

# **TABLES DES MATIÈRES**

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ABREVIATIONS .....                                                                                                                                | 21 |
| JUSTIFICATION .....                                                                                                                               | 23 |
| CONTEXTE .....                                                                                                                                    | 25 |
| I. Les causes d'hyperferritinémie et démarche diagnostique en soins primaires .....                                                               | 25 |
| II. Le syndrome métabolique .....                                                                                                                 | 27 |
| II. 1. Définition du syndrome métabolique .....                                                                                                   | 27 |
| II. 2. Épidémiologie du syndrome métabolique .....                                                                                                | 27 |
| II. 3. Formes cliniques de stéatopathie métabolique .....                                                                                         | 28 |
| III. L'hépatosidérose dysmétabolique .....                                                                                                        | 28 |
| III. 1. Définition .....                                                                                                                          | 28 |
| III. 2. Hyperferritinémie et HSD .....                                                                                                            | 29 |
| III. 3. Hyperferritinémie : facteur aggravant de l'insulinorésistance ? .....                                                                     | 29 |
| III. 4. Lien entre HSD et hépatopathie métabolique .....                                                                                          | 29 |
| III. 5. Physiopathologie de l'HSD au cours de l'hépatopathie métabolique ....                                                                     | 30 |
| ARTICLE .....                                                                                                                                     | 31 |
| INTRODUCTION .....                                                                                                                                | 31 |
| MATÉRIEL ET MÉTHODES .....                                                                                                                        | 31 |
| RÉSULTATS .....                                                                                                                                   | 32 |
| I. Description de la population .....                                                                                                             | 32 |
| II. Analyse des entretiens .....                                                                                                                  | 33 |
| II. 1. Le traitement proposé par les médecins interrogés devant une<br>hyperferritinémie dysmétabolique .....                                     | 33 |
| II. 1. a. La prise en charge diététique et conseils d'hygiène de<br>vie .....                                                                     | 33 |
| II. 1. b. Abstention thérapeutique .....                                                                                                          | 34 |
| II. 1. c. Traitements médicamenteux prescrits .....                                                                                               | 35 |
| II. 1. d. Réalisation de saignées .....                                                                                                           | 35 |
| II. 1. e. Chélateurs du fer .....                                                                                                                 | 36 |
| II. 2. Recours à un avis spécialisé .....                                                                                                         | 36 |
| II. 3. Difficultés rencontrées par les médecins généralistes interrogés<br>devant la prise en charge d'une hyperferritinémie dysmétabolique ..... | 36 |
| II. 4. Facteurs influençant la décision de prise en charge<br>thérapeutique.....                                                                  | 37 |
| II. 4. a. Facteurs liés au patient.....                                                                                                           | 37 |
| II. 4. b. Facteurs liés au médecin.....                                                                                                           | 38 |
| II. 5. Résultats secondaires .....                                                                                                                | 38 |
| II. 5. a. Causes d'hyperferritinémie rencontrées en médecine<br>générale .....                                                                    | 39 |
| II. 5. b. Signes cliniques recherchés devant la présence d'une<br>hyperferritinémie .....                                                         | 39 |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II. 5. c. Examens complémentaires prescrits après une découverte d'une hyperferritinémie ..... | 39 |
| II. 5. d. Diagnostic de l'étiologie dysmétabolique à l'hyperferritinémie... ..                 | 39 |
| II. 5. e. Indications du dosage de ferritine .....                                             | 40 |
| DISCUSSION .....                                                                               | 40 |
| I. Discussion de la méthode .....                                                              | 40 |
| II. Discussion des résultats .....                                                             | 41 |
| II. 1. Rappel des principaux résultats .....                                                   | 41 |
| II. 2. L'abstention thérapeutique .....                                                        | 42 |
| II. 3. La prise en charge diététique .....                                                     | 43 |
| II. 4. La réalisation de saignées .....                                                        | 44 |
| II. 5. Chélateurs du fer .....                                                                 | 45 |
| II. 6. Recours à un avis spécialisé .....                                                      | 46 |
| II. 7. Facteurs influençant la prise en charge thérapeutique effectuée .....                   | 46 |
| II. 8. Indications du dosage de ferritine .....                                                | 47 |
| II. 9. Perspectives .....                                                                      | 48 |
| CONCLUSION .....                                                                               | 48 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                            | 51 |
| ANNEXE: Guide d'entretien .....                                                                | 55 |

# **ABBREVIATIONS**

ALAT : Alanine AminoTransferase  
ALD : Affection de Longue Durée  
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé  
ASAT : Aspartate AminoTransferase  
CHC : Carcinome Hépatocellulaire  
CRP : C-Reactive Protein  
CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine  
DMT1 : Di-Metal Transporter 1  
EFS : Établissement Français du Sang  
F : Féminin  
gGT : gamma Glutamyl Transpeptidase  
HAS : Haute Autorité de Santé  
Hba1c : Hémoglobine glyquée  
HDL : High Density Lipoprotein  
HFE : lié au gène HFE  
HSD : Hépatosidérose Dysmétabolique  
IHC : Insuffisance Hépatocellulaire  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques  
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique  
kg : kilogrammes  
M : Masculin  
NASH : Non Alcoholic SteatoHepatitis  
NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé



# **JUSTIFICATION**

Le médecin généraliste est régulièrement confronté à la découverte d'une hyperferritinémie même si la prévalence toutes causes des hyperferritinémies n'est pas connue.

Dans de nombreux cas, cette hyperferritinémie est dite dysmétabolique c'est à dire corrélée à d'autres anomalies métaboliques définie sous le nom de syndrome métabolique réalisant une entité physiopathologique distincte.

Or, la prise en charge thérapeutique des hyperferritinémies dysmétaboliques n'est pas codifiée et ne bénéficie pas de recommandations de bonne pratique que ce soit en France, en Europe ou dans d'autres pays étrangers, États-Unis compris. Si bien que le praticien peut être dérouté par la prise en charge de cette pathologie pourtant fréquente (prévalence estimée de 1% en population générale).

Il nous a alors paru intéressant de connaître les modes de prise en charge proposés par les médecins généralistes ainsi que les raisons du choix de telle ou telle option thérapeutique, à défaut d'uniformisation des pratiques possible à l'heure actuelle.



# CONTEXTE

## I. Les causes d'hyperferritinémies et démarche diagnostique en soins primaires. (1)

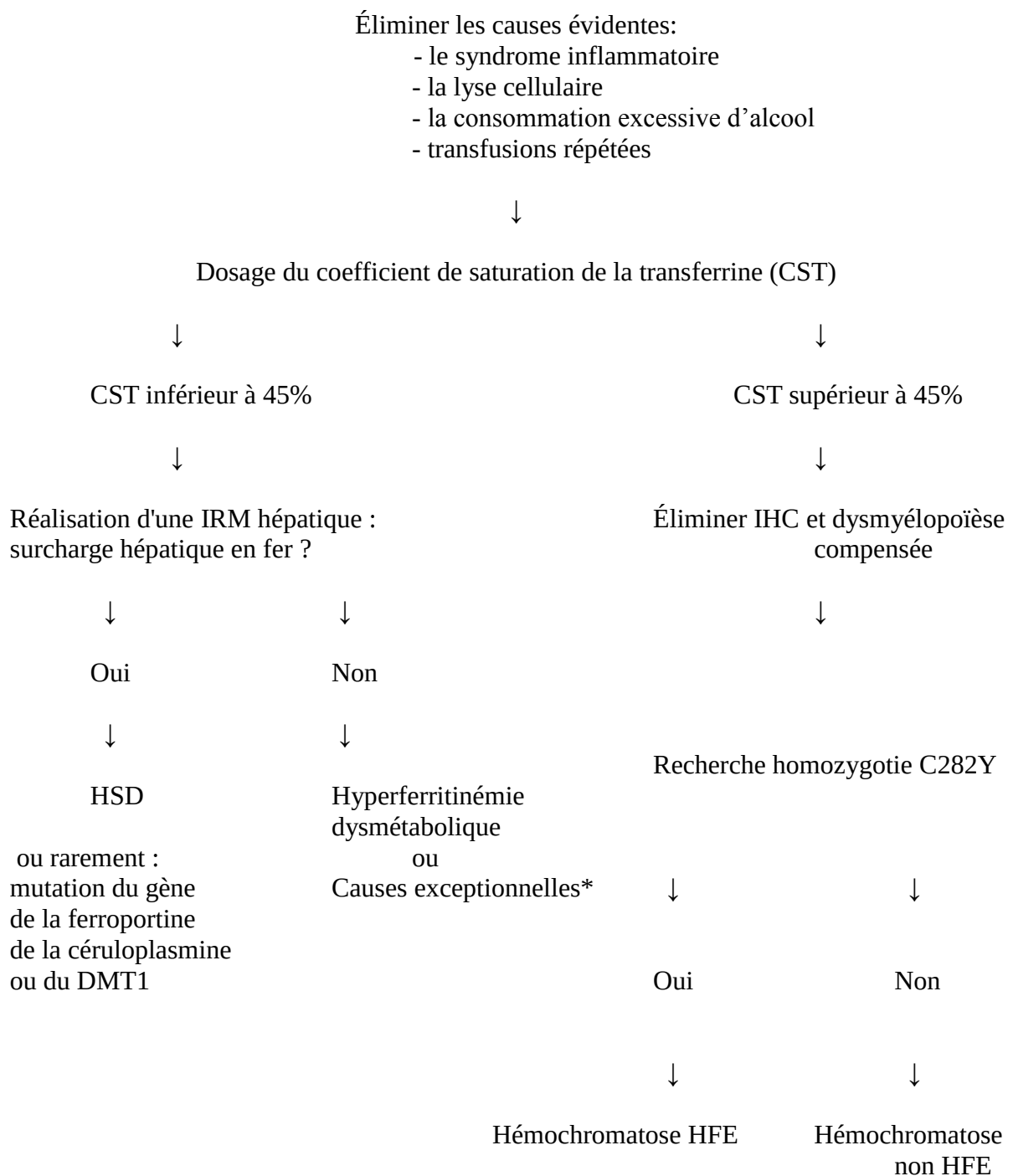
Les quatre principales causes d'hyperferritinémie en soins primaires sont :

- le syndrome inflammatoire
- la lyse cellulaire
- la consommation excessive d'alcool
- le syndrome métabolique.

Elles rendent compte de la quasi-totalité des hyperferritinémies, sont souvent intriquées et s'associent, pour certaines, à une discrète augmentation du stock en fer de l'organisme. Il convient de les considérer attentivement avant toute autre démarche.

La démarche diagnostique complète en médecine générale est résumée sous forme d'arbre diagnostique (cf schéma 1)

**Figure 1** : Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie (1)



\* : acquises (maladie de Gaucher, dysthyroïdie, cancer...) ou génétique (syndrome hyperferritinémie-cataracte)



## II. Le syndrome métabolique

### II. 1. Définition du syndrome métabolique (2)

De nombreuses définitions du syndrome métabolique ont été proposées depuis la première, en 1998, par un groupe d'experts de l'OMS.

