

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de médecine



ANNEE 2005

THESE N° *119*

**TRAITEMENT MARTIAL PARENTERAL
CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE
HEMODIALYSE SOUS ERYTHROPOIETINE
ET SURCHARGE TISSULAIRE EN FER**

T H E S E
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2005

par

Béatrice CHAMPTIAUX-DECHAMP

Née le 20 octobre 1976 à Brive (19)

Directeur de thèse : M. le Docteur Michel Rince

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur Jean Claude ALDIGIER..... - Président
M. le Professeur Jean Michel ACHARD..... - Juge
M. le Professeur Claude LEROUX-ROBERT..... - Juge
M. le Professeur François PARAF..... - Juge
M. le Docteur Michel RINCE - Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
laboratoire d'hématologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
Rhumatologie

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale

REMERCIEMENTS

M. le Professeur ALDIGIER
Professeur de Néphrologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Pour votre accueil chaleureux dans le service, votre disponibilité et votre respect de nos choix,
Pour votre enseignement en néphrologie et votre attention quotidienne aux patients,
Merci infiniment.

M. le Professeur LEROUX-ROBERT
Professeur de Néphrologie
Médecin des hôpitaux

Pour votre enseignement clair, rigoureux qui a motivé notre choix pour cette spécialité complexe,
Pour votre intégrité et votre approche médicale respectueuse des malades reconnues de tous,
Encore merci.

M. le Professeur ACHARD
Professeur de Physiologie
Médecin des hôpitaux

Pour votre sens critique, votre capacité d'innovation et la rigueur scientifique de votre raisonnement,
Pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de ce travail,
Encore merci.

M. le Professeur PARAF
Professeur d'Anatomie Pathologique
Médecin des hôpitaux

Pour votre disponibilité, votre rigueur, votre bonne humeur quotidienne,
Pour votre investissement qui nous a permis de réaliser ce travail,
Pour la qualité de votre enseignement et votre patience à nous faire partager la richesse de la micro-sémiologie rénale!
Encore merci.

M. le Docteur RINCE
Médecin des hôpitaux

Pour votre grande disponibilité, votre sens de l'organisation et votre rigueur,
Pour avoir été l'initiateur de ce travail,
Pour nous avoir soutenu avec constance et bonne humeur,
Mille fois merci.

A Christophe,

A Cyrielle,

A mes parents,

A Marie-Édith,

A mes grands-parents,

A mes beaux-parents,

Au petit monsieur B,

A mes amis.

Merci...

A tout le personnel du laboratoire d'anatomopathologie,

A Carine et Vincent en hémodialyse pour leur soutien,

A Christian Delpeyroux,

**A l'ensemble du personnel des services de néphrologie-hémodialyse de Limoges et
de Brive.**

PLAN

INTRODUCTION

I. METABOLISME DU FER : DONNEES ACTUELLES CHEZ L'ADULTE SAIN

1. 1 Origines du fer

1. 2 Rôles du fer

1. 3 Sites et mécanisme d'absorption du fer dans le tube digestif

1. 4 Transport du fer

1. 5 Stockage du fer

1. 6 Homéostasie du fer

II. ETIOLOGIES DES SURCHARGES TISSULAIRES EN FER

2.1 Surcharges en fer primitives

2.1.1 Mutation du gène HFE et hémochromatose génétique : Modèle de métabolisme pathologique du fer

a) Epidémiologie

b) Physiopathologie

c) Critères diagnostiques

d) Evolution et traitement

2.1.2 Autres mutations du gène HFE

a) La mutation H63D

b) La mutation S65C

2.2 Surcharges en fer secondaires ou acquises

2.2.1 Surcharge en fer chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé avant l'utilisation de l'érythropoïétine

2.2.2 Surcharge en fer chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé depuis l'utilisation de l'érythropoïétine

III. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'ADULTE INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE HEMODIALYSE A L'ERE DE L'ERYTHOPOIETINE

3.1 Notion de carence absolue et fonctionnelle en fer

3.2 Outils du diagnostic de carence martiale dans l'insuffisance rénale chronique terminale

3.2.1 Coefficient de saturation de la transferrine

3.2.2 Ferritinémie

3.2.3 Pourcentage de globules rouges hypochromes et teneur des réticulocytes en hémoglobine

3.2.4 Récepteur soluble de la transferrine

3.3 Recommandations internationales concernant la supplémentation martiale en hémodialyse

3.3.1 Mode et forme d'administration du fer en hémodialyse

3.3.2 Traitement d'attaque et d'entretien

3.3.3 Modalités de surveillance

3.3.4 Recommandations Européennes

IV. ETUDE : TRAITEMENT MARTIAL PARENTERAL DU SUJET INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE HEMODIALYSE SOUS ERYTHROPOIETINE ET SURCHARGE TISSULAIRE EN FER

4.1 Objectifs de l'étude

4.1.1 Objectif principal

4.1.2 Objectif secondaire

4.2 Patients et méthode

4.2.1 Patients

a) Critères d'inclusion

b) Critères d'exclusion

c) Données démographiques retenues

4.2.2 Méthode

a) **Données histologiques**

b) **Données biologiques**

c) **Estimation de la dose cumulée de fer**

4.3 Résultats

4.3.1 Données démographiques

4.3.2 Données histologiques

4.3.3 Données biologiques

4.3.4 Estimation de la dose cumulée de fer

4.4 Analyse statistique

V. DISCUSSION

CONCLUSION

ANNEXES

REFERENCES

RESUME

INTRODUCTION

La prise en charge de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé est depuis longtemps une priorité. L'utilisation en pratique clinique courante dès 1989 de l'érythropoïétine a révolutionné la prise en charge de cette anémie. Elle a permis une nette amélioration de la survie et de la qualité de vie de nos patients.

Avant l'ère de l'érythropoïétine, un recours large aux transfusions était nécessaire. De nombreux auteurs ont rapporté l'existence d'une surcharge en fer, confirmée histologiquement et à l'origine de dysfonctions d'organes. Afin de permettre une érythropoïèse adéquate avec l'érythropoïétine, il apparaît toujours nécessaire de recourir à l'usage régulier de doses importantes de fer parentéral. On peut s'interroger sur la persistance d'un risque de surcharge martiale avec ce mode de supplémentation. A ce jour, aucune étude n'a recherché la présence ou non de dépôts tissulaires de fer chez l'hémodialysé traité par érythropoïétine, ni tenté de corréler ce résultat à la ferritinémie, marqueur usuel du stockage du fer.

Nous allons nous pencher sur les données récentes concernant le métabolisme du fer, décrire ensuite les surcharges tissulaires en fer d'origine primitive et secondaire. A la lumière des recommandations de la communauté néphrologique, nous étudierons la stratégie actuelle de prise en charge de la carence martiale en hémodialyse.

Enfin, ce travail se propose dans un premier temps, de rechercher une surcharge tissulaire en fer secondaire à l'administration chronique de fer intraveineux, chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé et traité par érythropoïétine. Dans un deuxième temps, nous proposons de corréler ce résultat aux paramètres de stockage du fer et à la durée d'exposition au fer.

I. METABOLISME DU FER : DONNEES ACTUELLES CHEZ L'ADULTE SAIN

Au plan étymologique, le **fer** (ferrum en latin) vient d'ira la colère, nom donné en référence à la force de ce métal. Les Romains ont qualifié de « **martial** » toutes les préparations à base de fer par allusion au dieu Mars, dieu de la force et de la guerre.

Au plan physico-chimique, le fer (symbole Fe) est un métal ubiquitaire constituant environ 5 % de l'écorce terrestre. Dans la table périodique des éléments, le fer a pour numéro atomique 26 et masse atomique relative 56.

Au cours du XXème siècle, a débuté la description des causes et conséquences sur l'organisme, des carences martiales fréquentes et à l'inverse des surcharges martiales plus rares.

1.1 Origines du fer

Chez l'adulte sain, on distingue un apport **exogène** lié à l'alimentation et un apport **endogène** secondaire au recyclage de l'hème des globules rouges sénescents par les macrophages du système réticulo endothélial.

Chez un individu normal, la durée de vie moyenne du globule rouge est de 120 jours ; environ 0,8 à 1 % des globules rouges sont renouvelés chaque jour.

L'hématie vieillie est reconnue par les cellules du système réticulo-endothélial et subit une phagocytose. L'hémoglobine est alors catabolisée en ses deux constituants, la globine et autres protéines qui retournent vers le pool des acides aminés, et le fer qui est reconduit à la surface des cellules phagocytaires puis libéré dans la circulation plasmatique [1, 2].

Dans l'organisme, le fer existe sous deux formes :

- le fer **héminique** incorporé dans la structure de l'hème et qui entre dans la constitution de l'hémoglobine, la myoglobine et les hémoprotéines,
- le fer **non héminique** correspondant aux formes de transport et de réserve du fer.

En dehors du cas particulier de la supplémentation systématique par les sels de fer, ce métal est apporté à l'homme dans l'alimentation sous deux formes :

- **héminique** : hémoglobine et myoglobine contenues dans les aliments d'origine animale,
- **non héminique** : végétaux et œufs.

Tous les aliments contenant du fer n'ont pas le même coefficient d'utilisation digestive ou bio disponibilité ; celui-ci peut varier de moins de 5 % pour le fer d'origine végétale et de 10 à 25 % pour celui d'origine animale.

Selon l'OMS, le taux brut d'apport de fer pour 1000 kilocalories ingérées est assez stable à travers le monde ; il est estimé entre 4 et 12 mg par jour.

Le **tableau 1** répertorie les sources alimentaires de fer.

Produits	mg/100 g
Produits animaux	
boudin	20-22
foie de volaille et d'agneau	10-15
foie gras, caille, jaune d'œuf	4-8
agneau, bœuf, cheval, canard	2-4
poissons, fruits de mer, œuf dur, dinde, veau, porc, jambon	1-2
Produits végétaux	
germes de blé, pistache, soja	6-10
lentilles, pois chiches, haricots secs, épinards	2-4
pain, petits pois, haricots verts	1-2

Tableau 1 : Sources alimentaires de fer

Certains constituants alimentaires **favorisent** l'absorption du fer [3, 4]. Il s'agit de :

- la vitamine C présente dans les fruits et légumes frais,
- les acides aminés,
- les glucides : oses et diholosides, surtout le fructose qui maintient le fer à l'état réduit,
- les acides citrique et lactique,
- l'éthanol.

A l'inverse, d'autres constituants alimentaires **diminuent** l'absorption du fer [3, 4]. Il s'agit de :

- l'acide phytique contenu dans les céréales complètes, les légumes secs, les graines oléagineuses et le chocolat,
- l'acide oxalique, contenu dans la rhubarbe, les épinards, l'oseille, le cacao et le thé,
- les tannins présents dans le thé, le café et le vin,
- les phosphates, notamment les phospholipides du jaune d'œuf.

1. 2 Rôles du fer

L'érythropoïèse nécessite l'utilisation du fer pour la constitution de l'**hème**, noyau de l'hémoglobine, et la présence d'érythropoïétine pour permettre la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse.

Le fer est la matière première du processus d'érythropoïèse qui a pour but d'assurer un taux d'hématocrite normal d'environ 40 à 50 %. Ce taux permet une délivrance maximale en oxygène aux tissus.

Cet élément a également d'autres fonctions essentielles :

- Il est impliqué dans la formation de la myoglobine musculaire,
- Il joue un rôle dans la résistance aux infections,
- C'est également un cofacteur indispensable des systèmes enzymatiques intervenant dans la respiration cellulaire.

En effet, le fer joue un rôle de cofacteur métallique pour le fonctionnement de nombreuses protéines impliquées dans le transport de l'oxygène (hémoglobine) et son métabolisme (oxydases, peroxydases, catalases, etc.), le transfert des électrons dans les cytochromes, le métabolisme énergétique mitochondrial et la synthèse de l'ADN [5].

A l'inverse, le fer à l'état libre peut participer à la formation de radicaux libres pouvant être délétères pour les structures cellulaires vitales [6, 7]. L'organisme s'est donc adapté pour maintenir le fer à l'état libre, à la concentration la plus basse possible, tout en permettant son utilisation pour la synthèse des hémoprotéines et de toutes les molécules contenant du fer. Cela est possible grâce à deux molécules spécialisées, l'une dans le **transport** du fer (la **transferrine**) et l'autre pour son **stockage** (la **ferritine**) sous une forme non toxique [5].

En solution le fer existe sous deux états d'oxydation, ferreux (Fe II) et ferrique (Fe III) qui peuvent respectivement donner ou accepter des électrons. Au pH physiologique, le fer est en majeure partie sous forme oxydée Fe III qui, à son tour, forme des polymères $Fe(OH)_3$ insolubles [5].

Le fer libre, par sa capacité à passer de la forme oxydée à réduite et vice versa, est un puissant inducteur et facteur aggravant du processus de stress oxydatif, qui conduit à la formation de radicaux hydroxyl par la réaction de Fenton [5].

Des études expérimentales ont montré que, administrées à des cultures de cellules, toutes les formes de fer **parentéral** ont une action pro oxydante très toxique pour les cellules tubulaires rénales et endothéliales mais à des degrés variables. La toxicité du fer sucrose serait supérieure à celle des autres formulations du fer. Cette variation serait probablement liée à des différences dans la solidité de la liaison de ces agents au fer [8].

Cependant, il n'existe aucun argument suggérant que des quantités cliniquement significatives de fer libre soient produites in vivo après l'administration de fer parentéral.

Comparés à l'adulte sain, les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés sont davantage exposés au stress oxydatif et à l'inflammation [9]. L'administration de fer parentéral en dialyse majorerait l'augmentation plasmatique des composés réactifs carbonyles, résultant de l'oxydation des hydrates de carbone et des lipides. Cette augmentation serait dose-dépendante [10].

1. 3 Sites et mécanisme d'absorption du fer dans le tube digestif

L'absorption du fer a lieu principalement dans le **duodénum** et se poursuit dans le **jéjunum proximal**. Seulement 10 % des 10 à 20 mg de fer apportés chaque jour sont absorbés dans l'intestin au niveau des villosités duodénales, soit 1 à 2 mg/jour. Ce mécanisme d'absorption est strictement régulé, comme nous le verrons plus loin, et dépend des besoins en fer de l'organisme [11].

La **figure 1** représente le mécanisme de transport du fer dans l'entérocyte mature.

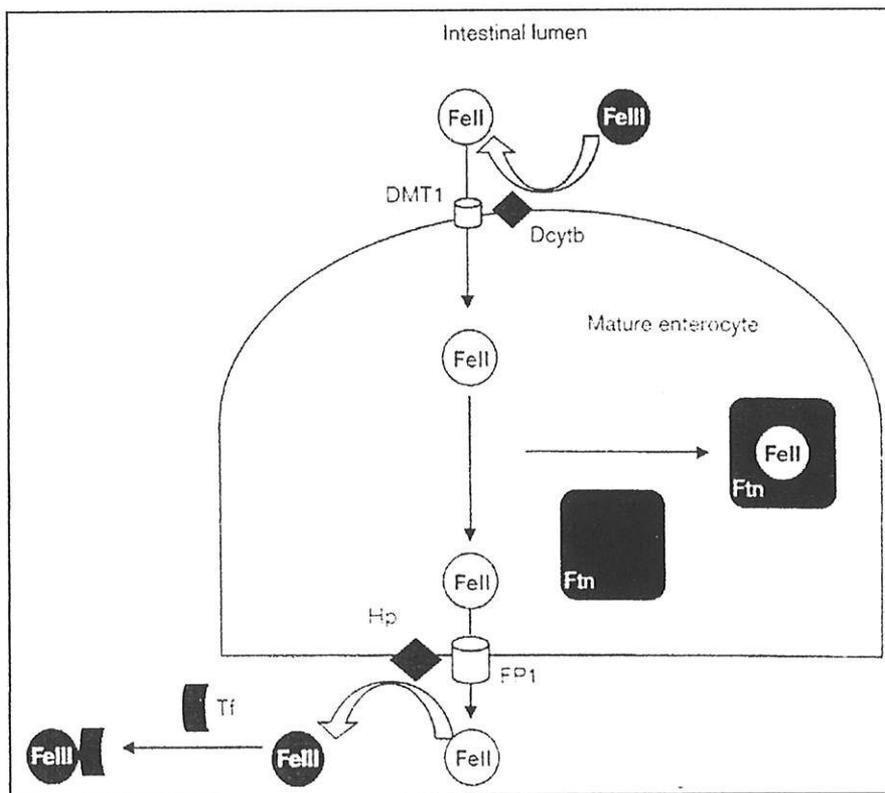


Figure 1 : Mécanisme de transport du fer dans l'entérocyte mature

Le fer contenu dans l'alimentation est sous forme ferrique (Fe III) et il est maintenu en solution par l'acide chlorhydrique gastrique [12].

La première étape de ce mécanisme d'absorption consiste en la réduction dans la lumière intestinale de Fe III en forme ferreuse (Fe II), grâce à une réductase située dans la bordure en brosse de la cellule épithéliale intestinale ou entérocyte mature, appelée cytochrome duodénal b (Dcytb) [13].

Fe II pénètre à travers la membrane de l'entérocyte grâce à un transporteur de métal divalent DMT1 (Divalent Metal Transporter 1), appelé également Nramp 2 pour natural resistance associated macrophage protein [14].

Dans la cellule intestinale, une partie de Fe II peut être stockée sous forme de ferritine (Ftn) ; le reste est relâché au niveau de la membrane basolatérale par une ferroprotéine transporteuse (FP1) puis oxydé en Fe III par l'héphaestine (Hp). Fe III se fixe ensuite à la transferrine circulante (Tf) [15].

1. 4 Transport du fer

Le fer provenant de l'alimentation ou des réserves circule dans le plasma fixé à la **transferrine** ou sidérophiline.

Le mécanisme précis par lequel la transferrine acquiert le fer provenant de l'absorption intestinale ou des cellules du système réticuloendothélial est mal connu.

La transferrine le délivre ensuite à tous les tissus de l'organisme et plus particulièrement à la moelle osseuse pour assurer l'érythropoïèse.

Il s'agit d'une glycoprotéine bilobée, l'apotransferrine ou transferrine libre de fer, essentiellement synthétisée par le foie qui possède deux sites de fixation pour le fer. Son poids moléculaire est d'environ 80 kD, sa demi vie est estimée à 8 jours et le gène codant pour cette protéine est situé sur le bras long du chromosome 3. Elle existe sous deux formes mono ou di ferrique avec une affinité pour le fer, dépendante du pH (maximale à pH 7,4) [16].

On estime à l'état normal que 80 % du fer fixé sur la transferrine plasmatique provient du catabolisme des hématies.

La clairance du fer fixé sur la transferrine est très rapide avec une demi vie de l'ordre de 60 à 90 minutes ; elle dépend principalement du niveau de fer plasmatique et de l'activité érythroïde de la moelle. En effet, lorsque l'érythropoïèse est très stimulée, les besoins en fer augmentent et la clairance diminue à 10 minutes.

En cas de mauvais fonctionnement de la moelle érythroïde, le fer plasmatique s'élève et sa clairance est ralentie.

Le turnover du fer lié à la transferrine est normalement de 10 à 20 fois par jour. Si l'on tient compte d'un fer plasmatique de 80 à 100 µg/dl, la quantité de fer qui traverse le compartiment de la transferrine est de 20 à 24 mg/jour [1, 2].

Le complexe fer-transferrine circule dans le plasma jusqu'à ce que la transferrine se fixe sur des récepteurs spécifiques de cette protéine, situés à la surface des cellules érythroïdes de la moelle. La transferrine diférique a la plus forte affinité pour ces récepteurs comparée à celle de l'apotransferrine qui est très faible.

