

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, hémobiologue, 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	P ^r Pierre PHILIPPE, médecin interniste, Clermont-Ferrand
D ^r Nicolas FERRY, généticien, Nantes	M ^{me} Dominique REYNAERT, cadre supérieur de santé, Colombes
D ^r Bernard GAVID, médecin généraliste, Neuville-de-Poitou	D ^r Pascal RICHETTE, rhumatologue, Paris
D ^r Étienne LARGER, endocrinologue-diabétologue, Paris	M. Hervé SEGALIN, ingénieur, hémochromatosique, Paris
D ^r François LEFRÈRE, hématologue, Paris	P ^r Jean-Luc WAUTIER, hématologue, Paris

GROUPE DE COTATION

D ^r Jean-Claude BARBARE, hépato-gastro-entérologue, Compiègne	D ^r Christine GIRAUD, hématologue, Poitiers
P ^r Olivier BLÉTRY, médecine interne, Suresnes	P ^r Bernard GRANDCHAMP, généticien, Paris
P ^r Gérard CHALES, rhumatologue, Rennes	M ^{me} Anne MONNIER, infirmière, Margaux
D ^r Françoise COURTOIS, hémobiologue, Paris	D ^r Olivier ROSMORDUC, hépato-gastro-entérologue, Paris
P ^r Yves DEUGNIER, hépatologue, Rennes	P ^r Fabien ZOULIM, hépatologue, Lyon
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	

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, hémobiologue, 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, hémobiologue, Versailles
P^r Emmanuel JACQUEMIN, hépatologue-pédiatre, Paris
D^r Dominique JAULMES, hémobiologue, 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, hémobiologue, 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, hémobiologue, Nantes
M. John PINTE, infirmier, Villejuif
D^r Serge PISSARD, généticien, Créteil
D^r Isabelle RAINGEARD, endocrinologue, Montpellier
D^r Jean-Loup RENIER, hémobiologue, 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

RECOMMANDATIONS

I. PRÉAMBULE

La demande émane de l'Association française pour l'étude du foie (AfeF) et s'inscrit dans le cadre de la prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) en France. Dans le contexte du *dépistage* familial, les objectifs de ce rapport sont de réaliser un état des lieux des connaissances sur le sujet et de permettre une formalisation *a minima* et une standardisation de la pratique de prise en charge de l'hémochromatose.

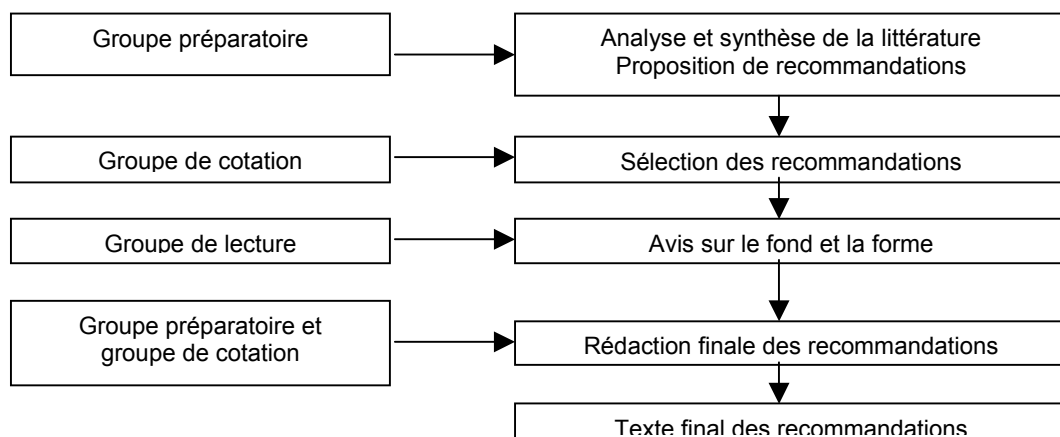
Le sujet est limité aux conditions de prise en charge des sujets hémochromatosiques, suite à la mise en évidence d'une homozygotie C282Y. Le groupe de travail a considéré que la question de l'utilisation des poches de sang en tant que don du sang pour des transfusions ultérieures était à la marge du sujet et a choisi de ne pas aborder la question.

