

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**RÉPUBLIQUE DU MALI**

**Un Peuple- Un But- Une Foi**

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE  
BAMAKO**



**FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ONTO- STOMATOLOGIE (FMOS)**

\*\*\*\*\*

**Année Universitaire 2013 - 2014**

**Thèse N°..... /M**

**TITRE :**

**STATUT MARTIAL DU DRÉPANOCYTAIRE EN  
PHASE INTERCRITIQUE AU CENTRE DE  
RECHERCHE ET DE LUTTE CONTRE LA  
DRÉPANOCYTOSE AU MALI**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le 26/08/ 2014 devant la  
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

par **M. TRAORÉ Youssouf Amara**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).

**Jury :**

Président : Pr Bakary CISSÉ  
Membres : Pr Mamadou DEMBELE  
Dr Baba FANÉ  
Codirecteur de thèse : Dr Aldjouma GUINDO  
Directeur de thèse : Pr Dapa Aly DIALLO

## **DÉDICACES**

### **À ALLAH**

*Gloire et pureté à lui, le Miséricordieux, le Très Miséricordieux, le Généreux, le Tout exaltant, le Créateur et Maître des univers, le seul et unique Dieu digne d'adoration.*

*Il n'est ni force, ni puissance que par Dieu. C'est certes, Dieu qu'il soit exalté, qui m'a inspiré et aidé à compiler ce travail.*

*Merci pour tout ce qui nous arrive dans la vie, particulièrement en ce jour béni où je m'apprête à faire un pas très important dans ma vie.*

### **Au prophète Mohamed**

*« Que la paix et la bénédiction soient sur lui et sa famille » tu es le dernier des prophètes et des messagers, notre souverain, tes lumières ont rayonné et éclairé les êtres humains et ont mis fin à l'ignorance. Par les efforts, les piliers de l'unicité et les fondements de la foi se sont établis, les vertus et les bonnes mœurs se sont répandues.*

*Nous te témoignons respect et gratitude*

### **À mon cher père Amara**

*Les mots n'expriment pas assez ce que j'éprouve pour ta personne. Tu es un père exemplaire, qui nous a inculqué le sens de la responsabilité et cultivé en nous l'esprit de la réussite. Toujours soucieux de l'avenir de ta famille, ton soutien moral et matériel ne m'a jamais fait défaut. Soit honoré papa car c'est toi qui m'a incité depuis tout petit à faire la médecine.*

*Puisses ce travail t'honorer à la hauteur de tous les sacrifices consentis durant ces longues années. Nul ne suffirait à te remercier, que le seigneur te prête une longue vie afin que tu puisses bénéficier de l'arbre que tu as planté.*

## **À ma tendre mère Aminata Sanogo**

*Mère éducatrice et exemplaire, ce travail est le fruit de ta dévotion, tes souffrances et de ton abnégation en tant que femme docile, puisses Dieu me donner une femme comme toi.*

*Que le Tout Transcendant te donne une longue vie pour jouir de tes enfants.*

## **À ma belle-mère Kadiatou Keita**

*Soit remerciée maman pour toutes tes bénédictions et inshaallah tu oublieras bientôt tes souffrances.*

## **À ma belle-mère Kadiatou B Koné**

*Merci tante Nany pour ta présence et tes enseignements*

## **À ma tante Mme Diallo Mariam Soucko**

*Je suis resté ébahi par votre hospitalité et votre gentillesse pour vos propres enfants et ceux d'autrui, car durant toute ma vie estudiantine, je n'ai jamais manqué d'affection ni d'encouragement.*

*Soyez fière de vous et sachez qu'un bienfait n'est jamais vain et vous serez inshaallah récompensée.*

*Trouvez ici toute ma reconnaissance et ma gratitude.*

## **À mes frères et sœurs**

**Zoumana, Ibrahim, Sanaba, Mme M'Baye Oumou, Tenimba kadia, Mariam, Fanta, Soumba**

*Pour votre soutien sur tous les plans, votre affection et le respect que vous m'avez accordé, à vous mes sentiments les plus profonds et fraternels.*

*En gage de ma gratitude, je vous dédie ce travail*

***À mes cousins et cousines***

***Sata Bagayoko, Tenimba Kadi, Karidja, Adama, Mamadou, Bakary n Dissa***

*Merci pour votre confiance*

***À mes oncles Feu Souleymane, Seydou, Kassim et tous les autres oncles de la famille Sanamballa*** *qui n'ont ménagé aucun effort pour ma cause et soyez en remercier.*

***À mes oncles de Ségou Dramane, Moussa.... et à mes Tantes Safiatou, Maimouna, Tenin.....***

*Merci pour votre bénédiction*

***À Maitre Salif Sanogo et sa femme Mariam***

*Merci pour votre solidarité*

***À Mme Diané Assan Sanogo et famille***

*Merci pour votre générosité*

***À mes cousins de la grande famille Sanamballa***

*Nous suivrons les conseils de notre grand-père et nous resterons unis à jamais*

## REMERCIEMENTS

*Je remercie le tout puissant de m'avoir permis de mener à terme cet humble travail et toutes les personnes de bonne volonté qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.*

**À mon Maître Professeur Dapa Aly Diallo**, d'être la source de mon inspiration et d'être un bon encadreur pour tous les étudiants de la FMOS et de la FAPH.

**À tout le corps professoral de la FMOS et de FAPH** qui n'ont fait aucune retenue dans la transmission de leur savoir.

**Aux Docteurs Ranque Brigitte, Marie Michèle et toute l'équipe de l'étude CADRE**

*Je ne cesserai jamais de vous remercier pour m'avoir emballé dans cette étude d'une envergure internationale et pour votre implication dans les analyses statistiques de ma thèse.*

**À Dr Diakité Cheick Oumar**

*Merci très cher collaborateur de tous ceux que vous avez fait pour moi et recevez ma gratitude et ma considération.*

**Aux Docteurs Abdoul K Dembélé, Baba Fané, Boubacar A Touré**

*Merci à vous pour la transmission de vos connaissances.*

**À mon ami Yaya Coulibaly** qui malgré les aléas de la vie a su garder raison et s'est relevé avec la tête haute pour continuer avec les études. Reçois mes considérations mon très cher ami.

**À mes amis Amadou Sambel, Amadou yacouba, Amadou Diallo, Mamadou Boul., et tous les autres que je ne pourrai**

***pas citer*** qui ont su me comprendre malgré mes multiples préoccupations et merci à vous pour les conseils qu'on se prodigue mutuellement au grin.

***À mes complices de la faculté Modibo Diallo, Brehima E Sissoko***

*Je n'oublierai jamais nos exposés dès fois sous la pluie à l'hôpital, puisse le tout Transcendant nous donner un travail à la hauteur de nos mérites.*

***À toute la famille Diallo au point G et aux Bouatoucoromans***

*merci à vous pour votre soutien moral car depuis ma première année de médecine, nous sommes tous devenus des vrais amis, recevez ici chers amis, mes respects.*

***À maitre Balla Sall et tous les karatekas du Bobing club***

*Un esprit sain dans un corps sain comme vous aimiez dire "Senséi", recevez ici toute ma reconnaissance.*

***À toute la famille Traore***

*Merci à vous parents pour le respect du lien de sang, puisse le bon DIEU bénir notre famille.*

***À toute la famille Diallo à Sebenicoro***

*Merci à vous Papa Diallo pour m'avoir considéré comme votre fils.*

***À tout le personnel du CRLD***

*Merci à vous très chers collaborateurs du CRLD d'être des bons travailleurs et soucieux du bien-être de vos patients.*

***À tous les internes du CRLD***

*Merci mes frères pour le bon temps qu'on a passé ensemble, puisse Dieu nous donner une très bonne chance dans notre carrière.*

***À tout le personnel du service de l'hémato-oncologie médicale  
du CHU PG***

*Merci à vous pour votre collaboration sans faille.*

***À tout le personnel de la clinique Corkosse***

*Merci à vous pour le respect de ma personne malgré mes multiples  
préoccupations au CRLD.*

***À tous mes promotionnaires de l'école fondamentale, du lycée  
Askia Mohamed et de la FMPOS aujourd'hui FMOS et FAPH***

**A Notre Maître et Président du Jury**

**Professeur Bakary CISSÉ**

**Professeur Titulaire en Biochimie;**

**Chargé des cours de Biochimie à la FAPH;**

**Ancien Chef de division de la recherche au Rectorat de Bamako;**

**Coordinateur du projet d'appui au développement de l'enseignement supérieur au Mali;**

Honorable Maître,

Vous nous faites un très grand honneur et un réel plaisir en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations. Nous avons été séduits par votre sagesse, votre savoir, votre modestie et votre rigueur pour le travail bien fait. La qualité de vos enseignement et votre performance intellectuelle font de vous un Maître modèle.