Ces récepteurs, protéines transmembranaires homodimériques de 94 Kda, toutefois ubiquitaires, sont électivement présents sur les érythroblastes à raison de 300 000 à 400 000 récepteurs par cellule, sur les hépatocytes et les cellules placentaires. Le gène du récepteur de la transferrine est également situé sur le bras long du chromosome 3.

Après fixation sur son récepteur, le complexe fer-transferrine est internalisé dans la cellule cible et transporté vers un endosome où le fer est relâché à un pH acide.

Le fer libre est alors utilisé pour la synthèse de l'hème tandis que le reste du complexe est recyclé à la surface de la cellule, où la transferrine est remise en circulation et le récepteur replacé sur la membrane cellulaire [16].

Chez l'adulte sain, le taux de fer sérique est environ de 50 à 150 µg/dl, la transferrinémie est comprise entre 2 et 3,2 g/l. La capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CTF) dont la valeur normale est de 300 à 360 µg/dl, est une mesure indirecte de la transferrine circulante. Celle-ci est saturée **au tiers** en fer définissant ainsi un coefficient de saturation de la transferrine ou CST à 30 %.

Chez l'adulte sain, le pool plasmatique total en fer est estimé à 3 mg. Il reste remarquablement constant et est peu influencé par les réserves en fer variant de 350 mg chez la femme à 900 mg chez l'homme [17].

1.5 Stockage du fer

Les réserves de fer sont stockées sous forme de **ferritine** dans le système réticulo-endothélial (moelle osseuse, foie, rate). Depuis son isolement initial dans la rate de cheval en 1937 [18], la ferritine fait l'objet de nombreux travaux visant à définir son rôle dans le métabolisme du fer.

Reissman et Dietrich en 1956, par une méthode peu sensible d'immunoprécipitation, ont montré qu'elle apparaissait dans le sérum des patients présentant une nécrose hépatocellulaire. La mise au point d'une méthode radio immunologique très sensible de dosage de la ferritine sérique en 1972 [19] a permis une nouvelle approche de l'évaluation du statut martial de l'organisme au plan physiopathologique.

Actuellement, il existe plusieurs méthodes de dosage de la ferritinémie (immuno-enzymologie, chimio ou électroluminescence...)

La ferritine est une protéine ubiquitaire de poids moléculaire 440 kD qui a pour fonctions bien définies le stockage et la détoxification du fer intra cellulaire. Elle est capable de transformer le fer ferreux, toxique par son grand potentiel à générer des radicaux libres, en fer ferrique. Sa synthèse est assurée par l'hépatocyte et régulée par le taux de fer intra cellulaire.

La ferritine appartient également au groupe des protéines de la phase aiguë de l'inflammation [16, 20].

Elle est constituée d'une coque protéique (l'apoferritine) délimitant une cavité centrale dans laquelle le fer est présent sous la forme d'hydroxyde ferrique hydraté, lié à des ions phosphates. Elle comporte 24 sous-unités constituées de chaînes lourdes H et de chaînes légères L dont les gènes codants sont portés respectivement par les chromosomes 11 et 19 [20].

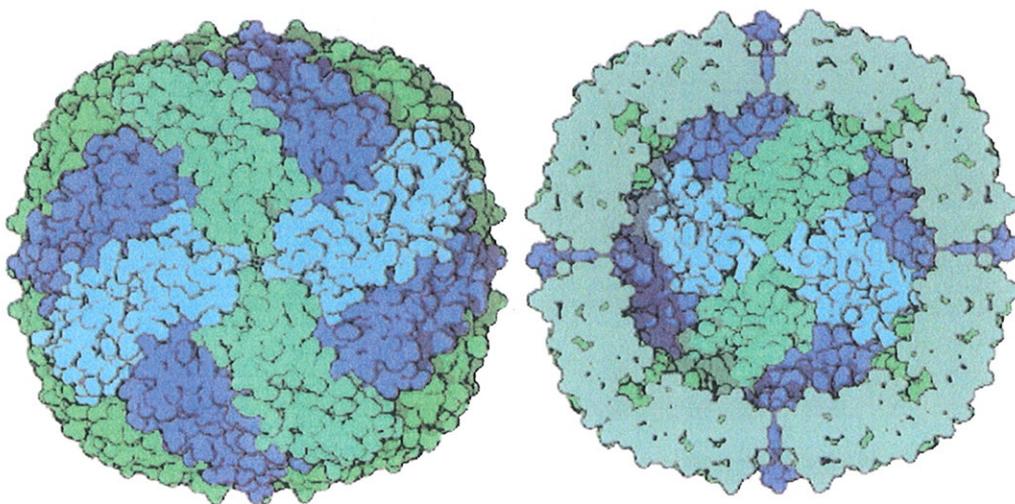


Figure 2 : Structure de l'apoferritine

Lorsque cette molécule est saturée en fer (au-delà de 4000 atomes de fer), elle subit une dégradation lysosomiale de la coque avec transformation du noyau de fer en une forme insoluble : l' **hémossidérine**. Le fer de la ferritine reste mobilisable en fonction des besoins alors que celui de l'hémossidérine est quasiment définitivement fixé.

Le fer inutilisé pour la synthèse de l'hémoglobine se fixe sur l'apoferritine formant ainsi la ferritine. Ce mécanisme d'échange du fer existe dans toutes les cellules qui ont des récepteurs de la transferrine, notamment les cellules hépatiques où le fer est incorporé dans des enzymes héminiques ou mis en réserve.

Chez l'adulte sain masculin, la ferritinémie normale varie de 50 à 100 ng/ml soit un stock de fer compris entre 500 et 1000 mg, étant donné que 1 ng/ml correspond à 10 mg de réserves en fer [16, 20].

1. 6 Homéostasie du fer

Le contenu normal en fer de l'organisme est de 3 à 4 grammes répartis de la façon suivante :

- 2,5 g contenus dans l'hémoglobine des globules rouges circulants,
- 400 mg contenus dans diverses protéines (myoglobine, cytochromes, catalases),
- 3 à 7 mg liés à la transferrine dans le plasma,
- le reste est stocké sous forme de ferritine ou d'hémossidérine [20].

Le **tableau 2** montre la distribution du fer (contenu en mg) chez l'homme et la femme.

	Homme adulte (80 kg)	Femme adulte (60 kg)
Hémoglobine	2500	1700
Myoglobine/enzymes	500	300
Fer de la transferrine	3	3
Réserves en fer	600-1000	0-300

Tableau 2 : Distribution du fer (contenu en mg) chez l'homme et la femme

Comme le montre la figure 3, il existe une **homéostasie du fer** avec une **adaptation de l'absorption digestive** de manière régulée en fonction des réserves martiales, des besoins de l'organisme en fer et des pertes obligatoires (non régulées) en fer [11].

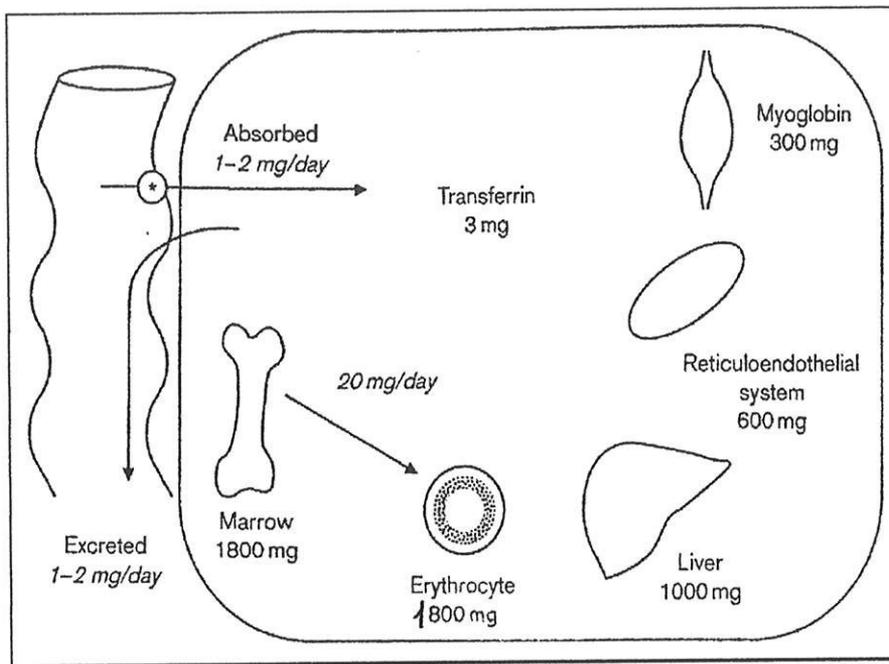


Figure 3 : Homéostasie et réserves en fer chez un adulte de 70 kg

Les besoins physiologiques en fer chez l'adulte sain sont estimés à **1 mg/jour** chez l'homme et **1,4 mg/jour** chez la femme en période d'activité génitale et sont assurés par **l'alimentation**.

Les pertes basales journalières sont faibles et varient chez l'adulte sain de **1 à 2 mg**.

Ces pertes compensent exactement la quantité de fer absorbée, qui elle même ne représente que $1/4000^{\text{ème}}$ du fer total de l'organisme.

Environ deux tiers des pertes en fer sont liés à la desquamation cellulaire du tractus digestif, les pertes cutanées et urinaires sont quasiment négligeables.

Chez la femme, on estime la perte moyenne de fer au cours du cycle menstruel à **1 mg/jour**, **500 à 1000 mg** au cours de la grossesse, et environ **1 mg/jour** pendant l'allaitement.

20 mg de fer par jour sont nécessaires pour assurer une érythropoïèse adéquate, c'est-à-dire remplacer les globules rouges disparus. La principale source de fer provient du recyclage des hématies sénescents par le système réticuloendothélial (SRE), et des réserves médullaires et hépatiques correspondant environ à 3400 mg, soit le double du pool circulant érythrocytaire. Il apparaît donc que le métabolisme du fer s'effectue chez l'adulte sain en un véritable circuit fermé. (Cf. schéma général du métabolisme du fer annexé)

La balance externe du fer chez l'homme et la femme ménopausée est maintenue essentiellement par la desquamation des cellules épithéliales intestinales dans les selles. Les seuls gardes-barrière de cet équilibre du fer sont les **villosités duodénales** [11].

La **figure 4** montre les cellules cryptiques dictant le devenir des entérocytes matures.

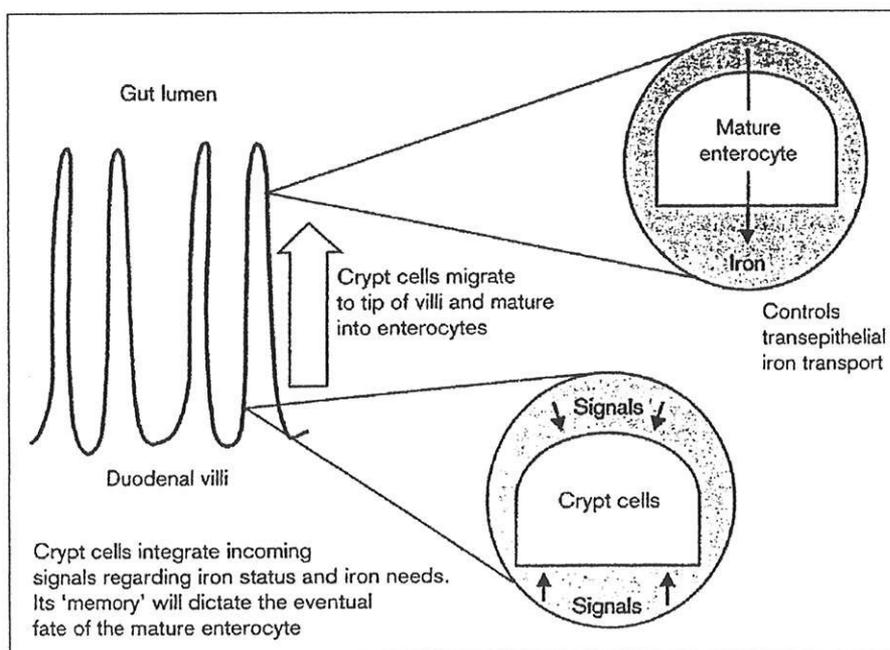


Figure 4 : Maturation des cellules cryptiques en entérocytes

Cette figure montre l'épithélium duodéal composé de cellules cryptiques à la base qui peuvent migrer le long des villosités au fur et à mesure qu'elles mûrissent et deviennent des entérocytes permettant le transport du fer.

Les cellules cryptiques reçoivent et intègrent des informations sur le statut en fer de l'organisme provenant de la lumière digestive et du plasma.

Ce contrôle homéostatique paraît gouverné par quatre facteurs [21] :

- la quantité de fer intra luminal,
- la taille du pool en fer circulant, soit le niveau de transferrine,
- la taille du stock en fer dans le système réticulo-endothélial,
- le taux d'érythropoïèse qui est indépendant de la taille du pool en fer.

Cependant, les mécanismes par lesquels ces signaux contrôlent les cellules cryptiques sont inconnus.

Dans la membrane baso-latérale de la cellule cryptique, se trouve le complexe récepteur de la transferrine-gène de l'hémochromatose, qui gouverne l'entrée du fer ferreux lié à la transferrine dans la cellule cryptique [21].

La **figure 5** montre le rôle de la cellule cryptique et de l'entérocyte mature selon le statut en fer de l'organisme.

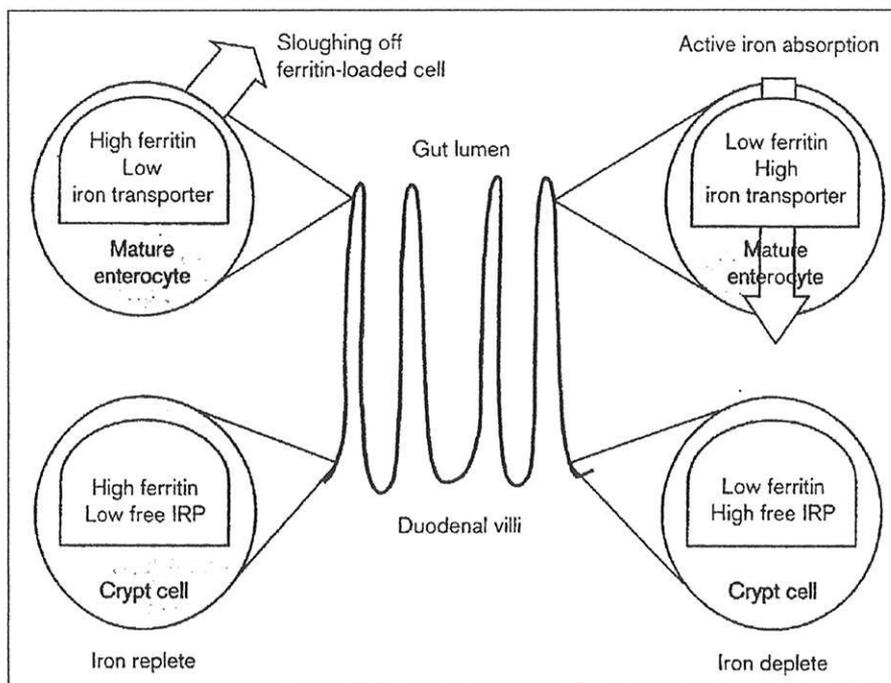


Figure 5 : rôle de la cellule cryptique et de l'entérocyte mature selon le statut en fer de l'organisme.

Dans le cas d'une **carence en fer**, la cellule cryptique est pauvre en fer. La conséquence est un niveau bas de ferritine intra cellulaire et un niveau élevé de protéines régulatrices du transport du fer (IRP pour Iron Regulatory Protein), responsable d'une augmentation de l'expression du récepteur de la transferrine dans l'entérocyte mature. La cellule intestinale est alors le siège de l'absorption trans-épithéliale d'une grande quantité de fer pour répondre aux besoins. Le fer transite à travers l'entérocyte et se fixe ensuite à la transferrine circulante. L'entérocyte n'est pas chargé en fer lors de la desquamation de l'épithélium duodéal afin de minimiser les pertes digestives en fer.

A l'inverse, dans le cas d'une **réplétion en fer**, la cellule cryptique présente un niveau élevé de ferritine intra cellulaire et un faible niveau de protéines régulant le transport du fer (IRP) responsable, d'une diminution de la production du récepteur soluble de la transferrine. La conséquence est l'absence d'absorption du fer et l'augmentation des pertes digestives en fer par la desquamation de l'entérocyte chargé en fer [22].

Plus récemment, une molécule **l'hepcidine** également appelée LEAP-1 pour Liver Expressed Antimicrobial Peptide-1 a été identifiée chez l'homme dans le plasma et l'urine [23]. Il s'agit d'un polypeptide de 84 acides aminés synthétisé par l'hépatocyte et ensuite converti en trois peptides matures de respectivement 20, 22 et 25 acides aminés. Le gène humain codant pour l'hepcidine est localisé sur le chromosome 19. Cette molécule a une action antimicrobienne et jouerait un rôle déterminant dans le métabolisme du fer.

Les travaux de Pigeon et coll. en 2001 ont permis d'établir un lien entre l'hepcidine et le métabolisme du fer, en montrant une augmentation de la synthèse hépatique de l'hepcidine chez des souris présentant une surcharge en fer expérimentale ou spontanée [24].

Nicolas et coll, en étudiant un modèle de souris knock-out pour le gène USF2 (Upstream stimulatory factor 2), ont observé que celles-ci développaient une surcharge en fer comparable à celle observée au cours de l'hémochromatose génétique et ont mis en évidence la non expression des gènes de l'hepcidine chez ces souris [25].

L'hepcidine serait donc une molécule capable de réguler le métabolisme du fer en contrôlant l'absorption digestive du fer et la sortie du fer des macrophages.

Plus précisément, un faible niveau d'hepcidine serait responsable d'une surcharge en fer en favorisant l'absorption digestive du fer et sa libération à partir des macrophages [25].

A l'inverse, un niveau élevé d'hepcidine serait responsable d'une carence en fer par limitation de la captation de fer par l'organisme et une rétention de fer dans les macrophages, comme observé au cours des anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques [26-28].

Cependant, les mécanismes moléculaires par lesquels l'hepcidine contrôleraient le métabolisme du fer sont inconnus.

L'hémochromatose génétique est le modèle de métabolisme pathologique du fer ; la découverte du gène de cette pathologie ainsi que de ses mutations a récemment ouvert la voie à une meilleure connaissance du métabolisme du fer. Cela a permis de mieux comprendre les maladies de surcharge en fer, qu'elles soient primitives d'origine génétique, ou bien secondaires et ainsi d'améliorer leur prise en charge.

II. ETIOLOGIES DES SURCHARGES TISSULAIRES EN FER

2.1 Surcharges en fer primitives

2.1.1 Mutation du gène HFE et hémochromatose génétique : Modèle de métabolisme pathologique du fer

a) Epidémiologie

L'hémochromatose génétique ou primitive est une maladie héréditaire transmise selon un mode **autosomique récessif**.

Il s'agit de la maladie génétique la plus **fréquente** en terme de prévalence avec 1 sujet homozygote sur 200 à 400 dans les populations européennes, et 1 sur 1000 dans les autres ethnies. Ce chiffre peut varier de 0,05 % en Finlande jusqu'à 1,2 % en Australie [29].

Environ un sujet sur 10 est hétérozygote pour cette maladie (plus précisément 0,07 à 0,13 selon Edwards) [30, 31].

La fréquence de la maladie avec une expression clinique est 5 à 10 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme en raison des pertes physiologiques en fer (menstruations, grossesse, allaitement) [32].

La cause de la prévalence élevée du gène mutant en cause est actuellement inconnue.

b) Physiopathologie

Cette pathologie décrite initialement en 1889 par von Recklinghausen est une anomalie du métabolisme du fer, dans laquelle une augmentation inappropriée de l'absorption intestinale du fer (pouvant atteindre 4 mg/jour ou plus) entraîne son dépôt en quantité excessive dans les cellules parenchymateuses.

