

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 31 octobre 2018 à Poitiers
par **Madame Camille DUTRUC**

La place du dosage sanguin de la ferritine en médecine générale :
enquête par questionnaire auto-administré auprès des médecins
généralistes de la région Poitou-Charentes en 2018.

Composition du Jury

Présidente : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur Laurent MACCHI
Monsieur le Professeur Jean-Claude LECRON
Madame le Docteur Valérie TRANCHÉE-VERGÉ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Valérie TRANCHÉE-VERGÉ

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (**mission 09/2017 à 03/2018**)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité de 10/2017 à 01/2018**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Christine SILVAIN.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Pour votre avis d'expert, soyez assurée de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Laurent MACCHI.

Vous avez accepté de juger ce travail.

Pour l'intérêt que vous avez manifesté, soyez assuré de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur Jean-Claude LECRON.

Vous me faites l'honneur d'évaluer cette étude.

Pour votre professionnalisme, soyez assuré de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Valérie TRANCHÉE-VERGÉ.

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger cette étude, née de nos propres échanges.

Pour ton aide précieuse, ton soutien et ton dévouement, soit assurée de mon profond respect et de mon estime.

Aux Docteurs Françoise OUNDA-MEYBI, Aymeric LARDEAU et Franck GIRAULT.

Pour m'avoir initiée à la médecine générale et donnée l'envie d'être généraliste à mon tour.

Aux Docteurs Valérie TRANCHÉE-VERGÉ, Virginie RASSINOUX-TEXIER et Valérie VICTOR-CHAPLET.

Pour la qualité de leur formation et leur investissement qui m'ont permis de devenir un meilleur médecin.

Aux Docteurs Gwenaëlle FARCY, Bertrand PINEAU et Daniel PINSEMBERT.

Pour la confiance que vous m'avez accordée et la poursuite de ma formation en médecine générale, qui m'ont donné la possibilité de continuer à m'améliorer.

Au service de Médecine Polyvalente du CH de Niort.

Pour m'avoir permis de débiter ma formation dans d'excellentes conditions.

Au service d'urgences de l'hôpital de Parthenay.

Pour avoir activement participé à ma formation et fait de ce stage un semestre enrichissant.

Au service de l'HAD du CHU de Poitiers.

Pour vos enseignements et votre soutien. Ce dernier semestre aura une saveur particulière. J'insiste sur le terme.

À mes grands-parents, Andrée, Madeleine, Gérard et Louis. Pour leur affection, leur soutien et les valeurs familiales qu'ils ont su me transmettre.

Particulièrement à **Mamie Andrée**, pour l'affection que tu m'as continuellement témoignée, ta sagesse et ton soutien inconditionnel.

À mes parents, pour m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui et m'avoir inculqué la valeur du travail.

À Jean-Charles, tu m'accompagnes depuis déjà si longtemps. Tu me permets de devenir la meilleure version de moi-même et avec toi, je sais que tout est possible et reste à écrire. Je t'aime profondément.

À toute ma famille et belle famille, pour les moments partagés et les souvenirs.

À Éric et Marinette, pour leur soutien et leur gentillesse.

À Marceline, Anne, Amélie et Laetitia, pour votre soutien sans faille et tous les bons moments passés ensemble. J'espère entendre nos rires encore longtemps et continuer à partager mon avenir avec vous.

À mes amis : Céline, Marina, Marie, Aude, Valérie, Catie, Sarah, Camille, Adèle, Agnès, Maïwenn, Julie, Audrey, Sylvain, Pablo, Vivien, Hadriun, Matthieu, Paul, Thomas, Joe, Antho.

À mes co-internes : Marina, Emmanuelle, Marion et Marion, Matthieu, Manu, Guillaume et Henri. Les stages sans vous n'auraient pas eu la même ambiance. Je promets de continuer à m'améliorer à Tekken.

De nouveau à **Valérie et Virginie ainsi qu'à Carole et Godefroy**, pour la confiance que vous m'accordez et l'honneur que vous me faites de m'accueillir dans votre cabinet.

SOMMAIRE

1. Introduction	8
2. Métabolisme du fer et ferritine	9
2.1. Métabolisme du fer	9
2.1.1. L'absorption	9
2.1.2. Les échanges plasmatiques	12
2.1.3. La régulation du métabolisme du fer	13
2.2. La ferritine	15
2.2.1. Généralités	15
2.2.2. Le dosage	16
2.2.3. Les valeurs biologiques	16
3. Étiologies de l'hyperferritinémie	18
3.1. Avec surcharge	19
3.2. Sans surcharge	20
4. Les recommandations actuelles	21
5. L'étude	22
5.1. Introduction	22
5.2. Matériels et méthodes	23
5.2.1. Objectifs	23
5.2.2. Type d'étude	23
5.2.3. Population	23
5.2.4. Déroulement de l'étude	24
5.2.5. Questionnaire	25
5.3. Résultats	29
5.3.1. Résultats bruts	29
5.3.2. Associations statistiques	42
5.4. Discussion	46
5.4.1. Synthèse des principaux résultats et validité externe de l'étude	46
5.4.2. Validité interne de l'étude	54
5.4.3. Significations et ouvertures possibles	55
6. Conclusion	57
7. Bibliographie	58
8. Résumé	61
9. Annexes	62
9.1. Annexe 1 : questionnaire de notre étude	62
9.2. Annexe 2 : algorithme d'aide au diagnostic	65

GLOSSAIRE

ALAT : Alanine Aminotransferase

ASAT : Aspartate Aminotransferase

CPK : Creatine Phosphokinase

CRP : C-Reactive Protein

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

DMT1 : Divalent Metal Transporter 1

EAL : Évaluation des Anomalies Lipidiques

ECN : Épreuves Classantes Nationales

FMC : Formation Médicale Continue

HAS : Haute Autorité de Santé

IRE : Iron Responsive Element

IRP : Iron Regulatory Protein

LDH : Lactate Dehydrogenase

MSU : Maître de Stage Universitaire

NFS : Numération de la Formule Sanguine

Protéine HFE : Protéine High Fe

RIAP : Relevé Individuel d'Activité et de Prescriptions

TFR1 : Transferrin Receptor protein 1 (Récepteur à la Transferrine de type 1)

TFR2 : Transferrin Receptor protein 2 (Récepteur à la Transferrine de type 2)

1. Introduction

Depuis 2005, la prescription du dosage de la ferritine ne cesse d'augmenter, passant de 4 127 000 à 5 847 000 actes de biologie en 2009. Le Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) fait lui un bond pharamineux, passant de 9 000 prescriptions en 2005 à 609 000 en 2007, soit + 6 445,1% d'augmentation (1,2). L'étude réalisée par Adams et al. en 2013, basée sur 44 625 patients européens, estimait la prévalence de l'hyperferritinémie à 13% dans sa population étudiée (3).

À l'heure où la médecine se développe au travers des mesures de prévention, cette étude est née d'un constat fait durant mes stages ambulatoires de médecine générale : pourquoi les médecins généralistes dosent-ils la ferritine en dehors du seul bilan de carence martiale ? Comment prennent-ils en charge la découverte d'une hyperferritinémie ? La principale motivation au dosage de la ferritinémie est le dépistage d'une pathologie hépatique, avec l'idée de prendre en charge suffisamment tôt la maladie pour en éviter ou retarder les conséquences. Mais combien de surcharges en fer d'origine génétique sont réellement diagnostiquées ?

Les rapports et recommandations publiés par la HAS en 2004 (4) et 2011 (5) rappellent que le dosage de la ferritinémie n'a pas sa place dans le bilan de dépistage de routine en situation de premier recours, bien qu'il satisfasse les critères d'un tel test, et que son indication première reste le bilan de carence martiale.

Des publications indiquant la démarche diagnostique associée à la découverte d'une hyperferritinémie ont été rédigées par des médecins spécialistes suite à l'augmentation de la prescription du dosage (5,6). Cependant, aucune ne s'est encore réellement attachée aux conditions et motivations de prescription de cette analyse sanguine par les médecins généralistes, en dehors d'études ciblées sur un aspect étiologique précis. Déterminer la place du dosage sanguin de la ferritine en médecine générale était la problématique de notre étude.

Ce travail se découpe en plusieurs axes : l'aspect physiologique du métabolisme du fer et de la ferritine (indispensable pour mieux comprendre leurs impacts dans les pathologies en cause) ; les étiologies en rapport avec une dysferritinémie et plus précisément une hyperferritinémie et pour terminer, la présentation de notre étude menée auprès des médecins généralistes du Poitou-Charentes dont l'objectif était d'évaluer les connaissances théoriques et leurs applications pratiques en médecine générale.

2. Métabolisme du fer et ferritine

2.1. Métabolisme du fer (7)

L'organisme contient environ **4g de fer** dont 70% est localisé dans les globules rouges sous forme d'**hémoglobine**, 20% dans la **myoglobine** des muscles et 10% au travers de réactions enzymatiques.

La quantité de fer apportée par l'**alimentation** est estimée entre **10 et 20mg/jour**, ce qui correspond globalement à nos **besoins cellulaires**. Cependant, seulement **1 à 2mg du fer ingéré** seront absorbés par l'organisme, ne permettant qu'une **compensation des pertes quotidiennes** principalement digestives et liées aux menstruations féminines.

Le fer est présent dans toutes les cellules de l'organisme et sa répartition est compartimentée en **3 secteurs** :

- **Circulant (ou plasmatique)** : lié à une protéine de transport appelée transferrine,
- **Fonctionnel** : intervenant dans la formation de l'hémoglobine au niveau de la moelle osseuse,
- **Stockage** : lié à la ferritine et dans une moindre mesure à l'hémosidérine principalement au niveau hépatique, ainsi que dans la myoglobine des muscles.

La **moelle osseuse** concentre environ **20mg de fer**, indispensable à une érythropoïèse efficace. Les **globules rouges** en contiennent jusqu'à **2,5g** au total, via la synthèse de l'hémoglobine par la moelle érythroïde. Par la phagocytose des hématies sénescents, les **macrophages** recyclent jusqu'à **30mg de fer** et permettent également à la moelle d'assurer sa fonction de synthèse en représentant la principale source endogène de fer.

La **ferritine** stocke environ **1g de fer** et représente sa **principale forme de réserve** (8).

La **myoglobine** des muscles en concentre également environ **300mg**.

2.1.1. L'absorption digestive

Qu'il soit sous forme **héminique** ou **non héminique**, le fer est absorbé à l'**étage duodénal** du tube digestif où il subira une série de **réactions d'oxydo-réduction** pour pouvoir traverser l'épithélium. La **figure 1** synthétise les étapes de l'absorption digestive du fer avant de rejoindre ses différents sites d'utilisation.

Le **fer non héminique** a une biodisponibilité inférieure à celle du **fer héminique** : son absorption dépend en partie de l'acidité gastrique. L'entrée entérocytaire se fait par l'intermédiaire du transporteur DMT1 qui, étant divalent, met son passage en compétition avec d'autres nutriments pouvant diminuer son absorption.

De plus, les tanins tels que le thé ou le café mais aussi les œufs, la caséine de lait et la protéine de soja sont des chélateurs naturels du fer non héminique dans la lumière digestive. Les caractéristiques du fer héminique et non héminique sont décrites dans le tableau I.

Tableau I. Caractéristiques du fer héminique et non héminique.

	Fer héminique	Fer non héminique
Biodisponibilité	20 à 30%	2 à 5%
Source alimentaire	Animale (viande, abats, poisson)	Végétale, produits laitiers
Forme	Complexé à une porphyrine	Ferrique (Fe^{3+})
Présence	Hémoglobine et myoglobine, enzymes, cytochromes	Enzymes, transferrine, ferritine, hémosidérine
Absorption	Peu influencée par le bol alimentaire, le pH ou les sécrétions digestives	Influencée par la composition du bol alimentaire

Une fois présent dans la lumière digestive (figure 1), le **fer non héminique** sous forme ferrique (Fe^{3+}) doit subir une réaction de réduction le transformant en fer ferreux (Fe^{2+}). Cette réduction est réalisée par le **Duodenal Cytochrome B** (DCytB) et est d'autant plus efficace lorsqu'elle s'opère en milieu acide. La présence d'**acide ascorbique** dans la lumière digestive augmentera la stabilité du fer ferreux, facilitant sa traversée de l'épithélium digestif. Il traversera ensuite la bordure en brosse grâce à une protéine de transport divalente : **DMT1**.

Quant au **fer héminique**, il est capté par l'**Heme Carrier Protein 1** (HCP1) au pôle apical de la bordure en brosse entérocytaire puis est séparé de l'hème le séquestrant par l'**Hème Oxygénase 1** (HO-1), pour entrer sous forme ferreux (Fe^{2+}) dans le cytoplasme entérocytaire.

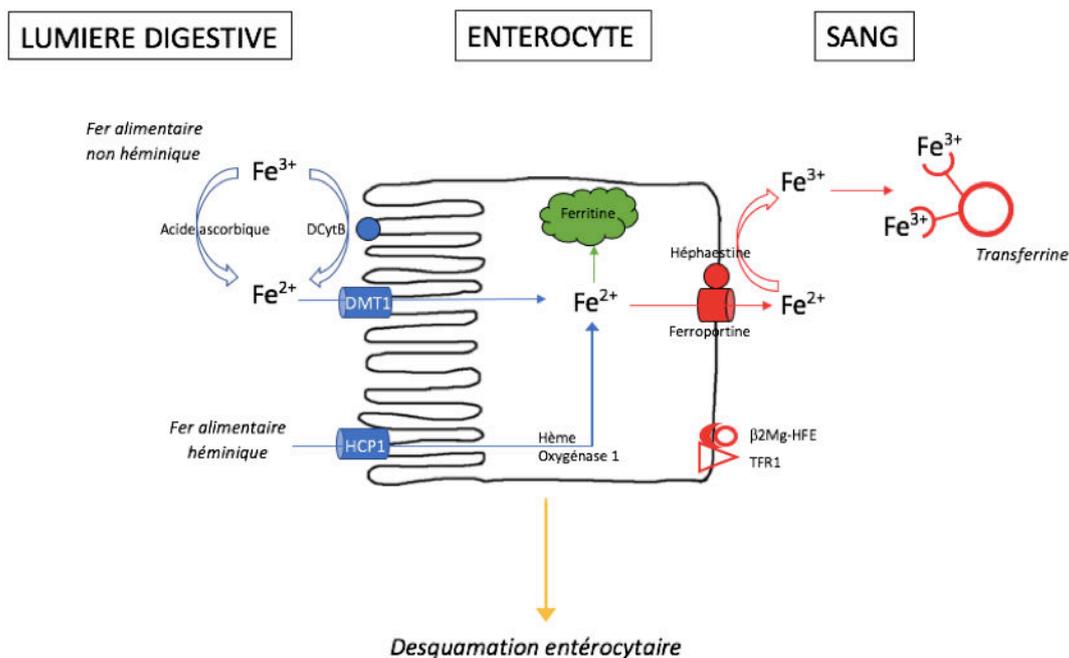


Figure 1. Schéma de l'absorption digestive du fer.

TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ; *TFR2* : Récepteur à la Transferrine de type 2 ; β 2Mg-HFE : complexe béta-2-microglobuline fixant la protéine HFE ; DCyB : Duodenal Cytochrome B ; DMT1 : Divalent Metal Transporter 1. ; HCP1 : Heme Carrier Protein 1.

Une fois présent dans le cytoplasme entérocytaire, le fer ferreux rejoint le **pool intra cellulaire de fer** et plusieurs voies sont possibles :

- Stockage dans la ferritine entérocytaire,
- Rejoindre d'autres sites d'utilisation pour participer à la formation de l'hémoglobine ou accroître les réserves en fer.
- Rester dans le pool intra cellulaire de fer du cytoplasme entérocytaire.

Ce pool intra cellulaire, lorsqu'il est en concentration physiologique, a un **rôle de signalisation cellulaire** (via l'hepcidine) et de **régulation transcriptionnelle** des gènes codant pour le transport et le stockage du fer dans l'organisme (système IRE/IRP).

Si le fer est essentiel à la vie, il peut se révéler **particulièrement toxique** en cas de concentration trop importante de sa **fraction libre**, appelée **Fer Non Lié à la Transferrine** (FNLT ou NTBI en anglais), présente au-delà d'un Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) **supérieur à 45%**. Physiologiquement, seulement moins de 5% de cette fraction seront tolérés (8).

Au-delà d'un **CST supérieur à 75%**, le FNLT évolue en **Fer Plasmatique Réactif (FPR)** entraînant une production de **radicaux libres** (réaction de Fenton) délétère pour les cellules **ainsi que la sidération de ses sites de stockage** (9,10). En plus de cet effet pro-oxydant, le FNLT serait susceptible d'accroître la prolifération des micro-organismes ainsi que la sensibilité de l'organisme aux infections (11).

2.1.2. Les échanges plasmatiques (5,7)

Pour rejoindre la voie plasmatique, le fer ferreux (Fe^{2+}) franchit le pôle basal de l'entérocyte grâce à une protéine transmembranaire, la **ferroportine**, également présente à la surface des macrophages et hépatocytes. La **figure 2** synthétise les échanges plasmatiques en fer.

Dès le franchissement de la membrane basale, l'**héphaestine** réalise au niveau entérocytaire l'**oxydation** du fer ferreux en fer ferrique, lui permettant ensuite de se lier à une protéine de transport plasmatique : la **transferrine**. Une molécule de transferrine peut fixer jusqu'à 2 ions ferriques et les échanges entre cellules de stockage et cellules utilisatrices sont incessants (15 à 25 transports/24h), expliquant des variations nycthémérales du fer sérique avec un minima à minuit et un maxima à midi.

Le **Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST)** considéré comme normal se situe entre **20 et 40% chez l'homme, 15 et 35% chez la femme** (12). Ce paramètre étant calculé en fonction du fer sérique et de la transferrinémie, il est également soumis aux variations nycthémérales (le fer suivant ce rythme).

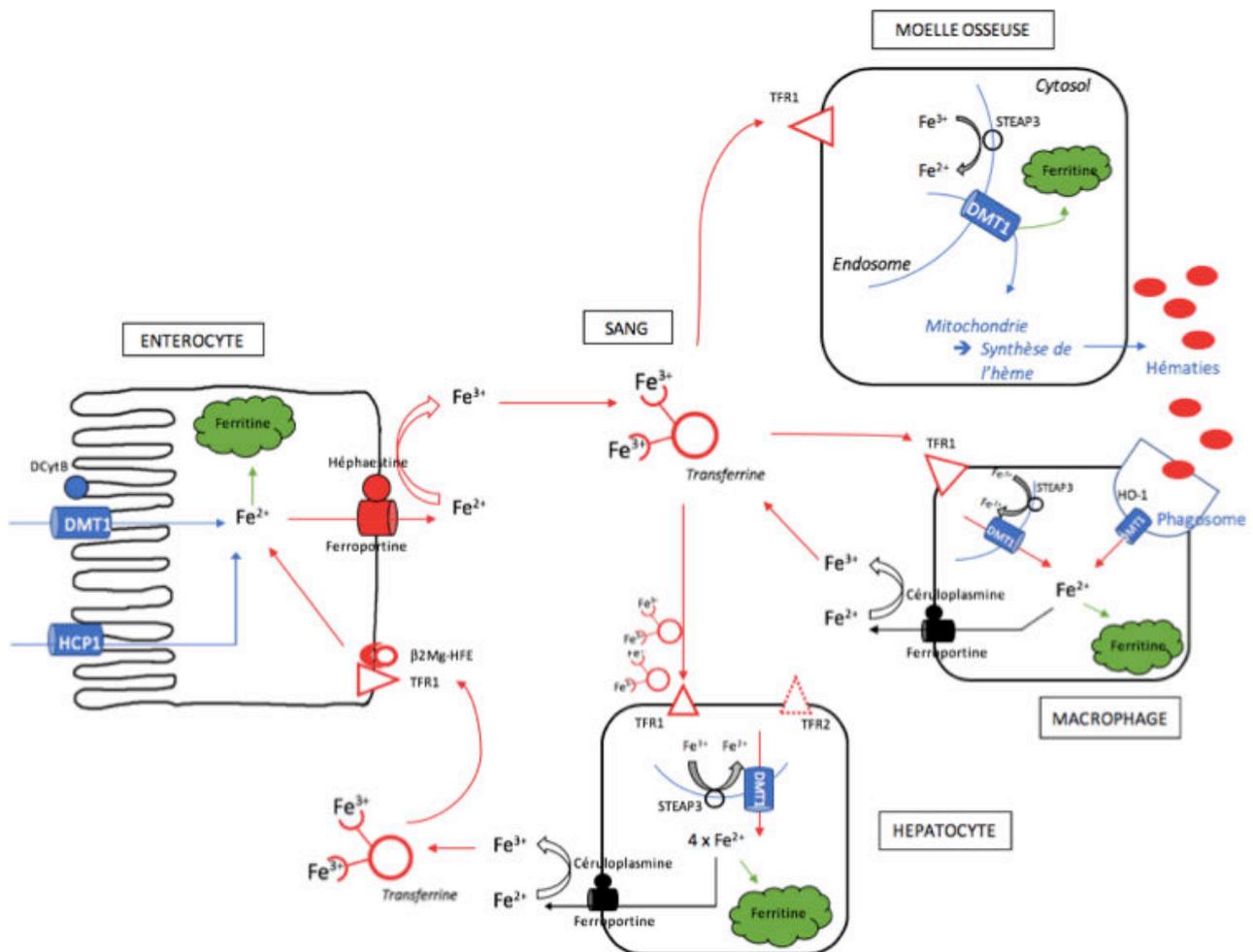


Figure 2. Schéma des échanges plasmatiques en fer.