Faute de consensus et un peu par défaut, celle dite du NCEP-ATP III, groupe d'experts américains du risque vasculaire, s'est plus ou moins imposée dans les publications internationales.

| Facteurs de risque                     | Seuils diagnostiques                                                         |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Obésité abdominale                     | Tour de taille > 102 cm chez l'homme<br>Tour de taille > 88 cm chez la femme |
| Hypertriglycéridémie                   | > 1,50 g/L                                                                   |
| Diminution du HDL cholestérol          | < 0,40 g/L chez la femme<br>< 0,50 g/L chez l'homme                          |
| Augmentation de la pression artérielle | > 135/85 mmHg                                                                |
| Hyperglycémie                          | > 1,10 g/L                                                                   |

**Figure 2 :** Définition du syndrome métabolique selon NCEP-ATP III

### II. 2. Épidémiologie du syndrome métabolique

L'obésité et la sédentarité sont les deux principaux facteurs qui prédisposent au syndrome métabolique. L'augmentation de leur incidence explique la prévalence croissante du syndrome métabolique. Une étude d'observation a montré que le syndrome métabolique était fréquent aux États-Unis, touchant environ un individu sur quatre (24 %). La prévalence n'était pas différente selon le sexe même si certaines caractéristiques étaient plus souvent observées chez les hommes (hypertriglycéridémie, hypertension) que chez les femmes. D'une manière générale, la prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge, affectant plus de 40 % des individus après 60 ans. (3)

En France, l'étude DESIR a montré une prévalence du syndrome métabolique (définie selon les critères OMS) plus faible que celle observée aux États-Unis (17 % des hommes et 10 % des femmes). Cependant, des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer plus précisément la fréquence du syndrome métabolique dans notre pays. (4)

Le taux de mortalité a été étudié chez 897 hommes âgés de 45 à 65 ans (suivi médian de près de 14 ans), issus de la troisième enquête MONICA évaluant la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire dans 3 régions françaises (Lille, Bas-Rhin et Haute-Garonne). La prévalence du syndrome métabolique, dans cet échantillon composé d'hommes d'âge moyen, atteignait 33,6 % selon la définition du NCEP-ATP III. Les sujets ayant un syndrome métabolique avaient un plus faible niveau d'éducation, étaient plus souvent fumeurs ou consommateurs excessifs d'alcool, pratiquaient moins d'activité physique, et consommaient moins d'oligosaccharides, sans différence significative sur les polysaccharides, les acides gras ou les protéines. Les consommations déclarées de produits laitiers, poisson, céréales et fibres étaient également plus faibles.

L'incidence cumulée de la mortalité (toutes causes) sur la période de suivi était de 13,4 % pour l'ensemble de la cohorte, 16,4 % parmi les sujets avec

syndrome métabolique, et 11,9 % dans le reste de l'échantillon ( $p=0,061$ ).

Les facteurs alimentaires significativement associés à un risque accru de décès étaient une faible proportion de glucides (polysaccharides) et d'acides gras polyinsaturés dans la ration calorique quotidienne, une consommation réduite de lait, laitages, poisson, fruits et légumes, céréales et fibres. (5)

## II. 3. Formes cliniques de stéatopathie métabolique (6)

La stéatopathie métabolique correspond à trois ensembles lésionnels, dont on ignore actuellement s'il s'agit des stades évolutifs d'une même affection ou de pathologies distinctes :

- la stéatose métabolique simple est liée à l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes au-delà de 55 mg par gramme de foie ou de 5 % des cellules. Elle présente, le plus souvent, une évolution tout à fait bénigne ;
- la stéato-hépatite métabolique, décrite sous l'acronyme de NASH, correspond à une stéatose compliquée de lésions nécrotico-inflammatoires susceptibles de faire le lit d'une fibrose hépatique : entre 10 et 29 % des NASH évoluent vers une cirrhose dans les 10 ans suivant leur diagnostic ;
- la cirrhose métabolique fait courir un risque vital par ses complications potentielles, dont le carcinome hépatocellulaire : 4 à 27 % des sujets ayant une cirrhose métabolique développent un CHC

## III. L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD)

Il est estimé que 15 % des syndromes métaboliques sont compliqués d'une HSD. (6)

Roblin quant à lui évoque une prévalence de 1% en population générale et de 47% en cas de diabète de type 2. (7)

L'interprétation d'une hyperferritinémie nécessite donc une bonne connaissance du terrain métabolique.

Cette hyperferritinémie s'associe, dans la moitié des cas, à une stéatose ou une stéatohépatite conférant au foie un aspect hyperéchogène lequel est souvent décrit comme foie de surcharge. En fait, il s'agit bien d'un foie surchargé en graisse et non en fer, la surcharge en fer ne modifiant pas l'échogénicité hépatique.

### III. 1. Définition (6)

L'hépatosidérose dysmétabolique est définie comme une surcharge en fer démontrée et inexpliquée chez un patient présentant une ou plusieurs anomalies métaboliques. Une telle définition implique l'élimination des autres causes de surcharge en fer décrites ci-dessus.

La majorité des patients présentant une HSD sont des hommes entre 45 et 55 ans chez lesquels une hyperferritinémie est repérée de façon fortuite.

20% d'entre eux présentent une fatigue chronique et/ou des arthralgies qui peuvent évoquer un rhumatisme hémochromatosique. Les 80% restants sont asymptomatiques.

Fer sérique et saturation de la transferrine sont en règle normaux – ce qui permet d'écarter une hémochromatose génétique – alors que la ferritinémie s'inscrit entre

500 et 1 000 ng/ml, rarement plus. La moitié des patients ont une élévation de leur taux de GGT et un tiers d'entre eux présentent une cytolysé modérée, comprise entre 1,5 et 2,5 fois la limite supérieure de la normale et prédominant en ALAT.

Lorsqu'elle est pratiquée, la biopsie hépatique met en évidence une surcharge en fer, le plus souvent mixte, parenchymateuse et mésenchymateuse, toujours modérée, c'est-à-dire comprise entre 50 et 150  $\mu\text{mol}/\text{gramme}$  (normale < 36  $\mu\text{mol}/\text{gramme}$ ). Dans 12 à 15 % des cas, une fibrose significative est repérée

### III. 2. Hyperferritinémie et HSD (6)

Il existe un lien indiscutable entre anomalies du métabolisme du fer et insulino-résistance. La littérature est toutefois trompeuse en ce domaine car elle tend à assimiler, dans ce contexte, hyperferritinémie et augmentation du stock en fer.

Cette hyperferritinémie est grossièrement proportionnelle au degré d'insulino-résistance, à tel point qu'elle a pu être proposée comme un marqueur à part entière du syndrome métabolique. Elle est prédictive, chez le normoglycémique, de l'installation, à 3 ans, d'une hyperglycémie.

Deux grands mécanismes sont susceptibles d'entraîner une hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique :

- augmentation de synthèse de ferritine sous l'effet de la production, par le tissu viscéral adipeux, de cytokines pro- inflammatoires ;
- relargage de ferritine par nécrose hépatocytaire et/ou par stimulation du processus d'érythrophagocytose.

### III. 3. Hyperferritinémie : facteur aggravant de l'insulino-résistance ? (6)

D'assez nombreux arguments expérimentaux et humains plaident en faveur d'une responsabilité du fer dans la pathogénie de l'insulino-résistance.

La manipulation du statut martial chez l'animal ou chez l'homme supporte le concept du rôle aggravant – voire déclenchant – du fer vis-à-vis de l'insulino-résistance via l'activation du stress oxydatif, sans que cette hypothèse ne soit toutefois pas démontrée à ce jour.

### III. 4. Lien entre HSD et hépatopathie métabolique (6)

La moitié seulement des sujets porteurs d'une HSD présentent des lésions de stéatopathie métabolique, réparties également entre stéatose pure et NASH. À l'inverse, 15 % seulement des sujets en syndrome métabolique ont une HSD. HSD et stéatopathie métabolique sont donc des entités qui ne se recouvrent que partiellement, mais qui ont en commun d'être associées à une insulino-résistance.

Là encore, les données de la littérature sont d'interprétation délicate car la plupart des études physiopathologiques concernent le groupe des sujets atteints de stéatopathie métabolique et d'HSD, le diagnostic de cette dernière n'étant d'ailleurs pas toujours fait de façon rigoureuse en recourant à une évaluation fiable du stock en fer.

### III. 5. Physiopathologie de l'HSD au cours de l'hépatopathie métabolique (6)

Dans ce contexte de stéatopathie métabolique, plusieurs types d'anomalies du métabolisme ont été mis en évidence :

- l'existence d'un trouble de la sortie cellulaire du fer au cours de la stéatopathie métabolique
- le rôle des mutations HFE a été avancé, mais demeure controversé et vraisemblablement marginal
- l'augmentation de l'érythrophagocytose, retrouvée au cours de la stéatopathie métabolique, pourrait également contribuer à la surcharge

Quel qu'en soit le mécanisme, l'excès de fer, même minime, semble être un facteur aggravant vis-à-vis du risque de fibrose et de CHC au cours de la stéatopathie métabolique via son rôle lié au stress oxydatif.

Un autre impact du stress oxydant induit par le fer serait l'activation de la plaque d'athérome, qui pourrait être à l'origine de l'accroissement du risque cardiovasculaire propre à la stéatopathie métabolique.

# **ARTICLE**

## **INTRODUCTION**

À tort ou à raison, le dosage de la ferritine sérique est de plus en plus fréquemment demandé dans le cadre de bilans biologiques de routine ou devant des signes peu spécifiques et fort prévalents comme une fatigue, des douleurs articulaires, des anomalies du bilan hépatique ou un trouble du métabolisme des sucres.

Or, l'étiologie dysmétabolique est devenue une des premières causes d'hyperferritinémie en médecine générale avec une prévalence actuelle de 1% en population générale et qui va certainement devenir de plus en plus importante avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique.

L'hyperferritinémie dysmétabolique, en particulier quand elle est compliquée d'HSD, peut conduire ou tout du moins être prédictive de l'apparition de pathologies potentiellement graves telles que diabète, fibrose voire cirrhose hépatique (via la NASH associée), CHC et accroissement du risque cardio-vasculaire.

Or, il n'existe aucun protocole national ni de recommandations claires émanant de sociétés savantes dictant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette pathologie.

La revue de la littérature à ce sujet retrouve des articles avec des résultats parfois contradictoires et de faibles niveaux de preuve rendant leur extrapolation difficile.

Aucune étude n'a exploré la prise en charge de cette pathologie en contexte de soins primaires.

Devant ce constat, il devient intéressant d'étudier les différentes prises en charge adoptées en pratique courante par les médecins généralistes et d'explorer les facteurs influençant la mise en place de telle ou telle pratique.

L'objectif de cette étude est donc de recueillir et comprendre le type de prise en charge proposée par les médecins généralistes de Haute Normandie devant une hyperferritinémie dysmétabolique.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

Devant les objectifs de l'étude, le choix s'est porté vers une méthode de recherche de type qualitative car cette méthode est capable de recueillir les opinions des acteurs de santé interrogés quant à leurs comportements même en présence de données de fort niveau de preuve.

L'analyse est concomitante au recueil des données. Un aller-retour permanent entre la conception de l'étude, le recueil et l'analyse permet l'élaboration progressive de l'hypothèse, et peut conduire à enrichir le questionnaire en cours d'étude.

L'échantillonnage ne recherche pas la représentativité : le recueil de la diversité des opinions et comportements exige classiquement un échantillonnage dit « en recherche de variation maximale ». Les médecins interrogés ont donc été choisis au fur et à mesure de l'étude en fonction de leurs caractéristiques en termes d'âge, de sexe, de conditions et de lieu d'exercice. Le zonage des lieux d'installation ayant été réalisé à l'aide du zonage des aires urbaines réalisé par l'INSEE en 2010 en 3 zones : urbaine, péri-urbaine et rurale.

