laboratoire qui s'occupera des déchets.

VI.2.1. Prise en compte des préférences du patient et de son entourage, information, aspects psychologiques et éducation

Les critères définis par l'Anaes en 2003 (1) pour la chimiothérapie anticancéreuse à domicile sont ici encore pour la plupart adaptés à la prise en charge d'une hémochromatose à domicile. Ce rapport s'appuyait notamment sur la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (116). Les principaux éléments en sont repris ci-dessous à titre informatif après une éventuelle adaptation à l'hémochromatose.

— *Prise en compte des préférences du patient et de son entourage*

Information et prise en compte des préférences du patient

L'éligibilité du patient comprend en premier lieu la prise en compte de ses préférences c'est-à-dire à la fois sa préférence d'être soigné à domicile mais aussi celle de bénéficier d'un mode particulier de prise en charge (réseau de soins, secteur libéral). L'équipe soignante doit donc s'inscrire dans une démarche d'écoute et de révélation des préférences du patient.

L'expression des préférences se doit d'être éclairée et est donc dépendante des connaissances du patient et de l'information qui lui a été communiquée. Il doit être informé qu'il pourra librement reformuler ses préférences à tout instant lors de la démarche d'élaboration du projet thérapeutique et même dès lors que le traitement sera réalisé à domicile.

Le rapport Anaes 2003 (1) sur la chimiothérapie recommandait que le médecin prescripteur (référént) complète l'information apportée au patient en ce qui concerne le diagnostic de la maladie d'une information spécifique sur la prise en charge à domicile. Celle-ci concerne en particulier, pour l'hémochromatose :

- la possibilité, les bénéfices et les risques de la prise en charge à domicile par rapport à la prise en charge en hospitalisation conventionnelle ;
- les modalités de cette prise en charge, notamment les contraintes imposées au patient, la reconnaissance et la gestion des complications et des effets secondaires du traitement ;
- en fonction du mode de prise en charge, son coût et ses conditions de remboursement par les régimes d'assurance maladie.

De même que dans le rapport Anaes 2000 (117) sur l'information des patients, l'Anaes précisait dans son rapport 2003 sur la chimiothérapie à domicile (1) que l'information se doit naturellement être personnalisée et transmise simplement selon les connaissances du patient. Cette information orale pouvait être complétée par un document de synthèse. Il était recommandé de conseiller au patient d'en informer son médecin traitant et de se faire accompagner par un membre de son foyer ou de son entourage (s'il ne vit pas seul). Cette dernière mesure permet d'évoquer la relation du patient avec son entourage et de se renseigner sur leurs préférences.

Lorsque le souhait du patient d'être traité à domicile va à l'encontre de l'avis de l'équipe soignante et du médecin référent, le rapport de l'Anaes 2003 (1) recommande de rediscuter avec lui de ses motivations dans le cadre du projet thérapeutique, notamment dans ses aspects sécuritaires et sociaux. Ceci permet au médecin d'exposer sa position et d'en expliquer les raisons. Quoi qu'il en soit, la situation est laissée à l'appréciation du médecin prescripteur qui est le seul à même de déterminer les limites des responsabilités qu'il désire engager. Le refus doit être documenté, circonstancié et inscrit dans le dossier médical. À l'inverse, le patient peut ne pas vouloir être pris en charge à domicile. Ce refus peut être motivé par un sentiment de sécurité supérieure lors d'une prise en charge conventionnelle, par la volonté de ne pas imposer cette prise en charge aux membres de son entourage ou encore par l'envie de préserver son domicile sans avoir à le considérer comme un lieu de soins. En tout état de cause, l'avis du patient est un élément déterminant et doit être consigné dans son dossier médical.

Statut psychologique du patient

Le statut psychologique ne constitue pas en soi un critère d'éligibilité formel pour la réalisation des saignées à domicile. L'évaluation de ce statut représente plus une stratégie qui vise à détecter les patients qui relèvent de soins ou de considérations particulières. Cette évaluation vise à s'assurer au préalable que le traitement à domicile ne soit pas un facteur de nature à modifier l'équilibre psychologique du patient.

Adhésion aux soins

En l'absence de règles prédictives et de facteurs de risque validés, il est recommandé de considérer chaque patient comme étant à risque d'inobservance. L'inobservance n'est cependant pas à considérer comme un facteur d'inéligibilité ou de suspension de la réalisation des saignées à domicile. Elle engage cependant à une éducation du patient en l'encourageant, par exemple, à devenir le sujet actif de son projet. L'intervention extérieure d'une tierce personne dans le projet thérapeutique pourrait être un élément supplémentaire dans l'adhésion au traitement.

Soutien social du patient

La perception par un membre de l'équipe soignante ou l'expression par le patient d'une absence de soutien social ne représentent pas un critère d'inéligibilité à la réalisation des saignées à domicile. Cette situation peut en revanche être un indicateur d'appel pour une consultation spécialisée et éventuellement pour l'intervention d'un référent social.

Prise en compte de l'entourage et de ses préférences

Dans le cadre du projet thérapeutique, il est souhaitable que l'équipe soignante s'informe sur l'accord, le soutien et l'adhésion des membres du foyer et/ou de l'entourage avant la mise en place du traitement à domicile, et les oriente vers un rôle « d'aidants » en les intégrant dans une démarche éducative.

— *Éducation du patient et de son entourage*

Dans le cadre du traitement de l'hémochromatose héréditaire par saignées à domicile, l'éducation du patient et de son entourage pourra être initiée lors des consultations médicales et au cours d'entretiens avec l'IDE. La définition des compétences que le patient a à acquérir dépend des caractéristiques propres du patient et de la formulation de son projet thérapeutique.

Avant tout transfert de la prise en charge à domicile, le rapport Anaes 2003 (1) sur la chimiothérapie à domicile recommandait d'évaluer l'acquisition effective par le patient de l'ensemble des compétences requises pour le bon déroulement du traitement à domicile dans des conditions optimales et sécurisées. Dans le cadre de l'hémochromatose, cela comprend au minimum la reconnaissance et éventuellement la gestion des complications, complications pouvant apparaître à distance de la fin de la saignée (par exemple malaise, hypotension artérielle, etc.).

L'acquisition partielle par le patient de ce niveau de connaissances et de compétences ne constitue pas en soi un critère d'exclusion de la réalisation à domicile des saignées. En effet, il est recommandé que ce niveau soit systématiquement relativisé par rapport aux faibles exigences du mode de traitement, à la présence et à la disponibilité de l'IDE en charge du patient à domicile, à la possibilité d'impliquer l'entourage en dehors des soins proprement dits, et à la possibilité éventuelle de prolonger la formation du patient dans la structure de soins où sont réalisées les saignées ou lors des consultations.

Le programme éducatif peut être poursuivi lors du traitement à domicile, notamment dans une relation IDE-patient. La participation du patient à des programmes éducatifs proposés par une structure de soins où sont réalisées les saignées ou des associations de malades (association Hémochromatose France) peut constituer une méthode d'apprentissage intéressante.

VI.2.2. Critères d'éligibilité médicaux

Le groupe de travail considère que ni la gravité et la sévérité de l'hémochromatose héréditaire, ni l'âge, ni le statut de performance du patient ne constituent des critères d'exclusion ou de restriction de la réalisation à domicile des saignées thérapeutiques. Certains de ces critères sont au plus à prendre en compte dans la suspension du traitement à domicile, dans l'adaptation de la prise en charge du patient et dans son orientation éventuelle vers une structure adaptée.

Cependant, en plus des contre-indications remettant en cause la réalisation de prélèvements sanguins, certaines situations paraissent de nature à compliquer la

prise en charge et amènent le groupe de travail à contre-indiquer la réalisation des saignées au domicile du patient. C'est le cas pour les patients :

- **présentant une insuffisance cardiaque ou une cardiopathie décompensée (cf. contre-indications) ;**
- **en mauvais état général, par exemple du fait d'une cirrhose décompensée ;**
- **avec antécédents de malaises, au cours ou au décours de prélèvements sanguins, ayant nécessité l'intervention d'un médecin.**

Certains événements indésirables mineurs peuvent être prévenus ou pris en charge à domicile de la même manière qu'en prise en charge conventionnelle (par exemple une bonne hydratation par voie orale lors de la déplétion).

Le degré de tolérance des saignées antérieures réalisées dans la structure de soins où a été instaurée la phase d'induction peut être un indicateur intéressant. Il peut être mis à profit pour la définition de la spécificité et de l'importance des mesures préventives et de prise en charge à domicile à proposer au patient.

La prise en compte de chacun de ces critères dans la décision du médecin référent de proposer ou non la réalisation des saignées au domicile du patient sera appréciée au cas par cas.

VI.2.3. Critères d'éligibilité liés à la charge en soins et aux limitations d'activités de la vie quotidienne

L'importance et la typologie de la charge en soins inhérente à la saignée et les limitations de la vie quotidienne du patient sont des facteurs déterminants de l'orientation de la prise en charge à domicile et nécessitent de définir des niveaux de prise en charge. Une 1^{re} estimation de la charge en soins est réalisée par l'équipe soignante hospitalière.

La réalisation d'une simple saignée à domicile ne relève pas de l'hospitalisation à domicile car la durée de soins est généralement inférieure à 1 heure et la surveillance médico-infirmière est courte dans le temps (en tous les cas inférieure à 24 heures). La durée de soins prévue, le coût de prise en charge des « déchets » (dont la poche de sang), la disponibilité de l'IDE et la nécessité de sa présence pendant la saignée deviennent, compte tenu de la nomenclature actuelle, l'élément principal de décision de l'IDE d'accepter ou non la prise en charge du patient à domicile. Ils ne présagent cependant pas de son refus ni inversement de sa capacité ou de sa volonté à prendre en charge le traitement déplétif à domicile ou d'assumer tout ou partie de la coordination au plus près du patient.

La prise en charge complexe à domicile, au sein éventuellement d'une HAD ou d'un réseau de soins, dépend des capacités de l'HAD ou du réseau à présenter et articuler une prise en charge globale et donc multiprofessionnelle qui réponde totalement aux besoins et à la charge en soins du patient.

De même que pour les soins complémentaires, il est recommandé d'estimer la charge en soins correspondant à l'acte de saignée en lui-même et de la formaliser en prenant au minimum en compte le type de soins prévus, la durée prévue des soins, le nombre de séances et de visites prévues, et les durées de surveillance médicale et infirmière prévues. Cette estimation est réalisée par l'IDE du service hospitalier où le patient est suivi et l'IDE en charge du patient à domicile.