TFR1 : Récepteur à la Transferrine de type 1 ; TFR2 : Récepteur à la Transferrine de type 2 ; β 2Mg-HFE : complexe bêta-2-microglobuline fixant la protéine HFE ; DMT1 : Divalent Metal Transporter 1 ; STEAP3 : Six Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate ; HO-1 : Hème-Oxygénase 1.

Une fois arrivée à la cellule utilisatrice, la **transferrine liant le fer** se fixe au **Récepteur à la Transferrine de type 1 (TFR1)** puis subit une réaction d'oxydation par une métallo-réductase de la famille **STEAP**, libérant les 2 ions ferriques de la transferrine qui sera à nouveau disponible pour un transport plasmatique. Les ions ferriques sont ensuite **réduits** en ions ferreux pour pouvoir entrer dans la cellule.

À nouveau, le fer ferreux rejoint le **pool intra cellulaire de fer** pour ensuite intégrer une molécule de ferritine ou rejoindre le secteur circulant plasmatique lié à une transferrine et atteindre d'autres sites d'utilisation.

Au niveau hépatocytaire et macrophagique, l'oxydation de l'ion ferreux à sa sortie vers le plasma ne se fait pas par l'héphaestine mais par la **céruloplasmine**.

Si le fer absorbé par l'alimentation participe aux échanges plasmatiques, cette voie exogène n'est pas la seule. Par l'intermédiaire du **Récepteur à la Transferrine de type 1 (TFR1)** lui-même modulé par la protéine **HFE** (liée à la membrane basale de l'entérocyte par la β 2-microglobuline), le fer provenant **d'autres lieux de stockage** (notamment de la ferritine hépatocytaire et macrophagique) peut rejoindre la circulation sanguine et alimenter les sites le nécessitant (comme la moelle érythroïde pour la synthèse des hématies).

Concernant la voie de réserve, le fer est stocké sous forme de **ferritine** dans le cytosol et plus particulièrement celui des hépatocytes. Si la ferritine est une molécule ubiquitaire, sa localisation est néanmoins prédominante dans les **cellules du Système Réticulo-Endothélial (SRE)**, représenté par les macrophages spléniques, les cellules de Küpffer du foie et la moelle osseuse.

À un moindre niveau, le fer peut également être stocké sous forme d'**hémosidérine** dans les cellules de Küpffer du foie, correspondant à un produit de dégradation de la ferritine. Cependant, cette forme de fer est plus difficilement mobilisable.

2.1.3. La régulation du métabolisme du fer

La compréhension du métabolisme du fer ne cesse d'évoluer par la mise en évidence de nouvelles protéines impliquées dans sa régulation. Depuis les années 2000, l'**hepcidine** est reconnue comme jouant un rôle clef dans ce métabolisme. D'autres molécules ne cessent d'être identifiées, comme l'**érythroferrone** en 2014 qui régulerait la synthèse de l'hepcidine (13,14).

On identifie à ce jour **3 mécanismes de régulation** du métabolisme du fer, présentés dans la figure 3 (7):

- L'**hepcidine**, considérée comme hormone régulatrice en agissant sur la ferroportine dont la localisation est entérocytaire, hépatocytaire et macrophagique,
- Le **couple HFE-TFR2** au niveau hépatocytaire, dont l'association serait à l'origine de l'augmentation de la synthèse d'hepcidine,

- Le **système transcriptionnel IRE/IRP** régulant la transcription des différents intervenants de ce métabolisme.

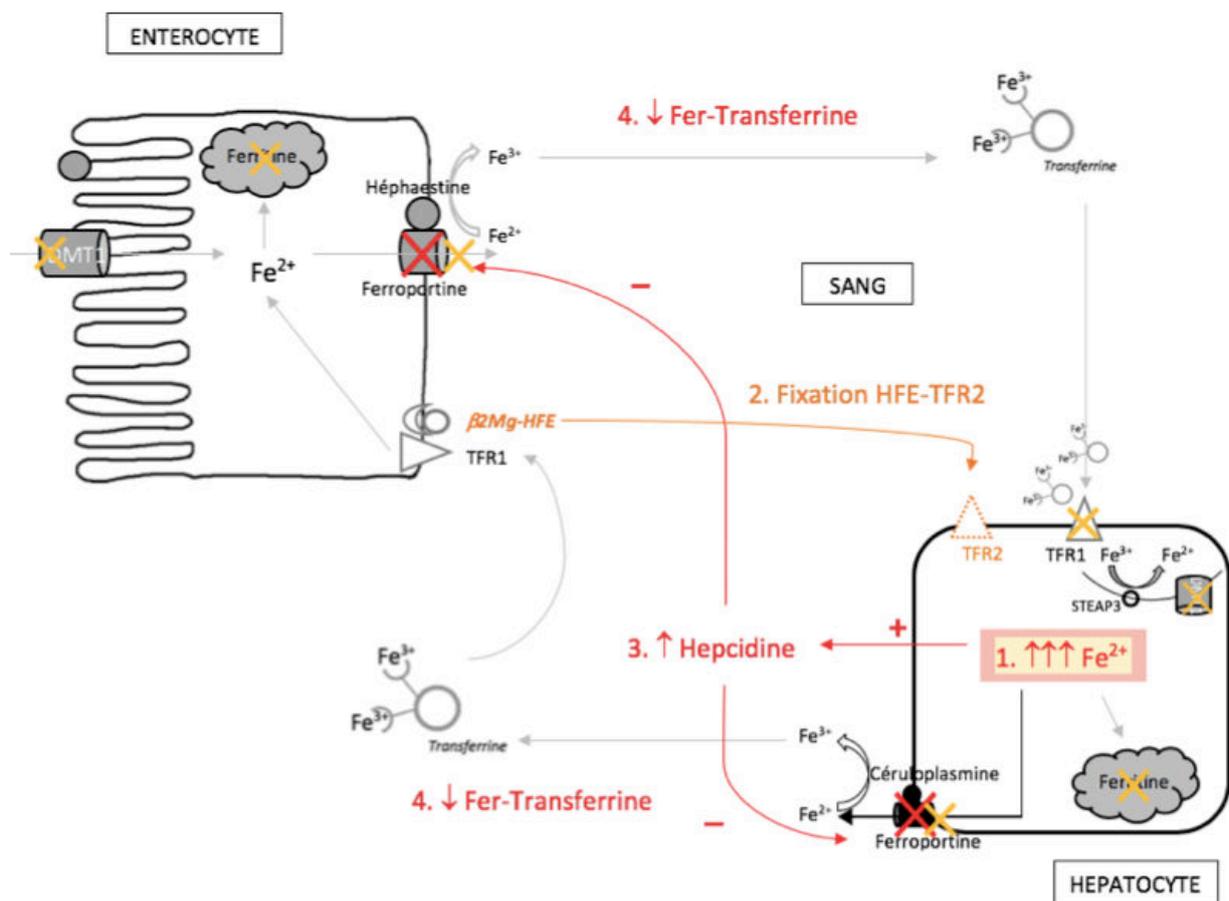


Figure 3. Schéma de la régulation entéro-hépatocyttaire du métabolisme du fer par l'hépcidine, HFE et le système IRE/IRP.

Lorsque la concentration intracellulaire en fer augmente (1.), la protéine HFE est délogée de TFR1 par une holotransferrine pour aller se fixer sur TFR2 (2.). Cette fixation à TFR2 entraîne l'activation de la synthèse hépatocyttaire d'hépcidine (3.). Lorsque l'hépcidine augmente, un rétrocontrôle négatif sur la sortie plasmatique du fer intracellulaire (notamment entérocytaire, hépatocyttaire et macrophagique) s'exerce par l'internalisation de la ferroportine. Le fer est donc séquestré dans la cellule et la concentration plasmatique du couple fer-transferrine diminue (4.).

En fonction des concentrations intracellulaires en fer, le système IRE/IRP exercera de façon concomitante un rétrocontrôle négatif sur l'expression transcriptionnelle de la ferroportine, ferritine, DMT1 et TFR1/2 (croix jaunes). Ceci diminuera les entrées et sorties cellulaires du fer.

❖ L'hépcidine

L'**hépcidine** est synthétisée par le foie et la régulation de sa synthèse s'opère par la **concentration en fer intra cellulaire**, le **facteur érythroïde (EPO)** et l'**inflammation** (15).

Synthétisée en situation d'**excès de fer intra hépatocyttaire**, l'hépcidine exercera un **rétrocontrôle négatif** sur l'activité de la **ferroportine** par sa fixation sur le transporteur, provoquant son internalisation et sa dégradation.

Rappelons que la ferroportine est également présente au **niveau macrophagique**, avec la même sensibilité à l'hepcidine.

L'augmentation de l'hepcidine diminuera donc le taux de fer sérique en réprimant son excrétion plasmatique et entraînera une augmentation de la ferritine par la séquestration du fer dans le cytoplasme des cellules (16).

❖ Le couple HFE-TFR2

La régulation se ferait également par l'intermédiaire de la **protéine HFE** et de **TFR1** au niveau entéro-hépatocytaire et macrophagique, **TFR2** uniquement au niveau **hépatocytaire**. Cette régulation serait dirigée par une **holotransferrine**, guidant la fixation de la protéine HFE sur TFR1 ou TFR2 selon la concentration intra cellulaire en fer **(8)** :

- Lorsque la concentration est basse, **la protéine HFE** est fixée sur **TFR1** (de localisation ubiquitaire) entraînant une augmentation de l'absorption digestive du fer liée à la répression de la synthèse d'hepcidine,
- Lors que la concentration augmente, **l'holotransferrine se fixe sur TFR1**. La protéine HFE, délogée de TFR1, va se fixer sur **TFR2** (localisation hépatocytaire) et ordonner la synthèse hépatique d'hepcidine.

Toutefois, le mécanisme d'intervention du couple HFE/TFR2 dans le processus de synthèse de l'hepcidine ne semble pas encore pleinement identifié.

On comprend donc qu'une mutation de la protéine HFE, telle que dans l'hémochromatose génétique de type 1, entraînera une perte de régulation de l'absorption digestive du fer avec un passage transmembranaire excessif conduisant à une accumulation du fer.

❖ Le système Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein (IRE/IRP)

Par ses fonctions tantôt enzymatiques tantôt régulatrices, il participe au contrôle du métabolisme du fer en **modulant la transcription des ARNm de molécules** impliquées dans le transport et le stockage du fer telles que DMT1, le Récepteur à la Transferrine, la ferroportine, la ferritine et l'ALA synthase (responsable de la biosynthèse de l'hème des globules rouges). Cette régulation s'opère en fonction de la concentration intra cellulaire en fer et diminuera, in fine, l'absorption du fer au niveau digestif (8).

2.2. La ferritine

2.2.1. Généralités

La ferritine représente la principale forme de **stockage du fer**. De localisation **tissulaire ou plasmatique**, elle assure une **disponibilité rapide** de ce dernier en cas de besoin.

On distinguera une forme différente de ferritine, dite **mitochondriale**, présente dans les mitochondries des spermatozoïdes, neurones et cardiomyocytes (8).

Cette métalloprotéine est un hétéropolymère composé de **2 sous unités H et L**, respectivement responsables de l'oxydation du fer ferreux et de la formation du noyau ferrique. Ses gènes codants sont respectivement situés sur les chromosomes 11 et 19. Elle est principalement **synthétisée par le foie** mais aussi par les **macrophages**. On la retrouve au **niveau cytosolique** dans les **hématies, leucocytes, hépatocytes et autres cellules** constituant les organes nobles, ainsi que dans les **cellules du système réticulo-endothélial**.

2.2.2. Le dosage

Les techniques utilisées pour son dosage sanguin sont l'**immuno-enzymologie** (utilisant la liaison anticorps-antigène) et la **radio-immunologie** (utilisant l'iode 125). Sa nomenclature est désignée par la valeur **B25** et représente actuellement un **coût de 6,75€** pour sa seule analyse (17).

La **ferritine plasmatique** dosée en pratique courante est principalement constituée de sous unités **L** et ne constitue que le **reflet indirect** des réserves tissulaires de l'organisme en fer puisqu'en réalité, elle n'en contient que très peu.

Outre le dosage de la **ferritine sérique** réalisé en première intention, il existe 2 autres dosages plus spécifiques : la ferritine **glycosylée** et la ferritine **érythrocytaire (8,18)**.

La ferritine **glycosylée** est un dosage plus affiné et plus précis de la ferritine sérique. Elle représente le stock de fer provenant des macrophages du SRE (60 à 80% de la ferritine sérique), tandis que la ferritine non glycosylée provient de la lyse cellulaire (20 à 40% de la ferritine sérique).

La ferritine **érythrocytaire** présente, elle, l'avantage d'être indépendante des phénomènes inflammatoires puisqu'elle concerne le fer stocké dans le globule rouge, dépendant donc de l'hémoglobinosynthèse.

Cependant, ces 2 dosages ne sont **pas recommandés en première intention**.

2.2.3. Les valeurs biologiques

Si le résultat du dosage de la ferritinémie n'est **pas soumis aux variations nyctémérales** contrairement à celui du fer sérique, celui-ci **peut différer d'un laboratoire à un autre**. Cette variation tient aux différentes trousse d'anticorps utilisées dans la technique immuno-enzymatique, variables en fonction des marques utilisées par les laboratoires (19). Autant que possible, on essaiera donc de réaliser les analyses sanguines dans le même laboratoire en cas de suivi.

En dehors des techniques de dosage, la ferritine varie physiologiquement en fonction du **sexe**, de l'**âge**, de la **grossesse** et de l'**activité sportive**.

Chez la femme, les **menstruations** peuvent engendrer une hypoferritinémie par le phénomène hémorragique. Lors d'une **grossesse**, la ferritine pourra diminuer à compter du 2^{ème} trimestre du fait de l'expansion volémique et de l'épuisement des réserves en fer. Après la **ménopause**, elle remontera progressivement du fait de l'aménorrhée.

Chez le **sportif**, la ferritine peut avoir tendance à diminuer. Le fer stocké peut être mobilisé suite à l'augmentation de l'érythropoïèse, visant à compenser une difficulté d'oxygénation en cas de sport en altitude. À minima, la myoglobine augmentera en plus de l'hémoglobine pour améliorer l'oxygénation cellulaire. L'activité physique intense et prolongée peut également être responsable de **traumatismes rénaux** par l'augmentation de la pression de filtration rénale, impliquant une accélération de la desquamation urothéliale et l'apparition d'hématuries.

Concernant les **valeurs physiologiques**, on retiendra celles mentionnées dans le tableau II.

Tableau II. Intervalles de référence du fer sérique, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine, selon les Annales de Biologie Clinique (12).

Fer sérique	
• Nouveau-né	10 à 36 $\mu\text{mol/l}$
• Nourrisson, enfant	11 à 23 $\mu\text{mol/l}$
• Adulte	
homme	10 à 30 $\mu\text{mol/l}$
femme	8 à 28 $\mu\text{mol/l}$
Transferrine	
• Nouveau-né	1,6 à 2,8 g/l
• Nourrisson, enfant	2 à 4 g/l
• Adulte	2 à 3,2 g/l
Coefficient de saturation de la transferrine	
• Nouveau-né	0,55 à 0,65
• Nourrisson, enfant	0,10 à 0,30
• Adulte	
homme	0,20 à 0,40
femme	0,15 à 0,35
Ferritine	
• Enfant	
0 à 10 jours	50-400 $\mu\text{g/l}$
10 à 31 jours	90-600 $\mu\text{g/l}$
1 à 3 mois	140-400 $\mu\text{g/l}$
3 à 6 mois	40-220 $\mu\text{g/l}$
6 mois à 15 ans	15-100 $\mu\text{g/l}$
• Adulte	
homme	30-300 $\mu\text{g/l}$
femme	20-200 $\mu\text{g/l}$

Des valeurs de ferritinémie inférieures à la norme seront systématiquement en rapport avec une situation de carence martiale.

On sera particulièrement attentif à la mention de valeurs spécifiques de la ferritinémie chez la femme selon son âge : la seule valeur acceptable sera la valeur post ménopause, les menstruations par la déplétion en fer qu'elles engendrent pouvant minorer la ferritinémie comme cela a été démontré dans l'étude menée par **Moirand et al.** au sein d'une population de femmes atteintes d'hémochromatose (20).

3. Étiologies liées à l'hyperferritinémie

On distingue 2 types d'anomalies : les **hypoferritinémies** et les **hyperferritinémies**. Si le résultat d'hypoferritinémie soulève peu de questionnement en pratique par la fréquente conclusion de carence martiale, la découverte d'une hyperferritinémie peut en revanche mettre en difficulté le praticien.

Dans cette partie, les étiologies en rapport avec les hypoferritinémies ne seront pas détaillées et nous nous intéresserons plutôt à celles en rapport avec les hyperferritinémies.

Pour rappel, les principales étiologies en cause dans la carence martiale impliquant une **hypoferritinémie** sont les suivantes :

- Carence d'apport, consommation excessive de tannins,
- Hémorragies aiguës ou chroniques,
- Grossesses multiples,
- Malabsorption digestive et gastrites atrophiques avec achlorhydrie,
- Iatrogénie.

L'hyperferritinémie quant à elle peut apparaître pour 3 raisons :

- Une **lyse cellulaire importante** (principalement hépatique et musculaire) relarguant la ferritine intra cytoplasmique dans le plasma,
- Une **diminution de la synthèse d'hépcidine** entraînant une augmentation de l'absorption digestive du fer et l'accroissement des réserves sous forme de ferritine (principalement tissulaire),
- Une **augmentation de la synthèse de la ferritine** par induction (alcool, inflammation, surcharge en fer) ou par anomalie génétique.

En ce qui concerne les **étiologies en rapport avec une hyperferritinémie**, il convient de les classer en 2 catégories : **avec** et **sans surcharge viscérale** (10,18,21).

Attention toutefois à **ne pas confondre hyperferritinémie et surcharge en fer** : si elle est le reflet indirect du stock en fer de l'organisme, la ferritine ne témoigne pas pour autant systématiquement d'un état de surcharge viscérale en fer lorsqu'elle est augmentée (10,22). Par exemple en cas de **cytolyse**, la ferritinémie sera augmentée par libération de la ferritine tissulaire dans le plasma, sans qu'il n'y ait pour autant de surcharge parenchymateuse en fer

par accumulation tissulaire. La capacité de saturation de la transferrine ne sera généralement pas dépassée grâce aux mécanismes de régulation.