Dans ce document, sont successivement abordés :

- 1- le traitement de la surcharge martiale ;
- 2- les modalités de détection des complications en fonction du stade et en fonction des facteurs de risque ;
- 3- les modalités de prise en charge de la famille, notamment le conseil génétique dans la fratrie pour les parents et les enfants ;
- 4- les critères d'éligibilité des patients à une prise en charge à domicile et ses modalités.

Le document est destiné en 1^{re} intention à l'ensemble des professionnels de santé qui pourraient intervenir dans la prise en charge d'un patient hémochromatosique, c'est-à-dire essentiellement les hépatologues, gastro-entérologues, médecins internistes, rhumatologues, diabétologues, endocrinologues, cardiologues, omnipraticiens, hémobiologistes, hématologues, infirmiers diplômés d'État (IDE).

L'ensemble des recommandations a été établi sur la base d'accords professionnels à l'aide d'un consensus formalisé de professionnels dérivé de la méthode du groupe nominal adaptée par la RAND/UCLA. La méthode suivie est schématisée ci-après. Compte tenu de la faiblesse et de la rareté des preuves scientifiques établies dans le domaine, certaines des recommandations élaborées par le(s) groupe(s) de travail (groupes préparatoire et de cotation) ont essentiellement valeur de proposition, notamment au niveau organisationnel.



Classification en stades de sévérité croissante. 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.

Le stade 0 est caractérisé par une 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).

Le stade 1 est caractérisé par une augmentation (> 45 %) du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) sans élévation de la ferritinémie au-delà de la normale (< 300 µg/l chez l'homme et < 200 µg/l chez la femme). Ce stade correspond à une phase préclinique.

Le stade 2 est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Ce stade correspond également à une phase préclinique.

Le stade 3 est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) avec une expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie (asthénie, impuissance, signes ostéo-articulaires, diabète, hépatopathie débutante, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie).

Le stade 4 est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) avec une expression clinique qui correspond à des symptômes compromettant le pronostic vital (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque diastolique).

À titre informatif, la prévalence des homozygotes C282Y est estimée entre 0,2 et 0,8 % des individus en population générale. De l'ordre de 1 % des sujets homozygotes C282Y évolueraient jusqu'au stade 4, cette estimation étant à confirmer et à pondérer compte tenu de l'amélioration de la prise en charge des patients.

II. LE TRAITEMENT DE LA SURCHARGE MARTIALE

Le traitement de la surcharge martiale vise à la fois à éliminer l'excès de fer (= phase de traitement dite d'induction ou d'attaque) et à éviter la reconstitution de la surcharge (= phase de traitement dite d'entretien). L'approche thérapeutique doit aussi comprendre :

- des conseils visant à limiter l'apport en fer : éviter les prescriptions martiales ou de médicaments contenant du fer ou de médicaments contenant de la vitamine C (elle favorise l'absorption intestinale du fer) ;
- 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'hypogonadisme et l'insuffisance cardiaque diastolique (diabète requérant de l'insuline, cirrhose, etc.) ait à avoir une quelconque spécificité du fait 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.

Quels sont les différents types de traitements déplétifs ? 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.

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.

Le traitement par chélation du fer constitue une alternative à utiliser en 2nde 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.

Quand initier un traitement déplétif ? 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.

Quelles modalités de traitement adopter ? 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 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).

La durée du traitement déplétif est fonction de la surcharge martiale initiale, du taux de mobilisation du fer et de l'observance du patient. Le traitement d'induction doit être

poursuivi jusqu'à ce que la ferritinémie devienne $\leq 50 \mu\text{g/l}$. 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.