VI.2.4. Critères d'éligibilité socio-économiques et environnementaux

Ce paragraphe n'a pas pour objectif de comparer les coûts de réalisation de la saignée au domicile par rapport aux coûts supérieurs des modes de prise en charge conventionnelle mais d'évaluer la qualité/sécurité de l'environnement et de l'accès au soin du patient. Dans l'analyse d'éligibilité du patient (de même que pour la chimiothérapie à domicile) (1), il est recommandé d'intégrer une étude de faisabilité du maintien à domicile dans ses aspects techniques, pratiques, relationnels et socio-économiques ainsi qu'un repérage des structures d'aides existantes. Ceci permet d'optimiser les conditions de maintien à domicile dans le respect du projet thérapeutique du patient. Cette étude relève d'une double expertise à la fois infirmière et sociale, à développer en relation avec le médecin traitant et le médecin coordonnateur référent.

Pour certains aspects, notamment techniques et pratiques, une appréciation *de visu* est néanmoins nécessaire. Avant d'accepter la prise en charge à domicile, le groupe de travail recommande que l'IDE et si besoin le (la) référent(e) social(e) sollicité(e) pour la prise en charge réalisent une visite au domicile du patient. Cela suppose qu'une rémunération de cette prestation et son remboursement au patient soient prévus, en particulier pour ce qui est des intervenants libéraux.

Lors de l'analyse des possibilités d'accès aux soins, il est recommandé que l'IDE en charge du patient à domicile s'assure que :

- le médecin traitant du patient, ou à défaut un médecin désigné par le patient qui accepte de surseoir à sa défection, accepte de prendre en charge le patient dans des conditions requises, notamment en termes de disponibilité et de transmission de l'information ;
- la logistique du matériel médical soit assurée par le pharmacien d'officine ou un prestataire de services dans des conditions garantissant le bon déroulement de la saignée à domicile ;
- les analyses médicales nécessaires soient assurées par un laboratoire d'analyses médicales ;
- compte tenu de la situation géographique du domicile et de la disponibilité des intervenants (médecin traitant, IDE, médecin urgentiste ou SAMU), une procédure d'alerte et d'urgence efficace soit définie et sa mise en œuvre prévue, les week-ends et les jours fériés y compris ;
- le patient est à même de couvrir les frais qui restent à sa charge dans le cas de la réalisation de la saignée à domicile.

L'analyse de la sécurité du domicile permet de définir si le cadre de vie est de configuration adéquate et suffisante pour la réalisation du traitement déplétif au domicile. L'IDE s'attache, dans ce cas, à vérifier en particulier que :

- le patient dispose d'une ligne téléphonique ouverte (portable ou poste fixe) utilisable en cas d'urgence ;
- l'espace permet l'installation technique du kit de saignée (tubulure, poche collectrice) et celle-ci peut se faire en toute sécurité ;
- les critères d'hygiène sont suffisants (salubrité) notamment pour ce qui est des mesures de prévention des infections.

Recommandation : Les saignées peuvent être entreprises à domicile dès lors que les conditions suivantes sont satisfaites :

- élaboration d'un projet thérapeutique écrit ;
- préférence du patient et consentement éclairé pour ce mode de prise en charge ;

- **acceptation de la maladie et de son traitement par le malade ;**
- **assimilation par le patient ou son entourage des compétences minimales permettant d'assurer la sécurité de la prise en charge ;**
- **identification d'un médecin « correspondant » au sein de la structure de soins où a été instaurée la phase d'induction (à fin d'interface, notamment en cas d'urgence) ;**
- **acceptation de participation à la prise en charge par un(e) infirmier(ère) diplômé(e) d'État (IDE) et si besoin, en fonction de l'état de santé du patient, par une structure d'HAD ou un réseau de soins ;**
- **acceptation de participation à la prise en charge par le médecin traitant ou à défaut par un médecin généraliste informé et acceptant les conditions de la prise en charge ;**
- **acceptation de participation à la prise en charge par l'ensemble des autres intervenants (pharmacien d'officine, responsable du laboratoire d'analyses médicales, etc.) ;**
- **sécurité de prise en charge au domicile assurée, tant pour le patient que pour son entourage et pour les soignants (téléphone, espace permettant l'installation technique, salubrité) ;**
- **sécurité de prise en charge en termes d'accès aux soins et de procédures d'alerte et d'urgence performantes.**

VI.3. Critères liés à la mise en œuvre de la saignée au domicile et à la surveillance post-saignée

VI.3.1. Mise en œuvre de la saignée au domicile et modalités d'organisation de la surveillance

De même que le soulignait le rapport Anaes sur la chimiothérapie à domicile (1), pour être éligible, le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge coordonnée afin d'assurer la continuité des soins et une permanence des soins (y compris le dimanche et les jours fériés, par exemple en cas de complications infectieuses). Cette prise en charge est basée sur le partage et la circulation de l'information. Les procédures de surveillance et d'urgence doivent être simples et sécurisées.

Recommandation : Toute prise en charge à domicile doit assurer la continuité des soins entre acteurs hospitaliers et libéraux, la permanence des soins et le partage et la circulation de l'information.

La continuité des soins sera effective dans un contexte de concertation et d'information mutuelle de l'équipe hospitalière et des différents intervenants de la prise en charge à domicile.

À titre indicatif, l'arrêté du 20 décembre 2004 (110) précise que toute prise en charge à domicile doit s'accompagner, lors de la dispensation des médicaments, de supports d'information écrits, délivrés à l'ensemble des intervenants et qui comprennent en particulier :

- les coordonnées des référents dans l'établissement pour avis et décision en cas d'urgence ;
- les protocoles de soins, les protocoles d'urgence et les protocoles de conduite à tenir au regard des événements indésirables envisageables en vigueur dans l'établissement de santé ou élaborés dans le cadre d'une convention spécifique ;
- les procédures définissant les modalités de fourniture des dispositifs médicaux utilisés ;

- l'ordonnance de prescription précisant les modalités pratiques des différents actes, en plusieurs exemplaires destinés aux différents professionnels participant à la prise en charge ;
- la procédure décrivant l'élimination des déchets générés par l'activité à domicile (notamment des DASRI).

Le groupe de travail considère que ces documents sont essentiels à la continuité des soins et sont donc pareillement justifiés et recommandés pour la réalisation d'une saignée à domicile. Il recommande de formaliser par écrit l'engagement, le rôle et les responsabilités de tous les intervenants, y compris le patient et son entourage. Cela permettra d'établir ou de rappeler les règles de fonctionnement et de coordination, à la fois dans un cadre de surveillance et en cas de complications graves.

De même que pour la chimiothérapie à domicile (1), pour assurer la concertation et l'information mutuelle entre domicile et hôpital, notamment en cas de problèmes ou d'urgence, le groupe de travail recommande qu'un médecin « correspondant » soit désigné au sein du service hospitalier prescripteur du traitement à domicile ou qu'une équipe d'interface soit constituée au sein de l'établissement hospitalier (par exemple l'hospitalisation de jour avec un[e] IDE référent[e]). Il ou elle sera l'interlocuteur du coordonnateur médical de la prise en charge au domicile et en premier lieu du médecin traitant ou du patient.

Afin d'assurer la sécurité du patient en cas de complications graves et son éventuel transfert en cas d'urgence, le service ou l'établissement de santé qui prescrit le traitement à domicile doit s'engager à admettre immédiatement le malade. Cela suppose que le dossier du patient ou son histoire clinique soit accessible dans des délais brefs au niveau du service d'accueil prévu.

Recommandation : L'ensemble des intervenants doit être identifié : médecin prescripteur (généralement spécialiste), médecin traitant, médecin « correspondant », IDE, pharmacien, laboratoire d'analyses médicales.

La prise en charge à domicile doit être accompagnée de supports d'information écrits comprenant au minimum :

- les coordonnées du prescripteur, généralement le spécialiste, et d'un médecin « correspondant » dans la structure de soins où a été instaurée la phase d'induction, pour avis et décision en cas d'urgence ;
- les protocoles de soins et les protocoles sur la conduite à tenir en cas de complications ou d'événements indésirables (notamment leur communication au médecin prescripteur et leur signalement au centre de vigilance adapté) ;
- les procédures définissant les modalités de fourniture des dispositifs médicaux utilisés ;
- l'ordonnance de prescription précisant les modalités pratiques de réalisation des différents actes et leurs conditions de suspension, en plusieurs exemplaires destinés aux différents professionnels participant à la prise en charge ;
- la procédure décrivant l'élimination des déchets générés par l'activité à domicile (notamment des DASRI) ;
- une fiche d'information et un outil de suivi⁵ des saignées à destination du patient.

⁵ Il peut s'agir d'un dossier communiquant ou d'un carnet de suivi. Cet outil comprendra au minimum :
- les coordonnées, poids et comorbidités du patient ;

— *Partage et circulation de l'information*

Pour faciliter le partage et la circulation de l'information, il est recommandé d'établir un dossier « communiquant » unique, commun et consultable par l'ensemble des intervenants. Il est recommandé que ce dossier soit informatisé ou, s'il ne peut l'être, qu'il soit laissé au domicile du patient, à disposition des autres intervenants, et que le patient le présente à chaque traitement ou chaque consultation en vue de l'actualisation de son contenu. Il est recommandé que ce dossier ou ce carnet de suivi s'appuie sur le modèle du dossier de soins infirmiers et qu'un volet à l'usage des autres intervenants, au minimum du médecin traitant, soit aménagé à cet effet. Un tel dossier pourrait faire l'objet d'une standardisation nationale.

VI.3.2. Critères liés à la surveillance des saignées

— *Accord du médecin traitant*

À titre indicatif, l'arrêté du 20 décembre 2004 (110) concernant la chimiothérapie à domicile précise que l'infirmier s'assure de l'accord du médecin prescripteur ou du médecin traitant avant de débiter chaque séance de traitement, selon des modalités clairement définies dans les protocoles.

Pour la chimiothérapie à domicile, l'Anaes recommandait en 2003 (1) que la veille ou le jour de la séance de la chimiothérapie, le médecin traitant fasse une visite au domicile du patient ou l'examine au cours d'une consultation afin de donner son accord à la réalisation du traitement déplétif. Cet accord devait alors être consigné dans le dossier « communiquant » et transmis à l'IDE en charge du patient. Pareillement, dans le cadre de l'hémochromatose et sur la base du protocole du médecin prescripteur, cet accord devrait en particulier prendre en compte :

- la tolérance de la ou des saignées précédentes ;
- l'état clinique du patient (paramètres vitaux) ;
- la vérification des prérequis biologiques (hémoglobine, ferritinémie) à partir des critères mentionnés sur la fiche de synthèse du protocole.

— *Critères de surveillance liés à la voie d'administration veineuse*

En pratique, il est recommandé que le coordonnateur médical de la prise en charge (en général le médecin prescripteur des saignées) définisse les modalités de surveillance. Dans la mesure du possible, ces modalités doivent faire l'objet d'une harmonisation au sein d'un même réseau. En général, la charge en soins et les besoins du patient ne se modifient pas au cours du temps excepté en cas d'atteintes somatiques graves liées à l'hémochromatose héréditaire et qui évoluent pour leur propre compte (décompensation d'une cirrhose ou d'une insuffisance cardiaque par exemple). Dans certaines de ces situations, la prise en charge à domicile sera temporairement suspendue. L'évaluation régulière de ces éventualités paraît donc nécessaire pour prévoir les modalités de changement ou de combinaison des modes de prise en charge et les formaliser dans le projet thérapeutique dès son élaboration.

