

LISTE DES ABREVIATIONS

- AUDIT** : Alcohol use disorders test
- AgHbs** : Antigène Hbs
- ASE** : Agents stimulants de l'érythropoïèse
- Cf** : Confère
- CRP** : C Reactive Protein
- CST** : Coefficient de saturation de la transferrine
- CTFT** : Capacité totale de fixation en fer de la transferrine
- Dcyt B** : Duodénal cytochrome B
- DMT1** : Divalent metal transporter 1
- ERBP** : European Renal Best Practice
- FAV** : Fistule artério-veineuse
- Fe²⁺** : Fer ferreux
- Fe³⁺** : Fer ferrique
- FPN** : Ferroportine
- GNC** : Glomérulonéphrite chronique
- GNRI** : Geriatric Nutritional Risk Index
- HALD** : Hôpital Aristide Le Dantec
- Hb** : Hémoglobine
- HIF** : Hypoxia Inducible Factors
- HSF** : Hyalinose segmentaire et focale
- HFE** : High Fe
- HTA** : Hypertension artérielle
- IL-6** : Interleukine 6
- IRE/IRP** : Iron responsive element/Iron regulatory proteins
- IMC** : Indice de masse corporelle

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI : National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MNA : Mini Nutritional Assessment

MRC : Maladie rénale chronique

NAS : Néphroangiosclerose

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NTIC : Néphropathie tubulo-interstitielle chronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SGA : Subjective global assessment

Tf : Transferrine

TfR1 : Transferrin Receptor 1

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHB : Virus de l'hépatite B

ZIP : Zinc/iron-regulated transporter-like protein

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Métabolisme et répartition du fer dans l'organisme	6
Figure 2	: Représentation schématique du contrôle du métabolisme systémique du fer par l'hepcidine	10
Figure 3	: Métabolisme du fer chez le sujet normal et dans l'insuffisance rénale chronique d'après Fievet et al	16
Figure 4	: Population totale des patients hémodialysés de l'HALD	31
Figure 5	: Répartition des patients selon l'âge	32
Figure 6	: Répartition des patients selon le genre	32
Figure 7	: Répartition des patients selon leur profession	33
Figure 8	: Répartition des patients selon l'ancienneté en hémodialyse	33
Figure 9	: Répartition des patients selon la première voie d'abord vasculaire	34
Figure 10	: Répartition des patients selon l'abord vasculaire actuel	34
Figure 11	: Néphropathie causale des patients	35
Figure 12	: Répartition des patients selon leur IMC	36
Figure 13	: Répartition des patients selon le GNRI	36
Figure 14	: Répartition des patients selon le taux de CRP	37
Figure 15	: Répartition des patients selon le taux d'Hb	37
Figure 16	: Répartition des patients selon le taux de ferritinémie	38
Figure 17	: Répartition des patients en fonction du nombre de poches de sang transfusées	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Localisation du fer dans l'organisme.....	6
Tableau II	: Pertes de fer chez le sujet hémodialysé	17
Tableau III	: Principales étiologie des hyperferritinémies dans la population générale.....	20
Tableau IV	: Répartition des patients selon le nombre d'heure hebdomadaire de dialyse.....	35
Tableau V	: Répartition des patients selon le taux de CST et de ferritinémie.....	39
Tableau VI	: Le taux d'hyperferritinémie selon les tranches d'âge	41
Tableau VII	: Relation entre l'hyperferritinémie et l'âge.....	42
Tableau VIII	: Relation entre l'hyperferritinémie et genre	42
Tableau IX	: Relation entre l'hyperferritinémie et l'ancienneté en hémodialyse	43
Tableau X	: Le taux d'hyperferritinémie selon le type d'abord vasculaire	44
Tableau XI	: Le taux d'hyperferritinémie en fonction de la classe d'IMC	44
Tableau XII	: Relation entre l'hyperferritinémie et l'IMC.....	45
Tableau XIII	: Relation entre hyperferritinémie et GNRI.....	45
Tableau XIV	: Relation entre l'hyperferritinémie et la CRP	46
Tableau XV	: Le taux d'hyperferritinémie en fonction de la transfusion.....	46
Tableau XVI	: Relation entre l'hyperferritinémie et la polytransfusion	47
Tableau XVII	: Spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse	47

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
I. Métabolisme du fer	5
I.1. Introduction	5
I.2. Répartition du fer dans l'organisme.....	5
I.3. Besoin et perte en fer.....	7
I.4. Absorption intestinale	7
I.4.1. Absorption au niveau moléculaire	7
I.4.2. Régulation de l'absorption intestinale du fer	8
I.4.2.1. Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale	8
I.4.2.2. Régulation systémique de l'absorption intestinale.....	9
I.5. Transport plasmatique et captation du fer	11
I.5.1. Transport plasmatique	11
I.5.2. Captation du fer	12
I.6. Stockage du fer.....	12
I.7. Fer et érythropoïèse	13
I.8. Exploration paraclinique du métabolisme du fer	13
II. Maladie rénale chronique et carence martiale	15
II.1. Introduction	15
II.2. Types de carence martiale	15
II.2.1. Carence absolue.....	15
II.2.2. Carence fonctionnelle.....	15
II.3. Pertes sanguines chez l'hémodialysé.....	17
II.4. Prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialyse	18
III. Hyperferritinémie et maladie rénale chronique: causes et conséquences	20
III.1. Causes	20
III.1.1. Syndrome inflammatoire et ferritinémie.....	21
III.1.2. Alcool et ferritinémie	21
III.1.3. Cytolyse et ferritinémie.....	22
III.1.3.1. Cytolyse hépatique et ferritinémie.	22
III.1.3.2. Cytolyse musculaire et ferritinémie.	22

III.1.4. Syndrome métabolique et hyperferritinémie.....	22
III.1.5. Hémochromatose	23
III.2. Conséquences	24
DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL PERSONNEL.....	25
I. Patients et méthodes.....	26
I. 1. Cadre d'étude	26
I.2. Type et période d'étude.....	26
I.3. Population d'étude.....	26
I.3.1. Critères d'inclusion.....	26
I.3.2. Critères de non inclusion	26
I.4. Recueil des données	27
I.4.1. Méthode de recueil des données	27
I.4.1.1. Variables étudiées.	27
I.4.1.1.1. Données épidémiologiques	27
I.4.1.1.2. Données étiologiques	28
I.5. Analyse des données	28
I.5.1. Définition des variables opérationnelle	28
I.5.2. Analyse et traitement des données:	30
II. Résultats.....	31
II.1. Résultats descriptifs	31
II.1.1. Aspects épidémiologiques.....	31
II.1.1.1. Résultats globaux.....	31
II.1.1.2. L'âge.....	32
II.1.1.3. Le genre	32
II.1.1.4. Activité professionnelle	33
II.1.1.5. Ancienneté en hémodialyse	33
II.1.1.6. Abords vasculaires.....	34
II.1.1.7. Rythme des séances d'hémodialyse	35
II.1.1.8. Néphropathie causale.....	35
II.1.1.9. Données anthropométriques	36
II.1.1.9.1. Indice de masse corporelle (IMC).....	36
II.1.1.9.2. Geriatric nutritional risk index (GNRI)	36
II.1.1.10. Marqueurs de l'inflammation.....	37
II.1.1.11. Statut martial.....	37

II.1.1.12. Traitement par ASE	39
II.1.1.13. Traitement martial	39
II.1.1.14. Transfusion	40
II.1.2. Aspects étiologiques.....	40
II.2. Résultats analytiques.....	41
II.2.1. L'hyperferritinémie et les données sociodémographiques	41
II.2.1.1. L'âge.....	41
II.2.1.2. Le genre	42
II.2.2. L'hyperferritinémie et les données de l'hémodialyse.....	43
II.2.2.1. L'ancienneté en hémodialyse	43
II.2.2.2. L'abord vasculaire	43
II.3. Corrélation entre l'état nutritionnel et l'hyperferritinémie	44
II.3.1. L'IMC	44
II.3.2. Le GNRI.....	45
II.3.3. Corrélation entre la CRP et l'hyperferritinémie	46
II.3.4. Corrélation entre la transfusion et l'hyperferritinémie	46
II.3.5. Corrélation entre les étiologies et le niveau de ferritinémie.....	47
III. Discussion	48
III.1. Aspects épidémiologiques	48
III.1.1. Prévalence de l'hyperferritinémie	48
III.1.2. Age	48
III.1.3. Genre	48
III.1.4. Ancienneté en hémodialyse	49
III.1.5. Abords vasculaires	49
III.1.6. Néphropathie causale	49
III.1.7. Etat nutritionnel	49
III.1.8. Anémie	50
III.2. Aspects étiologiques	50
CONCLUSION, LIMITES ET RECOMMANDATIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXE	64

INTRODUCTION

La ferritine est une protéine dévolue au stockage du fer dans l'organisme sous une forme atoxique. Son dosage plasmatique reflète le niveau des réserves tissulaires mobilisable en cas de besoin [1, 2].

Une hyperferritinémie est définie dans la population générale par des valeurs de laboratoire supérieures à 200 µg/l chez la femme avant la ménopause, et 300µg/l chez l'homme et la femme ménopausée [3, 4].

La ferritinémie est utilisée comme un marqueur du statut martial chez les dialysés chroniques [5]. Son monitoring est recommandé dans la prise en charge de l'anémie dans cette population. Les référentiels internationaux, notamment les recommandations américaines de The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) de 2006 [6], mondiales du Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [7] et anglaises du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2015 [8], tolèrent et fixent une limite supérieure de ferritinémie cible à 500 µg/l.

Le taux élevé de ferritinémie est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients hémodialysés [9, 10].

L'hyperferritinémie peut être en rapport avec une surcharge martiale génétique (hémochromatose génétique) ou acquise dans les suites d'injection de fer et de la polytransfusion [4].

Par ailleurs, la ferritine étant une protéine de la phase aigue de l'inflammation, son taux augmente dans de nombreuses conditions indépendamment du statut martial notamment les infections, les maladies inflammatoires, les affections malignes, les hépatopathies [1].

L'hyperferritinémie est diversement étudiée dans la littérature. Une étude réalisée en 2015 à Fès au Maroc a montré que 27,34% des hémodialysés avaient une ferritine sérique supérieure à 500 µg/l avec l'hépatite chronique en tête des étiologies imputables [11]. Les données du mois d'octobre 2016 montrent qu'aux Etats-Unis d'Amérique plus de 75% des patients en hémodialyse chronique ont une ferritinémie supérieure à 500 µg/l avec un taux moyen de 799 µg/l [12], contrastant avec les données de l'Europe et du Japon où ce taux est relativement bas [13].

Aucune étude sur ce sujet n'ayant encore été réalisée à notre connaissance au Sénégal ,il nous est donc paru nécessaire de mener ce travail qui avait comme objectifs de déterminer la prévalence de l'hyperferritinémie chez les hémodialysés chroniques de l'unité d'hémodialyse de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar et d'identifier les étiologies pouvant être associées à cette ferritinémie élevée.

Le plan que nous avons adopté est le suivant :

- dans la première partie nous ferons une revue de la littérature sur le métabolisme du fer, la carence martiale au cours des maladies rénales chroniques, et les causes et les conséquences de l'hyperferritinémie;
- dans la deuxième partie nous exposerons la méthodologie de notre étude, avant de présenter les résultats obtenus ainsi que leur discussion;
- enfin nous terminerons par une conclusion et des recommandations.

PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

I. Métabolisme du fer

I.1. Introduction [14]

Le fer est l'élément chimique métallique de numéro atomique 26 et de symbole Fe.

Le fer est nécessaire à toute forme de vie sur terre (seules quelques rares bactéries peuvent utiliser le manganèse à la place du fer) de par ses propriétés de fixation d'oxygène et d'oxydoréduction.

Il est donc utilisé par l'organisme pour :

- assurer le transport d'oxygène
- catalyser des réactions de transfert d'électrons, de fixation d'azote ou de synthèse d'ADN.

L'organisme, piège à fer, est incapable de se débarrasser de façon souple et efficace d'un surplus martial. La régulation des mécanismes d'absorption du fer occupe donc une place centrale.

I.2. Répartition du fer dans l'organisme

Le contenu du corps humain en fer (dans les conditions de réplétion) est de 3 à 4 g chez l'homme et de 2,2 à 3,5 g chez la femme. Environ 60 % de ce fer sont associés à l'hémoglobine des globules rouge circulants et des érythrocytes médullaires, 30% du stock martial sont localisés dans le foie et le système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer et rate), sous forme principalement de ferritine. Le fer contenu dans la myoglobine représente environ 10 % du stock martial, alors que les enzymes riches en fer de l'organisme contiennent 1 % du stock ; seulement 0,2 % du stock de fer circule dans le plasma lié à la transferrine (tf) (soit 3 mg) (figure 1) [15].

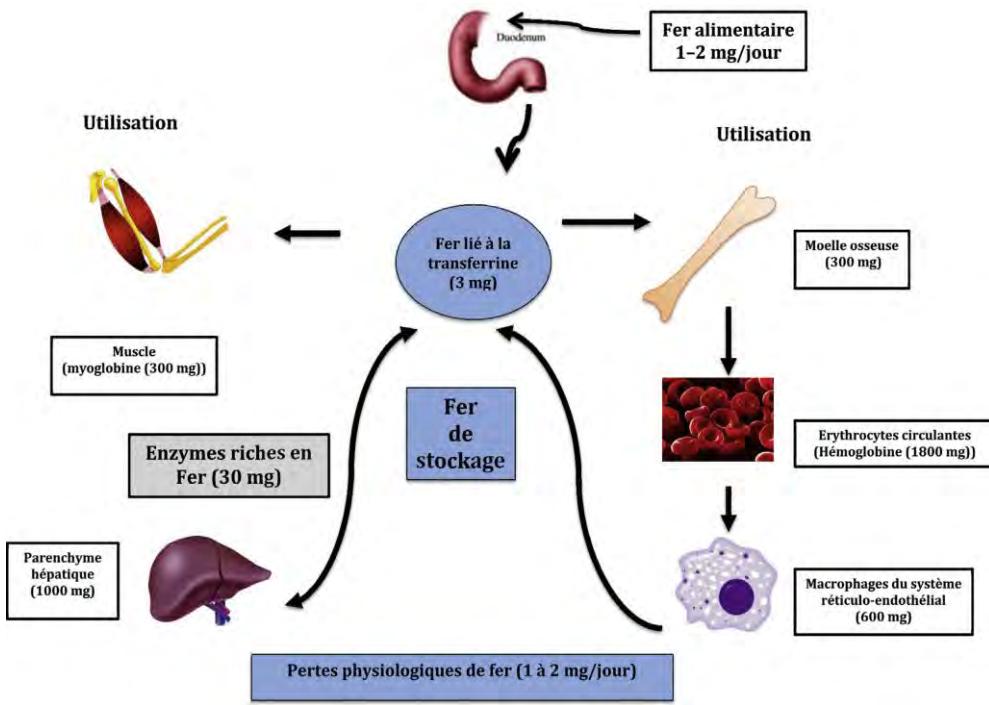


Figure 1 : Métabolisme et répartition du fer dans l'organisme d'après Rottembourg et al. [15].

Le fer de l'organisme se présente sous deux formes: le fer ferreux (Fe^{2+}) et le fer ferrique (Fe^{3+}) (tableau I). Le fer ferrique est représenté essentiellement par le fer des réserves, dans les cellules macrophagiques spléniques, les hépatocytes et la moelle osseuse. Il représente 20% du fer total. Le reste est partagé entre la myoglobine, les enzymes respiratoires et la transferrine [16].

Tableau I : Localisation du fer dans l'organisme [16]

Fer héminique à l'état Ferreux Fe^{2+} 65%	Hémoglobine	2,4 g	60%
	Myoglobine	0,2 g	4,7%
	Enzymes respiratoires : catalases, peroxydases, cytochromes	0,01 g	0,2%
Fer non héminique A l'état ferrique Fe^{3+} 35%	Fer des réserves : lié à ferritine (2/3), hémosidérine (1/3)	1,4 g	35%
	Fer circulant lié à la transferrine	0,004 g	0,1%

I.3. Besoin et perte en fer

Les apports en fer recommandés par l'Organisation mondiale de la santé(OMS) sont de 10 mg/jour (l'absorption étant estimée à 10 % de la quantité ingérée soit 1 mg/jour) ; au cours de la grossesse, l'apport quotidien recommandé est de 30 mg [15].

Le métabolisme du fer se fait en circuit fermé qui compte 4 g de fer. Comme tout circuit fermé, celui-ci comporte des fuites (urines, sueur, desquamation cutanée, fuite insensible de globules rouges dans le tube digestif et dans les urines). Ces fuites, de 1 mg/24 h, sont mineures en regard du capital martial global. Elles varient très peu en fonction du capital martial de l'organisme. Il convient d'y ajouter les pertes de fer entraînées par le flux menstruel, les besoins de la croissance, de la grossesse. Les besoins quotidiens varient donc selon l'âge, le sexe. Ils sont de 1 mg chez l'homme, de 2 à 3 mg chez la femme adulte jeune, de 3 à 4 mg au cours de la grossesse, de 1 à 3 mg chez l'enfant [17].