En revanche, dans les (rares) cas d'**atransferrinémie**, le **CST sera effondré** puisque le transporteur du fer (transferrine) est inexistant. Le fer provenant de l'absorption digestive ou du turn-over des globules rouges s'accumulera dans les ferritines tissulaires, provoquant une **surcharge parenchymateuse en fer** par le dépassement des capacités de stockage. Dans le cas d'une **hémochromatose de type 1** avec mutation de la protéine HFE, la régulation de l'absorption digestive du fer est impossible, provoquant une augmentation de son absorption digestive avec augmentation de son passage plasmatique via la ferroportine par hepcidinodéficiences. La concentration en fer plasmatique augmente, dépassant les capacités de fixation de la transferrine et entraînant la formation à terme d'un pool labile de fer très réactif avec une avidité certaine pour les parenchymes, créant une surcharge viscérale en fer.

De même, le **CST devra être apprécié en fonction du fer sérique et de la transferrinémie**. Un CST peut être augmenté par une hypersidérémie comme lors des surcharges transfusionnelles, ou par une hypotransferrinémie comme c'est le cas des syndromes néphrotiques, malabsorptions intestinales ou insuffisances hépatocellulaires.

Ce n'est donc ni la valeur de l'hyperferritinémie, ni la valeur du CST qui déterminera la surcharge viscérale en fer mais le mécanisme physio-pathologique impliqué. Ce dernier permettra d'affirmer la surcharge viscérale par la proportion de **Fer Non Lié à la Transferrine (FNLT) en résultant, dont l'avidité pour les cellules parenchymateuses est importante (10)**. À noter qu'à ce jour, le dosage du FNLT reste une technique d'analyse très spécialisée et réservée à la recherche clinique.

3.1. Avec surcharge viscérale en fer

Formes génétiques :

- **Hémochromatose génétique dite HFE (type 1)** : la mutation récessive C282Y entrainera à l'état homozygote une anomalie de la protéine HFE, ayant pour conséquence une hyperabsorption digestive du fer. Le CST doit être impérativement >45% et que la ferritinémie peut rester normale au début de la maladie.
- **Hémochromatoses génétiques dites non HFE** :
 - **Type 2** : 2A liée la mutation récessive de l'hémojuvéline (dite « forme juvénile » par son apparition précoce avant l'âge de 30 ans) ; 2B liée la mutation récessive du gène codant pour l'hepcidine (HAMP),
 - **Type 3** : par mutation récessive du récepteur à la transferrine de type 2 (TFR2),
 - **Type 4** : par mutation dominante de la ferroportine avec pour le type 4A une surcharge macrophagique avec CST normal ou peu élevé, pour le type 4B une surcharge hépatocytaire avec CST augmenté par hepcidinorésistance.
 - Hémochromatose **néo-natale** et hémochromatose **africaine**.
- **Acéruéoplasminémie héréditaire** dont le CST est normal,
- **Atansferritinémie héréditaire**.

Formes hépatiques :

- **Hépatopathies chroniques et évoluées** (telle que la cirrhose quelle que soit son origine) par l'activité nécrotico-inflammatoire,
- **Hépatosidérose dysmétabolique** : elle associe une surcharge hépatique en fer à un syndrome métabolique, représentant 15% des complications de ce syndrome. Elle est à différencier de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) dont la surcharge est graisseuse.

Formes hématologiques :

- **Hémopathies et hémoglobinopathies** par dysérythropoïèse (thalassémie, déficit en pyruvate kinase, aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique etc...),
- **Surcharge post-transfusionnelle**,
- **Porphyrurie cutanée tardive** par diminution de la biosynthèse de l'hème.

Formes néphrologiques :

- **Insuffisance rénale chronique dialysée** par l'anémie impliquée ayant pour conséquence un support transfusionnel,
- **Syndrome néphrotique** par hypotransferrinémie.

Forme iatrogénique :

- Supplémentation martiale, notamment per os.

3.2. Sans surcharge viscérale en fer

Quatre principales étiologies en cause :

- **Syndrome dysmétabolique, représentant la grande majorité des hyperferritinémies et le premier diagnostic différentiel de l'hémochromatose** avec un CST généralement normal,
- **Alcoolisme chronique sans hépatopathie associée**, par des mécanismes directs d'induction de la synthèse de ferritine et indirects de cytolyse et diminution de la production d'hepcidine (à noter que 15% des exogénoses chroniques évolueront à terme vers une surcharge en fer),
- **Syndrome inflammatoire aigu ou chronique** (notamment la **maladie de Still**), par séquestration macrophagique du fer sous forme de ferritine,
- **Cytolyse** : principalement **hépatique** (transaminases) et **musculaire** (CPK), par l'augmentation du relargage de la ferritine intra cellulaire dans le plasma.

Formes endocriniennes :

- **Diabète**,
- **Hyperthyroïdie**.

Formes inflammatoires :

- **Syndrome d'activation macrophagique,**
- **Syndrome d'hyperferritinémie-cataracte** par mutation de la L-ferritine,
- **Maladie de Gaucher.**

Formes néoplasiques, toutes localisations confondues.

4. Les recommandations actuelles

Depuis **1995** avec le rapport de l'ANDEM, les évaluations concernant le dépistage systématique de l'hémochromatose en France émergent avec l'amélioration de la compréhension du métabolisme du fer et des pathologies qu'il implique.

En **1999**, l'ANAES se saisissait de la question du dépistage systématique de l'hémochromatose de type 1 dans la population générale (23). La prévalence était alors estimée entre 1,6 et 4,6 pour 1000 dans la population européenne avec une fréquence du génotype C282Y homozygote estimée entre 0,2 et 0,8% en France. Faute de données françaises suffisantes, la conclusion de non indication du dépistage systématique était retenue.

La **conférence de consensus internationale de Sorrento en 1999 (24)** mettait également en avant les lacunes concernant la prévalence et la pénétrance de l'hémochromatose génétique, confirmant l'importance d'une sensibilisation des praticiens à la présentation clinique de la pathologie. Les stratégies de dépistage restaient à élaborer et seul le dépistage familial était reconnu.

En **avril 2004**, la HAS publiait une évaluation clinique et économique concernant le dépistage de l'hémochromatose génétique de type 1, basée sur une revue de la littérature exhaustive (4). Le constat mettait en évidence que la maladie était souvent diagnostiquée tardivement, à la phase clinique symptomatique ou de complications.

Si aucune étude clinique n'avait encore déterminé l'impact du diagnostic précoce sur la morbi-mortalité liée à l'hémochromatose, **la conclusion restait que le manque d'études à ce sujet ne permettait à nouveau pas d'affirmer clairement l'absence d'indication à un dépistage systématique dans la population générale.**

Plusieurs stratégies de dépistage systématique dans la population générale ont été évoquées, nécessitant un approfondissement de leurs critères médicaux (âge minimal de dépistage, amélioration de la survie) et économiques quant aux stratégies notamment de communication sur un dépistage de masse, permettant de favoriser l'adhésion de la population générale et de maîtriser les coûts engendrés en termes de santé publique.

Suite à ce rapport, des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge de l'hémochromatose génétique de type 1 ont été rédigées en **juillet 2005**, disponibles sur le site internet de la HAS (25). **Elles reprenaient notamment la nécessité de réaliser un interrogatoire et un bilan biologique complet incluant le CST, avec éventuellement une quantification de la surcharge hépatique en fer par IRM afin de préciser l'étiologie en cause.**

En **juillet 2011**, la HAS a refait le point sur **l'utilisation du dosage de la ferritine** dans l'indication de la carence martiale, rappelant qu'elle doit être dosée seule en première intention. En cas d'hyperferritinémie, le dosage couplant fer sérique et transferrinémie peut être demandé afin de déterminer le coefficient de saturation de la transferrine mais seulement en seconde intention, après avoir éliminé les principales étiologies en cause. **Les quatre principales situations cliniques** d'hyperferritinémie y sont rappelées : l'alcoolisme, la cytolyse, le syndrome inflammatoire et le syndrome métabolique (5).

La **Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) confirmait en 2014**, par un conseil pratique, la conduite à tenir devant une hyperferritinémie : élimination des quatre étiologies principalement impliquées par l'interrogatoire, l'examen clinique et le complément biologique incluant le CST, puis la détermination d'une surcharge viscérale en fer (26).

5. L'étude

5.1. Introduction

Depuis quelques années, des travaux de recherches spécialisés en médecine de premier recours se sont intéressés à ce sujet, permettant de déterminer les prises en charge adoptées par les médecins généralistes et d'apprécier la prévalence de certaines étiologies en cause dans l'hyperferritinémie, comme l'hépatosidérose dysmétabolique (27,28). Cependant, ces études se limitaient à une étiologie spécifique et étaient réalisées avec de faibles échantillons, ne permettant pas d'obtenir la représentativité dans la population générale.

Il nous a alors paru intéressant de connaître les conditions de prescription de la ferritinémie en pratique courante ainsi que les motivations et attentes des médecins généralistes quant aux résultats du dosage. Dans un second temps, l'évaluation des connaissances concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie en premier recours nous renseignerait sur d'éventuelles difficultés.

Nous nous sommes donc orientées vers un questionnaire d'évaluation de pratique des médecins généralistes. L'objectif était d'évaluer les connaissances théoriques et applications pratiques du dosage de la ferritinémie en médecine générale dans le Poitou-Charentes, afin d'en préciser la place dans la pratique courante.

5.2. Matériels et méthodes

5.2.1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances théoriques et applications pratiques concernant le dosage de la ferritine en médecine générale dans le Poitou-Charentes, par l'intermédiaire d'un questionnaire d'évaluation de pratique.

Par ce travail, nous souhaitons recueillir les facteurs influençant la prescription du dosage de la ferritine, évaluer les connaissances théoriques ainsi que les pratiques liées à la prise en charge d'une hyperferritinémie en médecine générale.

5.2.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude quantitative, descriptive et transversale, réalisée au cours de l'année 2018 par questionnaire auto-administré auprès des médecins généralistes de la région Poitou-Charentes.

5.2.3. Population

Au niveau national en 2017, le nombre de médecins généralistes en activité régulière et tous modes d'exercice confondus était de **88 137**, dont **62,9%** avaient un **exercice libéral ou mixte** (soit 55 438 médecins généralistes) d'après l'atlas de démographie médicale du Conseil National de l'Ordre des Médecins établi en 2017 (29).

Les **hommes** représentaient **53,0%** des médecins généralistes et les **femmes 47,0%**.

La proportion de médecins généralistes de **plus de 60 ans** était de **27,9%** et celle de **moins de 40 ans** était de **17,1%**.

L'**âge moyen** était de **51,5 ans**.

Pour notre étude, nous avons choisi de nous intéresser à la population des médecins généralistes installés en Poitou-Charentes. Nous nous sommes limitées à l'ancienne région Poitou-Charentes composée de 4 départements : la Vienne, les Deux-Sèvres, la Charente et la Charente-Maritime (la récente région Nouvelle-Aquitaine regroupant les anciennes régions Poitou-Charentes, Limousin et Aquitaine). Ce choix s'explique par la formation dispensée par la faculté de médecine de Poitiers, s'articulant autour de ces 4 départements.

Les chiffres concernant la démographie médicale régionale relative aux médecins généralistes n'étant pas connus pour 2017, nous avons choisi les dernières données relatives à la démographie médicale du Poitou-Charentes datant de 2015 pour pouvoir déterminer la représentativité de notre population source. **2 481 médecins généralistes** étaient en **activité régulière** dont **64,5%** avaient une **activité libérale ou mixte**. La population médicale comptait **55,8% d'hommes** et **44,2% de femmes**. Les médecins de **plus de 60 ans** représentaient **27,0%** de la population médicale et les **moins de 40 ans 16,6%**.

L'âge moyen était de **52 ans**.

La démographie médicale du Poitou-Charentes en 2015 était donc superposable à celle de la France en 2017.

La **population cible** de notre étude était l'ensemble des **médecins généralistes** en activité régulière, libérale ou mixte, exerçant **en France**.

La **population source** de notre étude était l'ensemble des **médecins généralistes** en activité régulière, libérale ou mixte, **exerçant dans la région Poitou-Charentes**.

Cette population source a été choisie pour les raisons suivantes :

- Sa représentativité à l'échelle nationale,
- L'organisation du système universitaire de la faculté de médecine de Poitiers répartissant la formation des internes de médecine générale dans ces 4 départements,
- L'étude de ce sujet n'ayant encore jamais eu lieu dans la région Poitou-Charentes.

La population source a été constituée par l'intermédiaire de l'**annuaire professionnel des pages jaunes** des départements de la Vienne, des Deux-Sèvres, de la Charente et de la Charente-Maritime.

Ce choix s'explique par l'absence de disponibilité d'un listing complet par l'annuaire en ligne du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), générant aléatoirement les résultats de recherche et ne permettant pas de distinguer les médecins installés des remplaçants.

Les doublons d'adresses ont été vérifiés sur le **site internet du CNOM** afin d'éviter un nombre trop important de courriers non délivrés pour défaut d'adresse.

Seuls les médecins définis comme **généralistes installés** ont été inclus, le sujet de notre étude s'intéressant aux pratiques professionnelles liées à un suivi régulier de patients.

Aucun objectif de réponses n'a été défini puisque la taille de la population source était conséquente. Seul un nombre maximal de réponses était attendu.

5.2.4. Déroulement de l'étude

L'étude a été réalisée par questionnaire en version papier, auto-administré et envoyé par courrier postal aux médecins généralistes de la région Poitou-Charentes.

Les courriers ont été déposés à La Poste le **25 avril 2018** et la date limite de réponse et retour du questionnaire était fixée au **30 juin 2018**, soit un délai de 66 jours pour répondre.

L'étude n'a fait l'objet d'**aucune subvention extérieure** et a été totalement financée par nos propres moyens.

Nous avons choisi un **envoi par courrier postal** plutôt qu'un envoi par courriel ou par fax afin de favoriser la réponse au questionnaire et permettre aux médecins d'y revenir ultérieurement en cas de réponse immédiate impossible. D'autre part, les adresses courriels

des médecins généralistes ne sont pas communiquées par les Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins et tous ne disposent pas d'un fax à leur cabinet.

Les modes de retour étaient volontairement variés par courrier, mail ou fax afin d'avoir un maximum de participations.

La saisie des données a été réalisée à l'aide du **logiciel Excel 2016**.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du **logiciel Epi Info 7** avec l'expression des résultats en nombre (n) et pourcentage (%). Les associations statistiques entre résultats du questionnaire ont été vérifiées avec le **test de Chi²** de par les effectifs suffisants, avec **p < 0,05** comme **seuil de significativité retenu**.

5.2.5. Questionnaire

Le **questionnaire** a été réalisé de manière à permettre **une lecture la plus claire et lisible possible** afin d'obtenir un maximum de participations.

Il a été relu et testé par 10 médecins généralistes exerçant dans la région Poitou-Charentes ou en dehors, ces réponses n'ont pas été incluses dans l'analyse statistique.

Il comportait 6 parties avec un texte d'introduction et au total **29 questions ouvertes ou fermées** afin de pouvoir **explorer les connaissances, représentations et convictions** de chacun des participants. La variabilité des questions permettait de rythmer la réponse au questionnaire afin de **limiter au maximum une lassitude** dont le résultat aurait été une réponse incomplète.

La **6^{ème} partie** ne comportait pas de question mais permettait à chaque participant d'**exprimer son avis** concernant l'étude ou le sujet traité.

Enfin, une **ligne vierge** était réservée à l'écriture d'une adresse mail pour communication des résultats de l'étude selon le souhait du participant.

Le questionnaire est disponible en **annexe 1**.

❖ Introduction :

Un texte d'introduction présentait le travail réalisé : sujet traité et motivations, objectifs, contenu du questionnaire, modalités de retour et coordonnées.

❖ Profil professionnel :

Cette partie était composée de **8 questions fermées** permettant d'établir le profil sociodémographique du répondeur ainsi que son profil d'activité.

Les **questions 1 à 6** portaient sur le profil sociodémographique du médecin (année de naissance, sexe, faculté d'origine, année du début d'exercice, département d'exercice et milieu rural ou urbain).

À noter que la notion de milieu rural ou urbain a été définie par celle de l'INSEE (30).

La **question 7** permettait d'identifier les praticiens maîtres de stage universitaire et d'évaluer par la suite si cette qualification impactait leurs connaissances ou leur exercice, et si l'accueil d'étudiants pouvait influencer le médecin dans sa pratique courante.

La **question 8** permettait de connaître le volume de consultations du médecin et correspondait aux patients tout-venant, contrat médecin traitant signé ou non avec le médecin répondeur.

À noter que la réponse à cette question était disponible dans le Relevé Individuel d'Activité et de Prescriptions (RIAP) 2018, celui-ci correspondant à l'activité de l'année 2017.

❖ Profil de la patientèle :

Cette partie était composée de **5 questions fermées** permettant d'établir le profil sociodémographique de la patientèle du médecin répondeur.

La **question 9** permettait de déterminer la **patientèle régulière** du médecin, en considérant les patients l'ayant déclaré comme médecin traitant donc référent de leur dossier médical.

Les **questions 10 à 13** permettaient de déterminer le profil de la patientèle selon les tranches d'âge mentionnées par le RIAP.

Un médecin ayant dans sa patientèle plus de 75% de patients âgés de moins de 15 ans ne sera probablement pas confronté de la même façon à une dysferritinémie qu'un médecin ayant dans sa patientèle plus de 75% de patients âgés de plus de 70 ans.

À noter que toutes les réponses de cette partie étaient disponibles dans le RIAP 2018.

❖ Pédagogie :

Cette partie était composée de **6 questions fermées**.

La **question 14** permettait d'identifier si une **formation** durant les études de médecine avait été **spécifiquement reçue concernant les indications et modalités de prescription du dosage de la ferritine**.

La **question 15** permettait de déterminer si une **formation** avait été reçue durant l'externat, l'internat ou pendant l'exercice de médecine générale concernant **la prise en charge ou conduite à tenir devant une hyperferritinémie**.

La **question 16** permettait de déterminer si la **formation reçue datait de moins ou plus de 10 ans**, les dernières publications de la HAS concernant le dépistage d'une hémochromatose et le dosage de la ferritine datant respectivement de 2004 et 2011. La valeur seuil de 10 ans a été retenue afin de simplifier la réponse par le médecin participant et d'évaluer l'antériorité de la dernière formation reçue.

À noter que la réponse « non » à la question 15 dispensait la réponse à la question 16, puisqu'aucune formation n'avait été reçue.

La **question 17** permettait d'identifier si l'accueil d'étudiants par le maître de stage universitaire avait déjà permis au praticien de s'interroger sur sa pratique. Ceci permettait de savoir si l'accueil d'un étudiant en médecine pouvait influencer la pratique médicale d'un médecin installé et s'il pouvait constituer un intermédiaire à la formation.

Les **questions 18 et 19** permettaient d'**identifier un éventuel besoin de formation** sur le sujet et de **déterminer l'intérêt général pour une potentielle FMC**.

❖ Dosage de la ferritinémie et pratique quotidienne :

Cette partie était composée de **8 questions dont 5 questions fermées et 3 questions ouvertes, permettant une liberté de réponse** en cas de situation non répertoriée ou de préciser les attentes et avis du médecin répondeur.

La **question 20** permettait de connaître le **mode de rédaction des ordonnances** : informatisé ou non.

À noter que la réponse « non » à cette question permettait de reprendre la réponse du questionnaire à la question 23, les questions 21 et 22 précisant le mode d'utilisation du logiciel médical en cas de réponse « oui ».

Les **questions 21 et 22** permettaient de **préciser les fonctions utilisées du logiciel médical**, notamment celle autorisant la rédaction d'ordonnances pré éditées.