-
- les coordonnées des différents intervenants de la prise en charge ;
 - la pression artérielle et la fréquence cardiaque à chaque saignée ;
 - les dates et volumes des saignées ;
 - les résultats des contrôles de ferritinémie et d'hémoglobinémie ;
 - la mention de l'accord du médecin pour les saignées et la justification des modifications du traitement ;
 - la mention des incidents et événements indésirables survenus à l'occasion des saignées (« tolérance »).

La surveillance des complications locales liées à l'acte de saignée est réalisée par l'IDE lors de la séance de saignée ainsi que par le patient ou par son entourage, à partir de l'information et des consignes éducatives qui leur auront été fournies. L'état du patient devrait être évalué par l'IDE lors de chaque séance de saignée (avant et après chaque saignée) par une surveillance clinique simple comprenant :

- la prise de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ;
- une appréciation de l'état clinique du patient ;
- la recherche d'éléments indiquant une mauvaise tolérance ou des complications liées à la voie de prélèvement (interrogatoire, évaluation du capital veineux).

Recommandation : Les conditions de surveillance et d'examen par l'IDE sont les mêmes que définies précédemment dans le cas d'une prise en charge conventionnelle. En complément de la surveillance biologique, elles comprennent, avant et après chaque saignée, la prise de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une appréciation de l'état clinique du patient, la recherche d'éléments indiquant une mauvaise tolérance ou des complications liées à la voie de prélèvement.

Parmi les complications liées à l'utilisation de la voie veineuse périphérique pouvant survenir à domicile, le groupe de travail relève les complications suivantes :

- suspicion d'infection liée au site d'implantation (veinite) ;
- ulcérations ou nécroses cutanées ;
- choc septique.

La surveillance de la tolérance clinique, des effets indésirables et des complications de la saignée sera faite conjointement par :

- le patient ou son entourage, à partir de l'information et des consignes éducatives qui lui auront été fournies ;
- l'IDE lors de la séance de saignée ;
- le médecin traitant, sur appel du patient ou en fonction du protocole de surveillance défini au préalable ;
- le médecin prescripteur (s'il diffère du médecin traitant) au cours des consultations de suivi qui seront définies au préalable.

Recommandation : En pratique, l'observation de signes cliniques évocateurs de ces complications (notamment en cas de choc septique et de thrombophlébite septique) doit amener l'IDE et/ou le patient à :

- prendre, en premier lieu et si nécessaire, les mesures d'urgence prévues dans la procédure d'urgence et la fiche de procédure et d'information sur la saignée ;
- alerter le médecin traitant ou, en cas d'impossibilité, le médecin correspondant de la structure de soins où ont été instaurées les saignées ou le spécialiste prescripteur de la saignée.

Chaque événement indésirable inattendu, rare ou ayant menacé le pronostic vital doit être consigné et communiqué immédiatement à l'ensemble des intervenants.

— *Critères de surveillance liés au traitement et appréciation de la tolérance*

Le groupe de travail remarque qu'en pratique la saignée à domicile ne devrait être responsable, dans la grande majorité des cas, que de rares effets indésirables et complications somatiques graves. Outre les complications locales liées à la voie d'abord veineuse périphérique et citées plus haut, la tolérance immédiate du traitement sera

appréciée par l'IDE avec la mise en place d'une surveillance clinique simple comprenant notamment une prise de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avant et après la saignée. Ces paramètres seront consignés dans le dossier « communiquant » (ou « carnet de suivi » si le dossier n'est pas informatisé), de même que tous les effets indésirables, la plupart du temps mineurs, ressentis par le patient.

Cette surveillance clinique ainsi que l'évaluation de la tolérance au long cours du traitement déplétif devront également impliquer le médecin traitant et, lors des consultations de suivi, le médecin prescripteur des saignées (s'il diffère du médecin traitant). Les conditions de surveillance sont les mêmes que définies précédemment dans le cas d'une prise en charge conventionnelle.

Recommandation : Les points majeurs à prendre en compte et devant amener à une réévaluation de la prise en charge à domicile sont :

- l'absence de feu vert du médecin traitant. Cet accord prendra en particulier en compte la tolérance de la ou des saignées précédentes, l'état clinique du patient, la vérification des prérequis biologiques (hémoglobinémie, ferritinémie) à partir des critères mentionnés sur la fiche de synthèse du protocole ;
- la survenue de complications liées à la voie de prélèvement ;
- la survenue d'une anémie par carence martiale ;
- une modification des critères d'éligibilité définis dans le projet thérapeutique ;
- la mise en défaut des conditions techniques sécuritaires, notamment en termes de permanence des soins 24 h sur 24, de procédure d'alerte et d'urgence, et de transmission et de circulation effective de l'information.

— *Autres critères de suspension ou de modification du traitement à domicile*

Les autres critères de suspension ou de modification de la prise en charge à domicile identifiés par le groupe de travail sont essentiellement liés au réexamen des critères d'éligibilité. Ce sont :

- l'adoption d'un mode de traitement non réalisable à domicile (cytaphérèses) ;
- l'insatisfaction ou la demande du patient, ce qui suppose sa sollicitation régulière ;
- la survenue de conditions psychosociales défavorables (évolution de l'entourage familial) ;
- le refus du médecin traitant ou de l'IDE de continuer d'assurer la prise en charge.

ANNEXE 1. RÈGLES DE COTATION DU CONSENSUS FORMALISÉ DE PROFESSIONNELS

Il est demandé aux membres du groupe de cotation de bien vouloir remplir le questionnaire intégralement, en demandant un avis pour chaque proposition de recommandation listée.

Pour cela, en regard de chaque proposition du questionnaire est placée une échelle graduée de 1 à 9 :

- la gradation 1 signifie que selon le cotateur la proposition est totalement non indiquée ou inacceptable ;
- la gradation 9 signifie que selon le cotateur la proposition est totalement indiquée ou acceptable ;
- les valeurs 2 à 8 traduisent toutes les situations intermédiaires possibles.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Absolument non indiquée ou inacceptable					Totalement indiquée ou acceptable			

Pour chaque proposition listée, le cotateur doit impérativement donner une réponse en entourant l'un des chiffres entre 1 et 9. Les réponses situées entre 2 chiffres ou englobant 2 chiffres sont interdites car elles ne sont pas interprétables.

Il peut arriver que certaines propositions soient contradictoires ou complémentaires dans la mesure où respectivement plusieurs points de vue opposés ou complémentaires ont pu être émis au sein du groupe préparatoire. Toutes les propositions doivent néanmoins être cotées, qu'elles soient ou ne soient pas jugées acceptables et appréciées sur le fond et sur la forme.

La cotation doit être fondée sur :

- la synthèse des données publiées dans la littérature, jointe au questionnaire et dont le but est d'informer sur l'état des connaissances publiées ;
- l'expérience professionnelle du cotateur.

Analyse des réponses et formulation des recommandations

Les règles concernant l'analyse des réponses du groupe de cotation à chaque proposition sont préétablies. Elles sont préalablement expliquées à chaque membre du groupe de cotation dans un document méthodologique envoyé avec le questionnaire et l'argumentaire bibliographique. L'analyse des réponses et leur synthèse relèvent du rôle du méthodologiste du groupe préparatoire.

Après réception des questionnaires, les réponses pour chaque proposition sont analysées, en définissant la médiane des cotations et l'intervalle comprenant les cotations extrêmes sur l'échelle de 1 à 9.

La méthode permet de faire ressortir 3 niveaux différents d'appréciation des propositions par le groupe :

- l'indication ou non d'une intervention ou d'une proposition *versus* une indécision sur cette intervention ou cette proposition (il s'agit de 3 types d'accords possibles) ;
- la force de l'accord sur la proposition concernée : s'agit-il d'un accord fort ou relatif (faible) sur la proposition ?
- le désaccord du groupe sur une proposition ou une intervention.

Trois zones sont définies en fonction de la place de la médiane :

- la zone [7 à 9] qui correspond à la zone d'« indication » : le groupe considère que l'intervention est indiquée dans la situation définie par la question. Les propositions sont formulées avec une mention du type « Il est recommandé que... » (ceci dépendant de la formulation initiale) ;
- la zone [4 à 6] qui correspond à la zone d'« indécision » : le groupe est en accord mais ne peut pas répondre si l'intervention est indiquée ou contre-indiquée dans la situation définie par la question. Lors de la seconde cotation, si la médiane est à nouveau dans cette zone, les propositions sont respectivement reformulées avec une mention du type « Le groupe de travail ne peut conclure... » ;
- la zone [1 à 3] qui correspond à la zone de « contre-indication » : le groupe considère que l'intervention n'est pas indiquée dans la situation définie par la question. Les propositions sont en général soit supprimées (en particulier s'il existe une proposition alterne), soit reformulées négativement avec une mention du type « Il n'est pas recommandé de... » (ceci dépendant de la formulation initiale).

L'accord est dit « fort » si l'intervalle des réponses est situé à l'intérieur des bornes de l'une des 3 zones [1 à 3] ou [4 à 6] ou [7 à 9]. Les propositions pour lesquelles un accord fort d'indication ou de contre-indication a été trouvé lors de la première cotation sont acceptées telles quelles et ne sont pas rediscutées lors de la seconde cotation. Toutes les autres combinaisons de réponse sont rediscutées et éventuellement reformulées.

Lors de l'analyse des résultats de la seconde cotation, de même que dans la méthode RAND/UCLA, 2 des cotations extrêmes, l'une minimale et l'autre maximale, peuvent être écartées pour définir cet intervalle.

A l'issue de la seconde cotation, si l'intervalle empiète sur une borne, l'accord est dit « relatif » (par exemple intervalles [1 à 4] ou [5 à 8]). Trois conduites sont possibles : soit considérer que l'accord a été obtenu sans plus de précision, soit faire mention de la

relativité de l'accord, soit enfin formuler l'indication ou la non-indication par une mention mesurée du type « Il est possible de... ».

En cas d'étalement des réponses sur l'ensemble des 3 zones ou de réponses comprises dans les 2 zones extrêmes [1 à 3] et [7 à 9], le groupe est dit en désaccord. Les propositions sont dans ce cas rediscutées et éventuellement reformulées. En cas de désaccord lors de la seconde cotation elles sont respectivement reformulées avec une mention du type « Le groupe de travail ne peut se prononcer de manière univoque... » ou « Le groupe de travail est en désaccord sur... » ou « Le groupe de travail ne peut conclure... » (en fonction de la formulation initiale et du sujet abordé).

ANNEXE 2. NOTE DE SYNTHÈSE DE L'AFSSAPS SUR LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'HÉMOCHROMATOSE

LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'HÉMOCHROMATOSE

La note de synthèse

Une note de synthèse sert de base à la réflexion menée par un groupe d'experts dans le cadre d'une conférence de consensus ou de l'élaboration de recommandation pour la pratique clinique.