Trouvez en ceci cher Maître, l'expression de notre profond respect.

Qu'Allah le Tout Puissant vous garde encore très longtemps auprès de nous.

**A notre Maître et membre du jury**  
**Professeur Mamadou DEMBELÉ**

**Maître de conférence en Médecine interne à la FMOS;**

**Spécialiste en endoscopie digestive ;**

**Chargé de cours de sémiologie médicale et de thérapeutique à la FMOS ;**

**Coordinateur du DES de médecine de Famille/ médecine communautaire ;**

Cher Maître,

Nous sommes très fiers et ravis de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre disponibilité, votre abord facile, votre qualité pédagogique et vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un Maître respecté et admiré par plusieurs générations d'étudiants.

Veillez accepter cher Maître nos remerciements les plus sincères et

l'expression de notre profonde et sincère admiration.

**A notre Maître et membre du jury**

**Docteur Baba FANÉ**

**Médecin spécialiste en Hématologie clinique;**

**Membre de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO) ;**

**Membre de la Société Française d'Hématologie ;**

**Chef d'unité Hospitalisation au Centre de Recherche et de Lutte contre la drépanocytose ;**

Cher Maître,

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de juger ce travail. Vos qualités d'homme de science très méthodique, votre dévouement, votre courage et votre ouverture d'esprit font de vous un homme de science très respecté. Après de vous, nous avons su vous apprécier à votre juste valeur.

Veillez trouver ici cher Maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et Co-Directeur de thèse**  
**Docteur Aldjouma GUINDO**

**Titulaire d'un PhD d'hématologie-Immunologie de l'université de LONDRES ;**

**Maître assistant en hématologie à la FMOS et à la FAPH ;**

**Secrétaire général de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO) ;**

**Membre de la société Française d'hématologie ;**

**Chef du Laboratoire au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose ;**

**Directeur Général Adjoint au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose ;**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en co-dirigeant ce travail qui n'est autre que le vôtre. Votre éloquence, votre amour pour l'hématologie, votre rigueur scientifique et votre compétence médicale font de vous un spécialiste digne du nom.

Trouvez ici cher Maître le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Dapa Aly DIALLO**

**Professeur Titulaire en hématologie;**

**Responsable de l'enseignement d'hématologie à la FMOS et à la FAPH ;**

**Chef du Service d'Hématologie-Oncologie Médicale au Centre Hospitalier-Universitaire du Point-G ;**

**Chef du Laboratoire de biologie clinique à la FMOS et à la FAPH**

**Président de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie**

**(SOMAHO) ;**

**Président de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA) ;**

**Membre de la société Française d'Hématologie ;**

**Membre du conseil d'administration des laboratoires Pierre FABRE ;**

**Directeur Général au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose ;**

Cher Maître,

C'est un grand honneur pour nous d'être compté parmi vos élèves. Votre compétence intellectuelle, votre grande expérience dans la recherche, et vos connaissances immenses en hématologie clinique et biologique ont fait de vous une référence en Afrique et dans le monde. La réussite ce travail, nous le devons à votre disponibilité et à votre savoir-faire.

Soyez rassuré cher Maître, de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude.

Que le Tout Puissant vous accorde longue vie pour mener à bien vos ambitions professionnelles. Am

## LISTE DES ABREVIATIONS

% pourcentage

< Inférieur(e)

≥ Supérieur(e) ou égale

AA : acide aminé

ACD : Anemia of Chronic Diseases

ADN : acide désoxyribonucléique

AFD : Agence France de Développement

AMLUD : Association Malienne de Lutte contre la Drépanocytose

ARNm : acide ribonucléique messenger

AS : porteur du trait drépanocytaire

ATCD : antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CADRE : Cœur Artère Drépanocytose

CCC : Communication pour le Changement des Comportements

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CICM : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux

CRLD : Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose

CRP : Protéine C Réactive

CS : Coefficient de Saturation

CSA : Anémie Sidéroblastique Congénitale

CTST : Capacité Totale de Saturation de la Transferrine

CVO : Crise Vaso-Occlusive

DMT1 : Divalent Metal Transporter 1

DTC : Doppler Trans-Cranien

EDTA : Ethylène Diamine TetraAcétique

Epo : érythropoïétine

Fe<sup>2+</sup> : Fer ferreux

FAPH : Faculté de Pharmacie

Fe<sup>3+</sup> : Fer ferrique

Femme : Femme

Fl : femto litre

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FNLT : Fraction Libre Non Liée à la Transferrine

FO : Fond d'œil

FPN : ferroportine

g/dL : gramme par décilitre

GR : Globule Rouge

HFE : gène de l'hémochromatose de type 1

HJV : hémochromatose juvénile

HLA-like : Human Leucocyte Antigen

H : Homme

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IDRG : Indice de Distribution des Globules Rouges

IFN : interféron

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRE : Iron Responsive Element

IRIDA : défaut de régulation de l'hepcidine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRP: Iron Regulatory Proteins

IT : Insuffisance Tricuspidienne

KDa: kilo Dalton

LDH: lactate déshydrogénase

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

m<sup>2</sup> : mètre au carré

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

Mg/L : milligramme par litre

NB : nota bene

NFS : Numération Formule Sanguine

ng/mL : nano gramme par millilitre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONA: Osteo-Necrose Aseptique

OR: Odds Ratio

P : probabilité

PhD : Doctorat du troisième cycle dans les systèmes anglo-saxons

Pg : picogramme

PM : Poids Moléculaire

RESAOLAB : Réseau Ouest Africain des Laboratoires

RTf : Récepteur Soluble de la Transferrine

SAS : Système d'Analyse Statistique

S $\beta^{\circ}$ thal : S- $\beta^{\circ}$  thalassémie

S $\beta$ +thal : S- $\beta$ + thalassémie

SC : drépanocytose hétérozygote composite S-C

SFBC : Société Française de Biologie Clinique

SS : drépanocytose homozygote

SQUID: biomagnéto­métrie

STA: Syndrome Thoracique Aigu

TCMH: Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TDM: tomodensitométrie

TNF: Tumor Necrosis Factor

Tf : Transferrine

TS : transfusion sanguine

UI/l : Unité Internationale par litre

$\mu\text{m}^3$  : micromètre cube

VGM: Volume Globulaire Moyen

VIH: Virus de l'Immunodéfici­ence Humaine

**LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Répartition du fer dans l'organisme.....	7
<b>Figure 2</b> : Physiologie du fer.....	8
<b>Figure 3</b> : Aliments riches en fer.....	10
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique de la régulation de l'absorption alimentaire du fer non héminique par les entérocytes du duodénum.....	10
<b>Figure 5</b> : Substances inhibant l'absorption du fer.....	11
<b>Figure 6</b> : Coloration de Perls.....	29
<b>Figure 7</b> : Régulations possibles de la synthèse de l'hepcidine en réponse à différentes situations physiologiques associées à des désordres du métabolisme du fer.....	31

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Répartition des patients selon l'âge et le phénotype d'expression clinique .....	44
<b>Tableau II</b> : Répartition des patients selon le sexe .....	44
<b>Tableau III</b> : Répartition selon l'ethnie .....	45
<b>Tableau IV</b> : Distribution des patients selon les classes de ferritinémie .....	45
<b>Tableau V</b> : Distribution de la carence martiale selon le phénotype hémoglobinique .....	46
<b>Tableau VI</b> : Valeurs moyennes de certains paramètres de la NFS selon le phénotype hémoglobinique .....	46
<b>Tableau VII</b> : Taux moyens des LDH et de la CRP chez les drépanocytaires en carence martiale .....	47
<b>Tableau VIII</b> : Carence martiale et complications chroniques répertoriées.....	47
<b>Tableau IX</b> : Fréquence de la surcharge martiale selon l'âge .....	48
<b>Tableau X</b> : Fréquence de la surcharge martiale selon le sexe.....	48
<b>Tableau XI</b> : Fréquence de la surcharge martiale selon le phénotype drépanocytaire .....	49
<b>Tableau XII</b> : Fréquence de la surcharge selon le phénotype d'expression clinique .....	49
<b>Tableau XIII</b> : Quelques paramètres anthropométriques et cliniques selon le phénotype drépanocytaire.. ..	50
<b>Tableau XIV</b> : Association entre le degré de surcharge martiale et les complications drépanocytaires.....	51
<b>Tableau XV</b> : Taux moyen de certains paramètres biologiques selon le degré de surcharge martiale .....	52
<b>Tableau XVI</b> : Association entre la surcharge martiale et les thérapeutiques reçues.....	53