La réponse « oui » à la question 21 était secondairement affinée par la présence de la ferritinémie dans l'ordonnance pré éditée. La réponse « non » permettait d'accéder directement à la question 23 du questionnaire.

L'objectif de la question 22 était de déterminer si l'utilisation d'ordonnances pré éditées était, malgré l'aspect rapide d'utilisation, soumise à la correction du médecin prescripteur en fonction du motif de consultation avant remise au patient.

La **question 23** permettait d'**identifier la ferritinémie comme un dosage fréquemment demandé en pratique ou non**, en nuanciant sa prescription par la réalisation dans le cadre d'un bilan biologique de **routine de type annuel ou spécifique** au motif de consultation.

La **question 24** permettait d'**identifier les principaux motifs de prescriptions** de la ferritinémie en cas de réponse « oui » à la question 23. Une ligne vierge « autre » permettait au médecin de mentionner un différent motif de prescription non répertorié.

La **question 25** permettait, en cas de réponse « oui, à chaque bilan biologique de routine » aux questions 23 et 24, d'**explorer les attentes du médecin prescripteur quant au résultat du dosage** de la ferritine et de préciser une nouvelle fois le motif de prescription dans cette situation.

La spécificité « **lors du bilan biologique de routine, type annuel** » mentionnée aux questions 23, 24 et 25 avait pour objectif d'éviter une réponse hâtive du questionnaire, en permettant une éventuelle correction de ses réponses par le médecin concernant ses motifs de prescriptions personnels. Ceci permettait d'analyser les résultats au plus juste en recoupant les données mais aussi d'interpeller le répondeur quant à sa pratique.

La **question 26** permettait de déterminer **l'influence de l'expérience d'un diagnostic hépatique** sur la prescription du dosage de la ferritine.

La **question 27** permettait de recueillir **l'avis du médecin** participant concernant **la place du dosage de la ferritinémie dans le bilan de dépistage** (ou de routine type annuel) selon sa propre expérience personnelle et de préciser ses arguments en cas de réponse « oui ».

❖ **Prise en charge d'une hyperferritinémie :**

Cette partie se composait de **deux questions** dont une sous forme de tableau, permettant d'évaluer l'application des connaissances théoriques dans la pratique médicale.

La **question 28** était présentée sous forme de tableau, décrivant 3 situations d'hyperferritinémie.

L'intitulé de la question précisait que la réponse attendue du tableau était en **situation de première intention**, après découverte d'une hyperferritinémie par le médecin et **en fonction de chaque seuil défini**. Il était également précisé que **la réponse devait être en fonction de la pratique personnelle du médecin et non en fonction d'une conduite à tenir dictée par un spécialiste** ou purement théorique (disponible sur internet).

Les 3 seuils d'hyperferritinémie ont été définis selon les valeurs les plus souvent retrouvées pour chaque spectre étiologique (31).

Pour chaque situation d'hyperferritinémie, plusieurs items étaient proposés permettant au médecin de cocher la conduite à tenir personnellement adoptée : nouveau dosage de la ferritinémie avec précision du délai de recontrôle, régime diététique, complément de bilan biologique, recherche de la mutation génétique HFE, échographie et/ou IRM hépatique, avis spécialisé, prescription de saignées et/ou de chélateurs du fer.

La **question 29** était une question ouverte permettant d'évaluer les connaissances des **médecins généralistes relatives aux principales étiologies d'une hyperferritinémie**.

Les quatre causes attendues étaient : **l'alcoolisme, la cytolyse, le syndrome inflammatoire et le syndrome métabolique**.

❖ Commentaires libres

Cette partie ne comportait **pas de question**. Elle avait pour objectif de **recueillir les avis des médecins** participants concernant l'étude, leur pratique ou toute autre suggestion.

5.3. Résultats

La population source étudiée comportait **1598 médecins généralistes**, ayant chacun reçu par courrier un exemplaire du questionnaire. **15 d'entre eux** ont été retournés pour défaut d'adresse ou cessation d'activité.

Nous avons recueilli **226 réponses**, soit un **taux de participation de 14,1%**.

5.3.1. Résultats bruts

❖ Données sociodémographiques et professionnelles :

La **population étudiée** était représentée par **54,4% d'hommes** et **45,6% de femmes**. Les médecins généralistes de **plus de 60 ans** représentaient **23,0%** de la population étudiée et les **moins de 40 ans** représentaient **34,0%**.

L'**âge moyen d'exercice** était de **47,8 ans**.

Parmi ces médecins, **31,0%** exerçaient en **zone rurale** et **69,0%** en **zone urbaine**.

35,4% des médecins ayant participé à l'étude étaient **maîtres de stage universitaire**.

130 médecins (57,8%) de notre étude avaient été formés à la faculté de médecine de Poitiers.

Les résultats concernant les caractéristiques sociodémographiques et professionnelles de la population étudiée sont présentés dans le tableau III.

Tableau III. Caractéristiques sociodémographiques et professionnelles de la population médicale étudiée.

Caractéristiques	n	%
Sexe (n=226)		
Homme	123	54,4
Femme	103	45,6
Âge (n=226)		
Moins de 40 ans	77	34,0
Entre 40 et 60 ans	97	43,0
Plus de 60 ans	52	23,0
Faculté d'origine (n=226)		
Nouvelle Aquitaine (Bordeaux, Limoges, Poitiers)	161	71,2
Métropole <i>Île-de-France, Grand-Est, Hauts de France, Pays de la Loire, Centre Val-de-Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Normandie, Occitanie, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Provence-Alpes-Côte d'azur</i>	61	5,3
Union Européenne	2	0,8
Région d'outre-mer (Guyane)	1	0,4
Hors Union Européenne (Sénégal)	1	0,4
Année du début d'exercice (n=225)		
Avant 1980	5	2,2
Entre 1980 et 2000	98	43,6
Après 2000	122	54,2
Département d'exercice (n=226)		
Vienne	52	23,0
Charente	37	16,4
Deux-Sèvres	50	22,1
Charente-Maritime	87	38,5
Zone d'exercice (n=226)		
Urbaine	156	69,0
Rurale	70	31,0
Maître de stage universitaire (n=226)		
Oui	80	35,4
Non	146	64,6
Nombre de consultations réalisées en 2017 (n=212)		
Moins de 4000	63	29,7
Entre 4000 et 5000	70	33,0
Plus de 5000	79	37,3

❖ Profil de la patientèle

La répartition des **contrats « médecin traitant » signés** était sensiblement identique entre les catégories « **entre 500 et 1000** » (**43,1%**) et « **plus de 1000** » (**42,2%**) **contrats signés**. Le volume de la patientèle est décrit dans le tableau IV.

Tableau IV. Volume de la patientèle de la population étudiée.

Contrats « médecin traitant » déclarés (n=211)	n	%
Moins de 500	31	14,7
Entre 500 et 1000	91	43,1
Plus de 1000	89	42,2

Les médecins étaient interrogés sur la **répartition de leur patientèle en fonction de l'âge** : moins de 15 ans, 16-59 ans, 60-69 ans et plus de 70 ans. Pour chaque tranche d'âge précédemment citée, ils devaient cocher la case correspondant au **volume de cette tranche d'âge dans leur patientèle** : moins de 25%, 25 à 50%, 50 à 75% ou plus de 75% de leur patientèle. Les chiffres décrits dans le tableau V correspondent au nombre de médecins ayant coché la case correspondante.

On pouvait constater que la répartition des patientèles par tranches d'âge était assez uniforme avec, pour chaque patientèle, **moins de 25%** de patients âgés de : « **moins de 15 ans** » (**64,9%**), « **60-69 ans** » (**72,1%**) et « **plus de 70 ans** » (**77,4%**).

La catégorie « **16-59 ans** » représentait quant à elle **25 à 50% de la patientèle** pour **53,8%** des médecins, et **pour 38,5%** d'entre eux entre 50 et 75% de la patientèle.

Devant la faiblesse des effectifs concernant la proportion « plus de 75% » pour chaque tranche d'âge, les résultats n'ont pas pu être exploités par la suite.

Tableau V. Répartition de la patientèle selon l'âge dans la population étudiée (n=208).

Proportion dans la patientèle	≤ 15 ans	16-59 ans	60-69 ans	≥ 70 ans
Moins de 25%	135 (64,9)	15 (7,2)	150 (72,1)	161 (77,4)
Entre 25 et 50%	69 (33,2)	112 (53,8)	45 (21,6)	37 (17,8)
Entre 50 et 75%	4 (1,9)	80 (38,5)	13 (6,3)	8 (3,8)
Plus de 75%	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,0)

❖ Formation :

Parmi les participants, **47,2%** déclaraient avoir **reçu un enseignement spécifique à la ferritine** que ce soit concernant ses indications ou ses modalités de prescription au cours de leurs études médicales.

La formation concernant la **prise en charge d'une hyperferritinémie**, quand elle avait été reçue, avait principalement eu lieu **pendant l'externat** pour **45,4%** des médecins. Parmi les participants, **25,2%** déclaraient avoir été formés lors d'une **FMC** et **25,7%** déclaraient n'avoir reçu **aucune formation** au cours de leur parcours médical.

Concernant le **délai de la dernière formation reçue** (concernant le dosage ou sa prise en charge), les résultats étaient équivalents entre la formation datant de moins de 10 ans et plus de 10 ans, avec respectivement **50,6%** et **49,4%** de réponses.

Les résultats concernant l'enseignement sont détaillés dans le tableau VI.

Tableau VI. Formation spécifiquement reçue par la population de médecins étudiée.

Formations	n	%
Enseignement spécifique reçu concernant la ferritine (n=216)		
Oui	102	47,2
Non	114	52,8
Formation à la prise en charge d'une hyperferritinémie (n=218)		
Pendant l'externat	99	45,4
Pendant l'internat	43	20,8
Lors d'une FMC	55	25,2
Jamais reçue	56	25,7
Date de la dernière formation autour de la ferritine (n=162)		
Moins de 10ans	82	50,6
Plus de 10ans	80	49,4

NB : la somme des pourcentages dans la catégorie « formation à la prise en charge d'une hyperferritinémie » n'est pas égale à 100% car les médecins pouvaient cocher plusieurs réponses.

Parmi les **80 médecins maîtres de stage universitaire**, **36,7%** avaient déclaré leur **pratique modifiée par l'accueil d'étudiants** en médecine dans leur cabinet.

Les résultats sont présentés dans le tableau VII.

Tableau VII. Impact de l'accueil d'étudiants en médecine dans la population des maîtres de stage universitaire.

Pratique modifiée par l'accueil d'étudiants en médecine (n=79)	n	%
Oui	29	36,7
Non	50	63,3

Concernant l'évaluation subjective de la formation reçue respectivement pendant leur **curcus universitaire et post universitaire, 61,9% et 68,7% des médecins** estimaient avoir été **insuffisamment formés** au sujet de la ferritine, qu'il s'agisse de sa prescription ou de sa prise en charge.

75,5% des médecins seraient **enclins à participer à une FMC** abordant la prise en charge des **hyperferritinémies** si elle était organisée.

Les résultats concernant la suffisance et le besoin de formation ressentis par la population étudiée sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII. Estimation des besoins de formation dans la population de médecins étudiée.

Besoins de formation	n	%
Formation suffisante pendant le cursus universitaire (n=215)		
Oui	82	38,1
Non	133	61,9
Formation suffisante en post-universitaire (n=217)		
Oui	68	31,3
Non	149	68,7
Souhait de participation à une FMC sur la prise en charge des hyperferritinémies (n=212)		
Oui	160	75,5
Non	52	24,5

❖ Dosage de la ferritinémie et pratique quotidienne

En ce qui concerne l'utilisation du dossier médical, **91,4%** des médecins participant à l'étude affirmaient utiliser un **logiciel informatique** destiné à la pratique médicale.

70,6% d'entre eux déclaraient utiliser la fonctionnalité du logiciel permettant la rédaction et l'enregistrement d'**ordonnances pré éditées**, notamment de bilan biologique.

Parmi les médecins utilisant cette fonctionnalité, **33,1% d'entre eux** avaient intégré la **ferritine** à l'ordonnance de bilan biologique pré éditée, alors définie comme standard.

Sur 142 médecins ayant intégré la ferritine à l'ordonnance de bilan biologique pré éditée, seulement **quatre** déclaraient **ne pas corriger manuellement ou informatiquement** leur ordonnance avant impression et remise au patient.

Ces résultats sont présentés dans le tableau IX.

Tableau IX. Informatisation des consultations médicales dans la population de médecins étudiée.

Outils informatiques et pratique médicale	n	%
Utilisation d'un logiciel médical (n=221)		
Oui	202	91,4
Non	19	8,6
Enregistrement d'ordonnances pré éditées (n=201)		
Oui	142	70,6
Non	59	29,4
Intégration de la ferritine à l'ordonnance de bilan biologique pré éditée (n=142)		
Oui	47	33,1
Non	95	66,9
Correction de l'ordonnance pré éditée (n=142)		
Oui	138	97,2
Non	4	2,8

Concernant la pratique courante et les motifs de prescription de la ferritine par l'ensemble des médecins répondants, plusieurs réponses étaient possibles pour chaque question et les pourcentages représentent la proportion de médecins ayant sélectionné l'item correspondant.

99,5% des médecins estimaient prescrire la ferritinémie **en fonction du motif de consultation** et **25,3%** déclaraient **avoir intégré la prescription de ce dosage** à chaque bilan biologique de routine (type annuel). Ces résultats sont détaillés dans le tableau X.

À la question 24 explorant les motifs de prescription de la ferritinémie, **95,5% des médecins prescrivait le dosage** dans le cadre d'un **bilan d'asthénie ou de carence martiale** ainsi qu'en **contrôle d'une hyperferritinémie antérieure** et **93,2% des médecins** le prescrivait au titre d'un **dépistage motivé de l'hémochromatose**. **56 médecins (25,3%)** confirmaient doser la ferritine **à chaque bilan biologique, quel que soit le motif**.

Sur 221 médecins ayant répondu à la question, **deux** déclaraient ne jamais prescrire ce dosage.

Les **motifs « autres »** de prescription de la ferritine cités par les médecins généralistes sont anecdotiques et détaillés dans la ligne « autre » du tableau X.

Tableau X. Motifs de prescription du dosage de la ferritinémie par les médecins de la population étudiée (n=221).

Prescription de la ferritinémie (n=221)	n	%
Prescription de la ferritinémie dans la pratique courante		
En fonction du motif de consultation	220	99,5
A chaque bilan biologique type annuel	56	25,3
Je ne la recherche jamais	2	0,9
Motifs de prescription de la ferritinémie		
Bilan d'asthénie ou carence martiale	211	95,5
Contrôle d'hyperferritinémie antérieure	211	95,5
Dépistage motivé d'hémochromatose	206	93,2
Bilan hépatique perturbé	168	76,0
Bilan de syndrome métabolique	129	58,4
Recherche ou bilan de syndrome inflammatoire	101	45,7
Douleurs articulaires	91	41,2
Bilan de routine type annuel	56	25,3
Autre	13	5,9
<i>Syndrome des jambes sans repos</i>		
<i>Insuffisance cardiaque</i>		
<i>Surveillance de cancer</i>		
<i>Hémoglobine élevée</i>		
<i>Bilan initial lors d'une première consultation</i>		
<i>État dépressif</i>		
<i>Douleur articulaire avec autres symptômes</i>		
<i>Bilan de diabète</i>		
<i>À la demande du spécialiste</i>		

NB : la somme des pourcentages n'est pas égale à 100% car les médecins pouvaient cocher plusieurs réponses.

Quand la ferritine était prescrite à titre systématique dans le cadre d'un bilan biologique de routine (type annuel), les médecins avaient la possibilité de cocher plusieurs résultats attendus : diminuée, normale ou augmentée. Ils **en attendaient majoritairement, pour 71,2% d'entre eux, un résultat normal**. 15 médecins justifiaient la prescription du dosage en routine par la recherche d'une carence martiale et 12 au titre d'un dépistage systématique sans précision.

Ces résultats sont inscrits dans le tableau XI.

Tableau XI. Attentes des médecins de la population étudiée concernant les résultats du dosage de la ferritinémie au cours d'un bilan de routine.

	n	%
Résultat attendu lors d'un bilan de routine (n=52)		
Normale	37	71,2
Diminuée	13	25,0
Augmentée	9	17,3
Motif du dosage (n=45)		
Bilan d'asthénie ou carence martiale	15	33,3
Dépistage systématique sans précision	12	26,7
Dépistage de l'hémochromatose	4	8,9
Dépistage du syndrome métabolique	4	8,9
Surveillance biologique	2	4,4
Une fois par patient dans la vie	2	4,4
Une fois tous les 2 à 5 ans	2	4,4
À la demande du patient	1	2,2
Dépistage du syndrome inflammatoire	1	2,2
Évaluation des réserves en fer	1	2,2
Recherche d'exogénose	1	2,2

NB : la somme des pourcentages concernant le motif du dosage en routine n'est pas égale à 100% car les médecins pouvaient donner plusieurs réponses ou même aucune, la question étant ouverte.

À la question 26, **167 médecins sur les 219 ayant répondu** avaient concouru au **diagnostic d'une hémochromatose, cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)** par l'intermédiaire du dosage sanguin de la ferritine.

Sur ces 167 médecins, **40 déclaraient avoir intégré la ferritine** dans leur **pratique courante** suite aux diagnostics précédemment cités.

218 médecins s'étaient exprimés quant à **l'intégration de la ferritine sérique dans le bilan biologique de routine** : **61 y étaient favorables** et **157 ne jugeaient pas cela pertinent** en routine.

Ces résultats sont décrits dans le tableau XII.

Tableau XII. Expérience d'un diagnostic hépatique par le dosage de la ferritinémie dans la population de médecins étudiée.

Expérience	n	%
Expérience d'un diagnostic d'hémochromatose, cirrhose ou CHC par le dosage de ferritine (n=219)		
Oui	167	76,3
Non	52	23,7
Prescription du dosage suite à cette expérience (n=165)		
Oui	40	24,2
Non	125	75,8
Dosage de la ferritine à intégrer dans le bilan systématique de dépistage (n=218)		
Oui	61	28,0
Non	157	72,0

Parmi les médecins favorables à l'intégration de la ferritinémie dans le bilan systématique de dépistage en routine, les arguments avancés étaient :

- Le **dépistage d'anomalies biologiques** : anémie ferriprive ou surcharge en fer, inflammation, syndrome métabolique et exogénose,
- La **fréquence** non négligeable selon eux des dysferritinémies avec décalage clinico-biologique,
- Le **dépistage de nouveaux diagnostics** : hépatopathies (hémochromatose, cirrhose), cancers ou saignement occulte,
- L'**amélioration de la prise en charge** quand elle est précoce,
- L'aide à l'introduction des **règles hygiéno-diététiques** avec correction des facteurs de risques notamment cardio-vasculaires.

Les résultats concernant les arguments des médecins sont détaillés dans le tableau XIII.

Tableau XIII. Justifications de l'intégration de la ferritine au bilan systématique de dépistage (n=64).

Justification	n	%
Dépistage d'une anomalie biologique	18	28,1
Fréquence	17	26,6
Dépistage de nouveaux diagnostics	15	23,4
Amélioration de la prise en charge	10	15,6
Règles hygiéno-diététiques	4	6,3

NB : le nombre de justifications (n=64) est supérieur au nombre de médecins favorables au dépistage (n=61) inscrit dans le tableau XII. La justification étant ouverte, les médecins ont pu répondre plusieurs arguments en faveur du dépistage.

❖ Prise en charge d'une hyperferritinémie

Pour une **hyperferritinémie inférieure à 500ng/ml**, **80,5%** des médecins la **recontrôlaient** en moyenne dans un **délai de 23,4 semaines**.

Parmi les médecins dosant le Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST), **quatre précisaient la réalisation d'examens complémentaires en fonction du résultat du CST**.

Pour une **hyperferritinémie entre 500 et 1000ng/ml**, **73,8%** des médecins la **recontrôlaient** en moyenne dans un **délai de 13 semaines**.