Ce document résume les principales informations issues de l'AMM et de la transparence. Il est important de garder à l'esprit que :

- ces diverses informations sont rédigées à des dates variables ;
- les données de l'AMM ne visent pas à comparer les médicaments entre eux, et ne peuvent donc pas être directement comparées ;
- les procédures menant à l'AMM sont variables, notamment en fonction :
 - de la date d'AMM,
 - de l'existence ou non de recommandations,
 - de la demande expresse du laboratoire demandeur,
 - du dossier soumis,
 - du cadre spécifiquement français ou européen de la demande.

En fonction de ces différents paramètres, les modalités de rédaction des indications ou des autres informations de l'AMM peuvent être variables.

Il est rappelé que les informations issues des dossiers d'AMM sont recueillies à partir des données sources d'essais cliniques et non de publications. Lorsque ces essais sont publiés, il peut y avoir une distorsion d'évaluation entre les résultats de l'essai tels qu'ils sont soumis aux autorités de santé et les publications qui en sont faites.

Il est essentiel que cette note de synthèse soit utilisée comme une source d'information et soit revue par des experts en fonction des données actuelles de la science.

Les hémochromatoses sont des affections liées à une surcharge en fer de l'organisme qui détermine des altérations tissulaires et une sclérose réactionnelle.

Elles correspondent à deux entités :

- l'hémochromatose primitive familiale ou idiopathique : maladie héréditaire à transmission autosomique récessive liée aux antigènes A3 et B7 (ou B14) du système HLA ;
- les hémochromatoses secondaires : résultant d'un apport en fer excessif, notamment à l'occasion de transfusions répétées, ou secondaires à des cirrhoses, à des carences alimentaires (pellagre), à certaines anémies.

Le traitement curatif de l'hémochromatose est basé sur :

- le régime pauvre en fer ;
- les saignées ;
- les chélateurs du fer.

Ce document n'aborde pas le traitement symptomatique des éventuelles complications associées (diabète sucré, insuffisance cardiaque, hypogonadisme), ni le traitement préventif des patients à risque.

Deux spécialités pharmaceutiques, chélateurs du fer, sont commercialisées en France : la déféroxamine (Desféral) et la défériprone (Ferriprox).

Seule la déféroxamine a l'AMM dans le traitement de l'hémochromatose primitive.

En raison des contraintes de son mode d'administration, des précautions particulières d'emploi et des effets indésirables potentiels, la prescription de la déféroxamine est réservée aux formes non curables par saignées de l'hémochromatose primitive.

Il est à noter que la prescription de défériprone est uniquement réservée au traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère.

I. PRINCIPALES INFORMATIONS ISSUES DU RCP DE DESFÉRAL (DÉFÉROXAMINE)

I.1. Indications thérapeutiques

- Hémochromatose primitive non curable par saignées ;
- hémosidérose secondaire ;
- intoxications martiales aiguës ;
- intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé ;
- indications diagnostiques - Test au Desféral :
 - dépistage des surcharges ferriques par dosage de la sidérurie,
 - diagnostic d'hémochromatose, orientation du traitement et dépistage des formes latentes dans les familles de sujets hémochromatosiques,
 - diagnostic de l'intoxication aluminique, en particulier lorsque l'aluminémie est comprise entre 1 et 3 $\mu\text{mol/l}$ (27 à 81 $\mu\text{g/l}$).

I.2. Posologie et mode d'administration

Ces recommandations concernent l'adulte et l'enfant.

Mode d'administration :

La déféroxamine peut être administrée soit :

- par voie sous-cutanée en perfusion. Par voie SC, la technique d'injection est très importante : l'aiguille de perfusion sous-cutanée ne doit pas être installée trop près du derme ;
- par voie intraveineuse en perfusion ;
- par voie intramusculaire ;
- par voie intrapéritonéale recommandée chez les patients en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou cyclique continue (DPCC) ou dialyse péritonéale automatisée.

La voie recommandée pour un traitement intensif, excepté chez le sujet dialysé, est la perfusion sous-cutanée (cf. posologie).

La solution de déféroxamine à 10 % peut être diluée dans les liquides à perfusion usuels (cf. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation).

Posologie :

- Hémochromatose primitive non curable par saignées et hémosidéroses secondaires

La dose journalière moyenne se situe habituellement entre 20 et 60 mg/kg quelle que soit la voie d'administration.

On recommande de commencer à traiter avec la déféroxamine après les 20 premières transfusions sanguines ou lorsque les taux de ferritine sérique atteignent 1 000 $\mu\text{g/l}$.

La prescription chez un enfant de moins de 3 ans est réservée aux spécialistes.

Des retards de croissance peuvent survenir lors de l'administration de doses excessives de Desféral. Si le traitement est commencé avant l'âge de 3 ans, un contrôle régulier de la croissance doit être instauré, et la dose moyenne journalière ne doit pas dépasser 40 mg/kg.

La dose et le mode d'administration peuvent être déterminés individuellement et adaptés au cours du traitement en fonction de la gravité de la surcharge en fer du patient. Il faut utiliser la plus petite dose efficace.

- À l'instauration du traitement, l'évaluation de la réponse peut être effectuée quotidiennement par un contrôle de l'excrétion urinaire du fer sur 24 heures. Une fois la dose de Desféral ajustée, les taux d'excrétion urinaire du fer pourront être évalués à intervalles de plusieurs semaines.
- La dose moyenne journalière peut également être ajustée en fonction des valeurs de la ferritine afin de maintenir l'index thérapeutique inférieure à 0,025 (index thérapeutique : dose moyenne journalière (mg/kg)/taux de ferritine sérique (µg/l)).

D'une façon générale, les patients avec un taux de ferritine sérique inférieur à 2 000 µg/l répondent à une dose d'environ 25 mg/kg/jour. Pour les patients avec un taux compris entre 2 000 et 3 000 µg/l la dose usuelle est d'environ 35 mg/kg/jour.

Chez les patients ayant des taux de ferritine sérique supérieurs, une dose allant jusqu'à 55 mg/kg/jour peut être nécessaire. Il est peu prudent de dépasser régulièrement une dose moyenne journalière de 50 mg/kg/jour sauf lorsqu'un traitement intensif est nécessaire chez des patients ayant achevé leur croissance.

Si les valeurs de la ferritine diminuent en dessous de 1 000 µg/l, le risque de toxicité de Desféral augmente, il est important de surveiller attentivement ces patients et de considérer éventuellement une diminution de la dose totale hebdomadaire.

Les doses administrées sont les doses moyennes journalières. La plupart des patients prenant le traitement moins de 7 jours par semaine, la dose effective par prise diffère de la dose moyenne journalière (ex. : si la dose moyenne journalière est de 40 mg/kg/jour et que le patient reçoit 5 administrations par semaine, chaque perfusion devra contenir 56 mg/kg).

Il a été démontré qu'un traitement régulier par Desféral augmente l'espérance de vie des patients souffrant de thalassémie.

La voie sous-cutanée lente, au moyen d'une pompe à perfusion miniaturisée portable, pendant une période de 8 à 12 heures est recommandée et convient particulièrement aux patients ambulatoires. Il est possible également de prolonger la durée de la perfusion à 24 heures.

La pompe sera utilisée 5 à 7 fois par semaine.

La formulation de Desféral n'est pas adaptée à l'administration par bolus sous-cutané.

Perfusion intraveineuse lors d'une transfusion sanguine :

La transfusion sanguine permet d'effectuer en même temps la perfusion intraveineuse de déféroxamine sans gêne supplémentaire pour le patient dans la mesure où l'on dispose déjà d'une voie d'abord veineuse. Cette méthode est particulièrement utile lorsque l'observance du traitement sous-cutané est insuffisante.

La solution de Desféral ne doit pas être introduite dans la poche de sang, mais administrée à l'aide d'une perfusion en Y à proximité de la voie d'abord veineuse. Le Desféral sera administré en perfusion lente à l'aide de la pompe.

Patients et personnel soignant devront être alertés du risque de collapsus lié à l'administration en perfusion rapide (cf. I.4. Mises en garde).

Perfusion intraveineuse continue :

Des systèmes implantables peuvent être utilisés pour un traitement chélateur intensif.

La perfusion IV continue est indiquée chez les patients qui ne sont pas en mesure de continuer à recevoir la déféroxamine par voie SC et en présence d'une pathologie cardiaque par surcharge martiale. La dose de déféroxamine dépendra de la gravité de cette surcharge.

Un dosage de la sidérurie des 24 heures devra être effectué régulièrement lorsqu'un traitement chélateur intensif (IV) est requis et la dose ajustée en conséquence.

La prudence est recommandée lors du rinçage de la ligne de perfusion afin d'éviter l'administration brusque du Desféral résiduel pouvant être présent dans l'espace mort de la ligne de perfusion, en raison du risque de collapsus (cf. I.4 Mises en garde).

La voie d'administration intramusculaire ne sera utilisée que si les perfusions sous-cutanées (plus efficaces) s'avèrent impossibles.

Quelle que soit la voie d'administration retenue, la dose d'entretien individuelle sera établie en fonction du taux d'excrétion de fer du patient.

Administration concomitante de vitamine C :

Les patients souffrant de surcharge en fer développent généralement une carence en vitamine C, probablement par oxydation de la vitamine par le fer.

Chez les hémosidérosiques, l'administration concomitante de vitamine C (150 à 200 mg/jour per os chez l'adulte) augmente l'excrétion du complexe ferrioxamine-fer (cf. I.4. Précautions d'emploi).

Chez l'enfant de moins de 10 ans, 50 mg de vitamine C suffisent généralement, et 100 mg pour les enfants plus âgés.

Des doses plus élevées de vitamine C ne permettent pas d'accroître l'excrétion du complexe ferrique.

On n'utilisera pas la vitamine C pendant le premier mois de traitement à la déféroxamine (cf. Précautions d'emploi).

Test au Desféral

Ce test est basé sur le fait que Desféral n'augmente pas l'excrétion du fer et de l'aluminium au-dessus d'un certain seuil, chez le sujet sain.

Surcharges ferriques

Injecter 500 mg de déféroxamine par la voie intramusculaire, puis collecter les urines pendant les 6 heures suivantes et doser la quantité de fer excrétée : entre 1 et 1,5 mg (18 à 27 µmol) en l'espace de 6 heures, on peut suspecter une surcharge martiale. Au-delà de 1,5 mg (27 µmol) les valeurs peuvent être considérées comme pathologiques.

Le test ne donne des résultats fiables qu'en présence d'une fonction rénale normale.

I.3. Contre-indications

- Antécédent d'hypersensibilité à la déféroxamine, à moins qu'une désensibilisation efficace ne permette d'effectuer le traitement.
- Insuffisance rénale sévère non dialysée.
- Infection bactérienne évolutive.