Critères d'inclusion :

- Être médecin généraliste exerçant en milieu libéral
- Être installé en Haute Normandie
- Acceptation de l'entretien.

Le recrutement était réalisé en ciblant les zones voulues puis au sein de ces zones à l'aide de l'annuaire des Pages Jaunes.

Les médecins étaient contactés en présentiel au sein de leur cabinet pour les informer de la réalisation de l'étude, de ses objectifs et le recueil de leur consentement pour participer à l'étude. En cas d'accord, un rendez-vous était fixé pour réaliser l'entretien. Une attitude bienveillante et empathique de la part de l'enquêteur et une attention particulière au contexte de l'entretien ayant un impact direct sur le taux de participation et la qualité des réponses, la date, l'heure et le lieu du rendez-vous était fixé par le médecin généraliste participant à l'étude, permettant un recueil des données collant le plus possible à la réalité.

Le type d'entretien choisi dans cette étude était l'entretien individuel semi-dirigé.

Le guide d'entretien de cette étude a été élaboré de la façon suivante : (cf annexe)

- Les premières questions sont des questions « brise-glace » afin de mettre en confiance le médecin interrogé
- Les autres questions ont été rédigées à l'aide de la revue de la littérature afin d'explorer à la fois la prise en charge pratique proposée par le médecin et de recueillir son avis sur les différents traitements possibles dans cette pathologie retrouvés dans la littérature.

Les entretiens étaient recueillis à l'aide d'un enregistrement audio après avoir informé le médecin, lui assurant l'anonymat des données recueillies, et obtenu son accord à un tel enregistrement. L'enregistrement audio était alors intégralement retranscrit à l'écrit en format Word, mot à mot, ainsi que les aspects non verbaux, afin de garantir l'exacte retranscription des concepts évoqués. Seuls les éléments trahissant l'anonymat des données ont été supprimés. Les entretiens ont été répétés jusqu'à l'obtention d'une saturation des données recueillies c'est-à-dire l'absence de nouvelles données.

L'intégralité des entretiens se sont déroulés au cabinet du médecin généraliste interrogé en face à face.

A la lecture de la retranscription, les concepts retrouvés étaient individualisés sous forme de verbatims puis intégrés au sein de concepts plus généraux au sein du logiciel NVivo 11. Les nouvelles données justifiaient la création d'un nouveau thème.

Pour renforcer sa validité, l'analyse a été réalisée sous forme de double codage par 2 personnes indépendantes, qui ont ensuite comparé et mis en commun leurs résultats.

## RÉSULTATS

### I. Description de la population

Les entretiens ont été menés entre mars 2015 et janvier 2016. 12 médecins ont été inclus dans l'étude, nommés de M1 à M12 selon l'ordre chronologique des entretiens.

Un médecin avait été sollicité et avait donné un rendez-vous afin de réaliser

l'entretien mais ce médecin n'était pas présent à son cabinet le jour convenu et n'a pas répondu aux sollicitations téléphoniques réalisées par l'enquêteur par la suite auprès de son secrétariat. Ce médecin est un homme exerçant seul, en milieu rural.

8 hommes et 4 femmes ont été interrogés âgés de 28 à 68 ans. 4 travaillent en milieu urbain, 2 en milieu péri-urbain et 6 en milieu rural.

Les médecins M1, M2 et M3 sont maîtres de stage des universités et le médecin M11 a la particularité d'avoir un exercice mixte hospitalier et libéral, spécialisé en addictologie quand il est en exercice hospitalier.

| Entretiens | Âge | Sexe | Nombre d'années d'exercice | Nombre de consultations par jour | Lieu d'exercice | Cabinet |
|------------|-----|------|----------------------------|----------------------------------|-----------------|---------|
| M1         | 48  | M    | 20                         | 30                               | péri-urbain     | groupe  |
| M2         | 51  | M    | 22                         | 35                               | péri-urbain     | groupe  |
| M3         | 62  | M    | 33                         | 30-40                            | rural           | seul    |
| M4         | 56  | F    | 22                         | 25-30                            | rural           | groupe  |
| M5         | 30  | M    | 1,5                        | 30-40                            | urbain          | groupe  |
| M6         | 48  | M    | 19                         | 30-35                            | rural           | groupe  |
| M7         | 32  | F    | 2,5                        | 20                               | rural           | groupe  |
| M8         | 68  | M    | 39                         | 40                               | rural           | groupe  |
| M9         | 44  | F    | 12                         | 30                               | urbain          | groupe  |
| M10        | 54  | M    | 23                         | 50                               | urbain          | seul    |
| M11        | 65  | M    | 33                         | 55                               | urbain          | seul    |
| M12        | 28  | F    | 0,4                        | 30                               | rural           | seule   |

**Figure 1 :** Critères sociodémographiques de la population

## II. Analyse des entretiens

### II. 1. Le traitement proposé par les médecins interrogés devant une hyperferritinémie dysmétabolique

#### II. 1. a. La prise en charge diététique et conseils d'hygiène de vie

La grande majorité des médecins interrogés évoquent la nécessité de proposer une prise en charge diététique à leurs patients soit sous forme de conseils délivrés lors de la consultation (« bah je leur donne des conseils des aliments à éviter » (M11)), soit sous forme de recours à une « diététicienne » (M2, 4, 5)).

Cependant s'ils évoquent en majorité cette prise en charge comme une prise en charge « importante » « de 1ère intention » (M10), tous ne sont pas convaincus de sa réelle efficacité « pour la ferritine, je ne pense pas que ça fasse grand-chose » (M12).

La prise en charge proposée est pour la plupart une correction des marqueurs du syndrome métabolique associés et plus globalement une prise en charge des comorbidités, corrélation étant faite avec la prise en charge diététique des facteurs de risque cardio-vasculaires : « la même chose que pour les patients à risque cardio-vasculaire et pour

les diabétiques parce que en fait on rejoint un peu la même chose » (M3).

Ils évoquent qu'ils optent pour cette prise en charge car selon eux le dysmétabolisme est la cause de l'hyperferritinémie et que la correction de celui-ci doit en conséquence amener à la régression du taux de ferritine : « un régime, enfin une correction des causes responsables (...) enfin les alimentations riches » (M2).

Ils proposent ainsi un régime hypocalorique (« limiter les apports » (M3)), hypolipidique (« pauvre en graisses » (M1)), « hypoglycémiant » (M2, 6, 12) et/ou « hyperprotéiné » (M2). La nécessité « d'une bonne hydratation » est évoquée par M2.

Ils évoquent la nécessité d'un sevrage en « alcool » (M1, 2, 6, 8), tandis que 1 médecin conseille de diminuer les apports alimentaires en fer « si ils mangent beaucoup de viande rouge, on essaie de diminuer, bon les lentilles les gens en mangent pas souvent » (M7).

Des médecins incitent à la pratique régulière du sport : « activité physique » (M3, 4, 7)

Cependant, 4 médecins évoquent la difficulté d'adhésion des patients à la prise en charge proposée : « tout ce qui concerne un peu l'alimentation c'est toujours un peu compliqué » (M6).

M1 évoque également un frein financier (« il y a toujours le frein des finances »), M4 évoque elle une difficulté d'adhésion plus importante du fait des habitudes culinaires et culturelles locales (« dans le pays de Caux, le pays de la crème, le pays de la bonne chère »).

M2 signale qu'il propose une prise en charge diététique parce que « il y a pas de traitement ».

## II. 1. b. L'abstention thérapeutique

5 médecins estiment qu'il s'agit d'une pratique de 1<sup>ère</sup> intention dans le cadre des hyperferritinémies d'origine dysmétabolique à condition d'être associé à une surveillance clinique ou biologique : « c'est le mieux avec une surveillance régulière » (M4).

On remarque également qu'ils s'adaptent au taux de ferritine pour proposer ou non une abstention thérapeutique et qu'ils réservent cette attitude à des hyperferritinémies modérées : « c'est quand j'ai, bah on est borderline », « des histoires de 300 400 500 (...) ceux-là on les laisse tranquilles » (M10).

4 justifications sont évoquées par les médecins pour justifier l'option d'une abstention thérapeutique, tout d'abord selon eux il s'agit d'une pathologie bénigne sans nécessité de traitement, il n'y a pas de recommandations de traitement émanant de sociétés savantes : « je pense qu'il n'y a aucune recommandation de traitement dans le cadre des hyperferritinémies dysmétaboliques » (M5), « j'ai jamais eu l'expérience, de voir quelqu'un qui avait eu des pathologies, comment dire euh, des conséquences graves à cause de ça » (M11). Ils ne retiennent pour certains aucuns traitements ayant prouvé son efficacité dans cette pathologie (M2, 12) d'où un choix pour eux d'abstention thérapeutique par défaut. Ils évoquent également un risque d'excès de prise en charge et donc un risque d'effets indésirables des traitements disproportionné par rapport à la gravité de la pathologie. « parce que c'est quoi les conséquences après, on sait pas ça ? » (M7).

Au contraire, 2 médecins pensent que l'abstention thérapeutique est une pratique obsolète, risquée et que la prise en charge diététique est supérieure en terme d'efficacité : « on est beaucoup plus sensibilisés à l'hyperferritinémie et à la nécessité de le traiter », « faut faire baisser ce taux de fer » (M1), « abstention quoi enfin si tenté qu'on arrive à leur faire un peu plus d'activité physique et puis à faire un peu plus attention » (M3).



## II. 1. c. Traitements médicamenteux prescrits

L'intégralité des médecins ne retient pas de substances pharmaceutiques, hors cas particulier des chélateurs du fer (évoqué après), ayant prouvé son efficacité dans ce domaine : « au niveau médicaments? Non il n'y en a pas. » (M8).

1 médecin évoque juste la nécessité de stopper toute supplémentation martiale.

## II. 1. d. Réalisation de saignées

Concernant la réalisation de saignées dans le cadre d'une hyperferritinémie dysmétabolique, on retrouve 3 modes de prise en charge différents.

Une partie des médecins pensent qu'il n'y a aucune indication de saignées dans le cadre d'une hyperferritinémie dysmétabolique : « à mon avis on ne fait pas de saignées dans le cadre de l'hyperferritinémie dysmétabolique » (M5). Ils évoquent pour cela le fait que les saignées sont un traitement contraignant, d'une part par les difficultés pratiques d'organisation de celles-ci (éloignement des centres de saignées, rémunération insuffisante lors de la réalisation par des infirmières libérales : « grosse difficulté c'est la réalisation des saignées qui n'est plus faite ni par les laboratoires de biologie ni par les services hospitaliers locaux parce que ça ne leur rapporte pas assez » (M3)), d'autre part car il s'agit selon eux d'un traitement trop agressif au regard de la pathologie, puis ils évoquent un risque de lassitude des patients et des médecins qui ferait que le traitement ne serait réalisé qu'à la phase initiale au non au long cours. Certains d'entre eux évoquent également une peur engendrée par ce mode de prise en charge (peur de mise en place par le médecin, inquiétude du patient lié « à la mise sous saignées »). « Ba tu y réfléchis à 2 fois quand même parce que c'est quand même contraignant, et puis ça fait un peu peur au patient » (M12).