Parmi les médecins dosant le Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST), **dix précisaient la réalisation d'examens complémentaires en fonction du résultat du CST**.

Pour une **hyperferritinémie supérieure à 1000ng/ml**, **60,6%** des médecins la **recontrôlaient** en moyenne dans un **délai de 7,4 semaines**.

Parmi les médecins dosant le Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST), **neuf précisaient la réalisation d'examens complémentaires en fonction du résultat du CST**.

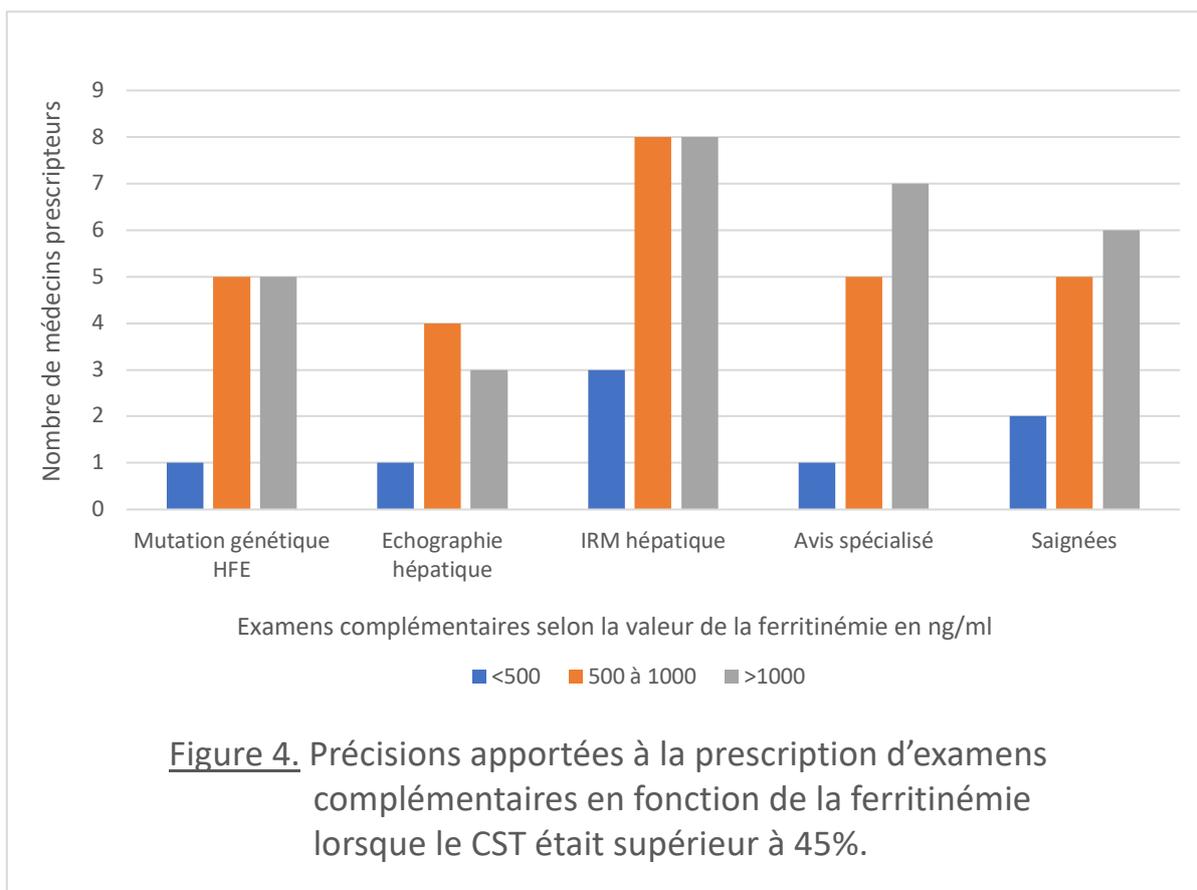
L'ensemble des résultats concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie est détaillé dans le tableau XIV. Ils ont volontairement été regroupés afin d'en faciliter la lecture.

Les résultats concernant la précision des prescriptions d'examens complémentaires selon la valeur du CST sont décrits par la figure 4.

Tableau XIV. Prise en charge des hyperferritinémies en fonction du seuil par les médecins généralistes de la population étudiée (n=221).

Prise en charge	Ferritinémie	< 500 ng/ml	500 à 1000ng/ml	>1000ng/ml
		n (%)	n (%)	n (%)
Contrôle de la ferritinémie		178 (80,5)	163 (73,8)	134 (60,6)
Délai (semaines)		23,4	13	7,4
Régime diététique		110 (49,8)	124 (56,1)	100 (44,3)
Bilan biologique complété par :				
Bilan hépatique		146 (66,0)	198 (89,6)	192 (86,9)
CPK		32 (14,5)	66 (29,9)	83 (37,6)
CRP		114 (51,6)	157 (71,0)	159 (72,0)
Bilan lipidique (EAL)		108 (48,9)	151 (68,3)	151 (68,3)
Glycémie		114 (51,6)	153 (69,3)	153 (69,2)
Fer sérique		83 (37,6)	129 (58,4)	141 (63,8)
NFS		128 (57,9)	176 (79,6)	179 (81,0)
Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST)		127 (57,5)	189 (85,5)	190 (86,0)
Recherche de mutation HFE		6 (2,7)	49 (22,2)	108 (48,9)
Échographie hépatique		44 (19,9)	161 (72,9)	153 (69,2)
IRM hépatique		5 (2,3)	41 (18,6)	98 (44,3)
Avis spécialisé		10 (4,5)	113 (51,1)	185 (83,7)
Saignées		4 (1,8)	21 (9,5)	60 (27,2)
Chélateurs du fer		0 (0)	5 (2,3)	13 (5,9)

NB : la somme des pourcentages n'est pas égale à 100% car les médecins pouvaient cocher plusieurs réponses.



Afin d'évaluer les connaissances théoriques des médecins généralistes concernant les causes d'hyperferritinémie, les **quatre principales étiologies leur étaient demandées** à la question 29. **31 réponses ont été proposées** et **91,6% des médecins de l'étude citaient l'hémochromatose**. Le **syndrome inflammatoire (78,4%)** puis le **syndrome métabolique (62,4%)** et enfin l'**alcoolisme (37,6%)** étaient les trois autres étiologies les plus fréquemment mentionnées.

L'ensemble des étiologies avancées par les médecins de la population étudiée est détaillé dans le tableau XV.

Tableau XV. Étiologies responsables d'hyperferritinémie selon les médecins généralistes de la population étudiée (n=213).

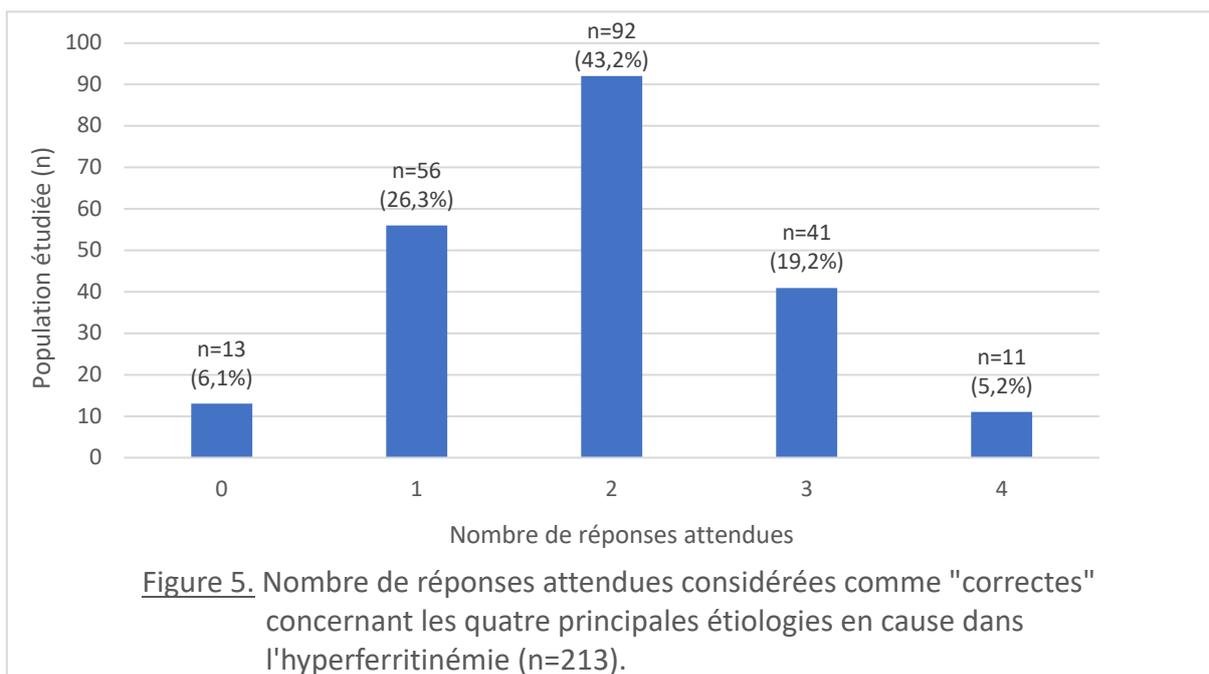
Étiologies	n	%
Hémochromatose	195	91,6
Syndrome inflammatoire	167	78,4
Syndrome métabolique	133	62,4
Alcoolisme	80	37,6
Hépatopathies	24	11,3
Cirrhose	27	12,7
Cytolyse hépatique	27	12,7
Cancers	24	11,3
Stéatose hépatique non alcoolique (NASH)	17	8,0
Origine alimentaire	17	8,0
Hépatites	14	6,6
Transfusion	10	4,7
Iatrogénie	7	3,3
Anémie hémolytique	6	2,8
Diabète	6	2,8
Infections	6	2,8
Surpoids	5	2,4
Hémopathies	4	1,9
Insuffisance hépatique	4	1,9
Idiopathique	3	1,4
Syndrome néphrotique	3	1,4
Maladie inflammatoire chronique	2	0,9
Dysthyroïdie	2	0,9
Rhabdomyolyse	2	0,9
Syndrome des jambes sans repos	1	0,5
Anomalie génétique autre	1	0,5
Déficit enzymatique	1	0,5
Fausse hémochromatose	1	0,5
Insuffisance rénale	1	0,5
Maladie de Gaucher	1	0,5
Thalassémie	1	0,5

NB : la somme des pourcentages n'est pas égale à 100% car les médecins pouvaient donner plusieurs réponses ou même aucune (question ouverte).

Les résultats concernant le nombre de réponses attendues et considérées comme « correctes » concernant les **quatre principales étiologies** responsables d'hyperferritinémie sont décrits par la figure 5.

Le **nombre médian de réponses attendues** était de **2**, avec une **moyenne de 1,9**.

Sur 213 médecins ayant répondu, seulement **5,2% (n=11)** d'entre eux répondaient les quatre étiologies attendues.



❖ Commentaires libres

Sur 226 médecins participant à l'étude, **32** avaient rédigé **un commentaire** dans la zone de texte libre dont **huit médecins** évoquant spontanément le **besoin de formation sur le sujet** et **18** évoquant leur **pratique quotidienne et conduite à tenir**. **120 médecins** avaient communiqué leur **adresse mail** afin d'obtenir les résultats de cette étude.

5.3.2. Associations statistiques

❖ Influence de l'année de naissance

Deux sous-groupes ont été formés pour la réalisation de l'association statistique selon l'âge : médecins plus âgés avec **naissance antérieure à 1980 (n=162 soit 71,7%)** et médecins plus jeunes avec **naissance en 1980 et après (n=64 soit 28,3%)**. L'année de naissance 1980 a été retenue car correspondant à la mise en place de l'Examen Classant National (ECN) en 2004, en supposant qu'un cursus normal de médecine était réalisé en 6 ans. 2004 correspondait également à la publication d'une évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose génétique de type 1 en France par la HAS (4).

- Sur la formation

Au cours de leur **cursus universitaire**, **57,4% (n=35) des jeunes médecins** s'estimaient **suffisamment formés** au sujet de la ferritine (normale ou non) contre **30,5% (n=47)** de satisfaction chez les **médecins plus âgés (p<0,001)**.

Concernant la suffisance de la formation en **post universitaire** sur le sujet, **la tendance était similaire quel que soit l'âge, avec moins de 50% de satisfaction. Le degré de satisfaction était malgré cela plus important pour les médecins plus jeunes** à 37,7% contre seulement 28,9% pour les médecins plus âgés. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces deux sous-groupes.

Les **jeunes médecins** déclaraient pour **63,9% (n=39)** d'entre eux avoir reçu un **enseignement spécifique à la ferritine** au cours de leurs études (indications et modalités de prescription) **contre 40,7% (n=63) des médecins plus âgés (p=0,002)**.

68,9% (n=42) des jeunes médecins se déclaraient majoritairement formés à la prise en charge d'une hyperferritinémie durant l'**externat** contre **36,3% (n=57)** des médecins plus âgés (**p<0,001**). Parmi les médecins plus âgés, **30,6% (n=48)** déclaraient s'être formés à cette prise en charge lors d'une **FMC** contre **11,5% (n=7) des jeunes médecins (p=0,003)**.

- Sur la prescription de la ferritinémie lors du bilan de routine

La prescription de la ferritinémie lors du bilan biologique de routine était réalisée par **26,9% (n=43) des médecins plus âgés** contre **21,3% (n=13) des médecins plus jeunes**. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée (p=0,395).

- Sur l'informatisation en consultation

100% (n=61) des jeunes médecins déclaraient utiliser un **logiciel informatique** lors de leurs consultations **contre 88,1% (n=141) des médecins plus âgés (p=0,005)**.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative selon l'âge concernant la rédaction et l'utilisation en pratique d'ordonnances pré éditées.

- ❖ Influence de la zone d'exercice rurale ou urbaine

- Sur la prescription de la ferritinémie lors du bilan de routine

21,7% (n=15) des médecins exerçant en zone rurale avaient intégré la ferritinémie à leur pratique quotidienne via le bilan biologique de routine, contre **27% (n=41) des médecins exerçant en zone urbaine**.

Les résultats ne mettaient pas en évidence de différence statistiquement significative selon la zone d'exercice, qu'elle soit rurale ou urbaine.

- Sur l'expérience d'un diagnostic hépatique

83,8% (n=57) des médecins exerçant en zone rurale avaient concouru à un diagnostic hépatique par l'intermédiaire du dosage de la ferritinémie contre **72,9% (n=110)** de ceux exerçant en zone urbaine. Pour autant, il n'existait pas de différence statistiquement significative selon le milieu d'exercice et le diagnostic (p=0,08).

❖ Influence du statut de maître de stage universitaire (MSU)

○ Sur la formation post universitaire

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant l'estimation subjective d'une formation suffisante en post universitaire et la participation à une future FMC au sujet de la ferritinémie.

○ Sur la prescription de la ferritinémie lors du bilan de routine

18,8% (n=15) des médecins MSU avaient intégré la prescription de la ferritinémie à leur pratique quotidienne par le bilan biologique de routine **contre 29,1% (n=41) des médecins non MSU**. Il n'existait cependant pas de différence statistiquement significative ($p=0,09$).

○ Sur le nombre de réponses étiologiques attendues

Les médecins ayant le **statut de MSU (n=73)** étaient 43,8% à obtenir deux réponses sur les quatre attendues, 28,8% à obtenir une seule réponse attendue et seulement **5,5% à avoir quatre réponses attendues**. Les résultats des **médecins non MSU** suivaient la même tendance avec 47,2% de deux réponses attendues, 27,6% d'une seule réponse attendue et seulement **5,5% de quatre réponses attendues**. L'association statistique n'était pas prouvée.

❖ Influence de la formation déclarée reçue

○ Sur la prescription de la ferritinémie en routine

Il n'existait pas de différence statistiquement significative selon la formation déclarée reçue, que ce soit **au sujet de la ferritine** (indications et modalités de prescription) **ou concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie** durant l'externat, l'internat ou lors d'une FMC.

Concernant le délai de la dernière formation reçue, deux sous-groupes étaient identifiés pour réaliser l'association statistique. La valeur de 10 ans a été retenue, considérant un délai de quatre ans pour que l'évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose faite par la HAS en 2004 soit intégrée dans la pratique courante de médecine générale, par l'intermédiaire des recommandations publiées en 2005 concernant la prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (mise en place de l'enseignement facultaire, FMC, etc...).

Les résultats indiquaient qu'une **formation reçue depuis plus de dix ans** améliorerait le taux de prescription de la ferritinémie (en conformité avec les recommandations) avec seulement **16,3% (n=13) de prescriptions en routine** contre **32,9% (n=27) de prescriptions** lorsque la formation reçue **était plus récente ($p=0,013$)**.

Ce résultat sera discuté dans le sous chapitre « discussion ».

○ Sur le nombre de réponses étiologiques attendues

Compte tenu du faible échantillonnage, l'analyse statistique associant la **formation reçue sur la ferritinémie ou la prise en charge d'une hyperferritinémie** ainsi que la **suffisance de la formation universitaire ou post universitaire** au **nombre de réponses étiologiques considérées comme correctes** n'a pas pu être réalisée. Nous avons tout de même choisi de présenter les résultats afin d'en donner un aperçu.

Parmi ceux ayant reçu un **enseignement spécifique à la ferritinémie (n=97)**, ils étaient 42,3% à obtenir deux des quatre réponses attendues et 32,0% à obtenir une réponse attendue. Seulement 4,1% avaient les quatre réponses attendues.

Parmi ceux ayant reçu un **enseignement durant l'externat (n=97)**, ils étaient 47,4% à obtenir deux des quatre réponses attendues et 32,0% à obtenir une réponse attendue. Seulement 1,0% avaient les quatre réponses attendues.

Parmi ceux ayant reçu un **enseignement durant l'internat (n=41)**, ils étaient 51,2% à obtenir deux des quatre réponses attendues et 22,0% à obtenir une réponse attendue. Seulement 4,9% avaient les quatre réponses attendues.

Parmi ceux ayant reçu un **enseignement par FMC (n=52)**, ils étaient 48,0% à obtenir deux des réponses attendues et 23,0% à obtenir une réponse attendue. Seulement 5,0% avaient les quatre réponses attendues.

Parmi les médecins **s'estimant suffisamment formés en post universitaire (n=66)**, ils étaient 56,1% à obtenir deux des quatre réponses attendues et 25,8% à obtenir une réponse attendue. Seulement 4,6% avaient les quatre réponses attendues.

On constate la tendance suivante : les médecins plus âgés obtenaient de meilleurs résultats quant aux quatre étiologies attendues que leurs confrères plus jeunes. S'estimant moins bien formés à la prescription de la ferritinémie et sa prise en charge que ces derniers, **les médecins nés avant 1980 (n=138) obtenaient malgré tout 7,3% de quatre réponses attendues contre 1,6% pour les médecins nés en et après 1980 (n=62)**. Le taux de réponses attendues pour une, deux et trois réponses était similaire dans les deux sous-groupes d'âge.

❖ Influence de l'utilisation d'ordonnances pré éditées

L'association statistique entre l'utilisation d'**ordonnances pré éditées intégrant la ferritinémie** et la **prescription systématique en routine de celle-ci** n'a pas pu être prouvée du fait d'un faible échantillonnage ($p=0,053$). Cependant, nous avons constaté que parmi les **47 médecins ayant intégré la ferritinémie** à leur ordonnance de bilan biologique pré éditée, **55,3% (n=26)** la prescrivait de façon systématique en routine.