I.4. Absorption intestinale [18]

Le fer de l'alimentation existe sous deux formes, héminique et non héminique. La forme héminique, présente par exemple dans les viandes rouges, est la mieux absorbée mais cependant les mécanismes de son absorption sont encore mal connus.

La forme non héminique constitue la majorité des apports. Elle est trouvée dans les produits laitiers, les légumes, les fruits et céréales.

L'absorption digestive du fer permet la compensation des pertes obligatoires ainsi que l'augmentation physiologique des besoins (croissance, grossesse).

Les apports quotidiens sont d'au moins 10 mg, voire jusqu'à 20mg, dont 5 à 10% seulement seront absorbés pour ne couvrir que les pertes. Le reste est éliminé par les selles

I.4.1. Absorption au niveau moléculaire [19]

L'absorption du fer alimentaire nécessite que le fer traverse les membranes apicale et basolatérale des cellules épithéliales du duodénum.

Avant son absorption, le Fe^{3+} est réduit en Fe^{2+} par une réductase localisée à la surface externe de la membrane apicale appelée duodénal cytochrome B (Dcyt B) reductase.

Le Fe^{2+} est ensuite transporté à travers la membrane grâce au co-transporteur apical divalent metal transporter 1(DMT1), une protéine de 70 kDa formée de dix domaines transmembranaires capable de transporter le fer Fe^{2+} couplé à un proton.

Une fois dans la cellule, le fer est soit stocké sous une forme non réactive, grâce à la ferritine, soit il est livré à la circulation grâce à la ferroportine (FPN) localisée dans la membrane basolatérale. La FPN est une protéine de 67 kDa et 12 domaines transmembranaires exprimée aussi dans les macrophages où elle joue également un rôle primordial dans l'export du fer.

L'inactivation conditionnelle du gène codant pour la FPN induit une anémie ferriprive due à une retenue du fer dans les macrophages et dans les entérocytes duodénaux.

Le Fe^{2+} transporté par la FPN est ensuite oxydé en Fe^{3+} par une ferroxidase membranaire indispensable (Hephaestine), avant d'être transféré et capté par la transferrine plasmatique pour distribution aux cellules de l'organisme.

I.4.2. Régulation de l'absorption intestinale du fer

I.4.2.1. Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale

Le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF) et le système iron responsive element/iron regulatory proteins (IRE/IRP) sont des acteurs principaux dans les processus de régulation intracellulaire.

En effet, ils contrôlent via de multiples voies, dépendant de la composition en fer du régime alimentaire et des besoins en fer de l'organisme, le niveau d'expression des protéines de transport, notamment DMT1, Dcyt B et FPN [19].

Ainsi, en cas de carence en fer, par l'intermédiaire de l'isoforme HIF-2 α on note une induction de l'expression des protéines de transport du fer et donc une augmentation de son absorption intestinale.

La voie la plus étudiée est le système IRE/IRP. Les IRE sont des motifs nucléotidiques situés sur certains ARNm et reconnus par les deux protéines régulatrices IRP1 et IRP2 qui jouent un rôle de senseurs du fer [20].

I.4.2.2. Régulation systémique de l'absorption intestinale

L'absorption intestinale du fer est surtout régulée négativement par l'hepcidine, une hormone du fer critique, sécrétée majoritairement par les hépatocytes (figure 2) [4].

L'hepcidine ("hep" pour hépatique, son site de production majeure et "cidine" en raison de son activité bactéricide *in vitro*) est un petit peptide de 25 acides aminés qui a été identifié en 2000 [21].

L'hepcidine agit en provoquant la dégradation de la FPN qui est chargée d'exporter le fer en dehors des cellules telles que les entérocytes ou les macrophages. Ceci explique l'activité inhibitrice de l'hepcidine sur les mouvements de fer. En présence d'une grande quantité d'hepcidine la FPN est complètement dégradée : le fer alimentaire s'accumule dans les entérocytes et ne peut en sortir. De la même façon le fer issu du recyclage des globules rouges reste bloqué dans les macrophages [22].

À l'inverse sans hepcidine la totalité du fer alimentaire capté par les entérocytes passe rapidement dans la circulation sanguine, de même que le fer macrophagique. De ce simple fait, l'absence d'hepcidine aboutit à une surcharge en fer massive : le fer alimentaire est absorbé sans qu'aucune régulation ne soit plus possible.

Les stimuli qui provoquent une augmentation des mouvements de fer sont associés à une diminution de la fabrication d'hepcidine : un stock de fer insuffisant, l'hypoxie, l'anémie et la stimulation de l'érythropoïèse [22, 23]. À l'inverse les stimuli qui entraînent une diminution des mouvements de fer sont associés à une augmentation de la fabrication d'hepcidine : un stock de fer élevé et l'inflammation [4, 24].

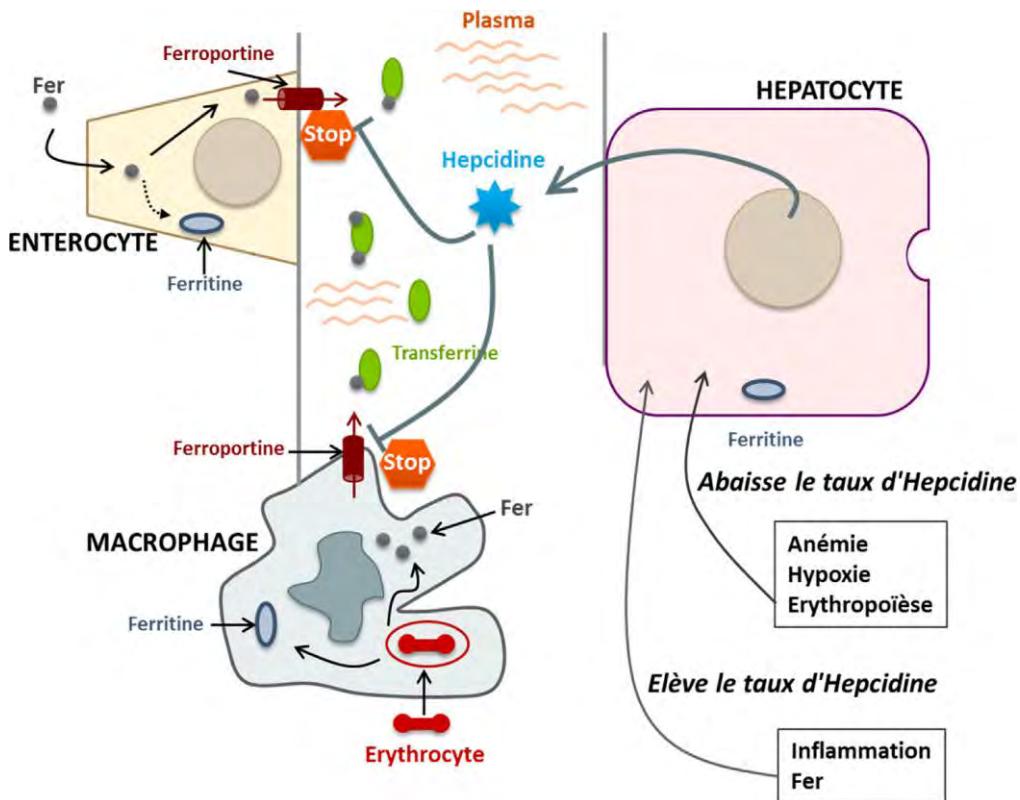


Figure 2 : Représentation schématique du contrôle du métabolisme systémique du fer par l’hepcidine [4].

Sur la partie gauche de la figure, les macrophages et les entérocytes fournissent du fer au plasma au cours des processus d’érithrophagocytose (environ 20 mg/j) et d’absorption digestive (1 mg/j environ). Ce processus met en jeu la FPN au cours de la phase de sortie du fer des cellules. Une activité ferroxidase (céryloplasmine pour le macrophage et hephaestine pour l’entérocyte) est nécessaire au transfert du fer sur l’apotransferrine (ovale vert dans le plasma) qui est alors partiellement saturée. Cette arrivée de fer dans le plasma est contrôlée par l’hepcidine qui est produite par l’hépatocyte (partie droite de la figure), et qui provoque l’internalisation de la FPN et limite donc la sortie cellulaire de fer. Les stimuli régulateurs de l’expression de l’hepcidine (en bas à droite) jouent donc un rôle majeur dans le contrôle du fer plasmatique. Les stimuli inducteurs de l’hepcidine sont principalement le fer et l’inflammation. Les répresseurs de l’expression de l’hepcidine comprennent l’hypoxie, l’anémie et l’activité érythropoïétique [4, 24].

I.5. Transport plasmatique et captation du fer

I.5.1. Transport plasmatique

Le fer circulant provient pour 5 % de l'absorption intestinale et pour 95 % du recyclage du fer interne provenant des globules rouges sénescents et des autres sites de stockage [25]. La majorité du fer plasmatique est liée à la Tf sous forme de Fe^{3+} . Cette glycoprotéine d'environ 80 kD est constituée de 679 acides aminés. Son gène est situé au niveau du chromosome 3 [26]. Elle est synthétisée essentiellement au niveau du foie [26, 27].

La Tf existe sous 4 formes circulantes d'abondance décroissante : l'apotransferrine, la Tf monoférrique fixant un atome de fer à l'extrémité N-terminale, la Tf diférrique et la Tf monoférrique fixant un atome de fer à l'extrémité C-terminale. Au niveau du plasma (pH alcalin), chaque molécule de Tf peut lier au maximum 2 atomes de fer [27]. À l'opposé, à pH acide (vacuoles d'endocytose intracellulaires), le fer est libéré de la Tf.

Dans les conditions physiologiques, environ un tiers des sites de Tf sont occupés et seulement 10 % de la protéine est à l'état diférrique [4]. La Tf permet de capter le fer libéré des tissus, principalement des macrophages. La liaison du fer à la Tf nécessite l'intervention d'une ferrioxydase telle que la céruleoplasmine [27]. Parallèlement à la captation du fer tissulaire, la Tf permet de délivrer le fer à l'ensemble des tissus, surtout à la moelle osseuse, dont l'approvisionnement en fer est strictement tributaire de la Tf [26, 27].

Dans les conditions physiologiques, une fraction négligeable du fer plasmatique est véhiculée par l'haptoglobine, la ferritine et des anions tels que le citrate et l'acétate. L'haptoglobine transporte le fer héminal qui est délivré aux hépatocytes et aux macrophages. La ferritine plasmatique contient, contrairement à la ferritine tissulaire, peu de fer. Elle est sélectivement captée par les hépatocytes grâce à un récepteur spécifique et est immédiatement dégradée. Le fer non lié à la Tf, classiquement appelé « non transferrin bound iron », est quantitativement très faible et est capté par le foie dans les conditions physiologiques. Ce « non transferrin bound iron » qui traverse les membranes cellulaires et s'accumule dans les cellules est appelé labile plasma iron [27].

Le Coefficient de saturation de la Tf (CST), dans les conditions normales, est de l'ordre de 30%. Lorsque la capacité totale de fixation en fer de la Tf (CTFT) est saturée, du fer peut apparaître dans le sérum sous forme libre, non lié à la Tf. Ce fer pénètre facilement dans les cellules, particulièrement dans le foie et dans le cœur, par diffusion passive facilitée ou par un

système de transport encore non identifié, et peut contribuer à la survenue d'une surcharge tissulaire et être à l'origine des dommages cellulaires importants [26].

I.5.2. Captation du fer

Le Récepteur de la Tf membranaire est indispensable à l'internalisation du fer lié à la Tf. Le fer ainsi libéré est alors soit utilisé par la cellule, soit emmagasiné par la ferritine [19].

Le Récepteur 1 de la Tf (TfR1) est une glycoprotéine transmembranaire ubiquitaire qui comporte deux sites de liaison pour la Tf. Toutes les formes de Tf peuvent se lier à TfR1 à la surface cellulaire. L'expression de TfR1 est contrôlée par le pool cellulaire martial labile.

La captation du fer plasmatique associé à la Tf (fer- Tf) par l'ensemble des cellules (en dehors des érythrocytes matures) fait le TfR1 [24]. Ce récepteur est en fait constitué de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures et exprimées à la membrane cellulaire. Le complexe Tf -récepteur de la Tf est endocyté. L'abaissement du pH dans l'endosome permet la libération du fer qui est alors réduit par la protéine six transmembrane epithelial antigen of prostate 3[24], puis exporté vers le cytoplasme par la protéine DMT1 exprimée dans la membrane endosomale. Si du fer non lié à la Tf est présent, il pénètre dans les cellules probablement grâce à la protéine ZIP14 (gène Slc39a14) particulièrement exprimée par l'hépatocyte, expliquant l'avidité de ces cellules pour le fer non lié à la Tf [29].

I.6. Stockage du fer [24]

Le fer des réserves dans les cellules est associé à la ferritine, la protéine de stockage permettant de séquestrer rapidement le fer sous une forme facilement disponible, non réactive et de constituer des réserves à long terme.

Si du fer en excès est présent dans la cellule, il faut en limiter la concentration et le transformer en une forme chimiquement inactive pour éviter la production d'espèces réactives de l'oxygène, potentiellement toxiques. C'est la ferritine qui assure cette fonction. Elle est formée de 24 sous-unités de deux types (H et L) qui forment une structure présentant une cavité au sein de laquelle le fer en excès dans la cellule, jusqu'à 4500 atomes par molécule de ferritine peut être stocké sous une forme chimiquement inactive, évitant ainsi tout effet délétère. Il est à noter qu'une ferritine mitochondriale, exprimée dans un nombre réduit de tissus, pourrait jouer un rôle de stockage du fer en excès dans la matrice mitochondriale.

Les principales réserves en fer se trouvent dans le foie et dans la rate.

Bien qu'êtant une protéine essentiellement intracellulaire, la ferritine se trouve aussi dans le sérum.

La synthèse de ferritine est activée par le fer, et la concentration en ferritine augmente aussi bien dans les cellules que dans le sérum en cas de surcharge en fer.

I.7. Fer et érythropoïèse

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'homéostasie du fer, du fait de la grande quantité de fer nécessaire à la production journalière de 200 milliards de nouveaux globules rouges. Ce fer (environ 25 à 30 mg) provient essentiellement du recyclage du fer héminique par les macrophages, suite à la phagocytose et au catabolisme des globules rouges sénescents. Ce recyclage est principalement contrôlé par l'hepcidine plasmatique, l'expression de celle-ci étant fortement régulée par l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse [30].

I.8. Exploration paraclinique du métabolisme du fer

Le gold standard pour estimer la quantité de fer et poser le diagnostic d'une carence martiale reste l'analyse du frottis médullaire par la coloration de Pearls (normoblastes < 10 %, témoignant d'une carence martiale). Son caractère invasif et traumatique en limite cependant l'usage en pratique courante [31, 32].

Les examens accessibles par un prélèvement veineux pour l'exploration du métabolisme du fer sont:

- le dosage du fer sérique
- le dosage de la Tf sérique

Deux éléments théoriques sont calculés à partir de ce dosage pondéral de la Tf:

- ✓ la CTFT

$$\text{CTFT } (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 25, \text{ ou}$$

$$\text{CTFT } (\text{mg/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 1,395.$$

- ✓ le CST qui correspond au rapport entre le fer sérique et la CTFT.
- le dosage de la ferritine sérique
- le dosage des récepteurs solubles de la transferrine

En utilisant le dosage des récepteurs solubles de la Tf et celui de la ferritine sérique, le rapport récepteurs solubles/log Tf sérique peut être calculé.

- le dosage de l'hepcidine: La mise en place de ce dosage a rencontré plusieurs difficultés du fait de la faible immunogénicité de cette molécule et de sa petite taille (25 acides aminés). Il a été montré qu'il existait une grande hétérogénéité en termes de valeurs cibles, de sensibilité et spécificité pour les différentes méthodes utilisées (ELISA, spectrométrie de masse) [33].

D'autres paramètres sanguins cependant jouent un rôle primordial soit pour orienter vers une anomalie de métabolisme du fer, soit aider à l'interprétation des perturbations du bilan martiale. Ce sont notamment, la numération sanguine et le bilan inflammatoire.

La ferritine et le CST sont les meilleurs marqueurs des réserves de fer. Chez les patients avec une IRC, avoir des réserves de fer dans la norme ne signifie pas qu'elles sont adéquates et les valeurs de référence des laboratoires ne sont pas applicables chez eux [34].

En effet, chez près de 50% des patients avec une IRC et un bilan martiale jugé comme satisfaisant (ferritine > 100 µg/l et CST > 20%), une augmentation de l'érythropoïèse a été observée après l'administration d'une supplémentation en fer. Cette stimulation de l'érythropoïèse après l'administration de fer a été constatée jusqu'à des valeurs de ferritine de 500 µg/l et de CST à 30%. Au-delà de ces chiffres, aucun patient ne répond au traitement martiale [34].

La ferritine et le CST sont les examens les plus performants en termes de valeurs prédictives positive et négative à la réponse fonctionnelle à une dose de fer en IV et les recommandations KDIGO suggèrent donc d'administrer du fer tant que la ferritine \leq 500 µg/l et le CST \leq 30% si l'on souhaite augmenter la concentration en hémoglobine pour une cible entre 100-120 g/l ou réduire les apports en agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) (2C, *niveau d'évidence bas*) [7, 34].

