



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



# **SPECTRE ÉTIOLOGIQUE DES HYPERFERRITINÉMIES EN HÉMODIALYSE CHRONIQUE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur NDIAYE Aminata  
Née le 15/10/1983 à DAKAR

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
**OPTION : NÉPHROLOGIE**

Sous la direction de :  
**Professeur SQALLI HOUSSAINI TARIK**

Session Juin 2016

## *DEDICACES ET REMERCIEMENTS*

*Je rends grâce à Allah*

*Le tout puissant, le miséricordieux, louange à toi et toute ma reconnaissance pour la vie, la santé, et tous les bienfaits que tu n'as cessé de m'accorder en permanence. Guide mes pas, encadre tous mes actes et continu de faire de moi un médecin soucieux et conscient de son malade.*

*A ma mère Khady Diallo*

*Tu as cultivé en nous l'amour et le respect ; risqué ta vie et couru mille périls pour nous permettre un avenir meilleur. Ces mots n'exprimeront pas assez ce que tu es pour ta famille. Ta combativité, ton amour permanent et ton souci pour une éducation de qualité ont fait de toi une mère exemplaire. J'ai eu la chance de t'avoir comme maman. Puisse Dieu te garder longtemps parmi nous pour goûter au fruit de ton labeur*

*A mon père Aboubacar Bakary Ndiaye*

*Tu as été pour moi, un exemple de courage, de persévérance et d'honnêteté dans l'accomplissement du travail bien fait. Tu m'as appris le sens de l'honneur, de la dignité et de la justice. Ce travail est un modeste témoignage de ton ardeur et de ton engagement dans mon éducation. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de tes conseils, de ton estime et de ta confiance. Puisse Dieu te garder longtemps parmi nous pour goûter au fruit de ton labeur.*

*A mon tendre époux Kane Ibrahima*

*A celui qui m'a toujours soutenu, qui a toujours été à mes côtés ; sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu reste le guide de ce lien qui nous uni, et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Ta femme qui t'aime.*

*A mon prince et ma princesse Mohamed Matar Kane et Mariama Sarr.*

*A mes frères et sœurs adorés : Mame Fatoumata et son mari Ousmane Sarr, Maimouna, Amsatou Madeleine, Ndéye Adama, Sophie, Yacine, Cheikh Ahmadou Bamba et Ibrahima.*

*Pour le réconfort moral et le soutien perpétuel que vous n'avez cessé d'avoir à mon endroit. Une vie ne sera jamais assez pour épanouir l'affection que je vous porte. Recevez par ce travail le signe de mes sentiments affectueux et fraternels. L'amour et la paix dans lesquels nous avons été éduqués doivent être notre force indestructible. Restons toujours unis et soyons à la hauteur de nos parents. Courage dans vos études ; Que Dieu renforce nos liens, réalise nos vœux et nous comble de bonheur.*

*A mes oncles, tantes, cousine et à ma belle famille*

*Je n'ai pas cité de noms pour ne pas en oublier. Merci pour votre attention soutenue et votre affection depuis mon jeune âge. Toujours reconnaissante, je prie pour le repos de l'âme de ceux qui ne sont plus parmi nous.*

*A ma copine Moustaine Khadija et à toute la famille Moustaine*

*En souvenir des moments inoubliables passés ensemble durant mon cursus au Maroc.*

*A tous mes amis internes et promotionnaire du Résidanat de Néphrologie à Fès*

*En souvenir aux moments sympathiques passés ensemble, pour tout votre soutien et votre collaboration à l'élaboration de ce travail .Je garde de vous un souvenir agréable.*

*A tout le personnel du service de néphrologie-dialyse du CHU Hassan II de Fès et de l'Hôpital Al Ghassani, en particulier : Madame Naima Moustakim, Major du service.*

*A mon pays natal, le Sénégal*

*Au Maroc pays du Savoir*

*A l'USMBA*

*Plus qu'une faculté d'études médicales, tu as été pour moi une école de formation pour la vie. Je ferai partout ta fierté.*

*A tous ceux qui de près comme de loin ont participé à l'élaboration de ce modeste travail.*

*A notre maître rapporteur de thèse et chef de service de néphrologie*

*Monsieur le professeur SQALLI HOUSSAINI Tarik*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Vous forcez l'admiration par votre rigueur et votre dévouement à l'enseignement de la Néphrologie dans la compétence et la bienveillance.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*A notre maître Mr le professeur MOHAMED  
ARRAYHANI Professeur agrégé de néphrologie*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maître*

*Madame Le professeur Nadia Kabbali*

*Vous êtes une personne exceptionnelle aussi bien sur le plan humain  
que professionnel.*

*Votre compétence, vos qualités pédagogiques, votre gentillesse, votre  
écoute et votre bonté nous ont permis de travailler dans les meilleures  
conditions qui soient.*

*Vous nous avez toujours réservé un accueil aimable et chaleureux et  
vous n'avez cessé de nous orienter et de nous conseiller dans nos choix.  
Veuillez croire en notre profonde reconnaissance et grande estime.*

*A notre Maître Le professeur Alaoui Lamrani Youssef*

*Vos grandes qualités humaines, votre modestie et votre disponibilité  
suscite l'admiration de tous.*

*Veillez accepter cher maître nos sincères remerciements.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes  
NFS: Numération Formule Sanguine  
CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine  
CRP : Protéine C Réactive  
JPU : jonction pyelo-uretérale  
UIBC: Unsaturated Iron Binding Capacity  
EPO: Erythropoietine  
GEM : Glomérulonéphrite Extra Membraneuse  
GNA : Glomérulonéphrite Aigue  
GNC : Glomérulonéphrite Chronique  
GNMP : Glomérulonéphrite Membranoproliférative  
HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale  
HTA : Hypertension Artérielle  
LGM : Lésion Glomérulaire Minime  
EPO : érythropoïétine  
IV : intraveineux  
HFE: H=High, FE=fer, protéine ou gène de l'hémochromatose  
NAS: néphroangiosclerose  
ASE : Agents Stimulants l'Erythropoïèse  
ASAT: Aspartate Amino Transférase  
ALAT: Alanine Amino Transferase  
Hb: Hémoglobine  
RsTf: récepteur soluble de la transferrine  
MO: Moëlle osseuse  
HFE2: Hémojuvéline  
BMP: Bone Morphogenic Proteins  
L: liver  
H: heart  
Tfe: Transferrine  
TGMH : Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine

SQUID: Superconducting Quantum Interference Device

USMBA: Université Sidi Mohamed Ben Abdallah

CHF : La Charge Hépatique en Fer

> : Supérieur

< : Inférieur

$\geq$  : supérieur ou égal

$\leq$  : Inférieur ou égal

Cf. : confère

L : Litre

dL : décilitre

$\mu$  : micron

g : gramme

F : Ferritine

Ng /mL : nanogramme par millilitre

MRC : Maladie rénale chronique

## LISTE DES FIGURES

Figure 2 : Absorption du fer au niveau intestinal

Figure 1 : Aliments avec leur teneur en fer

Figure 3 : Captation du fer par l'érythroblaste

Figure 4 : Coloration de Perls

Figure 5 : Répartition des patients par tranche d'âge de 10ans

Figure 6 : Répartition des patients hémodialysés selon le genre

Figure 8 : Répartition des patients sous supplémentation martiale

Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur taux d'hémoglobine

Figure 10: Séquence d'IRM montrant une surcharge hépatique en fer en  $T_2^*$  chez un de nos patients ( $T_1$  et  $T_2^*$ )

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients hémodialysés selon la néphropathie causale.

Tableau 2: Spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse

Tableau 3 : Comparaison des différents paramètres des patients en fonction de leur niveau de ferritine.

Tableau 4 : Répartition des patients sous fer injectable en fonction de leur niveau de ferritine.

Tableau 5: Répartition des patients sous ASE en fonction de la ferritinémie

Tableau 6 : Valeurs cibles de l'hémoglobine et des marqueurs biologiques du stock martial recommandées par les référentiels internationaux chez le dialysé adulte.

Tableau 7 : Comparaison des spectres étiologiques d'après les données de la littérature.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	12
GÉNÉRALITÉS SUR LE MÉTABOLISME DU FER.....	14
OBJECTIFS .....	34
MATERIEL ET METHODES .....	35
RESULTATS .....	42
DISCUSSION.....	52
CONCLUSION.....	60
RESUME .....	62
BIBLIOGRAPHIE .....	70

# INTRODUCTION

Le dosage de la ferritine sérique est un examen biologique très demandé pour juger du statut martial. Il permet en effet, à la fois de renseigner sur l'existence d'un déficit en fer (hypoferritinémie) et sur celle d'une surcharge (hyperferritinémie). L'interprétation d'une augmentation du taux sérique de ferritine dépasse toutefois le seul cadre des excès en fer et suppose donc une analyse pertinente de la part du médecin prescripteur. [1,2]

L'hyperferritinémie est couramment retrouvée chez les hémodialysés chroniques indépendamment du niveau d'hémoglobine. Elle est souvent considérée comme étant liée à l'état inflammatoire chronique ainsi qu'à la malnutrition et aux néoplasies. L'objectif de ce travail est de rechercher les étiologies des hyperferritinémies chez nos patients hémodialysés, d'étudier la relation entre le niveau de ferritinémie et les différentes étiologies et de rechercher une surcharge vraie en fer chez les patients hyperferritinémiques afin d'en prévenir les complications.

# GÉNÉRALITÉS SUR LE MÉTABOLISME DU FER

Le métabolisme du fer joue un rôle important dans l'organisme par sa participation à la synthèse d'hémoglobine. Sa fonction essentielle est le transport de l'Oxygène.

## 1. Historique

La connaissance de la carence en fer et de son traitement remonte à plus de 3000 ans :

- Melampus, guérisseur Grec faisait boire au fils du roi d'Argos une potion à base de vin dans lequel avait été plongée une épée pour y déposer sa rouille.
- On doit aux romains le nom « martial » qui était donné aux préparations à base de fer par allusion au dieu Mars, dieu de la force et de la guerre.
- Au moyen âge, le fer était considéré comme un produit particulièrement efficace.
- Au XVI<sup>ème</sup> siècle, Lange en fit le traitement spécifique de la chlorose.
- La relation fer / santé humaine a été scientifiquement établie au XVIII<sup>ème</sup> siècle par la découverte de trace de fer dans des cendres de sang.
- C'est au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle que les sels de fer thérapeutiques firent leur apparition.
- Le XX<sup>ème</sup> siècle fut celui des progrès en hématologie, en biochimie et en nutrition. [3]

## 2. Répartition, apports, besoins

Le fer se retrouve chez l'humain à l'état ferreux ou ferrique, libre ou inclus dans des complexes hétéroprotéiniques. Chez l'adulte il y a environ 3 g de fer chez l'homme et 2,5 g chez la femme. Le fer hémoglobinique représente 70% du fer, celui

de la myoglobine 6%, et les autres sont quantitativement moins importants : enzymes, cytochromes, transferrine pour le transport plasmatique, ferritine et hémosidérine pour le stockage. Le métabolisme du fer d'effectue de façon fermée : les apports doivent compenser strictement les pertes sous peine d'entraîner à moyen terme une carence ou une surcharge. Les apports alimentaires sont d'environ 15 mg/j. Les aliments qui en contiennent le plus sont le foie, la viande, les lentilles, les œufs, le vin etc. (Figure1) Un litre de sang transfusé apporte 500 mg de fer. L'absorption ne représente que 10% environ des quantités ingérées. Les pertes sont d'environ 1mg/j, doublées chez la femme non ménopausée. Les pertes se font par desquamation des cellules digestives, des cellules cutanées et des phanères, par les règles et par les sueurs et l'urine. Les besoins sont augmentées au cours de la grossesse (500 mg) et par l'allaitement (1 mg par jour).



Figure 1 : Aliments avec leur teneur en fer [4]

### 3. Absorption digestive

S'effectue grâce à un mécanisme actif et hautement régulé. L'absorption intestinale se localise au pôle apical des entérocytes duodénaux et des premières anses jéjunales. (Cf. Figure 2)

L'absorption intestinale vise à compenser les pertes quotidiennes.

#### a. Captation du fer alimentaire par le pôle apical de l'entérocyte

##### ▼ Fer végétal

L'acidité gastrique dissocie le fer végétal de ses complexes alimentaires.

Le fer alimentaire est majoritairement  $Fe^{+++}$  : il est réduit par une Cytochrome B réductase duodénale (DcyB) sous forme  $Fe^{++}$  ; Il pénètre dans le cytoplasme de l'entérocyte grâce à un transporteur de cations divalents : le Divalent Metal Transporter DMT1.