**Tableau XVII** : La prise d'acide folique dans les phénotypes hémolytiques ...53

**Tableau XVIII** : La transfusion sanguine (TS) dans les phénotypes hémolytiques .....53

**Tableau XIX** : La prise d'acide folique dans les phénotypes non hémolytiques .....54

**Tableau XX** : La transfusion sanguine (TS) dans les phénotypes non hémolytiques .....55

**Tableau XXI** : paramètres associés à la surcharge en fer dans les différents phénotypes cliniques.....55

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>OBJECTIF</b> .....	4
1. Objectif général.....	5
2. Objectifs spécifiques.....	5
<b>METABOLISME DU FER</b> .....	6
I. Généralités.....	7
II. Homéostasie du fer.....	8
1. Les besoins en fer.....	8
1.1. Les pertes en fer.....	8
1.2. Les apports en fer.....	9
2. L'absorption du fer.....	10
2.1 Captation du fer de l'intestin par le pôle entérocytaire.....	10
2.2 Transport vers la circulation sanguine au niveau du pôle basal.....	11
2.3 Régulation de l'absorption du fer au niveau de l'entérocyte.....	11
3. Transport du fer.....	12
4. Réserves.....	13
III. Pathologies du métabolisme du fer.....	14
1. Anémies microcytaires hypochromes acquises ou héréditaires.....	14
1.1. Défaut d'utilisation du fer ou anémie sidéroblastique.....	14
1.2. Défaut de la voie d'acquisition du fer.....	14
1.3. Défaut de régulation de l'hepcidine (IRIDA).....	15
2. Hémochromatose.....	16
3. Hyperferritinémies.....	18
4. Anémie des états inflammatoires.....	20
5. Carence en fer.....	20
IV. Explorations du métabolisme du fer.....	21
1. Fer fonctionnel.....	22

1.1.	Taux d'hémoglobine.....	22
1.2.	Indices érythrocytaires.....	22
1.2.1.	Volume globulaire moyen (VGM).....	22
1.2.2.	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine..	23
1.2.3.	Indice de distribution des globules rouges.....	23
1.3.	Utilité pratique des indices érythrocytaires .....	23
2.	Fer de transport plasmatique et d'alimentation tissulaire...	23
2.1.	Fer sérique.....	23
2.2.	Transferrine et coefficient de saturation en fer.....	24
2.3.	Ferritine érythrocytaire.....	25
2.4.	Récepteur soluble de la transferrine.....	26
2.5.	Utilité pratique de l'exploration biologique du fer de transport plasmatique et d'alimentation tissulaire ....	27
3.	Fer des réserves.....	28
3.1.	Ferritine sérique.....	28
3.2.	Coloration de Perls.....	29
3.3.	Capacité totale de saturation de la transferrine.....	30
3.4.	Utilité pratique de l'exploration du fer des réserves .....	30
4.	Dosage de l'hepcidine.....	30
	Conclusion.....	31
	<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>32</b>
1.	Cadre d'étude.....	33
	A- CRLD .....	33
	➤ Locaux	
	➤ Activités	
	a) Consultation externe/hôpital du jour	
	b) Formation/recherche	
	c) CCC	
	d) Conseil génétique, dépistage	
	➤ Personnels	
	B- Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM)....	38
	✚ Centre d'infectiologie Charles Mérieux	
	✚ Activités de recherche	
	✚ Présentation de l'équipe du LRM	

C- laboratoire d'épidémiologie cardiovasculaire INSERM/université Paris Descartes UMR970 (Paris).....	39
2. Patients et méthodes.....	39
2-1 Type et période d'étude	
2-2 Population d'étude	
- Critères d'inclusion	
- Critères d'exclusion	
2-3 Mode de recrutement	
2-4 Recueil des données biologiques	
2-5 Recueil des données cliniques	
3. Définitions opérationnelles	
4. Saisies et analyses des données	
5. Considérations éthiques	

## **RESULTATS ET COMMENTAIRES.....43**

I. Description des caractéristiques sociodémographiques des patients .....	44
1. Répartition des patients selon l'âge et le phénotype d'expression clinique.....	44
2. Répartition des patients selon le sexe .....	44
3. Répartition selon l'ethnie .....	45
4. Distribution des patients selon les classes de ferritinémie .....	45
II. Carence martiale.....	46
1. Distribution de la carence martiale selon le phénotype hémoglobinique .....	46
2. Valeurs moyennes de certains paramètres de la NFS selon le phénotype hémoglobinique.....	46
3. Taux moyens de LDH et de CRP chez les drépanocytaires en carence martiale .....	47
4. Carence martiale et complications chroniques répertoriées .....	47
III. Surcharge martiale.....	48
1. Fréquence de la surcharge martiale selon l'âge ....	48
2. Fréquence de la surcharge martiale selon le sexe ..	48

3. Fréquence de la surcharge martiale selon le phénotype drépanocytaire .....	49
4. Fréquence de la surcharge selon le phénotype d'expression clinique .....	49
5. Quelques paramètres anthropométriques, cliniques et thérapeutiques selon le phénotype drépanocytaire .....	50
6. Association entre le degré de surcharge martiale et les complications drépanocytaires.....	51
7. Taux moyens de certains paramètres biologiques selon le degré de surcharge en fer.....	52
8. Association entre la surcharge martiale et les thérapeutiques reçues .....	53
8.1 Surcharge martiale et thérapeutique reçue par les malades dans le phénotype hémolytique.....	53
8.2 Association entre le degré de surcharge martiale et les thérapeutiques reçues dans le groupe des phénotypes non hémolytiques.....	54
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>58</b>
1. Critique de la méthodologie	
2. Description	
• L'âge	
• Le sexe	
• L'ethnie	
• Distribution de la ferritinémie	
3. Carence martiale	
4. Surcharge martiale	
✓ Surcharge martiale et anomalie hépatique	
✓ Surcharge martiale et anomalie rénale	
✓ Surcharge martiale et anomalie cardiaque	
✓ Surcharge martiale et biologie	
✓ Surcharge martiale et traitement	

<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b> .....	66
▪ <b>Conclusion</b> .....	67
▪ <b>Recommandations</b> .....	68
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	69
<b>ANNEXES</b> .....	77

# INTRODUCTION

# Introduction

La mutation au niveau du 6<sup>ème</sup> codon du gène codant pour la synthèse de la sous-unité beta ( $\beta$ ) de la globine, conduisant à la substitution de l'acide glutamique par la valine en position 6 de cette sous-unité, aboutit à la formation d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S.

A l'état homozygote, cette substitution définit la drépanocytose. La drépanocytose se transmet sur un mode autosomique récessif.

Il existe différents phénotypes d'expressions cliniques appelés syndromes drépanocytaires majeurs représentés essentiellement par les homozygotes SS et les doubles hétérozygotes regroupant les combinaisons S/C, S/bêta-thalassémies, S/D Punjab, S/O Arab.

Les sujets hétérozygotes dits AS, ou porteurs du trait drépanocytaire, sont asymptomatiques.

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus répandue dans le monde avec plus de 120 millions de sujets atteints en 2000 selon l'OMS [64]. Elle constitue un problème majeur de santé publique particulièrement en Afrique noire de par sa fréquence, sa morbi-mortalité, son impact socio-économique et socio-familial.

La fréquence du trait drépanocytaire augmente au fur et à mesure qu'on s'approche de l'équateur ; elle est de 30 à 40% en Afrique Centrale, 1,9% en Afrique du Nord et atteint 5 à 20% en Afrique de l'Ouest ; au Mali, cette fréquence varie entre 6 et 15% et on estime que 5000 à 6000 enfants naissent drépanocytaires majeurs tous les ans [18].

Sous une faible pression d'oxygène, la polymérisation intra érythrocytaire de l'hémoglobine S entraîne une déformation des globules rouges (GR) en faucilles ; on parle de falciformation du GR. Ces GR falciformes sont moins facilement déformables et circulent difficilement dans les vaisseaux de petit calibre. Ces caractéristiques pathologiques des GR falciformés, ont pour conséquence une anémie hémolytique corpusculaire chronique associée à une hyper adhésivité de ceux-là à l'endothélium vasculaire, favorisant la thrombose. Cette dernière est responsable de crises douloureuses dites crises vaso-occlusives de sévérité variable, parfois dramatique, entraînant un risque vital ou fonctionnel selon leur intensité et leur localisation [syndrome thoracique aigu (STA), infarctus splénique, accident vasculaire cérébral (AVC)], mais aussi des troubles trophiques. Le terrain drépanocytaire est caractérisé par une sensibilité accrue aux infections favorisée par une asplénie fonctionnelle secondaire aux infarctus spléniques à répétition parfois fatales. Les crises douloureuses sont souvent imprévisibles et séparées de phases d'accalmie appelées « phases intercritiques ».