- Grossesse

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et la souris. Les études effectuées chez le lapin à des doses toxiques pour la mère ont montré un possible effet tératogène.

En clinique, l'utilisation de la déféroxamine au cours d'un nombre très limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition chez la femme enceinte.

Des quelques grossesses exposées, on peut fournir les éléments suivants :

- en cas d'intoxication maternelle sévère au fer, on ne retrouve pas d'augmentation parallèle des concentrations du fer sérique chez l'enfant ;
- le traitement de la mère par la déféroxamine semble sans retentissement sur les concentrations en fer de l'enfant.

En conséquence, l'utilisation de la déféroxamine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

- Allaitement

En l'absence d'information sur le passage de la substance active dans le lait maternel, il conviendra de mettre en balance le bénéfice attendu pour la mère et les risques pour l'enfant.

I.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde

- Une perfusion IV trop rapide peut provoquer une réaction vasomotrice avec hypotension, tachycardie, érythème, voire collapsus.
- Des troubles visuels et auditifs risquent de se produire avec de fortes doses de déféroxamine (cf. Effets indésirables), surtout lorsque les taux de ferritine sont faibles.
Les insuffisants rénaux en dialyse chronique sont particulièrement exposés si leurs taux de ferritine sont bas ; des troubles visuels ont été décrits après dose unique de déféroxamine.
Les risques d'effets secondaires sont réduits lorsque de faibles doses de médicament sont employées. Interrompre immédiatement l'administration du médicament si des troubles visuels ou auditifs se produisent.
Ces effets sont généralement réversibles lorsqu'ils sont identifiés de façon précoce. Il est possible de reprendre le traitement par Desféral plus tard et à dose réduite à condition de surveiller attentivement les fonctions visuelle et auditive.
- Environ la moitié du complexe métallique est excrétée par le rein chez les patients en surcharge ferrique avec une fonction rénale normale. En conséquence, chez les patients insuffisants rénaux sévères, une surveillance est recommandée. Les complexes ferrioxamine et aluminioxamine sont dialysables. Chez les patients insuffisants rénaux leur élimination sera augmentée par la dialyse.
- Chez les patients avec de faibles taux de ferritine sérique traités par de fortes doses de Desféral ou chez les patients jeunes, ayant commencé le traitement avant l'âge de 3 ans, des retards de croissance ont été observés. (cf. I.2 Posologie).
Les retards de croissance associés à de fortes doses de Desféral doivent être différenciés de ceux liés à la surcharge en fer. Un retard de croissance dû au Desféral est rare si la dose administrée est inférieure à 40 mg/kg ; si le retard de croissance est associé à des doses supérieures à cette valeur, une réduction de la dose peut entraîner une reprise de la croissance, toutefois, la taille adulte théorique ne sera pas atteinte.
- Un syndrome de détresse respiratoire a été décrit chez l'adulte traité par des doses IV excessives de déféroxamine lors d'intoxication martiale aiguë et aussi lors d'hémochromatose. C'est pourquoi la posologie quotidienne recommandée ne devrait pas être dépassée.
- Lors de surcharges en fer, des infections peuvent être favorisées par la déféroxamine, notamment celles à *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis*.
Lors de fièvre s'accompagnant d'entérite/entérocolite aiguë, de douleurs abdominales diffuses ou de pharyngite, il conviendra d'interrompre temporairement le traitement, de demander des tests bactériologiques et d'instaurer immédiatement une antibiothérapie. Après la disparition de l'infection, on pourra reprendre le traitement à la déféroxamine.
- De très rares cas de mucormycose ont été signalés chez des patients sous déféroxamine pour une surcharge aluminique et/ou martiale.

L'administration de déféroxamine sera interrompue aux premiers signes évocateurs de cette maladie ; on demandera les tests appropriés et on instituera immédiatement l'antibiothérapie correspondante.

Une mucormycose peut également se produire chez les patients ne recevant pas de déféroxamine, ce qui indique que d'autres facteurs peuvent être déterminants dans le développement de cette infection, notamment, une dialyse, un diabète sucré, un déséquilibre acido-basique, une hémopathie maligne, l'administration d'immunosuppresseurs, ou une défaillance du système immunitaire.

- À dose thérapeutique usuelle la déféroxamine entraîne une coloration rouille des urines et parfois noire des selles.

Précautions d'emploi

- Desféral ne doit pas être administré à des doses supérieures aux doses recommandées. A des concentrations supérieures à 10 % le risque de réactions locales augmente lors de l'administration par voie sous-cutanée. Lorsque la voie intramusculaire est la seule voie d'abord possible, il peut être nécessaire d'utiliser une solution plus concentrée pour faciliter l'injection.
- En cas de traitement prolongé, des examens ophtalmologiques et audiométriques seront effectués avant le début du traitement avec la déféroxamine, ainsi qu'à intervalles de 3 mois environ par la suite, en particulier si les taux de ferritine sont faibles. En maintenant le rapport dose moyenne journalière (mg/kg) de Desféral divisée par le taux de ferritine ($\mu\text{g/l}$) inférieur à 0,025, le risque d'anomalies audiométriques peut être réduit chez les patients souffrant de thalassémie.
- L'administration de déféroxamine chez l'enfant s'accompagnera d'une surveillance des courbes de croissance staturo-pondérales tous les 3 mois.
- Lors d'une surcharge martiale chronique grave, traitée par l'association de déféroxamine et de fortes doses de vitamine C (> 500 mg/jour), des anomalies de la fonction cardiaque (insuffisance cardiaque), réversibles à l'arrêt de la vitamine C, ont été rapportées.
- Les précautions suivantes doivent être prises lorsque l'on prescrit un traitement concomitant de ce type :
 - pas de supplémentation en vitamine C en présence d'une insuffisance cardiaque ;
 - ne donner la vitamine C qu'après 1 mois de traitement régulier à la déféroxamine ;
 - seuls les patients régulièrement traités avec la déféroxamine pourront recevoir la vitamine C, de préférence peu après la pose de la pompe ;
 - ne pas dépasser 200 mg/jour de vitamine C, en plusieurs prises ;
 - il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque pendant le traitement associé.
- La déféroxamine peut précipiter ou majorer une encéphalopathie des dialysés. Dans l'encéphalopathie aluminique, de fortes doses peuvent entraîner des manifestations neurologiques (convulsions) probablement liées à une augmentation aiguë de l'aluminium circulant. Desféral peut précipiter l'apparition de la démence chez le dialysé. Un traitement préalable avec du clonazepam pourrait prévenir la détérioration neurologique. De plus, le traitement de la surcharge aluminique peut entraîner une diminution des taux sériques du calcium et une aggravation d'un hyperparathyroïdisme.

Administrer avec prudence chez l'insuffisant rénal en raison de l'excrétion principalement urinaire du complexe déféroxamine-fer.

I.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- + **Vitamine C** (à fortes doses) (IV)
Anomalies de la fonction cardiaque voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversibles à l'arrêt de la vitamine C).
En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.
- + **Gallium 67**
L'excrétion urinaire rapide du gallium 67, lié par la déféroxamine, risque de fausser les résultats lorsque les techniques d'imagerie ont recours à ce procédé.

Il est recommandé de cesser l'administration de déféroxamine 48 heures avant une scintigraphie.

I.6. Effets indésirables

Fréquence estimée :

Très fréquent $\geq 10\%$, fréquent $\geq 1\%$ et $< 10\%$, peu fréquent $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$, rare $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$, très rare $< 0,01\%$.

Il faut garder à l'esprit qu'une partie de la symptomatologie attribuée à des effets indésirables peut en fait être due à l'atteinte sous-jacente (surcharge martiale et/ou aluminique).

Réactions locales :

- ont été très fréquemment observés au site d'injection : douleur, tuméfaction, infiltration, érythème, prurit, ulcérations/croûtes ;
- ont été observés peu fréquemment : vésicules, œdème localisé, sensation de brûlure.

Les manifestations locales peuvent être accompagnées de réactions systémiques :

- très fréquemment : arthralgie/myalgie ;
- fréquemment : maux de tête, urticaire, nausées, fièvre ;
- peu fréquemment : vomissements, douleurs abdominales ou asthme.

Anaphylaxie :

Très rarement : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec ou sans état de choc, œdème de Quincke.

Organes des sens :

- vision floue, diminution de l'acuité visuelle, perte de la vue, troubles de la perception des couleurs (dyschromatopsie), diminution de la vision nocturne (nyctalopie), altérations du champ visuel, scotome, rétinopathies (dégénérescence pigmentaire de la rétine), névrite optique, cataracte, opacités cornéennes ; ces effets sont rares, sauf lorsque de fortes doses sont administrées ;
- surdité neurosensorielle sur les hautes fréquences et acouphènes peu fréquents si les doses sont conformes aux recommandations et si elles sont diminuées lorsque les taux de ferritine chutent (rapport de la dose moyenne journalière divisée par le taux de ferritine inférieur à 0,025).

Peau :

Très rarement : éruptions cutanées généralisées.

Système musculo-squelettique :

Des retards de croissance et des modifications osseuses (ex. : dysplasie métaphysaire) sont fréquents chez des patients recevant des doses supérieures à 60 mg/kg, en particulier, lorsque le traitement a commencé avant l'âge de 3 ans. Lorsque les doses sont maintenues à 40 mg/kg ou en deçà, le risque est considérablement réduit (cf. Précautions d'emploi).

Appareil respiratoire :

Très rarement : syndrome de détresse respiratoire aigu (cf. Mises en garde) ;

Système nerveux central :

Très rarement : troubles neurologiques, vertiges, apparition brutale ou aggravation de l'encéphalopathie aluminique des dialysés, neuropathie sensitive, motrice ou mixte, paresthésies (cf. Précautions d'emploi).

Tractus gastro-intestinal :

Très rarement : diarrhée.

Fonction rénale :

Très rarement : trouble de la fonction rénale (cf. Précautions d'emploi).

Système cardio-vasculaire :

Une hypotension peut survenir si les précautions recommandées lors de l'administration du Desféral ne sont pas suivies (cf. Mises en garde).

Sang :

Très rarement : anomalies hématologiques.

Risque d'infections :

Dans de très rares cas, des infections à *Yersinia* et des mucormycoses ont été rapportées en association avec un traitement par Desféral.

I.7. Propriétés pharmacodynamiques

La déféroxamine est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalent ; les constantes de formation des complexes sont très élevées.

L'affinité de la déféroxamine pour les ions divalents tels que Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} est nettement inférieure.

La chélation s'effectue sur une base molaire : 1 g de déféroxamine peut théoriquement complexer 85 mg de fer ferrique (ou 41 mg d' Al^{3+}).

Grâce à ses propriétés la déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine.

L'excrétion urinaire de la ferrioxamine est pour l'essentiel le reflet de la chélation du fer plasmatique, alors que l'élimination fécale reflète principalement la chélation du fer intrahépatique.