Tout facteur qui favorise la transformation du fer à l'état ferreux et sa solubilisation aide à l'absorption, et tout élément qui précipite ou agrège le fer s'y oppose : les sucres et AA sont favorisants, alors que les oxalates, phytates, phosphates sont défavorisants.

##### ▼ Fer de l'hémoglobine et de la myoglobine (viandes)

Il est plus facilement disponible : le récepteur spécifique (nature précise inconnue) : il capte l'hème, l'endocyte, puis le fer est dissocié dans l'entérocyte par une l'hème oxygénase.

#### b. Régulation de l'absorption du fer au niveau de l'entérocyte

Dans l'entérocyte le fer est soit stocké (couplé à une protéine de stockage = ferritine), soit se dirige vers le pôle basal pour être libéré dans le sang.

Pour que le fer soit fixé à la transferrine plasmatique, interviennent :

- l'héphaestine et la céruléoplasmine, qui réoxydent le fer en Fe<sup>+++</sup>,
- la ferroportine, qui assure le transport transmembranaire du fer vers le plasma.

Plusieurs mécanismes régulent l'absorption du fer au niveau luminal intestinal, ainsi que son passage vers le plasma.

- un système de signalisation médié par des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF), qui va augmenter la synthèse des DcyB et DMT1 en cas de carence en fer ;

- un mécanisme faisant intervenir le fer lui-même :

Sur le mRNA du DMT1, de la ferritine et de la ferroportine il existe des régions particulières appelées IRE (Iron Responsive Elements) ; selon la quantité de fer présente dans la cellule ces IRE fixent + ou - de fer, ce qui entraîne des effets variables selon les mRNA de ces diverses protéines (augmentation ou diminution de la translation).

Un manque de fer augmente la synthèse de DMT1 (= absorption du fer augmentée), réprime la synthèse de ferritine (diminue le stockage local), et augmente la ferroportine (= facilite la sortie du fer dans le plasma).

- Un mécanisme faisant intervenir l'hépcidine.

### c. L'hépcidine

C'est une protéine de 25 AA synthétisée par le foie. Elle possède des analogies avec les défensines, petites protéines antimicrobiennes de l'immunité naturelle. Sa fonction consiste à se fixer à la ferroportine et induit sa dégradation (ubiquitinylation), ce qui limite la sortie du fer des cellules qui en contiennent : macrophages, hépatocytes, cellules intestinales, syncytiotrophoblastes placentaires.

De nombreux autres mécanismes régulent la production d'hépcidine :

✓ Plusieurs protéines contrôlent la synthèse de l'hepcidine:

\* Protéine HFE (molécule en compétition avec la transferrine (Tf) pour se fixer au récepteur de la transferrine (TfR2) : son inactivation entraîne une fixation excessive de Tf + Fer sur les cellules qui portent le TfR, ce qui augmente l'apport en fer aux cellules),

\* L'hémojuvéline (ou HFE2) (=corécepteur de plusieurs cytokines appelées Bone Morphogenic Proteins (BMP) appartenant à la super famille du TGF b),

\* Le récepteur de la transferrine TfR2

Une mutation dans le gène de l'une de ces protéines entraîne une perte d'action et la dérégulation de l'absorption du fer par les cellules.

✓ L'inflammation.

L'IL-6 induit la synthèse de l'hepcidine, et concourt à l'anémie inflammatoire (anémie des maladies chroniques).

✓ Divers composants agissant sur les érythroblastes (EPO : l'augmentation de l'EPO sérique provoque la diminution de synthèse d'hepcidine), ou sécrétés par les érythroblastes (Growth Division Factor 15 (GDF 15) produit par les érythroblastes matures et Twisted Gastrulation 1 (TWSG 1) produit par les érythroblastes immatures provoquent une diminution de synthèse d'hepcidine). [5]

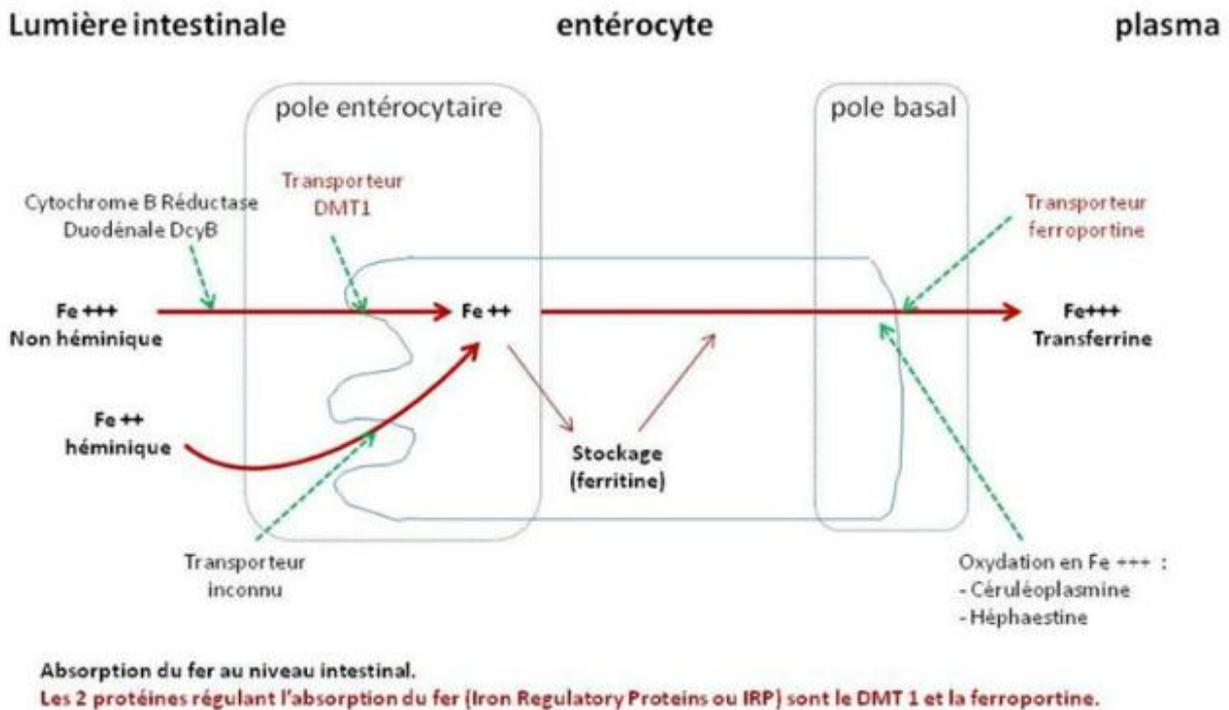


Figure 2 : Absorption du fer au niveau intestinal

#### 4. transport plasmatique du fer ; transferrine

##### a. Fer sérique ou sidérémie.

Sa Valeur normale est de 12 à 25  $\mu$  mol/L chez l'adulte. Il existe d'importantes variations nyctémérales intra individuelles, avec une amplitude au cours de la journée de 30 % à 40 %, selon un cycle circadien. Le fer sérique augmente après les repas, et après prise d'un traitement par fer. Elle est abaissée au cours de la carence martiale et dans les états inflammatoires et augmente en cas de surcharge en fer, hépatite, cirrhose, alcoolisme chronique, hémolyse, syndromes myélodysplasiques. Le fer est transporté essentiellement par une protéine porteuse = la transferrine.

## b. Transferrine (Tf)

Sa Concentration sérique est de 1.6 – 3.2 g/L. Appelée également sidérophiline, c'est une bêta 1 glycoprotéine synthétisée par le foie. Chaque molécule peut lier 2 atomes de fer  $^{++}$ . Sa synthèse diminue au cours de : syndromes inflammatoires (par augmentation de son catabolisme), surcharge en fer (diminution de synthèse), insuffisance hépatocellulaire, dénutrition majeure (par diminution de sa synthèse), syndrome néphrotique (petite protéine). La diminution de synthèse de transferrine est tardive : elle survient quand les réserves sont épuisées, que le fer sérique diminué et que l'érythropoïèse devient insuffisante. Cette synthèse augmente au cours de : carence en fer, grossesse, contraception orale.

### ▼ Remarques

- Deux éléments théoriques sont calculés à partir du dosage pondéral de la transferrine :

(1) la capacité totale de fixation (ou de saturation) en fer de la transferrine (CTFT) ( $\mu\text{mol/L}$ ) = transferrine (g/L) x 25 [ou CTFT (mg/L) = transferrine (g/L) x 1,395] ; la CTFT est de l'ordre de 40 à 80  $\mu\text{M}$  (= quantité maximale de fer qui pourrait se fixer à la transferrine),

(2) le coefficient de saturation en fer de la transferrine (CSS ou CST) = rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation en fer de la transferrine (fer sérique/CTFT) ; la saturation de la protéine est de 20 à 45 % (ce coefficient de saturation informe sur le transport et la livraison du fer aux cellules utilisatrices).

- D'autres composés transportent le fer sérique en pathologie (plusieurs petites molécules dont le citrate, au cours des thalassémies et de l'hémochromatose)
- Dans le plasma on trouve également un peu de fer au sein de complexes haptoglobine/Hb ou/et hémopexine/Hb

### c. Ferritine plasmatique.

Sa valeur normale chez l'adulte est de 12 à 300 µg/L. C'est la forme modifiée de la ferritine tissulaire, elle provient du compartiment de stockage (non érythrocytaire). Les valeurs normales varient en fonction de l'âge et du sexe, et il est nécessaire de se reporter aux valeurs fournies par chaque laboratoire. Sa concentration sérique est le reflet du fer des réserves : 1 µg/L de ferritine sérique correspond approximativement à 10 mg de fer de réserve. Elle est diminuée en cas de carence.

Chez l'enfant de < 5 ans le déficit en fer est avéré si la ferritinémie est < 12 µg/L et < 30 µg/L (si infection associée).

Elle est augmentée en cas de surcharge en fer : hémochromatoses primitives et hémochromatoses secondaires (=acquises) : dysérythropoïèses, thalassémie majeure, anémies sidéroblastiques, aplasies médullaires, transfusions excessives, éthylisme chronique. En faveur d'une surcharge : ferritine sérique > 400 µg/L mais elle est aussi augmentée et sans rapport avec la quantité de fer de l'organisme dans l'inflammation (= protéine de la phase inflammatoire), les cytolyses hépatique et musculaire, les cancers, le diabète décompensé, l'éthylisme, l'hyperthyroïdie, certains syndromes métaboliques. L'administration de fer induit la synthèse de la ferritine.

Le contexte bioclinique (inflammation, hépatopathie) est donc nécessaire pour interpréter les résultats de la ferritine sérique. On affirme une anémie par carence en fer quand la ferritine sérique est < 10 µg/L. L'hypothèse d'anémie ferriprive n'est pas vraisemblable pour des valeurs de ferritine sérique > 40 µg/L dans la population générale et > 70 µg/L pour les patients présentant des pathologies inflammatoires ou hépatiques.

La ferritine intra érythrocytaire (dosée après lyse des GR) : un bon reflet des réserves en fer, mais son dosage exige un sang fraîchement prélevé et une séparation des leucocytes, ce qui en limite l'usage en routine.

✓ Remarques pour le statut martial de la grossesse et du petit enfant

- Les seuils de ferritine sérique ne font pas consensus pour l'enfant et la femme enceinte.
- Le statut martial varie les premiers mois de vie : initialement, il existe une augmentation de la ferritine par hémolyse et remplacement de l'hémoglobine foétale par l'hémoglobine adulte, puis une diminution de la ferritine car le fer est largement utilisé du fait de la croissance rapide.
- Au cours de la grossesse, l'expansion volémique observée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres contribue à la diminution et la variabilité de la ferritine sérique dans cette période.
- D'une façon générale, les femmes en période d'activité génitale et les individus en croissance (adolescents) ont des réserves en fer moindres et des valeurs moyennes de ferritine sérique plus basses.

d. Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf)

Proposé initialement pour son indépendance par rapport au statut inflammatoire ou en cas de maladie hépatique, un taux augmenté (diverses unités : se reporter aux valeurs proposées par son laboratoire) s'observe dans la carence martiale, mais également dans l'érythropoïèse inefficace (carences en vit B12, thalassémies)(il est recommandé de ne pas utiliser les RsTf pour le diagnostic d'une anémie par carence martiale dans les zones à forte prévalence de thalassémie) et les anémies régénératives.

Le taux est diminué en cas de surcharge en fer.

La littérature originale sur les RsTf et l'index « RsTf / log ferritine » est d'un faible niveau de preuve (HAS 2011) : pas de concordance quant aux variations chez les sujets sains en fonction de l'âge (notamment les enfants et les sujets âgés), du sexe et de la grossesse ; résultats très hétérogènes selon les pathologies : l'index « RsTf / log ferritine » est peut-être plus utile pour identifier une carence martiale dans un contexte inflammatoire que les RsTf seuls.