❖ Influence de l'expérience d'un diagnostic hépatique

- Sur la conviction de l'intérêt du dosage de la ferritinémie au titre du dépistage systématique

33,5% (n=55) des **médecins ayant eu l'expérience d'un diagnostic** tel que l'hémochromatose, la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire par l'intermédiaire du dosage de la ferritinémie s'estimaient favorables à l'inclusion de ce dosage dans le bilan biologique de dépistage **contre 9,8% (n=5) des médecins n'ayant jamais eu l'expérience d'un tel diagnostic (p<0,001).**

- Sur la prescription de la ferritinémie lors du bilan biologique de routine

28,7% (n=48) **des médecins ayant concouru au diagnostic d'une hépatopathie** par le dosage de la ferritinémie avaient intégré ce dosage à leur bilan biologique de routine contre **15,4%** (n=8) **lorsqu'ils n'avaient jamais eu cette expérience**, sans qu'aucune association statistique ne soit démontrée.

5.4. Discussion

5.4.1. Synthèse des principaux résultats et validité externe de l'étude

Cette étude visait à déterminer la place de la ferritinémie dans la pratique des médecins généralistes de la région Poitou-Charentes au travers de plusieurs aspects : le profil du médecin, la patientèle, la formation reçue, les conditions d'exercice et l'expérience. Cette étude était la première à s'attacher fondamentalement aux conditions de prescriptions ainsi qu'aux convictions professionnelles des médecins généralistes sous forme de questionnaire, avec un échantillon aussi large.

❖ Profil sociodémographique et professionnel

La **population source** de notre étude était **sensiblement similaire** à celle de la **population cible**, représentée par les médecins généralistes exerçant en France. De par le nombre de participants à notre étude (n=226), nous avons **considéré la représentativité de notre population étudiée.**

Cependant après réception des résultats, **notre population étudiée apparaissait plus jeune que la population source ou cible**, avec un âge moyen de 47,8 ans contre 51,5 ans au niveau national. Notre population étudiée comportait 34,0% de médecins âgés de moins de 40 ans contre 17,1% au niveau national et seulement 23,0% de médecins âgés de plus 60 ans contre 27,9% au niveau national, mettant en évidence une inversion de la répartition des âges entre la population étudiée et la population cible.

Ceci peut s'expliquer par **l'augmentation de l'inscription des jeunes médecins au Conseil de l'Ordre des Médecins dans la région Poitou-Charentes**, comme tendait à le démontrer l'Atlas

de démographie médicale 2017 (29). Leur potentiel investissement dans la formation universitaire peut avoir été favorisé par leur récent cursus plus et les difficultés rencontrées.

❖ Profil de la patientèle

La fréquence du **diagnostic d'hépatopathies par le dosage de la ferritinémie ne semblait pas influencée par le milieu d'exercice dans notre étude, avec une proportion de découverte de 83,8% (n=57) pour les médecins ruraux et 72,9% (n=110) pour les médecins urbains**, avec une significativité non prouvée.

Néanmoins, ce résultat est à mettre en perspective : **la pénétrance incomplète et la prévalence variable de l'hémochromatose** d'une région à une autre indiquent que si le milieu d'exercice n'influence pas le diagnostic, le lieu géographique où se déroule l'étude a tout de même une certaine influence comme le mettent en évidence différentes études de prévalence à ce sujet et ce dans différentes régions (32,33). Dans le **Languedoc Roussillon** en 2010, la prévalence estimée était relativement faible à seulement 2,4 pour 10 000 à partir du stade 2 (symptomatique) de la maladie (34). En **Bretagne**, la prévalence était estimée à 0,57% pour l'hémochromatose homozygote C282Y dans la population étudiée (à nuancer devant le biais de sélection imposé par le recrutement) (35).

Notre étude a permis de préciser la répartition des âges au sein de la patientèle de notre population étudiée, selon les résultats indiqués dans le Relevé Individuel d'Activité et de Prescriptions (disponible pour chaque médecin généraliste dans l'espace professionnel AMELIE santé : <https://espacepro.ameli.fr>).

Cette répartition était relativement homogène avec **moins de 25%** de patients âgés de **moins de 15 ans, 60-69 ans et plus de 70 ans** dans la patientèle de près de **deux tiers des médecins. 53,8% (n=112) et 38,5% (n=80) des médecins** déclaraient avoir leur patientèle respectivement constituée de **25 à 50% et 50 à 75%** de patients âgés de **16 à 59 ans**.

Ceci est intéressant car cette tranche d'âge comprend **l'âge moyen du diagnostic d'hémochromatose**. Dans l'étude réalisée aux USA par **McDonnell et al.** sur 2851 patients atteints, l'âge moyen du diagnostic de l'hémochromatose était de 50 +/- 13 ans et l'âge moyen de début des symptômes était de 41 +/- 14 ans (36). L'étude française menée par **Deugnier et al.** mettait en évidence que l'âge moyen au moment du diagnostic était de 49 ans (35). **Le rapport de la HAS publié en 2004** concernant l'évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose génétique évoquait lui, pour ses stratégies de dépistage, un âge de 35 ans chez les hommes et 55 ans chez les femmes de la population générale (4).

Ainsi, la catégorie des 16-59 ans serait non seulement la plus importante dans la majorité des patientèles mais également celle où la prévalence de l'hémochromatose avec expression clinique pourrait être la plus forte. Cette hypothèse tend à être confirmée par l'étude réalisée dans le Languedoc Roussillon par **Aguilar-Martinez et al.**, avec pour l'hémochromatose génétique une pénétrance estimée à 15,2% variable selon l'âge : de 7,2% avant 40 ans à 19,9% après 40 ans, la plus haute pénétrance étant observée entre l'âge de 50 et 54 ans avec 31,0% en 2010 (34).

Se recherchant dans un premier temps par le dosage de la ferritinémie puis du CST (25), on peut ainsi mieux comprendre que la ferritinémie soit une préoccupation pour les médecins. Sa qualité d'argument biologique à un diagnostic étiologique, surtout dans l'indication du dépistage de l'hémochromatose, pourrait expliquer l'augmentation de sa prescription par les généralistes dans cette population. Ceci serait d'autant plus vrai lorsqu'ils ont déjà eu l'expérience d'un diagnostic hépatique l'incluant.

❖ La formation

Dans notre étude **52,8% (n=114) des médecins** déclaraient n'avoir **reçu aucune formation spécifique** durant leur cursus médical concernant les indications et modalités de **prescription de la ferritine**. Ils étaient **25,7% (n=56)** à n'en avoir jamais reçu concernant la **prise en charge d'une hyperferritinémie**.

On observait la tendance générale suivante : **respectivement 61,9% (n=133) et 68,7% (n=149) des médecins** (quel que soit l'âge) s'estimaient **insuffisamment formés en universitaire et post universitaire**.

L'insuffisance de formation post universitaire ressentie peut vraisemblablement s'expliquer par **l'axe de notre formation de médecin généraliste**, plutôt centré sur l'approche bio-psycho-sociale en contexte de premier recours et la relation médecin-patient. On peut imaginer qu'une formation concernant la ferritinémie en post universitaire sera plutôt dispensée à l'occasion d'un stage pendant l'internat ou bien par une FMC et que sa fréquence restera très ponctuelle et fonction des préoccupations de chacun.

Les **médecins nés en 1980 et après** s'estimaient **suffisamment formés au cours de leur cursus universitaire pour 57,4% (n=35)** d'entre eux. Quel que soit l'âge, la formation quand elle était reçue avait **principalement eu lieu pendant l'externat**.

On peut supposer que la **réforme de l'ECN en 2004** avec l'uniformisation des programmes, faisant apparaître **les items 242 (hémochromatose) et 297 (anémie)**, a permis de sensibiliser les nouvelles générations au dosage de la ferritinémie dès l'apprentissage facultaire. La formation au cours de l'externat aurait permis une amélioration de la transmission des connaissances. On peut également supposer que les **recommandations établies par la HAS en 2005** concernant la prise en charge de l'hémochromatose ont permis l'actualisation des données médicales dans le programme national de l'ECN (25).

Ceci pourrait expliquer que **la proportion de prescription du dosage de la ferritinémie en routine ait diminué de façon inversement proportionnelle à l'âge** des prescripteurs, avec 21,6% (n=64) de prescriptions chez les médecins nés en 1980 et après contre 26,9% (n=162) des médecins nés avant 1980, bien que l'association statistique dans notre étude ne soit pas prouvée.

Pour autant, la satisfaction des jeunes médecins concernant la formation universitaire reçue ne prédisposait pas à leur réussite à la question des quatre étiologies attendues en cause dans

l'hyperferritinémie, puisque **les médecins nés avant 1980 (n=138) obtenaient 7,3% de quatre réponses attendues contre 1,6% pour les médecins nés en 1980 et après (n=62).**

Il faut également tenir compte de la **temporalité de ces formations** : les progrès dans la compréhension du métabolisme du fer (et plus généralement en médecine) rendent nos connaissances rapidement obsolètes. Ceci est d'autant plus vrai une fois le cursus universitaire terminé.

Dans notre étude, la formation via le système de FMC était plus importante pour les **médecins nés avant 1980** que pour les générations postérieures. Il est intéressant de constater que le **système de FMC** prend son importance dans la formation post-universitaire avec, dans notre étude, **un tiers de la formation reçue** par son intermédiaire et près de **trois quarts des participants** se déclarant prêts à **assister si une FMC** sur ce sujet si elle était proposée.

Cette forme pédagogique pourrait donc constituer un moyen efficace d'informer et transmettre les actualisations médicales, une fois l'activité libérale ou mixte débutée et l'enseignement facultaire quitté.

L'**autoformation** n'était pas abordée dans cette étude car nous avons choisi de nous intéresser aux formations officiellement dispensées. Cependant, trois médecins la mentionnaient spontanément dans la partie VI « commentaires libres », par l'intermédiaire notamment de la presse médicale.

Enfin, les résultats tendant vers une diminution de la prescription de la ferritinémie en bilan de routine lorsque la formation était reçue depuis plus de 10 ans sont discutables. Il est vraisemblable d'admettre que plus la formation reçue est récente et plus elle sera conforme à la réalité médicale actuelle. Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par un **biais de mémorisation des participants à l'étude**, impliquant une réponse subjectivement influencée par leur souvenir de formation sans réelle certitude du délai, à fortiori de la date précise.

❖ Dosage sanguin de la ferritine et pratique quotidienne

À l'heure du numérique, l'utilisation d'ordonnances manuscrites ne semble plus être la règle : **91,4% (n=202) des médecins se déclaraient informatisés** avec l'utilisation d'un logiciel médical en consultation permettant la programmation d'**ordonnances pré éditées** pour 70,6% (n=142) d'entre eux, dont 33,1% (n=47) avaient inclus la ferritinémie. Notre étude n'a pas permis d'évaluer de façon certaine l'impact de l'informatisation sur les habitudes de prescription de par son nombre de participants trop faible. On pouvait supposer qu'un médecin ayant intégré la ferritinémie à son ordonnance de bilan biologique pré éditée serait plus souvent tenté de la laisser sous sa forme initiale de rédaction que de la corriger. Dans notre étude, sur **26 médecins ayant intégré la ferritinémie à leur ordonnance pré éditée, seulement quatre affirmaient ne pas la corriger** selon le motif de prescription avant remise au patient.

On peut s'interroger sur l'exactitude de ces résultats pour plusieurs raisons : les médecins ayant déclaré corriger leur ordonnance le font-ils rigoureusement à chaque consultation ?

La présence de la ferritinémie sur l'ordonnance pré éditée n'influence-t-elle pas positivement sa prescription ?

Concernant la **prescription de la ferritinémie**, les **principaux motifs recueillis étaient ceux attendus** : bilan d'asthénie ou de carence martiale à égalité avec le contrôle d'une hyperferritinémie antérieure pour 95,5% (n=211) des médecins, et dépistage motivé d'une hémochromatose pour 93,2% (n=206) d'entre eux.

L'évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose génétique publiée en 2004 par la HAS indiquait que ce dernier n'avait sa principale place, lors de la publication, que dans le cadre d'un **dépistage familial**, c'est à dire motivé et justifié pour cette indication (4). En 2011, **la HAS a publié des recommandations concernant le bilan de carence martiale** au cours desquelles il est rappelé que la ferritine est le seul paramètre biologique indiqué en première intention (5). Dans ces recommandations, il est également précisé qu'**en cas d'hyperferritinémie, le dosage conjoint du fer sérique et de la transferrine ne sont recommandés qu'en deuxième intention** afin de déterminer le CST, après avoir éliminé les quatre principales causes d'hyperferritinémie (syndrome inflammatoire, éthyliste, syndrome métabolique, cytolyse).

Si dans notre étude 99,5% (n=220) des médecins interrogés prescrivaient la ferritinémie en fonction du motif de consultation, ils étaient **près d'un quart à la prescrire également de façon systématique à chaque bilan biologique type annuel**. Pour cette prescription systématique sans orientation spécifique, **71,2% (n=37) des médecins en attendaient un résultat normal**, 25,0% (n=13) en attendaient un résultat diminué et 17,3% (n=9) un résultat augmenté.

Si le résultat diminué attendu peut être mis en rapport avec le principal motif de prescription recueilli « bilan d'asthénie ou de carence martial », bien que cela représente un motif précis de prescription et non un bilan sans orientation, on peut s'interroger sur la pertinence de la prescription systématique d'un examen biologique dont le résultat attendu serait normal ?

La **conviction de l'intérêt du dosage de la ferritinémie** au titre du dépistage systématique sans orientation clinique semblait largement influencée par le diagnostic antérieur d'une hépatopathie dans notre étude. **33,5% (n=55) des médecins** se déclaraient favorables à l'intégration du dosage dans le cadre d'un dépistage contre 9,8% (n=5) des médecins lorsqu'ils n'avaient encore jamais posé de diagnostic similaire.

Ce résultat peut s'expliquer notamment en cas de répétition d'un diagnostic à risque de complications, par la volonté de dépister au plus tôt ces pathologies comme l'indiquent les justifications aux questions ouvertes 25 (tableau XI) et 27 (tableau XIII) où **la notion de dépistage est prépondérante**.

Les derniers travaux de recherche concernant l'indication d'un dépistage dans la population générale de l'hémochromatose confirment son éligibilité mais ne permettent pas de conclure à celui-ci, mettant en avant les difficultés de choix entre la méthode de dépistage phénotypique (basée sur les éléments clinico-biologiques) et génotypique (basée sur la recherche de la mutation génétique), les difficultés socio-psychologiques liées à un test génétique ainsi que la prévalence difficilement déterminable de l'hémochromatose liée à une pénétrance incomplète de la maladie (4).

❖ Prise en charge d'une hyperferritinémie

221 médecins sur les 226 participants ont répondu au tableau de prise en charge d'une hyperferritinémie selon sa valeur lors de la découverte. Ce tableau avait pour objectif de déterminer la prise en charge adoptée par les médecins généralistes, en première intention et en dehors de toute conduite à tenir déjà énoncée par un spécialiste. Cela a permis de mettre en évidence certaines tendances.

Plus l'hyperferritinémie était élevée et plus le délai de contrôle de la ferritinémie était court, passant de 23,4 semaines si ferritinémie inférieure à 500ng/ml à 7,4 semaines si ferritinémie supérieure à 1000ng/ml.

À partir d'une hyperferritinémie supérieure à 500ng/ml, les médecins avaient tendance à plus facilement compléter le bilan biologique avec une répartition des prescriptions sensiblement identique pour les valeurs de ferritinémie entre 500 et 1000ng/ml et supérieures à 1000ng/ml. Ils complétaient leur bilan biologique par un bilan hépatique, une CRP, un bilan lipidique, une glycémie, un fer sérique, une NFS et un CST.

À l'inverse, plus la ferritinémie était élevée et moins elle était recontrôlée avec une perte de près de 20% des prescriptions si elle était supérieure à 1000ng/ml (60,6% soit n=134), contrairement à lorsqu'elle était inférieure à 500ng/ml (80,5% soit n=178).

Les CPK semblaient peu prescrites en première intention en cas de d'hyperferritinémie inférieure à 500ng/ml, avec seulement 14,5% (n=32) de prescriptions contre respectivement 29,9% (n=66) et 37,6% (n=83) de prescriptions en cas d'hyperferritinémie comprise entre 500 et 1000ng/ml et supérieure à 1000ng/ml.

La tendance concernant les examens complémentaires réalisés était également en faveur d'une **hausse des prescriptions dès que l'hyperferritinémie était supérieure à 500ng/ml pour les échographies et IRM hépatiques**. On note cependant une inversion des prescriptions selon les seuils d'hyperferritinémie avec : une diminution de la réalisation des échographies hépatiques avec 69,2% (n=153) de prescriptions en cas de ferritinémie supérieure à 1000ng/ml contre 72,9% (n=161) si ferritinémie entre 500 et 1000ng/ml ; une augmentation des prescriptions d'IRM hépatiques à 44,3% (n=98) de prescriptions si ferritinémie supérieure à 1000ng/ml contre 18,6% (n=41) en cas de ferritinémie entre 500 et 1000ng/ml.

L'avis spécialisé n'était généralement demandé qu'à partir d'une hyperferritinémie supérieure à 500ng/ml, et plus fréquemment lorsqu'elle était supérieure à 1000ng/ml avec 83,7% (n=185) de demandes contre 51,1% (n=113) si hyperferritinémie entre 500 et 1000ng/ml.

La recherche de la mutation HFE semblait principalement prescrite en situation d'hyperferritinémie supérieure à 1000ng/ml avec 48,9% (n=108) de prescriptions contre 22,2% (n=49) si la ferritinémie était comprise entre 500 et 1000ng/ml et 2,7% (n=6) si la ferritinémie était inférieure à 500ng/ml.

La prescription de saignées et chélateurs du fer était plus souvent initiée lors d'hyperferritinémies supérieures à 1000ng/ml avec respectivement 27,2% (n=60) et 5,9% (n=13) de prescriptions contre respectivement 9,5% (n=21) et 2,3% (n=5) de prescriptions en cas d'hyperferritinémie entre 500 et 1000ng/ml.

La prescription d'un **régime diététique** était relativement constante pour toutes les tranches d'hyperferritinémie, oscillant **entre 44,3% (n=100) et 56,1% (n=124) de recommandations** faites aux patients par les médecins.

Dans notre étude, plus de la moitié des médecins interrogés réalisaient le bilan biologique attendu et nécessaire au diagnostic d'une hyperferritinémie, incluant le CST. **Seules les CPK étaient insuffisamment prescrites quelle que soit la valeur de l'hyperferritinémie**, bien que ce dosage renseigne sur une potentielle cytolyse. Rappelons qu'une des principales étiologies d'hyperferritinémie est la cytolyse, principalement d'origine hépatique mais aussi musculaire et qu'elle s'évalue par le dosage biologique des transaminases (ASAT et ALAT) et des CPK.

S'agit-il d'une méconnaissance de cette étiologie ou simplement d'une fréquence trop rare en contexte de premier recours ?

L'attitude adoptée semblait plutôt attentiste en cas d'hyperferritinémie inférieure à 500ng/ml, avec un recontrôle de la valeur à 23,4 semaines et la réalisation d'une échographie hépatique probablement de débrouillage dans 19,9% (n=44) des cas.

On constate que **la prescription d'examens radiologiques augmentait à partir d'une hyperferritinémie supérieure à 500ng/ml, avec notamment +365,9% de prescriptions d'échographie hépatique à ce seuil par rapport à une situation d'hyperferritinémie inférieure à 500ng/ml**. La prescription d'examens radiologiques continuait encore d'augmenter lorsque la ferritinémie était supérieure à 1000ng/ml avec une inflation des demandes d'IRM hépatiques ainsi que des demandes d'avis spécialisés. Les prescriptions de thérapeutiques telles que saignées et chélateurs du fer se faisaient également plus fréquentes à partir d'une hyperferritinémie supérieure à 1000ng/ml. Parallèlement à l'augmentation de ces examens, la ferritinémie était moins fréquemment recontrôlée.