Au contraire, certains médecins considèrent qu'il s'agit d'un traitement nécessaire à la prise en charge de cette pathologie avec la nécessité de traiter de façon agressive. Ils évoquent l'innocuité de la réalisation de saignées avec une balance bénéfices risques favorable avec une prise en charge faite par analogie à celle de l'hémochromatose (« je trouve que ça vaut le coup si ça peut soulager quelques douleurs, si ça peut leur éviter une cirrhose ou tout ça », « même des ptits vieux multi-stentés, je les ai déjà envoyés » (M1)), les saignées constituant pour eux une protection efficace face aux risques de complications de l'hyperferritinémie : « beaucoup trop de risques à laisser des personnes avec des gros taux de fer », « on va y arriver à ces signes » (M1). Ils évoquent également une utilité de la réalisation des saignées pour la population générale en terme de réutilisation du sang (« peut aussi servir à d'autres patients car même si ils ont un sang riche en fer, ça n'empêche pas de pouvoir redonner ce sang total, d'en faire des culots globulaires et de le proposer à d'autres patients malades » (M1)).

Enfin, d'autres médecins évoquent la réalisation de saignées mais considèrent qu'il s'agit d'une pratique de 2ème intention après échec de la prise en charge diététique ou si hyperferritinémie importante : « d'abord je commence par un régime, et puis je vois que ça bouge pas des masses, je les envoie au centre de saignée » (M2), « c'est souvent pour les hyperferritinémies très élevées » (M3). De ce fait, ils soulignent la rareté d'indication de saignées pour cette pathologie selon eux : « je crois que j'en ai un qui fait des saignées, c'est tout ouais, c'est pas fréquent » (M4). Souvent, ils disent ne mettre en place les saignées qu'après avis spécialisé ou uniquement si signes fonctionnels.

A noter que 2 médecins évoquent la nécessité d'une hépatosidérose ou d'une pathologie hépatique : « qu'il y avait un taux de surcharge en fer au

niveau hépatique » (M4).

Certains soulignent la méconnaissance de l'intérêt du traitement par saignées par les médecins généralistes : « franchement je ne sais pas ce qu'il en est exactement, je ne sais pas s'il y aurait une indication pour moi, je veux bien des infos » (M4).

## II. 1. e. Chélateurs du fer

La plupart des médecins évoquent leur inexpérience dans l'utilisation de ces molécules : « j'ai pas d'expérience » (M2).

2 médecins pensent qu'il s'agit de traitements anciens et que les autres prises en charges disponibles sont supérieures en terme d'efficacité et de tolérance : « ça me semble d'un autre temps », « la diététique et la saignée me paraissent bien plus simples comme traitement », « pour les effets indésirables éventuels » (M1).

Seul M6 considère que ce traitement est efficace mais qu'il nécessite l'avis d'un spécialiste avant prescription : « j'ai des patients qui en ont (...) ça à l'air d'être efficace », « ça c'est les spécialistes qui instaurent, moi je prescrirais pas d'emblée tout seul »

M7 constate qu'il n'y a pas d'indications officielles de ces molécules pour l'hyperferritinémie dysmétabolique : « ça c'est pas des indications ».

## II. 2. Recours à un avis spécialisé

Une partie des médecins déclarent ne pas avoir recours à un spécialiste pour la prise en charge d'une hyperferritinémie dysmétabolique : « quasiment jamais, parce que on en a tellement qu'on arrive à gérer en ville » (M10).

D'autres déclarent avoir recours à un avis spécialisé si la ferritinémie est d'emblée très élevée ou en cas d'échec de la prise en charge initiale ambulatoire : « quand les taux sont d'emblée assez élevés », « quand ça fait que d'augmenter » (M7).

Certains disent demander un avis spécialisé quand l'étiologie n'est pas évidente ou quand il s'agit d'une hyperferritinémie non dysmétabolique : « parfois on se demande un peu d'où ça sort (...) il y a certainement une petite subtilité quelque part » (M10).

2 médecins demandent l'avis du spécialiste en cas d'autres anomalies du bilan martial : « le bilan de fer complet est perturbé » (M4).

M7 évoque aussi un recours à un avis spécialisé dans un but de gestion de l'inquiétude des patients : « souvent aussi l'inquiétude des gens »

5 médecins adressent leurs patients à un « gastro-entérologue » (M3, 4, 6, 7, 8), 2 à un médecin interniste « médecine interne » (M9, 10), 2 médecins à l'établissement français du sang « EFS » (M1), « centre de transfusion » (M2).

M7 aimerait adresser certains de ses patients aux hématologues mais ils « sont tellement débordés et puis je pense que ça doit les souler, ça doit pas trop les intéresser ».

## II. 3. Difficultés rencontrées par les médecins généralistes interrogés devant la prise en charge d'une hyperferritinémie dysmétabolique

La plupart des médecins évoquent la difficulté d'obtention d'une adhésion du patient à la prise en charge thérapeutique : « quand ils sont d'accord, c'est ça le piège, c'est pas toujours évident » (M4), et des difficultés liées aux modes de vie des patients

qui font que la prise en charge diététique et les changements de mode de vie impliqués sont impossibles ou difficile de réalisation (absence de prise de conscience de la mauvaise hygiène de vie créant une discordance entre le discours du médecin et les pensées du patient : « des réponses honnêtes et pas de mensonges, malheureusement c'est d'arriver à discuter » (M2), « aller leur expliquer pourquoi ils font trop de fer, c'est pas toujours simple » (M7), difficultés financières à la mise en place de telles actions).

D'autres disent avoir des difficultés en rapport avec le choix du traitement à proposer : « grande question ... euh ba je vais-je vais (*soupirs*) (M3) ou au contraire ne pas avoir de difficultés en lien avec un choix d'abstention thérapeutique : « je les traite pas donc non » (M5). Nombreux sont ceux qui évoquent une inexpérience dans la prise en charge de cette pathologie (M3, 6, 7, 9) en lien à un manque de sensibilisation de la part des autorités ou à un manque d'investissement du médecin dans ce domaine (« on les sensibilise pas suffisamment » (M11)). Certains évoquent également des difficultés en terme de recours à des avis spécialisés dans ce domaine en lien avec le délai d'obtention de cet avis « l'accès à l'hépatologue quand on en a besoin » (M3) ou en lien avec un manque d'investissement des acteurs locaux (« peut-être que ça ne motive pas plus que ça » (M11)).

Le fait qu'il n'existe pas de protocole de prise en charge de cette pathologie fait que certains se posent la question d'un risque d'excès de prise en charge, les risques liés à cette pathologie étant selon eux plus ou moins connus (« c'est quoi les conséquences après » (M7)).

Ils évoquent également la difficulté de gestion de l'inquiétude des patients engendrée par la prise de conscience d'une anomalie sanguine en regard des solutions thérapeutiques proposées. « ça inquiète beaucoup les patients (...) quand ils voient un taux élevé de quelque chose » (M8).

Enfin, M3 évoque des difficultés liées à l'accès des patients aux saignées : « grosse difficulté c'est la réalisation des saignées », « on a contourné par le biais des infirmières libérales mais toutes ne le font pas », « n'est plus faite ni par les laboratoires de biologie ni par les services hospitaliers locaux parce que ça ne leur rapporte pas assez ».

## II. 4. Facteurs influençant la décision de prise en charge thérapeutique

### II. 4. a. Facteurs liés au patient

Différents éléments caractérisant le patient ont été décrits par les médecins comme potentiellement influençant sur leur décision de prise en charge thérapeutique :

- le taux de ferritine : un taux élevé incitait certains médecins à opter d'emblée pour une prise en charge par saignées tandis qu'un taux bas les incitait soit à une abstention thérapeutique soit à une prise en charge diététique : « bah ça dépend du taux de fer si vous voulez » (M4)

- la présence de signes fonctionnels liés à l'hyperferritinémie est un élément favorisant la décision d'un traitement invasif, par saignée notamment : « c'est vrai que moi, je me base surtout sur le, la gène, les symptômes fonctionnels qui peuvent retentir » (M11)

- les comorbidités : un terrain dysmétabolique évident entraîne surtout une prise en charge diététique tandis qu'une hépatopathie oriente plutôt vers une prise en charge par saignée : « anomalies métaboliques marquées, ba on va les corriger » (M3), « dans des contextes hépatiques » (M8)

- l'environnement du patient : la facilité des recours aux spécialistes, l'éloignement des centres de saignées, la contribution des acteurs locaux sont décrits comme des freins à la mise en place de saignées et donc à son utilisation : « l'accès à l'hépatologue quand on en a besoin, (...) la réalisation des saignées qui n'est plus faite ni par les laboratoires de biologie ni par les services hospitaliers locaux parce que ça ne leur rapporte pas assez » (M3)

- l'inquiétude du patient exprimée lors de la consultation oriente les médecins dans leur décision de prise en charge, quand elle est présente un traitement pro-actif tel que diététique ou saignée a plus tendance à être proposé, de même façon, un avis spécialisé est alors plus souvent demandé : « souvent aussi l'inquiétude des gens » (M7)

- l'adhésion du patient à la prise en charge proposée est également un élément pris en compte par les médecins généralistes interrogés « quand ils sont d'accord, c'est ça le piège, c'est pas toujours évident » (M4).

## II. 4. b. Facteurs liés au médecin

D'autres éléments ressortent également de cette étude comme étant des facteurs influençant la prise en charge :

- l'absence de recommandations nationales de prise en charge fait que celle-ci est subordonnée à l'habitude du médecin en la matière qui opte alors pour une ou plusieurs des modalités thérapeutiques déjà énoncées précédemment : « sur les hyperferritinémies, je pense qu'il n'y a aucune recommandation de traitement dans le cadre des hyperferritinémies dysmétaboliques en lui-même » (M5)

- un raisonnement par analogie à d'autres pathologies, quand le médecin consciemment ou non associe la situation à un contexte d'hémochromatose, il évoque plus facilement l'utilisation de saignées, par contre s'il y associe plutôt le syndrome métabolique, il proposera plus volontiers une prise en charge diététique : « c'est quand même un peu les mêmes causes » (M1), « la même chose que pour les patients à risque cardiovasculaire et pour les diabétiques car en fait on rejoint un peu la même chose » (M3)

- le niveau de connaissance et l'investissement du médecin à propos de la prise en charge de cette pathologie modifie les prises en charges proposées : « je ne sais pas ce qu'il en est exactement, je ne sais pas s'il y aurait une indication pour moi, je veux bien des infos » (M4)

- la prise en compte d'un intérêt sociétal ou des conséquences économiques influence les décisions tels que l'intérêt de la réutilisation du sang des saignées, la prise en compte du coût pour la collectivité ou pour le patient : « pouvoir redonner ce sang total, d'en faire des culots globulaires et de le proposer à d'autres patients malades » (M1), « on essaie de faire un peu d'économies quand même » (M4)

- le niveau d'évaluation de la balance bénéfices-risques influence également les décisions, lorsqu'un risque évolutif de la pathologie a été déterminé (selon le taux de ferritine, la présence de signes cliniques, l'implication du médecin...) le recours aux saignées est plus important, au contraire quand un risque d'excès de prise en charge a été relevé, l'abstention thérapeutique est de mise : « ça peut leur éviter une cirrhose » (M1), « parce que c'est quoi les conséquences après, on sait pas ça » (M7).

## II. 5. Résultats secondaires

D'autres points ont été évoqués avec les médecins interrogés notamment en question d'ouverture pour les mettre en confiance et car ces données peuvent

expliquer au niveau individuel leur choix en terme de prise en charge thérapeutique. Cependant ces résultats ne font pas partie du sujet principal de cette thèse.