Quant à la fréquence à laquelle on doit réaliser un bilan martiale, les recommandations d'experts (KDIGO 2012) préconisent un contrôle de la ferritine et de CST 4 fois par an ainsi qu'à chaque changement des apports martiaux et en cas de saignement [7].

II. Maladie rénale chronique et carence martiale

II.1. Introduction

La carence martiale au cours de la maladie rénale chronique est définie par un CST inférieur à 20 % et/ou une ferritinémie inférieure à 100 mg/l.

La prévalence de la carence martiale au cours de la maladie rénale chronique du stade 3 au stade 5 se situe entre 57,8 et 58,8 % chez l'homme et entre 69,9 et 72,8 % chez la femme [35].

Les KDIGO [7] et les ERBP [36] recommandent pour les patients en MRC traités par ASE, une valeur minimale de la ferritine de 100 µg/L et un CST supérieur à 20 %. Au cours du traitement de l'anémie chez l'hémodialysé, la valeur cible de la ferritinémie se situe entre 200 et 500 µg/L avec un CST autour de 30% [6, 8].

II.2. Types de carence martiale

On distingue deux types de carence martiale : carence absolue et carence fonctionnelle qui peuvent être associées.

II.2.1. Carence absolue [37]

La carence absolue se traduit par une baisse simultanée du CST et de la ferritinémie (respectivement inférieurs à 20 % et 100 mg/L) correspondant à une déplétion des réserves en fer.

Cette carence absolue est en grande partie liée à l'augmentation des pertes sanguines liées aux investigations invasives, aux actes chirurgicaux, aux traitements antiagrégants ou aux prélèvements sanguins.

Ces pertes sont plus importantes en hémodialyse du fait des pertes régulières par restitution sanguine incomplète des circuits extracorporels. A cette augmentation des pertes, s'associe une augmentation de la consommation induite par la stimulation érythropoïétique sous ASE. L'apport de fer est donc nécessaire et inévitable chez la plupart des patients insuffisants rénaux chroniques, en particulier, ceux traités par hémodialyse.

II.2.2. Carence fonctionnelle [37]

La carence fonctionnelle se traduit par un coefficient de saturation de la transferrine bas et une ferritinémie normale ou haute correspondant à un défaut de disponibilité du fer malgré des réserves normales.

La carence fonctionnelle correspond à des anomalies de régulation du métabolisme du fer probablement liées à une augmentation de la synthèse de l'hepcidine. Une augmentation de la concentration plasmatique d'hepcidine peut, en effet, rendre compte de la réduction de l'absorption intestinale du fer et du défaut de libération du fer à partir de ses réserves observées dans les syndromes inflammatoires et dans l'IRC (figure 3)

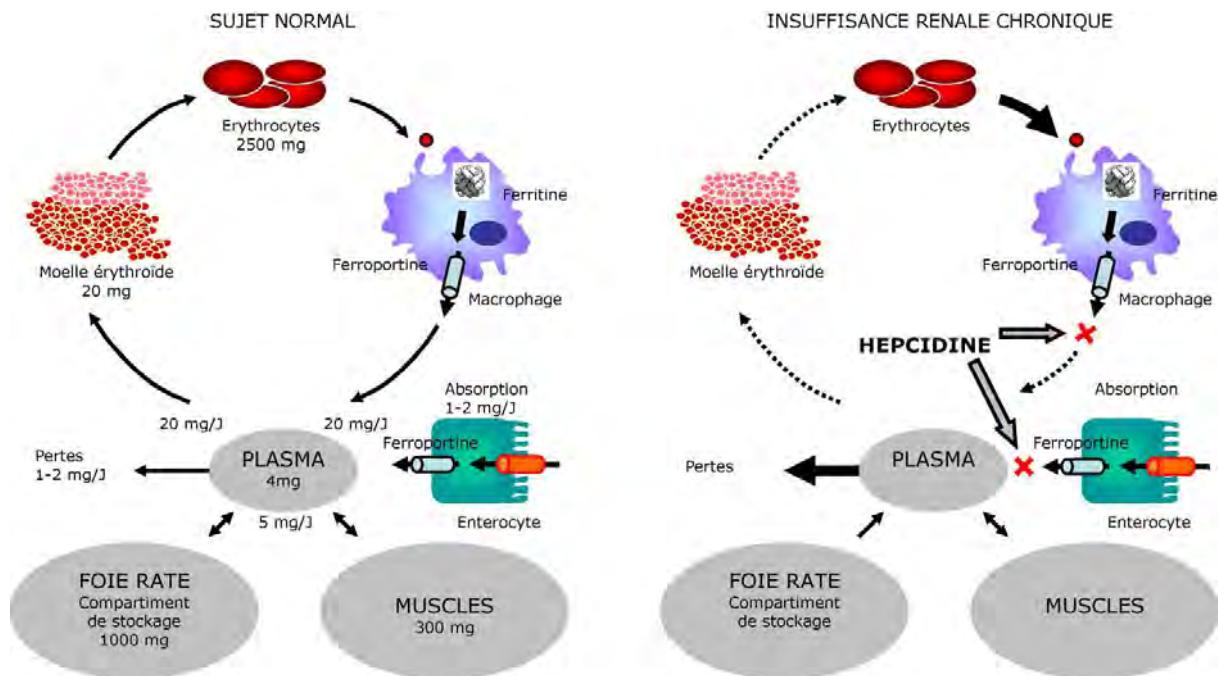


Figure 3 : Métabolisme du fer chez le sujet normal et dans l'insuffisance rénale chronique
d'après Fievet et al [37].

Chez le sujet normal, le fer est reparti pour 2500 mg dans les erythrocytes, 1000 à 1500 mg dans le compartiment de stockage (foie et rate) et dans les muscles, seulement 4mg dans le plasma sous forme liée à la transferrine. Vingt milligrammes par jour sont échangés à partir des globules rouges sénescents, après phagocytose par les macrophages, vers le plasma et 20mg/j à partir du plasma vers la moelle érythroïde. Les échanges avec le compartiment de stockage et les muscles sont limités à 5 mg /j. Dans l'insuffisance rénale chronique, la durée de vie des globules rouges est diminuée, l'activité érythropoïétique est diminuée par carence en érythropoïétine et la consommation de fer par la moelle érythroïde est diminuée. Les pertes sanguines augmentent et ne sont pas compensées par une augmentation de l'absorption intestinale, ni par une libération accrue à partir du compartiment de stockage du fait d'une production accrue d'hepcidine. L'hepcidine bloque le transfert du fer par le canal FPN présent au niveau de la cellule intestinale et du macrophage.

II.3. Pertes sanguines chez l'hémodialysé [37]

Les pertes sanguines concourent de façon importante à la constitution d'une carence martiale vraie au cours de la MRC en hémodialyse. Ces pertes sanguines proviennent de la sommation des pertes iatrogènes liées à la technique dialytique et des prélèvements sanguins des bilans biologiques systématiques de suivi de dialyse, ainsi que des pertes sanguines infra-cliniques digestives (liées à l'entéropathie urémique et à la fréquence des angiodynésplasies).

Les pertes sanguines durant les séances d'hémodialyse sont estimées à environ 1,1 ml/ séance soit une perte annuelle de 165 ml de sang. Par contre les pertes sanguines annuelles liées aux prélèvements biologiques systématiques de suivi de dialyse oscillaient entre 350 et 450 ml/an.

Les pertes sanguines du tractus digestif qui représentent le troisième mécanisme concourant à la carence martiale des patients dialysés. Ces micro-saignements digestifs, souvent non détectés par le test Hémoccult (en raison de sa limite de sensibilité) ou plus récemment par le test immunologique plus fiable, sont favorisés par l'entéropathie et la thrombopathie urémiques et aggravées par l'anticoagulation des séances de dialyse par l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et l'héparine sodique. Ces pertes sanguines infra-cliniques intestinales sont majorées chez les hémodialysés traités par les antiagrégants plaquettaires et les anti-vitamines K (AVK).

Tableau II : Pertes de fer chez le sujet hémodialysé d'après Fievet et al [37].

Pertes liées à la technique d'hémodialyse (dialyseurs + circuits)	165 ml de sang/an (82,50 mg de fer/an)
Pertes digestives (micro-saignements)	2257 ml de sang/an (1129 mg de fer/an)
Prélèvements biologiques de « suivi »	428 ml de sang/an (214 mg de fer/an)
Soins des cathéters de dialyse	2680 ml de sang/an (1340 mg de fer/an)
Patients avec fistule	2680 ml de sang/an (1340 mg de fer/an)
Patients avec cathéter à demeure	5320 ml de sang/an (2765 mg de fer/an)

II.4. Prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialyse

L'anémie ferriprive est un problème fréquent et cliniquement significatif chez les patients atteints d'IRC. La carence martiale, avec ou sans anémie, peut notamment être associée à un accroissement de la mortalité, à une diminution de la capacité physique et à une péjoration de la qualité de vie [38]. L'anémie peut se manifester déjà au stade 3 de la MRC [39].

L'utilisation d'ASE et l'administration de fer sont les piliers de la gestion de l'anémie. Les recommandations KDIGO ont été classées selon leur niveau de force décroissant de 1 à 4, et selon leur grade A, B, C, D ou E dépendant de l'evidence based medecine [7]. Tout d'abord, il est recommandé, avant la mise en route d'un traitement par ASE, de corriger toutes les causes d'anémie, et notamment par ordre de fréquence décroissante, la carence martiale, les états inflammatoires (1A) et, de façon beaucoup plus rare, les carences en folates et vitamine B12, ainsi que les hyperparathyroïdies secondaires sévères

Les KDIGO recommandent de corriger une carence martiale absolue ou fonctionnelle par un test thérapeutique consistant à administrer du fer oral ou intraveineux sur une durée de 1 à 3 mois, tant que le CST est inférieur à 30 % et la ferritinémie inférieure à 500 µg/l avant d'administrer un ASE. Cette supplémentation martiale peut donc être orale, notamment chez les patients en pré dialyse ou en dialyse péritonéale, ou intraveineuse chez les patients en hémodialyse. Le choix du mode d'administration est fonction de la sévérité du déficit, des possibilités d'accès vasculaire, de la réponse ou non à un traitement martial préalable per os, de l'observance, de la tolérance et du cout du traitement. Il est également recommandé par les KDIGO d'attendre au moins une semaine après la fin du traitement par fer intraveineux pour réaliser un bilan martial [7].

Ces recommandations KDIGO insistent d'emblée sur la nécessité de ne débuter un traitement par ASE qu'en l'absence de causes pouvant préalablement être corrigées, avant tout la carence martiale et les états inflammatoires. Dans un second temps, il est conseillé d'évaluer les bénéfices potentiels de la réduction des transfusions sanguines et des symptômes liés à l'anémie en comparaison avec les risques potentiellement délétères des ASE (accident vasculaire cérébral, thrombose de l'abord vasculaire, hypertension artérielle), avant de les prescrire (recommandation de grade 1B). L'initiation de l'ASE ne doit être mise en place chez les patients non dialysés que pour une Hb < 10 g/dl (2D). Il faut néanmoins prendre en compte, chez ces patients, la vitesse de diminution de l'Hb, évaluer les risques de transfusions (immunisation chez les patients en attente de transplantation) et l'intensité des symptômes de l'anémie qui ne sont pas toujours spécifiques.

Pour les patients dialysés, il est suggéré de débuter l'ASE lorsque l'Hb est située entre 9 et 10 g/dL. Il est suggéré de ne pas dépasser un taux d'Hb égal à 11,5 g/dL (recommandation de grade 2C). Toutefois, une individualisation du traitement est possible chez certains patients chez qui l'on attend une amélioration de la qualité de vie pour une concentration d'Hb > 11,5 g/dL, dès lors qu'ils ont été informés et sont prêts à accepter les risques encourus en cas de normalisation du taux d'hémoglobine. Les KDIGO recommandent de ne pas dépasser intentionnellement une Hb de 13 g/dl.

La dose d'ASE initiale doit être déterminée en fonction de l'Hb, du poids du patient et des circonstances cliniques (1D). L'adaptation de cette dose doit également se faire en fonction de la concentration d'Hb, de la vitesse de variation de l'Hb et de la dose d'ASE. La fréquence d'administration de l'ASE varie selon le stade de l'insuffisance rénale chronique, le protocole thérapeutique en vigueur, la réponse au traitement envisagée, la tolérance et la préférence du patient, ainsi que le type d'ASE, selon sa demi-vie.

Une réponse est considérée comme insuffisante si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 2 % à l'issue du premier mois du traitement par ASE, administré à une posologie adaptée au poids du patient. Une perte d'efficacité du traitement par ASE correspond à la nécessité d'augmenter progressivement, jusqu'à la doubler, la posologie préalable d'ASE, alors qu'à la fois le taux d'hémoglobine et la dose d'ASE étaient stables.

La résistance aux ASE est définie par une absence d'augmentation de l'Hb après le premier mois de traitement par un ASE à une posologie appropriée, déterminée selon le poids. Il est recommandé d'éviter des augmentations répétées de la dose d'ASE et de fixer comme dose maximale le double de la dose initiale appropriée. Cette précaution est liée au risque accru de complications vasculaires (HTA, thromboses) favorisées par des doses élevées d'ASE et une Hb initialement basse [7].

III. Hyperferritinémie et maladie rénale chronique: causes et conséquences.

III.1. Causes

L'hyperferritinémie est couramment observée chez les patients atteints de MRC indépendamment de leur taux d'hémoglobine, et est souvent considérée comme étant liée à l'état inflammatoire chronique, à la malnutrition et ainsi qu'aux néoplasies [40].

Le taux sérique élevé de la ferritine chez l'hémodialysé chronique peut également être secondaire à une surcharge en fer en rapport avec la correction de l'anémie par des multiples transfusions sanguines et par l'administration du fer injectable [41].

Cependant, comme dans la population générale, toutes les causes possibles des hyperferritinémies doivent être aussi discutées chez les hémodialysés chroniques (tableau III)

Tableau III : Principales étiologie des hyperferritinémies dans la population générale [4].

Sans surcharge de fer	Avec surcharge de fer
Syndrome inflammatoire	Hémochromatose (HFE-1 et les autres)
Cytolyse (foie, muscle)	Mutation de la ferroportine
Cancers et hémopathies	Acéroloplasmine
Alcoolisme chronique	Dysérythropoïèse compensée
Syndrome métabolique	Transfusions répétées+++
Hyperthyroïdie, diabète	Hépatopathies chroniques
Maladie de Gaucher	Porphyrie cutanée tardive
Syndrome d'activation macrophagique	Syndrome métabolique
Maladie de Still	
L-ferritine avec ou sans cataracte	

Cinq étiologies représentent la majorité des causes d'hyperferritinémie : l'inflammation, l'alcoolisme, la cytolysse, le syndrome métabolique, l'hémochromatose [4].

III.1.1. Syndrome inflammatoire et ferritinémie [4]

Toute inflammation aiguë ou chronique, quelle que soit sa cause, peut éléver la ferritinémie. La saturation de la transferrine est le plus souvent abaissée. Au cours du syndrome inflammatoire, les cytokines, en particulier l'IL-6, stimulent la synthèse de ferritine et la synthèse d'hepcidine. L'élévation de la concentration sanguine d'hepcidine va entraîner une séquestration du fer dans les entérocytes et les macrophages et de ce fait une augmentation de la synthèse de ferritine.

La ferritinémie s'élève 1 à 2 jours après le début de la réaction inflammatoire et atteint son maximum en 8 jours. L'élévation de la ferritinémie est souvent modérée, de 500 à 700 µg/L, plus élevée au cours des infections que des pathologies auto-immunes. Cependant, des ferritinémies supérieurs à 2000, voire supérieures à 10 000 µg/L peuvent se rencontrer dans les chocs septiques (cytolyse associée) et les pathologies infectieuses s'accompagnant d'une activation macrophagique, mais aussi dans certaines pathologies inflammatoires comme la maladie de Still.

III.1.2. Alcool et ferritinémie [4]

La ferritinémie s'élève chez 40 à 70 % des alcooliques chroniques et cette augmentation n'est pas proportionnelle à la quantité d'alcool consommée. L'hyperferritinémie peut s'expliquer par une action directe de l'alcool qui augmente la synthèse de ferritine et diminue celle d'hepcidine et par les lésions hépatiques induites, plus ou moins importantes. Malgré la diminution de la synthèse d'hepcidine, la surcharge hépatique en fer est cependant modérée. Les taux de ferritine sont habituellement inférieurs à 1000 µg /l et la saturation de la transferrine normale. Cependant, chez 15 % environ des alcooliques chroniques, on observe des taux de ferritinémie supérieurs à 1000 µg /L et un CST à 60 %. L'arrêt de toute boisson alcoolisée entraîne une baisse significative de la ferritinémie d'environ 50 % en 15 jours. Le retour à la norme des taux de ferritine peut demander plus de 6 semaines.

III.1.3. Cytolyse et ferritinémie [4]

Toute cytolysé, qu'elle soit hépatique ou musculaire, peut élever la ferritinémie. L'élévation des transaminases est fréquemment associée.

III.1.3.1. Cytolyse hépatique et ferritinémie.