La chélation peut se produire à partir du fer lié à la ferritine ou à l'hémosidérine, mais cela est relativement peu important aux concentrations thérapeutiques de déféroxamine.

En revanche, le fer de l'hémoglobine et des cytochromes est inaccessible à la déféroxamine.

La déféroxamine peut aussi mobiliser et chélater l'aluminium et former ainsi l'aluminoxamine.

L'excrétion des deux complexes ferrioxamine et aluminoxamine est complète.

De ce fait, la déféroxamine favorise l'excrétion de fer et d'aluminium dans les urines et les fèces, réduisant ainsi les dépôts pathologiques de fer ou d'aluminium dans les organes.

I.8. Propriétés pharmacocinétiques

En situations pathologiques, notamment au cours de l'hémochromatose :

Une heure après l'injection intramusculaire de 10 mg/kg de déféroxamine, on a mesuré des pics plasmatiques de 7 $\mu\text{mol/l}$ (3,9 $\mu\text{g/ml}$) pour la déféroxamine, et de 15,7 $\mu\text{mol/l}$ (9,6 $\mu\text{g/ml}$) pour la ferrioxamine.

Ces patients éliminent la déféroxamine et la ferrioxamine avec des demi-vies de 5,6 et 4,6 heures respectivement.

Six heures après l'injection, 17 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de déféroxamine et 12 % sous forme de ferrioxamine.

I.9. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Administration par voie parentérale

Utiliser de préférence le médicament sous forme de solution à 10 % dans de l'eau pour préparations injectables. Injecter l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de déféroxamine et bien agiter.

N'employer que des solutions limpides et incolores à très légèrement jaunâtres.

La solution à 10 % de déféroxamine peut être diluée dans les liquides à perfusion usuels (solutions de chlorure de sodium isotonique, de glucose, Ringer-lactate).

Perfusion-test au Desféral et traitement d'une surcharge chronique en aluminium

Les 5 ml de solution obtenue dans le flacon constituent une dose adéquate (5 mg/kg) pour un patient ayant un poids corporel de 100 kg.

Prélever du flacon la quantité de solution correspondant au poids du patient, et l'ajouter à 150 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (NaCl à 0,9 %).

Traitement d'une surcharge martiale chronique : mode d'emploi de la pompe portable

Après reconstitution extemporanée avec de l'eau pour préparations injectables, bien agiter le flacon pour dissoudre, aspirer le mélange qui doit être limpide.

Après fixation de la canule sur la seringue qui sera ensuite placée dans la pompe à perfuser, la canule sera reliée soit à une aiguille de type butterfly (papillon) pour administration SC soit à une chambre implantable pour la perfusion IV.

Pour la perfusion SC, insérer l'aiguille butterfly sous la peau de l'abdomen, du bras, du haut de la jambe ou de la cuisse.

Il est important de nettoyer très soigneusement la peau à l'alcool avant d'insérer fermement l'aiguille jusqu'aux ailettes dans un pli de peau que l'on forme avec l'autre main.

La pointe de l'aiguille doit pouvoir bouger librement. Si ce n'est pas le cas, il se peut que l'aiguille soit insérée de façon trop superficielle et n'atteigne pas le tissu sous-cutané. Essayer de l'insérer à un autre endroit préalablement désinfecté à l'alcool.

Fixer ensuite l'aiguille et la maintenir par un sparadrap.

La pompe se porte habituellement le long du corps à l'aide d'une ceinture ou d'un holster.

L'utilisation nocturne a la préférence de nombreux patients.

Toutes ces différentes opérations doivent être effectuées dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

II. PRINCIPALES INFORMATIONS ISSUES DU RCP DE FERRIPROX (DÉFÉRIPRONE)

II.1. Dénomination du médicament

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés.

II.2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé contient 500 mg de la substance active déféripone.
Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

II.3. Forme pharmaceutique

Comprimés pelliculés.

Les comprimés sont blancs à blanc cassé, en forme de gélules, pelliculés, et ils portent sur une face divisée en deux les inscriptions « APO » et « 500 » et rien sur l'autre face. Les comprimés sont sécables et peuvent être coupés en deux.

II.4. Données cliniques

II.4.1. Indications thérapeutiques

Ferriprox est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

II.4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par déféripone doit être initié et conduit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients souffrant de thalassémie.

La déféripone est généralement administrée par voie orale à raison de 25 mg/kg de poids corporel trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg de poids corporel. La posologie par kilogramme de poids corporel doit être calculée au demi-comprimé le plus proche. Se reporter au tableau des posologies ci-dessous.

Les doses supérieures à 100 mg/kg/jour ne sont pas recommandées en raison du risque potentiellement accru de survenue d'effets indésirables.

Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la déféripone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et aucune donnée ne se rapporte à l'administration de la déféripone chez les enfants âgés de moins de 6 ans. En raison de la nature grave de l'agranulocytose susceptible de survenir avec l'utilisation de la déféripone, tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Une certaine prudence doit être exercée lorsque le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (ANC) du patient est faible, ainsi qu'en cas de traitement de patients présentant une insuffisance rénale ou des altérations fonctionnelles hépatiques (se référer à la section II.4).

Tableau de dosage

Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le nombre de comprimés suggéré dans le tableau suivant en fonction du poids corporel du patient.

Poids corporel (kg)	Dosage (mg, trois fois/jour)	Nombre de comprimés (trois fois/jour)	Dose quotidienne totale (mg)
20	500	1,0	1 500
30	750	1,5	2 250
40	1 000	2,0	3 000
50	1 250	2,5	3 750
60	1 500	3,0	4 500
70	1 750	5,5	5 250
80	2 000	4,0	6 000
90	2 250	4,5	6 750

II.4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Antécédents d'épisodes récurrents de neutropénie.

Antécédents d'agranulocytose.

Grossesse ou allaitement (voir la section II.4.6).

En raison du mécanisme méconnu de la neutropénie induite par la déféripone, les patients ne doivent pas prendre de médicaments connus pour leur lien avec la neutropénie ou qui peuvent provoquer une agranulocytose (se reporter à la section II.4.4).

II.4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**Neutropénie/agranulocytose**

La déféripone a démontré qu'elle peut entraîner une neutropénie, voire une agranulocytose. Il est recommandé de surveiller le taux de polynucléaires neutrophiles du patient toutes les semaines.

Au cours des essais cliniques, la surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles s'est révélée efficace dans l'identification des cas de neutropénie et d'agranulocytose. La neutropénie et l'agranulocytose se corrigent une fois le traitement suspendu. Si le patient développe une infection, le traitement par la déféripone doit être interrompu et le taux de polynucléaires neutrophiles surveillé plus fréquemment. Il convient de recommander aux patients de prévenir immédiatement leur médecin devant tout symptôme indicateur d'une infection, par exemple une fièvre, une angine et des manifestations semblables aux symptômes de la grippe.

Les modalités suggérées pour la prise en charge des cas de neutropénie sont présentées ci-dessous. Il est recommandé de mettre en place ce protocole de prise en charge avant d'instaurer un traitement par la déféripone chez un patient.

Le traitement par la déféripone ne doit pas être débuté si le patient présente une neutropénie. Le risque d'agranulocytose et de neutropénie est accru, si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à $1,5 \times 10^9/l$.

En cas de survenue d'une neutropénie :

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par la déféripone et tous les autres médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie. Il convient de conseiller au patient de limiter ses contacts avec les personnes de son entourage afin de réduire le risque d'infection éventuelle. Dès que le diagnostic est posé, pratiquer une numération formule sanguine (NFS), avec nombre de globules blancs, corrigé de façon à tenir compte de la présence de globules rouges nucléés, nombre de polynucléaires neutrophiles, et numération plaquettaire et répéter ces examens tous les jours par la suite. Une fois que le taux de polynucléaires neutrophiles est retourné à des valeurs normales, il est recommandé de continuer à surveiller la NFS, le nombre de globules blancs, le nombre de polynucléaires neutrophiles, et la numération plaquettaire toutes les semaines pendant trois semaines consécutives, afin de s'assurer de la récupération complète du patient. En cas de signes révélateurs d'une infection simultanément à la neutropénie, les cultures appropriées et les procédures de diagnostic nécessaires doivent être réalisées et le schéma thérapeutique adéquat mis en œuvre.

En cas de survenue de neutropénie grave ou d'agranulocytose :

Suivre les modalités et procédures décrites ci-dessus et administrer le traitement adéquat, par exemple des facteurs de croissance granulocytaires, en commençant le jour même où l'événement est identifié et en poursuivant les administrations quotidiennement jusqu'à la résolution de la maladie. Fournir un isolement protecteur au malade et l'admettre à l'hôpital si la situation clinique l'indique.

Les données disponibles relatives à la réintroduction du médicament sont limitées. De ce fait, en cas de survenue de neutropénie, une réadministration du traitement n'est pas recommandée. En cas de survenue d'agranulocytose, une réadministration du médicament est contre-indiquée.

Pouvoir cancérigène/mutagène/effets sur la fertilité

Cependant, en raison des résultats de la génotoxicité obtenus, un pouvoir cancérigène de la déféripone ne peut être exclu (voir la section II.5.3). Aucune étude sur l'animal visant à évaluer les possibles effets de la déféripone sur la fertilité n'a été signalée.

Concentrations de ferritine sérique/d'ions Zn²⁺ dans le plasma

Il est recommandé de surveiller les concentrations de ferritine sérique, ou de tout autre indicateur de la charge corporelle en fer, tous les deux ou trois mois afin d'évaluer l'efficacité à long terme du traitement chélateur sur la balance ferrique de l'organisme. Une interruption du traitement par la déféripone doit être envisagée si la ferritinémie descend au-dessous de 500 µg/l.

Il est également recommandé de surveiller la concentration plasmatique du Zn²⁺, et de fournir un apport complémentaire au patient en cas de déficit.

Séropositifs pour le VIH ou autres patients immunodéprimés

Aucune donnée n'est disponible quant à l'emploi de la déféripone chez les séropositifs pour le VIH ou les autres patients immunodéprimés. Dans la mesure où la déféripone peut être associée à une neutropénie et une agranulocytose, la mise en œuvre d'un traitement chez les patients immunodéprimés ne devrait donc être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques encourus.

Insuffisance rénale ou hépatique et fibrose hépatique

Il n'existe aucune donnée relative à une utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Dans la mesure où la déféripone est principalement éliminée par les reins, un risque accru de complications peut exister chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La prudence doit être exercée chez les patients présentant une dysfonction hépatique, dans la mesure où la déféripone est métabolisée par le foie. Les fonctions rénale et hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance dans cette population de patients pendant un traitement par la déféripone. En cas d'augmentation persistante de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique, une interruption du traitement par la déféripone doit être envisagée.

Chez les patients atteints de thalassémie, il existe une association entre fibrose hépatique et surcharge en fer et/ou hépatite C. Des mesures particulières doivent être prises afin de s'assurer que la chélation du fer est optimale chez les patients atteints d'hépatite C. Chez de tels patients, une surveillance étroite de l'histologie du foie est recommandée.