Cela aboutit à une **surcharge en fer multi viscérale** très progressive, débutant le plus souvent dans l'enfance et conduisant à une défaillance des organes atteints, en particulier le foie, le pancréas, le cœur et l'hypophyse.

La maladie reste longtemps asymptomatique et près de 70 % des patients ne développent les premiers symptômes qu'à partir de 40 ans [33].

Une distinction est classiquement faite entre les termes d'hémosidérose et d'hémochromatose. Le premier signifie la présence de dépôts de fer en quantité excessive dans les organes. Le second caractérise une surcharge tissulaire en fer majeure, qui est à l'origine de la dysfonction des organes cibles [32].

Le gène responsable a été localisé il y a environ 30 ans sur le bras court du chromosome 6 à proximité des gènes HLA de classe I [34].

Cette avancée a révélé le mode de transmission de cette affection et a permis le développement d'enquêtes familiales pour en faciliter le diagnostic précoce.

En 1996, Feder et coll. ont cloné un gène qu'ils ont dénommé HLA-H et dont une des mutations est très fortement associée à l'hémochromatose avec une fréquence allélique supérieure à 90 % en Europe du nord [35].

Ce gène a été considéré comme le gène de l'hémochromatose et rebaptisé **HFE** (H pour Hémochromatose, Fe pour fer).

L'identification de la mutation **C282Y** de ce gène, correspondant au remplacement en position 282 d'une cystéine par une tyrosine, a ensuite permis un dépistage possible sur une base génotypique. En effet, l'homozygotie C282Y est observée dans la plupart des séries de patients porteurs d'une hémochromatose, soit entre 82 et 100 % des cas antérieurement diagnostiqués sur les critères phénotypiques classiques [35].

L'hypothèse du rôle de la protéine HFE dans le métabolisme du fer a été confirmée par l'obtention de souris invalidées pour le gène HFE et qui ont développé une surcharge en fer identique à celle observée au cours de l'hémochromatose génétique [36].

La présence de la mutation C282Y homozygote pourrait entraîner une diminution de l'expression de l'hepcidine, responsable de la surcharge en fer, par augmentation de l'absorption digestive du fer et sa libération par le macrophage, comme cela a été démontré chez la souris invalidée pour le gène HFE [37].

c) Critères diagnostiques

Au plan **clinique**, à un stade **précoce**, le diagnostic est difficile à évoquer devant un cortège de symptômes peu spécifiques, associant une altération de l'état général modérée, une modification de la coloration cutanée, des douleurs abdominales, une perte de la libido, et des anomalies du métabolisme glucidique.

A un stade plus **avancé**, la triade hépatomégalie-mélanodermie-diabète devient plus évocatrice. En effet, le foie est habituellement le premier organe atteint avec la présence d'une hépatomégalie chez plus de 95 % des patients symptomatiques. Cette hypertrophie hépatique peut exister en l'absence de toute anomalie biologique ou toute symptomatologie. Une splénomégalie est présente dans environ la moitié des cas symptomatiques.

Une hyperpigmentation cutanée diffuse, secondaire aux dépôts de mélanine et de fer dans le derme, est retrouvée chez plus de 90 % des patients symptomatiques.

Le diabète sucré apparaît chez 65 % des patients avec une plus grande fréquence chez ceux ayant des antécédents familiaux de diabète.

Parmi les autres signes moins fréquents, on retient une arthropathie à type de chondrocalcinose chez 25 à 50 % des malades, une cardiopathie hypertrophique dans 15 % des cas environ, un hypogonadisme par atteinte hypothalamo-hypophysaire secondaire aux dépôts de fer [38-40].

Au plan **biologique**, il est important de noter qu'à la période initiale de la maladie, la ferritine sérique est le plus souvent normale ou faiblement élevée. L'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CST), dans ce cas très supérieur à 45 % (60 % chez l'homme et 50 % chez la femme) [41] et pouvant atteindre des valeurs proches de 90 %, précède souvent l'élévation de la ferritinémie.

La mesure du CST, ainsi que l'augmentation progressive de la ferritinémie, permettent de démontrer dans la plupart des cas l'excès du stock parenchymateux de fer à un stade plus avancé de la maladie.

Au plan **anatomopathologique**, les données disponibles dans la littérature concernent la maladie à un stade évolué, le stade infra clinique n'étant pas dépisté. L'examen, autrefois fondamental pour confirmer le diagnostic, consistait en une ponction biopsie hépatique, avec la mesure de la concentration hépatique en fer et le calcul de l'indice en fer hépatique (concentration hépatique en fer/ âge en années).

Cet examen invasif est utilisé actuellement à visée pronostique de l'atteinte hépatique. Le contenu total en fer de l'organisme, estimé à partir de la concentration hépatique en fer peut être augmenté de façon considérable (jusqu'à 58 g) par rapport à l'adulte sain [32].

En macroscopie, on peut noter à un stade évolué de la maladie un aspect de cirrhose micronodulaire hépatique, une atrophie et une fibrose du pancréas ainsi qu'une mélanose viscérale diffuse.

En microscopie optique, des dépôts de fer parenchymateux peuvent être mis en évidence en quantité variable dans le foie, le pancréas, le cœur, le système réticuloendothélial, l'estomac et les glandes endocrines [32].

Les figures 6 et 7 illustrent le cas d'un homme de 54 ans présentant une hémochromatose primitive.

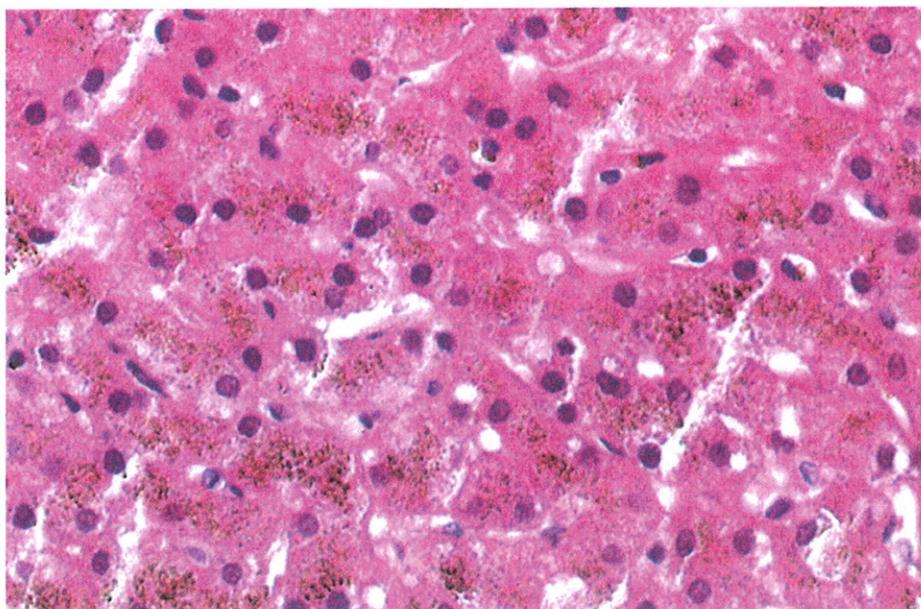


Figure 6 : Dépôts de fer (pigments ocres) intra hépatocytaires (HES x 100)

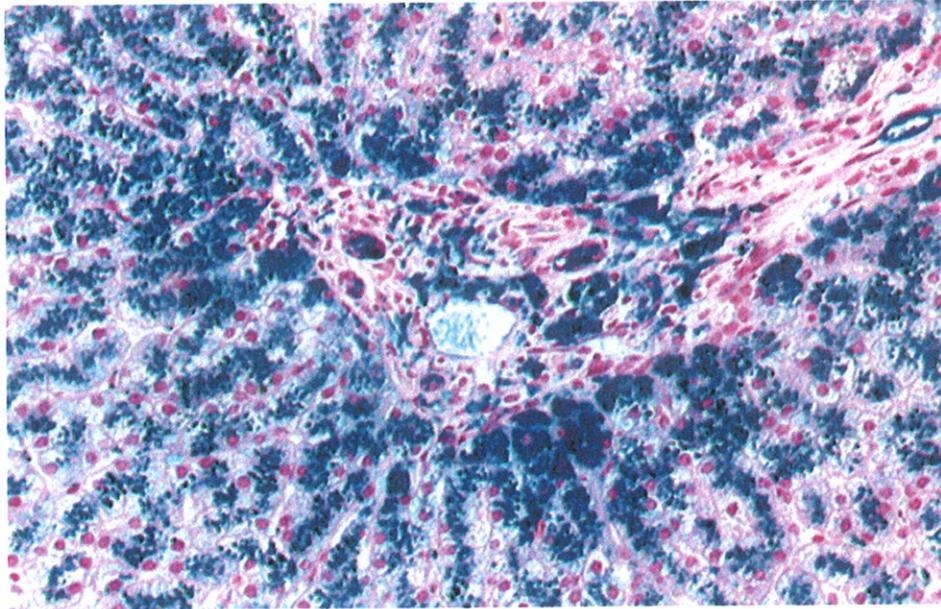


Figure 7 : Dépôts de fer (pigments bleus) dans les travées hépatocytaires et dans un espace porte (Perls x 100)

Au plan **morphologique**, la tomодensitométrie peut montrer une augmentation de la densité hépatique secondaire aux dépôts de fer. Celle-ci est corrélée à l'élévation de la ferritinémie [42].

Plus récemment, l'imagerie par résonance magnétique permet d'évaluer la concentration hépatique en fer. Le fer accumulé induit de façon spécifique une chute du signal en T2 qui est proportionnelle au degré de la surcharge. Ainsi la concentration hépatique en fer calculée par le logiciel de l'appareil, en fonction de la modification du signal hépatique en T2, serait bien corrélée à celle mesurée par analyse biochimique après biopsie hépatique [43]. La principale limite de cette technique est une faible sensibilité pour détecter les faibles surcharges en fer. Cet examen s'avère utile pour le diagnostic et surtout le suivi d'une surcharge hépatique en fer après traitement [44].

d) Evolution et traitement

L'hémochromatose primitive évolue naturellement vers l'accentuation diffuse des dépôts de fer avec pour conséquence la défaillance des organes atteints.

La surcharge en fer des organes vitaux tels que le cœur et le foie est un facteur pronostique majeur. En l'absence de traitement, les principales causes de décès sont l'insuffisance cardiaque au stade terminal dans 30 % des cas, l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale dans 25 % des cas, un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dans 30 % des cas.

Le taux de survie à 5 ans augmente avec le traitement de 33 % à 89 % [45].

La prise en charge de ces patients consiste en un traitement **curatif** précoce, reposant sur la diminution de l'excès en fer grâce à des **saignées** régulières (environ 500 ml par semaine). La surveillance de l'efficacité du traitement au plan biologique s'effectue sur la normalisation du CST et de la ferritinémie.

Une mesure rétrospective de la surcharge en fer de l'organisme est possible. Sachant qu'1 ml de sang contient 0,5 mg de fer, on peut calculer la quantité totale de fer enlevée par les saignées hebdomadaires qui sont effectuées jusqu'à normalisation de la ferritinémie.

Lorsque ces patients présentent une anémie ou une dénutrition avec hypoprotéinémie sévère qui contre-indiquent les saignées, on a recours à un traitement **chélateur** (la déféroxamine) par voie intraveineuse ou sous cutanée qui permet de fixer le fer en excès et de l'excréter dans les urines.

A un stade plus avancé de la maladie, la stratégie thérapeutique reste la même. A cela s'ajoute évidemment le traitement symptomatique des organes lésés [46, 47].

Toutefois, le principal progrès réside en la possibilité d'un traitement **préventif** avant le développement de toute lésion organique, grâce au dépistage par biologie moléculaire (génotypage HFE) des sujets prédisposés et de leur famille, qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes [48].

2.1.2 Autres mutations du gène HFE

a) La mutation H63D

Elle correspond au remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63. Il s'agit de la deuxième mutation la plus fréquemment rapportée.

Elle est sur-représentée chez les patients non porteurs de la mutation C282Y à l'état homozygote mais serait responsable d'une surcharge en fer plus faible que celle constatée dans l'hémochromatose primitive [49].

b) La mutation S65C

Elle correspond à la substitution d'une sérine par une cystéine en position 65 et serait également à l'origine d'une faible surcharge en fer [48, 50].

Il existe probablement d'autres mutations dont l'impact sur le métabolisme du fer reste à préciser.

2.2 Surcharges en fer secondaires ou acquises

Ce groupe inclut la surcharge en fer :

- des **maladies hématologiques** secondaires à une **dysérythropoïèse**.

Il s'agit des anémies constitutives telles que la thalassémie, la drépanocytose ou bien acquises telles que les myélodysplasies, nécessitant un apport transfusionnel très régulier. Sachant que 1 ml de sang apporte 0,5 mg de fer, il est important de noter qu'un culot globulaire de 500 ml apporte 250 mg de fer. Cette charge en fer post-transfusionnelle peut mimer à terme, cliniquement et biologiquement, un tableau d'hémochromatose primitive [51, 52].

- des **hépatopathies chroniques post éthylisme** où il existe souvent en dehors de toute cirrhose une surcharge en fer modérée liée à l'apport exogène de fer (vin rouge).

L'augmentation du fer intrahépatique au stade de la cirrhose peut être due à la nécrose cellulaire et à la captation du fer libéré par ces cellules [53].

- des **hépatopathies chroniques virales B et C** où une surcharge hépatique en fer est décrite chez près de la moitié des patients atteints d'hépatite chronique, essentiellement C. L'importance des dépôts sidériques est corrélée à l'activité nécrotico-inflammatoire [53].

Dans ce cadre nosologique de surcharges secondaires en fer, celle des **patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés** tient une place toute particulière, que nous allons maintenant développer. Cette surcharge parfois massive a été décrite avant l'ère de l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine (1989) notamment au plan histologique par plusieurs auteurs.

2.2.1 Surcharge en fer chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé avant l'utilisation de l'érythropoïétine

Avant l'ère de l'érythropoïétine (EPO), la surcharge en fer était une complication fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse et régulièrement transfusés en raison de l'anémie. Toutefois, il n'existe pas de données épidémiologiques précises concernant sa prévalence.

Dans une étude parue en 1987, près de 50 % des dialysés recevaient plus d'un culot globulaire par mois [54].

Un centre de dialyse a rapporté l'existence d'une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml chez plus de la moitié de ces patients (64 patients sur 120) [55].

Cette surcharge résultait d'une fonction médullaire osseuse hypoproliférative couplée à la nécessité de transfusions sanguines fréquentes pour traiter une anémie symptomatique.

En effet, il n'était pas rare de constater des hématocrites basses de 15 à 25 % ainsi que des hémoglobinémies de 5 à 8 g/dl. Les valeurs d'hématocrite de la plupart des patients dialysés étaient de 20 à 25 % [56].

Le traitement de l'anémie avant l'ère de l'EPO comportait l'administration de fer oral ou intraveineux, d'androgènes [57], et parfois la splénectomie [58].

Devant le peu d'efficacité de ces traitements, l'attitude adoptée était de ne pas traiter les anémies peu symptomatiques et corriger les anémies sévères par des transfusions sanguines répétées.

La plupart des études faites chez les dialysés ont concerné des patients qui ont reçu à la fois du fer parentéral et secondaire aux transfusions sanguines.

Si l'on garde à l'esprit qu'un culot globulaire de 500 ml apporte 250 mg de fer, les multiples transfusions sanguines étaient responsables d'une augmentation progressive du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritinémie pouvant être supérieures à 80 % et 6000 ng/ml respectivement [59-61].

La majeure partie du fer accumulé chez l'hémodialysé avant l'ère de l'EPO se trouve dans les cellules du système réticuloendothélial. Lorsque celui-ci est saturé, le fer est délivré en grande quantité aux cellules parenchymateuses des autres tissus incluant principalement le foie, mais aussi le cœur, la thyroïde, le pancréas ...

Cette surcharge en fer a été démontrée histologiquement lors de l'autopsie de 50 patients hémodialysés chroniques traités par fer parentéral et transfusions répétées. Chez 48 d'entre eux, des dépôts tissulaires massifs de fer dans le foie et la rate étaient présents [62].

Des dommages cellulaires hépatiques ont été diagnostiqués avant l'ère de l'EPO chez des patients dialysés ayant développé une hémossidérose post-transfusionnelle, et pour lesquels on a relevé des ferritinémies supérieures à 7500 ng/ml et un CST supérieur à 88 % [59, 63].

Cependant concernant l'atteinte hépatique, il est difficile de distinguer le rôle d'une hépatite virale B ou C post-transfusionnelle fréquente de celui de la surcharge en fer [53].

De plus, le diagnostic de l'hépatite C (autrefois appelée non A non B) était difficile avant l'ère de l'EPO.

Lorsque l'on s'intéresse aux données de la littérature concernant la surcharge en fer chez les patients hémodialysés chroniques, on est frappé par l'absence de seuil limite de ferritinémie clairement établi, au-delà duquel le risque de surcharge est patent.

Selon les auteurs, la surcharge en fer est définie comme étant présente lorsque la ferritinémie reste de façon chronique supérieure à 1000 ng/ml [55] ou 500 ng/ml [64].

Les complications de la surcharge en fer décrites avant l'utilisation de l'EPO comprenaient l'apparition d'un diabète, d'une atteinte musculaire proximale, d'une atteinte osseuse [65, 66]. Des dépôts de fer ont été mis en évidence dans les muscles proximaux de 10 hémodialysés dont les ferritinémies étaient comprises entre 1030 et 5000 ng/ml et présentant les allèles de l'hémochromatose [67].

Rao et coll ont analysé les données cliniques et l'histologie hépatique de 74 transplantés rénaux ; dont 20 présentaient des lésions d'hémossidérose et 4 des lésions d'hémochromatose. L'intervalle moyen entre la date de transplantation et le diagnostic a été de 26 mois. Le sexe féminin, le nombre d'unités globulaires transfusées et la durée d'hémodialyse, étaient des facteurs prédisposants [60].

Cette étude a fait craindre la possibilité de la persistance d'une surcharge en fer longtemps après l'arrêt de l'exposition au fer et en dépit d'une érythropoïèse adéquate post greffe.

Le traitement de la surcharge en fer des patients hémodialysés faisait appel à la perfusion de déféroxamine en cours de séances de dialyse, afin de chélater et excréter le fer en excès. Les manifestations fonctionnelles de l'hémochromatose étaient améliorées, le taux de ferritinémie baissait régulièrement ainsi que la quantité de fer tissulaire hépatique [61].

2.2.2 Surcharge en fer chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé depuis l'utilisation de l'érythropoïétine

L'introduction de l'EPO a quasiment éliminé, sauf événement aigu intercurrent, le recours aux transfusions. Des manifestations cliniques d'hémochromatose secondaire ont été notées très peu de temps après l'introduction de l'EPO, mais ont été attribuées aux transfusions précédentes [68].

L'utilisation de l'EPO, en stimulant le processus d'érythropoïèse a permis la mobilisation du fer stocké afin de l'incorporer dans la nouvelle hémoglobine synthétisée.

Plusieurs études ont démontré une diminution rapide des taux de ferritinémie chez les patients traités par EPO [56, 69].

Kalantar-Zadeh et coll en 1995 ont confronté les réserves médullaires en fer à la ferritinémie de patients traités par EPO ; les résultats ont conclu à l'absence de surcharge en fer pour des valeurs de ferritinémies de 1047 ± 445 ng/ml [70].

Selon Eschbach et coll, la carence en fer résultant des pertes chroniques en fer inhérentes à la technique d'hémodialyse, combinée à la stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO est maintenant bien plus fréquente que la surcharge en fer [71].