Les hépatites aiguës ou chroniques peuvent élever la ferritinémie parfois à des taux supérieurs à 10 000 µg/L. L'élévation de la saturation de la transferrine (surtout s'il existe une insuffisance hépatocellulaire associée) est souvent retrouvée. Au cours des hépatites chroniques, la ferritinémie est élevée chez 30 à 40 % des patients, mais la surcharge hépatique en fer est rare. Des facteurs associés (mutation hétérozygote C282Y, H63D, prise d'alcool) augmentent le risque de surcharge hépatique en fer. Au cours des traitements antiviraux, la ferritinémie s'élève dans un premier temps avant de se normaliser quelques mois après la fin du traitement. Une élévation importante (plus de 2,5 fois le taux de base après 12 semaines de traitement) serait corrélée à une meilleure réponse thérapeutique.

III.1.3.2. Cytolyse musculaire et ferritinémie.

Toute lyse musculaire peut élever la ferritinémie. Cependant, il existe peu de données dans la littérature. Récemment, l'intérêt du dosage de la ferritinémie dans des myosites associées à une atteinte pulmonaire interstitielle a été évoqué. L'intensité de l'hypoxie secondaire à l'atteinte pulmonaire et l'activation macrophagique fréquemment retrouvée expliqueraient l'hyperferritinémie s'élevant rapidement.

III.1.4. Syndrome métabolique et hyperferritinémie

L'importance actuelle de ce syndrome mérite quelques précisions. Ce syndrome associe 4 éléments : hypertension artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose, obésité androïde.

La ferritinémie est élevée de façon modérée dans le syndrome métabolique, aux environs de 500 µg /l mais peut parfois dépasser 1000 µg /l. Le fer sérique et le CST sont le plus souvent normaux. Cependant, la saturation de la transferrine peut être élevée dans 35 % des cas. Le taux plasmatique d'hepcidine est augmenté dans le syndrome métabolique.

III.1.5. Hémochromatose

S'il existe une hyperferritinémie associée à un CST élevé ($> 50\%$), c'est une hémochromatose qu'il faut évoquer en priorité. L'hémochromatose de type I (HFE-1) est une maladie génétique, de transmission autosomale récessive. Le diagnostic repose sur la présence d'une mutation homozygote C282Y au niveau du gène HFE. Elle est fréquente en Europe occidentale, atteint 2 à 5 % personnes en France, jusqu'à 1 % en Irlande. Dans une population donnée, la mutation homozygote C282Y était retrouvée chez 3 % des personnes ayant une hyperferritinémie.

Dans l'Hémochromatose héréditaire, le taux de ferritinémie est un bon reflet de la surcharge en fer. L'IRM hépatique avec étude de la charge en fer ne permet pas de déterminer s'il existe une fibrose hépatique importante. Si le taux de ferritinémie est inférieur à 1000 $\mu\text{g}/\text{l}$, qu'il n'y a pas d'hépatomégalie ni d'élévation des transaminases, il n'y a pas de risque de fibrose sévère. En revanche, si la ferritinémie est supérieure ou égale à 1000 $\mu\text{g}/\text{l}$, que les transaminases sont au-dessus de la norme et que le taux de plaquettes est inférieur ou égal à 200 000/mm³, le risque de cirrhose hépatique est supérieur à 80 % [4].

C'est dans ces circonstances que la biopsie hépatique est utile pour préciser le degré d'atteinte hépatique et, s'il existe une cirrhose, surveiller plus étroitement les patients du fait du risque d'hépatocarcinome.

Dans le cas de l'hémochromatose ou hémosiderose post-transfusionnelle, la surcharge martiale est secondaire au fer apporté par les transfusions érythrocytaires. Le diagnostic d'hémosidérose post-transfusionnelle sera donc suspecté en Hémovigilance en cas de ferritinémie $\geq 1000 \text{ ng/mL}$, mesurée après la transfusion d'au moins 20 concentrés de globules rouges [29].

L'administration de fer intraveineux apparaît fréquente et nécessaire chez le patient hémodialysé afin de maintenir un stock martial suffisant pour le plein effet de l'ASE.

Ce fer peut être à l'origine chez le dialysé d'une surcharge martiale dans l'organisme en particulier le foie et la rate [30].

III.2. Conséquences

La ferritinémie est un marqueur de morbidité et de mortalité chez l'hémodialysé chronique. En effet, elle est un prédicteur puissant de l'hospitalisation et semble être un marqueur à court terme plus fiable de décès sur une période de 12 mois. Par conséquent, dans le cadre d'une administration uniforme du fer, une ferritine sérique élevée peut être un facteur de risque de morbidité et une augmentation récente de la ferritine sérique peut entraîner une augmentation du risque de décès chez ces patients [9].

Au cours des maladies génétiques de surcharge en fer ou acquises lors de surcharge martiale importante, des dépôts cardiaques peuvent être constatés avec des conséquences cliniques (troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque) [42].

Les principales complications de l'hémochromatose post-transfusionnelle sont :

- Les atteintes hépatiques (cytolyse, fibrose), aggravées en cas d'hépatite chronique,
- Les atteintes cardiaques (troubles du rythme, insuffisance cardiaque...), considérées comme la 1ère cause de mortalité des patients présentant une hémosidérose post-transfusionnelle.
- Les atteintes endocriniennes (puberté retardée, aménorrhée secondaire, retard statural, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète insulinodépendant...) notamment observées chez les patients transfusés dès leur jeune âge et singulièrement les enfants et adolescents présentant une thalassémie.

En dehors de ces atteintes viscérales, les données des hémochromatoses génétiques montrent que la surcharge en fer est à l'origine d'un syndrome de fatigue chronique.

La gravité de ces atteintes est liée à la surcharge martiale, elle-même proportionnelle au nombre de concentrés de globules rouges reçus :

- 1 concentré de globules rouges apporte environ 200mg de fer.
- 20 concentrés de globules rouges entraînent une saturation du système réticulo-endothélial.

Ainsi, l'hémochromatose est un facteur majeur de co-morbidité et de surmortalité chez les patients exposés, d'autant plus s'ils sont soumis à des transfusions précoces, rapprochées et chroniques [42].

DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL PERSONNEL

I. Patients et méthodes

I. 1. Cadre d'étude

Cette étude a été réalisée à l'unité d'hémodialyse de l'Hôpital Aristide Le Dantec (HALD) de Dakar au Sénégal. Cette unité comporte 14 postes d'hémodialyse avec 3 branchements quotidiens. La séance d'hémodialyse est gratuite depuis 2012 mais les examens complémentaires et les médicaments sont à la charge des patients.

L'HALD est un établissement public de santé de référence nationale de niveau III. Il reçoit une population hétéroclite représentant les différentes couches sociales. Il abrite le seul service de référence en néphrologie du pays. Il a une vocation de soin, de formation et de recherche. Le personnel médical est composé de 3 Professeurs titulaires en néphrologie, d'un Maître de Conférence Agrégé, de 2 assistants-chef de clinique, des internes des hôpitaux et des médecins en spécialisation en néphrologie de différentes nationalités. Le personnel paramédical de l'unité d'hémodialyse est composé d'un surveillant, 3 infirmières d'état, 10 techniciens supérieurs d'hémodialyse et des stagiaires en formation. Le service comporte également 2 secrétaires médicales, un archiviste et 2 brancardiers.

Le service de néphrologie comporte en plus un secteur d'hospitalisation qui a une capacité de 13 lits et une unité de dialyse péritonéale.

I.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique transversale descriptive et analytique menée durant la période allant du 01 au 31 décembre 2016.

I.3. Population d'étude

I.3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans ce travail tous les patients hémodialysés chroniques depuis au moins 3 mois et ayant un dosage de ferritinémie.

I.3.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les patients :

- ohémodialysés pour une insuffisance rénale aiguë ;
- hémodialysés chroniques de passage dans l'unité d'hémodialyse;
- âgés de moins de 18 ans.

I.4. Recueil des données

I.4.1. Méthode de recueil des données

La collecte des données a été manuelle sur une fiche de recueil des données (voir annexe).

Toutes les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques ont été recueillies sur les dossiers des patients et les cahiers d'hémodialyse; elles ont été complétées au besoin par l'interrogatoire et l'examen physique des patients.

I.4.1.1. Variables étudiées.

I.4.1.1.1. Données épidémiologiques

Les paramètres suivant ont été étudiés :

- La prévalence;
- L'âge;
- Le genre;
- La profession;
- L'alcoolisme recherché au moyen du questionnaire Alcohol use disorders test (AUDIT) [47];
- L'ancienneté en dialyse;
- Le type d'abord vasculaire;
- Le rythme des séances d'hémodialyse;
- La néphropathie causale;
- Les paramètres anthropométriques: l'indice de masse corporelle (IMC) et le Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI).

L'IMC a été calculé chez tous les patients suivant la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{Poids sec en kg} / (\text{taille en m})^2.$$

Le poids sec correspond au poids idéal du patient en fin de séance de dialyse, pour lequel il ne présente pas des signes de surcharge hydrique ni de déshydratation.

Le poids et la taille ont été mesurés respectivement à l'aide d'une balance de type SECA et d'une toise.

En plus de l'IMC, l'aspect nutritionnel de chaque patient a été aussi évalué en calculant le GNRI par la formule [43, 44, 45, 46]:

$$\text{GNRI} = [1.489 \times \text{albumine (g/L)}] + [41.7 \times \text{Poids sec/ Poids idéal}]$$

$$\text{Poids idéal} = \text{IMC à } 22 \text{ (kg/m}^2\text{)} \times \text{taille (m}^2\text{)}$$

- Le statut martial ;
- Les marqueurs de l'inflammation;
- Le traitement martial et ASE.

I.4.1.1.2. Données étiologiques

Nous avons recherché de manière systématique si les patients présentaient une ou plusieurs causes connues pour entraîner une hyperferritinémie chez l'hémodialysé chronique [4, 40, 41].

Ces étiologies avaient été définies à priori et étaient les suivantes:

- Les polytransfusions;
- Le traitement martial;
- Les états inflammatoires;
- Le syndrome malnutrition - inflammation;
- Les infections bactériennes;
- Les infections virales: hépatites chroniques, l'infection à VIH;
- Les tumeurs;
- L'alcoolisme;
- Le diabète.

I.5. Analyse des données

I.5.1. Définition des variables opérationnelle

❖ Activité professionnelle

-  Ménagère : Personne n'effectuant que des tâches ménagères
-  Indépendant : Personne qui travaille pour son propre compte
-  Étudiant : Personne suivant actuellement des études, quel que soit le niveau
-  Privé : Personne embauchée dans le secteur privé
-  Fonctionnaire : Personne recrutée dans la fonction publique
-  Chômeur : Personne n'ayant aucune activité génératrice de revenue

- ❖ Retraité : Personne bénéficiant d'une pension de retraite
- ❖ Polytransfusé:

Tout patient qui avait été transfusé avec une quantité ≥ 2 poches de sang dans les 12 mois précédent le dosage de ferritine.
- ❖ Alcoolisme
 - ❖ un score ≥ 8 chez l'homme et ≥ 7 chez la femme au test d'AUDIT était évocateur d'un mésusage actuel d'alcool.
 - ❖ Un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme était en faveur d'une dépendance à l'alcool.
- ❖ IMC
 - ❖ Une valeur d'IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ déterminait la maigreur ;
 - ❖ une valeur comprise entre 18,5 et $24,9 \text{ kg/m}^2$ était normale;
 - ❖ le surpoids lorsque cette valeur se trouvait respectivement entre 25 et $29,9 \text{ kg/m}^2$
 - ❖ l'obésité lorsque l'IMC était $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- ❖ GNRI
 - ❖ Un score de GNRI < 92 était considéré comme une dénutrition;
 - ❖ Un score de GNRI ≥ 92 définissait un bon état nutritionnel.
- ❖ L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme.
- ❖ La CRP $< 6 \text{ mg/l}$ était normale et augmentée si la CRP était $\geq 6 \text{ mg/l}$.
- ❖ Un état inflammatoire était défini par une CRP $\geq 6 \text{ mg/l}$.
- ❖ Le syndrome de malnutrition - inflammation était retenu chez un patient associant une CRP $\geq 6 \text{ mg/l}$ et un GNRI < 92 . Dans le cas où le GNRI n'était pas calculé par manque des résultats de l'albuminémie, un IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ associé à une CRP élevée était pris en compte.
- ❖ L'hépatite B était définie par la positivité de l'antigène HBs
- ❖ L'infection à VIH était définie par la positivité des anticorps anti VIH 1 et ou 2.
- ❖ Le diabète sucré était retenu chez tout patient connu diabétique.
- ❖ Une néoplasie solide ou une hémopathie évolutive ou diagnostiquée dans les deux années précédent l'inclusion était retenue.
- ❖ L'hyperferritinémie était définie à partir des valeurs $> 500 \mu\text{g/l}$.

I.5.2. Analyse et traitement des données

La saisie des données avait été faite à l'aide du logiciel Epi info version 7.2.0.1.

Le traitement de texte et la confection des graphiques étaient réalisés grâce au logiciel aux logiciels Microsoft Word et Microsoft Excell 2007.

L'analyse des données avait été faite avec le logiciel SPSS (Statistical Package for Science Social) version 20.0.

Dans un premier temps, une étude descriptive était réalisée par le calcul des fréquences et des moyennes avec leur écart-types.

Les analyses multivariées, par l'intermédiaire des tableaux de croisement, avaient été réalisées pour définir les corrélations et les liaisons entre l'hyperferritinémie et les facteurs associés, grâce aux tests de Khi deux de Pearson ou de Fisher ou de Student selon leurs conditions d'applicabilité. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement positive.

II. Résultats

II.1. Résultats descriptifs

II.1.1. Aspects épidémiologiques

II.1.1.1. Résultats globaux

Durant notre période d'étude, il y avait 78 patients hémodialysés chroniques à l'unité d'hémodialyse de l'HALD (figure 4). Quarante neuf patients étaient inclus, 26 patients avaient une hyperferritinémie soit une prévalence de 53 %.

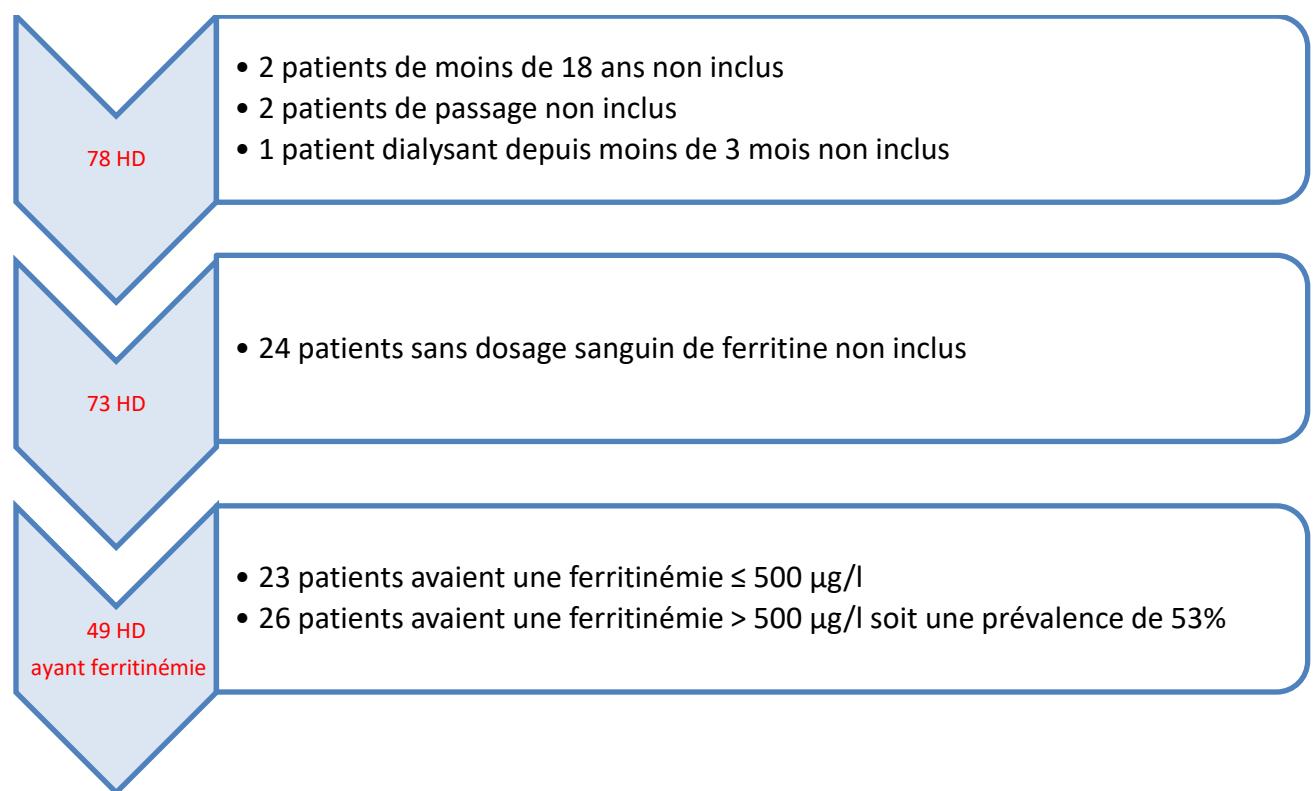


Figure 4 : Population totale des patients hémodialysés de l'HALD

II.1.1.2. L'âge

L'âge moyen des patients qui avaient une hyperferritinémie était de $54,65 \pm 16,5$ ans [extrêmes : 21-83 ans]. La tranche d'âge 51-60 ans était la plus représentée avec 7 patients soit 26,9% (Cf figure 5).