#### ▼ Remarques

Les RsTf sont la forme soluble des récepteurs de la transferrine membranaire, très majoritairement exprimés sur les érythroblastes de la MO. Ils sont formés de deux sous-unités identiques reliées par un pont disulfure. Le nombre de récepteurs de la transferrine à la surface cellulaire est régulé positivement par l'activité érythropoïétique et la carence en fer de la cellule.

La forme soluble est obtenue par protéolyse de la forme membranaire.

## 5. Stockage du fer : fer des réserves

Les principales cellules stockant le fer sont les macrophages du foie (40-50%), de la MO et +/- de la rate, et les muscles. Les érythroblastes utilisent le fer pour la synthèse de l'Hb et en stockent très peu.

Le récepteur membranaire 1 de la transferrine ou CD71, capte la Tf portant le fer ferrique, et l'ensemble est internalisé (vésicules d'endocytose dont le pH bas favorise la dissociation du fer tandis que la Tfe et son récepteur sont respectivement exocyté et réexprimé en surface.(Cf Figure 3)

Dans la cellule le fer est présent dans 2 sous compartiments :

- un compartiment de transit où le fer est aisément disponible pour les enzymes et les cytochromes. Particulièrement pour les érythroblastes, le fer est

transporté vers les mitochondries et il traverse leur membrane (protéines de la famille ABC) pour être incorporé à l'hème par l'hème synthétase.

- un compartiment de stockage, sous forme de ferritine.

La ferritine est un complexe de 24 sous unités [qui peuvent être de 2 types : sous-unités L (liver) et sous unités H (heart) en proportions variables selon les cellules], qui peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer. L'hémosidérine est une protéine lysosomiale correspondant à une forme dégradée de ferritine, et qui stocke le fer de manière stable, plus difficilement mobilisable.

La céruléoplasmine et la transferrine sériques régulent la sortie du fer hors de la cellule (l'absence congénitale de céruléoplasmine est associée à une anémie microcytaire, et l'absence congénitale de transferrine entraîne également une anémie microcytaire avec surcharge martiale tissulaire).

## 6. fer et érythropoïèse

La molécule d'hémoglobine est une ferroporphyrine contenant 4 hèmes, donc 4 atomes de fer à l'état ferreux, synthétisée dans les érythroblastes. La Tfe sérique apporte la majorité du fer nécessaire aux érythroblastes (1-2 % pour la raphéocytose de la ferritine, qui apporte du fer directement des macrophages vers les érythroblastes).

L'érythropoïèse assure la majorité du turn over du fer de l'organisme : plus de 90% du fer sérique est utilisé par l'érythropoïèse.

Les macrophages récupèrent le fer de l'Hb : ils phagocytent les hématies vieilles et les érythroblastes anormaux (de la dysérythropoïèse physiologique), dissocient l'Hb avec dégradation de la globine en AA alors que l'hème est catabolisé en bilirubine et le fer soit stocké dans le cytoplasme (couplé à la ferritine), soit externalisé (couplé à la transferrine). [5, 6, 7]

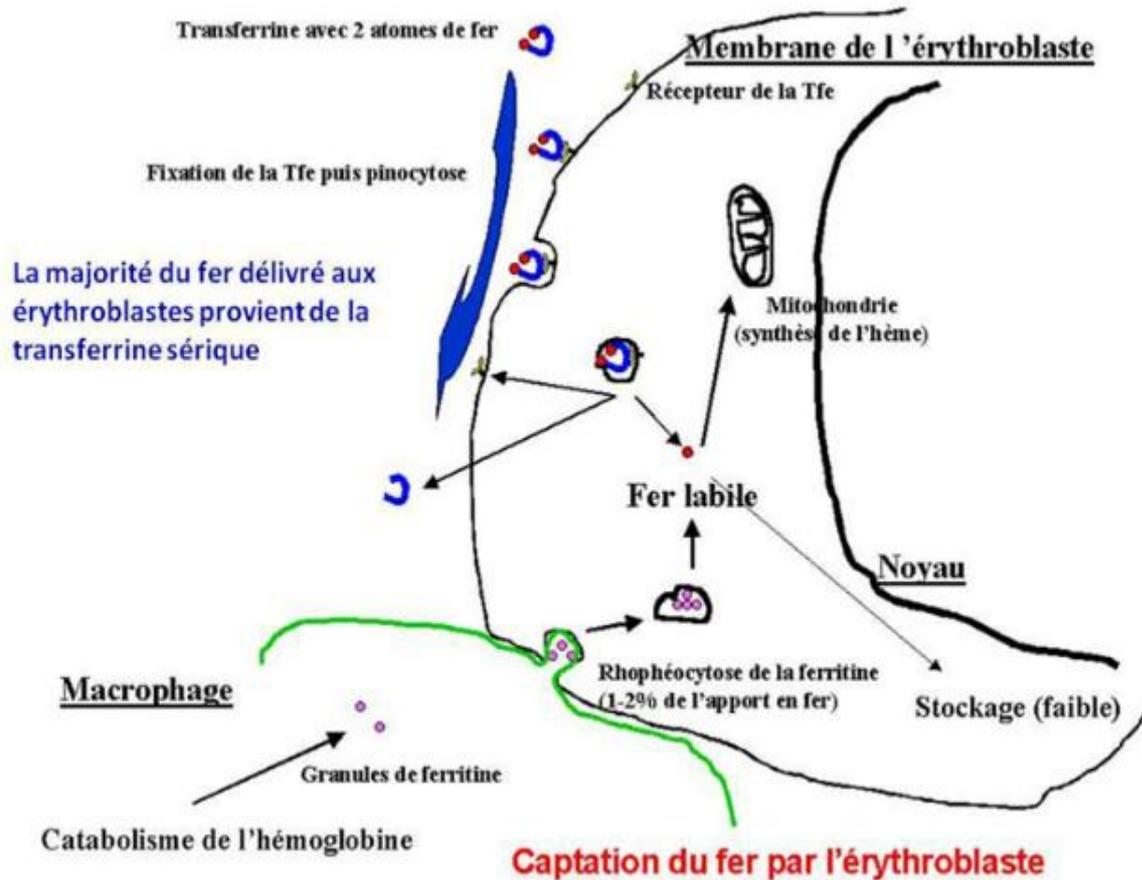


Figure 3 : Captation du fer par l'érythroblaste

## 7. Explorations

### Ø L'hémogramme :

Lors d'une carence martiale les anomalies de l'hémogramme apparaissent tardivement. Elles traduisent un déficit déjà important des réserves. Il apparaît une microcytose puis une hypochromie (diminution de la TGMH) et enfin une diminution de l'hémoglobine (anémie). Le nombre de réticulocytes sanguins est bas traduisant l'insuffisance de production de l'érythropoïèse.

### Ø La sidérémie

Le dosage du fer dans le plasma s'effectue par spectrophotométrie. Ce dosage est délicat car la moindre hémolyse perturbe considérablement les résultats. Les variations nyctémérales sont importantes. La sidérémie normale oscille de 13 à 32 micromoles par litre (ceci correspond à 60 à 120 gammas pour 100 ml, unités parfois encore employées). Une hyposidérémie est observée dans les carences martiales et dans les syndromes inflammatoires.

### Ø Sidérophiline (transferrine)

Le Coefficient de saturation de la sidérophiline (CS) est le rapport "sidérémie sur capacité totale de fixation de la sidérophiline", il est normalement de 33%, diminue dans les carences martiales.

La capacité totale de fixation de la sidérophiline (CTF) est de 45 à 75 micromoles /l. Elle correspond à sa concentration globale dans le plasma et augmente dans les carences martiales. La capacité latente de fixation de la sidérophiline (CLF) est la CTF moins le fer sérique.

### Ø Le pourcentage des globules hypochromiques

Ce test mesure la capacité de l'organisme à délivrer du fer au tissu érythroïde. Une hématie devient hypochrome quand sa concentration en Hb

devient  $< 28$  g/dl. Un pourcentage de cellules hypochromes  $> 10$  serait un bon reflet de carence martiale relative [8, 9, 10].

#### Ø Ponction biopsie hépatique

La biopsie hépatique est indiquée pour rechercher une éventuelle fibrose importante, donc seulement si la ferritinémie est supérieure à  $1\ 000\ \mu\text{g/L}$  ou s'il existe une augmentation des ASAT ou s'il existe une hépatomégalie ou un cofacteur de maladie hépatique (alcool, virus, syndrome métabolique...). Il faut toujours faire, en plus d'une coloration standard, une coloration de la fibrose (trichrome ou rouge Sirius) et une coloration du fer (Perls) pour une évaluation optimale des lésions.

#### Ø La ferritinémie :

C'est l'examen de choix pour quantifier les réserves martiales. Le dosage immunoenzymatique (ELISA) ou radio immunologique (RIA) permet de déceler les carences avant l'apparition de l'anémie et de confirmer les hémochromatoses. Les valeurs de référence pour la ferritinémie sont de  $20$  à  $200\ \mu\text{g/L}$  chez la femme, de  $30$  à  $300\ \mu\text{g/L}$  chez l'homme et de  $15$  à  $100\ \mu\text{g/L}$  chez l'enfant âgé de  $1$  à  $15$  ans [11]. Une ferritine plasmatique inférieure à  $30\ \mu\text{g/L}$  chez l'adulte, associée à une anémie, suffirait à poser le diagnostic d'anémie ferriprive [12]. Une ferritine plasmatique normale ou augmentée ne doit pas éliminer le diagnostic de carence martiale bien qu'une ferritinémie supérieure à  $200\ \mu\text{g/L}$  la rende fort peu probable. Le résultat doit alors être interprété en fonction de la concentration en CRP. En effet, la CRP est un très bon marqueur de l'existence d'un syndrome inflammatoire responsable d'une augmentation des concentrations de ferritine.

#### Ø La coloration de Perls :

Le ferrocyanure de potassium en milieu acide et en présence d'ions ferriques se transforme en un précipité bleu de ferricyanure nommé bleu de Prusse qui visualise les réserves macrophagiques. Sur un frottis de moelle osseuse cette

coloration décèle une accumulation anormale du fer dans les érythroblastes qu'on nomme alors sidéroblastes. Cet examen est particulièrement utile pour rechercher un trouble de l'incorporation du fer touchant les sujets âgés et dénommé "syndromes myélodysplasiques".

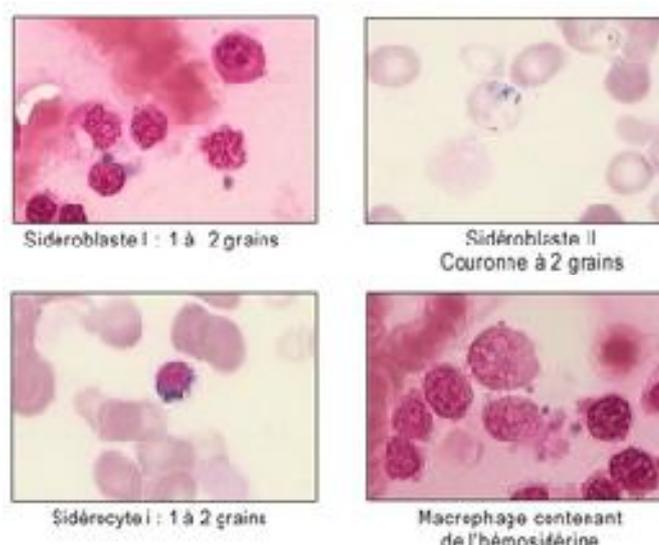


Figure 4 : coloration de Perls [13]

#### Ø L'absorption intestinale du fer

Elle est étudiée par double marquage isotopique à l'aide du baryum<sup>133</sup> et du fer<sup>59</sup>. C'est un examen très peu utilisé d'autant que les troubles d'absorption du fer sont très rares comparés aux pertes de fer par hémorragies chroniques.

#### Ø La cinétique du fer radioactif

Cet examen long et coûteux n'est effectué que pour explorer des anémies de mécanisme complexe. On injecte du fer<sup>59</sup> fixé à la transferrine en intraveineux et l'on mesure ensuite divers paramètres:

- La disparition de la radioactivité plasmatique ou  $t_{1/2}$  = 90 mn. Lorsque l'organisme est très avide de fer (carence) la décroissance plasmatique de radioactivité sera très rapide, inférieure à 70 mn.

- La mesure de la fixation osseuse du fer radioactif (par exemple au niveau du sacrum). Elle va être augmentée dans les états d'avidité de fer et diminuée dans les aplasies.

