

Fondons nos recommandations de bonne pratique sur des preuves cliniques

J. Watine^{1,2}, B. Haemmerer², A. Harlay², M. Henry², C. Quemeras², M. Varrasse², M.-L. Zago², L. Meunier², M. Gostomski², E. Terra², D. Maguer², J. Blais², J. Sachy², V. Roda i Beltran², B. Monzee²

Dans le numéro 36 du 8 novembre 2003 de *La Presse Médicale*¹, une équipe d'experts recommandent que le suivi biologique des patients hémochromatosiques traités par saignées se fasse par le seul dosage de la ferritine qui doit être maintenue inférieure à 50 µg/L.

En revanche, selon d'autres experts, le dosage de la ferritine doit être couplé à celui de la transferrine et au calcul de la saturation, et les chiffres suivants doivent être atteints grâce aux saignées²:

- lors de la phase de déplétion: saturation <20 % ET ferritine <50 µg/L,

- lors de la phase d'entretien: saturation <45 % ET ferritine <50 µg/L.

Ces chiffres sont proches de la plupart de ceux figurant dans les consensus internationaux^{3,4} (voir "Documents" du site web de la liste de discussion "Hémochromail": www.medicalistes.org/hemochromail/documents.php).

Par ailleurs, de nombreux patients (cf. la liste de discussion anglo-saxonne "ExcessIron": www.irondisorders.org) indiquent ne s'être sentis bien qu'à partir du moment où les chiffres recommandés avaient été atteints (saturation ET ferritine; insistons sur ce "ET" qui n'est pas un "OU"), sans que l'hémoglobine ne descende en dessous de 110 g/L⁵.

Il semblerait aussi qu'une concentration élevée en fer libre (non lié à la transferrine) soit un facteur de mauvais pronostic, cette concentration en fer libre étant d'autant plus élevée que la saturation de la transferrine est élevée⁶⁻⁸.

Selon les préceptes de la médecine fondée sur les preuves (Evidence-Based Medicine ou EBM), toute recommandation de bonne pratique se devrait d'être fondée sur des niveaux de preuves obtenues après conduite d'études cliniques et biologiques solides, plutôt que sur des avis d'experts qui peuvent être divergents voire opposés⁹. Ces divergences compromettent l'adhésion à ces recommandations de bonnes pratiques et sont souvent préjudiciables à la bonne prise en charge des patients¹⁰.

Les auteurs sus-mentionnés¹ auraient-ils l'obligance de nous indiquer précisément les références biomédicales qui les autorisent à omettre la saturation de la transferrine dans le suivi biologique des patients hémochromatosiques traités par saignées? ■

Références

- 1 Bismuth M, Aguilar-Martinez P, Michel H. L'hémochromatose héréditaire. *Presse Med* 2003; 32:1716-23.
- 2 Brissot P, Laine F, Guillygomarc'h A, Guyader D, Loreal O, Deugnier Y, Moirand R. Comment affirmer et traiter une hémochromatose en 2002? *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 2002;69-82 (téléchargeable à: http://journees.hotel-dieu.com/medias/0069_0082.pdf).
- 3 Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33:485-504.
- 4 Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33:1321-8.
- 5 Brissot P, Guyader D, Loreal O, Laine F, Guillygomarc'h A, Moirand R, Deugnier Y. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfus Sci* 2000; 23:193-200.
- 6 Goswami T, Rolfs A, Hediger MA. Iron transport: emerging roles in health and disease. *Biochem Cell Biol* 2002; 80:679-89.
- 7 Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G403-14.
- 8 Fellman V, Rapola J, Pihko H, Varilo T, Raivio KO. Iron-overload disease in infants involving fetal growth retardation, lactic acidosis, liver haemosiderosis, and aminoaciduria. *Lancet* 1998; 351:490-3 Comment in: *Lancet* 1998; 351:1286-7.
- 9 Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-72 (téléchargeable à: <http://www.bmj.com>).
- 10 Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. *Clin Chem* 2004; 50:806-818.

Réponse de M. Bismuth, P. Aguilar-Martinez, H. Michel

J. Watine et le groupe de malades de la liste de discussion "Hémochromail" soulèvent dans leur lettre la question du suivi biologique de l'hémochromatose traitée par phlébotomies, à propos de notre article¹.