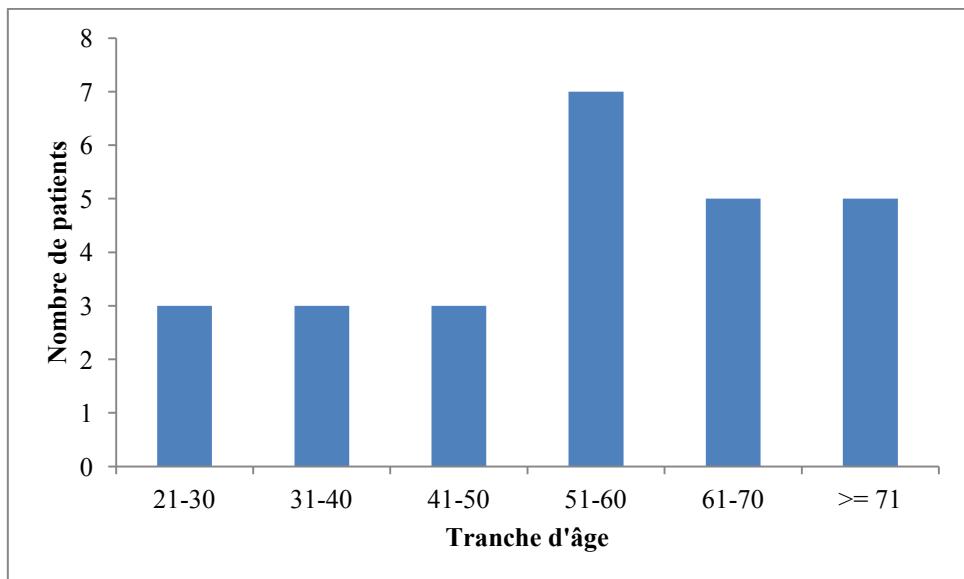


Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge

II.1.1.3. Le genre

Les femmes représentaient 65,4% de la population ayant une hyperferritinémie soit 17 individus avec un sex ratio de 0,52 (cf figure 6).

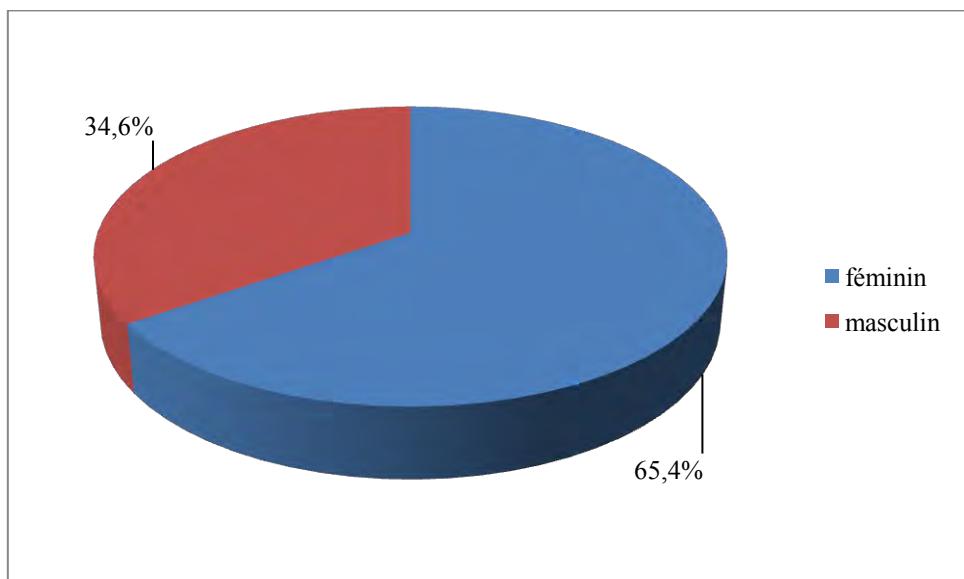


Figure 6 : Répartition des patients selon le genre

II.1.1.4. Activité professionnelle

Les principales catégories professionnelles des patients qui avaient une hyperferritémie étaient représentées par les ménagères (26,9 %), les agents de l'état et du secteur privé (23,1 %) et les sans emploi (23,1 %) (cf figure 7).

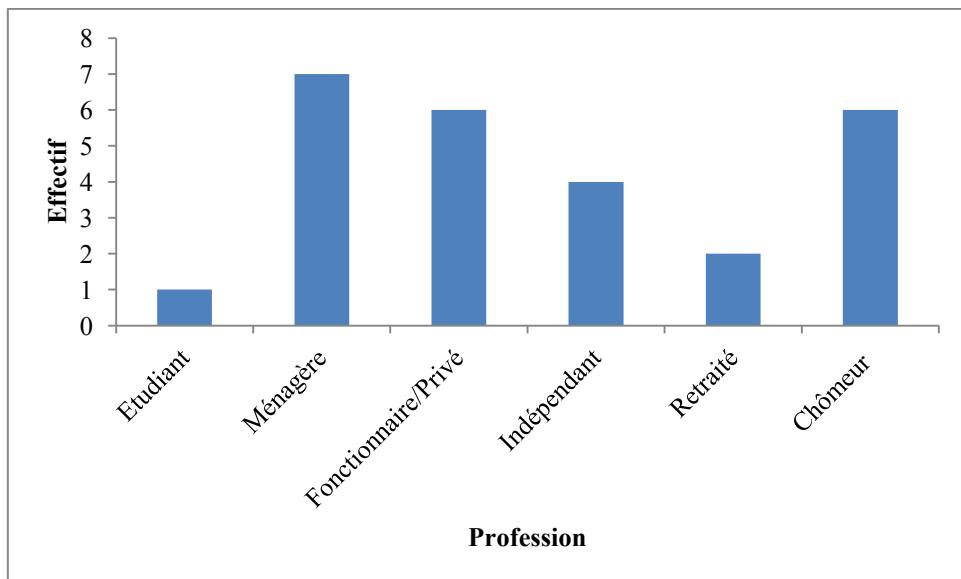


Figure 7 : Répartition des patients selon leur profession

II.1.1.5. Ancienneté en hémodialyse

La durée moyenne en hémodialyse des patients qui avaient une hyperferritinémie était de $82,37 \pm 44,30$ mois (soit 6,86 ans) avec des extrêmes de 17,30 et 183,36 mois. Une durée variant entre 3 et 60 mois avait été trouvée chez 9 patients (34,6%), entre 61 et 120 mois chez 13 patients (50%) et supérieure ou égale à 121 mois chez 4 patients (15,4%) (cf figure 8).

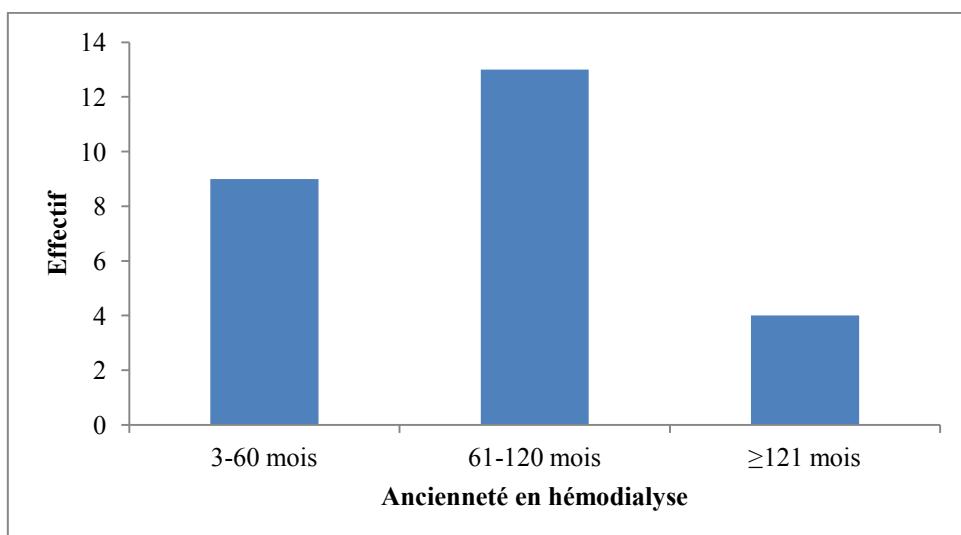


Figure 8 : Répartition des patients selon l'ancienneté en hémodialyse

II.1.1.6. Abords vasculaires

La première séance d'hémodialyse a été effectuée sur un cathéter fémoral chez 24 patients soit 92,3% (cf figure 9).

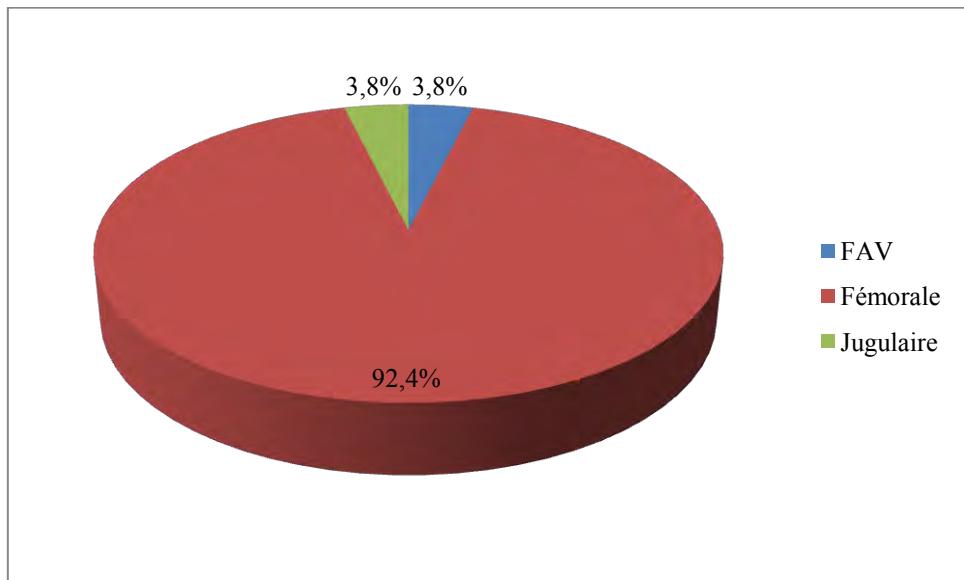


Figure 9 : Répartition des patients selon la première voie d'abord vasculaire

La fistule artério-veineuse a été l'abord vasculaire actuel chez 20 patients soit 76,9 %; 6 patients avaient un cathéter jugulaire tunnelisé soit 23,1% (cf figure 10).

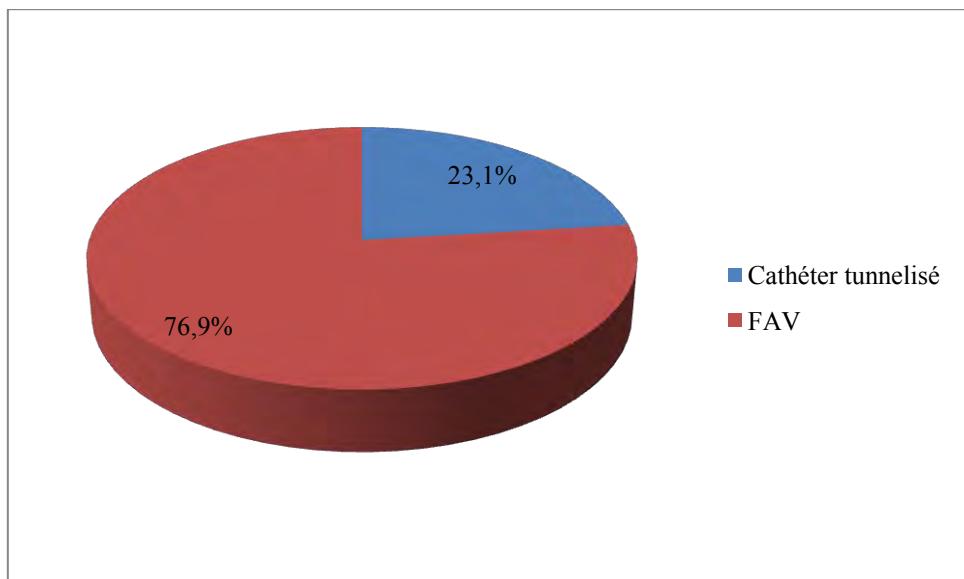


Figure 10 : Répartition des patients selon l'abord vasculaire actuel

II.1.1.7. Rythme des séances d'hémodialyse

Vingt-quatre patients soit 92,4% bénéficiaient de 3 séances de 4 heures par semaine, 1 patient soit 3,8 % avait 3 séances de 3 heures 30 minutes et 1 patients soit 3,8% avaient 2 séances de 5 heures par semaine (cf tableau IV).

Tableau IV : Répartition des patients selon le nombre d'heure hebdomadaire de dialyse

Nombre d'heure par semaine	Effectif	Pourcentage
12 h soit 3x 4h	24	92,4
10h 30' soit 3x 3h30'	1	3,8
10h soit 2 x 5 h	1	3,8

II.1.1.8. Néphropathie causale

Les principales néphropathies causales étaient représentées par la NAS bénigne (42,4%), les GNC (19,2%), les NTIC (19,2%) (Cf figure 11).

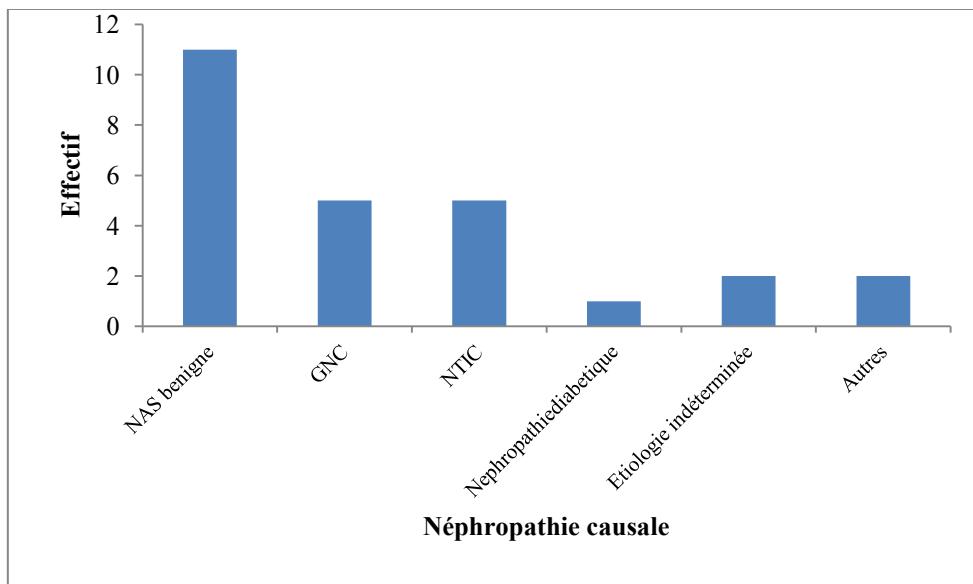


Figure 11 : Néphropathie causale des patients

II.1.1.9. Données anthropométriques

II.1.1.9.1. Indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC moyen était de $21,36 \text{ kg/m}^2$. Treize patients soit 50% avaient un IMC normal et 8 patients soit 30,8% étaient maigres, 4 patients soit 15,4% étaient en surpoids et 1 patient (3,8%) était obèse. (cf figure 12)

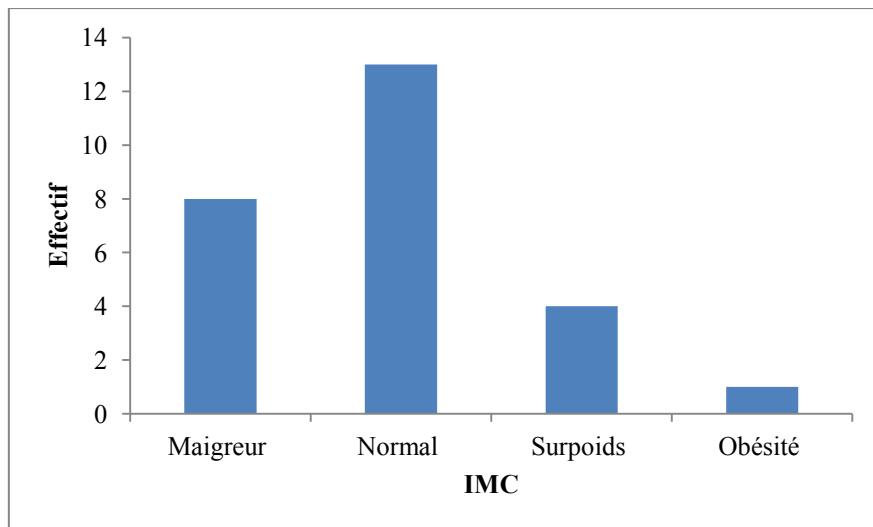


Figure 12 : Répartition des patients selon leur IMC

II.1.1.9.2. Geriatric nutritional risk index (GNRI)

Le GNRI a été calculé chez 21 patients (80,8%) chez qui l'albumine avait été dosée. Sept patients (33,3%) avaient un score < 92 (patients dénutris) et 14 patients (66,7 %) avaient un score ≥ 92 (figure 13). Le GNRI moyen était de $97,33 \pm 13,13$.