Selon le même auteur, l'usage du fer parentéral pour remplacer les pertes en fer associées au traitement par hémodialyse et maintenir les réserves martiales à un niveau suffisant pour soutenir l'érythropoïèse, ne doit pas faire craindre le développement d'une surcharge en fer tant que le statut martial du patient est régulièrement surveillé [71].

Néanmoins, aucune étude ayant corrélé la ferritinémie au fer tissulaire n'a été à ce jour réalisée chez le dialysé. La validité de ce paramètre biologique afin d'évaluer le risque de surcharge tissulaire en fer secondaire à la supplémentation martiale en hémodialyse peut-elle être remise en question ?

III. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'ADULTE INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE HEMODIALYSE A L'ERE DE L'ERYTHROPOIETINE

Le rein est le premier site de production de l'érythropoïétine chez l'adulte. Sa synthèse a lieu au niveau des cellules endothéliales situées à proximité des tubules rénaux en réponse au stimulus d'hypoxie [72].

Le déclin de la fonction rénale est responsable très tôt de l'apparition d'une anémie le plus souvent normochrome, normocytaire, arégénérative secondaire à la réduction de la synthèse d'érythropoïétine, et à un moindre degré, de la diminution de la durée de vie de l'hématie par l'accumulation des toxines urémiques.

L'utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine depuis 1989 a permis de bien corriger cette anémie et ainsi d'améliorer l'espérance et la qualité de vie de ces patients tout en limitant le recours aux transfusions répétées [56, 73, 74].

Toutefois le principal facteur de résistance à l'EPO est une carence martiale qui est secondaire à l'augmentation de l'activité érythropoïétique induite par l'EPO et à des pertes sanguines chroniques [75].

Les réserves martiales doivent être évaluées, corrigées si cela est nécessaire avant l'initiation du traitement par EPO puis régulièrement surveillées.

Dans la plupart des cas, le traitement martial substitutif reste nécessaire afin de permettre une érythropoïèse adéquate [73].

Nous allons tout d'abord définir :

- les notions de carence absolue et fonctionnelle en fer,
- les différents outils diagnostiques d'une carence martiale dont dispose le clinicien,
- les recommandations internationales concernant les cibles de la supplémentation martiale chez l'hémodialysé chronique.

3.1 Notion de carence absolue et fonctionnelle en fer

L'érythropoïèse chez le patient insuffisant rénal chronique (IRC) hémodialysé dépend de trois facteurs [76] :

- l'apport exogène d' EPO recombinante humaine qui accélère l'activité hématopoïétique,
- la présence de réserves en fer suffisantes pour être incorporées dans la synthèse de l'hémoglobine,
- une capacité de mobilisation efficace du fer dans ce but.

L'examen considéré comme la référence pour juger de la disponibilité en fer des précurseurs érythroïdes est la présence de fer colorable sur une aspiration de moelle osseuse [77]. Celui-ci n'est actuellement plus réalisé en clinique pour cette indication du fait de son caractère invasif.

Une ferritinémie inférieure à 15-30 ng/ml est le meilleur test non invasif de carence martiale chez l'adulte sain [78].

Chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, on rencontre deux situations très différentes au plan étiologique, concernant le statut martial.

Tout d'abord, une carence martiale **absolue** qui correspond comme chez l'adulte sain à une diminution des réserves en fer définie par une ferritinémie abaissée (inférieure à 100 ng/ml) [79].

Une carence **fonctionnelle**, également appelée relative en fer, qui est caractérisée par des réserves martiales suffisantes pouvant même être augmentées, mais avec une faible biodisponibilité du fer, qui ne peut être incorporé à l'hémoglobine [80].

Il est alors difficile de soutenir l'augmentation de l'activité érythropoïétique induite par l'EPO, sans recourir à l'administration de fer supplémentaire, bien que les réserves soient normales ou augmentées. Cette attitude pourrait exposer les patients à un risque théorique de surcharge en fer [81].

La carence fonctionnelle en fer peut être exacerbée par le blocage de cet élément dans le système réticulo-endothélial, secondaire à un état inflammatoire latent, fréquent chez tous les patients porteurs de maladies chroniques [82].

Dans cette situation, l'administration supplémentaire de fer n'entraîne aucune réponse érythroïde et pourrait conduire également à une surcharge en fer [81].

Au plan physiologique, la supplémentation en fer en hémodialyse paraît nécessaire pour plusieurs raisons :

- l'apport alimentaire de fer est diminué du fait de troubles fréquents de l'appétit, d'une restriction protéique portant le plus souvent sur la viande rouge (fer héminique). De plus, il existe une diminution de l'absorption intestinale du fer, qui est secondaire à la modification par certains médicaments (carbonate de calcium, anti-acides) du pH gastrique normalement acide [83],
- une diminution des réserves en fer liée aux pertes sanguines chroniques estimées de 1 à 3 g/an durant la procédure d'hémodialyse. Ces pertes sont dues aux hématies retenues dans le dialyseur et les tubulures après chaque séance, aux prélèvements sanguins répétés lors de la surveillance biologique, au saignement digestif occulte ou de l'abord vasculaire lors de la pose et du retrait des aiguilles, favorisé par l'anticoagulation nécessaire du circuit extra corporel [84],
- l'accroissement des besoins en fer pour soutenir l'augmentation de l'érythropoïèse induite par l'EPO [75, 80].

3.2 Outils du diagnostic de carence martiale dans l'insuffisance rénale chronique terminale

3.2.1 Coefficient de saturation de la transferrine

Le coefficient de saturation de la transferrine ou CST correspond, au rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation du fer à la transferrine (CTF) multiplié par 100 et s'exprime en pourcentage.

Lors du développement d'une carence martiale, le fer sérique diminue alors que la CTF augmente. En conséquence, le CST qui reflète la quantité de fer circulant disponible pour l'érythropoïèse diminue. Le niveau minimal de saturation de la transferrine nécessaire pour soutenir l'érythropoïèse est de 15 % à 20 %.

Cependant, ce paramètre est sujet à caution en raison d'une certaine variabilité de la concentration en fer sérique et de la transferrine [85].

Il est admis qu'un CST inférieur à 20 % est en faveur d'une carence martiale.

La sensibilité d'un seuil de CST à 20 % pour diagnostiquer une carence fonctionnelle a été évaluée à 81-88 % avec une mauvaise spécificité d'environ 63 % [70, 86].

Ce test reste en pratique clinique courante un bon indicateur de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse, sur lequel repose en partie les recommandations internationales en vigueur.

3.2.2 Ferritinémie

Elle est le principal marqueur des stocks en fer de l'organisme utilisé en pratique clinique courante.

Une valeur inférieure à 15-30 ng/ml est le meilleur test non invasif de carence martiale chez l'adulte sain [78].

Chez l'insuffisant rénal chronique, l'interprétation de ce paramètre est plus discutable, s'agissant d'une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, dont le taux peut être faussement majoré par certaines pathologies intercurrentes indépendamment du statut martial telles qu'une infection, une maladie inflammatoire, une néoplasie, une hépatopathie [87].

L'hypothèse d'un état inflammatoire sous-jacent, associé avec une insuffisance rénale évoluée, pourrait expliquer la différence de seuil de ferritinémie utilisé entre l'adulte sain et hémodialysé (15 à 30 ng/ml versus 100 ng/ml) pour diagnostiquer une carence martiale absolue [82].

La ferritinémie a une moindre valeur pour diagnostiquer une carence martiale fonctionnelle chez les patients traités par EPO car on observe dans cette situation une ferritinémie normale ou élevée.

La sensibilité d'un seuil de ferritinémie de 100 ng/ml pour diagnostiquer une carence fonctionnelle en fer ne dépasse pas 71 % [88, 89] ; dans deux études utilisant la réponse au fer parentéral comme référence, elle n'est que de 48 % avec une spécificité de 75 % [86].

Sa valeur prédictive positive d'une diminution des doses d'EPO de 30 UI/kg après traitement martial est de 76 % pour une valeur prédictive négative de 37 % [90].

En dépit de ces limitations, le dosage de la ferritinémie associé à la mesure du CST reste le meilleur guide disponible en pratique clinique courante de l'adéquation des réserves en fer avant et pendant le traitement par EPO [91].

La surveillance régulière de la ferritinémie lors de l'administration de fer parentéral fait suspecter le développement d'une surcharge martiale en cas d'augmentation rapide.

Néanmoins, il n'existe pas de limite supérieure de ferritinémie clairement définie au delà de laquelle ce risque de surcharge devient patent [76].

3.2.3 Pourcentage de globules rouges hypochromes et teneur des réticulocytes en hémoglobine

Ces deux tests mesurent la capacité de l'organisme à délivrer du fer au tissu érythroïde.

Une hématie devient hypochrome quand sa concentration en hémoglobine devient inférieure à 28 g/dl.

Normalement, moins de 2,5 % des globules rouges sont hypochromes et leur augmentation est en faveur du développement d'une carence martiale.

Un pourcentage de globules rouges hypochromes supérieur à 10 serait un bon reflet de carence martiale fonctionnelle [92].

Une teneur des réticulocytes en hémoglobine (CHr) inférieure à 29 pg serait également un marqueur précoce de carence fonctionnelle en fer [93]. Dans cette étude, il a été comparé deux groupes de patients recevant du fer intraveineux, lorsque la ferritinémie était inférieure à 100 ng/ml ou un CST inférieur à 20 % pour le premier groupe, lorsque la teneur des réticulocytes en hémoglobine devenait inférieure à 29 pg pour le deuxième groupe. Avec l'utilisation de doses identiques d'EPO et une cible d'hématocrite atteinte équivalente dans les deux groupes, les patients du second groupe ont reçu moitié moins de fer.

Une autre étude parue en 2001 [94] a comparé tous les marqueurs de disponibilité du fer, lors de l'évaluation de la réponse érythroïde à une dose de fer parentéral chez des patients hémodialysés traités par EPO. Le meilleur marqueur pour identifier les patients qui augmentent leur hémoglobinémie après l'administration de fer intraveineux a été un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 6 %.

Cependant, la mesure de ces deux paramètres effectuée par des automates spécifiques ne permet pas actuellement leur utilisation en pratique clinique courante.

3.2.4 Récepteur soluble de la transferrine

Le récepteur soluble de la transferrine (Rs Tf) présent dans le plasma est la forme tronquée du domaine extra cellulaire du récepteur membranaire de la transferrine (R Tf).

Ce récepteur spécifique est un élément clé du métabolisme du fer indispensable à son acquisition par les cellules.

Il est exprimé à la surface de toutes les cellules à l'exception des globules rouges ; 75 % de ces récepteurs se trouvent sur les cellules immatures érythroïdes de la moelle osseuse. L'affinité du R Tf est maximale pour la transferrine diferrique.

Le nombre de R Tf exprimé dépend du contenu intra cellulaire en fer ; lorsque celui-ci diminue, la synthèse de ce récepteur est augmentée.

Le Rs Tf résulte du vieillissement du R Tf et sa concentration plasmatique est alors le reflet direct du nombre de R Tf. Son dosage est réalisé par technique ELISA sur microplaques.

Il s'agit d'un test sensible et spécifique du statut en fer. Son augmentation signe l'existence d'une carence fonctionnelle en fer (VPP=91 %, VPN=95 %).

Ce paramètre est utile lors d'une suspicion de carence associée à une anémie lors de pathologies chroniques, car comme nous l'avons déjà vu, la ferritinémie peut être faussement normale ou augmentée dans ce contexte [95].

Une équipe de néphrologie pédiatrique allemande a mis en évidence une corrélation significativement positive entre l'index d'efficacité de l'EPO (rapport entre la dose d'EPO en UI/kg et le taux d'hémoglobine en g/dl) et le dosage du Rs Tf, en comparaison avec les marqueurs habituels du statut martial (ferritinémie, fer sérique et CST) chez 27 enfants insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Une supplémentation martiale intensive chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités par EPO présentant des concentrations élevées du Rs Tf (supérieur à 28 nmol/l avec une ferritinémie inférieure à 500 ng/ml), pourrait corriger la carence fonctionnelle en fer et ainsi améliorer le rapport coût/ efficacité du traitement par EPO [96].

Cependant, selon Chiang, le Rs Tf serait un marqueur reflétant de façon appropriée l'activité érythropoïétique induite par l'EPO, mais ne permettrait pas de préciser la disponibilité du fer dans l'organisme [97].

Comme nous l'avons vu précédemment, les récents paramètres concernant l'évaluation d'une carence martiale fonctionnelle sont encore pour certains sujets à controverse. La plupart d'entre eux font appel à des procédures insuffisamment validées et trop sophistiquées pour être disponibles en pratique clinique courante.

La ferritinémie et le dosage du CST restent les méthodes classiques mais communément admises sur lesquelles reposent les recommandations internationales [76].

3.3 Recommandations internationales concernant la supplémentation martiale en hémodialyse

Les cibles de la supplémentation martiale chez le patient insuffisant rénal chronique hémodialysé font l'objet de recommandations aux USA et en Europe.

Les recommandations américaines émises par le **NKF-DOQI (National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative)** ont été définies avec pour objectif [98]:

- une cible d'**hémoglobine comprise entre 11 et 12 g/dl** (hématocrite entre 33 % et 36 %) chez au moins 85 % des patients insuffisants rénaux. Le prélèvement plasmatique est effectué sur le circuit extra corporel au début de la séance d'hémodialyse.
- la quantité de fer à administrer pour atteindre et maintenir cette cible d'hémoglobine doit être suffisante pour obtenir une **ferritinémie supérieure ou égale à 100 ng/ml** et un **CST supérieur ou égal à 20 %**.

3.3.1 Mode et forme d'administration du fer en hémodialyse

Le fer peut être administré sous deux modes distincts, per os ou intraveineux.

Le mode **oral** est peu coûteux, facile à administrer, mais du fait de ses effets secondaires digestifs pose un problème d'observance. De plus, la prise doit avoir lieu à distance des repas et de tout traitement chélateur du phosphore ou anti-acide, sous peine de voir son absorption réduite. Ce mode d'administration est très utilisé chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé.

Les recommandations américaines préconisent l'utilisation du fer per os préalablement au fer intraveineux.

En terme d'efficacité, l'administration du fer parentéral est supérieure au fer oral comme l'a démontré MacDougall dans une étude réalisée chez des patients avec une ferritinémie supérieure à 100 ng/ml et une hémoglobininémie inférieure à 8,5 g/dl. Un traitement par EPO à raison de 25 UI/kg a été débuté et les patients ont été randomisés en 3 groupes : le premier recevant 250 mg de fer intraveineux tous les 15 jours, le second 200 mg par jour de fer oral, le troisième aucune forme de fer. L'apport de fer parentéral a permis une meilleure réponse en terme d'hémoglobininémie, une ferritinémie stable et une diminution des doses d'EPO [99].

Le traitement par fer oral ne suffit pas à maintenir à long terme l'équilibre martial en hémodialyse. L'administration intra veineuse devient alors nécessaire pour optimiser la réponse à l'EPO [100].

Concernant la forme d'administration du fer élément, trois formulations existent :

- le fer dextran, seule préparation disponible aux USA avant juillet 1999,
- le gluconate sodium ferrique et l'hydroxyde ferrique saccharose, dont l'usage a été approuvé par la FDA respectivement en 1999 et 2000.

En France, nous ne disposons que de la dernière forme, l'hydroxyde ferrique saccharose (Venofer) conditionné en ampoules de 100 mg/5ml, bien toléré puisqu'il n'a été noté aucune des réactions immédiates (anaphylactoïdes) ou différées (arthralgies, myalgies) rencontrées parfois avec l'usage des dextrans [73].

3.3.2 Traitement d'attaque et d'entretien

La demande en fer disponible pour l'érythropoïèse est nettement augmentée par l'action pharmacologique de l'EPO [79].

En effet, durant les trois premiers mois de traitement par l'EPO, environ 1000 mg de fer supplémentaire sont nécessaires dont 400 mg permettent de remplacer les pertes sanguines chroniques inhérentes au traitement de suppléance.

L'administration chronique de fer parentéral doit toujours être précédée d'une injection test afin d'éliminer une éventuelle allergie.

Aux USA, les recommandations chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé préconisent l'administration de 1 gramme de fer dextran à raison de 100 mg/séance pendant 10 séances, puis le contrôle de la ferritinémie et du CST 1 à 2 semaines après la fin de la cure.

Les recommandations concernant la dose d'entretien sont de 25 à 100 mg/semaine pendant 10 à 12 semaines suivies à nouveau d'un contrôle du statut martial.

Dans l'hypothèse où le CST est supérieur ou égal à 20 %, la ferritinémie supérieure ou égale à 100 ng/ml avec une hémoglobine inférieure à 11 g/dl ou bien une cible d'hémoglobine atteinte mais maintenue avec de larges doses d'EPO, **une injection test d'1 gramme de fer intraveineux** est faite sur 8 à 10 semaines avec possibilité de la renouveler une fois en l'absence de réponse satisfaisante.

L'absence de réponse érythroïde en réaction à cette administration supplémentaire de fer permet d'éliminer une carence martiale fonctionnelle. Cette stratégie aboutit à une augmentation progressive de la ferritinémie qui fait discuter le risque de développement d'une surcharge en fer [81].

3.3.3 Modalités de surveillance

Pendant l'instauration du traitement par EPO chez les patients recevant du fer parentéral, les paramètres du statut martial (CST et ferritinémie) doivent être surveillés tous les 3 mois jusqu'à ce que la cible d'hémoglobine définie soit atteinte, puis tous les 3 à 6 mois.

Le CST ne doit pas **excéder de façon persistante 50 % ou la ferritinémie 800 ng/ml** afin d'éviter une possible toxicité du fer. Dans ce cas, la supplémentation martiale doit être interrompue pendant 3 mois et la dose de fer sera réintroduite, réduite au tiers ou à la moitié, après contrôle de la diminution des réserves martiales [101].

3.3.4 Recommandations Européennes

Les recommandations européennes ont été définies à partir des recommandations américaines. La cible de la supplémentation martiale est identique. Toutefois, le pourcentage de globules rouges hypochromes est un paramètre pris en compte lorsque son dosage est possible ; il doit être inférieur à 10 % [101, 102].

Les recommandations européennes conseillent d'emblée le recours au fer intraveineux.

La dose recommandée de fer en traitement d'attaque est identique mais doit être administrée sur une période plus longue (6 à 10 semaines) avec des doses de 20 à 40 mg/séance ou 100 à 200 mg/semaine.

Les recommandations concernant la dose d'entretien sont identiques aux USA et en Europe soit 25 à 100 mg/semaine pendant 10 à 12 semaines, à adapter ensuite selon le contrôle du statut martial.

La carence fonctionnelle en fer qui a émergé depuis l'utilisation de l'EPO est une situation clinique fréquente en hémodialyse responsable d'une diminution de la réponse à cette hormone. L'usage du fer oral ne peut maintenir un équilibre martial suffisant pour soutenir l'activité érythropoïétique et légitime le recours au fer parentéral, à des doses chroniques suffisamment élevées, pour atteindre la cible préconisée par les recommandations internationales.

La dose de fer parentéral est reçue intégralement par le patient, sans aucune possibilité d'adaptation aux besoins et à l'état des réserves martiales, à la différence du mode oral.

Si l'on considère un patient sous EPO recevant 1 gramme de fer avec pour réponse une augmentation satisfaisante d'hématocrite de 23 à 30 %, seuls 420 mg de fer servent à la synthèse des hématies, que deviennent alors les 580 mg de fer non incorporés lors de la synthèse de l'hémoglobine [11] ?

La tolérance du fer à court terme fait l'objet de recherches visant à évaluer l'innocuité de différents dosages [103].

Cependant à plus long terme, la supplémentation régulière en fer intraveineux a-t-elle des conséquences délétères, le suivi des recommandations en vigueur expose-t-il les patients insuffisants rénaux chroniques traités par EPO à un risque de surcharge tissulaire en fer ?