L'hémolyse chronique est responsable d'un relargage fréquent du fer responsable de surcharge en fer. La transfusion, thérapeutique conduite chez environ 5 à 9% des patients atteints d'une forme majeure de drépanocytose [27,16] accroît ce risque de surcharge en fer chez ces malades. Les principaux organes qui peuvent souffrir de la surcharge en fer sont la peau, le cœur, le foie et les glandes endocrines [27].

La surcharge en fer avec risque d'hémochromatose constitue la principale complication liée au métabolisme du fer chez les drépanocytaires. Il a été rapporté néanmoins des situations de carence en fer chez cette population de malades [51,54].

Les travaux publiés en Afrique restent critiquables à cause de données ne concernant pas des cohortes de drépanocytaires régulièrement suivis dans des structures spécialisées. Ce travail vise à caractériser en phase intercritique, le statut martial d'une cohorte de drépanocytaires régulièrement suivis sur une période de 27 mois dans un Centre de Référence de Bamako au Mali.

# OBJECTIFS

## OBJECTIFS

1. **Objectif général** : décrire le statut martial du drépanocytaire en phase intercritique au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose au Mali.
2. **Objectifs spécifiques** :
  - Déterminer les prévalences de la surcharge et de la carence en fer chez les drépanocytaires en phase intercritique.
  - Identifier la population drépanocytaire à haut risque de surcharge en fer en phase intercritique.
  - Identifier la population drépanocytaire à haut risque de carence en fer en phase intercritique
  - Décrire les variations de la ferritinémie associées au profil évolutif du drépanocytaire dans la population des drépanocytaires étudiée.

# METABOLISME DU FER

## I. Généralités :

Le fer est un cofacteur qui joue un rôle critique dans de nombreux processus biologiques, tels que le transport d'oxygène, le transport d'électrons ou la synthèse d'ADN. Lorsqu'il est sous forme libre, il est susceptible d'être engagé dans des réactions d'oxydoréduction conduisant à la formation de radicaux libres, pouvant générer un stress oxydatif lorsque les défenses antioxydantes de la cellule sont dépassées. Pour éviter la toxicité du fer, les organismes vivants ont développé des systèmes protéiques pour le transporter au travers des membranes cellulaires et le stocker sous une forme non toxique et facilement mobilisable en cas de besoin. Ainsi, une part importante du fer (65 % de la quantité totale de fer dans l'organisme) se trouve sous une forme héminique dans l'hémoglobine, la myoglobine et les enzymes respiratoires (cytochromes, oxydases, peroxydases, etc.). Le fer des réserves (forme non héminique, 35 % du total) est totalement capté par la ferritine, la protéine majeure de stockage intracellulaire. Enfin, une faible fraction du fer est présente dans le plasma associée à la transferrine (Tf), une protéine plasmatique le transportant vers les cellules. Il existe une autre forme de fer qui joue un rôle non négligeable dans l'homéostasie du fer mitochondrial : il s'agit des structures fer-soufre (Fe-S), assemblées dans la mitochondrie, qui sont des cofacteurs pour de nombreuses protéines mitochondriales (enzymes de la chaîne respiratoire) et quelques protéines cytosoliques [13].

### Le fer dans l'organisme

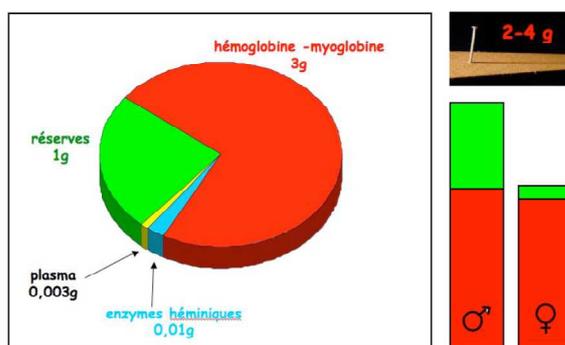


Figure 1 : répartition du fer dans l'organisme [33]

De plus, le fer étant peu éliminé par les voies urinaires, l'organisme en limite les apports en maintenant son absorption intestinale très basse et en

favorisant son stockage dans le foie et les macrophages de la rate par un mécanisme hautement contrôlé.

L'hépcidine, un peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie, sécrété dans le plasma et rapidement éliminé dans les urines, est l'élément principal de ce mécanisme de contrôle [25].

## II. Homéostasie du fer :

### 1. Besoins en fer :

L'apport doit strictement compenser les pertes : un déséquilibre entraînera à plus ou moins long terme une carence ou une surcharge.

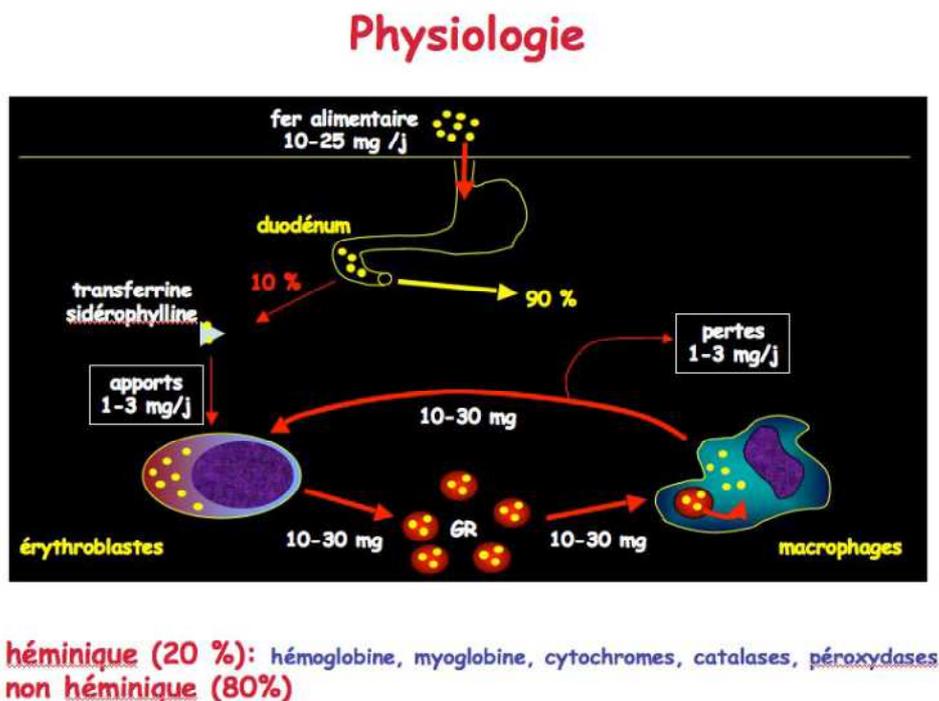


Figure 2 : physiologie du fer [31]

### 1.1. Pertes en fer :

- Environ 1 mg/jour chez l'homme [élimination fécale (bile), desquamation des cellules de l'épithélium duodénal, pertes sanguines digestives physiologiques (= 0,5 ml/j), sueur, desquamation cutanéophanérianne, et urines (= 0,2 mg/jour)].
- Chez la femme se surajoutent les pertes gynécologiques : la quantité de sang perdue (20-50 ml) représente 8 à 20 mg de fer par mois. Chez la femme en période d'activité génitale, les pertes en fer sont en moyenne de 2 mg/jour.

- La grossesse : le fœtus possède environ 200-250 mg de fer à la naissance, le transfert du fer ayant lieu essentiellement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. On estime que les besoins pour le fœtus, pour le placenta, et les pertes sanguines de la délivrance correspondent à environ 500 mg de fer

- L'allaitement entraîne une perte quotidienne de 1 mg/jour

- L'excrétion du fer peut augmenter à tous les niveaux, en cas d'apport alimentaire excessif, ou d'hémosidérose transfusionnelle, sans pouvoir cependant dépasser 4 à 5 mg/jour

NB : pour les donneurs de sang : 1 litre de sang = 500 mg de fer

## **1.2. Apports du fer :**

Les apports doivent tenir compte d'une absorption intestinale faible, de 5 à 20 % selon la forme alimentaire du fer (5% pour le fer d'origine végétale et 20% pour le fer animal lié à un hème).

Les besoins alimentaires quotidiens sont donc de l'ordre de 10 mg par jour (l'alimentation normale en apporte 15 à 20 mg/jour ; les aliments qui en contiennent le plus sont le foie, les viandes, les lentilles, les œufs, le vin, le cidre, les épinards ...).