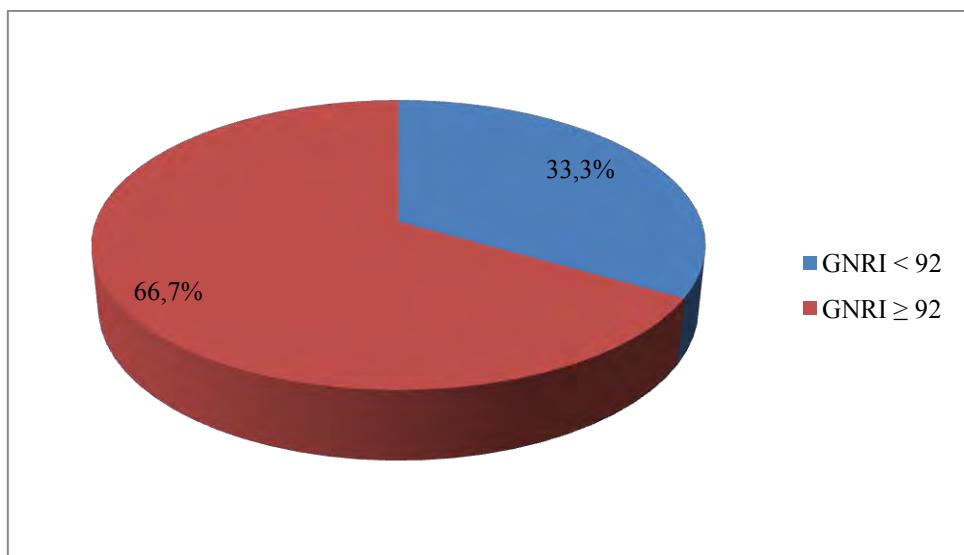


Figure 13 : Répartition des patients selon le GNRI

II.1.1.10. Marqueurs de l'inflammation

La CRP avait été dosée chez 24 des 26 patients de notre population d'étude soit 92,3%:13 patients soit 54,2% avaient une CRP ≥ 6 mg/l et 11 patients soit 45,8% avaient une CRP < 6 mg/l (cf figure 14)

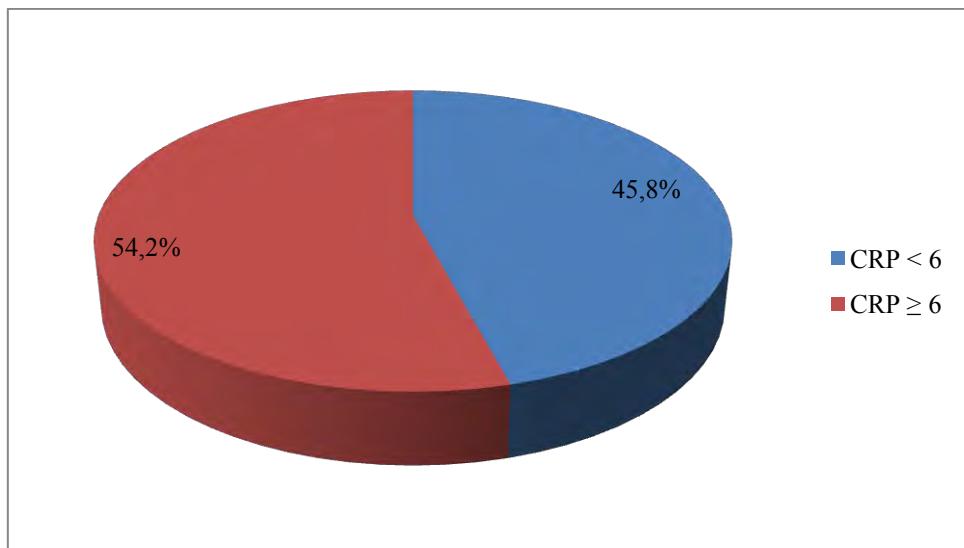


Figure 14 : Répartition des patients selon le taux de CRP

II.1.1.11. Statut martial

Sur les 26 patients 25 avaient une anémie biologique soit 96,1% avec un taux moyen d'Hb de $9,26 \text{ g/dl} \pm 1,57 \text{ g/dl}$ (extrêmes: 5,8 - 13 g/dl).

Dix-sept patients soit 65,4 % avaient un taux d'Hb $< 10 \text{ g/dl}$, 8 patients soit 30,8% avaient un taux d'Hb entre 10 g/dl et 12 g/dl et une patiente soit 3,8% avait 13 g/dl d'Hb.

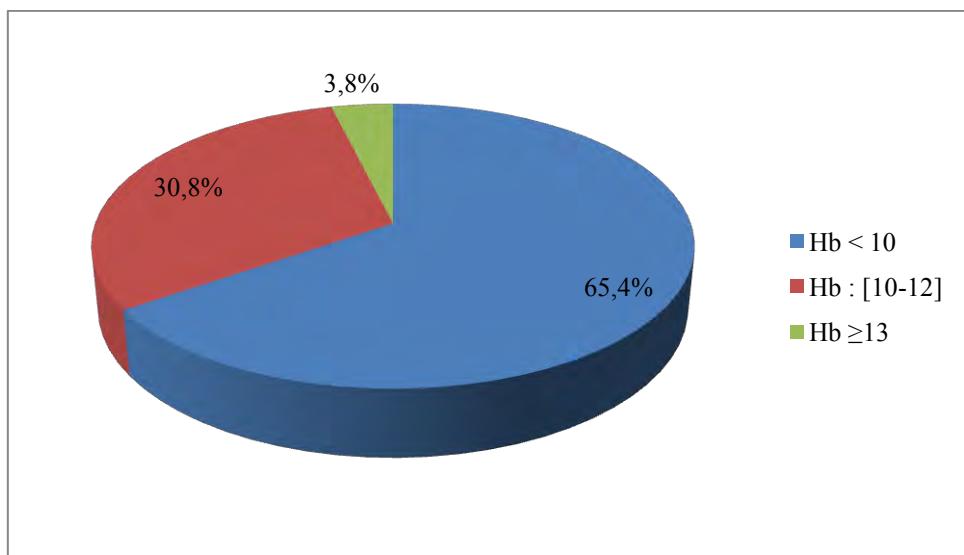


Figure 15 : Répartition des patients selon le taux d'Hb

Le taux moyen de ferritinémie des patients qui avaient une hyperferritinémie était de $1072,37 \pm 510,84 \mu\text{g/l}$ (extrêmes : 520 - 2409 $\mu\text{g/l}$).

Dix patients (38,5%) avaient un taux > 500 et $\leq 800 \mu\text{g/l}$, 10 patients (38,5%) avaient un taux > 800 et $\leq 1500 \mu\text{g/l}$, 3 patients avaient un taux > 1500 et $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ et 3 patients avaient un taux $> 2000 \mu\text{g/l}$ (cf figure 16).

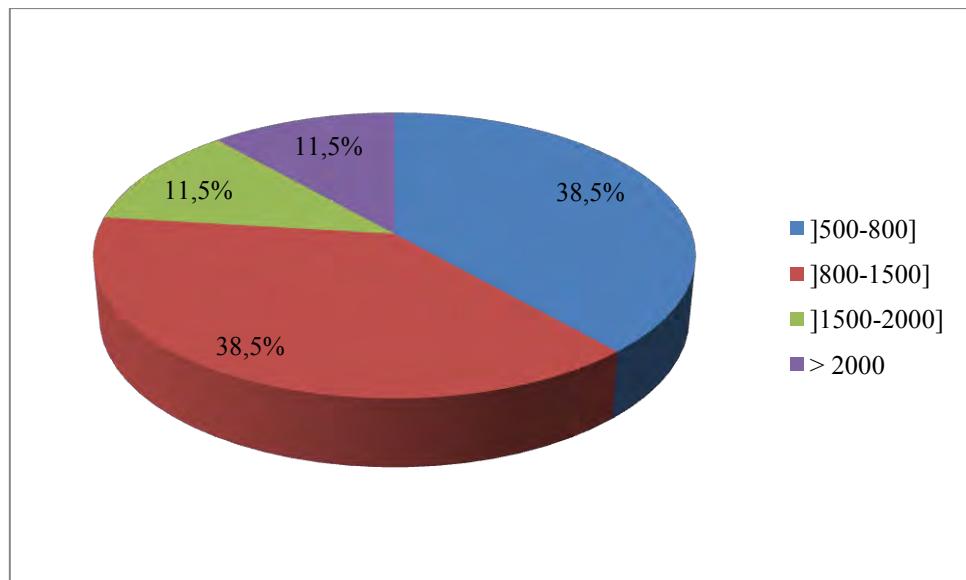


Figure 16 : Répartition des patients selon le taux de ferritinémie

Le CST avait été fait chez 20 patient soit 76,9% (cf tableau V) Ces patients étaient répartis comme suit:

- 3 patients avaient un CST inférieur à 20 %;
- 8 patients avaient leur valeur de CST entre 20 et 30%;
- le CST des 6 patients était entre 30 et 50%;
- 3 patients avaient une CST supérieure à 50 %.

La moyenne de CST était de $34,88 \pm 17,85 \%$ (extrêmes: 15-85%).

Tableau V : Répartition des patients selon le taux de CST et de ferritinémie

CST (%)	Tranche ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)				Total
	[500-800[[800-1500[[1500-2000[≥ 2000	
< 20	n 0	2	1	0	3
[20-30]	n 3	3	1	1	8
]30-50]	n 2	3	0	1	6
> 50	n 0	1	1	1	3
Total	n 5	9	3	3	20

II.1.1.12. Traitement par ASE

Cinquante pour cent des patients qui avaient une hyperferritinémie étaient sous ASE.

La prise était régulière chez 8 patients soit 30,7 % et la dose hebdomadaire était repartie comme suit:

- 1 patient recevait 100 μg de darbopoietine par semaine;
- 4 patients avaient une prescription de 5000 UI d'érythropoïétine alpha par semaine;
- 3 patients avaient une prescription de 10000 UI d'érythropoïétine alpha toutes les 2 semaines.

II.1.1.13. Traitement martial

Aucun patient ayant une hyperferritinémie ne recevait une supplémentation en fer durant notre période d'étude.

Cependant, 7 patients soit 26,9% avaient un antécédent d'un traitement martial (le fer injectable chez 4 patients et le fer comprimé chez 3 patients). Deux des 4 patients qui avaient un antécédent d'injection intraveineuse de fer avaient un taux de ferritinémie > 500 et ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ et les 2 autres avaient un taux > 800 et ≤ 1500 $\mu\text{g/l}$. Parmi les patients qui avaient un antécédent de prise du fer oral, 2 patients avaient une ferritinémie > 500 et ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ et 1 patient un taux > 1500 et ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

II.1.1.14. Transfusion

La moyenne des poches de sang transfusées au cours des 6 derniers mois précédant le dosage de la ferritinémie était de $4,7 \pm 3,6$ (extrêmes : 0 - 13 poches) chez les patients qui avaient une hyperferritinémie. Vingt et un patients étaient polytransfusés soit 80,8 %.

Cinq à 8 poches de sang avaient été transfusées chez 35 % des patients (cf figure 17).

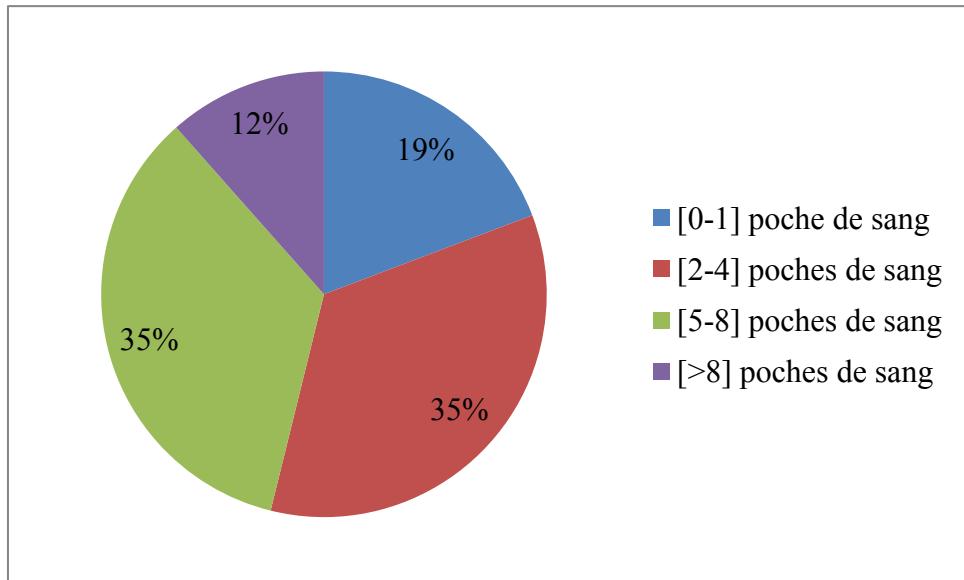


Figure 17 : Répartition des patients en fonction du nombre de poches de sang transfusées

II.1.2. Aspects étiologiques

Les facteurs étiologiques d'hyperferritinémie dans notre population d'étude étaient soit isolés, soit associés chez le même patient.

Ces facteurs étiologiques étaient:

- la polytransfusion qui avait été trouvée chez 21 patients soit 80,8%;
- un état inflammatoire qui avait été trouvé chez 13 des 24 patients ayant fait la CRP soit 54,2% et un syndrome de malnutrition - inflammation chez 5 patients soit 20,8%;
- les infections bactériennes qui étaient en cause chez 2 patients (une infection sur cathéter, une infection urinaire);
- l'hépatite virale chronique B en réPLICATION chez 2 patients;
- le diabète chez 1 patient.

Nous n'avons pas trouvé d'alcoolisme ni d'infection à VIH ni de tumeurs.

II.2. Résultats analytiques

II.2.1. L'hyperferritinémie et les données sociodémographiques

II.2.1.1. L'âge

La tranche d'âge de 41 à 50 ans avait une ferritinémie moyenne élevée par rapport aux autres tranches d'âge. Cette différence n'était pas statistiquement significative (cf tableau VI).

Tableau VI : Le taux d'hyperferritinémie selon les tranches d'âge

Tranche âge (ans)	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart- type	Nombre	P
21-30	520,00	1089,00	781,1667	734,5000	287,35620	3	
31-40	561,00	1546,00	1070,0000	1103,0000	493,32849	3	
41-50	635,00	2409,00	1378,3333	1091,0000	921,24336	3	0,76
51-60	687,40	1633,00	958,4571	875,0000	313,42882	7	
61-70	731,00	2169,00	1227,8000	886,0000	628,56638	5	
≥71	541,60	2000,00	1068,9900	919,4000	560,81675	5	
Total	520,00	2409,00	1072,3712	895,0000	510,84558	26	

Dans notre étude, l'âge n'était pas un facteur corrélé à l'hyperferritinémie (cf tableau VII)

Tableau VII : Relation entre l'hyperferritinémie et l'âge

Tranche d'âge (ans)	Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
	≤ 500	> 500	
21-30	n	2	3
31-40	n	3	3
41-50	n	6	3
51-60	n	6	7
61-70	n	4	5
≥ 71 n		2	5
Total	n	23	26

II.2.1.2. Le genre

Dans la population des patients qui avaient une hyperferritinémie, les femmes avaient une ferritinémie moyenne élevée ($1238,9 \pm 549,14 \mu\text{g/l}$) par rapport aux hommes ($757,8 \pm 205,36 \mu\text{g/l}$). Cette différence était statistiquement significative avec un $p = 0,019$.

Dans notre étude, le tableau VIII montre que le genre n'était pas un facteur corrélé à la survenue de l'hyperferritinémie ($p=0,394$).

Tableau VIII : Relation entre l'hyperferritinémie et genre

Genre	Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
	≤ 500	> 500	
Masculin	N	11	9
Féminin	N	12	17

II.2.2. L'hyperferritinémie et les données de l'hémodialyse

II.2.2.1. L'ancienneté en hémodialyse

Dans notre étude, l'ancienneté en hémodialyse n'était pas un facteur corrélé à l'hyperferritinémie (cf tableau IX).

Tableau IX : Relation entre l'hyperferritinémie et l'ancienneté en hémodialyse

Ancienneté en hémodialyse (mois)	Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
	≤ 500	> 500	
≤ 60	n	5	9
61 -120	n	17	13
≥ 121	n	1	4

II.2.2.2. L'abord vasculaire

Parmi les patients ayant une hyperferritinémie, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p= 0,675$) entre la moyenne de ferritinémie de ceux qui dialysaient au moyen d'un catheter (993,4 $\mu\text{g/l}$) et celle des patients qui étaient dialysés via une FAV (1096 $\mu\text{g/l}$).