IV. ETUDE : TRAITEMENT MARTIAL PARENTERAL DU SUJET INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE HEMODIALYSE SOUS ERYTHROPOIETINE ET SURCHARGE TISSULAIRE EN FER

Comme nous l'avons vu précédemment, les patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse ont des pertes en fer supérieures aux pertes physiologiques de l'adulte sain.

Avant l'ère de l'érythropoïétine, la nécessité de transfuser régulièrement ces patients, afin de corriger l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique, les a exposés au risque de développer une surcharge en fer documentée par plusieurs auteurs [59-62, 104].

L'utilisation de l'EPO recombinante humaine depuis 1989 a permis de diminuer nettement les transfusions sanguines régulières chez ces patients, limitant ainsi le risque d'infections virales et de surcharge secondaire en fer.

L'accroissement des besoins en fer lié à la stimulation du fonctionnement de la moelle osseuse par l'érythropoïétine, rend nécessaire l'administration de fer parentéral pour maintenir une érythropoïèse adéquate.

Néanmoins, ce mode de délivrance court-circuite le mécanisme d'homéostasie du fer via l'absorption digestive faisant craindre à nouveau le développement d'une surcharge tissulaire secondaire.

4.1 Objectifs de l'étude

4.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce travail est de déterminer si l'administration du fer intraveineux, chez les patients hémodialysés depuis l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine (disponible depuis 1989), les expose à un risque de surcharge tissulaire en fer.

Il s'agit d'évaluer l'existence ou non d'une surcharge tissulaire en fer, de façon directe chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé recevant du fer parentéral, selon les objectifs fixés par les recommandations américaines et/ou européennes concernant la prise en charge de l'anémie en hémodialyse.

Le critère de jugement principal dans notre étude est représenté par la présence ou non de dépôts tissulaires de fer chez ces patients.

4.1.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire est d'essayer d'établir une corrélation entre l'existence ou non d'une surcharge tissulaire en fer, l'état des réserves martiales dont le marqueur principal est la ferritinémie, et la dose totale cumulée de fer reçue depuis la prise en charge en hémodialyse.

4.2 Patients et méthode

4.2.1 Patients

a) Critères d'inclusion

La population étudiée concerne :

- tous les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés depuis 1989 au centre lourd du CHU de Limoges, qu'ils soient vivants ou décédés au cours de leur suivi médical,
- recevant ou ayant reçu du fer intraveineux au cours de la prise en charge de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique,
- ayant un ou plusieurs prélèvements anatomopathologiques.

b) Critères d'exclusion

Seuls les patients dont les dossiers incomplets ne permettaient pas le recueil des données retenues ont été exclus.

c) Données démographiques retenues

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- l'âge, le sexe,
- la durée de prise en charge en hémodialyse exprimée en mois,
- le type de néphropathie initiale,
- la présence d'un éthylysme chronique et/ou une hépatopathie virale B ou C.

4.2.2 Méthode

La méthode consiste en :

- une analyse **rétrospective**, descriptive, monocentrique, à partir de la banque de prélèvements du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Limoges, des différents tissus prélevés et archivés lors d'interventions chirurgicales ou de biopsies chez les patients hémodialysés après 1989, date du début de l'utilisation de l'EPO.

Les patients ont été identifiés grâce aux dossiers cliniques archivés au service d'hémodialyse et recoupés avec les données (comptes-rendus histologiques) du fichier informatique du service d'anatomopathologie.

- une analyse **prospective** sur l'année 2004, descriptive, monocentrique, concernant les patients actuellement en cours de traitement par hémodialyse au centre lourd du CHU. La recherche de dépôts tissulaires de fer a été réalisée sur les prélèvements biopsiques accessibles sans préjudice pour le patient, lors de chirurgies programmées ou éventuellement après son décès (pièces opératoires post amputation dans un contexte d'artériopathie des membres inférieurs stade IV, chirurgie du canal carpien, création ou réfection d'abords vasculaires ...)

Afin de répondre à notre objectif principal, nous avons dans un premier temps utilisé la coloration de Perls également appelée bleu de Prusse, pour mettre en évidence les dépôts tissulaires de fer sous forme d'hémosidérine.

Dans un deuxième temps, nous avons essayé de corréler la présence ou non de dépôts de fer aux valeurs de la ferritinémie, marqueur des réserves martiales, et à la dose totale de fer cumulée après consultation des dossiers des patients archivés au centre lourd d'hémodialyse.

a) Données histologiques

Le principe de la coloration de Perls repose sur la précipitation du fer ferrique en milieu acide, mis en présence de ferrocyanure de potassium sous forme de ferrocyanure ferrique ou bleu de Prusse, visible en microscopie optique.

Une première lecture en microscopie optique, sur une coloration standard hémateïne éosine safran, a été réalisée sur les lames correspondantes aux différents prélèvements inclus en bloc de paraffine, afin d'éviter les zones hémorragiques et tumorales pouvant fausser l'interprétation des dépôts de fer.

Les lames ont été lues après coloration par le Perls.

Nous avons recherché pour chaque prélèvement tissulaire disponible l'existence ou non de dépôts de fer par la coloration de Perls.

Parmi les prélèvements positifs, nous avons distingué et exclu ceux pour lesquels :

- une cause locale favorisante est présente : il s'agit d'une hémosidérose **localisée**, secondaire à une hémolyse in situ avec destruction des globules rouges extravasés, libération du pigment repris ensuite par les macrophages. Cette situation se rencontre fréquemment, par exemple lors d'une ecchymose cutanée, une lésion de grattage, toute ulcération, perforation, zone de nécrose...
- une exogénose et/ou une hépatite virale chronique B ou C pouvant être responsable d'une surcharge en fer liée à l'apport d'alcool ou à l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie.

La positivité de ces prélèvements ne peut pas être considérée comme étant le témoin d'une surcharge en fer secondaire à l'administration de fer parentéral.

b) Données biologiques

Nous avons retenu les paramètres suivants :

- la ferritinémie moyenne exprimée en ng/ml obtenue après le relevé des ferritinémies dosées tous les 3 mois pendant le suivi des patients,
- le nombre de mois par patient passés au dessus du seuil limite de ferritinémie, fixé à 800 ng/ml par les recommandations de bonnes pratiques cliniques américaines et/ou européennes.

La ferritinémie est dosée par une technique d'immunofluorescence (technique T.R.A.C.E. Kryptor) au laboratoire de médecine nucléaire du CHU de Limoges. Les valeurs de référence chez l'adulte sain pour ce kit de dosage sont comprises entre 20 et 200 ng/ml.

Le dosage est effectué sur un échantillon de sang prélevé sur un tube sec sans précaution particulière concernant l'horaire ou la conservation du prélèvement.

c) Estimation de la dose cumulée de fer

Nous avons calculé à partir du relevé de chaque séance d'hémodialyse la dose cumulée de fer parentéral reçue au cours du suivi.

Nous avons tenu compte de l'apport supplémentaire représenté par les transfusions sanguines en sachant qu'un culot globulaire de 500 ml apporte 250 mg de fer.

4.3 Résultats

4.3.1 Données démographiques

La population étudiée concerne **51 patients** retenus parmi les 288 insuffisants rénaux chroniques hémodialysés depuis 1989 au centre lourd du CHU de Limoges.

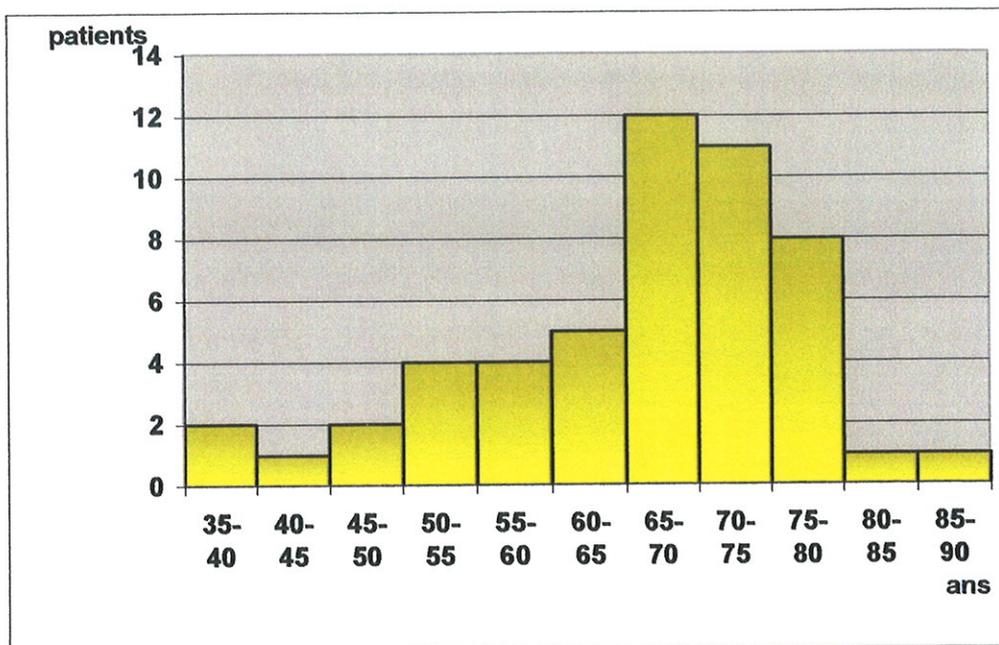
Parmi ceux-ci, on décompte 20 patients décédés en cours de suivi médical et 31 patients encore pris en charge à ce jour au centre.

Ces patients reçoivent ou ont reçu du fer au cours de la prise en charge de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique et nous disposons pour chacun d'entre eux d'un ou plusieurs prélèvements histologiques.

Tous les patients ont bénéficié au cours de la prise en charge de leur anémie, de la prescription d'érythropoïétine, de façon à atteindre les objectifs définis par les recommandations en vigueur énoncées auparavant.

A la prise en charge en hémodialyse, l'**âge moyen** des patients est de **66,5 ans** (+/- 10,9) avec des extrêmes de 36 à 86 ans.

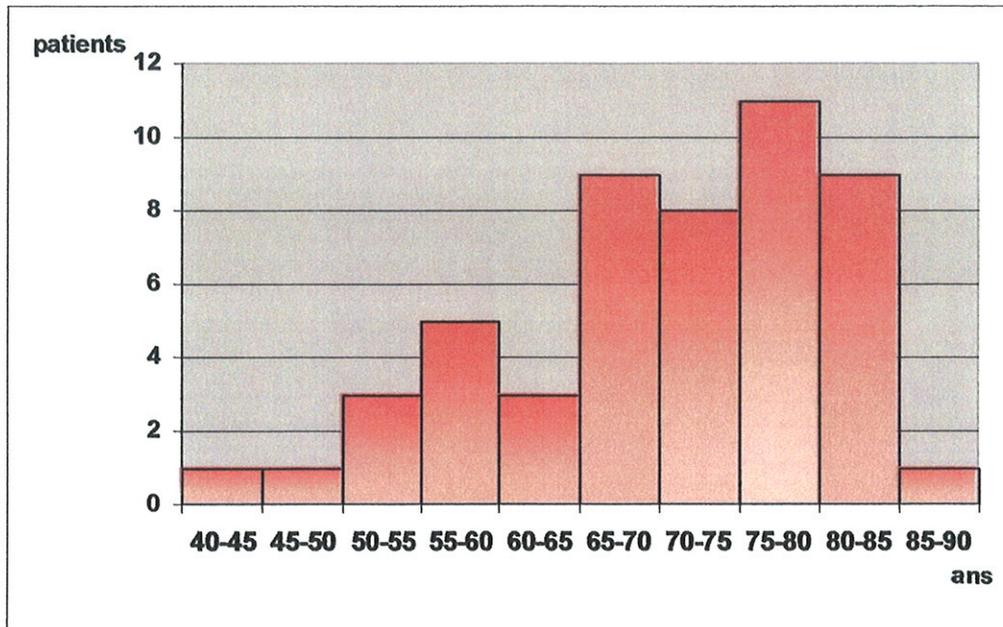
Le **graphique 1** montre la répartition de l'**âge** lors de la prise en charge en hémodialyse au sein de la population étudiée.



Graphique 1 : Répartition de la population selon l'âge lors de la prise en charge en hémodialyse

Au dernier prélèvement histologique disponible, l'**âge moyen** des patients est de **69,6 ans** (+/- 10,3) avec des extrêmes de 41 à 87 ans.

Le **graphique 2** montre la répartition de l'âge au dernier prélèvement histologique au sein de la population étudiée.

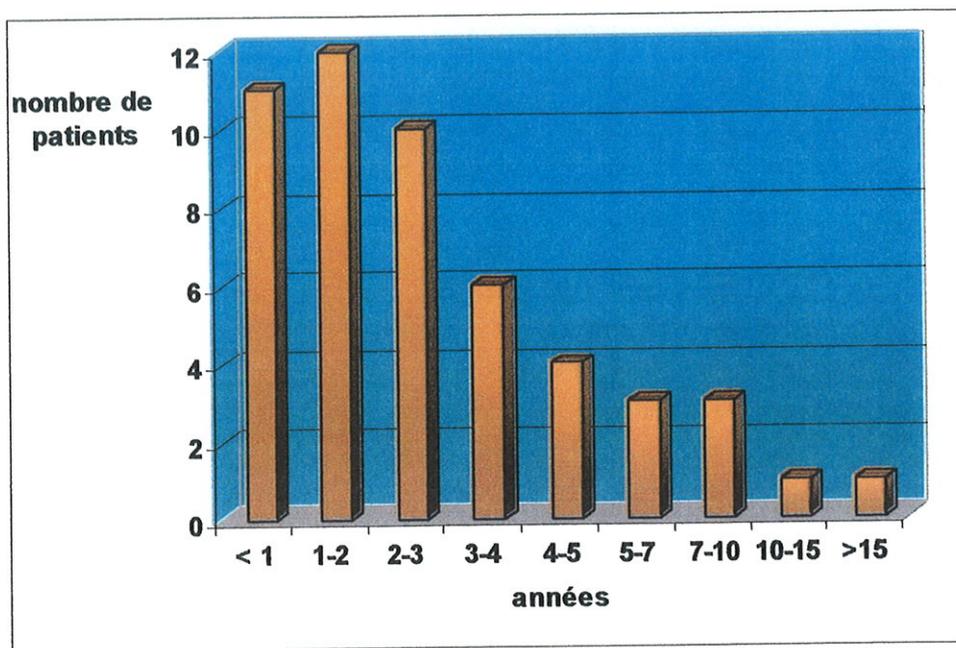


Graphique 2 : Répartition de la population selon l'âge au dernier prélèvement histologique

Le sexe ratio H/F est de 1,04.

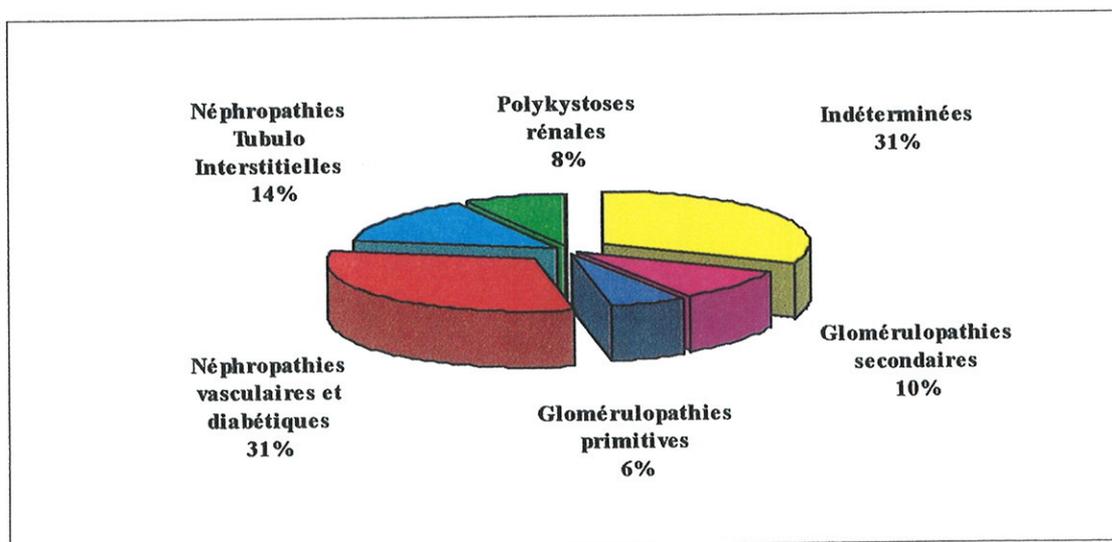
La **durée de prise en charge en hémodialyse**, calculée au dernier prélèvement histologique disponible est en moyenne de 38 mois avec des extrêmes de 4 à 189 mois soit 0,3 à 15,8 ans.

Le **graphique 3** représente la répartition de la **durée d'hémodialyse** au sein de la population étudiée.



Graphique 3 : Répartition de la population selon la durée d'hémodialyse

Le **graphique 4** représente la répartition des **néphropathies initiales** au sein de notre population.



Graphique 4 : Répartition des patients selon l'étiologie des néphropathies.

Près de deux tiers (62 %) des néphropathies sont d'origine **indéterminée** ou **vasculaire** et **diabétique**.

On trouve ensuite dans :

- 14 % des cas les néphropathies tubulo interstitielles,
- 10 % des cas les glomérulopathies secondaires à l'évolution d'une pathologie générale (néphropathie à IgA sur cirrhose dans 2 cas, lupus érythémateux disséminé dans 1 cas, maladie de Wegener dans 2 cas),
- 8 % des cas les néphropathies héréditaires à type de polykystoses rénales,
- 6 % les glomérulopathies primitives.

Parmi les patients étudiés, aucun n'est porteur d'une hépatite B, une patiente présente une hépatite C post-transfusionnelle et trois patients ont des antécédents d'exogénose chronique compliquée de cirrhose hépatique.

Il faut noter qu'aucun patient n'a présenté au cours du suivi médical de symptômes évocateurs d'une surcharge en fer pouvant être primitive ou secondaire, responsable de la dysfonction d'un ou plusieurs organes cibles.

4.3.2 Données histologiques

Le recueil histologique a permis de récolter **110 prélèvements**.

82 (74,5 %) ont été recueillis lors de l'analyse **rétrospective** des données informatiques du service d'anatomopathologie et **28** (25,5 %) ont été obtenus de façon **prospective** sur l'année 2004 lors de chirurgies programmées.

Le nombre moyen de prélèvements par patient est de 2,15 avec des extrêmes variant de 1 à 7.

Le **tableau 3** répertorie tous les prélèvements selon la nature des tissus.

Nature des tissus	Nombre de prélèvements
tube digestif	37
peau	26
vaisseaux	8
foie	5
muscle	5
glandes salivaires	-
accessoires	3
os	3
poumon	3
rein	3
utérus	3
aponévrose	2
prostate	2
vessie	2
ganglion	1
kyste dentaire	1
larynx	1
moelle	1
myocarde	1
parathyroïdes	1
péritoine	1
sein	1
Total :	110

Tableau 3 : Nature tissulaire de tous les prélèvements

87 prélèvements ne présentent **pas de dépôts de fer** après coloration par le Perls visibles en microscopie optique à faible puis à fort grossissement.

23 prélèvements (20,9 %) présentent des dépôts de fer minimes à modérés avec une disposition mixte (intra et/ou extra-cellulaire) après coloration par le Perls visibles en microscopie optique.

Le **tableau 4** répertorie les prélèvements positifs selon la nature des tissus.

Nature des tissus	Nombre de prélèvements
peau	9
tube digestif	6
plèvre	1
glandes salivaires	-
accessoires	1
vessie	1
ganglion	1
utérus	1
larynx	1
foie	1
kyste dentaire	1
Total :	23

Tableau 4 : Nature tissulaire des prélèvements positifs

Dans **22 cas**, ces dépôts de fer ne peuvent être interprétés comme le résultat d' une surcharge tissulaire en fer secondaire à l'administration de fer parentéral, en raison d'une **cause locale** favorisante, responsable d'une **hémosidérose localisée** (ulcération cutanée, perforation digestive, zone de nécrose ...).