- L'apparition du fer radioactif dans les hématies nouvellement formées reflète de l'efficacité de l'érythropoïèse. [4]

#### Ø Etude moléculaire

L'étude des mutations du gène de la protéine HFE et des diverses protéines impliquées dans les hémochromatoses constitutionnelles se réalise en biologie moléculaire, par technique PCR classique ou en temps réel à partir des leucocytes sanguins ou des cellules d'un prélèvement buccal.

#### Ø Méthodes modernes d'étude du stock martial

Les méthodes modernes d'étude du stock martial sont recommandées par les référentiels d'hématologie (hémosidéroses secondaires à une thalassémie, drépanocytose, etc.) et d'hépatologie (hémochromatose génétique) [14]. Près de 80 à 90 % des stocks en fer sont localisés au niveau du foie [14]. C'est à partir de l'étude de cet organe que plusieurs méthodes radiologiques ont été développées : la première, nommée superconducting quantum interference device (SQUID), est peu disponible (quatre appareils disponibles dans le monde) [14]. C'est finalement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) quantitative sans gadolinium qui s'est développée en validant ses résultats avec la quantification du fer sur des biopsies hépatiques [15]. Ces nouvelles méthodes non invasives permettent de réaliser de véritables « biopsies radiologiques du foie » avec quantification fiable du stock martial [14]. Il existe 3 méthodes d'IRM quantitative. Aucune ne nécessite d'administration de produit de contraste.

La méthode de référence, gold standard, est celle développée par l'université de Rennes, validée comparativement à la détermination du fer hépatique de 174

patients français du Grand-Ouest ayant nécessité une biopsie du foie pour hémochromatose génétique, hémosidérose secondaire et hépatopathie C. Elle consiste à analyser dans le même temps plusieurs séquences IRM hépatiques et musculaires, et ne nécessite ni calibration de l'appareil d'IRM de 1,5 Tesla, ni utilisation de fantômes d'étalonnage [15]. La méthode de l'université de Rennes, publiée en 2004 par Gandon et al. dans *The Lancet*, est basée sur un ratio d'intensité entre les muscles paravertébraux et trois régions hépatiques dites d'intérêt (region of interest [ROI]) sur les séquences T1 et T2\*. Elle a pour inconvénient d'être longue pour le patient (20 minutes dans l'appareil d'IRM) et nécessite un temps d'analyse des données d'environ 15 minutes à l'équipe de radiologie [15]. La sensibilité de la méthode de l'université Rennes pour le diagnostic d'une surcharge martiale (seuil > 60  $\mu\text{mol/g/foie sec}$ ) est de 89 % et sa spécificité de 80 %. Elle est linéaire et validée jusqu'à une surcharge en fer de 350  $\mu\text{mol/g/foie sec}$  ; au-delà, il convient d'utiliser un algorithme complémentaire mis au point par une équipe espagnole, ou recourir à une relaxométrie R2 [16,17].

La deuxième méthode d'IRM hépatique quantitative est la relaxométrie R2, très utilisée dans les pays anglo-saxons et en Australie. Il s'agit actuellement de la seule méthode permettant l'étude des patients thalassémiques avec surcharge martiale majeure (souvent de 400 à 600  $\mu\text{mol/g/foie sec}$ ). Elle nécessite la calibration de l'appareil d'IRM de 1,5 Tesla et l'utilisation de fantômes d'étalonnage [14,17]. Le temps d'examen de la relaxométrie R2 est identique à celui de la méthode de Rennes : il est de 20 minutes dans la machine. La relaxométrie R2, publiée en 2005 par Saint-Pierre et al. dans la revue *Blood*, a comparé la moyenne du temps de relaxation de séquences T2 (dites R2) de plusieurs zones d'une coupe axiale du foie au contenu en fer des biopsies hépatiques de 105 patients thalassémiques ou souffrant d'hémochromatose génétique, ou encore

d'hépatopathie C. La sensibilité de la relaxométrie R2 pour le diagnostic d'une surcharge martiale ( $> 32 \mu\text{mol/g/foie sec}$ ) est de 86 % et sa spécificité de 88 %. Cette méthode est validée jusqu'à une surcharge en fer de  $600 \mu\text{mol/g/foie sec}$  [17].

La troisième méthode est la relaxométrie R2\*, utilisée actuellement pour l'étude du cœur, mais en cours de validation pour le foie. Il s'agit certainement d'une méthode d'avenir car elle permet, en à peine 15 minutes, l'étude de plusieurs organes : foie, cœur, rate, pancréas [14,18].

## 8. Métabolisme du fer chez le patient hémodialysé

Malgré les précédents avancés dans la gestion de l'anémie associée à la maladie rénale chronique (MRC), la seule question non résolue est l'évaluation du statut martial des patients atteints d'IRC. L'évaluation du statut martial nécessite un effort important puisque que la synthèse d'hémoglobine est suboptimale dans un contexte de déficit martial. [19]

Par conséquent, malgré la gestion agressive de l'anémie par de forte et fréquente dose d'ASE, aucune hématopoïèse réussie ne sera possible tant que les magasins de Fe seront déficients.

Les patients atteints d'IRC peuvent perdre du Fe à la suite de saignements gastro-intestinaux latents, d'analyses sanguines fréquentes ou d'autres tendances hémorragiques et d'autres pertes de sang, en particulier chez les patients qui ont une maladie rénale chronique stade 5 hémodialysée. Cela conduit à la perte concomitante de Fe qui équivaut à 1,5 à 3 g / an [20]. En dehors d'un apport similaire en Fe délivré chaque année, le traitement par ASE est inutile. De même, une supplémentation en fer sans traitement efficace par les ASE est généralement infructueuse parce qu'une simple fourniture de matières premières (Fe) sans travailleurs et entrepreneurs (ESA) pour construire une maison (hémoglobine) est

vaine. Par conséquent, les administrations à la fois d'ASE et de Fe sont nécessaires simultanément et en continu pour traiter avec efficacité et efficience l'anémie associée à la MRC.

## OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est de rechercher les étiologies des hyperferritinémies chez nos patients hémodialysés, d'étudier la relation entre le niveau de ferritinémie et les différentes étiologies et de rechercher une surcharge vraie en fer chez les patients hyperferritinémiques.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Cadre d'étude

Cette étude a été réalisée dans le service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès et concernait le secteur hémodialyse chronique situé à l'hôpital Al Ghassani.

### a. Infrastructure

Ce travail a été réalisé dans le service de Néphrologie du Centre hospitalier universitaire de Fès qui est un établissement de santé de référence nationale de niveau IV. Il reçoit une population hétéroclite représentant les différentes couches sociales de la région de Fès Boulemane.

Il comprend 4 secteurs :

Ø Le secteur des hospitalisations d'une capacité de 24 lits

Ø Le secteur d'hémodialyse réparti en :

- Une unité de dialyse aigue : 4 générateurs de dialyse avec 3 à 13 branchements quotidiens.
- Un centre d'hémodialyse chronique de l'hôpital Al Ghassani, géré par notre équipe, et dans lequel plus de 1000 séances d'hémodialyse sont réalisées mensuellement.

Ø Le secteur de dialyse péritonéale : constituée d'une salle de soins, d'un bureau de consultation pour les médecins.

Ø Un secteur de transplantation rénale avec unité de pré et de post greffe

Ø Un hôpital de jour avec une capacité de 6 lits

Ø Une salle d'admission des patients

Ø Une salle des échanges plasmatiques

## **b. Personnel**

Le service de néphrologie est dirigé par un professeur agrégé de la faculté de médecine de l'université Sidi Mohamed Ben Abdallah (USMBA) de Fès au Maroc.

Par ailleurs, le personnel est composé de :

- ü d'un professeur agrégé ;
- ü d'une assistante ;
- ü de deux Internes ;
- ü de 28 résidents en formation post universitaire en Néphrologie
- ü de 8 infirmiers
- ü de 2 aides-soignants
- ü d'un diététicien
- ü d'une hôtesse d'accueil
- ü de 2 Secrétaires

## **2. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique descriptive et analytique, sur une période d'un mois allant du 1<sup>er</sup> au 30 avril 2015 réalisée au centre d'hémodialyse chronique l'hôpital Al GHassani de Fès.

## **3. Patients et méthodes:**

L'étude avait concerné tous les patients hémodialysés chroniques du centre d'hémodialyse chronique Al Ghassani de Fès.

## a. Echantillonnage

- Critère d'inclusion

Ont été inclus dans ce travail tous les patients hémodialysés chroniques de l'unité d'hémodialyse de l'hôpital Al Ghassani de Fès depuis au moins 3 mois.

- Critères de non inclusion

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

- en insuffisance rénale aiguë dont le traitement relève de la dialyse

- hémodialysés chroniques de passage dans le centre de dialyse Al Ghassani

- les patients âgés de moins de 18ans

## b. Paramètres étudiés

- Méthode de recueil des données

La collecte des données était manuelle sur une fiche de recueil des données. Toutes les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques ont été recueillies sur les dossiers des patients et les cahiers d'hémodialyse complétés au besoin par l'interrogatoire des patients.

Pour chaque patient :

- Description des données

Etaient étudiés les paramètres suivants:

- Les données épidémiologiques

Les données épidémiologiques ont été : âge, genre, profession, zone de résidence etc.

- Les antécédents et la néphropathie causale

Diabète, hypertension artérielle, cardiopathie, hépatopathie, maladie de système...

Ø Paramètres cliniques : tension artérielle ; index de masse corporelle, tour de taille etc.

Ø Paramètres paracliniques

- Biologie :

Numération formule sanguine (NFS), fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, CRP, glycémie, sérologies virales, calcémie, phosphatémie, PTH. Les analyses biochimiques ont été réalisées par automate Architect C8000 et la numération sanguine par automate Sysmex XT-2000i. La ferritinémie avait été dosée par automate Architect C8000 par turbidimétrie avec des valeurs de référence entre 30 à 300µg/l.

- Morphologiques :

Echographie hépatique, IRM hépatique (réalisée chez tous les patients présentant une hyperferritinémie majeure supérieure à 1000µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine supérieure à 45-50%) ; fibroscann etc. La charge hépatique en fer (CHF) était calculée par IRM (1,5Tesla) selon la méthode de Rennes.

Ø Paramètres étiologiques

Nous avons recherché de manière systématique si les patients présentaient une ou plusieurs pathologies connues pour entraîner une hyperferritinémie. Ces pathologies avaient été définies a priori, et étaient les suivantes : une néoplasie solide ou une hémopathie évolutive ou diagnostiquée dans les deux années précédant l'inclusion, une infection aiguë (en précisant le site de l'infection), un diabète de type 1 ou 2, un syndrome d'insulinorésistance (défini par une hypersécrétion d'insuline et une diminution de son efficacité hypoglycémiante, et mesuré par l'index HOMA (Homeostasis model assessment), défini par :  $[Glycémie \text{ à jeun (mmol/l)} \times \text{insuline à jeun (mU/l)}] / 22,5$ ) [21], une cirrhose décompensée ou connue quelle qu'en soit la cause, une hépatite aiguë, un alcoolisme chronique

défini comme la prise de plus de 28 verres par semaine pour l'homme et de plus de 14 verres par semaine pour la femme (cette définition repose sur la notion d'équivalents verres : 10 g d'éthanol correspondent à un verre de vin de 10 cl à 12°cl, un verre de whisky de 3 cl à 45°cl, un verre d'apéritif de 6 cl à 18°cl, et une chope de bière de 25 cl à 5°cl), des transfusions répétées définies comme la transfusion de plus de six culots globulaires par an, une transfusion massive définie comme la transfusion de plus de quatre culots globulaires dans les trois mois précédant le dosage de ferritine, des maladies inflammatoires (auto-immunes, maladies de système, maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique...), une séropositivité pour le VIH. Une hémochromatose (définie par la présence de la mutation homozygote au site C282Y ou H63D sur le gène HFE) n'a pu être recherchée faute de moyen. [22]

#### Ø les modalités thérapeutiques

Traitement reçu par le patient : fer injectable ; EPO ; transfusion ; chélateurs du fer ; saignées...

## 4. Analyse des données

#### Ø Définitions des variables opérationnelles

- La ferritinémie chez l'hémodialysé chronique était définie selon les références du KDIGO 2012 [23] : ferritine à 500 µg/L et CST à 30%.
- L'hyperferritinémie est définie selon les valeurs de références du laboratoire à partir de 300 µg/L.
- L'hyperferritinémie était considérée comme minimale à normale si la ferritinémie ≤ 500 µg/L et modérée si 500 µg/L < ferritinémie < 1000 µg/L.