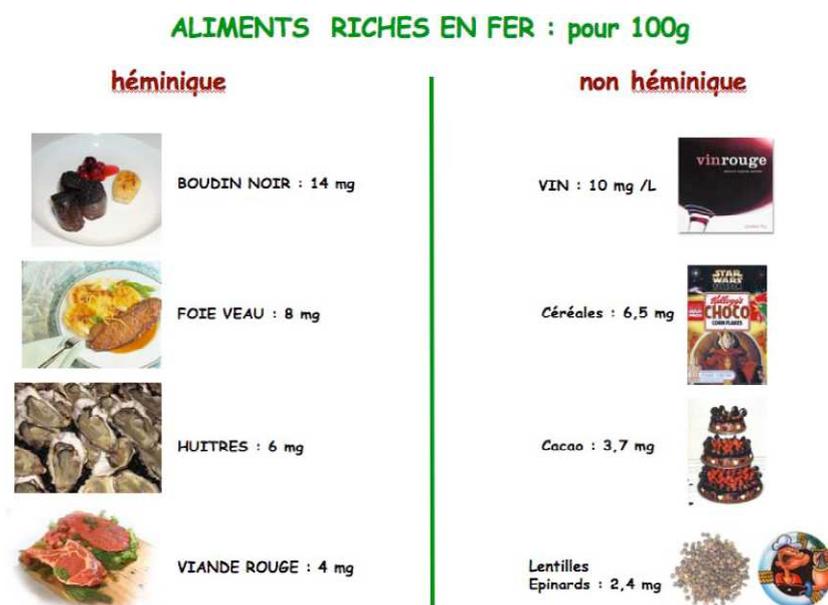


Figure 3 : aliments riches en fer [32]

## 2. Absorption :

Elle s'effectue au niveau du duodénum et des premières anses jéjunales.

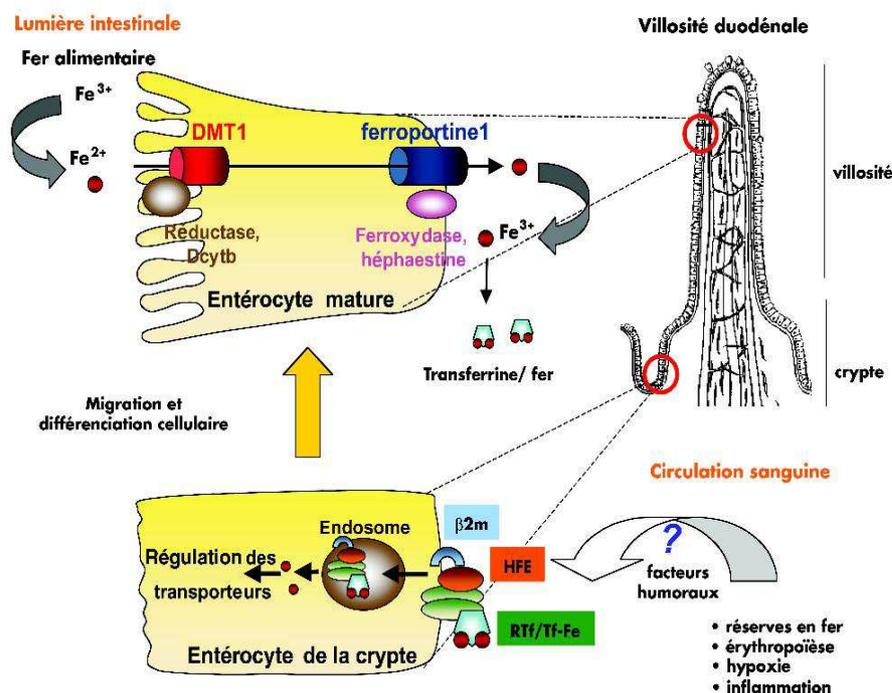


Figure 4 : Représentation schématique de la régulation de l'absorption alimentaire du fer non hémérique par les entérocytes du duodénum. [36]

Les entérocytes indifférenciés de la crypte reçoivent de la circulation des signaux en cas d'augmentation des besoins en fer, suite à une hémolyse, à une activité érythropoïétique accrue ou une diminution des réserves en fer. La protéine HFE, qui interagit avec le RTf au pôle basolatéral des cellules de la crypte, joue un rôle important dans l'amplification du signal en contrôlant la quantité de fer de l'entérocyte. Lors de la migration des cellules le long de l'axe crypto-villositaire, les protéines impliquées dans la captation du fer alimentaire au pôle apical de l'entérocyte et de son transfert vers le plasma au pôle basolatéral seront exprimées en fonction des signaux perçus.

### 2.1. Captation du fer de l'intestin par le pôle entérocytaire :

Au niveau de l'estomac, l'acidité gastrique dissocie le fer végétal de ses complexes alimentaires. Au niveau intraluminal le fer absorbable se retrouve sous forme  $Fe^{2+}$  (dans de petits complexes Fer/sucres/AA/amines), et est transporté dans le cytoplasme de l'entérocyte par l'intermédiaire du transporteur de cations divalents, le Divalent Metal Transporter DMT1.

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

Le fer de l'hémoglobine et de la myoglobine (viande) est plus facilement disponible, un récepteur spécifique capte l'hème, l'endocyte, puis le fer est dissocié dans l'entérocyte par une hème oxygénase.

Au sein de l'entérocyte, le fer va soit être couplé à une protéine de stockage (la ferritine), soit se diriger vers le pôle basal.

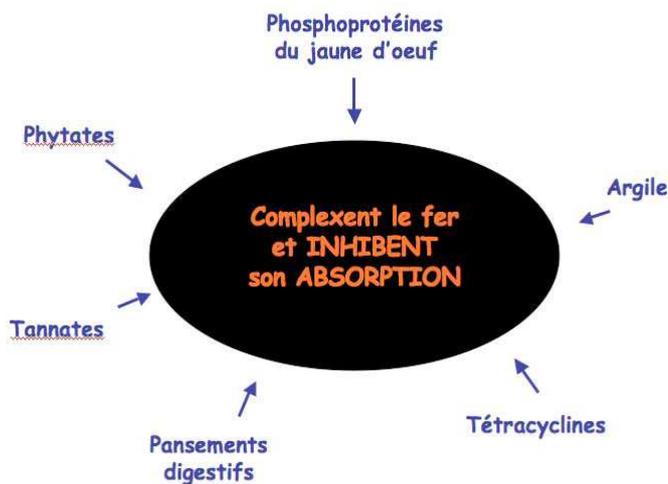


Figure 5 : substances inhibant l'absorption du fer [34]

## **2.2. Transport vers la circulation sanguine au niveau du pôle basal :**

Deux protéines interviennent : la ferroportine et l'héphaestine. La première permet le transport transmembranaire du fer, alors que la seconde (protéine d'ancrage membranaire, analogue de la céruléoplasmine) peut réoxyder le fer ce qui permet son couplage à l'apotransferrine plasmatique.

## **2.3. Régulation de l'absorption du fer au niveau de l'entérocyte :**

Dans l'entérocyte, des protéines IRP (Iron Regulatory Proteins), peuvent se lier à des régions particulières (Iron Responsive Elements ou IRE) situées en 3' ou 5' des ARNm de la ferritine, du récepteur de la Tf, et du DMT1 :

\* Si le taux de fer est bas dans l'entérocyte, les IRP se fixent sur les IRE des ARNm, ce qui primo induit la synthèse de récepteur de Tf et de DMT1 (qui augmentent l'absorption du fer), et secundo diminue la synthèse de ferritine (ce qui diminue la possibilité de stockage du fer dans cet entérocyte).

\* Quand il y a trop de fer dans l'entérocyte les IRP ne peuvent se lier aux ARNm, ces derniers sont dégradés et la synthèse du récepteur de Tf et de DMT1 diminuent donc l'absorption du fer diminue.

En fonction des vitesses de synthèse et de dégradation au niveau des ARNm, à l'état normal plus l'entérocyte capte de fer au pôle basal moins il en absorbe au niveau intestinal.

La protéine HFE : est une protéine HLA-like qui se lie à la bêta-2 microglobuline et se couple au récepteur de la Tf. Ce complexe interagit avec l'apotransferrine 1 au niveau membranaire et régule l'absorption du fer au niveau du pôle basal de l'entérocyte (endocytose de transferrine plasmatique portant du fer).

L'hepcidine, peptide de 25 AA joue un rôle majeur dans le contrôle de l'absorption intestinale du fer et sa réutilisation par le système des macrophages.

Elle a été isolée en 2001 par deux équipes à la recherche de nouveaux peptides antimicrobiens à visées thérapeutiques.

C'est un petit peptide hormonal synthétisé par le foie (« hep » pour hépatocyte et « idine » pour son activité antimicrobienne).

Elle agit en empêchant l'export du fer des entérocytes et des macrophages. Elle se fixe sur la ferroportine présente à la membrane de ces cellules et provoque sa dégradation.

La production d'hepcidine est augmentée par le fer et diminuée par l'anémie et l'hypoxie.