Dans **1 cas**, il s'agit d'une surcharge hépatique secondaire à une **exogénose chronique** ne permettant pas de l'imputer au traitement martial seul. (Figure 1)

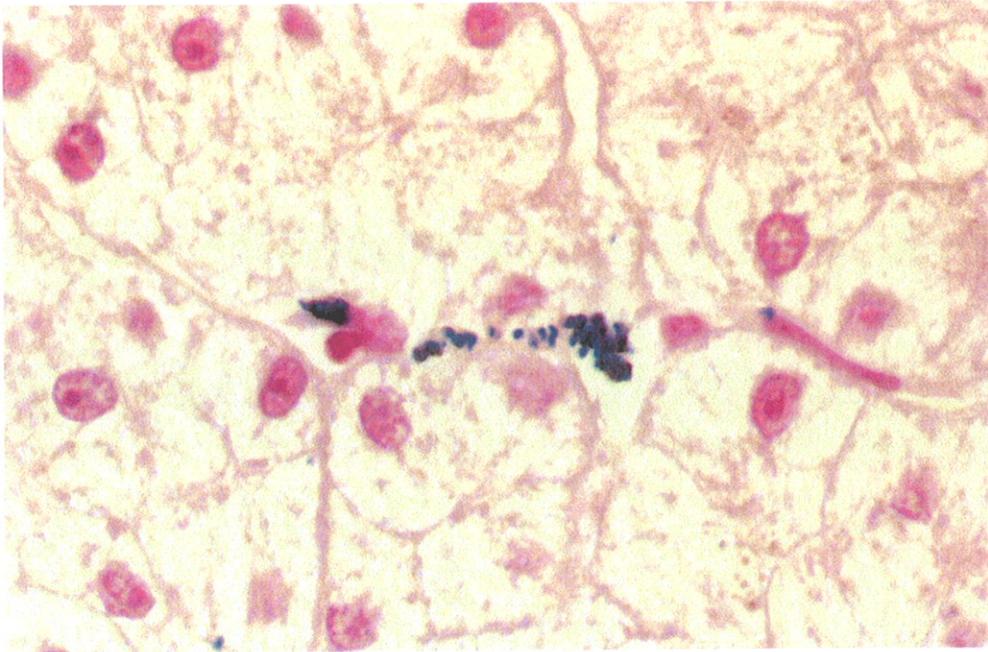


Figure 8 : Dépôts de fer intra cytoplasmiques au niveau d'un hépatocyte et de cellules de Kupffer. Biopsie hépatique (Perls x 400)

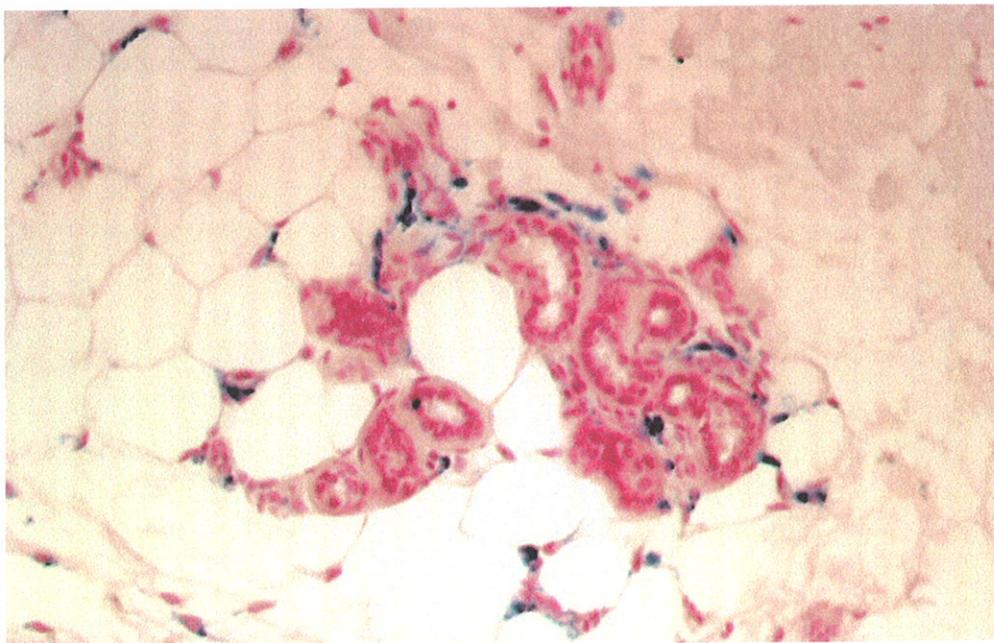


Figure 9 : Dépôts de fer dans le cytoplasme des macrophages autour des glandes annexielles
Biopsie cutanée d'une lésion de vascularite (Perls x 100)

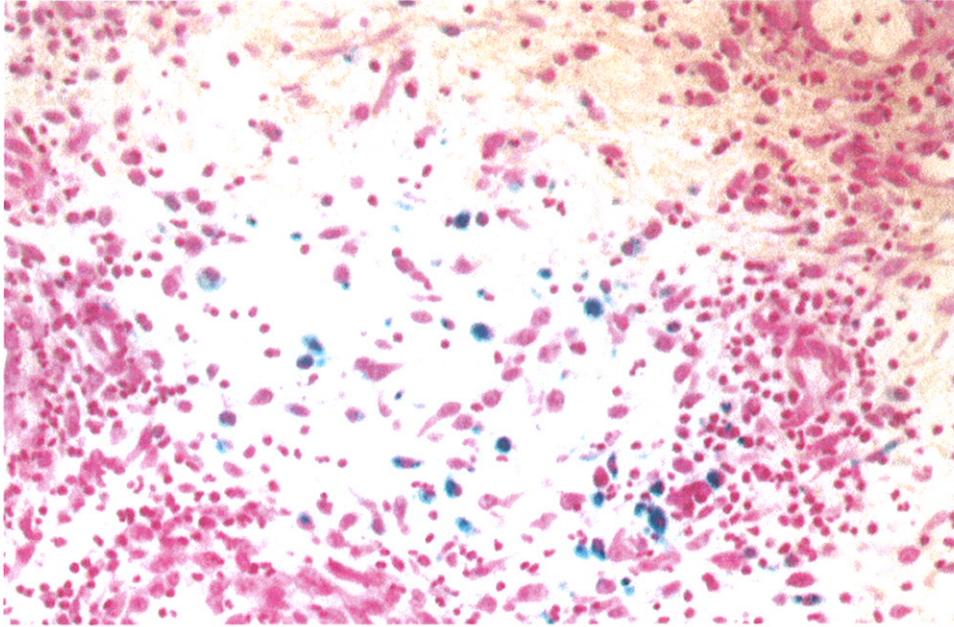


Figure 10 : Dépôts de fer dans le cytoplasme des macrophages et réaction inflammatoire en regard d'une ulcération. Biopsie cutanée (Perls x 100)

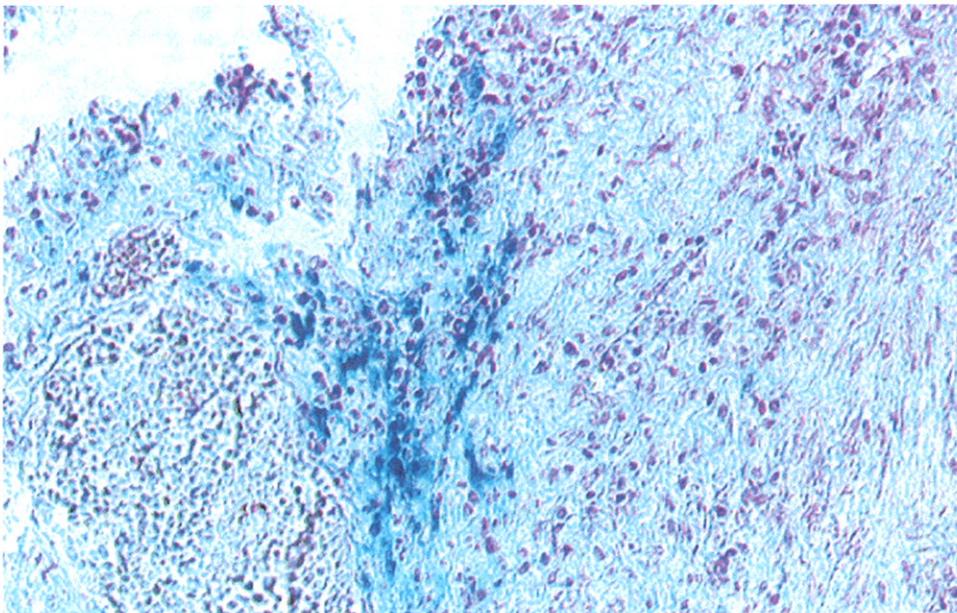
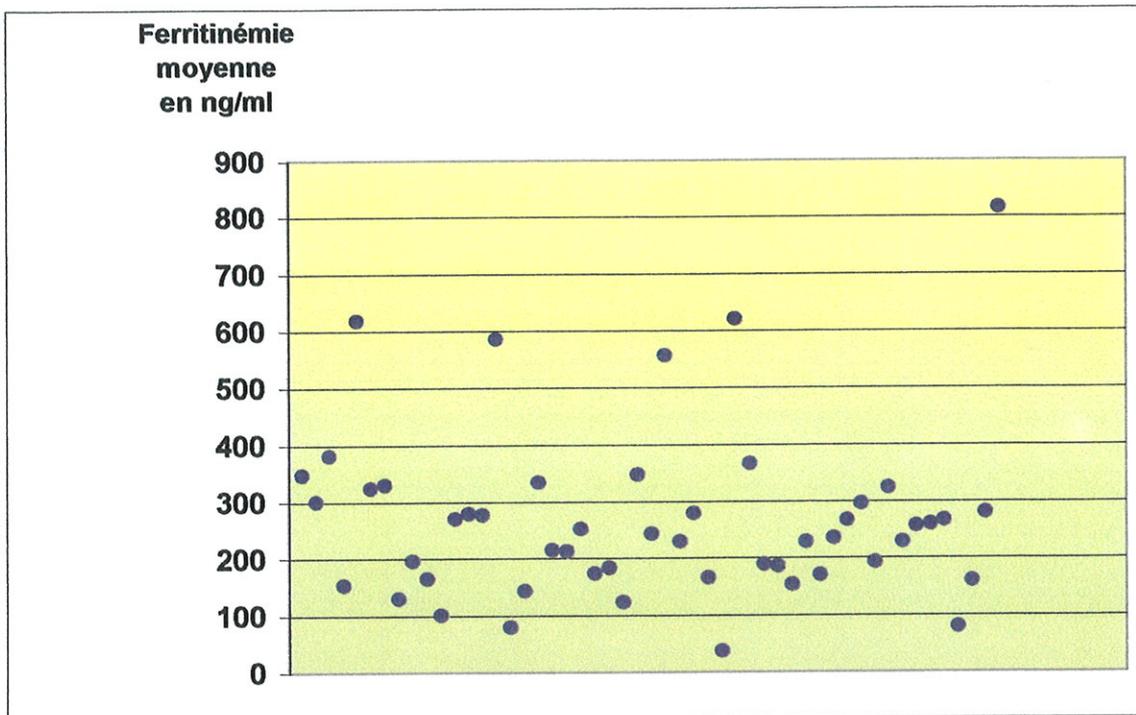


Figure 11 : Dépôts de fer extracellulaires et dans le cytoplasme des macrophages en regard d'une ulcération de la muqueuse colique (Perls x 100)

4.3.3 Données biologiques

La ferritinémie moyenne pour la population étudiée est de **266,68 ng/ml**.

Le **graphique 5** montre la distribution des **ferritinémies moyennes** de chaque patient au cours de leur prise en charge.



Graphique 5 : Distribution des ferritinémies moyennes

5 patients ont présenté au cours de leur suivi, des valeurs de **ferritinémie supérieure à 800 ng/ml** sur une durée moyenne de 4,6 mois (extrêmes de 3 à 6 mois), les exposant au risque théorique de développer une surcharge en fer.

La recherche de dépôts tissulaires de fer chez ces 5 patients s'est avérée négative.

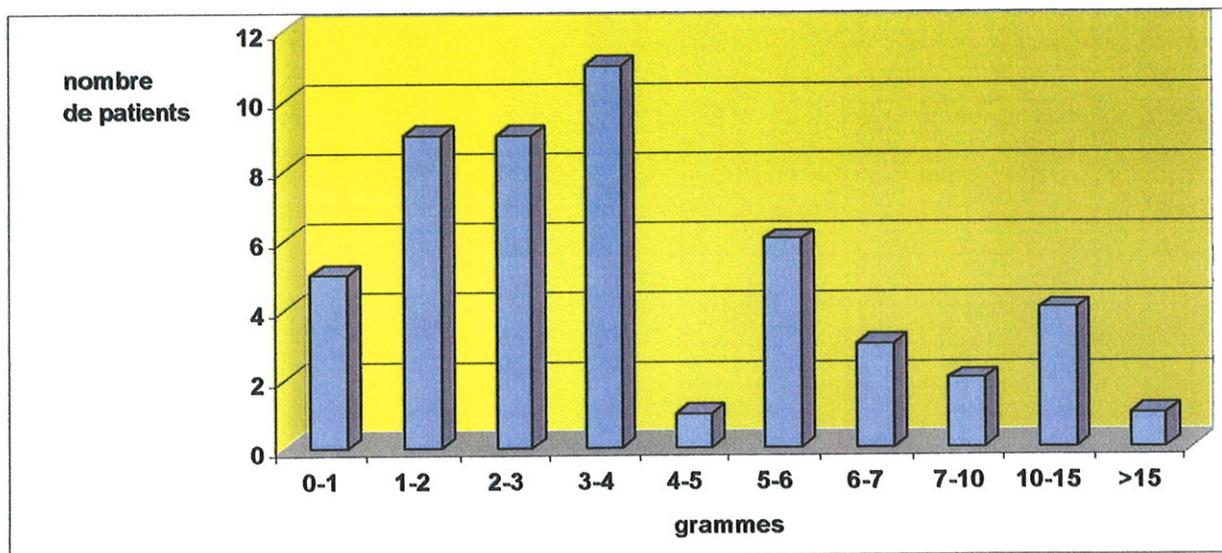
4.3.4 Estimation de la dose cumulée de fer

La dose moyenne de fer parentéral reçue dans la population étudiée, du début de la prise en charge en hémodialyse à la date du dernier prélèvement histologique, est de **3,43 grammes**.

Le nombre de culots globulaires transfusés au cours de cette même période est de **2,5 culots/patient** (extrêmes variant de 0 à 15).

La **dose cumulée de fer** reçue, en tenant compte de l'apport transfusionnel dans la population étudiée, du début de la prise en charge en hémodialyse à la date du dernier prélèvement histologique est donc en moyenne de **4,06 grammes** (extrêmes 0,5 à 15,3 grammes).

Le **graphique 6** précise la répartition de la dose de fer cumulée dans la population étudiée.



Graphique 6 : Dose de fer cumulée reçue

4.4 Analyse statistique

Cette analyse a concerné les deux groupes de patients suivants :

- **10 patients** pour lesquels au moins un prélèvement tissulaire est **positif** après coloration de Perls.
- **41 patients** pour lesquels tous les prélèvements tissulaires ne présentent **aucun dépôt de fer**.

Nous avons comparé dans le **tableau 5** ces deux groupes de patients grâce à un test t non apparié ou test de Student pour les 3 paramètres suivants :

- la durée de prise en charge en hémodialyse,
- la ferritinémie moyenne,
- la dose de fer cumulée reçue.

	Présence de dépôts de fer (n = 10)	Absence de dépôts de fer (n = 41)	T-test non apparié
Durée d'hémodialyse	35,300 +/- 22,211	38,707 +/- 40,566	0,7997
Ferritinémie moyenne	257,500 +/- 70,645	268,927 +/- 163,133	0,8304
Dose de fer cumulée	3,768 +/- 1,977	4,134 +/- 3,586	0,7577

Tableau 5 : Comparaison des patients avec présence et absence de dépôts de fer

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes de patients pour les trois paramètres étudiés.

Ce résultat conforte l'interprétation des prélèvements comportant la présence de fer comme étant des artéfacts (hémosidérose locale), et non le témoignage d'une authentique surcharge tissulaire en fer secondaire à l'administration de fer parentéral.

Nos résultats globaux montrent que les patients de notre étude ayant reçu des doses de fer parentéral, de façon à atteindre les objectifs fixés par les recommandations internationales en vigueur, n'ont pas été exposés au risque théorique de développer une surcharge en fer dans 90,2 % des cas. Cinq patients, soit 9,8 % de la population étudiée, ont été exposés à ce risque théorique du fait d'une élévation persistante de la ferritinémie au delà de 800 ng/ml.

Cependant, l'analyse histologique des prélèvements chez tous les patients après coloration par le Perl's montre **l'absence de dépôts significatifs tissulaires de fer.**

V. DISCUSSION

Avant l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine (rHuEpo) en 1989, la prise en charge de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique terminale était un problème majeur. Le déficit de production d'érythropoïétine combiné aux pertes sanguines chroniques lors des séances d'hémodialyse, était responsable d'une anémie sévère souvent mal tolérée par les patients. A cette époque, les possibilités de traitement ainsi que leur efficacité étaient assez limitées. Elles reposaient sur le souci constant de limiter les pertes sanguines chroniques inhérentes à la technique d'hémodialyse, d'économiser les prélèvements sanguins itératifs, sur l'administration d'androgènes, de fer oral ou parentéral et parfois une splénectomie. Le recours indispensable aux transfusions était responsable d'une diminution de la production d'érythropoïétine résiduelle. Les transfusions devaient alors être effectuées de façon répétée pour maintenir un taux d'hématocrite supérieur ou égal à 25 %. Le fer présent dans les globules rouges était séquestré dans le système réticulo-endothélial où il s'accumulait progressivement. Une surcharge tissulaire en fer était alors présente chez la plupart des hémodialisés [59-61, 104].

L'usage de l'érythropoïétine a révolutionné la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique. Cependant, il est apparu que l'efficacité de ce traitement nécessitait de prendre en compte plusieurs facteurs tels qu'un syndrome infectieux ou inflammatoire, une hyperparathyroïdie, la toxicité de l'aluminium, les carences vitaminiques et surtout le statut martial du patient [76]. L'érythropoïétine en stimulant l'érythropoïèse a considérablement augmenté les besoins en fer de l'organisme. L'administration régulière de fer parentéral, pour soutenir de façon optimale l'érythropoïèse et réduire le coût du traitement devint nécessaire comme nous l'avons vu précédemment.

Récemment, les progrès concernant l'homéostasie du fer et son métabolisme en circuit fermé font craindre à nouveau le développement progressif d'une surcharge tissulaire en fer [11].

L'absence d'étude sur la possibilité d'une surcharge tissulaire en fer chez l'hémodialisé traité par érythropoïétine et fer parentéral, nous a conduit à réaliser ce travail. Nous avons inclus tous les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialisés sous érythropoïétine et fer parentéral, pour lesquels on disposait de prélèvements anatomopathologiques. Notre méthode a consisté en une étude rétrospective à partir de la banque de tissus du service d'anatomopathologie et prospective sur l'année 2004 lors de biopsies ou de chirurgies programmées.

Les objectifs de ce travail étaient de rechercher l'existence ou non de dépôts tissulaires de fer après coloration par le Perl's et de corrélérer ce résultat avec la ferritinémie et la dose totale cumulée de fer reçue au cours du suivi.