- L'hyperferritinémie majeure était défini par un CST était  $> 45\%$  et en particulier  $\geq 60\%$  chez l'homme et  $\geq 50\%$  chez la femme associée une ferritinémie  $> 1000\mu\text{g/L}$ .
- Le taux d'hémoglobine (Hb) normal a été défini selon les recommandations KDIGO  $\geq 12\text{g/dL}$  chez la femme et  $\geq 13\text{g/dL}$  chez l'homme. En-dessous de ces valeurs, les patients avaient une anémie. [25]
- La surcharge en fer était définie par une CHF supérieure à  $40\mu\text{mol/g/foie sec}$  à l'IRM hépatique.

#### Ø Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi info version 3.5.4. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Les graphiques ont été confectionnés grâce au module Excel de Microsoft office 2010. Les patients hyperferritinémiques ont été répartis en trois groupes : un groupe de patients présentant une ferritine minime à normale ( $\leq 500 \mu\text{g/L}$ ), un groupe de patients présentant une ferritine modérée ( $500-1000 \mu\text{g/L}$ ) et un groupe de patients présentant une ferritine majeure ( $> 1000 \mu\text{g/L}$ ). La répartition des différentes étiologies au sein de ces trois groupes a été étudiée.

Les caractéristiques des patients hyperferritinémiques issus des trois groupes ont été comparées ; la distribution des sexes et des différentes pathologies associées a été comparée au moyen d'un test du  $\chi^2$  ; les distribution des âges et des taux de ferritine a été effectuée par un test t de Student ou par un test de Wilcoxon lorsque les distributions n'étaient pas gaussiennes. La significativité statistique est obtenue lorsque p est inférieur à 0,05.

# RESULTATS

## I. ETUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ETUDIEE

### 1. Aspect épidémiologique

#### a. Age

L'âge moyen de nos patients était de 51,18 ans (19-87). La répartition par tranche d'âge retrouvait une prédominance des patients de 40 à 50 ans. (Cf. Figure 5)

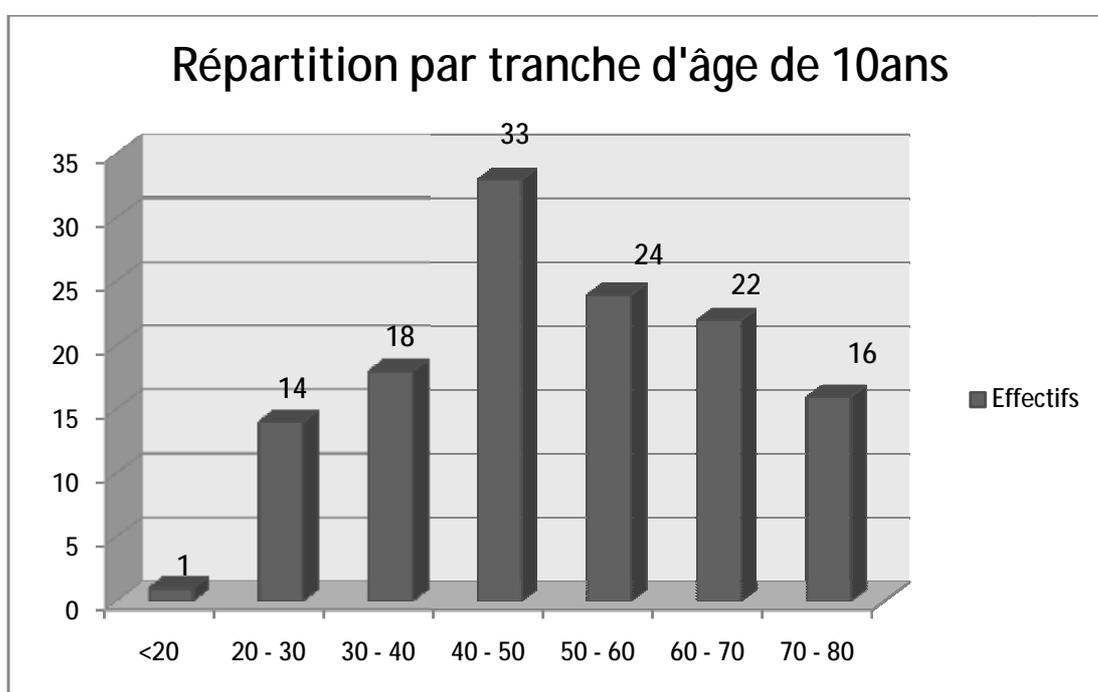


Figure 5 : Répartition des patients par tranche d'âge de 10ans

b. Genre

Le genre féminin était plus représenté avec un sexe ratio de 0,91. (Cf. Figure 6)

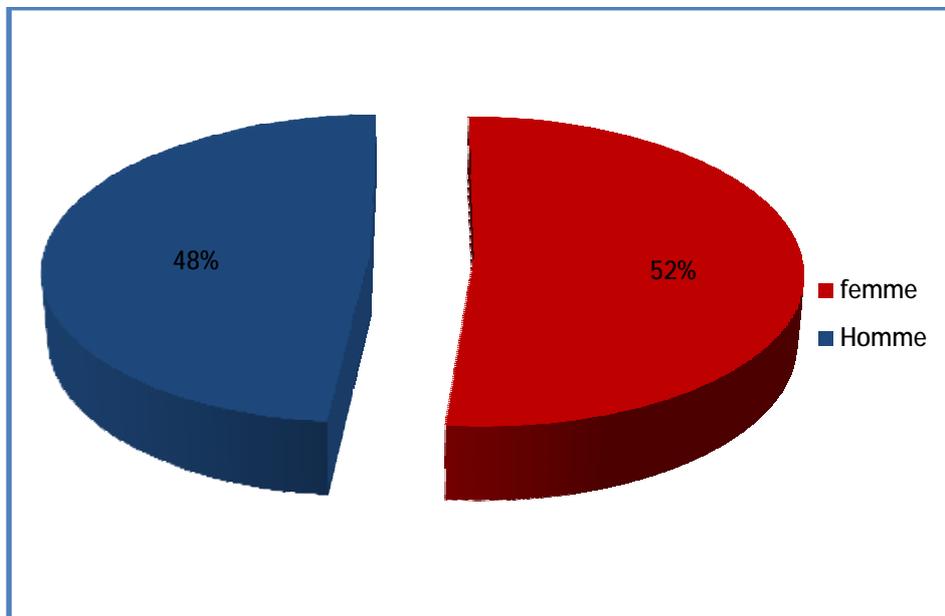


Figure 6 : Répartition des patients hémodialysés selon le genre

## 2. Paramètres généraux

### a. Ancienneté en hémodialyse

L'ancienneté moyenne en hémodialyse était de 6ans (3mois-25ans).

### b. Antécédents

30,5% étaient sous supplémentation martiale par voie intra veineuse et 72,6% recevaient l' ASE. (Cf. Figure7)

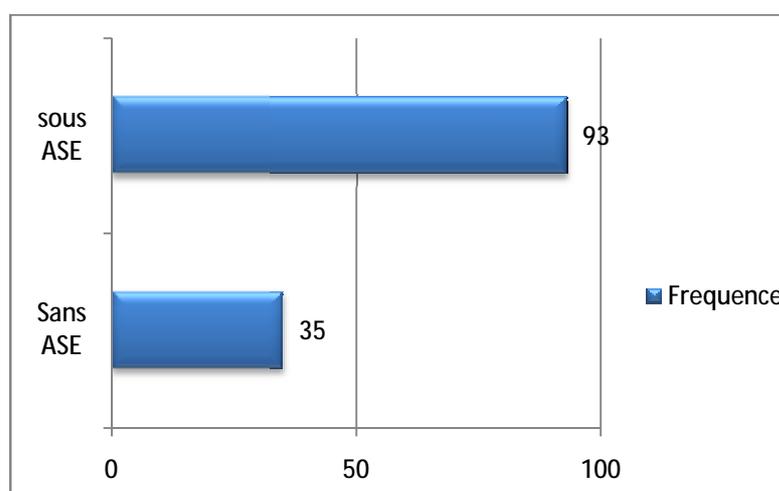


Figure7 : Répartition des patients en fonction du nombre de patients sous ASE

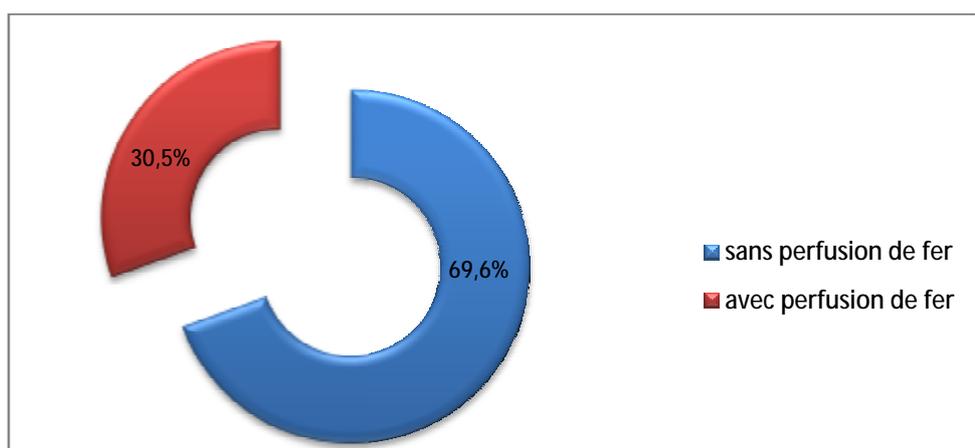


Figure 8 : Répartition des patients sous supplémentation martiale

## c. Néphropathie initiale

L'insuffisance rénale était d'origine indéterminée dans 36% des patients. 16% des patients avaient une néphroangiosclérose et 9,6% avaient une néphropathie kystique (1 polykystose hépato rénale ; 1 maladie kystique de la médullaire et 10 polykystoses rénales). La néphropathie diabétique représentait 12% de nos effectifs .Le reste des néphropathies d'origine était les suivants : glomérulaire (8%) ; NIC (néphrite interstitielle chronique) et uropathies malformatives (11 ,2%) ; goutteuse (4%) ; lupique 1,6% ; sténose des artères rénales 1,6% ; vascularite 0,8% et Takayasu 0,8%.(Cf Tableau 1)

Tableau1 : Répartition des patients hémodialysés selon la néphropathie causale

Néphropathie causale	Fréquence	Pourcentage
Amylose	1	0,8%
GEM	1	0,8%
GNA	2	1,6%
GNC	4	3,1%
GNMP	1	0,8%
Goutte	5	3,9%
HSF	1	0,8%
NAS	21	16,4%
LGM	1	0,8%
Maladie kystique de la médullaire	1	0,8%
Néphropathie diabétique	15	11,7%
Néphropathie familiale	2	1,6%
Néphropathie indéterminée	42	32,8%
NTIC	7	5,5%
Néphropathie lupique	2	1,6%
PKHR	1	0,8%
PKR	10	7,8%
RVU	6	4,7%
Sténose des artères rénales	2	1,6%
Syndrome de la JPU	1	0,8%
Takayasu	1	0,8%
Vascularite	1	0,8%
Total	128	100,0%

### 3. Paramètres paracliniques

#### a. Bilan martial

Le taux moyen d'hémoglobine était de 10,1g/dl (5 g - 16g) ; le coefficient de saturation de la transferrine moyenne était de 29% (3% - 99%). La ferritinémie moyenne était de 453,7 $\mu$ g/L (14 -3782). Cinquante pourcent de nos malades avaient une hémoglobine inférieure ou égale à 10g/dL contre 50% qui avaient un taux supérieur à 10g/dL.

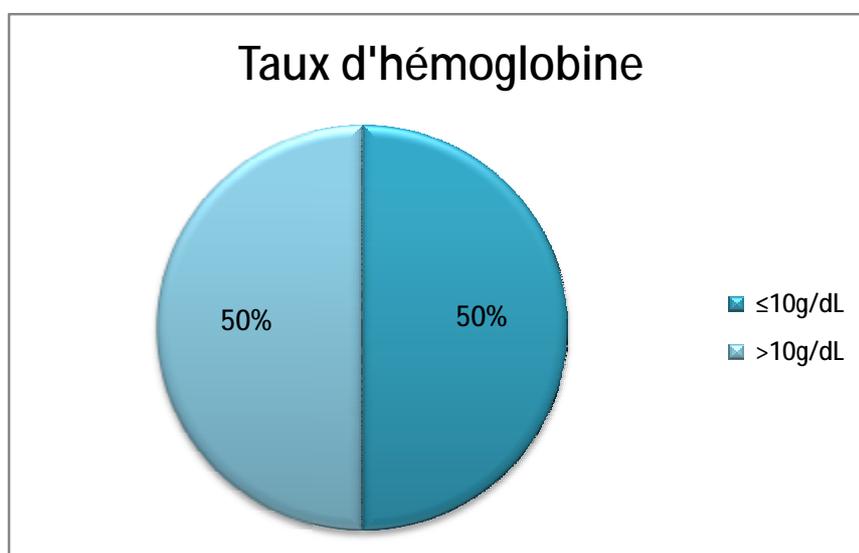


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine

#### b. L'IRM hépatique

L'IRM hépatique était réalisée chez 5 patients du groupe 3 et avait objectivé chez tous les patients une surcharge hépatique en fer importante. La moyenne d'âge de ces patients était de 43,5ans (30 - 61ans) ; avec une ancienneté moyenne en hémodialyse de 12,16 ans (2-19ans). La néphropathie initiale était indéterminée chez 2 patients. Le RVU, la glomérulonéphrite chronique, la vascularite de Takayasu et la néphropathie lupique étaient retrouvées respectivement chez une patiente pour chaque cause. La ferritinémie moyenne dans ce groupe était de 2368  $\mu$ g/L (1317 -

37827 $\mu$ g/L), le coefficient de la saturation de la transferrine moyenne de 79,83%(61 – 99%) Cf. Tableau 3. Trois patients étaient porteurs d'une hépatite chronique. Les causes de la surcharges en fer étaient : la polytransfusion chez 2 patientes ; l'hépatite chronique chez une patients ; le lupus chez une patiente et l'association Takayasu et hépatite C chronique chez une patiente.