L'hepcidine est également très fortement induite dans les situations d'infections et d'inflammations, provoquant la séquestration du fer dans l'entérocyte et le macrophage. La diminution des niveaux de fer plasmatique qui en résulte contribue à l'anémie inflammatoire.

Au contraire, les déficits en hepcidine (primitifs ou secondaires) permettent d'expliquer la majorité de surcharges héréditaires en fer.

La balance martiale est positive jusqu'à la puberté (absorption accrue et mise en réserves).

Elle devient négative si les spoliations sanguines augmentent.

### **3. Transport du fer :**

Le fer provenant des entérocytes (5%) et le fer provenant de l'hémolyse (95%) sont pris en charge par la transferrine(ou sidérophiline). Cette molécule transporteuse distribue le fer vers les lieux d'utilisation (moelle osseuse surtout) ou de stockage (foie surtout).

-La transferrine est une glycoprotéine de PM 76000 synthétisée par l'hépatocyte.

-Les normes varient de 1 à 3 g/l.

-Chaque molécule peut transporter deux molécules de fer à l'état ferrique.

-Physiologiquement les molécules de transferrine sont saturées au tiers avec un coefficient de saturation (CS) à 33 % et une capacité totale de fixation (CTF) de 45 à 75 micromoles/l.

Le récepteur à la transferrine (RTf) est un dimère de deux sous-unités identiques de PM de 95 kDa, liés par des ponts disulfures.

Il existe deux récepteurs à la transferrine : RTf1 et RTf2.

L'ARNm de RTF2 est particulier, limité principalement au foie. L'affinité de la transferrine pour RTF2 est 30 fois plus faible que pour RTF1.

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse peuvent exprimer jusqu'à 1 million de molécules de RTf1 à leur surface. La fixation de la transferrine sur son récepteur induit la formation d'une vésicule d'endocytose et la réduction du fer qui favorise la dissociation du fer de sa liaison avec la transferrine.

#### **4. Reserve :**

Le fer des réserves est de 30 à 40 mg/kg, essentiellement sous forme de ferritine (95%).

La ferritine est une protéine constituée de 2 sous-unités formant une coquille pouvant refermer jusque 4500 atomes de fer.

L'autre molécule de stockage, l'hémosidérine, serait une forme dégradée de la ferritine.

Les réserves en fer sont parenchymateuses et macrophagiques. Le fer libre est toxique.

Le foie est le principal organe de réserves (hépatocytes et cellules de Kupffer).

Il existe deux molécules de réserves : la ferritine et l'hémosidérine. Le fer de la ferritine est disponible à la différence du fer de l'hémosidérine. L'hémosidérine est de la ferritine dégradée (complexée à différents pigments cellulaires). Le fer parenchymateux vient de la seule transferrine. Le fer macrophagique vient de l'hémolyse.

Lorsque les réserves chutent, il apparaît une microcytose érythrocytaire, une hypochromie puis une anémie hypochrome microcytaire arégénérative.

A l'inverse, les réserves augmentent dans les syndromes inflammatoires, les hémochromatoses secondaires (transfusions répétées, thalassémies, éthylisme) et dans les hémochromatoses primitives (liées à une anomalie de l'entérocyte).

Le fer libéré par l'hémolyse physiologique est soit recyclé vers le plasma soit mis en réserve dans le macrophage associé à la molécule de ferritine. La sortie du fer semble assurée par la ferroportine, exporteur membranaire du fer.

### **III. Pathologie du métabolisme du fer :**

#### **1. Anémies microcytaires hypochromes, acquises ou héréditaires:**

##### **1.1 Défaut d'utilisation du fer ou anémie sidéroblastique :**

Les anémies sidéroblastiques congénitales (CSA) ou acquises sont un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par la présence de sidéroblastes en couronne (érythroblastes avec des dépôts de fer intra-mitochondriaux). Les formes génétiques peuvent être dues à des anomalies de la synthèse d'hème ou de l'assemblage des centres Fe-S. La forme la plus fréquente de CSA est une forme liée à l'X, due à des mutations du gène ALAS2. Cette forme représente environ 40 % des CSA, un autre gène impliqué dans la biosynthèse de l'hème, SLC25A38, étant muté dans 15 % des cas [29]. Ce gène code pour un transporteur de glycine mitochondrial et les mutations sont responsables d'une forme sévère d'anémie sidéroblastique toujours transfusion dépendante, de transmission autosomale récessive. Quelques formes rares de CSA associées à une ataxie résultent d'une mutation de ABCB7 [5], une protéine de la membrane externe de la mitochondrie, qui exporte des constituants des centres Fe-S vers le cytosol. Enfin, une anémie sidéroblastique a été identifiée chez un patient avec une mutation de la glutaredoxine 5 [12], une protéine de la chaîne d'assemblage mitochondrial des centres Fe-S. Les anémies sidéroblastiques rentrent dans la catégorie des iron-loading anemia et s'accompagnent d'une surcharge en fer sévère, en dehors de toute transfusion.

##### **1.2. Défaut de la voie d'acquisition du fer :**

Les protéines impliquées dans la voie d'acquisition du fer par les érythroblastes ont été identifiées pour la plupart à partir de modèles animaux de souris ou poisson zèbre présentant une anémie microcytaire hypochrome. Chez l'homme, aucune mutation n'a encore été identifiée dans la protéine Sec15LI ni dans la mitoferrine, alors que des mutations DMT1 ou Steap3 ont été décrites.

Cinq patients ont été décrits à ce jour, porteurs de mutations homozygote ou hétérozygote composite affectant la protéine DMT1 [38]. Une anémie microcytaire hypochrome, présente à la naissance, plus ou moins sévère suivant la mutation, a été trouvée chez tous ces patients. Ceux-ci ont aussi développé rapidement une surcharge en fer hépatocytaire, du fait d'une hepcidine normale basse. De façon intéressante, ces patients répondent bien au

traitement par l'Epo qui corrige suffisamment leur anémie pour se passer de transfusions. Il est probable que l'Epo favorise la survie des globules rouges carencés en fer et réduise la dysérythropoïèse. De plus, l'Epo permet la mobilisation du fer hépatocytaire et la réduction de la surcharge.

Une seule famille a été décrite à ce jour avec des mutations *Steap3* [28]. Trois enfants d'une même fratrie d'origine pakistanaise présentaient une anémie transfusion dépendante, légèrement microcytaire et peu régénérative, associée à une surcharge en fer. Ils avaient tous hérités d'un allèle délétère de leur père et d'un allèle sous-exprimé de leur mère. Cette observation confirme l'importance de cette réductase ferrique dans l'acquisition du fer par les érythroblastes de la moelle osseuse.

### **1.3. Défaut de régulation de l'hepcidine (IRIDA) :**

La souris Mask, présentant un déficit de pousse des poils, une carence en fer, une hepcidine sérique élevée et une diminution de l'absorption intestinale du fer, a permis d'identifier un nouveau gène impliqué dans la régulation de l'hepcidine, le gène *Tmprss6* [21]. Ce gène code pour une sérine protéase membranaire d'expression hépatique, appelée Matriptase 2 (MT2).

Cette protéine comporte un court domaine intracytoplasmique, un domaine transmembranaire et un ectodomaine composé de deux domaines CUB, trois domaines LDLR et un domaine sérine protéase. La protéine MT2 est synthétisée sous forme de zymogène et elle est activée via un clivage autocatalytique. L'hypothèse admise actuellement est que cette protéine, lorsqu'elle est activée, régule l'expression de l'hepcidine en dégradant la forme membranaire de HJV, corécepteur des BMP indispensable à l'expression de l'hepcidine [59]. Des mutations du gène *Tmprss6* ont été identifiées chez certains patients souffrant d'une anémie avec déficience en fer, réfractaire au traitement par le fer oral (IRIDA), une maladie autosomale récessive caractérisée par un fer sérique et un pourcentage de saturation de la Tf bas, une microcytose et un niveau d'hepcidine plasmatique anormalement élevé. Les mutations trouvées chez les patients IRIDA, soit inactivent le domaine sérine protéase, soit affectent les différents domaines fonctionnels qui sont probablement impliqués dans le contrôle de la dimérisation ou de l'activation de la protéine (Guillem, et al. soumis) [58]. Il est souhaitable de faire le diagnostic moléculaire de cette pathologie dans la mesure où les patients répondent au traitement par fer intraveineux, en corrigeant partiellement leur anémie mais de façon prolongée. De nombreuses anémies microcytaires avec carence martiale,

réfractaire au traitement par fer oral pourraient relever de cette pathologie probablement sous-diagnostiquée dont la prévalence est encore mal connue.