## II. 5. a. Causes d'hyperferritinémie rencontrées en médecine générale

2 principales causes ont été évoquées en majorité par les médecins interrogés, d'une part la cause « génétique » (M1, 5, 7) ou « familiale » (M1) en particulier « l'hémochromatose » (M1, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12) en soulignant son caractère peu fréquent « l'hémochromatose j'en ai recherché mais j'en ai jamais eu » (M2) et d'autre part le « syndrome métabolique » (M6, 7, 10, 12).

## II. 5. b. Les signes cliniques recherchés devant la présence d'une hyperferritinémie

Les antécédents familiaux sont les éléments les plus souvent recherchés à l'interrogatoire des patients : « des causes familiales si il y a quelque chose de connu » (M2). Viennent ensuite les arguments cliniques en faveur d'un « syndrome métabolique » (M1) et la symptomatologie douloureuse (« des douleurs articulaires » (M10)).

Certains médecins soulignent enfin l'aspécificité des symptômes pouvant être liés à une hyperferritinémie : « difficile de rattacher ça forcément au syndrome d'hyperferritinémie » (M1).

« Une hépatomégalie » (M2, 3, 4, 6, 7) est l'élément le plus souvent recherché à l'examen physique. Des stigmates de syndrome inflammatoire (« au niveau rhumato, au niveau dentaire » (M2)) et une « érythrose faciale » (M3) sont également des éléments recherchés.

Enfin, un médecin souligne le caractère peu informatif de l'examen clinique dans un contexte d'hyperferritinémie : « à la clinique, j'attends pas grand chose » (M1).

## II. 5. c. Les examens complémentaires prescrits après une découverte d'hyperferritinémie

L'examen complémentaire le plus souvent évoqué est le dosage du « coefficient de saturation de la transferrine » (M1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10).

Ensuite, on retrouve la réalisation d'une échographie hépatique. Mais, ils ne la réalisent qu'à certaines conditions (taux élevé de ferritine, perturbation du bilan hépatique ou facteurs de risque d'hépatopathie). 3 médecins évoquent également la réalisation d'une « IRM hépatique » chez certains patients (M3, 7, 10).

5 médecins font un bilan des marqueurs du syndrome métabolique : « le bilan lipidique » (M1, 3, 5, 12), « le bilan diabète » (M5).

Une recherche de syndrome inflammatoire biologique est également réalisée : « une numération, une CRP voir si justement c'est inflammatoire » (M3)

## II. 5. d. Diagnostic de l'étiologie dysmétabolique à l'hyperferritinémie

Pour 6 médecins, c'est quand il y a la présence concomitante d'autres marqueurs du syndrome métabolique : « morphologie de syndrome métabolique (...) une hypertriglycémie euh éventuellement un diabète, une hypercholestérolémie » (M6).

4 médecins retiennent un lien avec le taux du coefficient de saturation de la transferrine : « devant un coefficient de saturation bas ou en tout cas inférieur à 40-45 » (M1)

4 médecins disent soit n'évoquer ce diagnostic qu'après avoir éliminé les autres, soit ne jamais évoquer ce diagnostic, soit très rarement : « quand on a rien trouvé à côté », « on a rien trouvé au niveau hémochromatose » (M4), « non, jamais, je n'ai pas eu », « c'est pas si fréquent que ça, (...) », il y a certainement une part constitutionnelle derrière » (M9).

Au contraire, 2 médecins disent évoquer ce diagnostic quasiment systématiquement : « la principale en terme de fréquence » (M1), « dans tous les cas (*rires*) » (M7).

## II. 5. e. Indications du dosage de ferritine

Une partie des médecins pointent l'absence d'intérêt de réaliser ce dosage en contexte de dépistage devant la difficulté d'interprétation et de prise en charge des hyperferritinémies « limites » : « qu'est ce qu'on fait devant des ferritines un peu bâtardes? » (M8).

2 médecins signalent que le coût d'un dépistage systématique serait trop élevé : « non, on essaie de faire un peu d'économies quand même » (M4) toutefois certains médecins déclarent réaliser des dosages de ferritine en contexte de dépistage : « je le fais en global aussi de façon assez systématique » (M9).

D'autres médecins interrogés réalisent ce dosage en fonction du contexte clinique (syndrome métabolique : « dans un contexte de syndrome métabolique c'est de l'ordre assez souvent » (M3), syndrome inflammatoire : « contexte inflammatoire » (M3), signes cliniques évocateurs d'hyperferritinémie : « quand les gens parlent d'un symptôme qui pourrait évoquer ça » (M11)).

2 médecins rappellent également que le dosage de ferritine est utile en cas de recherche d'anémie par carence martiale : « je le fais plus dans la recherche d'anémie par carence martiale » (M5).

# DISCUSSION

## I. Discussion de la méthode

L'objectif de cette étude était de recueillir les différentes prises en charge proposées par les médecins généralistes devant une hyperferritinémie dysmétabolique en explorant les raisons des choix de prise en charge et le ressenti des médecins face à la prise en charge proposée.

Pour cette raison, la réalisation d'une étude qualitative était la plus adaptée car elle permet d'explorer l'ensemble de ces éléments. En effet, elle explore les éventuels décalages entre référentiels et pratiques médicales, elle permet un abord plus élargi de la compréhension de la santé et des déterminants de soins.

De plus, l'absence de recommandations nationales de prise en charge sur le sujet et l'absence d'étude disponible dans la littérature explorant la prise en charge de l'hyperferritinémie en contexte de médecine générale rendait la réalisation d'une étude quantitative via un questionnaire standardisé difficile et aurait eu le biais de ne pas explorer

les prises en charge que nous n'aurions pas pu anticiper avant la rédaction du questionnaire.

Bien sûr, plusieurs types de biais sont susceptibles d'influencer les données recueillies et leur analyse : (8)

- Les biais internes peuvent résulter d'éventuelles incompréhensions entre chercheur et participant ou provoquer une réticence à se confier dans l'entretien. Dans cette étude, ce biais a été limité par la réalisation des entretiens par un interne de médecine générale ayant déjà effectué un semestre en milieu ambulatoire et qui connaissait les modalités et les difficultés de ce type d'exercice, permettant une empathie et une objectivité et donc un recueil des données le plus représentatif possible. De plus, la population étudiée a été choisie de façon à être la plus diversifiée possible limitant également l'importance de ce biais dans notre étude. Toutefois, le caractère volontaire de la participation à l'étude a pu favoriser l'intégration de médecins plus intéressés et motivés dans la prise en charge de cette pathologie que la moyenne des autres médecins réalisant un biais de sélection.

- Les biais externes sont dus à l'environnement du chercheur et des participants. Dans cette étude, ce biais a été limité par le fait que le rendez-vous pour la réalisation de l'entretien était fixée par avance et que celui ci était fixé par le médecin interrogé permettant une meilleure disponibilité du médecin et donc un recueil des données optimal.

- Le biais d'investigation, qui intervient dans le recueil des données lorsque le chercheur interroge les participants d'une manière qui peut influencer leur discours. Dans cette étude, le guide d'entretien a été réalisé avec des questions ouvertes neutres afin de ne pas orienter les réponses données. Cependant, il est toujours légitime de s'interroger sur la sincérité des médecins dans leurs réponses. De surcroît, le rapport d'enquêteur à enquêté n'a parfois pas pu échapper à l'image d'un interrogateur évaluant la pratique de ses confrères.

- Le biais d'interprétation, lorsque l'analyse n'est effectuée que par un seul chercheur. Dans cette étude, il a été choisi afin de limiter ce biais de réaliser un double codage par 2 personnes de manière indépendante.

## II. Discussion des résultats

### II. 1. Rappel des principaux résultats

L'objectif principal de cette étude était de recueillir la prise en charge thérapeutique proposée par les médecins généralistes devant une hyperferritinémie dysmétabolique.

Le principal résultat de cette étude est le plébiscite apporté à la prise en charge diététique avec le bémol de l'obtention d'une adhésion du patient à la prise en charge.

L'abstention thérapeutique est également ressortie dans cette étude comme étant une pratique de 1<sup>er</sup> intention, parfois associée à la prise en charge diététique et à une surveillance active de l'hyperferritinémie.

La réalisation de saignées fait plus l'objet de débat au sein de notre échantillon de médecins, certains réfutant l'indication dans cette pathologie, d'autres en étant de fervents défenseurs puis un 3<sup>e</sup> groupe avec une prise en charge plus modérée et adaptée au contexte clinique.

Il n'y a pas de traitement médicamenteux spécifique à l'hyperferritinémie prescrit dans ce contexte y compris pour une grande majorité les chélateurs du fer.

L'avis spécialisé était demandé en cas d'échec de la prise en charge ambulatoire, en cas d'impossibilité de poser un diagnostic étiologique à l'hyperferritinémie, en

cas d'hyperferritinémie d'emblée très élevée ou dans un but de gestion de l'inquiétude des patients.

De plus, on retient en termes de résultats secondaires que l'étiologie dysmétabolique à l'hyperferritinémie était retenue en cas de présence d'autres marqueurs du syndrome métabolique, un lien était fait avec le dosage de coefficient de saturation de la transferrine, avec une consommation éthylique et par argument de fréquence.

La plupart des médecins ne retenaient pas la nécessité de réaliser le dosage de ferritine dans un contexte de dépistage en raison de la faible spécificité du résultat obtenu et en raison du coût pour la société qu'entraînerait une telle pratique. Le dosage de ferritine était plutôt évoqué devant un contexte clinique de syndrome métabolique ou en cas de signes cliniques évocateurs.

## II. 2. L'abstention thérapeutique

Les médecins interrogés qui évoquent cette option thérapeutique en 1<sup>er</sup> intention le font à condition d'être associé à une surveillance clinique ou biologique ou ne le propose que dans les cas d'hyperferritinémies à des valeurs proches de la normale.

4 justifications sont principalement évoquées par les médecins pour justifier l'option d'une abstention thérapeutique, il s'agit selon eux d'une pathologie bénigne, il n'y a pas de recommandations de traitement édictée par une société savante, il n'y a pas de traitement ayant prouvé de façon formelle son efficacité et les conséquences de la prise en charge par excès de cette pathologie ne sont pas connues.

S'il est vrai qu'il n'existe pas de protocole national guidant la prise en charge thérapeutique dans les hyperferritinémies dysmétaboliques, l'appréciation bénigne de la pathologie et de ses risques évolutifs naturels peuvent minimiser l'intérêt éventuel d'un traitement.

Les signes cliniques rapportés dans la littérature sont une asthénie, une hépatomégalie dans 29% des cas, des hépatalgies, des arthralgies dans 8% des cas touchant préférentiellement les articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales (9), un cas de prurit généralisé a également été décrit. (10)

Une cytolyse modérée prédominant sur les ALAT est rapportée dans 1/3 des cas et une augmentation des gGT dans 50% des cas. (11)

Les risques évolutifs potentiellement graves sont toutefois décrits dans des cas d'HSD à type de fibrose hépatique en pont ou de cirrhose dans 10 % des cas, les facteurs prédictifs étant un âge supérieur à 45 ans et un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>. La présence d'une cytolyse ou les taux des paramètres biologiques du fer n'augurant pas de la présence de la fibrose. (7)

En cas de NASH associée, la fibrose est plus fréquente et le degré de fibrose est plus important. Dans ce cas, la surcharge en fer est corrélée au degré de fibrose.