Si le coefficient de saturation de la transferrine (CS) est essentiel au diagnostic d'hémochromatose héréditaire, l'intérêt de coupler, ou non, son dosage à celui de la ferritinémie pour le suivi du traitement de la maladie reste controversé. La lecture de différentes revues récentes de la littérature internationale peut aisément convaincre que cette question n'a pas, à ce jour, de réponse consensuelle, faute d'étude scientifique de niveau de preuve suffisant. Ainsi, si certains des auteurs référencés par Watine et al. proposent en effet d'associer le dosage du CS^{2,3}, un autre article cité⁴ préconise d'atteindre une ferritinémie <50 µg/ml durant la phase de déplétion, et de ne jamais descendre en dessous de 25 µg/ml durant la phase d'entretien afin d'éviter la carence en fer. L'auteur fait

1 - Laboratoire de biologie polyvalente, Centre Hospitalier Général, 12027 Rodez Cedex 9
Tel.: 05.65.75.15.60
Fax: 05.65.75.19.73
j.watine@ch-rodez.fr
2 - Liste de discussion "Hémochromail":
<http://www.medicalistes.org/hemochromail>
BernardHaem@aol.com
Andre.Harlay@aventis.com
marc.henry@swissfree.ch
cyril.quemeras@medicalistes.org
marc.varrasse@b-rail.be
zagoco@club-internet.fr
meunier.laurence@free.fr
mngosto@noos.fr
EMILE15@terra.es
denezamaguer@laposte.net
jacinthe.blais@globetrotter.net
j-sachy@wanadoo.fr
roda@bsab.com
nadette.jack@infonie.be

Remerciements

Nous remercions le Docteur Alain Le Coustumier (Service de Biologie, Hôpital de Cahors) pour avoir commenté une version antérieure de la présente lettre.

part de son expérience personnelle, comme c'est le cas dans la majorité des articles. D'autres groupes proposent une surveillance thérapeutique similaire^{5,6} à Tavill et al.⁴ De même, les valeurs seuils à atteindre pour la ferritinémie et/ou le coefficient de saturation de la transferrine varient d'une publication à l'autre, allant pour la ferritine de "valeurs normales" à 50 voire 20 µg/ml, et pour le CS de 30 à 50 %. D'autres auteurs préconisent de surveiller également l'hématocrite⁴, l'hémoglobine² ou le volume globulaire moyen⁷. Ces dernières recommandations ne paraissent pas superflues en cas de survenue d'anémie par carence martiale. C'est en effet le risque encouru par le malade saigné si, en dépit d'une ferritinémie basse, les phlébotomies sont poursuivies à un rythme élevé dans le but de réduire à tout prix le CS, selon le vieux principe d'Hippocrate "*Primum non nocere*".

Le rationnel de l'utilisation du CS pour la surveillance du traitement de l'hémochromatose se fonde sur l'existence de fer "libre", non lié à la transferrine dans le plasma du sujet hémochromatosique. Il existerait un lien entre la présence de fer "libre" et la valeur du CS dans l'hémochromatose héréditaire. Ce fer "libre" serait toxique⁸. Une étude récente⁹ montre sur une petite série de 6 patients que, lorsque le CS est > 35 %, on ne détecte plus de "fer libre". En fait, dans cette étude, la valeur du CS à partir de laquelle le fer "libre" n'est plus détecté varie d'un sujet à l'autre (CS entre 23 % et 50 %). D'autre part, le dosage du fer "libre" n'est pas un examen standardisé et diverses méthodes de dosage ont été proposées^{9,10,11}. De plus, les quelques séries de malades hémochromatosiques publiées comportent de très faibles effectifs. Les résultats de ces études demanderaient à être validés sur de plus larges cohortes de malades.

En conclusion, la littérature internationale ne donne pas à l'heure actuelle d'élément de preuve médicale suffisante en faveur de l'une ou l'autre attitude. À défaut, nous avons proposé, comme la plupart des auteurs, notre expérience professionnelle. La rédaction de recommandations nationales ou internationales serait utile dans ce domaine. Elle devrait cependant se fonder sur des études médico-scientifiques qui restent à réaliser. ■

Références

- 1 Bismuth M, Aguilar-Martinez P, Michel H. L'hémochromatose héréditaire. *Presse Med* 2003; 32: 1716-23.
- 2 Brissot P, Guyader D, Loral O, Laine F, Guillygomarc'h A, Moirand R, Deugnier Y. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfus Sci* 2000; 23: 193-200.
- 3 Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33:485-504.
- 4 Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33:1321-8.
- 5 The European and UK haemochromatosis consortia. Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene: a European experience. *Br J Haematol* 2000;108:31-9.
- 6 Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, Cook JD, Kowdley KV. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932-9.
- 7 Bolan CD, Conry-Cantilena C, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis. *Transfusion* 2001; 41: 819-27.
- 8 Batey RG, Lai Chung Fong P, Shamir S, Sherlock S. A non-transferrin-bound serum iron in idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 340-6.
- 9 Loral O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol* 2000; 32: 727-33.
- 10 Aruoma OI, Bomford A, Polson RJ, Halliwell B. Nontransferrin-bound iron in plasma from hemochromatosis patients: effect of phlebotomy therapy. *Blood* 1988; 72: 1416-19.
- 11 Breuer W, Ronson A, Slotki IN, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. *Blood* 2000 1; 95: 2975-82.