Nous avons pu inclure dans cette étude 51 patients sur les 288 insuffisants rénaux chroniques hémodialysés au centre lourd du CHU de Limoges depuis 1989, soit environ 18 % de ces patients. Un grand nombre de patients n'ont pu être inclus du fait de l'absence de prélèvements histologiques réalisés au cours de leur prise en charge en hémodialyse.

Pour augmenter le nombre de prélèvements histologiques et ainsi optimiser le nombre des patients inclus, nous avons récolté tous les prélèvements disponibles, quelque soit la nature du tissu, de manière rétrospective et prospective sur l'année 2004. Ainsi tous les patients ayant eu au moins un prélèvement anatomopathologique ont pu être inclus dans l'étude à l'exception de quelques dossiers incomplets. Nous n'avons pas utilisé d'autres critères de sélection.

L'étude des caractéristiques démographiques de nos patients, montre un âge moyen à la prise en charge en dialyse qui est de 66,5 ans. 31 patients (soit 60,8 %) ont un âge en début d'hémodialyse compris entre 65 et 80 ans, correspondant aux caractéristiques d'une population gériatrique selon les critères de l'OMS. Nos patients sont représentatifs de la population actuellement dialysée en centre lourd. Si l'on se réfère aux données du United States Renal Data System publiées en janvier 2005 [105], l'âge moyen au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique des patients incidents en 2002, toutes ethnies confondues, est de 65,1 ans. De plus, les patients âgés de plus de 75 ans représentent environ 25 % de la population dialysée.

La durée moyenne de prise en charge en hémodialyse des patients de cette étude est de 38 mois, avec des extrêmes de 4 à 189 mois. Pour ces patients, ce paramètre représente la durée d'exposition au risque potentiel de développer une surcharge tissulaire en fer. Cette durée est relativement courte, mais peu étonnante compte tenu de l'âge avancé à la prise en charge en hémodialyse et de la présence de lourdes comorbidités notamment cardiovasculaires limitant leur espérance de vie. Les différentes études concernant une surcharge tissulaire en fer en hémodialyse, réalisées avant l'utilisation de la rHuEpo, rapportaient le cas de patients plus jeunes [61, 65, 106] lors de l'initiation du traitement de suppléance rénale. Les cas d'hémosidérose rapportés dans la littérature avant 1989 font état de patients dialysés pendant de longues périodes [61, 65, 106].

Les progrès concernant le dépistage et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique ont permis de retarder l'initiation du traitement de suppléance. L'essor de la transplantation rénale et l'élargissement de ses indications à des patients plus âgés ont également raccourci la durée moyenne d'hémodialyse. En effet, l'étude DOPPS publiée en 2004 [107] rapporte un suivi moyen en hémodialyse de 5,1 ans.

Du point de vue de la durée d'exposition au risque théorique de développer une surcharge tissulaire en fer en hémodialyse, il est impossible de comparer les populations de patients hémodialysés avant et après 1989.

Dans notre étude, environ un tiers des néphropathies initiales est d'origine vasculaire et diabétique. Aux USA, 45 % des nouveaux patients parvenant au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique le sont à cause du diabète [105]. Nos patients dialysés en centre lourd sont représentatifs d'une population très exposée aux complications cardiovasculaires, avec une espérance de vie diminuée. Les types de néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale des patients étudiés avant 1989 et présentant une surcharge tissulaire en fer sont différents (prédominance d'uropathies malformatives et de glomérulopathies [65, 106]. Cependant, le type de néphropathie initiale et les comorbidités associées peuvent influencer la survie moyenne en hémodialyse qui reflète l'exposition au risque de développer une surcharge en fer.

La principale limite de notre travail réside dans le recueil histologique. En effet, les prélèvements histologiques dont nous disposons, sont très hétérogènes quant à la nature des tissus concernés. Nous avons une prédominance de prélèvements cutanés et digestifs (57,2%), correspondant aux chirurgies ou biopsies les plus fréquentes chez nos patients. Tous les prélèvements qu'ils soient rétrospectifs ou prospectifs, ont été réalisés sans aucune sélection ni élément clinique orientant vers une possible surcharge en fer. Aucun patient dans notre étude n'a présenté au cours du suivi médical, de symptômes évocateurs d'une surcharge en fer, pouvant être primitive ou secondaire. Les nombreux cas rapportés dans la littérature concernent des patients présentant une symptomatologie orientant la recherche d'une hémochromatose [60, 61, 65, 104]. Si l'on considère la durée importante requise pour qu'une accumulation de fer devienne symptomatique, le suivi des hémodialysés n'est actuellement pas suffisant pour documenter des complications à long terme [11].

83 prélèvements histologiques sur les 110 récoltés ne présentent pas de dépôts de fer.

Dans l'hypothèse, où nos patients auraient développé une surcharge en fer évoluée, secondaire à l'administration de fer parentéral, nous aurions retrouvé des dépôts de fer dans la plupart des tissus, comme cela a été mis en évidence avant 1989. L'absence de ces dépôts est donc corrélée à l'absence de surcharge tissulaire en fer, dans la limite des 38 mois de suivi de nos patients. Aucune surcharge martiale tissulaire n'a été mise en évidence, y compris chez les patients les plus longtemps dialysés (au maximum 189 mois).

Nous savons que le foie est l'organe privilégié de stockage du fer en excès dans l'organisme. Nous ne disposons dans cette étude que de 5 biopsies hépatiques faites pour le diagnostic et le suivi de cirrhose secondaire à une hépatite C ou un éthylysme chronique. Il est absolument inenvisageable au plan éthique, du fait du caractère invasif de ce geste de réaliser une biopsie hépatique chez tous les hémodialysés, en l'absence de symptomatologie évoquant une hépatopathie. Une seule biopsie hépatique sur les 5 réalisées contenait du fer chez un patient avec pour antécédent une exogénose chronique. Or, l'interprétation d'une surcharge intra hépatique en fer, comme étant la conséquence de l'administration de fer parentéral, est impossible, lorsque coexiste une hépatopathie chronique post-éthylisme ou virale [53].

L'analyse histologique des prélèvements a été marquée par une difficulté diagnostique liée à la présence de dépôts de fer minimes à modérés pour 23 prélèvements. Dans notre méthodologie, nous avons envisagé l'éventualité de ce type de prélèvements qualifiés faux positifs. Il s'agit dans 22 cas d'une hémosidérose localisée et dans 1 cas d'une surcharge en fer associée à une cirrhose post éthylysme chronique. Pour ces prélèvements, nous avons toutefois comparé les patients ayant eu au moins un prélèvement positif et ceux ne présentant aucun dépôt de fer. Le t-test non apparié ne montre pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes de patients en terme de durée d'hémodialyse, reflétant l'exposition théorique au risque, de ferritinémie moyenne et de dose de fer cumulée reçue. La positivité de ces prélèvements ne peut être alors imputée à la supplémentation martiale au risque de première espèce prés.

Au plan biologique, la ferritinémie moyenne relevée au cours du suivi de nos patients à 266,68 ng/ml reste dans les valeurs définies par les recommandations internationales, c'est à dire comprise entre 100 et 800 ng/ml. Cinq patients ont eu des ferritinémies supérieures à 800 ng/ml sur une brève période, sans conséquence en terme de surcharge tissulaire, puisque leurs prélèvements ne présentaient pas de dépôts de fer. Dans les études précédant l'utilisation de l'érythropoïétine, la ferritinémie moyenne n'était généralement pas précisée. En revanche, des ferritinémies très élevées étaient rapportées (parfois supérieures à 6000 ng/ml) [60, 61].

Il est actuellement établi que 1 ng/ml de ferritine correspond approximativement à 8 mg de fer stocké. Il ne devrait pas exister de surcharge en fer si la ferritinémie reste inférieure à 625 ng/ml [81]. Si l'on s'en tient aux recommandations actuelles, on peut envisager trois niveaux de ferritinémies :

- minimal à 100 ng/ml pour soutenir l'érythropoïèse,
- optimal avec une cible définie à 300 ng/ml,
- maximal à 800 ng/ml.

Cependant, la limite supérieure de ferritinémie au dessous de laquelle, le risque de surcharge en fer est écarté, n'est pas clairement définie [76].

Les résultats de notre étude viennent conforter l'idée qu'en maintenant la ferritinémie dans les limites fixées par les recommandations internationales, le risque d'apparition d'une surcharge tissulaire en fer est nul à 38 mois.

Il existe actuellement, comme nous l'avons déjà vu, des paramètres biologiques plus récents pour dépister une carence martiale, mais ils restent insuffisamment validés et peu disponibles en pratique clinique courante. La ferritinémie reste donc un outil valide pour adapter la supplémentation martiale et limiter le risque de surcharge tissulaire en fer.

Avant cette étude, la quantité de fer parentéral administrée au patient et adaptée à la ferritinémie selon les recommandations, pouvait paraître très importante. La dose moyenne cumulée de fer reçue par nos patients correspondant à 1,28 g/an est en fait relativement faible si on la compare aux 1 à 3 g/an de pertes chroniques estimées. De plus, les culots globulaires transfusés lors d'épisodes hémorragiques ont compensé une perte sanguine qui n'a pu être précisément estimée. Il est actuellement admis que les limites du stockage par le système réticulo-endothélial sont dépassées, lorsque plus de 5 grammes de fer sont accumulés. Il semble donc que la supplémentation parentérale en fer administrée à nos patients soit inférieure à cette limite de stockage. On note, dans notre étude que la dose cumulée de fer la plus importante reçue a été de 2,7 grammes sur 7 mois, soit 4,44 grammes par an.

Si l'on s'intéresse aux derniers résultats de l'étude DOPPS parus en novembre 2004 [108] au sujet de la prise en charge de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, on remarque qu'il existe de grandes variations en terme d'atteinte de la cible d'hémoglobine fixée à 11 g/dl. En effet, selon les pays 23 à 77 % des patients hémodialysés depuis plus de 6 mois ont une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dl.

D'après les auteurs, en dépit de l'usage intensif de fer parentéral, 35 à 40 % des patients ont un CST inférieur à 20 %. Ce résultat ne peut-il pas expliquer en partie l'absence de surcharge martiale chez des patients en fait insuffisamment compensés? Que deviendrait alors ce risque de surcharge dans l'hypothèse où tous les patients parviendraient à la cible d'hémoglobémie fixée par les recommandations ?

L'hémochromatose, chef de file des désordres du métabolisme du fer, est une pathologie relativement fréquente. L'hypothèse d'un déterminisme génétique pouvant influencer la réponse à la prise orale de fer et la susceptibilité à développer une surcharge en fer chez les hémodialysés traités par fer parentéral ne peut alors être écartée. Un début de réponse est apporté par une étude de 396 patients maintenus en hémodialyse chronique dans 4 centres différents en Autriche. Les mutations C282Y et H63D ont été retrouvées avec une prévalence respective de 0.037 et 0.14. Ces fréquences sont comparables à celles retrouvées chez les sujets sains en Autriche, et en France [48]. Il est important de noter que la fréquence de ces mutations observées en Autriche chez les hémodialysés présente de grandes variations. D'autres études sur une large cohorte de patients hémodialysés sont nécessaires pour fournir des données plus représentatives. Il serait également intéressant de savoir si ces patients hémodialysés et porteurs des allèles de l'hémochromatose, ont des ferritinémies supérieures aux autres patients dialysés et s'ils présentent une surcharge tissulaire en fer.

L'absence de dépôts significatifs de fer retrouvés dans notre étude est rassurante concernant l'utilisation du fer parentéral en hémodialyse, bien qu'il faille garder à l'esprit les limites de ce travail en terme de durée d'exposition au risque et d'hétérogénéité des prélèvements. Actuellement, l'intérêt des néphrologues semble plus volontiers focalisé sur les risques du traitement martial parentéral à court terme. En effet, le fer pourrait participer à la génération de radicaux libres et augmenter le stress oxydatif chez l'hémodialysé [8]. Il jouerait un rôle dans le développement des complications cardio-vasculaires [109], et favoriserait l'augmentation du risque d'épisodes infectieux [110].

En pratique clinique, le traitement de la carence martiale en hémodialyse reste un enjeu plus important que le risque de développer une surcharge tissulaire en fer [108]. Cependant, cette préoccupation paraît s'inscrire dans l'actualité néphrologique, puisque la prochaine université d'été organisée en juin 2005 par la société francophone de dialyse aura pour thème : Fer et Dialyse.

CONCLUSION

Les néphrologues sont actuellement confrontés aux difficultés de la prise en charge de la carence martiale au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. La supplémentation martiale parentérale reste nécessaire, mais on peut s'interroger sur la toxicité du fer, à plus ou moins long terme. L'absence d'étude sur la possibilité d'une surcharge tissulaire en fer chez l'hémodialysé traité par érythropoïétine et fer parentéral, nous a conduit à la réalisation de ce travail. Les résultats de notre étude montrent :

- qu'il n'existe pas de dépôts tissulaires significatifs de fer chez les patients hémodialysés depuis en moyenne 38 mois.
- que les ferritinémies moyennes de ces patients au cours du suivi sont dans les limites fixées par les recommandations internationales. Le maintien de la ferritinémie dans ces valeurs est corrélé à l'absence de surcharge tissulaire en fer dans cette étude. En revanche, son interprétation en cas d'élévation, reste sujette à caution, puisqu'aucun seuil de ferritinémie au delà duquel une surcharge tissulaire en fer apparaît, n'est clairement défini.
- que les doses de fer parentéral cumulées reçues par nos patients sont relativement faibles.

Le suivi des recommandations internationales concernant l'utilisation du fer parentéral chez l'hémodialysé traité par érythropoïétine, n'entraîne pas dans les limites de notre étude de surcharge tissulaire en fer

REFERENCES

1. Hillman RS; Finch CA, *Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, Davis.* 1996.
2. Hillman RS; Ault KA, *Hematology in Clinical Practice, 2nd ed. New York, McGraw-Hill.* 1998.
3. Hallberg L; Rossander-Hulten L; Burne M, *Nutritional anemias in Nestlé Workshop Series, Fomon SJ, Zlotkin S (Eds), Vevey/Raven Press, New York.* 1992. vol 30: p. 170.
4. Monsen ER; Cook JD, *Food iron absorption in human subjects. V. Effects of the major dietary constituents of semisynthetic meal.* Am J Clin Nutr, 1979. 32(4): p. 804-808.
5. Ponka P, *Cellular iron metabolism.* Kidney Int, 1999. 69(Suppl): p. S2-11.
6. Halliwell B; Gutteridge JM, *Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview.* Methods Enzymol, 1990. 186: p. 1-85.
7. McCord JM, *Iron, free radicals and oxydative injury.* Semin Hematol, 1998. 35(1): p. 5-12.
8. Zager RA; Johnson AC; Hanson SY; et al, *Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury.* Am J Kidney Dis, 2002. 40(1): p. 90-103.
9. Schwedler S; Schinzel R; Vaith P; et al, *Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship?* Kidney Int, 2001. 78 (Suppl): p. S32-36.
10. Michelis R; Gery R; Sela S; et al, *Carbonyl stress induced by intravenous iron during haemodialysis.* Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(5): p. 924-930.
11. Moe OW; Vazquez M; Kielar M, *Iron metabolism in end stage renal failure: rationale for re-evaluation of parenteral iron therapy.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003. 12(2): p. 145-151.
12. Lash A; Saleem A, *Iron metabolism and its regulation: a review.* Ann Clin Lab Sci, 1995. 25(1): p. 20-30.
13. McKie AT; Barrow D; Latunde-Dada GO; et al, *An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron.* Science, 2001. 291: p. 1755-1759.
14. Oates PS; Trinder D; Morgan EH, *Gastrointestinal function, divalent metal transporter-1 expression and intestinal iron absorption.* Pflugers Arch, 2000. 440(3): p. 496-502.
15. Roy CN; Enns CA, *Iron homeostasis: new tales from the crypt.* Blood, 2000. 96(13): p. 4020-4027.
16. Ponka P; Beaumont C; Richardson DR, *Function and regulation of transferrin and ferritin.* Semin Hematol, 1998. 35(1): p. 35-54.
17. Bothwell TA; Charlton RW; Cook JD; Finch CA, *Iron metabolism in man.* Oxford, Blackwell Scientific. 1979.
18. Laufberger M, *Sur la cristallisation de la ferritine.* Bull Soc Chim Biol, 1937. 19: p. 1575-1582.
19. Addison GM; Beamish MR; Hales CN; et al, *An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload.* J Clin Pathol, 1972. 25(4): p. 326-329.
20. Harrison PM; Arosio P, *The ferritins: Molecular properties, iron storage function and cellular regulation.* Biochim Biophys Acta, 1996. 1275(3): p. 161-203.

21. Philpott CC, *Molecular aspects of iron absorption: Insights into the role of HFE in hemochromatosis*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 993-1001.
22. Cairo G; Pietrangelo A, *Iron regulatory proteins in pathobiology*. Biochem J, 2000. **352**: p. 241-250.
23. Park CH; Valore EV; Waring AJ; et al, *Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver*. J Biol Chem, 2001. **276**(11): p. 7806-7810.
24. Pigeon C; Ilyin G; Courselaud B; et al, *A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is over expressed during iron overload*. J Biol Chem, 2001. **276**(11): p. 7811-7819.
25. Nicolas G; Bennoun M; Devaux I; et al, *Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice*. Proc Natl Acad Sci USA, 2001. **98**(15): p. 8780-8785.
26. Nicolas G; Bennoun M; Porteu A; et al, *Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002. **99**(7): p. 4596-4601.
27. Ganz T, *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation*. Blood, 2003. **102**(3): p. 783-788.
28. Leong WI; Lonnerdal B, *Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption*. J Nutr, 2004. **134**(1): p. 1-4.
29. Bell H; Thordal C; Raknerud N; et al, *Prevalence of hemochromatosis among first-time and repeat blood donors in Norway*. J Hepatol, 1997. **26**(2): p. 272-279.
30. Edwards CQ; Griffen LM; Goldgar D; et al, *Prevalence of hemochromatosis among 11065 presumably healthy blood donors*. N Engl J Med, 1988. **318**(21): p. 1355-1362.
31. Merryweather-Clarke AT; Pointon JJ; Shearman JD; et al, *Global prevalence of putative haemochromatosis mutations*. J Med Genet, 1997. **34**(4): p. 275-278.
32. Kleckner MS; Kark RM; Baker LA, *Clinical features, pathology and therapy of hemochromatosis*. J Am Med Assoc, 1955. **157**(17): p. 1471-1476.
33. Adams PC; Deugnier Y; Moirand R; Brissot P, *The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis*. Hepatology, 1997. **25**(1): p. 162-166.
34. Simon M; Bourel M; Fauchet R; Genetet B, *Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis*. Gut, 1976. **17**(5): p. 332-334.
35. Feder JN; Gnirke A; Thomas W; et al, *A novel MCH class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis*. Nat Genet, 1996. **13**(4): p. 399-408.
36. Zhou XY; Tomatsu S; Fleming RE; et al, *HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis*. Proc Natl Acad Sci USA, 1998. **95**(5): p. 2492-2497.
37. Nicolas G; Viatte L; Lou DQ; et al, *Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis*. Nat Genet, 2003. **34**(1): p. 97-101.
38. Dooley JS; Walker AP; Macfarlane B; Worwood M, *Genetic hemochromatosis*. Lancet, 1997. **349**: p. 1688-1693.
39. Powell LW; Summers KM; Board PG; et al, *Expression of hemochromatosis in homozygous subjects: Implications for early diagnosis and prevention*. Gastroenterology, 1990. **98**(1625-1632).
40. Simon M, B.M., *Hémochromatose idiopathique I. Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques*. Nouv Presse Med, 1979. **8**(855-859).
41. Edwards CQ; Kushner JP, *Screening for hemochromatosis*. N Engl J Med, 1993. **328**(22): p. 1616-1620.
42. Howard JM; Ghent CN; Carey LS; et al, *Diagnostic efficacy of hepatic computed tomography in the detection of body iron overload*. Gastroenterology, 1983. **84**(2): p. 209-215.