Si l'on considère une prévalence de l'HSD de 1% en population générale et de 47% en cas de diabète de type 2, c'est donc une pathologie potentiellement grave qui peut toucher un nombre important de personnes. (7)

De plus, des cas de CHC ont été décrits dans la littérature en contexte d'hépatosidérose dysmétabolique en dehors de lésions de cirrhose hépatique ou de NASH. (7)

A la lumière de ces éléments, la question de l'intérêt de faire baisser le taux de surcharge martiale se pose donc dans les cas d'hépatosidérose dysmétabolique.

De plus, plusieurs études dont une importante étude de cohorte de 32826 femmes (intégrées entre 1989 et 1990 pour une durée de suivi de 10 ans) ont montré que la présence d'une hyperferritinémie était un facteur de risque significatif de développer un



diabète de type 2 indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire. (12)

Plusieurs études ont également évoqué une augmentation du risque cardiovasculaire mais ces résultats sont controversés.

Cependant, les études évaluant les risques liés à l'hépatosidérose dysmétabolique sont des études descriptives assimilant hyperferritinémie et inflation du stock du fer sans discuter le rôle de facteurs confondants. En effet, une question-clé de recherche consiste à déterminer si l'association entre ces taux de ferritine et le risque de développer une complication (y compris un diabète) est une relation causale ou une simple association. En effet, il est possible que les facteurs environnementaux ou une inflammation à bas bruit contribuent à une hyperferritinémie, qui est alors simplement associée mais nullement causale, dans la physiopathologie du diabète.

Soulignons que ces effets indésirables potentiellement graves n'ont été décrits que dans le cas d'une hépatosidérose dysmétabolique, or une partie des hyperferritinémies y compris en contexte clinique de syndrome métabolique ne s'accompagnent pas de surcharge martiale viscérale, d'autant que certains médecins dans cette étude indiquaient considérer la consommation éthylique comme étant un critère diagnostique de l'origine dysmétabolique à l'hyperferritinémie, or une consommation alcoolique induit certes une hyperferritinémie mais sans surcharge en fer.

Connaître la charge hépatique en fer des patients permet de choisir l'option thérapeutique adéquate ; la méthode la plus utilisée actuellement étant l'IRM hépatique avec calcul de la charge en fer.

## II. 3. La prise en charge diététique

Dans notre étude, nous observons un quasi-plébiscite des médecins à proposer une prise en charge diététique à leurs patients atteints d'une hyperferritinémie d'origine dysmétabolique.

Cependant dans la littérature les résultats de cette attitude sont controversés, 2 études françaises ont étudiés l'évolution du taux de ferritine et de la charge hépatique en fer avant et après un an de prise en charge diététique, ces études n'ont pas montré d'efficacité de la prise en charge diététique chez la plupart des patients (13) (14). Dans l'étude de Roblin (13), seules les hyperferritinémies inférieures à 450 µg/L ont été normalisées après un an d'une prise en charge diététique multidisciplinaire. Une étude italienne évaluant une prise en charge diététique chez des patients présentant une hyperferritinémie dysmétabolique retrouve également une inefficacité de la prise en charge diététique. (15)

Une autre étude italienne a quant à elle étudié des patients présentant une hépatosidérose dysmétabolique et les a randomisés en 3 groupes : abstention thérapeutique, prise en charge diététique seule et saignées. Les 2 groupes prise en charge diététique et saignées ont montré une diminution de l'hyperferritinémie statistiquement significative isolément l'une de l'autre avec cependant un effet plus spectaculaire de la prise en charge par saignées. (16) (saignées : baisse de la ferritinémie de 90,92%,  $p < 0,01$  ; prise en charge diététique : baisse de la ferritinémie de 28,58%,  $p < 0,01$ ).

Une étude japonaise a également rapporté une efficacité significative de la prise en charge diététique. Ses auteurs suggèrent pour expliquer ces résultats contradictoires selon les études une différence dans les populations étudiées (mode de recrutement, origine géographique), dans la compliance au traitement et dans le mode de prise en charge diététique proposée. (17)

En effet, on n'observe pas de standardisation de la prise en charge diététique dans ces études, Roblin indique seulement avoir proposé pendant un an une prise en

charge multidisciplinaire incluant cardiologue, nutritionniste et hépatologue. (13) Yamamoto a réalisé un apport calorique de 126 kilojoules par kg et par jour, un apport lipidique inférieur à 20%, un apport en fer inférieur à 6 milligramme par jour et un apport protéique de 1,1 à 1,2 gramme par kg et par jour. (17)

## II. 4. La réalisation de saignées

Certains médecins interrogés dans cette étude réservent les saignées à un certain type de patients principalement les patients présentant une hyperferritinémie importante avec échec du traitement ambulatoire initial, seuls quelques médecins évoquent la nécessité d'une hépatosidérose pour pouvoir proposer cette option thérapeutique .

Certains médecins ont même déclaré ne jamais réaliser de saignées dans cette indication en raison de l'absence de recommandations officielles ou par une balance bénéfice-risques défavorable à ce mode de prise en charge.

D'autres retiennent cette option thérapeutique comme une pratique de 1<sup>er</sup> intention.

L'ensemble des études explorant l'efficacité des phlébotomies dans l'hépatosidérose dysmétabolique ont montré une efficacité des saignées pour la diminution de l'hyperferritinémie et leur bonne tolérance dans cette indication. (18)

Les effets indésirables des saignées relatés dans la littérature sont dans 15% des cas une asthénie, des nausées et des céphalées, à noter que ces symptômes ont été observés lors de la première saignée et non après. (19)

De plus, dans une étude contrôlée, des patients souffrant d'un syndrome métabolique avec la présence d'une NASH, des phlébotomies thérapeutiques ont eu un impact positif sur la diminution de la pression sanguine, de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et du profil lipidique six semaines après leur réalisation. Ces données sont encourageantes, même si limitées à un nombre restreint de participants. (20)

Néanmoins, une étude multicentrique randomisée étudiant saignées versus abstention thérapeutique fut menée pour évaluer si l'impact de la réduction des taux de fer par phlébotomies pouvait modifier la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients souffrant de maladie vasculaire périphérique. Chez les sujets symptomatiques, la mortalité globale et la survenue d'incidents cardiovasculaires ne furent pas réduites par les saignées. (21)

Aucune étude à ce jour n'a exploré les bénéfices des saignées en terme d'amélioration de la morbi-mortalité générale. De plus, le protocole de prise en charge proposé est très différent d'un centre à l'autre allant de la réalisation d'un traitement déplétif d'attaque poursuivie d'un traitement d'entretien à vie jusqu'à l'abstention thérapeutique en passant par des saignées à la demande sur des critères parfois mal définis. (18)

Le problème est que la réalisation d'une telle étude se heurte à plusieurs problématiques : tout d'abord l'impossibilité de la réalisation de « fausses saignées » et donc l'impossibilité d'obtenir un bras placebo ne permettant qu'une étude ouverte, ensuite la difficulté de trouver un critère principal de jugement adéquat, l'idéal étant une étude de la morbi-mortalité, choix se révélant très difficile car nécessitant un nombre important de patients inclus, une longue durée de suivi avec le risque de biais de sélection lié aux perdus de vue et le coût qu'une telle étude nécessiterait.

Certains médecins ont également évoqué la difficulté de mise en œuvre et de gestion des saignées.

Une étude a étudié la faisabilité et la satisfaction des patients et des intervenants qui bénéficiaient de saignées à domicile : le rythme des saignées dans cette étude et le volume prescrits ont été respectés dans 80 % des cas. Les saignées à domicile relevaient d'un choix personnel ou du fait des horaires limités à l'EFS dans 68 % des cas ou d'une proposition du médecin spécialiste dans 32 % des cas. Les saignées à domicile semblaient plus satisfaisantes qu'à l'hôpital ou à l'EFS pour 81,6 % des patients et la contrainte était mieux acceptée dans 84 % des cas. Les infirmières estimaient que le geste relevait de leur responsabilité (100 %) et la rémunération leur paraissait insuffisante (65 %). 96 % des médecins généralistes se considéraient informés mais seulement 40 % se disaient impliqués. (22)

Toutefois, cette option est parfois impossible du fait du refus des intervenants libéraux car la cotation du geste infirmier est basse (13,35 euros) et ne prend en compte ni le temps passé lors de l'acte (entre 30 et 45 mn) ni le surcoût lié à l'élimination des déchets (à la charge de l'exécutant) qui fait l'objet d'une législation stricte (réglementation concernant le transport de produits dangereux).

Les autres options EFS et hôpitaux publics imposent des contraintes horaires pénalisantes pour le patient et sont des structures parfois éloignées du domicile du patient limitant donc parfois ce choix de prise en charge. (23)

Un médecin a également évoqué un intérêt en terme de santé publique par la réutilisation du sang des saignées pour le don du sang.

Une étude a en effet exploré cette possibilité dans le cadre de l'hémochromatose, les patients éligibles dans cette étude étant des patients sans complications de la surcharge martiale et ne présentant pas de contre-indications autres au don du sang selon les critères en vigueur dans la population générale. L'étude signale que les patients deviennent équivalents à des donneurs réguliers et que sur l'échelle d'un pays ceci peut avoir un impact significatif sur le stock de sang disponible. (24)

## II. 5. Chélateurs du fer

La plupart des médecins interrogés évoquent leur inexpérience dans l'utilisation de ces molécules mais 2 d'entre eux signalent qu'il s'agit de traitements anciens et que les autres prises en charge disponibles sont supérieures en terme d'efficacité et de tolérance.

En 1989, dans un groupe restreint de patients souffrant d'un diabète de type 2 avec ou sans hyperferritinémie, P. Cutler a administré de manière répétée de la déféroxamine, un chélateur du fer. (25) La réduction des taux de ferritine a eu un impact remarquable sur les glycémies à jeun, l'hémoglobine glyquée, le profil lipidique, et la majorité des patients sous insulinothérapie ont pu se passer de tout traitement antidiabétique au terme de la prise d'un chélateur de fer. Dans le groupe de patients diabétiques sans hyperferritinémie mais exposés au traitement chélateur, aucune amélioration de l'homéostasie du glucose ne fut observée. Il s'agissait d'une étude limitée en termes de nombre de participants et purement exploratoire, donc non applicable en clinique courante. (20)

Toutefois, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables, la première molécule disponible sur le marché la déféroxamine (Desferal®) induit des réactions locales au point d'injection mais surtout des atteintes visuelles variées (rétinopathie, cataracte) et une surdité neurosensorielle ou des acouphènes, qui justifient la surveillance régulière par examens ophtalmologiques et audiométriques. L'autre limite à l'utilisation de la déféroxamine est la lourdeur de ce traitement (nécessité de perfusions sur 8 à 12h, 5 à 7 jours par semaine),

à l'origine de problèmes de compliance. (26)

Des molécules par voie orale ont ensuite été mises sur le marché : d'abord la déféripone (Ferriprox®) mais une des limites importantes de celle-ci est qu'elle provoque, chez 6,5 % des patients, une neutropénie allant jusqu'à l'agranulocytose dans 1,2 % des cas, puis le déférasirox (Exjade®) entraînant principalement des troubles digestifs et des rash cutanés mais aussi dans 1 à 10 cas sur 1000 une perte de l'audition des hautes fréquences et des opacités du cristallin. On note également des incertitudes quant à la tolérance rénale à long terme. (26)

Devant ces effets indésirables graves potentiels, l'autorisation de mise sur le marché de ces molécules par voie orale est limitée à la prise en charge de l'hyperferritinémie post-transfusionnelle dans le cadre des b-thalassémies majeures.