L'abord vasculaire n'était pas un facteur corrélé à l'hyperferritinémie dans notre étude (cf tableau X).

Tableau X : Le taux d'hyperferritinémie selon le type d'abord vasculaire

Abords vasculaires	Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
	≤ 500	> 500	
FAV	n 21	20	
Cathéter jugulaire tunnélisé	n 1	6	0,109
Cathéter jugulaire simple	n 1	0	

II.3. Corrélation entre l'état nutritionnel et l'hyperferritinémie

II.3.1. L'IMC

Les patients ayant une hyperferritinémie et qui avaient un IMC inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$ avaient une ferritinémie moyenne qui était supérieur aux autres classes d'IMC. Cependant cette différence n'était pas statistiquement significative (cf. tableau XI).

Tableau XI : Le taux d'hyperferritinémie en fonction de la classe d'IMC

Classe IMC	Ferritinémie					P
	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	
Maigreur	635,00	2409,00	1416,7500	1346,5000	597,90892	
Normal	520,00	2169,00	974,0846	886,0000	447,49601	
Surpoids	541,60	1005,00	777,8875	782,4750	189,49020	0,115
Obésité	773,00	773,00	773,0000	773,0000		

Dans notre étude, l'IMC n'était pas un facteur corrélé à l'hyperferritinémie (cf Tableau XII)

Tableau XII : Relation entre l'hyperferritinémie et l'IMC

Classe IMC	Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
	≤ 500	> 500	
Maigreur (inf 18,5)	2	8	
Normal (18,5 -24,9)	15	13	0,194
Surpoids (25 - 29,9)	3	1	
Obésité (30 - 34,9)	3	4	

II.3.2. Le GNRI

Parmi les patients ayant une hyperferritinémie, la différence des moyennes de ferritinémie n'était pas statistiquement significative entre les patients qui avaient un GNRI supérieur ou égal à 92 et ceux qui avaient un GNRI inférieur à 92. Cette moyenne était de 1158,6 $\mu\text{g/l}$ dans le groupe $\text{GNRI} < 92$ et de 1033,1 $\mu\text{g/l}$ dans le groupe $\text{GNRI} \geq 92$ avec un $p = 0,877$

La dénutrition selon le GNRI n'était pas un facteur corrélé à l'hyperferritinémie dans notre étude (cf tableau XIII).

Tableau XIII : Relation entre hyperferritinémie et GNRI

GNRI	Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
	≤ 500	> 500	
< 92	n	2	7
			0,20
≥ 92	n	8	14
Total	n	10	21

II.3.3. Corrélation entre la CRP et l'hyperferritinémie

La CRP n'était pas un facteur statistiquement corrélé à l'hyperferritinémie dans notre étude ($p= 0,075$) (cf tableau XIV)

Tableau XIV : Relation entre l'hyperferritinémie et la CRP

CRP		Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
		≤ 500		> 500
< 6	n	17	11	0,075
≥ 6	n	6	13	
Total	n	23	24	

II.3.4. Corrélation entre la transfusion et l'hyperferritinémie

Les patients qui avaient une hyperferritinémie et qui étaient polytransfusés avaient une ferritinémie moyenne de 1129,6 $\mu\text{g/l}$; ceux qui n'étaient pas polytransfusés avaient une ferritinémie moyenne de 881,55 $\mu\text{g/l}$. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p= 0,306$) (cf tableau XV)

Tableau XV : Le taux d'hyperferritinémie en fonction de la transfusion

Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)						P
	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	
polytransfusé	520	2409	1129,61	911,70	568,58	0,306
non polytransfusé	734,5	1091	881,55	842,90	139,68	

La polytransfusion était un facteur corrélé statistiquement à l'hyperferritinémie ($p= 0,01$) (cf tableau XVI).

Tableau XVI : Relation entre l'hyperferritinémie et la polytransfusion

Polytransfusion		Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$)		p
		≤ 500	> 500	
Oui	n	8	21	0,01
Non	n	15	5	
Total	n	23	26	

II.3.5. Corrélation entre les étiologies et le niveau de ferritinémie

Dans notre étude, la polytransfusion avait été le seul facteur étiologique corrélé à l'hyperferritinémie (cf tableau XVII)

Tableau XVII : Spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse

	≤ 500	> 500	p
Nombre patients	23	26	
Polytransfusion	8	21	0,01
Etats inflammatoires	6	13	NSS*
Hépatite B chronique	1	2	NSS*
Infection bactérienne	1	2	NSS*
Diabète	2	1	NSS*

NNS: non statistiquement significatif

III. Discussion

III.1. Aspects épidémiologiques

III.1.1. Prévalence de l'hyperferritinémie

Cette étude transversale, descriptive, analytique et monocentrique dresse un état des lieux de l'hyperferritinémie chez les patients hémodialysés à l'unité d'hémodialyse de l'HALD. En effet, elle a mis en évidence que sur les 49 patients adultes hémodialysés chroniques depuis au moins 3 mois et qui disposaient d'un dosage sanguin de ferritine, 26 avaient une ferritinémie qui étaient supérieurs à 500 µg/l soit une prévalence de 53%. En effet, chez le dialysé adulte, les référentiels internationaux, notamment les recommandations KDOQI de 2006[6], KDIGO de 2012 [7], et NICE de 2015 [8] fixent une limite supérieure de ferritinémie cible à 500 µg/l.

Majoni et al, ont rapporté en 2014 une prévalence de 99 % des patients hémodialysés au nord de l'Australie qui avaient une ferritinémie supérieure à 500 µg/l [48]. Les données du mois de février 2016 montrent qu'aux Etats-Unis d'Amérique plus de 75% des patients en hémodialyse chronique avaient une ferritinémie supérieure à 500 µg/l [12]. Cette prévalence élevée dans leur population serait d'origine iatrogène par usage important du fer injectable [49].

III.1.2. Age

L'âge moyen de nos patients était de $54,65 \pm 16,5$ ans avec des extrêmes de 21 et 83 ans. Les tranches d'âge les plus représentées sont de 51 à 60 ans. Ces résultats suggèrent que les patients qui avaient l'hyperferritinémie de notre étude sont plus jeunes comparées à ceux des études américaines [50]. L'âge moyen de nos patients était similaire à celui du Maroc [11] et de l'Australie [48] qui étaient respectivement de 51,18 ans et 51 ans. Par contre, il était inférieur aux résultats des Etats-Unis où l'âge moyen est de 64 ans [49].

En analyse bivariée, il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre l'âge et l'hyperferritinémie.

III.1.3. Genre

Le sex ratio était de 0,52. Cette prédominance féminine avec une différence statistiquement significative des moyennes d'hyperferritinémie entre femmes et hommes nous semble être liée à un biais de sélection car le dosage de ferritinémie était plus disponible chez la femme.

Le genre n'était pas corrélé à la survenue de l'hyperferritinémie dans notre étude ($p=0,394$).

III.1.4. Ancienneté en hémodialyse

Les hémodialysés qui avaient l'hyperferritinémie avaient une ancienneté moyenne de 82,3 mois qui équivaut à 6,8 ans. Ce résultat était comparable à ceux du Maroc où l'ancienneté moyenne était de 6 ans [11] et de l'Australie où elle était de 5,7 ans [48].

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre ce paramètre et l'hyperferritinémie.

III.1.5. Abords vasculaires

Dans notre étude, La première séance de dialyse avait été faite au moyen d'un cathéter fémoral chez 92,3% des patients ayant l' hyperferritinémie. La FAV avait été confectionnée et utilisée comme abord actuel chez 76,9 % de ces patients. Ce fait est expliqué dans notre milieu par des consultations et des références tardives des patients en néphrologie, qui arrivent le plus souvent dans un état clinique indiquant une dialyse en urgence.

Les abords vasculaires, en particulier les cathétters, sont une source potentielle d'infection [51]. En dehors des problèmes infectieux, les abords vasculaires peuvent être à l'origine de phénomènes inflammatoires. Les abords vasculaires thrombosés sont relativement fréquents et représentent une source d'inflammation chronique chez lez patients hémodialysés [52].

Dans notre étude, le type d'abord vasculaire n'était pas corrélé à l'hyperferritinémie.

III.1.6. Néphropathie causale

Concernant la néphropathie causale, la NAS bénigne était la cause plus représentée (42,4%) suivie par les GNC (19,2%) et les NTIC (19,2%). Des études antérieures réalisées à Dakar avaient trouvé également une prédominance de la NAS [53, 54]. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature suggérant que la néphropathie vasculaire est la principale cause de mise en dialyse. Ceci pourrait s'expliquer par la prévalence élevée de l'HTA chez le sujet noir [55], et d'autres facteurs tels que la consommation élevée du sel dans notre milieu et un mauvais suivi des patients à cause de l'absence de couverture médicale.

III.1.7. Etat nutritionnel

Le GNRI est une équation dérivant de l'étude de Bouillanne et collaborateurs destinée à identifier les patients âgés hospitalisés qui sont à risque de dénutrition [43]. Ce paramètre est actuellement validé dans l'évaluation de l'état nutritionnel de l'hémodialysé chronique et est

décrit comme outil simple, précis et facilement reproductible par rapport à d'autres méthodes [44, 45, 46].

Dans notre étude, 7 patients soit 33,3% avaient un GNRI inférieur à 92 traduisant une dénutrition.

Selon différents travaux et enquêtes nutritionnelles, la prévalence de la malnutrition en dialyse serait de 18 à 75% des patients en fonction des études ou des critères de jugement utilisés [56]. Une étude menée à Dakar en 2013 avait noté prévalence globale était de 41 et 43 % respectivement par le SGA et le MNA [57].

La cause de cette malnutrition est multifactorielle. Certains facteurs sont liés à l'insuffisance rénale chronique elle-même à savoir l'anorexie, la restriction diététique, les anomalies du métabolisme protéino- énergétique, les troubles endocriniens, d'autres sont secondaires à l'hémodialyse (perte de nutriment dans le dialysat, la bio-incompatibilité, la sous dialyse), ainsi qu'à l'inflammation chronique et à d'autres comorbidités souvent présentes chez les insuffisants rénaux chroniques [58].

Le GNRI n'était pas un facteur corrélé à la survenue de l'hyperferritinémie dans notre étude.

III.1.8. Anémie

Dans notre étude, sur les 26 patients 25 avaient une anémie biologique soit 96,1% avec un taux moyen d'Hb de 9,26 g/dl. Ce résultat est corroboré par plusieurs études. En effet au Sénégal, des études antérieures ont trouvé des résultats similaires. En 2013, Diallo avait rapporté une anémie chez 92,5% des patients avec un taux moyen de 9,14 g/dl [59], et en 2016 Raqui avait trouvé une anémie chez 89,5% des patients avec un taux moyen d'Hb de 9,34 g/dl [54]. Ndiaye au Maroc avait rapporté un taux moyen d'Hb de 10,1g/dl et 72 % des patients sous ASE [11]. Ce taux moyen bas d'Hb à Dakar pourrait s'expliquer chez nos patients par la difficulté d'accès aux ASE (seuls 30,7% des patients étaient sous ASE) et par un état inflammatoire.

III.2. Aspects étiologiques

Le KDIGO recommande dans la prise en charge de l'anémie au cours de la MRC l'usage du fer et des ASE [7]. En effet, les ASE ont pris la place des transfusions sanguines répétées avec de nombreux avantages, notamment le fait d'éviter l'immunisation chez les patients candidats à une greffe rénale.

Ce traitement n'est pas prise en charge par l'Etat sénégalais. Il est hors de portée financière pour la majorité d' hémodialysés. Le recours à la transfusion est donc courant au Sénégal dans la prise en charge de l'anémie rénale, augmentant le risque de surcharge en fer chez ces patients.

Dans notre étude, 80,7 % des patients ayant l'hyperferritinémie étaient polytransfusés. Leur moyenne de ferritinémie était élevée par rapport à leurs homologues qui n'étaient pas polytransfusés.

Dans leurs études, Rerambiah au Gabon en 2012 et Alla au Soudan en 2016 ont rapporté que les transfusions répétées chez leurs hémodialysés chroniques avaient augmenté le taux ferritinémie, et le taux de cette dernière était proportionnelle au nombre de poches de sang transfusées [45, 46]. Notre étude a montré une corrélation statistiquement significative entre la transfusion et l'hyperferritinémie.

L'existence d'une hyperferritinémie avec surcharge en fer est fréquemment retrouvée chez des hémodialysés chroniques recevant une supplémentation martiale intaveineuse [47]. Pendant la période de notre étude, aucun patient sous traitement martial n'avait une ferritinémie excédant 500 µg/l. Cependant, 7 patients soit 33,3% de la population d'étude avaient des antécédents de traitement en fer dont 4 patients le fer injectable. La dose cumulée et la durée de prise de fer n'ont pas pu être calculées. Aucun patient n'avait d'IRM hépatique confirmant cette surcharge.

Un état inflammatoire avait été trouvé chez 13 patients soit 54,1 %. Ce résultat était supérieur à celui trouvé par Ndiaye au Maroc qui était de 21,1% [11]. Notre étude ainsi que celle du Maroc n'ont pas trouvé un lien statistiquement significatif. Cependant, la littérature note une prévalence de 30 à 50 % du syndrome inflammatoire en hémodialyse chronique [60]. Les cause de cette inflammation sont multifactorielles et incluent d'une part les facteurs propres aux patients comme les maladies sous-jacentes, les infections, l'obésité, le diabète; d'autres part les facteurs en rapport avec l'hémodialyse comme la biocompatibilité des membranes, la qualité du dialysat, les abords vasculaires [60]. L'infection du cathéter et l'infection urinaire avaient été la cause du syndrome inflammatoire respectivement chacun chez un patient.

Plusieurs études rapportaient une association entre la malnutrition et l'inflammation [40, 42]. Le syndrome de malnutrition - inflammation avait été trouvé chez 5 patients soit 13,9%. Notre étude n'a pas trouvé une corrélation statistiquement significative entre la malnutrition et l'hyperferritinémie.

L'hépatite virale chronique avait été la cause de l'hyperferritinémie chez 2 patients soit 7,6%. Contrairement à notre étude, Ndiaye au Maroc avait trouvé l'hépatite virale chronique comme première cause de l'hyperferritinémie avec 18,7% des cas [11]. Ceci s'explique par la faible prévalence des hépatites chroniques en hémodialyse à Dakar. Cette prévalence était de 6% en 2016 [61]. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre l'hépatite chronique B et l'hyperferritinémie dans notre étude, ni même dans celle de Ndiaye au Maroc [11].

CONCLUSION, LIMITES ET RECOMMANDATIONS

Le KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recommande la réalisation du dosage sanguin de ferritine et du CST dans l'évaluation du statut martial de l'hémodialysé chronique [7].

Si dans la population générale, on considère comme pathologique une ferritine sérique supérieure à 200 µg/L chez la femme avant la ménopause et 300 µg/L chez l'homme et la femme ménopausée, chez l'hémodialysé chronique, les référentiels internationaux, notamment les recommandations KDOQI de 2006, KDIGO de 2012 et NICE de 2015 tolèrent et fixent une limite supérieure de ferritinémie cible à 500 µg/l [6, 7, 8].

L'hyperferritinémie est couramment rencontrée chez les patients hémodialysés chroniques indépendamment du taux d'hémoglobine et est souvent considérée comme étant liée à l'état inflammatoire chronique ou alors secondaire à une surcharge en fer en rapport avec la correction de l'anémie par des multiples transfusions sanguines et par l'administration du fer injectable [26, 27].

Peu d'études ont été effectuées en Afrique à ce sujet, et aucune à notre connaissance au Sénégal. C'est ainsi que nous avons mené ce travail. Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique sur une période allant du 01 au 31 décembre 2016. Elle s'était déroulée à l'unité d'hémodialyse de l'HALD à Dakar. L'objectif du travail était de déterminer la prévalence et de rechercher les étiologies de l'hyperferritinémie chez nos patients hémodialysés.

Nos résultats étaient les suivants :

Les patients hémodialysés chroniques étaient au nombre de 78. Quarante-neuf patients avaient dans leur dossier les résultats de la ferritinémie et parmi eux 26 patients avaient une hyperferritinémie soit une prévalence de 53%. L'âge moyen des patients ayant une hyperferritinémie était de $54,65 \pm 16,5$ ans. Le sex ratio était de 0,52. Les ménagères, les agents de l'état et du secteur privé, et les sans emploi représentaient respectivement 26,9 %, 23,1 % et 23,1 % des individus présentant une hyperferritinémie.

L'ancienneté moyenne en hémodialyse était de 82,37 mois. La première séance d'hémodialyse avait été effectuée sur un cathéter fémoral chez 92,3% des patients. La fistule artério-veineuse avait été l'abord vasculaire actuel chez 76,9 % des patients. Vingt-quatre patients soit 92,4% faisaient 3 séances de 4 heures d'hémodialyse par semaine, 1 patient avait 3 séances de 3 heures 30 minutes et un autre patient avait 2 séances de 5 heures par semaine. Les principales

néphropathies causales étaient représentées par la NAS bénigne (42,4%), les GNC (19 ,2%) et les NTIC (19 ,2%).