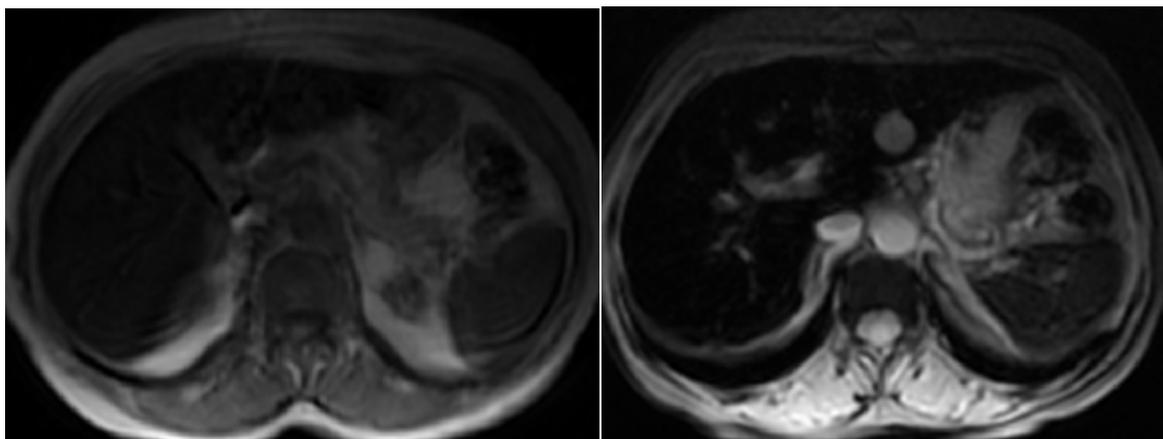


Figure 10: Séquence d'IRM montrant une surcharge hépatique en fer en T<sub>2</sub>\* chez un de nos patients (T1 et T<sub>2</sub>\*)

#### 4. Etiologies des hyperferritinémies

Les différentes causes d'hyperferritinémie(Cf. Tableau 2) chez nos malades étaient l'hépatite chronique qu'on retrouvait chez 18,7% des patients ; l'infection était la cause chez 4 patients (une diarrhée aiguë; deux infections urinaires et une infection sur cathéter) ; le diabète chez 4 patients; la transfusion chez 4 patients. Les affections inflammatoires type lupus ; polyarthrite rhumatoïde, Takayasu ; vascularite. Un patient était suivi et traité pour hémopathie maligne mais ne présentait pas d'hyperferritinémie. Nous n'avons pas retrouvé d'alcoolisme chronique ni de syndrome métabolique. La recherche de la mutation du gène HFE n'avait pas pu être recherchée.

Tableau 2: Spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse

	Ferritine( µg/L)			P
	≤ 500	500 - 1000	> 1000	
Nombre de patients	93	29	6	
Hépatite chronique	15	6	3	NS
Diabète	12	4	0	
Infection aigue bactérienne	1	3	0	0,0408
Polytransfusion	1	3	1	NS
Affection inflammatoire	1	2	2	0,0003

## II. RESULTATS ANALYTIQUES

Nous avons réparti l'ensemble de nos patients en 3 groupes en fonctions du taux de ferritine: 93 patients avaient une ferritinémie inférieure ou égale 500 µg/L ; 29 patients avaient une ferritinémie comprise entre 500 µg/L et 1000 µg/L et 6 patients avaient une hyperferritinémie importante à majeure à 1000µg/L. Les caractéristiques des trois groupes ont été étudiées.

### 1. Comparaison des 3 groupes

L'âge moyen des patients était comparable entre le groupe 1 et 2 par contre l'âge moyenne des patients du groupe 3 était plus bas. L'ancienneté en hémodialyse était 12 ans chez les patients présentant une hyperferritinémie sévère (groupe 3) contre 6,2 ans et 5,8ans respectivement pour le groupe 1 et 2.

L'infection aiguë bactérienne et les affections inflammatoires étaient corrélées de manière significative à la survenue d'une hyperferritinémie. (Cf. tableau 2)

Tableau 3 : Comparaison des différents paramètres des patients en fonction de leur niveau de ferritine

Ferritine (µg/L)	≤ 500	500 - 1000	> 1000
Nombre de patients	93	29	6
Sex - Ratio	0,93	1,07	0,2
CST médian%	27,3 (3-62)	40,68 (18-89)	79,83(61-99)
Age médian (années)	51 (20-87)	52,7 (19-79)	43,5 (30- 61)
Ancienneté en dialyse moyenne (années)	5,8 (0 -23)	6,28(0 -25)	12,1 (2-19)
CRP moyenne (mg/L)	6,8 (0-58)	14,03(0-103)	4,1(1-6)
Hémoglobine moyenne (g/dL)	10,45(6,5-16)	9,18(6 ,9-13,7)	9,71(5-12,2)

## 2. Corrélation entre la perfusion de fer et le niveau de ferritine

La majorité de nos patients sous supplémentation martiale intraveineuse fer ne présentait une hyperferritinémie.

Tableau 4 : Répartition des patients sous fer injectable en fonction du niveau de ferritine

Ferritinémie (µg/L)			
Nombre de patients	≤ 500	500 - 1000	> 1000
Sans fer injectable	58	25	6
Sous fer injectable	34	5	0

### 3. Corrélation entre ASE et niveau de ferritinémie

Nous n'avons pas noté de corrélation entre l'administration d'ASE et hyperferritinémie. Les ASE étaient administrés en fonction du taux d'hémoglobine et de la ferritinémie. Deux patients du groupe 3 étaient anémiques malgré le niveau de ferritinémie et recevaient des ASE.

Tableau 5: Répartition des patients sous ASE en fonction de la ferritinémie

Nombre de patients	Ferritinémie ( $\mu\text{g/L}$ )		
	$\leq 500$	500 - 1000	$> 1000$
Sous ASE	28	5	2
Sans ASE	64	25	4

# DISCUSSION

Un grand nombre de pathologies sont responsables d'une augmentation du taux de ferritine. L'hyperferritinémie est considérée dans la littérature comme étant pathologique [24]. Pour autant son augmentation ne signifie pas forcément qu'il existe une surcharge en fer [1].

## 1. Hyperferritinémie et hémochromatose du dialysé

Dans notre étude, 5 patients présentaient une surcharge hépatique sévère en fer confirmée par IRM hépatique. Ces patients présentaient une hyperferritinémie sévère (groupe 3).

L'hémosidérose secondaire du dialysé était, avant l'ère des ASE, bien connue des néphrologues. Elle était liée aux transfusions et aux perfusions de fer IV [25]. Elle était jusqu'il y a peu considérée comme très rare à l'ère des ASE. L'administration de fer IV aux dialysés en association aux ASE était jugée comme ayant un index thérapeutique élevé et un risque faible, voire nul, de surcharge martiale iatrogène [26,27]. Les études historiques réalisées dans les années 1980, et notamment celles d'Ali, montrent néanmoins sur des données autopsiques qu'il existe un lien net entre surcharge tissulaire en fer, d'une part, et transfusions et fer IV reçus, d'autre part [26]. Il existait dans près de 43 % des cas un paradoxe dit « paradoxe d'Ali de l'hémodialyse » entre une surcharge martiale hépatosplénique majeure et une moelle osseuse pauvre en fer [25].

Les études récentes sur l'hémosidérose des hémodialysés qui présentent une surcharge biologique en fer ( $F > 500$  ng/mL) montrent qu'une grande majorité des patients ont une surcharge hépatique sévère en fer, également associée à une atteinte splénique quasi constante, et parfois une atteinte pancréatique (37 % dans l'étude de Ghoti) [28,29]. Cette dernière étude ne retrouvait pas d'atteinte cardiaque [29]. Deux études se sont intéressées à des cohortes de patients hémodialysés

traités, selon les recommandations, avec des ferritinémies maintenues dans les cibles préconisées.

L'étude de Cavanese, en 2004, chez 40 patients hémodialysés analysés par la méthode de SQUID, montre que 32 % avaient une surcharge martiale modeste (F médiane = 329 ng/mL) et 37 % une surcharge modérée (F médiane = 482 ng/mL) [30]. Cet article avait été très critique et considéré comme biaisé par des patients en surcharge martiale chronique non représentatifs de la population générale des hémodialysés [31]. Rostoker et al. ont récemment publié une étude observationnelle prospective contrôlée (n = 119 hémodialysés stables avec peu de co-morbidités) [28]. Au cours de cette étude, la surcharge en fer hépatique sous traitement martial IV conduit, selon les référentiels KDOQI et ERBP en vigueur (Cf. Tableau 6), a été évaluée par analyse IRM quantitative du stock hépatique de fer (selon la méthode de l'université de Rennes) et concernait 84% de la cohorte des 119 patients.

Tableau 6 : Valeurs cibles de l'hémoglobine et des marqueurs biologiques du stock martial recommandées par les référentiels internationaux chez le dialysé adulte. [32]

Valeurs cibles de l'hémoglobine et des marqueurs biologiques du stock martial recommandées par les référentiels internationaux chez le dialysé adulte.

Référentiels	Hémoglobine (avant branchement) (g/dL)	Ferritine (ng/mL)	TSAT (%)	Voie d'administration du fer	Traitement d'induction par fer IV (dose totale)	Traitement d'entretien par fer IV
KDOQI (USA) 2006	11-12	200-500	20-50	Privilégier le fer IV	1 à 1,25 g, éventuellement répété 1 fois	88 à 260 mg/mois
NICE (Angleterre) 2006 <i>Rapid update</i> en 2011	10-12	200-500	> 20	Fer IV si nécessaire	600 mg-1 g	100 à 200 mg/mois
ERBP (Europe) 2009	11-12	200-500	30-50	Idem KDOQI 2006	Idem KDOQI 2006	Idem KDOQI 2006
JSDT (Japon) 2011	10-11	> 100	> 20	Prudence avec le fer IV	Jusqu'à 650 mg	Déconseillé
KDIGO (Monde) 2012	10-11,5	500	30	Privilégier le fer IV	Essai thérapeutique par le fer IV pour atteindre l'objectif de 500 ng/mL de ferritine	Poursuite de l'essai thérapeutique
ERBP (Europe) 2013	10-12	≤ 300	30	Privilégier le fer IV	Essai thérapeutique par le fer IV pour atteindre l'objectif de 300 ng/mL de ferritine	Poursuite de l'essai thérapeutique

IV : intraveineux ; TSAT : taux de saturation de la transferrine.

## 2. Les étiologies

Contrairement aux données publiées [33], [34] and [35], la première cause retrouvée dans l'étude de Le Page et al., en termes de fréquence lorsqu'il existe une hyperferritinémie est la présence d'un syndrome inflammatoire aigu dans un contexte infectieux. Avant d'engager des recherches plus approfondies devant une hyperferritinémie il convient de rechercher un foyer infectieux quel qu'il soit. Il est particulièrement intéressant dans ce contexte de corréler le taux de ferritine aux taux des autres protéines de l'inflammation (protéine C réactive, orosomucoïde, haptoglobine, fibrinogène).

Dans notre étude, les hépatites chroniques B et C ressortent comme les causes les plus fréquentes d'hyperferritinémie par contre elles constituent 5,2% des causes dans l'étude de Le page et Al [22]. Nous avons retrouvé une corrélation significative entre hyperferritinémie, infection et inflammation.