Face à ces constats, on peut se demander si la valeur de la ferritinémie est synonyme de gravité pour les médecins généralistes. Lui accordent-ils une valeur d'urgence médicale, que ce soit dans le diagnostic ou dans la thérapeutique ? Les médecins estiment-ils qu'une hyperferritinémie supérieure à 1000ng/ml est plus grave qu'une hyperferritinémie entre 500 et 1000ng/ml, impliquant la réalisation d'un examen plus précis mais également plus difficile à obtenir et plus coûteux ? La baisse de sa valeur est-elle urgente lorsqu'elle est trop haute ? **Loréal et al.** dans la revue de médecine interne de **2012** (7) ainsi que **Lorcerie et al.** dans la même revue en **2015** (18) précisaient que les examens de première intention quant à la découverte d'une hyperferritinémie restaient le **complément biologique et surtout l'interrogatoire** lors de la consultation, à la recherche des quatre principales causes connues. L'IRM hépatique quant à elle permettait l'évaluation du stock en fer et sa quantification (secondairement à l'évaluation des complications selon la pathologie en cause) mais ne suffisait pas toujours à poser un diagnostic précis. La **Société Nationale Française de Gastro-entérologie en 2014** (26) puis la revue « **Hématologie** » en **2017** (10) confirmaient à nouveau cette démarche diagnostique en explicitant la conduite à tenir devant une hyperferritinémie ou un CST modifié.

Il est important de mentionner qu'**aucune publication concernant la recherche ou la pédagogie n'a précisé à ce jour de seuil d'hyperferritinémie déterminant la conduite à tenir**

en cas de découverte. Que l'hyperferritinémie soit inférieure à 500ng/ml ou supérieure à 1000ng/ml, la conduite à tenir resterait la même. Ceci peut être rapporté à l'expression variable des pathologies en cause et à la seule généralisation possible par argument de fréquence des valeurs, comme il est par exemple considéré qu'un syndrome métabolique sera rarement accompagné d'une hyperferritinémie supérieure à 500ng/ml (6,18). Il s'agit plus d'une tendance liée à l'expérience et à la fréquence des présentations biologiques que d'une vérité numérique pour ce qui est de la valeur de l'hyperferritinémie en fonction de l'étiologie en cause et celles potentiellement associées.

Concernant les connaissances des médecins participant à l'étude, on pourra constater que les principales étiologies en cause dans l'hyperferritinémie sont relativement méconnues avec une **moyenne de seulement 1,9 réponses attendues considérées comme « correctes »** (43,2% de deux réponses attendues soit n=92, et 26,3% d'une seule réponse attendue soit n=56) parmi les quatre étiologies attendues.

Ils étaient **195 médecins (91,6%) à citer l'hémochromatose comme principale étiologie d'une hyperferritinémie.** Pour autant, cette dernière ne représente la principale étiologie que d'un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45%. Une des étiologies majeures d'hyperferritinémie, également **la plus méconnue dans notre étude, était la cytolysse avec seulement 13,6% (n=29) de citations,** et plus particulièrement musculaire. Deux médecins seulement la mentionnaient sous le terme de rhabdomyolyse. Ceci peut justifier le faible taux de prescription des CPK dans le bilan biologique de première intention lors de la découverte d'une hyperferritinémie, comme le démontrait le tableau XIV.

La faible dispersion des résultats et le faible effectif pour les extrêmes (zéro et quatre bonnes réponses) n'a pas permis la réalisation d'associations statistiques significatives, notamment sur la formation reçue.

Une **Formation Médicale Continue** au sujet de la prise en charge d'une hyperferritinémie en médecine générale pourrait être l'occasion de sensibiliser les médecins du Poitou-Charentes sur ces principales étiologies, fréquemment rencontrées en premier recours. Enfin, un **arbre décisionnel diagnostique en situation de premier recours,** s'appuyant sur ceux antérieurement élaborés ainsi que les recommandations actuelles, a été pensé suite à la réalisation de cette étude (disponible en annexe 2) afin de proposer une conduite à tenir rapide et pertinente lors des consultations de médecine générale.

Par l'intermédiaire de ces constats, on comprend qu'une meilleure connaissance des étiologies, notamment des quatre principales causes d'hyperferritinémie, permettrait une amélioration des prises en charge et l'uniformisation des conduites à tenir à adopter par les médecins généralistes lors de la découverte d'une hyperferritinémie.

Les dernières recommandations s'accordent sur l'importance de la formation des médecins aux signes de surcharge en fer, qu'ils soient cliniques ou biologiques. Elles rappellent également l'importance d'éliminer les quatre étiologies les plus fréquentes en médecine générale avant d'entamer des explorations plus poussées, ainsi que l'intérêt du **dosage du coefficient de saturation de la transferrine** en situation d'hyperferritinémie, permettant d'affiner ensuite le caractère de surcharge en fer (4,10,18,21,37).

5.4.2. Validité interne de l'étude

Notre étude présentait des points forts et des limites. **Il s'agissait de la première étude à explorer la démarche intellectuelle à l'origine de la prescription de la ferritinémie par les médecins généralistes et à analyser la conduite à tenir adoptée en situation de premier recours dans le Poitou-Charentes. C'était également la première étude de pratique médicale à ce sujet réalisée avec un échantillon aussi large.**

La **méthode de sélection** de la population étudiée se basait sur les données civiles liées aux annuaires des pages jaunes et non au listing ordinal des médecins présents dans la région. Cependant, nous avons anticipé un possible biais de sélection par un effectif large (représenté par l'intégralité de la population source) permettant autant que possible d'assurer la **représentativité de la population étudiée envers la population cible** (la représentativité étant elle-même assurée entre la population cible et population source).

L'utilisation de **questionnaires auto-administrés** permettait d'anticiper un éventuel biais de désirabilité sociale (généralement attribué aux études par entretien dirigé ou semi dirigé) mais ne permettait pas d'assurer l'intégrité des réponses, celles-ci étant disponibles sur internet ou dans les livres pédagogiques. Cependant, la **réponse anonyme** au questionnaire laissait supposer une réponse fidèle à la réalité du participant et anticipait cet éventuel biais.

Des **questions à la fois fermées et ouvertes** permettaient d'améliorer la réponse au questionnaire et d'explorer les représentations des médecins participants ainsi que de préciser leur pratique. Les questions ouvertes permettaient également d'anticiper et préciser des réponses non répertoriées par le questionnaire.

On peut cependant s'interroger sur le **taux de participation** au questionnaire : les participants étaient-ils plus intéressés ou concernés par le sujet ? La mention d'un arbre décisionnel diagnostique communicable en fin d'étude a-t-elle influencé leur participation ?

Un **biais de mémorisation** peut être rapproché notamment de la question 16 concernant le délai de la dernière formation reçue. Les médecins ont probablement répondu en fonction de leurs souvenirs et estimation du temps écoulé, et non en fonction de la date précise de la formation, expliquant des résultats en contradiction avec la réalité.

Un **biais de désirabilité sociale** peut être envisagé à la question 22 concernant la modification d'ordonnances pré éditées. Les médecins pensent-ils réellement à corriger leurs ordonnances à chaque fois ? Ont-ils déclaré corriger leur ordonnance par crainte d'être jugé ?

Enfin, un **biais de réponse** à la question 28 peut être suspecté. En effet, la fluctuation des réponses constatées au sein du tableau pour un même participant peut faire suspecter une mauvaise compréhension de la question. La mauvaise lecture de la question impliquait une réponse aléatoire, influencée voire hors sujet, sans avoir la possibilité de s'en assurer auprès du participant.

5.4.3. Significations et ouvertures possibles

❖ La place de la ferritinémie en médecine générale

Par notre étude, nous avons pu améliorer la compréhension de la prescription de la ferritinémie par les médecins généralistes du Poitou-Charentes. **Formation pédagogique et expérience professionnelle** semblent être les principaux moteurs de cette prescription en situation de premier recours. Le plus délicat reste l'interprétation et la conduite à tenir en cas de découverte d'une hyperferritinémie au cabinet, le médecin généraliste étant généralement à l'initiative de cette prise en charge.

La volonté de **dépistage précoce d'une pathologie potentiellement grave ou à risque de complications** semble être une priorité pour les médecins. Dans un système où la prévention est de plus en plus mise en avant, ceci tend à renforcer la qualité de médecin de premiers recours notamment par les compétences d'éducation et prévention ainsi que de coordination des soins pour les médecins généralistes.

Pour autant, **l'évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose de type 1 réalisée par la HAS en 2004** ne prévoyait toujours pas l'intégration de la ferritinémie au bilan biologique de dépistage systématique en population générale et la restreignait aux seuls cas du dépistage familial de l'hémochromatose ou de la forte suspicion clinico-biologique (4).

Ceci sous-entend que le dosage de la ferritinémie n'est, à ce jour, pas indiqué en dehors d'une motivation particulière et spécifique.

Si le cadre de prescriptions n'est pas toujours bien connu des médecins généralistes, ils n'en restent pas moins **les principaux investigateurs** des résultats. Les difficultés quant à la conduite à tenir pour espérer obtenir un diagnostic étiologique ne sont pas rares comme a pu le mettre en évidence notre étude. Une **aide à la prise en charge** pourrait être mise en place par l'intermédiaire des **laboratoires de biologie médicale avec l'intégration d'un arbre décisionnel diagnostique** (réalisé et validé en collaboration avec les spécialités concernées) **aux résultats de biologie communiqués**. Ainsi, chaque médecin prescrivant la ferritinémie pourrait avoir accès rapidement et facilement lors de la réception des résultats à la conduite à tenir en cas d'hyperferritinémie. Cette possibilité permettrait un gain de temps pour le patient en permettant au médecin à l'initiative de la prise en charge d'appliquer d'emblée la conduite à tenir recommandée en premier recours et d'éviter un retard diagnostique en cas d'abstention thérapeutique ou à l'inverse une orientation parfois jugée trop hâtive vers un spécialiste ou non pertinente par la réalisation d'examen complémentaires ou thérapeutiques parfois non adaptés à l'étiologie en cause. Cependant, il est important de rappeler qu'à l'heure actuelle la prise en charge d'une hyperferritinémie ne fait l'objet d'aucune recommandation officielle de bonne pratique.

En parallèle de notre sujet, l'informatisation des consultations mériterait également d'être plus largement explorée, notamment par la façon dont elle influence notre pratique au quotidien. Notre étude ne permettait pas, par son faible effectif, de rendre compte de l'influence positive d'une ordonnance pré-éditée dans la prescription remise au patient. Les études portant sur l'informatisation des cabinets de médecine générale n'évaluaient pas

l'influence d'un tel outil sur la pratique, mais plutôt ses aspects techniques et logistiques telle que l'aide à la prescription médicamenteuse.

❖ Renforcer la formation

La place du médecin généraliste dans le suivi et la découverte d'un diagnostic parfois grave n'est plus à décrire. La pratique médicale est sans cesse mise à jour par l'intermédiaire de recommandations de bonne pratique et publications spécialisées en médecine générale ou autres spécialités médicales. **Il peut parfois rester délicat de maintenir ses connaissances à jour tant l'éventail des avancées médicales est large.**

Pour pallier l'insuffisance de formation ressentie par les médecins généralistes notamment en post-universitaire, le système pédagogique de FMC semble être un moyen intéressant comme tendait à le démontrer notre étude. L'adhésion à ce système semblant assez forte, il pourrait être intéressant à l'avenir de multiplier les formations à ce sujet dans notre région.

Quant à la **formation universitaire** concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie, elle décrit déjà les indications du dosage de la ferritinémie en première intention ainsi que la prise en charge d'une hémochromatose au travers des **items 242 et 297 de l'ECN**. On peut seulement se demander si, de par les retours d'expérience et évaluations de pratiques faites en médecine générale, il ne serait pas intéressant d'apporter une précision supplémentaire concernant l'hyperferritinémie en situation de premier recours d'une façon générale et non pas limitée au seul diagnostic d'hémochromatose comme c'est le cas actuellement.

❖ L'hémochromatose

Notre étude portait sur l'évaluation de la place de la ferritinémie en médecine générale et s'attachait principalement à la prise en charge des hyperferritinémies. **Comme le mettait en évidence notre étude, l'hémochromatose est la principale étiologie attendue par ce résultat.** Il semble important, d'après les différents travaux menés, de multiplier les études de prévalence la concernant afin de pouvoir à l'avenir rediscuter de l'indication du dosage de la ferritinémie en dépistage systématique dans la population générale. Quelques régions comme le Languedoc Roussillon (34) et la Bretagne (35) ont déjà commencé à réaliser ce type d'études.

Pour autant, la mise en œuvre de celles-ci nécessite une méthodologie rigoureuse afin de déterminer le plus correctement possible cette prévalence, si disparate d'une région à une autre. Elles requièrent également l'affranchissement de modalités administratives telles que les démarches d'informations aux patients liées à la **CNIL**, indispensables dans ce genre d'études.

6. Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence que la prescription de la ferritinémie par les médecins généralistes n'était généralement pas faite sans motivation. Les difficultés de prise en charge liées à la découverte d'une hyperferritinémie ne sont pas rares et les pratiques non uniformes dans ce type d'exercice de la médecine. L'harmonisation des pratiques exercées par les médecins généralistes semble nécessaire, conformément aux recommandations précédemment établies par la HAS en 2004 et 2011.

L'influence de la formation pédagogique et de l'expérience professionnelle sur la pratique semble mise en évidence et l'insuffisance de formation ressentie par les médecins généralistes établie par notre étude. Il paraît donc important de travailler à l'avenir sur la mise en place de formations, notamment médicales continues, concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie en situation de premier recours mais également de développer un outil simple et pertinent, facilitant la réflexion étiologique en consultation de médecine générale tel qu'un algorithme de prise en charge diagnostique.

La prévalence de l'hémochromatose dans la région Poitou-Charentes reste également encore à déterminer.

Les différentes réflexions amenées par ce travail doivent permettre de poursuivre l'amélioration des prises en charge médicales notamment en médecine générale et conduire à une uniformisation des pratiques, encore trop disparates.

7. Bibliographie

1. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Points de repère n°19. Les données 2007 du codage de la biologie médicale. Oct 2008. [En ligne]. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_19.pdf. Consulté le 4 septembre 2018.
2. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Points de repère n°33. Les actes de biologie médicale : analyse des dépenses en 2008 et 2009. Dec 2010. [En ligne]. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_33-1.pdf. Consulté le 4 septembre 2018.
3. Adams PC, McLaren CE, Speechley M, McLaren GD, Barton JC, Eckfeldt JH. HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level <1000 µg/L. *Can J Gastroenterol* 2013;27:390-2.
4. Haute Autorité de Santé. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. Avr 2004. [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464134/fr/evaluation-clinique-et-economique-du-depistage-de-l-hemochromatose-hfe1-en-2004. Consulté le 15 septembre 2017.
5. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique d'une carence en fer : en première intention, doser la ferritine seule. 2011. [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf. Consulté le 15 septembre 2017.
6. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:323-6.
7. Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, Brissot P et al. Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Med Interne* 2012;33:3-9.
8. Grandchamp Desraux B. Métabolisme du fer physiologie et pathologie. Paris: Bioforma; 2011:48.
9. Lan CL, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527-31.
10. Brissot P, Brissot É. How we interpret transferrin saturation. *Hématologie*. 2017; 6:406-12.
11. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *Rev Med Interne* 2013;34:17-25.
12. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P et al. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59:149-55.
13. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678-84.

14. Vallet N. Rôle de l'érythroferrone dans le métabolisme du fer : des résultats expérimentaux aux modèles physiopathologiques. *Rev Med Interne* 2018;39:178-84.
15. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta* 2012 Sep;1823:1434-43.
16. Lasocki S. Fer et inflammation, mariage impossible ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2012;47:125-33.
17. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés Biologie Médicale - Nomenclature des Actes. 2018 [En ligne] http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf. Consulté le 7 septembre 2018.
18. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *La Revue de Médecine Interne*. 1 août 2015;36(8):522-9.
19. Précis de biopathologie et analyses médicales spécialisées : ferritine. *Biomnis* 2012.
20. Moirand R, Adams PC, Bichelier V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical Features of Genetic Hemochromatosis in Women Compared with Men. *Ann Intern Med* 1997;127:105-10.
21. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Lainé F, Gandon Y, Jouanolle AM. Diagnostic d'une surcharge hépatique en fer. *Rev Med Interne* 2012;33:10-4.
22. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011;55:453-8.
23. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. *Acta Endoscopica* 1999;28:151-5.
24. International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504
25. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_432802/fr/prise-en-charge-de-l-hemochromatose-liee-au-gene-hfe-hemochromatose-de-type-1. Consulté le 15 septembre 2017.
26. Bardou-Jacquet E, Brissot P, Fontanges T, Ganne Carrié N, Nousbaum JB. Conduite à tenir devant une hyperferritinémie [En ligne]. https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp-2014_hyperferritinemie.pdf. Consulté le 29 juillet 2018.
27. Beaufils C. Quelle est la prise en charge adoptée par les médecins généralistes de Haute Normandie devant la présence d'une hyperferritinémie dysmétabolique ? Thèse de médecine. Université de Rouen. 2017.
28. Passeron C. L'hyperferritinémie métabolique, une entité fréquente en médecine générale ? Thèse de médecine. Université de Montpellier. 2016.

29. Atlas de la démographie médicale 2017. 2017. [En ligne]. <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1476>. Consulté le 5 mars 2017.
30. Définition : Unité urbaine / Agglomération / Agglomération multicommunale / Agglomération urbaine / Agglomération / Agglomération multicommunale / Agglomération urbaine. Insee 2016 [En ligne]. <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1501>. Consulté le 5 mars 2017.
31. Le Page L, Leflon P, Mahévas M, Duhaut P, Smail A, Salle V et al. Spectre étiologique des hyperferritinémies. *Rev Med Interne* 2005;26:368-73.
32. Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:203-20.
33. Hémochromatose [En ligne]. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/hemochromatose-FRfrPub92.pdf>. Consulté le 10 juillet 2018.
34. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Blanc F, Blanc P, Cunat S, Dereure O et al. The Southern French registry of genetic hemochromatosis: a tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. *Haematologica* 2010;95:551-6.
35. Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF et al. Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol* 2002;118:1170-8.
36. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106:619-24.
37. Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Guillygomarc'h A, Lorho R, Jouanolle AM et al. Que faire devant une hyperferritinémie ? [En ligne]. <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/387.pdf>. Consulté le 30 juillet 2018.
38. Abergel A, Ruivard M, Bonny C. Surcharge en fer et maladies chroniques du foie. *Revue du praticien* 2006;56:2130-4.
39. Saglini V, Brissot P. Hyperferritinémie – Algorithme. *Revue Médicale Suisse* 2012;8:1135-7.

8. Résumé

Introduction L'hyperferritinémie est une entité fréquente, avec une prévalence allant jusqu'à 13% dans une population donnée. Les médecins généralistes en sont généralement les principaux investigateurs et sa découverte peut les laisser en difficulté quant à un diagnostic précis. Pour déterminer la place de la ferritinémie en médecine générale et proposer des solutions adaptées, nous avons voulu identifier les pratiques et connaissances des médecins la concernant.

Matériels et méthodes Cette étude descriptive transversale, réalisée par questionnaire auto-administré, était adressée aux médecins généralistes de la région Poitou-Charentes en 2018. L'enquête permettait le recueil de données sociodémographiques, théoriques et pratiques concernant le dosage de la ferritine.

Résultats Le taux de participation était de 14,1% (226 questionnaires). La majorité des médecins s'estimaient insuffisamment formés durant leur cursus universitaire (61,9%) et post-universitaire (68,7%). Les jeunes médecins s'estimaient mieux formés, sans que leurs résultats soient meilleurs. Les principaux motifs de prescription étaient : bilan d'asthénie (95,5%), contrôle d'une hyperferritinémie antérieure (95,5%) et dépistage d'une hémochromatose (93,2%). 25,3% des médecins la prescrivaient systématiquement à chaque biologie. L'hémochromatose était la première étiologie attendue (91,6%). L'expérience d'un diagnostic hépatique rendait favorable 33,4% des médecins à son intégration dans le dépistage systématique, contre 9,8% lorsqu'ils n'y avaient jamais été confrontés ($p < 0,001$).