## **2. Hémochromatose :**

L'hémochromatose est une maladie associée à une absorption anormale du fer, conduisant à une accumulation progressive du fer dans les tissus de l'organisme, plus ou moins importante suivant le gène en cause. Elle peut être génétique ou acquise, secondaire à des transfusions répétées.

Il existe trois types d'hémochromatose héréditaire de transmission autosomique récessive et une forme dominante, aussi appelée maladie de la FPN [8]. Les formes récessives se caractérisent toutes par un défaut plus ou moins sévère de réponse de l'hepcidine plasmatique face au développement de la surcharge en fer. Elles peuvent être dues à des anomalies dans les gènes codant HFE (hémochromatose de type 1), l'HJV (dans l'hémochromatose juvénile de type 2a) ou TfR2 (hémochromatose de type 3), toutes ces protéines étant impliquées dans la régulation de la synthèse de l'hepcidine. La baisse d'hepcidine plasmatique entraîne une augmentation du niveau de FPN se traduisant par une hyperabsorption intestinale, une vidange des macrophages et une surcharge hépatique en fer. Il existe également d'autres formes d'hémochromatose génétique qui proviennent de mutations directes du gène de l'hepcidine (hémochromatose juvénile de type 2b) ou de la FPN (hémochromatose de type 4). L'hémochromatose de type 1 est la forme à la fois la plus répandue et la plus modérée. Elle se définit par une surcharge progressive en fer puis apparition tardive de dépôts de fer dans les parenchymes. Une trentaine de mutations du gène HFE ont été identifiées mais la grande majorité des patients avec une hémochromatose de type 1 sont homozygotes pour une seule mutation faux-sens où une cystéine à la position 282 est remplacée par une tyrosine (C282Y). Cette mutation entraîne un défaut d'adressage à la membrane plasmique de la protéine HFE qui reste retenue dans le réticulum endoplasmique. Une deuxième mutation est prépondérante, il s'agit du remplacement d'une histidine en position 63 par un acide aspartique (H63D). Contrairement à l'idée qui prévalait lors de la découverte du gène HFE, la pénétrance de ces mutations est très incomplète, la pénétrance biologique (marqueurs du statut martial élevés) étant de 50 à 70 % et la pénétrance clinique (présence des complications de la surcharge) de seulement 10 à 20 % chez des patients porteurs d'une mutation

homozygote C282Y [56]. Ces observations suggèrent donc l'existence de gènes modificateurs. Ceux-ci pourraient jouer un rôle dans la régulation de l'expression de l'hepcidine comme la protéine BMP6.

L'hémochromatose acquise (ou secondaire) résulte, soit d'un apport exogène en fer très excessif (transfusions sanguines ou régime alimentaire anormalement enrichi en fer), soit secondairement à une pathologie associée, telle que l'hémolyse. En effet, un culot érythrocytaire apporte 250 mg de fer pour lesquels il n'existe aucun moyen d'élimination actif. Les surcharges transfusionnelles doivent donc être prises en charge par un traitement chélateur de façon à limiter la constitution de la surcharge et ses complications inéluctables, la plus grave étant l'insuffisance cardiaque sévère.

Selon l'origine de cette maladie, la production de l'hepcidine peut être stimulée ou au contraire effondrée. En effet, dans le cas de la thérapie transfusionnelle chronique par exemple (dans la thalassémie majeure etc.), les concentrations plasmatiques de l'hepcidine sont élevées. L'augmentation de la saturation de la Tf en fer entraîne l'activation de la voie HFE-TfR2 et la surcharge en fer tissulaire augmente la synthèse de BMP6, stimulant la synthèse d'hepcidine. En revanche, dans le cas d'une dysérythropoïèse non transfusée (par exemple, la thalassémie intermédiaire ou les syndromes myélodysplasiques de bas grade), la synthèse d'hepcidine est réprimée [52,57], entraînant une augmentation de l'absorption intestinale et une surcharge en fer hépatocytaire.

### **Cas particulier de la drépanocytose :**

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétique, transmise sur un mode autosomique récessif. Elle correspond à la synthèse d'une hémoglobine anormale, qui est capable de polymériser dans certaines circonstances, provoquant la falciformation des globules rouges. En raison de cette falciformation, les globules rouges se bloquent dans les vaisseaux, entraînant des vaso-occlusions douloureuses qui peuvent se manifester dans tout l'organisme.

Les sujets homozygotes (SS) et certains sujets hétérozygotes présentent un syndrome drépanocytaire majeur et sont susceptibles de développer les manifestations les plus graves de la maladie.

Le syndrome drépanocytaire associe 3 grandes catégories de manifestations cliniques liées à l'anémie hémolytique chronique, aux phénomènes vaso-occlusifs et à la susceptibilité extrême aux infections, avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints [3]. En phase stationnaire de la

maladie, l'anémie est constante ; le taux d'hémoglobine est aux alentours de 8 g/dl. L'anémie peut s'aggraver dans certaines circonstances notamment infectieuses ou lors de crises douloureuses.

Les épisodes d'anémie aiguë sévère et les épisodes douloureux aigus ou crises vaso-occlusives peuvent engager le pronostic vital. Sont également rencontrées des manifestations ostéo-articulaires liées au défaut de vascularisation de la moelle osseuse hyperplasique chez le patient drépanocytaire, des complications pulmonaires aiguës (principale cause de décès des patients), des complications cardiaques, rénales, digestives et dermatologiques, des atteintes rétiniennes et des atteintes neurologiques centrales, infarctus cérébraux et hémorragies intracrâniennes [3].

La transfusion sanguine est un traitement essentiel de la drépanocytose. Elle a pour but d'augmenter la capacité de transport en oxygène du sang et de diminuer le nombre d'hématies falciformes [16].

Deux modalités transfusionnelles sont à distinguer [16] :

-le geste transfusionnel ponctuel (transfusion simple ou échange transfusionnel) qui a pour but de stabiliser ou de traiter une complication. Les causes les plus fréquentes d'anémie aiguë sont la séquestration splénique aiguë et l'érythroblastopénie aiguë transitoire ;

-le programme chronique de transfusions ou d'échanges transfusionnels dans la prévention de futures complications. Les indications reconnues sont la prévention de l'accident vasculaire cérébral ou de sa récurrence.

L'indication peut être envisagée en cas de récurrences de crises douloureuses fréquentes ou de syndrome thoracique aigu, en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'insuffisance rénale chronique. Les patients présentant des crises vaso-occlusives peuvent nécessiter, lorsque les mesures symptomatiques (hyperhydratation et antalgiques) sont insuffisantes, le recours à des transfusions.

On estime qu'environ 5 à 9 % des patients atteints d'une forme majeure de drépanocytose sont soumis à des programmes de transfusions sanguines mensuels au long court [27,16].

En raison de l'augmentation de l'espérance de vie des patients drépanocytaires et de nouvelles indications de la transfusion, le nombre de patients présentant une surcharge en fer augmente régulièrement [27].

### **3. Hyperferritinémies :**

La ferritine sérique, principalement constituée de sous-unité de type L et partiellement glycosylée, est sécrétée par une voie encore mal connue. La synthèse de ferritine est stimulée par le fer par l'intermédiaire du système

IRE/IRP et une augmentation de fer dans les tissus, principalement dans les macrophages, s'accompagne d'une augmentation de la ferritine tissulaire et de la ferritine sérique. De ce fait, la ferritine sérique est très utilisée comme marqueur des réserves en fer, une ferritinémie basse inférieure à 20 g/L étant un bon marqueur d'un déficit des réserves en fer ; cependant, l'inverse n'est pas toujours vrai car il existe de nombreuses causes d'augmentation de la ferritine sérique en dehors de la surcharge en fer [1]. Ainsi, l'inflammation entraîne une augmentation de la ferritine sérique, soit directement sous l'effet des cytokines, soit du fait de la rétention du fer dans les macrophages liée à l'augmentation de l'hepcidine sérique.

La lyse cellulaire, hépatique ou musculaire, peut entraîner une hyperferritinémie très importante et le syndrome métabolique s'accompagne d'une hyperferritinémie modérée, proportionnelle au taux d'insulinorésistance et d'origine multifactorielle [17].