Décoloration des urines

Il est conseillé de prévenir les patients de la possibilité de coloration rougeâtre/marron de leurs urines due à l'excrétion du complexe fer-défériprone.

II.4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre la défériprone et d'autres médicaments n'a été signalée. Cependant, dans la mesure où la défériprone se lie aux cations métalliques, il existe une possibilité d'interactions entre la défériprone et les médicaments dépendant de cations trivalents tels que les antiacides à base d'aluminium. Par conséquent, l'ingestion concomitante d'antiacides à base d'aluminium et de la défériprone n'est pas recommandée.

L'innocuité d'une utilisation concomitante de la défériprone et de la vitamine C n'a pas fait l'objet d'études formelles. En se fondant sur les interactions indésirables susceptibles de survenir entre la déféroxamine et la vitamine C, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de la défériprone et de la vitamine C.

II.4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse : Les informations relatives à l'utilisation de la défériprone chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir la section II.5.3). Les risques possibles pour l'homme ne sont pas connus.

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse en raison des propriétés clastogènes et tératogènes de ce médicament. Il sera conseillé à ces femmes de prendre des mesures contraceptives appropriées et d'arrêter immédiatement la défériprone si elles se rendent compte qu'elles sont enceintes ou si elles souhaitent le devenir.

Allaitement : On ne sait pas si la défériprone est excrétée dans le lait maternel humain. Aucune étude de la reproduction prénatale ou postnatale n'a été conduite chez l'animal. La défériprone ne doit pas être utilisée par les femmes qui allaitent. Si le traitement est inévitable, l'allaitement doit être arrêté.

II.4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

II.4.8. Effets indésirables

La réaction indésirable la plus grave rapportée au cours des essais cliniques portant sur la défériprone a été l'agranulocytose (taux de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$), avec une incidence de 0,8 % (0,5 cas pour 100 années-patients de traitement) (se reporter à la section II.4.4). L'incidence observée de la forme moins sévère de neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$) a été de 5,9 % (2,5 cas pour 100 années-patients). Ce taux doit être considéré dans le contexte de l'incidence sous-jacente élevée de neutropénie chez les patients atteints de thalassémie, en particulier chez ceux présentant une hypersplénie.

Des épisodes de diarrhée, généralement modérés et transitoires, ont été signalés chez des patients traités par la défériprone. Les effets gastro-intestinaux sont plus fréquents en début de traitement et, chez la plupart des patients, se dissipent en quelques semaines sans qu'une suspension du traitement ne soit nécessaire. Chez certains patients, il pourrait se révéler bénéfique de réduire la dose de défériprone, puis de l'augmenter à nouveau pour retrouver la dose précédente. Des événements d'arthropathie, qui vont d'une légère douleur au niveau d'une ou de plusieurs articulations à une arthrite sévère avec épanchement et

invalidité significative, ont également été rapportés chez des patients traités par la déféripone. Les arthropathies légères sont généralement transitoires.

Des augmentations du taux des enzymes hépatiques sériques ont été signalées chez des patients sous déféripone. Chez la majorité de ces patients, l'augmentation a été asymptomatique et transitoire, et les valeurs initiales ont été retrouvées sans que le traitement par la déféripone ait été suspendu ou la dose abaissée (voir la section II.4.4).

Chez certains patients, on a constaté une progression de la fibrose associée à une augmentation de la surcharge martiale ou d'une hépatite C.

Chez une minorité de patients, des taux en zinc plasmatique bas ont été associés à la déféripone. Ces taux se sont normalisés au moyen d'un apport complémentaire en zinc par voie orale.

Effet indésirable	Incidence (par 100 années-patients)	Pourcentage de patients affectés
Urines rougeâtres/marron	29,2	53,8
Nausées	8,6	15,9
Douleurs abdominales	7,6	14,1
Vomissements	7,2	13,3
Arthralgie	5,1	9,4
Augmentation des enzymes hépatiques	3,7	6,8
Neutropénie	3,5	6,5
Appétit accru	2,9	5,4
Diarrhée	1,4	2,0
Agranulocytose	0,6	1,2

II.4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, une étroite surveillance clinique du patient est requise

II.5. Propriétés pharmacologiques

II.5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : chélateur du fer, code ATC : V03AC02

Le principe actif est la déféripone (3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one), ligand bidenté qui se lie au fer selon un rapport molaire de 3:1.

Les études cliniques ont démontré que la déféripone favorise l'excrétion de fer, une dose de 25 mg/kg trois fois par jour étant capable d'empêcher la progression de l'accumulation de fer, telle qu'évaluée par le taux de ferritine sérique, chez les patients atteints de thalassémie dépendants des transfusions sanguines. Cependant, le traitement chélateur est susceptible de ne pas protéger contre des lésions organiques induites par le fer.

La déféripone a été étudiée chez 247 patients dans le cadre d'essais de phase III et d'un programme d'octroi humanitaire. La ferritine sérique a été choisie en tant que critère d'efficacité primaire dans les études. Dans une étude d'une durée de deux ans, la déféripone a été comparée à la déféroxamine. Le taux moyen de ferritinémie ne différait pas significativement entre les deux groupes traités, mais la teneur en fer hépatique moyenne chez les patients traités par la déféripone a semblé augmenter plus que chez ceux recevant de la déféroxamine. De ce fait, la déféripone administrée à la dose recommandée pourrait être moins efficace que la déféroxamine.

L'autre étude était une étude ouverte supportive, non comparative. Dans cette dernière étude, la ferritinémie a été maintenue au niveau initial. Le paramètre primaire était l'incidence de l'agranulocytose, qui s'est produite à une fréquence de 1,2 %.

II.5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La déféripone est rapidement absorbée au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. La concentration sérique maximale est mesurée entre 45 et 60 minutes après la prise d'une dose unique chez les patients à jeun. Ce pic de concentration peut être étendu à 2 heures chez les patients qui ne sont pas à jeun.

Après une dose de 25 mg/kg, les concentrations sériques maximales ont été plus basses chez les patients qui avaient pris un repas (85 mol/l) que chez les patients à jeun (126 mol/l), bien qu'il n'y ait pas eu de diminution de la quantité de déféripone absorbée lorsque celle-ci avait été donnée en même temps qu'un repas.

Biotransformation

La déféripone est principalement métabolisée en un dérivé glycoconjugué. Ce métabolite n'est pas capable de fixer le fer car sa formation passe par une inactivation du groupe 3-hydroxy de la déféripone. Les concentrations sériques maximales du glycoconjugué sont mesurées entre 2 et 3 heures après une administration de la déféripone.

Élimination

Chez l'être humain, la déféripone est principalement éliminée par les reins ; les comptes rendus font état d'une récupération de 75 % à 90 % de la dose ingérée dans les urines au cours des premières 24 heures, sous la forme de déféripone libre, du métabolite glycoconjugué ou du complexe fer-déféripone.

Une quantité variable d'élimination *via* les selles a été signalée. La demi-vie d'élimination chez la plupart des patients est de 2 à 3 heures.

II.5.3. Données de sécurité précliniques

Des études précliniques ont été conduites sur plusieurs espèces animales, notamment la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe.

Les observations les plus courantes chez les animaux ne présentant pas de surcharge en fer à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour ont été des effets hématologiques tels qu'une hypocellularité de la moelle osseuse, ainsi que des diminutions du nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes dans le sang périphérique.

Une atrophie du thymus, des tissus lymphoïdes et des testicules, ainsi qu'une hypertrophie des glandes surrénales, ont été rapportées à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour chez les animaux ne présentant pas de surcharge en fer.

Aucune étude portant sur le pouvoir cancérigène n'a été réalisée chez l'animal avec la déféripone. Le pouvoir génotoxique éventuel de la déféripone a été évalué au cours d'une batterie complète de tests *in vitro* et *in vivo*. La déféripone n'a pas révélé de propriétés mutagènes directes ; cependant, elle a fait preuve de caractéristiques clastogènes au cours des analyses *in vitro* et *in vivo* chez les animaux.

La déféripone s'est révélée tératogène et embryotoxique au cours des études de reproduction chez les rats et les lapins ne présentant pas de surcharge en fer à des doses au moins aussi basses que 25 mg/kg/jour. Aucune étude de reproduction prénatale et postnatale n'a été conduite chez l'animal.

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2003.
2. 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.
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Paris: Anaes; 1999.
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Actualisation du rapport 1999 sur l'évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose héréditaire en France. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
5. Power TE, Adams PC. Hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 2004;18(6):393-6.
6. Adams PC, Acton R, Barton J, Dawkins F, Eckfeldt J, Gordeuk V. Hemochromatosis and iron overload screening study (HEIRS): an interim analysis of 20,130 primary care persons [abstract]. *Gastroenterology* 2002;122(4 Suppl):A-634.
7. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G →A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359(9302):211-8.
8. Aguilar-Martinez P, Biron C, Blanc F, Masméjean C, Jeanjean P, Michel H, *et al.* Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(2):269-76.
9. Moirand R, Guyader D, Mendler MH, Jouanolle AM, Le Gall JY, David V, *et al.* HFE based re-evaluation of heterozygous hemochromatosis. *Am J Med Genet* 2002;111(4):356-61.
10. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Picot MC, Thelcide C, Pageaux GP, Blanc F, *et al.* Variable phenotypic presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut* 2001;48(6):836-42.
11. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002;122(3):646-51.
12. Beutler E, Waalen J. Response to Moirand *et al.* "HFE based re-evaluation of heterozygous hemochromatosis" [letter]. *Am J Med Genet* 2004;124A(2):218-9.
13. Burt MJ, George PM, Upton JD, Collett JA, Frampton CMA, Chapman TM, *et al.* The significance of haemochromatosis gene mutations in the general populations: implications for screening. *Gut* 1998;43(6):830-6.
14. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, *et al.* HFE mutations, iron deficiency and overload in 10 500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114(2):474-84.
15. Brissot P, Troadec MB, Loréal O. The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr Hematol Rep* 2004;3(2):107-15.
16. Papanikolaou G, Politou M, Roetto A, Bosio S, Sakelaropoulos N, Camaschella C, *et al.* Linkage to chromosome 1q in Greek families with juvenile hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(4):744-9.
17. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, *et al.* Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33(1):21-2.
18. Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G, *et al.* New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 2001;97(9):2555-60.
19. Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, *et al.* Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a

- mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001;108(4):619-23.
20. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JWF, Breuning MH, *et al.* A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001;28(3):213-4.
21. Miyajima H. Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder. *Neuropathology* 2003;23(4):345-50.
22. Barton JC, Edwards CQ. Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
23. European Association for the Study of the Liver, Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL international consensus conference on haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33(3):485-504.
24. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, *et al.* Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352(17):1769-78.
25. McCune CA, Al-Jader LN, May A, Hayes SL, Jackson HA, Worwood M. Hereditary haemochromatosis: only 1% of adult HFEC282Y homozygotes in South Wales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet* 2002;111(6):538-43.
26. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, Harris EL, Acton RT, Press N, *et al.* Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. *Am J Med Sci* 2003;325(2):53-62.
27. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341(10):718-24.
28. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, *et al.* Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000;343(21):1529-35.
29. Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF, *et al.* Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 french people. *Br J Haematol* 2002;118(4):1170-8.
30. McCune A, Worwood M. Penetrance in hereditary hemochromatosis. *Blood* 2003;102(7):2696-7.
31. 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(1):162-6.
32. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 1999;32(suppl 1):48-62.
33. Willis G, Wimperis JZ, Lonsdale R, Fellows IW, Watson MA, Skipper LM, *et al.* Incidence of liver disease in people with HFE mutations. *Gut* 2000;46(3):401-4.
34. Courtois F, Danic B. Hémochromatose génétique et don du sang. Synthèse d'un groupe de travail multidisciplinaire (janvier 2001). *Rev Méd Interne* 2001 ; 22(12):1165-7.
35. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc* 2002;77(6):522-30.
36. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, *et al.* A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106(6):619-24.
37. Olynyk JK, Hagan SE, Cullen DJ, Beilby J, Whittall DE. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. *Mayo Clin Proc* 2004;79(3):309-13.
38. Vaern Andersen R, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood* 2004;103(8):2914-9.
39. Bomford A, Williams R. Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1976;45(180):611-23.
40. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256-62.