Une cause infectieuse éliminée, une hyperferritinémie doit faire rechercher une pathologie maligne qu'il s'agisse d'une hémopathie ou d'une néoplasie solide. Ces causes sont fréquemment associées à une hyperferritinémie quelle que soit l'étude considérée dans la littérature (cf. Tableau 7) [33], [34] et [35]. Aucune néoplasie associée à une hyperferritinémie décelable n'a été retrouvée dans notre étude. La recherche d'une mutation du gène HFE doit être réalisée lorsque le coefficient de saturation est supérieur à 50 % et ne doit pas être réalisée quand il est inférieur à 45 % sauf si il existe un syndrome inflammatoire ; les différentes études concordent pour dire que la surcharge primitive en fer n'est pas la première cause d'hyperferritinémie : pour Hearnshaw [34] l'hémochromatose arrive en 10<sup>e</sup> position dans l'étude de Lepage par contre notre étude nous n'avons pas pu recherché la mutation du gène HFE. L'interprétation du dosage de la ferritinémie au cours de l'insuffisance rénale chronique terminale est délicate : dans l'insuffisance rénale

chronique non dialysée il existe une carence martiale qui entraîne une baisse significative de la ferritine [36]. Par ailleurs la dialyse par elle-même entraîne une carence martiale et donc secondairement une anémie et une diminution de la ferritine [38]. Il est probable que la fréquence élevée des hyperferritinémies, en rapport avec une insuffisance rénale chronique dialysée, rapportée dans la littérature [33], [34] and [35] soit la conséquence des transfusions répétées nécessaires chez ces patients présentant une anémie chronique. Dans notre étude l'hyperferritinémie secondaire à des transfusions répétées concernaient 4 patients dont 2 qui présentaient une surcharge hépatique à l'IRM. L'existence d'une hyperferritinémie avec surcharge en fer est fréquemment retrouvée au sein des hémodialysés chroniques recevant une supplémentation martiale IV [26]. Cette cause d'hyperferritinémie iatrogène n'était pas retrouvée dans notre étude. Des publications récentes mettent en garde contre les prescriptions de fer intraveineux telles qu'elles sont parfois actuellement pratiquées en France et en Europe, et souvent de façon encore plus inconsidérée aux Etats-Unis, lesquelles ont conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à la publication d'une lettre d'information à l'intention des prescripteurs [33–37]. L'hyperferritinémie modérée peut également se voir dans le cadre du syndrome d'insulinorésistance sans pour autant que la chronologie de la séquence hyperferritinémie-insulinorésistance soit connue à ce jour [38],[39] and [40]. Dans notre série nous n'avons pas retrouvés de cas d'hyperferritinémie associée à un syndrome d'insulinorésistance, mais il est à noter que la prescription d'un dosage de ferritine dans ce contexte ne fait pas encore partie des habitudes des médecins.

Tableau 7 : Comparaison des spectres étiologiques d'après les données de la littérature [22]

Comparaison des spectres étiologiques d'après les données de la littérature

Étude réalisée, année de parution	Lee MH et al. Am. J. Med. 1995	Hearnshaw et al. United European Gastroenterology 2003	Ramirez C et al. Med. Clin. 2004	CHU d'Amiens 2004
Taux de ferritine en ng/ml	1000	1500	2000	600
Nombre de patients	122	199	135	98
<i>Pathologies relevées en %</i>				
Hémopathies	17,9	21,8	45,9	23,5
Néoplasies		18,3	10,4	13,3
Insuffisance rénale chronique dialysée	17,9	28,2	17,78	5,1
Hépatopathies	20	34,2	23	7,2
Infections liées au VIH	16,8	0,7	Non donné	26,5
Infections non liées au VIH	15,8	Non donné	5,9	0
Maladies de système	Non donné	14,8	7,4	4,1
Transfusions chroniques	14,8	14,8	7,4	1

### 3. Perfusion de fer intraveineuse et niveau de ferritine

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'existence d'un traitement martial intraveineux et la survenue d'une hyperferritinémie sévère avec surcharge bien que 30,5% de nos patients étaient sous fer IV avec une ferritinémie moyenne de 453,7 µg/L. Ceci est dû au fait que le traitement martial n'était instauré que chez les patients ayant un déficit en fer et sur l'existence d'une surveillance stricte du bilan martial des patients sous fer intraveineux.

Les derniers résultats de l'étude observationnelle DOPPS, présentés lors du congrès de l'American Society of Nephrology (ASN) de 2012, montrent que l'utilisation du fer en hémodialyse est variable en fonction des pays : de très faible au Japon (30-40 % des patients) à très importante aux Etats-Unis (près de 90 %). Elle est intermédiaire en France (environ 60 %) [40]. Parallèlement et comme attendu, les ferritinémies moyennes varient en fonction des pays [41] : 120 ng/mL au Japon ; 600 ng/mL aux Etats-Unis ; environ 350 ng/mL en France. Un autre travail présenté à l'ASN 2012 par l'équipe des statisticiens et des épidémiologistes de DOPPS confirme l'association positive entre dose de fer administrée, ferritinémie et mortalité à partir d'une dose mensuelle de 300 mg de fer IV et d'une ferritinémie de 500 ng/mL. Il convient de noter que le travail de l'équipe de DOPPS a pris en compte, dans l'analyse statistique, les facteurs confondants susceptibles d'influencer le risque de décès chez l'hémodialyse : co-morbidités, âge, ancienneté de dialyse, dénutrition, CRP. . . [42].

Enfin, une publication américaine récente montre, dans la cohorte de patients USRDS, un sur-risque d'hospitalisation et de décès de cause infectieuse dans les trois mois suivants l'exposition à une dose de fer IV élevée de 300 mg à 1 000 mg (administrée dans le mois précédent), comparativement à une dose d'entretien plus faible de fer IV (100 à 250 mg/mois) [46].

#### 4. Anémie et utilisation des ASE

Dans notre étude le pourcentage de patients sous ASE était de 72,7% et 50% de notre population avaient un taux d'hémoglobine  $\leq$  à 10g/dL contre 10g/dL dans l'autre moitié. Ce taux est conforme aux recommandations des sociétés savantes internationales. Dans la littérature Il est suggéré de ne pas dépasser un taux d'Hb égal à 11,5 g/dL (recommandation de grade 2C) (Tableau 6) [23]. 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 [23]. Les KDIGO recommandent de ne pas dépasser intentionnellement une Hb de 13 g/dL [23].

# CONCLUSION

Le spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse reste extrêmement varié. L'hépatite chronique post virale B et C est la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie dans notre contexte. Dans la littérature, la cause la plus fréquente chez les hémodialysés est la supplémentation martiale et les transfusions répétées (avant l'ère des ASE). Chez les patients non hémodialysés les causes inflammatoires et infectieuses dominent suivies des néoplasies. Ces dernières (sauf la néoplasie) sont corrélées de manière significative à la survenue d'une hyperferritinémie dans notre étude. L'hémochromatose du dialysé apparaît comme une pathologie fréquente avec des implications cliniques à déterminer par des études plus approfondies vu notre taux de 4% de surcharge hépatique confirmée. L'IRM et la recherche de la mutation HFE voir même une ponction biopsie hépatique gagneraient à être réalisées chez un plus grand nombre d'hémodialysés chroniques.

L'analyse du bilan martial en particulier de la ferritinémie apparaît comme une étape primordiale dans la prise en charge des troubles hématologiques (anémie et hémochromatose) chez l'hémodialysé chronique.

# RESUME

## Résumé

### Introduction

Si dans la population générale, on considère comme pathologique une ferritine sérique supérieure à 200 µg/L chez la femme et 300 µg/L chez l'homme, chez l'hémodialysé chronique, les recommandations KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) suggèrent d'administrer du fer jusqu'à obtenir une ferritinémie  $\geq 500$  µg/L et un TSat  $\geq 30\%$  si l'on souhaite augmenter la concentration en hémoglobine pour une cible entre 10 et 12 g/dL ou réduire les apports en érythropoïétine recombinante humaine (rHuEPO) (faible niveau d'évidence ; 2C).

L'hyperferritinémie est couramment retrouvée chez les hémodialysés chroniques indépendamment du niveau d'hémoglobine. Elle est souvent considérée comme étant liée à l'état inflammatoire chronique ainsi qu'à la malnutrition et aux néoplasies. L'objectif de ce travail était de rechercher les étiologies des hyperferritinémies chez nos patients hémodialysés, d'étudier la relation entre le niveau de ferritinémie et les différentes étiologies et de rechercher une surcharge vraie en fer chez les patients hyperferritinémiques afin d'en prévenir les complications.

### Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale menée en Juin 2015 portant sur l'analyse du bilan martial et inflammatoire de tous les patients hémodialysés chroniques du centre Al Ghassani de Fès. Nous avons recherché de manière systématique si les patients présentaient une ou plusieurs pathologies connues pouvant entraîner une hyperferritinémie. L'imagerie par résonance magnétique hépatique était effectuée

chez cinq patients présentant un coefficient de saturation de la transferrine supérieure à 50% et une hyperferritinémie supérieure à 1000 µg/L.

### Résultats

L'âge moyen de nos 128 patients était de  $51,18 \pm 15,67$  ans (19-87). Le sex-ratio était de 0,91. L'ancienneté moyenne en hémodialyse était de  $72 \pm 72$  mois (5-300 mois). La ferritinémie moyenne était de  $453,7 \pm 533$  µg/L (14-3782 µg/L) et le coefficient de saturation de la transferrine moyen de  $32,84 \pm 17,5$  % (3-99%). Le taux moyen d'hémoglobine était de  $10,1 \pm 2,04$  g/dl (5 - 16 g/dL). La moitié de nos malades avaient un taux d'hémoglobine  $\leq 10$ g/dL. La protéine C réactive était en moyenne de  $8,3 \pm 13,7$  mg/L (0 -120 mg/L). Le taux de CRP est  $> 10$ mg /L chez 21,1 % des patients. Nous avons réparti nos patients en trois groupes en fonction du taux de ferritine : une ferritinémie  $\leq 500$ µg/L chez 93 patients (groupe 1), comprise entre 500 et 1000 µg/L chez 29 patients (groupe 2), et  $> 1000$  µg/L chez 6 patients (groupe 3). Parmi les étiologies retenues, on dénombrait 24 cas (18,7%) d'hépatite chronique, 4 cas d'infections aiguës (diarrhée aiguë ; deux infections urinaires et une infection sur cathéter de dialyse), 4 cas de diabète et 4 cas de transfusion massive. Les affections inflammatoires type lupus, polyarthrite rhumatoïde, Takayasu et vascularite justifiaient l'hyperferritinémie chez 4 patientes. L'IRM hépatique avait retrouvé une surcharge hépatique importante en fer ( $> 201$  mmol/g) chez 5 patients du groupe 3. En analyse univariée, l'infection aiguë et les affections inflammatoires étaient significativement liées à l'hyperferritinémie.

### Conclusion

Le spectre étiologique des hyperferritinémies en hémodialyse reste extrêmement varié. L'hépatite chronique post virale B et C reste la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie. L'analyse du bilan martial en particulier de la ferritinémie apparaît comme une étape primordiale dans la prise en charge des

troubles hématologiques (anémie et hémochromatose) chez l'hémodialysé chronique.

Mots clés : hyperferritinémie ; hémodialyse chronique ; surcharge en fer ; étiologies

**مطنى**

إذك ناع ند علمة السكك ، نعتومع لللف و يتين معدل مضديلا نطلاقا من نسبة 200 ميكروغرام / لعد نادا لنساء و 300 ميكروغرام / ل في الرجل ، فن توصيعد ند مضديلا غسديلا لك لوي المزمين ب لبطال معدل يدحتى تجوز نسلبى و يتين في المصل  $\leq 500$  ميكروغرام / ل و نسبة إشباع لتر نسد فو بين 30 في المائة وذلك ياد قرك يالو ه يموغ لوبين إلى ما بين 10 و 12 غ / دل ترق ليل الم دخلات فيل ثوبو يتيلل مؤ تلف البثوي . (rHuEPO).

يعوف ل تفلغ و يتين شديوعا بين مضى غسديلا لك لى المزمين بغض النظر عن مسد تولى ه يموغ لوبين . وغالبا ما يتراق مع حالة الالاتهبل المزمنة وكذلك سوا اله تغذية والأورام

الهدف من هذا العمل هو البحث عن مسببات ل تفلغ و يتين عند مضى غسديلا لك لى المزمين ، هواسة لعلاقة بين مسد تولى فو يتين في المصل ومسبب ل تلفة والبحث لنجد ديا لزا ئد الغليعد ند هؤلاء المضى وذلك لحد من الضلعات

**الموئلا ل ط رق**

هذه هواسة مسد توعة أجريت في يونيو 2015 ل تيد ليل حال تديد و حالة الالاتهبل كل مضى الغسديلا لك لى المزمين بواكل غسدا ني بفلل.