La déféroxamine est également utilisée dans les hémochromatoses chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux saignées et à la double condition d'avoir une ferritinémie supérieure à 1000 µg/L et une surcharge en fer hépatique supérieure à 80 µmol/g.

Il s'agit par ailleurs de traitements coûteux, pour un adulte de 60 kgs, le traitement revient à 95 € par jour pour le déférasirox (Exjade®), 22€ pour le déféripone (Ferriprox®) et 58€ pour la déféroxamine (Desféral®) incluant le coût journalier de la perfusion à domicile. (27)

Devant ces informations, il est très probable que la lourdeur de mise en place de ces traitements et le risque non négligeable d'effets indésirables potentiellement graves expliquent la réticence des médecins à opter pour cette option thérapeutique.

## II. 6. Recours à un avis spécialisé

Dans cette étude nous observons que le recours aux spécialistes est disparate. En effet, certains médecins n'adressent jamais de patients à des médecins spécialistes, d'autres en cas de ferritine très élevée ou en cas d'échec de la prise en charge ambulatoire ou en cas de doute diagnostique.

La plupart des médecins interrogés qui ont recours à un avis spécialisé adressent leurs patients à un hépato-gastro-entérologue ou en service de médecine interne.

Il n'y a aucune recommandation de recours à un avis spécialisé dans le cadre des hyperferritinémies dysmétaboliques.

Il existe seulement des recommandations de la HAS à propos de la prise en charge de l'hémochromatose indiquant le recours systématique au médecin généraliste et à l'hépatogastro-entérologue puis le recours si besoin à d'autres spécialistes en fonction du stade de la maladie et des complications présentes. Il est à noter que cette recommandation est édictée dans le cadre de l'ALD 17 et qu'elle s'applique donc à des patients dont le diagnostic d'hémochromatose est déjà posé. Il est néanmoins important d'en tenir compte car plusieurs médecins dans cette étude assimilait la prise en charge de l'hyperferritinémie dysmétabolique à la prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose. (28)

## II. 7. Facteurs influençant la prise en charge thérapeutique effectuée

Différents paramètres influencent la prise en charge proposée par les médecins interrogés dans l'hyperferritinémie dysmétabolique. D'une part, les caractéristiques

liées au patient : le taux de ferritine, la présence de signes fonctionnels, les comorbidités, l'environnement, l'inquiétude exprimée et l'adhésion thérapeutique. D'autre part, les caractéristiques liées au médecin : l'absence de recommandations nationales de prise en charge, un raisonnement par analogie à d'autres pathologies, le niveau de connaissances et l'investissement du médecin, la prise en compte d'un intérêt sociétal ou des conséquences économiques, le niveau d'évaluation de la balance bénéfices-risques.

Certains de ces facteurs ont déjà été décrits dans la littérature. Les études étudiant les facteurs influençant la prescription d'antibiotiques en médecine générale retrouvent que des facteurs socio-économiques entrent en jeu dans la prescription médicamenteuse, le niveau de demande des patients est également important par leurs croyances, leurs attentes ou leurs caractéristiques personnelles. (29)

La gravité perçue de la pathologie (par la présence de signes fonctionnels, la taux de ferritine ou les comorbidités des patients dans notre étude) est également un facteur influençant les décisions des médecins décrit dans la littérature sous forme de « réaction au désespoir » par Warner dès 1975. (30)

Les expériences personnelles des médecins, leurs participations ou non à des formations médicales continues, leurs lectures personnelles, l'influence des pairs sont d'autres facteurs qui ont également été décrits. (31)

La prise en compte de la variable « santé publique » par les médecins lors de leurs prescriptions fait plus l'objet de débats au sein de la littérature, Hemminki le décrit comme étant un facteur évident d'influence (par le biais de recommandations ou de contrôle des pouvoirs publics) (32), dans les études de prescription d'antibiothérapie ou de la prise en charge du diabète de type 2 en médecine générale, il apparaît que l'influence des recommandations est moins évidente d'une part par la prise en compte de l'intérêt personnel qui passe avant l'intérêt général mais d'autre part aussi devant l'applicabilité des recommandations qui n'est pas toujours perçue comme facile par les médecins généralistes. (33) (34)

Il est à noter que d'autres critères apparaissent dans la littérature mais ne sont pas retrouvés dans cette étude à savoir l'âge, le sexe et le volume de consultations probablement en raison du caractère qualitatif de cette étude et du faible échantillon de médecins interrogés. (35)

## II. 8. Indications du dosage de ferritine

La plupart des médecins interrogés dans cette étude déclarent ne pas réaliser de dosage de ferritine dans un cadre de dépistage systématique en raison principalement de la difficulté d'interprétation et de prise en charge des hyperferritinémies peu élevées.

Certains médecins réalisent ce dosage sur point d'appel clinique évoquant une hyperferritinémie ou dans un contexte de dysmétabolisme.

Ces données sont en contradiction avec les données de la littérature. En effet, une étude menée par le service médical de Seine et Marne a évalué les pratiques de prescription des paramètres du fer des médecins généralistes au vu de l'augmentation régulière des coûts relatifs à cette prescription. Elle souligne la prépondérance des examens réalisés à titre systématique (60 % de dosage à titre systématique, 6 % pour une recherche de carence martiale et 3 % de recherche de surcharge martiale sur point d'appel clinique). (36) Une thèse évaluant une cohorte de patients saignés dans le cadre d'une surcharge en fer a également montré que les dosages de bilan martial initial était réalisé dans 47,2 % des cas dans le cadre

d'un bilan systématique, dans 19,4 % des cas pour un bilan d'asthénie, dans 5,6 % des cas dans le cadre d'un dépistage familial, dans 13,9 % des cas pour un bilan de cytolysé hépatique et 2,8 % pour des arthralgies. (37)

Il est à noter que notre étude repose sur les données déclaratives des médecins prescripteurs et qu'elle présente de fait un biais déclaratif.

Actuellement en France, il n'y a pas de recommandations de dépistage systématique des hyperferritinémies y compris hémochromatosiques malgré les insistances des associations de malades qui disent que l'hémochromatose correspond aux critères définis par l'OMS pour les maladies devant bénéficier d'un dépistage.

L'ANAES retenait en 2004 un intérêt d'un dépistage familial de l'hémochromatose (38) par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine plus ou moins de la recherche des mutations C282Y.

Roblin a également évoqué la possibilité de doser la ferritine dans un contexte de diabète de type 2 devant la fréquence accrue de l'hépatosidérose dysmétabolique dans ce contexte et devant le risque de cancers extra-hépatiques qui serait plus important chez ces patients par rapport à la population générale. (7) Aucune étude ne vient corroborer cette attitude et cette justification.

## II.9. Perspectives

La physiopathologie de l'hyperferritinémie dysmétabolique est encore incomprise. Cependant, depuis une dizaine d'années, une nouvelle molécule, l'hepcidine, a été découverte. Il apparaît que cette molécule est une des clés de la régulation de l'homéostasie du fer dans l'organisme en régulant en particulier l'absorption intestinale du fer et l'activité macrophagique. L'hepcidinémie est beaucoup plus élevée chez les patients atteints d'hyperferritinémie dysmétabolique que chez les sujets témoins et celle-ci diminue après saignée. (39)

Les différentes études suggèrent que l'augmentation du stock martial dans l'organisme engendrerait une augmentation de la production d'hepcidine. Certains auteurs suggèrent un lien entre cette augmentation et l'insulino-résistance constatée dans le syndrome d'hyperferritinémie dysmétabolique. (40)

En fonction de l'évolution des connaissances dans ce domaine, d'autres traitements ciblant l'hepcidine pourraient voir le jour, mais pas avant de nombreuses années.

## CONCLUSION

Au terme de cette étude, il apparaît que la prise en charge de l'hyperferritinémie dysmétabolique en médecine générale est disparate notamment en raison de l'absence de recommandations officielles de prise en charge de cette pathologie.

Seule la prise en charge diététique est couramment proposée dans cette pathologie et semble faire la quasi-unanimité parmi les médecins interrogés malgré l'absence de bénéfices évidents retrouvés dans la littérature, en tout cas pour les hyperferritinémies élevées.

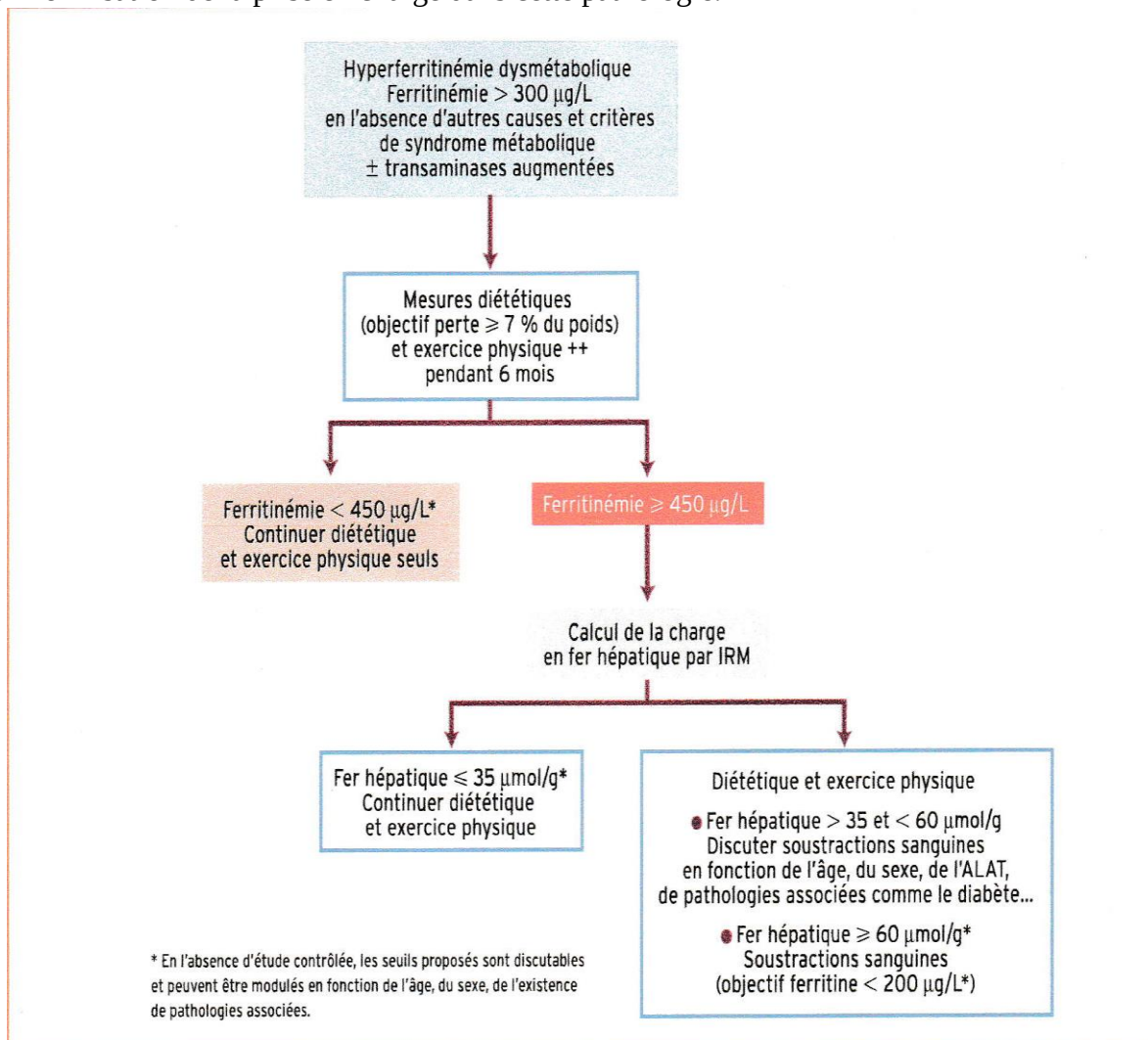
Un algorithme thérapeutique édictée par une société savante combinant une prise en charge facilement proposable en médecine générale et les données de la littérature serait une aide évidente même si elle devra se confronter aux réalités du terrain.