41. Fargion S, Mandelli C, Piperno A, Cesana B, Fracanzani AL, Fraquelli M, *et al.* Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992;15(4):655-9.
42. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, Braga M, D'Alba R, Ronchi G, *et al.* Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994;20(6):1426-31.
43. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991;101(2):368-72.
44. Wojcik JP, Speechley MR, Kertesz AE, Chakrabarti S, Adams PC. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2002;16(5):297-302.
45. Milman N, Pedersen P, á Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80(12):737-44.
46. Mainous AG, Gill JM, Carek PJ. Elevated serum transferrin saturation and mortality. *Ann Fam Med* 2004;2(2):133-8.
47. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004;291(6):711-7.
48. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, *et al.* Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115(4):929-36.
49. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36(3):673-8.
50. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, *et al.* Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138(8):627-33.
51. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122(2):281-9.
52. 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(2):105-10.
53. Brissot P. Présentation de la maladie. Aspects cliniques. In: L'hémochromatose : un enjeu de santé publique. Colloque au Palais du Luxembourg, Paris, lundi 28 octobre 2002. Nîmes: association Hémochromatose France ; 2003. p. 3-4.
54. American Association for the Study of Liver Diseases, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33(5):1321-8.
55. British Society for Haematology, Dooley J, Worwood M. Guidelines on diagnosis and therapy. Genetic haemochromatosis. Abingdon: Darwin Medical Communications LTD; 2000.
56. Guide des analyses spécialisées. Cergy-Pontoise: Laboratoire PASTEUR CERBA; 2003.
57. Société française de biologie clinique, Société française d'hématologie, Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, *et al.* Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59(2):149-55.
58. Adams PC. Factors affecting the rate of iron mobilization during venesection therapy for genetic hemochromatosis. *Am J Hematol* 1998;58(1):16-9.
59. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1616-34.
60. World Health Organization, United Nations Children's fund, United Nations University. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
61. Hicken BL, Tucker DC, Barton JC. Patient compliance with phlebotomy therapy for iron overload associated with hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(9):2072-7.
62. Olynyk JK, Luxon BA, Britton RS, Bacon BR. Hepatic iron concentration in hereditary

hemochromatosis does not saturate or accurately predict phlebotomy requirements. *Am J Gastroenterol* 1998;93(3):346-50.

63. Barton JC, Bottomley SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000;65(3):223-6.

64. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol* 1993;16(3):207-10.

65. Muncunill J, Vaquer P, Galmés A, Obrador A, Parera M, Bargay J, *et al.* In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apheresis* 2002;17(2):88-92.

66. Barbare JC, Nouel O. Enquête de l'Association nationale des gastro-entérologues des hôpitaux généraux sur la prise en charge de l'hémochromatose génétique par les hépato-gastro-entérologues des hôpitaux généraux. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26(6-7):636-7.

67. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, *et al.* Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22(4 Pt 1):1127-31.

68. Martini F. L'hépatome au cours de l'hémochromatose : dépiéstage et surveillance des patients traités [thèse]. Marseille: université d'Aix-Marseille II; 1990.

69. Braun C. Traitement par saignées de l'hémochromatose idiopathique : à propos d'un cas avec disparition totale des lésions cirrhotiques [thèse]. Strasbourg: université Louis-Pasteur; 1991.

70. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, *et al.* Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104(1):228-34.

71. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, *et al.* Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33(3):647-51.

72. Britto MRC, Thomas LA, Balaratnam N, Griffiths AP, Duane PD. Hepatocellular carcinoma arising in non-cirrhotic liver in genetic haemochromatosis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(8):889-93.

73. Goh J, Callagy G, McEntee G, O'Keane JC, Bomford A, Crowe J. Hepatocellular carcinoma arising in the absence of cirrhosis in genetic haemochromatosis: three case reports and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(8):915-9.

74. Köhler HH, Höhler T, Küsel U, Kirkpatrick CJ, Schirmacher P. Hepatocellular carcinoma in a patient with hereditary hemochromatosis and noncirrhotic liver. A case report. *Pathol Res Pract* 1999;195 (7):509-13.

75. Falize L. Réversibilité de la fibrose hépatique après traitement déplétif au cours de l'hémochromatose génétique. Étude de 28 patients [abstract]. In: Les Journées francophones de pathologie digestive. Palais des Congrès Paris, 3-7 avril 2004. Paris: SNFGE; 2004.

76. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Pratiques de la ponction biopsie hépatique transpariétale en France. Résultats d'une étude nationale rétrospective. *Gastroentérol Clin Biol* 2001;25(1):77-80.

77. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999;130(12):953-62.

78. Van Aken MO, de Craen AJM, Gussekloo J, Moghaddam PH, Vandenbroucke JP, Heijmans BT, *et al.* No increase in mortality and morbidity among carriers of the C282Y mutation of the hereditary haemochromatosis gene in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *Eur J Clin Invest* 2002;32(10):750-4.

79. Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: prevalence and clinical consequences among homozygous sibs. *Hepatology* 1996;23(4):724-7.

80. Scotet V, Mérour MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Raguènes O, *et al.* Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol* 2003;158(2):129-34.

81. Pietrangelo A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2003;124(5):1509-23.
82. Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;36(5):687-91.
83. Russo M, Grimm IS. HCV and C282Y. A sinister synergism? *Gastroenterology* 1999;116(2):494-5.
84. Smith BC, Grove J, Guzail MA, Day CP, Daly AK, Burt AD, *et al.* Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27(6):1695-9.
85. Geier A, Reugels M, Weiskirchen R, Wasmuth HE, Dietrich CG, Siewert E, *et al.* Common heterozygous hemochromatosis gene mutations are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2004;24(4):285-94.
86. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 2005;25(1):52-64.
87. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Liddle C, Samarasinghe D, *et al.* HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36(1):142-9.
88. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31(3):421-9.
89. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, *et al.* Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114(2):311-8.
90. Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK, Cullen DJ, Summerville L, Powell LW. Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem* 2001;47(2):202-8.
91. Mainous AG, Wells B, Carek PJ, Gill JM, Geesey ME. The mortality risk of elevated serum transferrin saturation and consumption of dietary iron. *Ann Fam Med* 2004;2(2):139-44.
92. Nelson M, Poulter J. Impact of tea drinking on iron status in the UK: a review. *J Hum Nutr Diet* 2004;17(1): 43-54.
93. Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut* 1998;43(5):699-704.
94. Buffet C. Chez les malades ayant une hémochromatose, prévoir la cirrhose sans biopsie hépatique. *Presse Méd* 2003 ; 32(24) : 1109-10.
95. National Horizon Scanning Centre. FibroTest-ActiTest, a diagnostic test for liver fibrosis in patients with hepatitis C. Birmingham: NHSC; 2004.
96. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, *et al.* Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol [revue en ligne]* 2004;3(1):8-20.
97. FI-BROCHURE: the FibroTest-ActiTest-FibroSure investigator's brochure. Paris: BioPredictive; 2004.
98. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Pentel J, Rolland-Burger L, Perrin JP, Baffert S, Charpentier E, *et al.* Quantification de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore. Rapport préliminaire. Paris: CEDIT; 2004.
99. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Rolland-Burger L, Perrin JP, Vongmany N, Charpentier E, Lalardrie F, *et al.* Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique dans l'hépatite C. Mise à jour juin 2004. Paris: CEDIT; 2004.
100. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, *et al.* Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363(9406):357-62.
101. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, *et al.* MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004;230(2):479-84.

102. Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le Code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'État). Journal Officiel ; 27 juin 2000:9652-4.

103. Comité consultatif national d'éthique, Kahn A, Caverni JP, Le Coz P, Delmas-Marty M, Stasi M. Avis n° 76 du 24 avril 2003 à propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité médicale. Paris: CCNE ; 2003.

104. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Deugnier Y. Le dépistage de l'hémochromatose génétique. Hépatogastro 1999 ; 6(5) : 351-6.

105. Brissot P, Guyader D, Lainé F, Loréal O, Deugnier Y, Moirand R. Hémochromatose génétique. Med Nutr 2001 ; 37(5) : 223-35.

106. Moirand R, Guillygomarc'h A, Brissot P, Deugnier Y. Diagnostic et traitement des hémochromatoses génétiques. Rev Prat 2000 ; 50(9) : 977-82.

107. Comité consultatif national d'éthique. Avis n° 25 du 24 juin 1991 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population. Paris: CCNE; 1991.

108. Société française de génétique humaine, Yauoanq J, Feingold J, Lacombe D. Hémochromatose. Fiche de synthèse des données scientifiques utiles au conseil génétique. Ann Génét 1999 ; 42 (4) : 234-40.

109. Brissot P. Hemochromatosis at the intersection of classical medicine and molecular biology. C R Acad Sci Sér 3 Sci Vie 2001;324(9):795-804.

110. Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du Code de la santé publique. Journal Officiel ; 23 décembre 2004.

111. Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du Code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code. Journal Officiel ; 8 août 2004.

112. Décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques et modifiant le Code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'État). Journal Officiel ; 18 novembre 1997.

113. Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques. Journal Officiel ; 3 octobre 1999:14685-6.

114. Arrêté du 7 septembre 1999 relatif au contrôle des filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques. Journal Officiel ; 3 octobre 1999:14686-91.

115. Circulaire DH/EO 2 n° 2000-295 du 30 mai 2000 relative à l'hospitalisation à domicile. Bulletin Officiel;19-25 juin 2000.

116. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal Officiel ; 5 mars 2002.

117. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Information des patients. Recommandations destinées aux médecins. Paris: Anaes; 2000.