L'IMC moyen était de 21,36 kg/m²; 30,8% des patients étaient maigres. Le GNRI moyen était de 97,41 et 33,3% des patients avaient un score < 92 qui définissait une dénutrition. La CRP était supérieure ou égale à 6 mg/l chez 54,2% des patients. Le taux moyen d'Hb était de 9,26 ± 1,57 g/dl, et 96,1% des patients avaient une anémie. Le taux moyen de ferritinémie était de 1072,37 µg/l (extrêmes : 520 - 2409 µg/l). La moyenne de CST était de 34,88 % (extrêmes: 15-85%). Parmi nos patients, 30,7 % recevaient de l'érythropoïétine; aucun patient n'était sous supplémentation martiale au moment de l'étude mais 26,9% de la population d'étude avaient des antécédents de traitement en fer.

Les causes probables d'hyperferritinémie dans notre population d'étude étaient:

- la polytransfusion qui avait été trouvée chez 21 patients soit 80,8%;
- un état inflammatoire qui avait été trouvé chez 13 des 24 patients ayant fait la CRP soit 54,2 % et un syndrome de malnutrition - inflammation chez 5 patients soit 20,8%;
- les infections bactériennes qui étaient en cause chez 2 patients soit 7,6% (une infection sur cathéter, une infection urinaire);
- l'hépatite virale chronique B en réPLICATION chez 2 patients soit 7,6%;
- le diabète chez 1 patient.

Nous n'avons pas trouvé d'alcoolisme ni d'infection à VIH ni de tumeurs.

Dans notre étude, La polytransfusion ressort comme la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie. Les ASE doivent donc prendre la place des transfusions sanguines répétées avec de nombreux avantages, notamment le fait d'éviter l'immunisation chez les futurs patients candidats à une greffe rénale ainsi que les effets délétères de la surcharge martiale.

LIMITES

Notre étude a eu comme limites et difficultés:

- Le caractère monocentrique
- L'absence de consignations de certaines données dans les dossiers: nombre de transfusions, la dose du traitement martial et ASE et leur durée.
- Les patients qui ne renouvellent pas les examens complémentaires demandés, en conséquence la surveillance du bilan martial devient irrégulière au rythme d'un seul dosage par an, voire après une période plus importante.
- Les patients à bas niveau socio- économiques n'ont jamais fait de bilan martial, car ce dosage coute cher et n'est pas subventionné. Ils n'ont pas aussi accès aux ASE et au traitement martial.

RECOMMANDATIONS

A l'issu de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- **A l'endroit des décideurs**

Mettre en place un programme de prise en charge globale des hémodialysés chroniques incluant, en plus de la gratuité des séances, l'accessibilité aux ASE et au traitement martial ainsi qu'aux examens paracliniques nécessaires au suivi des patients.

- **A l'endroit du personnel soignant**

Réduire au tant que possible les transfusions en hémodialyse chronique et n'en réserver l'indication qu'aux situations d'urgence.

Respecter la fréquence à laquelle on doit réaliser un bilan martial: les recommandations d'experts (KDIGO 2012) préconisent un dosage de la ferritinémie et de la CST 4 fois par an ainsi qu'à chaque changement des apports martiaux et en cas de saignement.

Lutter contre l'inflammation chronique chez les hémodialysés par l'utilisation plus large des membranes biocompatibles.

Veiller à la bonne tenue des dossiers des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Le Page L, Leflon P, Mahévas M, et al. Spectre étiologique des hyperferritinémies. Rev Med Interne 2005; 26: 368-373
- 2) Rostoker G, Griuncelli M, Lordin C, et al. Reassessment of iron biomarkers for prediction of dialysis iron overload: an MRI study. PLoS One 2015; 10: e0132006
- 3) Brissot P. Conduite à tenir devant une hyperferritinémie isolée. Gastroentérologie Pratique. 2002; 138: 1-3
- 4) Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Berthier S, Bonnotte B. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. Rev Med Interne 2015. [En ligne]. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.007> consulté le 18/12/2016.
- 5) Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 141–149
- 6) KDOQI National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. Am J Kidney Dis 2006; 47S:S16–85.
- 7) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int 2012; 2:279–335
- 8) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic kidney disease: managing anemia 2015. [En ligne]. Disponible sur <http://www.nice.org.uk/guidance/ng8>. consulté le 18/12/2016
- 9) Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: 564–572.
- 10) Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y. The Different Association between Serum Ferritin and Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients Using Japanese Nationwide Dialysis Registry. PLoS ONE 2015; 10(11): e0143430. [En ligne]. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143430>. consulté le 18/12/2016.
- 11) Ndiaye A. Spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse chronique. Mémoire de médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fes;2016, 75 p.
- 12) U.S. DOPPS Practice Pattern Monitor, December 2016. [en ligne]. Disponible sur <http://www.dopps.org/DPM>. Consulté en ligne le 30/12/2016.

- 13)** Bikbov B, Bieber B, Andrusev A, et al. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodial Int.* 2016. [En ligne]. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12503>. Consulté le 28/12/2016
- 14)** Beaumont C, Girot R. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. *Encycl. Méd. Chir. Hématologie*, 13-000-P-20.
- 15)** Rottembourg J, Rostoker G. Utilisation des dérivés injectables du fer au cours de la maladie renale chronique : intérêts , limites et conseils pour un bon usage. *Néphrol ther* 2015. [En ligne]. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2015.04.0092>. Consulté le 28/12/2016
- 16)** Brissot P, Deugnier Y, McIntyre N, Benhamou J, et al. Normal iron metabolism. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Oxford University Press, Oxford, 1999,1379-1391.
- 17)** Serraj K, Ismaili Z, Bouhafs K, Lehraiki M, Mecili M, Andrès E. Anémies ferriprives : de la physiopathologie à la clinique. *mt.* 2013 ; 19 (1) : 10-20. [En ligne] Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1684/met.2013.0392>. Consulté le 28/12/2016.
- 18)** Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Rev Francoph Lab.* 2012; (442):55
- 19)** Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de Médecine Interne.* 2013;34(1):17–25.
- 20)** Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (ire/irp) regulatory network. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:197–213.
- 21)** Krause A, Neitz S, Magert HJ et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000;480(2-3):47-50.
- 22)** Nicolas G. L'hepcidine, le chef d'orchestre de l'homéostasie du fer. *Diabète et obésité.*2009; 4 (29): 94-98.
- 23)** Viatte L, Vaulont S. hepcidin:the iron watcher. *Biochimie.*2009;91:1223-1228.
- 24)** Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, et al. Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Med Interne.*2012;33:S3–9.
- 25)** Wémeau JL. Chapitre 55 Métabolisme du fer. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition.* [En ligne].Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715846000556>. Consulté en ligne le 05/11/2016.
- 26)** Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts : molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004 ; 117 : 285-97.

- 27) Omar S, Feki M, Kaabachi N . Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. Annales de Biologie Clinique. 2006;64(6):523-534.
- 28) Beaumont C. Homéostasie du fer. La lettre du pharmacologue.2011;(Hors-série):4– 11
- 29) Gao J, Zhao N, Knutson MD, Enns CA. The hereditary hemochromatosis protein HFE, inhibits iron uptake via down-regulation of Zip14 in HepG2 cells. J Biol Chem. 2008;283(31):21462–8.
- 30) Dine G, Fumagalli G, Van Lierde F, Genty V. Érythropoïèse et métabolisme du fer: interactions et applications biomédicales .Bio trib. mag.2010; 34: 22.
- 31) World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers 2001. [En ligne]. Disponible sur http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf. Consulté le 21/12/2016.
- 32) Fairweather-Tait S J, Wawer A A, Gillings R, Jennings ,Myint, P K. Iron status in the elderly. Mechanisms of ageing and development.2014;136:22-28.
- 33) Rucheton B. Mise au point d'une méthode de dosage de l'hepcidine par couplage chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : participation à une comparaison interlaboratoire. Sciences pharmaceutiques. 2015. [En ligne]. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01203763>. Consulté le 21/12/2016
- 34) Gianella P, Martin P-Y, Stucker F. Prise en charge de l'anémie rénale en 2013. Rev Med Suisse. 2013;9(375):462–4. 466-7
- 35) Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:57–61.
- 36) Locatelli P, Barany P, Covic A, et al. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013;28: 1346–59.
- 37) Fievet P, Brazier F. Fer, hepcidine et insuffisance rénale chronique. Nephrol Ther. 2011; 7:86-91.
- 38) Silverberg DS. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome. Int J Nephrol 2011;1-8.
- 39) Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. Am J Health Syst Pharm 2007; 64(13): S3-7.

- 40)** Fischbane S, Kalantar -Zadeh K, Nissensohn A. Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment. *Semin Dial.* 2004;17:336-41.
- 41)** Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2008;20:191-201.
- 42)** Rostoker G, Griuncelli M, Lordinon C, and al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am. J. Med.* 2012; 125: 991-999.
- 43)** Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:777–83.
- 44)** Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:106–13.
- 45)** Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, Kadoshi H, Shapiro G, Feldman L. Comparison analysis of nutritional scores for serial monitoring of nutritional status in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:443–51.
- 46)** Edalat-Nejad M, Zameni F, Qlich-Khani M, Salehi F. Geriatric nutritional risk index: a mortality predictor in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26:302e8
- 47)** Room R., Babor T., Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet.* 2005;365:519–530.
- 48)** Majoni SW, Ellis JA, Hall H, Abeyaratne A, Lawton PD. Inflammation, high ferritin, and erythropoietin resistance in indigenous maintenance hemodialysis patients from the Top End of Northern Australia. *Hemodial Int.* 2014;18:740–50.
- 49)** Ramirez SP. Anemia care is changing dramatically: potential implications of higher iron dosing. San Diego, California: American Society of Nephrology, Annual meeting; 2012.
- 50)** Kim T, Rhee CM, Streja E, et al. Longitudinal trends in serum ferritin levels and associated factors in a national incident hemodialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2016.
- 51)** Suat Unver, Enes Murat Atasoyu, T. Rifki Evrenkaya, Nurittin Ardic, And Mustafa Ozyurt: Risk factors for the infections caused by temporary Double-lumen hemodialysis catheters. *Archives of Medical Research.* 2006; 84:348–352.
- 52)** Bourquelot P. Abords vasculaires pour hémodialyse. *EMC-Cardiologie Angéiologie.* 2005; 2:566–571.
- 53)** Diouf B, Ka EF, Niang A, Diouf ML, Mbengue M, Diop TM. Etiologie des IRC dans un service de médecine interne pour adultes à Dakar. *Dakar Med.* 2000;65-68.

- 54)** Raqui A. Prévalence des complications hématologiques chez les patients hémodialysés chroniques au sein des unités d'hémodialyse du CHU Aristide Le Dantec et de l'hôpital général de Grand Yoff. Mémoire Med, Dakar, 2016; n°17.
- 55)** Cooper RS, WolfMaier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. BMC Med. 2005;3:2.
- 56)** Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram M, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis. 2003;42: 864-881.
- 57)** Ondele P. L'évaluation de l'état nutritionnel des hémodialysés de Dakar. Mémoire Med; Dakar, 2013;n° 826.
- 58)** Cano N. Prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique. Nutr Clin Métabol. 2000;14(S2):120 -4.
- 59)** Diallo P. Morbidité et mortalité chez les hémodialysés chroniques à Dakar. These Med, Dakar, 2013; n°218.
- 60)** Combe C, Cazin M, Vendrely B, Bocquentin F, Chauveau P. Les marqueurs inflammatoires chez les dialysés: données épidémiologiques. Néphrologie.2003;24 (7): 343-346.
- 61)** Diop S . Prévalence de l'hépatite B et C chez les patients hémodialysés chroniques de l'hôpital Aristide Le Dantec. These Med, Dakar, 2016; n°235.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

Nom:

Prénom:

Sexe:

Date de naissance:

Adresse:

Profession:

Données cliniques

Néphropathie causale:

Date de début hémodialyse :

Nombre de séances par semaine :

Première voie d'abord vasculaire: cathéter : Jugulaire Fémoral

FAV

Abord vasculaire actuel : FAV Prothèse

Cathéter tunnelisé Cathéter simple: Jugulaire Fémoral

Date confection abord vasculaire actuel:

Poids sec:..... kg Taille:..... m IMC:..... kg/m²

Au cours de 6 derniers mois avant dosage ferritinémie :

- Infection: oui quel type?:

non

-Maladie inflammatoire : oui Laquelle?:

non

Nombre de poche de sang transfusées au cours des 6 derniers mois précédent le dosage ferritinémie:.....

Médicaments:

Fer injectable : oui Lequel?: Posologie..... Date de prescription.....

non

Fer oral : oui Lequel?: Posologie..... Date de prescription.....

non

EPO : oui Laquelle?: Posologie..... Date de prescription.....

non

Biologie

NFS : HB :.....g/dl VGM :.....fl CCMH:g/dl GB.....

CRP:..... mg/L

Albuminämie: g/l

Ferritinemia: ng/dl

CST:.....%

Sérologie virale:

hépatite B: *Ag HBs positif négatif non fait
 *Anticorps anti HBs positif négatif non fait
 *Anticorps anti HBC : IgM positif négatif non fait
 IgG positif négatif non fait
 * Ag HBe : positif négatif non fait

hépatite C : positive négative Non faite

VIH : positive négative Non faite
CD4 si sérologie positive:.....

ETAT NUTRITIONNEL:

$$\text{GNRI} = [1.489 + \text{albumine (g/L)}] + [41.7 \times \text{Poids sec/ Poids idéal}]$$

Poids idéal = IMC à 22 (kg/m^2) x taille (m^2)

Résultat GNRI =

Questionnaire AUDIT (acronyme de Alcohol use disorders test) [47]

Questions :

Score :

1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

Jamais	0
Une fois par mois ou moins	1
2 à 4 fois par mois	2
2 à 3 fois par semaine	3
Au moins 4 fois par semaine	4

2. Combien de verres contenant de l'alcool consomme -vous un jour typique où vous buvez ?

3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 ou 8	3
10 ou plus	4

3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

4. Au cours de l'année écoulée combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

5. Au cours de l'année écoulée combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

6. Au cours de l'année écoulée combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

7. Au cours de l'année écoulée combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

. Au cours de l'année écoulée combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

9. Ave -vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?

Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

10. Un parent un ami un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?

Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

RÉSULTAT (SCORE TOTAL) :

L'HYPERFERRITINEMIE EN HEMODIALYSE CHRONIQUE : PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET ETIOLOGIQUE

RESUME

INTRODUCTION

La ferritinémie est utilisée comme un marqueur du statut martial chez les dialysés chroniques et son monitoring est recommandé dans la prise en charge de l'anémie dans cette population. Elle est souvent associée à un état inflammatoire chronique et ou à une surcharge en fer. Le but de ce travail était de déterminer la prévalence de l'hyperferritinémie et d'en rechercher les étiologies chez les hémodialysés chroniques de l'hôpital Aristide Le Dantec .

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique sur une période allant du 01 au 31 décembre 2016. Nous avons inclus dans l'étude tous les patients hémodialysés chroniques depuis au moins 3 mois et ayant un dosage de ferritine sanguin.

RESULTATS

Sur 78 hémodialysés chroniques, 49 avaient les résultats de la ferritinémie et parmi eux 26 patients avaient une hyperferritinémie soit une prévalence de 53%. L'âge moyen des patients ayant une hyperferritinémie était de $54,65 \pm 16,5$ ans. Le sex ratio était de 0,52. L'ancienneté moyenne en hémodialyse était de 82,37 mois. La première séance d'hémodialyse avait été effectuée sur un cathéter fémoral chez 92,3% des patients. La fistule artério-veineuse avait été l'abord vasculaire actuel chez 76,9 % des patients. Les principales néphropathies causales étaient représentées par la NAS bénigne (42,4%), les GNC (19,2%), les NTIC (19,2%). L'IMC moyen était de 21,36 kg/m²; 30,8% des patients étaient maigres. Le GNRI moyen était de 97,41 et 33,3% des patients avaient un score < 92 (patients dénutris). La CRP était ≥ 6 mg/l chez 54,2% des patients. Le taux moyen d'Hb était de $9,26 \pm 1,57$ g/dl, et 96,1% des patients avaient une anémie. Le taux moyen de ferritinémie était de 1072,37 µg/l (extrêmes : 520 - 2409). La moyenne de CST était de 34,88 % (extrêmes: 15-85%). Parmi ces patients, 30,7 % recevaient de l'érythropoïétine; aucun patient n'était sous supplémentation martiale au moment de l'étude. La polytransfusion avait été trouvée chez 21 patients soit 80,8% et était statistiquement corrélée à la survenue de l'hyperferritinémie. Treize des 24 patients qui avaient un dosage de CRP (54,2 %) avaient un état inflammatoire.

CONCLUSION

Plus de la moitié des hémodialysés chroniques de l'hôpital Aristide Le Dantec ont une hyperferritinémie, la polytransfusion et les états inflammatoires en sont les principaux facteurs étiologique; d'où l'intérêt de réduire au tant que possible les transfusions en hémodialyse chronique par l'accès aux ASE et de lutter contre l'inflammation. Les examens complémentaires devront être également accessibles pour un bon monitorring du statut martial.

Mots-clés: Hyperferritinémie, hémodialyse chronique, prévalence, étiologies

Docteur Didier KAPINGA KAYEMBE