Une revue couramment lue en médecine générale a néanmoins tenté d'édicter une proposition de conduite à tenir combinant les résultats de différentes études, cependant il est à noter que cet algorithme thérapeutique n'a pas été validé par des études interventionnelles.

(41) (cf figure 2)

La réalisation d'une nouvelle étude via une méthode quantitative permettrait d'explorer la prise en charge proposée par les médecins généralistes en situation réelle et de quantifier les résultats.

La réalisation d'une étude avant-après en formant les médecins à cette pathologie et en leur proposant une prise en charge type permettrait d'explorer l'utilité et le bénéfice d'une uniformisation de la prise en charge dans cette pathologie.



**Figure 2 :** Proposition de conduite à tenir devant une hyperferritinémie dysmétabolique (41)





# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. *Gastroentérologie Clin Biol.* avr 2009;33(4):323-6.
2. Charbonnel B. Que reste-t-il du syndrome métabolique? *Rev Prat.* 20 avr 2010;60(4):478-84.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 16 janv 2002;287(3):356-9.
4. Bonnet F, Laville M. Le syndrome métabolique : définition, épidémiologie, complications. *Spectra Biol.* Mai 2005.
5. Bongard V. Alimentation et syndrome métabolique : quels liens? *Rev Prat Médecine Générale.* oct 2012;26(887):650-1.
6. Deugnier Y, Lainé F, Jézéquel C, Bonnet F. Stéato-hépatite, surcharge en fer et insulino-résistance: Steatohepatitis, iron overload and insulin resistance. *Médecine Mal Métaboliques.* 2012;6(2):151–157.
7. Roblin X, Chevassus P, Boudemaghe T, Paladoyan A. L'Hépatosidérose dysmétabolique doit-elle être recherchée systématiquement au cours du diabète de type II ? *Diabetes Metab.* 2002;28(4):335-9.
8. Association française des jeunes chercheurs en médecine générale, Frappé P. Initiation à la recherche. Neuilly-sur-Seine; [Paris]: GM Santé ; CNGE; 2011.
9. Venat L, Loustaud-Ratti V, Liozon E, Soria P, Nadalon S, Gissot V, et al. Hépatosidéroses dysmétaboliques, caractéristiques chez 51 patients. *Presse Médicale.* 2003;32(9):400-6.
10. Brigant F, Hautefeuille V, Dadban A, Lok C, Nguyen-Khac E, Chaby G. Generalized pruritus in dysmetabolic hyperferritinemia treated by phlebotomy. *Dermatol Online J.* sept 2015;21(9).
11. Laroussi N, Mosnier J-F, Morel Y, Deugnier Y, Dumas O, Audigier J-C. La stéatohépatite non alcoolique. Une hépatopathie multifactorielle, fréquente, paucisymptomatique mais d'évolution potentiellement grave. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2002;26(5):1-20.
12. 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):711–717.
13. Roblin X, Phelip J-M, Hilleret M-N, Heluwaert F, Bonaz B, Zarski J-P. Correction of insulin resistance syndrome does not cause normalisation of hyperferritinemia. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2005;27.
14. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Lainé F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol.*

2001;35(3):344–349.

15. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* août 2001;96(8):2448-55.
16. Piperno A, Vergani A, Salvioni A, Trombini P, Vigano M, Riva A, et al. Effects of venesections and restricted diet in patients with the insulin-resistance hepatic iron overload syndrome. *Liver Int.* oct 2004;24(5):471-6.
17. Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Sugimoto R, Urawa N, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* avr 2007;22(4):498-503.
18. Lainé F, Deugnier Y. Hépatosidérose dysmétabolique : saigner ou ne pas saigner ? *Gastroentérologie Clin Biol.* avr 2008;32(4):421-4.
19. Panch SR, Yau YY, West K, Diggs K, Sweigart T, Leitman SF. Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload: Phlebotomy therapy for iron overload. *Transfusion (Paris).* mars 2015;55(3):611-22.
20. Waeber G, others. Hyperferritinémie associée au syndrome métabolique: une nouvelle cible thérapeutique? *Médecine Interne.* 2013;404(37):2002–2007.
21. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al. Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Jama.* 2007;297(6):603–610.
22. Manea P, Loustaud-Ratti V, Mondary D, Arnold V, Ferley J-P, Souris S, et al. Evaluation of at-home phlebotomy for iron overload: Feasibility and satisfaction of patients and healthcare workers. *Gastroentérologie Clin Biol.* févr 2008;32(2):172-9.
23. FONTANGES T. Les saignées en hépatologie.
24. Marrow B, Clarkson J, Chapman CE, Masson S. Facilitation of blood donation amongst haemochromatosis patients: Blood donation amongst haemochromatosis patients. *Transfus Med.* août 2015;25(4):239-42.
25. Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. *Diabetes.* oct 1989;38(10):1207-10.
26. Lainé F, Deugnier Y. Traitement des surcharges en fer : place du déférasirox, nouveau chélateur du fer. *Lett Pharmacol.* sept 2007;21(3):68-72.
27. Ruivard M. Les chélateurs du fer : quand et comment les utiliser chez l'adulte ? *Rev Médecine Interne.* janv 2013;34(1):32-8.
28. Haute Autorité de Santé. Hémochromatose liée au gène HFE (type 1). 2012.
29. Faure H, Mahy S, Soudry A, Duong M, Chavanet P, Piroth L. Déterminants de la prescription ou de la non-prescription d'antibiotiques en médecine générale. *Médecine*

Mal Infect. sept 2009;39(9):714-21.

30. Warner KE. A« desperation-reaction » model of medical diffusion. *Health Serv Res.* 1975;10(4):369.
31. Steinman MA, Landefeld CS, Gonzales R. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *JAMA.* 12 févr 2003;289(6):719-25.
32. Hemminki E. Review of literature on the factors affecting drug prescribing. *Soc Sci Med.* févr 1975;9(2):111-6.
33. Feron J-M, Legrand D, Pestiaux D, Tulkens P. Prescription d'antibiotiques en médecine générale en Belgique et en France : entre déterminants collectifs et responsabilité individuelle. *Pathol Biol.* févr 2009;57(1):61-4.
34. Cogneau J, Lehr-Drylewicz A-M, Bachimont J, Letoumy A. Écarts entre le référentiel et la pratique dans le diabète de type 2. *Presse Médicale.* mai 2007;36(5):764-70.
35. Lancry P-J, Paris V. Âge, temps et normes : une analyse de la prescription pharmaceutique. *Économie Prévision.* 1997;129(3):173-87.
36. Echelon local du service médical de Seine et Marne. Fer sérique et ferritine. Etude des prescriptions biologiques de fer sérique et ferritine. Dépistage d'une carence martiale en partique. 2005.
37. Merret L. Interprétation des hyperferritinémies à l'heure du diagnostic de l'hémochromatose génétique. [Faculté de médecine de Créteil]: Paris Val de Marne; 2006.
38. DE ÉDD. ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EN 2004. 2004.
39. Martinelli N, Traglia M, Campostrini N, Biino G, Corbella M, Sala C, et al. Increased Serum Hecpidin Levels in Subjects with the Metabolic Syndrome: A Population Study. Sesti G, éditeur. *PLoS ONE.* 29 oct 2012;7(10):e48250.
40. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, Recalcati S, Steffani L, Gatti S, et al. Dietary Iron Overload Induces Visceral Adipose Tissue Insulin Resistance. *Am J Pathol.* juin 2013;182(6):2254-63.
41. Abergel A, Ruivard M, Bonny C. Surcharge en fer et maladies chroniques du foie. *Rev Prat.* 15 déc 2006;56:2130-4.



# ANNEXE

## Guide d'entretien

Quelles sont, dans votre expérience, les principales causes d'hyperferritinémie que vous avez pu rencontrer ?

Que recherchez-vous chez votre patient devant la présence d'une hyperferritinémie ?

- à l'interrogatoire ?
- à l'examen clinique ?
- prescrivez-vous des examens complémentaires ?
  - radiologiques
  - biologiques

Dans quels cas reprenez-vous une origine dysmétabolique ?

**Plaçons-nous maintenant dans le cas d'une hyperferritinémie d'origine dysmétabolique.**

- Quelle prise en charge thérapeutique adoptez-vous alors ?
  - Que pensez-vous d'une abstention thérapeutique ?
  - Que pensez-vous d'une prise en charge diététique ? Délivrez-vous vous-même des conseils diététiques ?
  - Prescrivez-vous des médicaments pour cette pathologie ?
    - lesquels ?
    - pourquoi ?
  - Que pensez-vous de la réalisation de saignées dans cette indication ?
    - Selon quelles modalités l'instaurerez-vous si vous l'estimez nécessaire ?
  - Que pensez-vous de l'utilisation de chélateurs du fer dans cette pathologie ?

- Avez-vous déjà eu recours à un avis spécialisé pour la prise en charge d'une hyperferritinémie d'origine dysmétabolique ?

- dans quels cas ?
- quel spécialiste ?

- Rencontrez-vous des difficultés lors de la prise en charge des patients ayant cette pathologie ?

**Enfin, que pensez-vous du dosage de ferritine à visée de dépistage dans un contexte de syndrome métabolique ?**

Le pratiquez-vous ?

**Titre de la thèse :** Quelle est la prise en charge adoptée par les médecins généralistes de Haute Normandie devant la présence d'une hyperferritinémie dysmétabolique?

**Résumé :**

L'hyperferritinémie dysmétabolique est une des principales causes d'hyperferritinémie en soins primaires, hors il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge de cette pathologie et les études présentes dans la littérature montrent des résultats parfois contradictoires. Nous avons donc réalisé une étude qualitative afin de recueillir et comprendre le type de prise en charge proposée par les médecins généralistes de Haute Normandie en présence de cette pathologie.

Le principal résultat de cette étude est le plébiscite apporté à la prise en charge diététique avec le bémol de l'obtention d'une adhésion du patient à la prise en charge. L'abstention thérapeutique est également ressortie dans cette étude comme étant une pratique régulièrement adoptée. La réalisation de saignées faisait l'objet de débat entre des médecins qui optent pour cette option en 1<sup>e</sup> intention, ceux qui ne la retiennent jamais, et d'autres plus modérés adaptant le recours aux saignées en fonction du contexte clinique. Dans ce groupe la réalisation de saignées était évoquée en 2<sup>e</sup> intention, notamment si hyperferritinémie élevée ou présence de signes cliniques évocateurs de complications.

Au terme de cette étude, il apparaît que la prise en charge de l'hyperferritinémie dysmétabolique proposée en médecine générale n'est pas toujours en accord avec les données de la littérature. Cependant aucun article n'a pu explorer cette situation en contexte de médecine générale et prouver une amélioration en terme de morbi-mortalité de chaque option thérapeutique.

**Mots clés :** hyperferritinémie ; hyperferritinémie dysmétabolique ; hépatosidérose dysmétabolique ; médecine générale.