Quelles modalités de surveillance mettre en œuvre ? 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 (maaises 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 $300 \mu\text{g/l}$ pour la ferritinémie s'il s'agit d'un homme et $200 \mu\text{g/l}$ 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 $< 11 \text{ g/dl}$ 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.

Prévention et prise en charge des incidents immédiats. 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 maaises.

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 maaises 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.

Contre-indications. Les contre-indications permanentes à la soustraction veineuse sont :

- toute pathologie susceptible de menacer la santé du patient à l'occasion de la saignée ;
- une anémie sidéroblastique et autre anémie centrale non carentielle ;

- 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 un avis cardiologique.

Les contre-indications temporaires/transitoires à la soustraction veineuse sont :

- l'anémie par carence martiale importante (< 11 g/dl notamment lorsqu'elle peut être la conséquence de précédentes soustractions veineuses) ;
- 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'hémoglobininémie 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.

Modalités du traitement d'entretien. 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 $\mu\text{g/l}$ (la périodicité est à adapter à chaque patient). La ferritinémie est à contrôler toutes les 2 saignées et l'hémoglobininémie dans les 8 jours précédant le traitement.

Lieu de réalisation des saignées. Pour ce qui concerne les établissements de santé et les autres 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 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 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. MODALITÉS DE DÉTECTION DES COMPLICATIONS (SUIVI DU PATIENT)

La grande variabilité symptomatologique souligne la nécessité d'une prise en charge coordonnée et le cas échéant multidisciplinaire (hépato-gastro-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.

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 (mélanodermie), hépatiques (hépatomégalie, fibrose, cirrhose, carcinome hépato-cellulaire), rhumatologiques (arthropathies, chondrocalcinose 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'hémoglobine aux fréquences recommandées compte tenu de la phase d'induction ou d'entretien en cours (cf. paragraphe II) ;
- aux stades 3 ou 4 : un interrogatoire et une évaluation clinique à chaque séance de saignée, le bilan martial et l'hélogramme fixés en fonction de la phase d'induction ou d'entretien en cours (cf. paragraphe II) 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.

IV. MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DE LA FAMILLE. CONSEIL GÉNÉTIQUE

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 probant¹ sur l'opportunité d'entreprendre un dépistage biologique et génétique. Parallèlement, il est conseillé

¹ = premier sujet diagnostiqué pour la maladie dans une famille.

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.

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

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.

V.1. Critères liés aux particularités de la réalisation de l'acte de saignée à domicile

Surveillance constante par l'IDE pendant toute la durée du prélèvement. 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.

Déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI). 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.

LABM. 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.

V.2. **Projet thérapeutique**

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.

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, paragraphe II) ;
- 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.

Phase d'entretien, phase d'induction ? 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. 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.

V.3. Mise en œuvre et surveillance des saignées à domicile

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.

Partage et circulation de l'information. 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 suivi² des saignées à destination du patient.

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.

Surveillance. 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 (cf. paragraphe I). En complément de la surveillance biologique, elles comprennent, avant et après chaque

² 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 ;
- 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 »).

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.

Réévaluation de la prise en charge. En pratique, l'observation de signes cliniques évocateurs de ces complications 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 en établissement de santé 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.

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.

Les autres critères de suspension de la prise en charge à domicile sont :

- l'adoption d'un mode de traitement non réalisable à domicile (par ex. érythrophérèse) ;
- 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 de l'IDE ou du médecin traitant de continuer d'assurer la prise en charge.

VI. PERSPECTIVES ET PROPOSITIONS D'ÉTUDES

Compte tenu du manque de données et des opportunités qu'offre la mise en œuvre d'un dépistage familial, le groupe de travail recommande vivement que soient réalisées des études prospectives et rétrospectives permettant de mieux documenter l'histoire naturelle de la maladie. Elles permettront de mieux adapter la prise en charge des personnes homozygotes notamment pour les stades les plus précoces.