Conclusion Notre étude a identifié des pratiques disparates concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie en médecine générale. La méconnaissance des principales étiologies et l'expérience d'un diagnostic favorisaient la prescription du dosage. Le développement de formations pourrait améliorer sa prescription et uniformiser les pratiques. L'intégration d'un algorithme décisionnel aux résultats biologiques pourrait également guider le médecin en consultation.

Mots clefs : Hyperferritinémie, Hémochromatose, Dépistage, Médecine générale, Poitou-Charentes, Questionnaire.

Enquête : la place du dosage sanguin de la ferritine en médecine générale dans la région Poitou-Charentes.

Chère consœur, cher confrère,

I. Profil professionnel :

Interne en dernière année de Diplôme d'Études Spécialisées de médecine générale, je réalise un travail en collaboration avec le Dr **FRANCHEE-VERGE** (médecin généraliste installé à Fontaine Le Comte, 86240).

Cette étude a pour objectif de recueillir par un questionnaire **les conditions de prescriptions de la ferritine** par les médecins généralistes libéraux du Poitou-Charentes **ainsi que leurs habitudes de prise en charge en cas d'hyperferritinémie et leurs réflexions.**

La prescription de ce dosage et la prise en charge d'une hyperferritinémie ont déjà fait l'objet de recommandations et d'arbres décisionnels. Pour autant, les études réalisées en médecine générale mettent en évidence que **ce dosage reste une préoccupation dans la pratique courante**, avec un résultat qu'on ne sait pas toujours bien interpréter selon sa valeur.

Ce questionnaire permettra de **préciser la place du dosage sanguin de la ferritine dans la pratique en médecine générale dans la Poitou-Charentes et d'identifier un éventuel besoin de formation à ce sujet.**

Votre réponse est **anonyme**, les résultats ainsi qu'une proposition d'arbre décisionnel concernant la prise en charge d'une hyperferritinémie pourront vous être transmis par mail si vous le souhaitez (cf fin du questionnaire).

A noter que ce travail s'intègre dans un projet de thèse, me permettant ainsi de concrétiser mon projet d'installation en médecine générale dès novembre 2018.

En vous remerciant par avance pour votre participation à cette étude en répondant à l'intégralité du questionnaire, que vous pouvez me renvoyer par courrier, fax ou mail aux coordonnées suivantes **avant le 30 Juin 2018 :**

Courrier : Mlle DUTRUC Camille, 33 place du maréchal Leclerc, 86000 PORTIERS
Fax : 05 49 88 40 11
Mail : camille.dutruc@hotmail.com

DUTRUC Camille
Tel : 06 76 89 13 46

1. Quelle est votre année de naissance ? _____
2. Quel est votre sexe ?
 Masculin
 Féminin
3. Quelle est votre faculté d'origine ? _____
4. Quelle est votre année de début d'exercice ? _____
5. Dans quel département exercez-vous ?
 Vienne
 Charente
 Deux-Sèvres
 Charente-Maritime
6. Quel est le nombre d'habitants de votre commune d'exercice ?
 > 2000 habitants
 < 2000 habitants
7. Êtes-vous maître de stage universitaire ?
 Oui
 Non
8. Combien de consultations avez-vous réalisé en 2017 ? (la réponse à cette partie est disponible dans votre Relevé Individuel d'Activités et de Prescriptions) :
 < 4000
 4000 – 5000
 > 5000

9. Annexes

9.1. Annexe 1 : questionnaire de l'étude

II. Profil de votre patientèle : (toutes les réponses à cette partie sont disponibles dans votre Relevé Individuel d'Activités et de Prescriptions)

9. Quel est le volume de votre patientèle (nombre de patients) :
- < 500 500-1000 > 1000
10. Quelle est la proportion de ≤ 15 ans :
- < 25% 50-75%
 25-50% > 75%
11. Quelle est la proportion de 16-59 ans :
- < 25% 50-75%
 25-50% > 75%
12. Quelle est la proportion de 60-69 ans :
- < 25% 50-75%
 25-50% > 75%
13. Quelle est la proportion de ≥ 70 ans :
- < 25% 50-75%
 25-50% > 75%

III. Pédagogie :

14. Avez-vous reçu pendant vos études un enseignement (spécifique ou non) concernant les indications et modalités de prescription de la ferritinémie ?
- Oui Non
15. Avez-vous déjà été formé à la prise en charge d'une hyperferritinémie ? (Plusieurs réponses possibles, si « non », passez directement à la question 17)
- A la faculté pendant l'externat
 Pendant l'internat
 Lors d'une Formation Médicale Continue (FMC)
 Non, jamais
16. Votre dernière formation concernant la ferritine et/ou la prise en charge d'une hyperferritinémie date de :
- < 10 ans > 10ans
17. Si vous êtes maître de stage, vos étudiants vous ont-ils déjà amené à modifier votre pratique de par vos échanges ?
- Oui Non
18. Pensez-vous avoir été suffisamment formé concernant la ferritine (normale ou non) ?
- Lors de votre cursus universitaire : Oui Non
 En post universitaire : Oui Non

IV.

19. Si une FMC sur les hyperferritinémies était proposée, y participeriez-vous ?
- Oui Non

Dosage de la ferritinémie et pratique quotidienne :

20. Vos dossiers sont-ils informatisés via l'utilisation d'un logiciel médical pendant vos consultations ? (Si « non », passez directement à la question 23)
- Oui Non
21. Avec le logiciel médical, avez-vous enregistré des ordonnances types pré-éditées de bilan biologique ? (Si « non », passez directement à la question 23)
- Oui Non
- Si oui, la ferritinémie fait-elle partie de votre ordonnance type de bilan biologique ?
- Oui Non
22. Vous arrive-t-il de corriger manuellement ou informatiquement l'ordonnance pré-éditée ?
- Oui Non
23. La prescription du dosage de la ferritinémie fait-elle partie de votre pratique courante ?
- Oui : A chaque bilan biologique de routine (type annuel)
 En fonction des motifs de consultation
 Non, je ne la recherche jamais.
24. A quelle(s) occasion(s) la prescrivez-vous ?
- Bilan de routine (type annuel)
 Dépistage motivé d'une hémochromatose
 Bilan d'asthénie ou carence martiale
 Bilan de syndrome métabolique
 Bilan hépatique perturbé
 Douleurs articulaires
 Recherche ou bilan de syndrome inflammatoire
 Contrôle d'une hyperferritinémie antérieure
 Autre : _____
25. Si vous dosez la ferritinémie lors du bilan de routine, quel résultat attendez-vous ?
- Hypoferritinémie Normale Hyperferritinémie
- Motif du dosage lors du bilan de routine : _____
26. Avez-vous déjà diagnostiqué une hémochromatose, cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire par le biais de ce dosage ?
- Oui Non
- Si oui, est-ce suite à cette expérience que vous dosez la ferritinémie ?
- Oui Non

27. Selon votre expérience, le dosage de la ferritine devrait-il faire partie des bilans systématiques de dépistage (type annuel) ?
 Oui Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) :

V. Prise en charge d'une hyperferritinémie :

28. Quelle prise en charge proposez-vous initialement en **accablante intention**, pour chaque valeur de l'hyperferritinémie découverte (> 300 ng/ml chez l'homme et > 200 ng/ml chez la femme) ? *(Cochez les cases correspondantes à votre pratique, en dehors de toute conduite à tenir déjà transmise par un spécialiste)*

Hyperferritinémie	< 500 ng/ml	Entre 500 et 1000 ng/ml	> 1000 ng/ml
Contrôle de la ferritinémie (Précisez le délai)	Dans : _____ <input type="checkbox"/>	Dans : _____ <input type="checkbox"/>	Dans : _____ <input type="checkbox"/>
Régime diététique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compléter le bilan biologique initial par :	<input type="checkbox"/> Bilan hépatique	<input type="checkbox"/> Bilan hépatique	<input type="checkbox"/> Bilan hépatique
	<input type="checkbox"/> CPK	<input type="checkbox"/> CPK	<input type="checkbox"/> CPK
	<input type="checkbox"/> CRP	<input type="checkbox"/> CRP	<input type="checkbox"/> CRP
	<input type="checkbox"/> Bilan lipidique	<input type="checkbox"/> Bilan lipidique	<input type="checkbox"/> Bilan lipidique
	<input type="checkbox"/> Glycémie	<input type="checkbox"/> Glycémie	<input type="checkbox"/> Glycémie
	<input type="checkbox"/> Fer sérique	<input type="checkbox"/> Fer sérique	<input type="checkbox"/> Fer sérique
	<input type="checkbox"/> NFS	<input type="checkbox"/> NFS	<input type="checkbox"/> NFS
	<input type="checkbox"/> Coefficient de saturation de la transferrine	<input type="checkbox"/> Coefficient de saturation de la transferrine	<input type="checkbox"/> Coefficient de saturation de la transferrine
Recherche de mutation HFE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echographie hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IRM hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avis spécialisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salgnées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chélateur du fer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29. Selon vous, quelles sont les 4 principales causes d'hyperferritinémie ?

VI. Commentaires libres :

Si vous souhaitez être informé de l'issue de ce travail de thèse, veuillez renseigner votre adresse mail : _____

Merci de votre participation.

9.2. Annexe 2 : proposition d'arbre décisionnel diagnostique

Avant-propos : il est important de rappeler que cet algorithme (figure 6) ne constitue pas une vérité mais seulement une proposition de conduite à tenir en cas d'hyperferritinémie, en fonction du CST retrouvé.

Il a été établi en fonction des différentes recommandations et publications spécialisées, et pensé en situation de premier recours.

Il n'a pas été vérifié par des études scientifiques ni validé par des sociétés savantes ou services de spécialités, il n'est donc pas question ici d'établir une vérité décisionnelle mais seulement de synthétiser l'ensemble des recommandations et perspectives de prise en charge actuellement énoncées.

- 1) **Découverte d'une hyperferritinémie** > 300ng/ml chez l'homme et > 200ng/ml chez la femme
- 2) **Interrogatoire recherchant** : un alcoolisme chronique, une cytolyse hépato-musculaire, un syndrome inflammatoire et un syndrome métabolique.
Complément biologique incluant : NFS, CRP, transaminases (ALAT et ASAT), CPK, glycémie à jeun, EAL, TSH, fer sérique et transferrinémie avec détermination du CST.
- 3) **Selon la valeur du CST :**

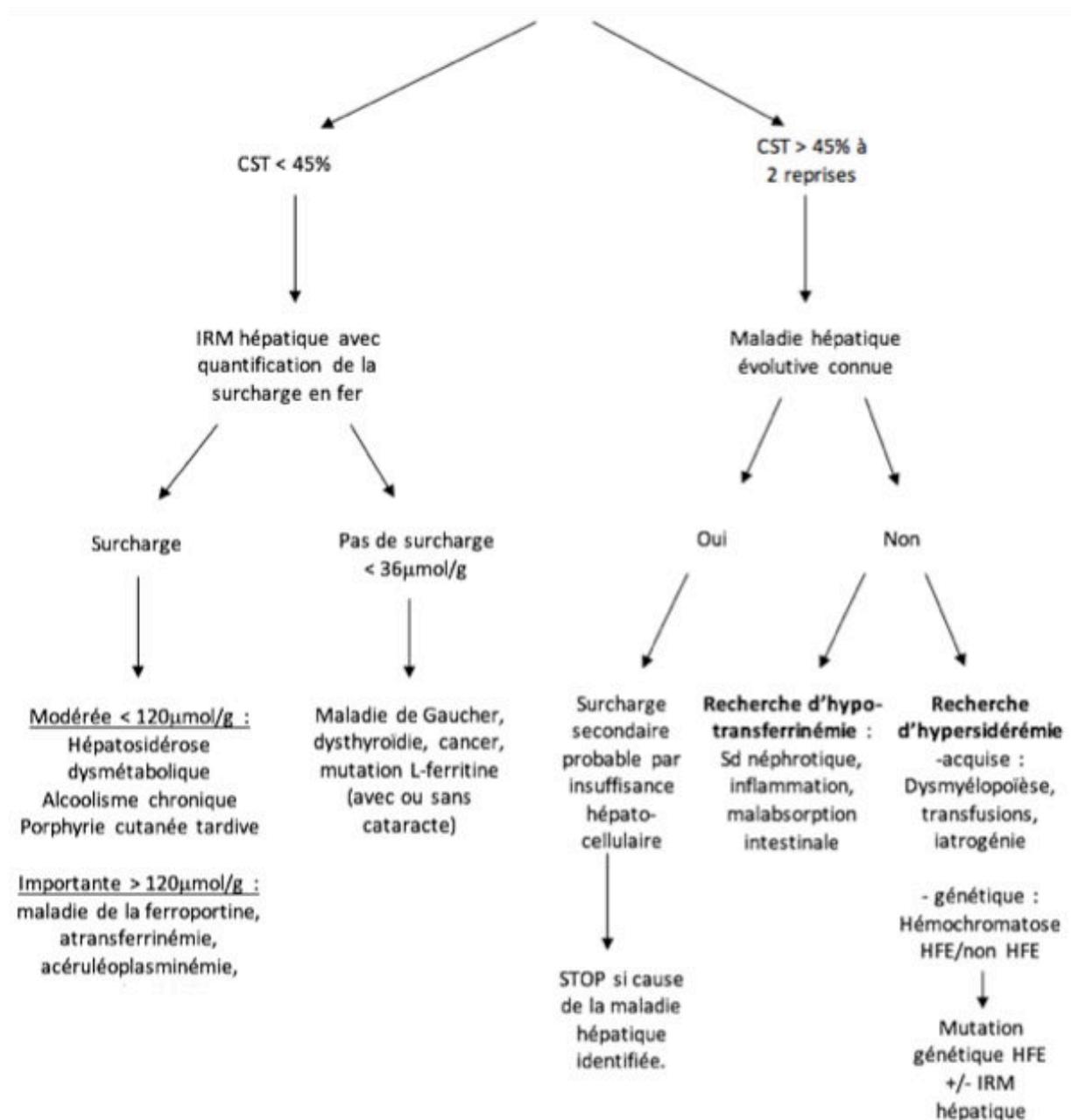


Figure 6. Proposition d'algorithme de prise en charge d'une hyperferritinémie (6,21,26,37,38,39).

L'hyperferritinémie peut apparaître par induction de synthèse (alcoolisme, syndrome inflammatoire et surcharge en fer), lyse cellulaire (hépato-musculaire) et/ou dérégulation génétique (mutation de la L ferritine) (39).

En situation de premier recours, on sera particulièrement attentif aux **quatre principales étiologies** responsables d'hyperferritinémie : l'alcoolisme, la cytolyse hépatique ou musculaire, le syndrome inflammatoire et le syndrome métabolique (6).

Ces quatre étiologies se recherchent **par l'interrogatoire, l'examen clinique mais aussi par le complément du bilan biologique comportant** (26) :

- Bilan hépatique à la recherche d'une cytolyse hépatique (prédominante sur les ALAT) et musculaire (prédominante sur les ASAT),
- CPK à la recherche d'une cytolyse musculaire,
- CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire,
- Bilan lipidique avec glycémie à jeun à la recherche biologique d'un syndrome métabolique,
- Fer sérique orientant les étiologies par sa concentration,
- Transferrine afin de déterminer son coefficient de saturation,
- NFS à la recherche d'une anémie inflammatoire et évaluation biologique de l'alcoolisme par le VGM,
- TSH à la recherche d'une hyperthyroïdie.

La **ferritine** ne doit pas nécessairement être recontrôlée puisque son dosage n'est pas soumis aux variations nycthémérales ni aux conditions de prélèvement. **Abergel** proposait un contrôle de la ferritinémie après 6 mois de mesures hygiéno-diététiques, puis la réalisation d'examens complémentaires et la prescription de thérapeutiques en fonction des résultats, ce qui semble cohérent compte tenu du caractère transitoire ou fluctuant des quatre principales étiologies en cause dans l'hyperferritinémie (38).

Le **CST n'intervient théoriquement qu'en deuxième intention**, lorsque les quatre principales étiologies sont écartées lors de la consultation par l'interrogatoire et l'examen clinique ou par les résultats biologiques.

S'il est dosé et supérieur à 45%, il est conseillé de recontrôler le résultat par un second prélèvement réalisé autant que possible dans les mêmes conditions de prélèvement et d'analyse, en raison des coûts émanant des examens complémentaires lui étant fonction (26).

En médecine générale, l'adhésion du patient à sa prise en charge est primordiale et on ne peut se permettre de multiplier les examens biologiques sous peine de le perdre de vue. Il conviendrait donc, de par la spécificité de notre pratique, de réaliser le CST dès le complément du bilan biologique réalisé en situation d'hyperferritinémie et non en seconde intention, c'est à dire immédiatement après avoir éliminé les quatre étiologies clinico-biologiques en cause.

Ainsi, une hyperferritinémie découverte lors d'une prise de sang pourrait aboutir à la réalisation d'examens complémentaires au terme de seulement deux prélèvements maximum : le premier afin de rechercher les principales étiologies et déterminer une première valeur du CST, le deuxième en confirmation du CST calculé s'il était supérieur à 45%.

Le CST correspond à une cotation B17, ce qui représente actuellement un coût de 4,59€ (17).

En fonction des résultats du bilan biologique de 1^{ère} intention et de la valeur du CST confirmée, certains examens complémentaires peuvent être réalisés afin de préciser l'étiologie en cause.

En cas de CST inférieur à 45%, une IRM hépatique pourra être demandée afin de quantifier la surcharge tissulaire en fer et préciser le diagnostic étiologique.

En cas de CST supérieur à 45% avec connaissance d'une maladie hépatique évolutive (telle que la cirrhose quelle que soit son origine), les explorations peuvent s'arrêter là et la conclusion de surcharge viscérale en fer secondaire retenue. La recherche de la mutation génétique HFE n'est pas indispensable.

En l'absence d'hépatopathie connue, une recherche de la **mutation génétique HFE** pourra être demandée.

La réalisation d'une IRM en cas d'hyperferritinémie supérieure à 500ng/ml avec CST supérieur à 50% sans étiologie évidente peut être envisagée, ou bien si l'hyperferritinémie continue d'évoluer alors que l'étiologie mise en cause semble contrôlée (18).

L'**échographie hépatique** a peu d'intérêt en situation d'hyperferritinémie puisque le fer ne modifie pas l'échogénéicité. La conclusion radiologique ne porterait donc que sur une éventuelle stéatose hépatique plus que sur l'étiologie réelle de l'hyperferritinémie.

La **ponction biopsie hépatique** n'a d'intérêt qu'en cas de diagnostic d'une hémochromatose HFE de type 1 avec hyperferritinémie > 1000ng/ml, décalage des ASAT et hépatomégalie. Elle ne permet que d'évaluer le risque de complications par fibrose et de cirrhose, évolutions connues de la maladie hémochromatosique (21).

En fonction de la conclusion radiologique, un avis spécialisé auprès d'un hépatologue peut être demandé.

La **recherche de la mutation HFE** n'est légitime qu'après avoir éliminé les quatre principales étiologies d'hyperferritinémie et seulement en cas de CST supérieur à 45% minimum à deux reprises. Il est important de rappeler l'impact psychologique pour le patient d'une telle recherche, constituant l'un des freins actuels au dépistage en population générale de l'hémochromatose par la ferritinémie.

En présence d'un **syndrome inflammatoire lié à une maladie inflammatoire chronique**, une recherche de la **mutation HFE** pourra exceptionnellement être demandée. En effet, l'anémie inflammatoire avec hyposidérémie peut diminuer la capacité de fixation de la transferrine et faire passer le clinicien à côté du diagnostic d'hémochromatose.

La recherche de la mutation HFE est désignée B180, et représente actuellement un coût de 48,60€.

Les **saignées** ne sont indiquées et pertinentes qu'en cas d'hyperferritinémie en rapport avec une hémochromatose ou surcharge viscérale en fer d'origine génétique.

Les **chélateurs du fer** ne sont indiqués qu'en cas de surcharge en fer liée aux transfusions sanguines itératives.



Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