بحدثا بشكل نهجي ما إذا كان المضى يعانون من واحد أو أكثر الأمراض المعروفة التي يمكن أن تؤدي ل ترفع الافر و يتين. تم إجراء التصوير والناظ غناطيسي لك بعد ند خمسة مضى نظرا ل ترفع معامل تشبع لتر نسد فو بين إلى أكثر من 50 الماولة فو يتين له لى من 1000 ميكروغرام / ل.

**النتائج**

كان متوسط لملل دينا ل نسبة ل 128 هويضا هو  $51.18 \pm 15.67$  سنة (19-87) وبلغت نسبة الجنس 0.91. وكان متوسط ة غسديلا لك لى  $72 \pm 72$  شهرا (5-300 أشه).

كان متوسط نسلبى و يتين 453, 7 ميكروغرام / ل ومعدل اشباع لتر نسد فو بين 32,84 (3- 99

وكان مسد تولى ه يموغ لوبين  $2.04 \pm 10.1$  غ / دل (5 إلى 16 غ / دل). وكان نصف هؤلاء المضى يم لكون مسد تولى ه يموغ لوبين  $\geq 10$  غ / دل. كان ووتين سلا تفلل في المتوسط  $8.3 \pm 13.7$  لغ / لتر (0-120 لغ / لتر) معدل وكان هذا المعدل  $< 10$  لغ / لتر في 21.1% من المضى.

قسمنا مضانا إلى ثلاث مجموعا نباع للفر و يتين: المجموعة الأولى ديهلمعدل  $\geq$  ميكروغرام 500 في لتر وضم 93 هويضا، المجموعة الثانية وضم 29 هويضا و تولى مع للفر و يتين في هاب بين 500 و 1000 ميكروغرام في لتر وأمبالا نسبة ل لمجموعة لالا لثة وضم 6 مضى ومعدل للفر و يتين  $< 1000$  ميكروغرام / لتر

من بين المسببات، كانت هناك 24 حالة (18.7%) من التهاب الكبد المزمن، 4 حالات من التهاب الأوعية الدموية، 4 حالات من التهابات المسالك البولية و حالة تعفن قسطر عسدي (لي)، و 4 حالات السكري و 4 حالات قلة دم ضخمة. 4 حالات من الأورطالالاتها بية مثللة و التهابات فاصل الزوما و دي و التهاب الأوعية كما يوجد تعفن دهان تفاع الفوي تين وضحت أشعة الرزاليه غناطيسي توكز مسدوى كبر و لنجد يد في الكبد و 5 مضي من المجموعة ثالثة التدايل حاد ظلم تغو وضح أن حالات تعفن الحاد و الإورطالالاتها بية علاقتها مباشرة مع تفاع مسد و الفوي تين

### الخلاصة

أسباب ارتفاع الفوي تين متعددة و الالتهاب الفويوسي ب و س يبقى من الأسباب الشائعة و يبدو التدايل البيولوجي لحالات تحديد في الجسم من العواحل المهمة لعلاج الاضطرابات الدموية و واداء و تب الأصبغة الدموية و مضي عسدي الكلي المزمن

كلمات البحث: فوي تين، عسدي الكلي المزمن، الالتهاب المزمن، أسباب

## Abstract

### Introduction

In the general population, hyperferritinemia is defined as an increase in the level of serum ferritin (>200 µg / L in women and > 300 µg / L in men). However, in order to target hemoglobin level between 10 and 12 g / dL, the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) recommendations suggests iron supplements in patients receiving chronic hemodialysis until the patient's serum ferritin level reaches 500 µg / L and a TSAT  $\geq$  30% or a reduced intake of recombinant human erythropoietin ( rHuEPO) .

Hyperferritinemia is commonly found in patients receiving chronic hemodialysis regardless of their level of hemoglobin. Hyperferritinemia is often considered to be associated with a chronic inflammatory condition, as well as malnutrition and neoplasm. The objective of this work is to find the causes of hyperferritinemia in our patients receiving hemodialysis, to study the relationship between the level of serum ferritin and their etiologies, to look for true iron overload in patients with hyperferritinemia in order to prevent resulting complications.

### Materials and methods

This is a transversal study conducted in June 2015 based on the assessment of the iron status and inflammation markers in all chronic hemodialysis patients at the hemodialysis Center at Al Ghassani Hospital in Fez. We searched systematically whether the patients had one or more known diseases which could cause increased ferritin levels. MRI of the liver was conducted in all patients having a coefficient of saturation of transferrin superior to 50% and/or a serum ferritin > 1000 µg/L.

## Results

The average age of our 128 patients was  $51.18 \pm 15.67$  years (19-87). The sex ratio was 0.91. The average length of hemodialysis was  $72 \pm 72$  months (5-300 months). The average blood ferritin level was  $453.7 \pm 533$   $\mu\text{g} / \text{l}$  (14-3782  $\mu\text{g} / \text{L}$ ) and the mean transferrin saturation was  $32.84 \pm 17.5\%$  (3-99%). The mean hemoglobin level was  $10.1 \pm 2.04$  g / dL (5 to 16 g / dL). Half of our patients had a hemoglobin  $\leq 10$  g / dL. The average C reactive Protein of our patients was  $13.7 \pm 8.3$  mg / L (0 -120) mg / L. The CRP rate was superior to 10 mg / L in 21.1% of our patients. We divided our patients into three groups based on their serum ferritin level: The serum ferritin level was  $\leq 500\mu\text{g} / \text{L}$  in 93 patients (group 1), between 500 and 1000  $\mu\text{g} / \text{L}$  in 29 patients (group 2), and  $> 1000$   $\mu\text{g} / \text{L}$  in 6 patients (group 3). Hyperferritinemia was caused by chronic hepatitis (in 24 cases i.e 18.7%), acute infections in 4 cases (acute diarrhea; two urinary tract infections and a dialysis catheter infection), diabetes in 4 cases and massive transfusion in 4 cases. Inflammatory diseases like lupus, rheumatoid arthritis, and Takayasu arteritis explained hyperferritinemia in 4 patients. Liver MRI found significant hepatic iron overload ( $> 201$  mmol / g) in 5 patients in group 3. A univariate analysis found that acute infections and inflammatory conditions are significantly related to ferritin.

## Conclusion

The etiologic spectrum of hyperferritinemia related to hemodialysis remains extremely varied. Chronic hepatitis B or C are the most common cause of hyperferritinemia. Assessment of iron status particularly serum ferritin level appears to be a milestone in the care of hematologic disorders (anemia and hemochromatosis) in chronic hemodialysis.

Keywords: ferritin; chronic hemodialysis; Iron overload; etiologies

# BIBLIOGRAPHIE

1. Brissot P. Conduite à tenir devant une hyperferritinémie isolée. Gastroentérologie Pratique .2002; 138: 1-3.

2. Aguilar Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: An updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. Am J Gastroenterol 2005; 100:1185-94.

[3] BOUDJERRA N. . ANEMIES FERRIPRIVES .VIème Congrès Maghrébin d'Hématologie et de Transfusion Sanguine. 12 au 14 Mai 2009 à Alger.

[4] Christian Binet. Métabolisme du fer[En ligne]. Décembre 2009 [Consulté le 19/04/2016]. Disponibilité sur internet [fmc.med.tours.fr/Pages/Hémato/DES/A5-fer2009](http://fmc.med.tours.fr/Pages/Hémato/DES/A5-fer2009).

[5] Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood 2008; 112:219-230.

[6] Zhang AS & Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. ASH educational program, 2009: 207-212.

[7] Recommandations HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Février 2011.

[8] MACDOUGALL IC, CAVILL I, HULME B et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. Br Med J, 1992, 304, 225-226.

[9] BRAUN J, LINDNER K, SCHREIBER M et al. Percentage of hypochromic red blood cells as a predictor of erythropoietic and iron response after IV iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 1997, 12, 1173-1181.

[10]. SCHAEFER RM, SCHAEFER L. The hypochromic red cell: a new parameter for monitoring of iron supplementation during rhEPO therapy. J Perinat Med, 1995, 23, 83-88.

[11] Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, Renversez JC, Sebahoun G. Algorithmes de prescriptions recommandées pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 200; 59:149-55.

[12] Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anemia. *Best Pract Reas Clin Haematol*.2005; 18: 319-32.

[13] Elleuch H. Le fer : métabolisme et explorations [En ligne]. 2008. [consulté le 19/04/2016]. Disponibilité sur internet : [www.dematice.org/ressources/DCEM2/Hematologie](http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/Hematologie) .

[14] Barton JC, Edwards CQ, Phatak PD, Britton RS, Bacon BR. Handbook of iron overload disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.

[15] Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363: 357-62.

[16] Alustiza JM, Artetexte J, Castiella A, Emparanza J, Otazua P, Garcia-Bengoechea M, et al. MRI quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004; 230: 479-84.

[17] Saint-Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusom W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Non invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 10: 855-61.

[18] Meloni A, Reinhoff Jr HY, Jones A, Pepe A, Lombardi M, Wood J. The use of appropriate calibration curves correct for systematic differences in liver R2\* values measured using different software packages. *Br J Haematology* 2013; 16: 888-9.

[19] Fishbane S, Kalantar-Zadeh K, Nissenson AR: Serum ferritin in chronic kidney disease: Reconsidering the upper limit for iron treatment. *Semin Dial* 17: 336-341, 2004.

[20] Sakiewicz P, Paganini E: The use of iron in patients on chronic dialysis: Mistake and misconceptions. *J Nephrol* 11: 5–15, 1998.

[21] D.R. Matthews, J.P. Hasker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner Homeostatic model assessment : insulin resistance and beta-cell function from plasma glucose and insulin concentration in man *Diabetologica*, 28 (1985), pp. 412–419.

[22] L. Le Page, P. Leflon, M. Mahévas, P. Duhaut, A. Smail, V. Salle, R. Cevallos, J.P. Ducroix. Spectre étiologique des hyperferritinémies. *La revue de médecine interne* 26 (2005)

[23] KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney int*, 2012; 2: 279–335.

[24] R. Damade, E. Rosenthal, P. Cacoub. Les hyperferritinémies. *Ann. Med. Interne* (Paris), 151 (2000), pp. 169–177.

[25] Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun E, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron dextran therapy. *Lancet* 1982; 1: 652–5.

[26] Rostoker G, Griuncelli M, Lorida C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012; 125 : 991–9.

[27] Vaziri N. Epidemic of iron overload in dialysis population caused by intravenous iron products: a plea for moderation. *Am J Med* 2012; 125: 951–2.

[28] Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, Betti S, Harrison C, St Pierre T, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 77–83.

[29] Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon- Lopez R, Gaber R, Katzir Z, Konen E, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol* 2012; 89: 87–93.

[30] Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, Thea A, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1091–8.

[31] Fishbane S, Miyawaki N, Massani N. Hepatic iron in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1714–5.

[32] Guy Rostoker, Aurélie Hummel, François Chantrel, Jean-Philippe Ryckelynck. Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialysé. *Néphrologie & Thérapeutique* 10 (2014) 221–227.

[33] Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital : associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995;98:566–71.

[34] S.A. Hearnshaw, C.A. Thippanna, A. McGill, N.P. Thompson. The epidemiology of hyperferritinaemia *Gut*, 52 (Suppl VI) (2003) A100. 11th United European Gastroenterology Week.

[35] C. Ramirez, C. Rubio, R.A. Fernandez de la Puebla, C. Aguilera, Espejo, F. Fuentes. Clinical significance of increased serum ferritin levels *Med. Clin. (Barc.)*, 122 (2004), pp. 532–534.

[36] Mafra D, Cuppari I, Cozzolino SM. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *J Ren Nutr* 2002; 12:38–41.

[37] Deira J, Martin M, Sanchez S, Garrido J, Nunez J, Tabernero JM. Evaluation of intestinal iron absorption by indirect methods in patients on hemodialysis receiving oral iron and recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2002;39:594–9.

[38] S. Fargion, M. Mattioli, A.L. Fracanzani, M. Sampietro, D. Tavazzi, P. Fociani, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* , 96 (2001), pp. 2448–2455.

[39] R. Moirand, A.M. Mortaji, O. Loréal, F. Paillard, P. Brissot, Y. Deugnier. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation *Lancet*, 349 (1997), pp. 95–97.

[40] Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155–63.

[41] Ramirez SP. Anemia care is changing dramatically: potential implications of higher iron dosing. San Diego, California: American Society of Nephrology, Annual meeting; 2012.

[42] Robinson B. DOPPS practice monitor: most recent trends in dialysis practice in the US bundled rate era. San Diego, California: American Society of Nephrology, Annual meeting; 2012.

[43] Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr W, Kshirsagar AV. Infection risk versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1151–8.