43. Gandon Y; Guyader D; Heautot JF; et al, *Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging*. Radiology, 1994. **193**(2): p. 533-538.
44. Stark DD; Moseley ME; Bacon BR; et al, *Magnetic resonance imaging and spectroscopy of hepatic iron overload*. Radiology, 1985. **154**(1): p. 137-142.
45. Niederau C; Fischer R; Sonnenberg A; et al, *Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis*. N Engl J Med, 1985. **313**(20): p. 1256-1262.
46. Brissot P; Bourel M; Simon M, *Traitement et prévention des surcharges chroniques en fer*. Gastroenterol Clin Biol, 1981. **5**(12): p. 1108-1119.
47. Davis WD; Arrowsmith WR, *The treatment of hemochromatosis by massive venesection*. Ann Intern Med, 1953. **39**(4): p. 723-734.
48. Födinger M; Sunder-Plassmann G, *Inherited disorders of iron metabolism*. Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S22-34.
49. Beutler E, *The significance of the H63D mutation in hemochromatosis*. Am J Human Genet, 1997. **61**(3): p. 762-764.
50. Brissot P; Troadec MB; Detivaud L; et al, *Données actuelles sur le métabolisme du fer, impact clinique*. Actualités Néphrologiques de Necker. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 2004: p. 199-213.
51. Schafer AI; Cheron RG; Dluhy R; et al, *Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults*. N Engl J Med, 1981. **304**(6): p. 319-324.
52. Kleckner MS; Baggenstoss AH; Weir JF, *Hemochromatosis and transfusional hemosiderosis: a clinical and pathological study*. Am J Med, 1954. **16**(3): p. 382-394.
53. Turlin B; Deugnier Y, *Evaluation and interpretation of iron in the liver*. Semin Diagn Pathol, 1998. **15**(4): p. 237-245.
54. Crowley JP; Nealey TA; Metzger J; et al, *Transfusion and long-term hemodialysis*. Arch Intern Med, 1987. **147**(11): p. 1925-1928.
55. Gokal R; Millard PR; Weatherall DJ; et al, *Iron metabolism in hemodialysis patients: A study of the management of iron therapy and overload*. Q J Med, 1979. **48**(191): p. 369-391.
56. Eschbach JW; Egrie JC; Downing MR; et al, *Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial*. N Eng J Med, 1987. **316**(2): p. 73-78.
57. Wombolt DG; Oller NS, *Androgenic steroids in anemia of chronic renal failure*. Va Med Mon (1918), 1974. **101**(10): p. 846-848.
58. Bengmark S; Henrikson H; Lindholm T; et al, *Effect of splenectomy on anemia in patients on regular dialysis treatment*. Scand J Urol Nephrol, 1976. **10**(1): p. 63-69.
59. Hakim RM; Stivelman JC; Schulman G; et al, *Iron overload and mobilization in long-term hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1987. **10**(4): p. 293-299.
60. Rao KV; Anderson WR, *Hemosiderosis and hemochromatosis in renal transplant recipients. Clinical and pathological features, diagnostic correlations, predisposing factors, and treatment*. Am J Nephrol, 1985. **5**(6): p. 419-430.
61. Simon P; Bonn F; Guezennec M; et al, *La surcharge en fer chez les patients hémodialysés: critères diagnostiques, indications et résultats du traitement par desferrioxamine*. Néphrologie, 1981. **2**: p. 165-170.
62. Ali M; Fayemi AO; Rigolosi R; et al, *Hemosiderosis in hemodialysis patients. An autopsy study of 50 cases*. J Am Med Assoc, 1980. **244**(4): p. 343-345.
63. Stivelman JC; Schulman G; Fosburg M; et al, *Kinetics and efficacy of deferoxamine in iron overloaded hemodialysis patients*. Kidney Int, 1989. **36**(6): p. 1125-1132.

64. Anastassiades EG; Howarth D; Howarth J, *Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin*. Nephrol Dial Transplant, 1993. **8**(9): p. 846-853.
65. Kazama JJ; Arakawa M; Gejyo F; Nakazawa R, *Intraosteoblastic iron assimilation in two dialysis cases with iron overload*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**: p. 2807-2808.
66. Van de Vyver FL; Visser WJ; D'Haese PC; De Broe ME, *Iron overload and bone disease in chronic dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 1990. **5**: p. 781-787.
67. Bregman H; Gelfand MC; Winchester JF; et al, *Iron-overload-associated myopathy in patients on maintenance hemodialysis: A histocompatibility-linked disorder*. Lancet, 1980. **2**: p. 882-885.
68. Shirota T; Shinoda T; Aizawa T; et al, *Primary hypothyroidism and multiple endocrine failure in association with hemochromatosis in a long-term hemodialysis patient*. Clin Nephrol, 1992. **38**(2): p. 105-109.
69. Sunder-Plassmann G; Hörl WH, *Importance of iron supply for erythropoietin therapy*. Nephrol Dial Transplant, 1995. **10**(11): p. 2070-2076.
70. Kalantar-Zadeh K; Hoffken B; Wunsch H; et al, *Diagnosis of iron insufficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era*. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(2): p. 292-299.
71. Eschbach JW; Adamson JW, *Iron overload in renal failure patients: Changes since the introduction of erythropoietin therapy*. Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S35-43.
72. McGonigle RJ; Wallin JD; Shaddock RK; et al, *Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency*. Kidney Int, 1984. **25**(2): p. 437-444.
73. Fishbane S; Mittal S; Maesaka JK, *Beneficial effects of iron therapy in renal failure patients on hemodialysis*. Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S67-70.
74. Moreno F; Aracil FJ; Perez R; et al, *Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end stage-renal disease related anemia with erythropoietin*. Am J Kidney Dis, 1996. **27**(4): p. 548-556.
75. Nissenson AR; Strobos J, *Iron deficiency in patients with renal failure*. Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S18-21.
76. Tarnag DC; Huang TP; Chen TW; et al, *Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload*. Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S107-118.
77. Witte DL; Angstadt DS; Davis SH; et al, *Predicting bone marrow iron stores in anemic patients in a community hospital using ferritin and erythrocyte sedimentation rate*. Am J Clin Pathol, 1988. **90**(1): p. 85-87.
78. Finch CA; Bellotti V; Stray S; et al, *Plasma ferritin determination as a diagnostic tool*. West J Med, 1986. **145**(5): p. 657-663.
79. Sunder-Plassmann G; Hörl WH, *Erythropoietin and iron*. Clin Nephrol, 1997. **47**(3): p. 141-157.
80. Cavill I; Macdougall IC, *Erythropoiesis and iron supply in patients treated with erythropoietin*. Erythropoiesis, 1992. **3**: p. 50-55.
81. Kessler M, *Traitement martial du patient en insuffisance rénale chronique terminale*. Actualités Néphrologiques de Necker. Paris: Flammarion Medecine-Sciences, 2004: p. 215-226.
82. Means RT; Krantz SB, *Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease*. Blood, 1992. **80**(7): p. 1639-1647.
83. Wingard RL; Parker RA; Ismail N; et al, *Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(3): p. 433-439.

84. Akmal M; Sawelson S; Karubian F; et al, *The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure, or receiving dialytic therapy.* Clin Nephrol, 1994. **42**(3): p. 198-202.
85. Cavill I, *Disorders of iron metabolism. Diagnostic methods.* Clin Haematol, 1982. **11**(2): p. 259-275.
86. Fishbane S; Kowalski EA; Imbriano LJ; et al, *The evaluation of iron status in hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(12): p. 2654-2657.
87. Weiss G, *Iron and anemia of chronic disease.* Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S12-17.
88. Fishbane S; Galgano C; Langley RC; et al, *Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients.* Kidney Int, 1997. **52**(1): p. 217-222.
89. Silva J; Andrade S; Ventura H; et al, *Iron supplementation in haemodialysis practical clinical guidelines.* Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(10): p. 2572-2577.
90. Kaufman JS; Reda DJ; Fye CL; et al, *Diagnostic value of iron indices in hemodialysis patients receiving erythropoietin.* Kidney Int, 2001. **60**(1): p. 300-308.
91. Kaltwasser JP; Gottschalk R, *Erythropoietin and iron.* Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S49-56.
92. Braun J; Lindner K; Schreiber M et al, *Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after i.v iron supplementation in maintenance haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(6): p. 1173-1181.
93. Fishbane S; Shapiro W; Dutka P; et al, *A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients.* Kidney Int, 2001. **60**(6): p. 2406-2411.
94. Tessitore N; Solero GP; Lippi G; et al, *The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in hemodialysis patients on maintenance erythropoietin.* Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(7): p. 1416-1423.
95. Vernet M, *Le récepteur de la transferrine: Rôle dans le métabolisme du fer et intérêt clinique.* Ann Biol Clin, 1999. **57**(1): p. 9-18.
96. Daschner M; Mehls O; Schaefer F, *Soluble transferrin receptor is correlated with erythropoietin sensitivity in dialysis patients.* Clin Nephrol, 1999. **52**(4): p. 246-252.
97. Chiang WC; Tsai TJ; Chen YM; et al, *Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients.* Clin nephrol, 2002. **58**(5): p. 363-369.
98. *NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative.* Am J Kidney Dis, 1997. **suppl**(4): p. S202-212.
99. MacDougall IC; Tucker B; Thompson J; et al, *A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin.* Kidney Int, 1996. **50**(5): p. 1694-1699.
100. MacDougall IC, T.B., Thompson J et al., *Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous.* Kidney Int, 1999. **69**(Suppl): p. S61-66.
101. *European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(suppl 5): p. S11-18.
102. *Revised european best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(Suppl 2): p. S1-47.
103. Chandler G; Harchowal J; Macdougall IC, *Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose.* Am J Kidney Dis, 2001. **38**(5): p. 988-991.
104. Pitts TO; Barbour GL, *Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance haemodialysis patients.* Nephron, 1978. **22**: p. 316-321.
105. *USRDS, 2004 annual data report.* Am J Kidney Dis, 2005. **45**(suppl 1): p. S60-65.

106. Mossey RT; Wielopolski L; Belluci GA; et al, *Reduction in liver iron in haemodialysis patients with transfusional iron overload by deferoxamine mesylate.* Am J Kidney Dis, 1988. **12**(1): p. 40-44.
107. Locatelli F; Pisoni RL; Combe C; et al, *Anemia in haemodialysis patients of 5 European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(1): p. 121-132.
108. Pisoni RL; Bragg-Gresham JL; Young EW; et al, *Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).* Am J Kidney Dis, 2004. **44**(1): p. 94-111.
109. Kletzmayer J; Hörl WH, *Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients.* Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(Suppl 2): p. 25-29.
110. Boelaert JR; Daneels RF; Schurgers ML; et al, *Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study.* Nephrol Dial Transplant, 1990. **5**: p. 130-134.

ANNEXE : SCHEMA GENERAL DU METABOLISME DU FER

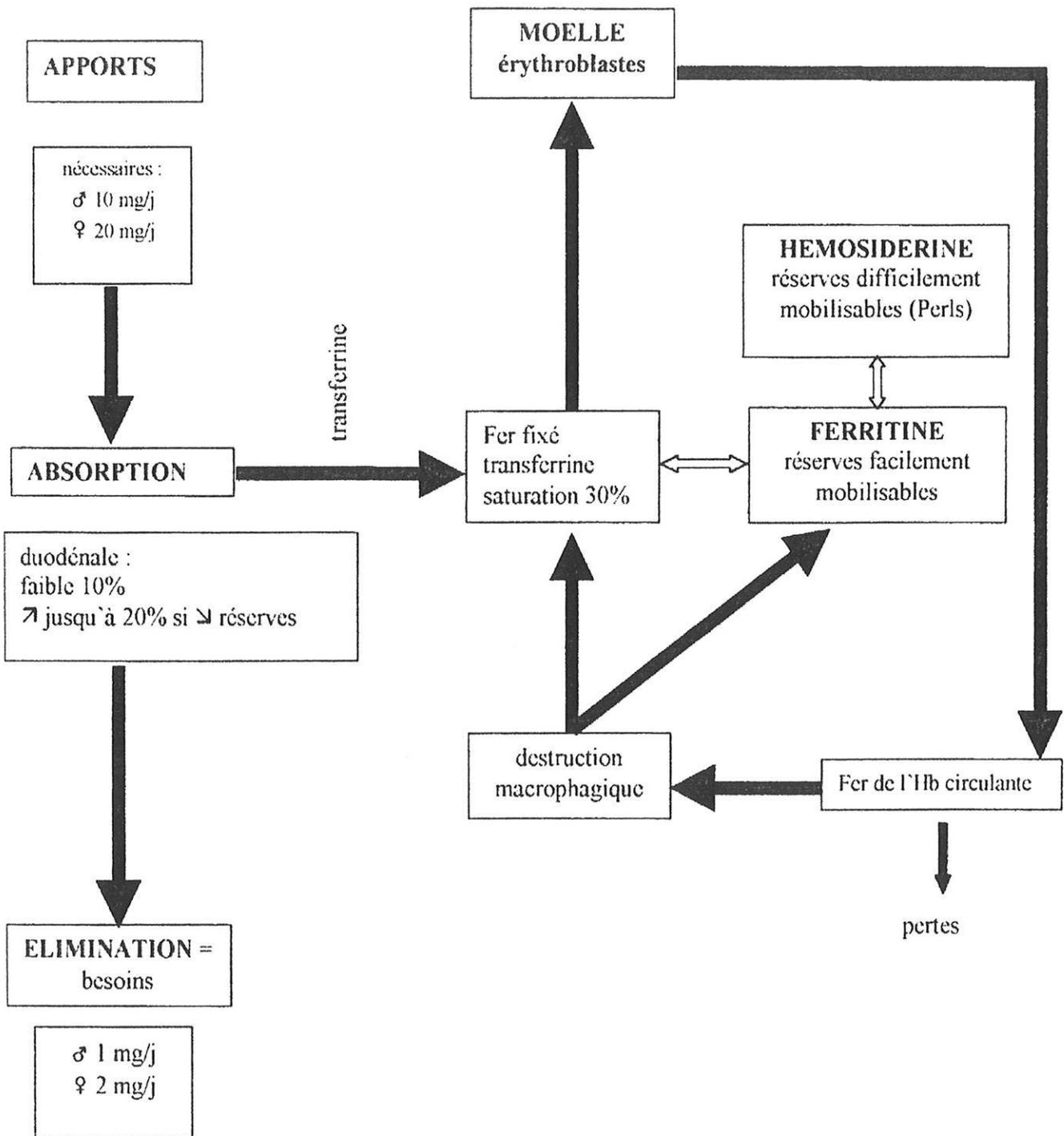


TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
I. METABOLISME DU FER : DONNEES ACTUELLES CHEZ L'ADULTE SAIN	6
1.1 Origines du fer	6
1.2 Rôles du fer	8
1.3 Sites et mécanisme d'absorption du fer dans le tube digestif	10
1.4 Transport du fer	11
1.5 Stockage du fer	12
1.6 Homéostasie du fer	14
II. ETIOLOGIES DES SURCHARGES TISSULAIRES EN FER	20
2.1 Surcharges en fer primitives	20
2.1.1 Mutation du gène HFE et hémochromatose génétique : Modèle de métabolisme pathologique du fer	20
a) Epidémiologie	20
b) Physiopathologie	20
c) Critères diagnostiques	22
d) Evolution et traitement	24
2.1.2 Autres mutations du gène HFE	25
a) La mutation H63D	25
b) La mutation S65C	26
2.2 Surcharges en fer secondaires ou acquises	26
2.2.1 Surcharge en fer chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé avant l'utilisation de l'érythropoïétine	27
2.2.2 Surcharge en fer chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé depuis l'utilisation de l'érythropoïétine	29

III. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'ADULTE INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE HEMODIALYSE A L'ERE DE L'ERYTHOPOIETINE	30
3.1 Notion de carence absolue et fonctionnelle en fer	31
3.2 Outils du diagnostic de carence martiale dans l'insuffisance rénale chronique terminale	32
3.2.1 Coefficient de saturation de la transferrine	32
3.2.2 Ferritinémie	33
3.2.3 Pourcentage de globules rouges hypochromes et teneur des réticulocytes en hémoglobine	34
3.2.4 Récepteur soluble de la transferrine	35
3.3 Recommandations internationales concernant la supplémentation martiale en hémodialyse	36
3.3.1 Mode et forme d'administration du fer en hémodialyse	36
3.3.2 Traitement d'attaque et d'entretien	37
3.3.3 Modalités de surveillance	38
3.3.4 Recommandations Européennes	38
IV. ETUDE : TRAITEMENT MARTIAL PARENTERAL DU SUJET INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE HEMODIALYSE SOUS ERYTHROPOIETINE ET SURCHARGE TISSULAIRE EN FER	40
4.1 Objectifs de l'étude	40
4.1.1 Objectif principal	40
4.1.2 Objectif secondaire	41
4.2 Patients et méthode	41
4.2.1 Patients	41
a) Critères d'inclusion	41
b) Critères d'exclusion	41
c) Données démographiques retenues	41

4.2.2 Méthode	42
a) Données histologiques	42
b) Données biologiques	43
c) Estimation de la dose cumulée de fer	44
4.3 Résultats	44
4.3.1 Données démographiques	44
4.3.2 Données histologiques	48
4.3.3 Données biologiques	53
4.3.4 Estimation de la dose cumulée de fer	53
4.4 Analyse statistique	54
V. DISCUSSION	56
CONCLUSION	62
REFERENCES	63
ANNEXES	69
RESUME	

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME :

Traitement martial parentéral chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé sous érythropoïétine et surcharge tissulaire en fer

Introduction

L'utilisation en 1989 de l'érythropoïétine a révolutionné le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé. Auparavant, les transfusions régulières étaient responsables d'une surcharge tissulaire en fer. L'absence d'étude concernant ce risque chez l'hémodialysé sous érythropoïétine et fer parentéral, nous a conduit à réaliser ce travail.

Buts de l'étude

Evaluer la présence ou non de dépôts tissulaires de fer chez ces patients, puis corrélérer ce résultat avec la ferritinémie et la dose totale cumulée de fer reçue.

Patients et méthode

Les patients inclus sont les patients hémodialysés depuis 1989, sous érythropoïétine et fer parentéral et ayant des prélèvements anatomopathologiques. Il s'agit d'une étude rétrospective à partir de la banque de tissus d'anatomopathologie et prospective en 2004 lors de biopsies ou chirurgies programmées. La recherche des dépôts tissulaires de fer a été réalisée après coloration de Perls. Nous avons relevé les données démographiques des patients, la ferritinémie moyenne ainsi que la dose cumulée de fer reçue.

Résultats

51 patients ont été inclus. Tous ont reçu du fer parentéral pour atteindre les objectifs des recommandations internationales. La durée moyenne d'hémodialyse est de 38 mois. La ferritinémie moyenne est de 266,68 ng/ml. La dose cumulée de fer reçue est en moyenne de 4,06 grammes. Nous avons disposé de 110 prélèvements : 87 n'ont pas de dépôts de fer, 23 sont considérés comme faux positifs en raison d'une cause locale favorisante.

Conclusion

La supplémentation martiale parentérale n'entraîne pas de dépôts tissulaires de fer significatifs chez l'hémodialysé traité par érythropoïétine.

MOTS CLES :

- Anémie
- Insuffisance rénale chronique
- Hémodialyse
- Erythropoïétine
- Fer parentéral
- Dépôts tissulaires de fer

Examineurs de la thèse

M. le Professeur ALDIGIER
M. le Professeur ACHARD
M. le Professeur LEROUX-ROBERT
M. le Professeur PARAF

- Président
- Juge
- Juge
- Juge