Enfin, des mutations du gène de la L-ferritine peuvent entraîner une hyperferritinémie. Ces mutations peuvent toucher le motif IRE de l'ARNm L-ferritine. Dans ce cas, l'IRE muté n'est plus reconnu par les IRP et la synthèse de L-ferritine dans les tissus devient constitutive, indépendante de la charge en fer cellulaire [47]. Cette synthèse non régulée s'accompagne d'une augmentation de la ferritine sérique sans surcharge en fer, donc associée à un fer sérique normal. Le seul symptôme connu est la présence d'une cataracte bilatérale, d'apparition précoce, due à la cristallisation de molécules de ferritine dans l'environnement déshydraté du cristallin. Les saignées sont à proscrire dans cette pathologie du fait de l'absence de surcharge en fer. Des mutations de la séquence codante de la sous-unité L-ferritine ont aussi été décrites, qui favorisent la sécrétion de la ferritine et augmente aussi la ferritine sérique indépendamment de toute surcharge en fer [39]. Dans ce dernier cas, il n'y a pas d'augmentation de la ferritine tissulaire et donc pas de cataracte. Enfin, lorsque toutes les causes connues pour augmenter la synthèse de ferritine ont été éliminées, un certain nombre de cas d'hyperferritinémie, en augmentation constante du fait de la généralisation du dosage de la ferritine sérique, reste inexplicé et génère une demande d'explorations de la part du patient dont la pertinence mériterait d'être évaluée.

#### **4. Anémie des états inflammatoires :**

L'anémie des états inflammatoires (Anémia of Chronic Diseases [ACD]) n'est pas à proprement parler une pathologie du métabolisme du fer mais un déficit des apports en fer pour l'érythropoïèse, causé par les cytokines pro-inflammatoires, contribuant à l'apparition de l'anémie.

Cette anémie est généralement modérée, normo- ou légèrement microcytaire et caractérisée au plan biologique par un fer sérique bas et une ferritinémie augmentée. On sait aussi maintenant que les taux d'hepcidine sérique peuvent être fortement augmentés dans l'ACD [26]. Plusieurs mécanismes contribuent à la survenue d'une anémie, au cours d'une maladie inflammatoire chronique (cancer, maladies infectieuses, rhumatisme inflammatoire, maladie de Crohn) ou aiguë (en post-opératoire par exemple). Ainsi, la prolifération des progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse est partiellement réprimée, principalement par l'IFN et le TNF, ainsi que la synthèse d'Epo dans le rein. La demi-vie des globules rouges est diminuée, soit par une destruction intravasculaire médiée par le stimulus pro-inflammatoire, soit par augmentation de l'érythrophagocytose du fait de l'activation macrophagique [48]. Enfin, le macrophage activé est programmé pour retenir son fer, soit par activation de la synthèse de ferritine mais surtout par augmentation de la synthèse d'hepcidine qui diminue fortement la quantité de FPN présente à la surface de ces cellules. Il n'y a donc pas une véritable carence en fer mais une rétention du fer dans les macrophages et une iron-restricted erythropoiesis. Dans certaines situations, par exemple chez les patients de réanimation, qui subissent de nombreuses pertes sanguines ou des prélèvements de sang itératifs, l'inflammation peut s'accompagner d'une carence en fer vraie, entraînant une persistance de l'anémie dans le temps, de mauvais pronostic pour la récupération [44]. Dans ce cas, l'hepcidine circulante semble diminuer, malgré la persistance de l'inflammation [43]. Le dosage de l'hepcidine pourrait permettre d'identifier les malades pouvant bénéficier d'une thérapie par fer intraveineux, même dans un contexte inflammatoire.

#### **5. Carence en fer :**

La situation la plus classique justifiant un traitement par le fer est la carence martiale. C'est la cause la plus fréquente d'anémie [42].

En l'absence de syndrome inflammatoire, le diagnostic est facile, reposant sur une ferritinémie inférieure à 20 g/L [4,49].

Les causes des carences martiales sont dominées par les saignements chroniques, digestifs ou gynécologiques, et beaucoup plus rarement dus à des saignées répétées (prélèvements pour des examens biologiques) ou des saignements volontaires (« asthénie de Ferjol »). Plus rarement également, il s'agit d'une malabsorption intestinale du fer liée à une maladie du tube digestif (maladie cœliaque, maladie inflammatoire chronique intestinale [MICI] ou parasitoses dans des pays à forte endémie). En revanche, la carence martiale due à un défaut d'apport alimentaire isolé n'est pas une cause reconnue, même chez des sujets dénutris ou malnutris. Une alimentation normale apporte en moyenne dix fois plus de fer (10 à 20 mg/j) que ne le permet l'absorption intestinale (environ 1 à 2 mg/j) [49,10]. En fait, la majeure partie du fer de l'organisme provient du recyclage du fer héminique des globules rouges sénescents, détruits dans la rate par les macrophages et non de l'apport alimentaire qui ne fait que compenser les pertes liées à la desquamation des muqueuses et de la peau, et aux menstruations.

Comme discuté précédemment, dans certaines situations, alors même qu'il n'y a pas, à proprement parler, de carence martiale, le fer, sous forme de réserve, n'est pas disponible ou pas assez rapidement mobilisable pour l'érythropoïèse. On parle de « déficit fonctionnel » en fer. Il peut être la conséquence de syndromes inflammatoires chroniques où le compartiment sérique est déficient alors que les réserves sont pleines. C'est aussi le cas des patients traités par Epo (dialysés et patients cancéreux avec ou sans chimiothérapie) qui stimule l'érythropoïèse, nécessitant un apport basal supérieur en fer qui dépasse les capacités de relargage des cellules du système réticuloendothélial. Dans les cas de déficit fonctionnel, la voie orale n'est pas ou peu efficace car l'absorption digestive est freinée par l'augmentation de la synthèse d'hepcidine.

#### **IV. Exploration du métabolisme du fer : [63]**

Définir le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer consiste à examiner l'apport de la biologie dans l'étude du cycle interne du fer. Il est nécessaire pour cela de rappeler comment se fait la répartition du fer dans l'organisme humain. Elle peut être conçue de plusieurs manières, mais il est usuel de distinguer trois secteurs principaux, sur lesquels cette étude sera focalisée :

- le fer fonctionnel 65% du fer total, contenu dans : l'hémoglobine (transporteur d'oxygène), la myoglobine (transporteur de l'oxygène du muscle) et les autres protéines héminiques (cytochrome C, peroxydases, catalases) et les flavoprotéines
- le fer de transport plasmatique et d'alimentation tissulaire, lié à une  $\beta$  globuline, la transferrine (environ 0,1% du total)
- le fer des réserves (ferritine, hémosidérine) environ 35% du fer total

Rappelons, pour terminer cette brève introduction, que la quantité totale de fer est d'environ 50 mg/kg chez l'homme adulte normal, alors qu'elle est de 35 mg/kg seulement chez la femme adulte normale. Ainsi s'explique, en grande partie, la relative fréquence de la carence en fer chez la femme.

### **1. Le fer fonctionnel :**

L'exploration biologique du fer fonctionnel consiste dans l'exploration du fer hémoglobinique. Deux sortes de paramètres étroitement associés doivent être distinguées :

- le taux d'hémoglobine
- les indices érythrocytaires : VGM et TCMH, définis ci-après.

#### **1.1 Le taux d'hémoglobine :**

Il s'agit d'un dosage spectrophotométrique bien standardisé consistant à transformer l'hémoglobine en cyanmethémoglobine et à lire l'absorbance à 540 nm. Un standard international est largement utilisé pour la calibration. En fait, cette mesure est depuis longtemps intégrée dans les automates électroniques de cytologie où elle constitue l'une des composantes de la formule sanguine.

Valeurs de référence :

- H : 13 -17,5 g/dl
- F : 11,5 -16 g/dl
- Enfant (à partir d'un an) : 11,5 - 14,5 g/dl

Le taux d'hémoglobine ne doit pas être interprété isolément, mais en relation avec les deux indices érythrocytaires ci-dessous.

#### **1.2. Les indices érythrocytaires :**

##### **1.2.1. Volume globulaire moyen (VGM) :**

Il s'agit d'un indice mesuré pendant une courte période au cours de laquelle les globules rouges en suspension dans un liquide de dilution passent à travers un orifice et déclenchent une impulsion électrique. Le nombre d'impulsions enregistrées correspond au nombre de globules rouges et l'amplitude de l'impulsion permet de mesurer le volume globulaire moyen.

Valeur de référence : 80 - 100 fl. ( $10^{-15}$  l)

### **1.2.2. Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) :**

Il s'agit d'un indice calculé en divisant le taux d'hémoglobine (exprimé en g/dl) par le nombre de globules rouges (exprimé par  $\mu$ l). Valeur de référence : > 27 pg/GR

### **1.2.3. Indice de distribution des globules rouges :**

Certains automates donnent un indice érythrocytaire appelé IDGR (indice de distribution des globules rouges).

Un IDGR augmenté (> 15%) traduit une anisopoïkilocytose et incite à examiner attentivement les frottis.

### **1.3. Utilité pratique des indices érythrocytaires:**

L'intérêt de l'exploration de ces paramètres réside presque exclusivement dans le diagnostic de l'anémie par carence en fer (anémie hypochrome ferriprive) où ils sont abaissés (sauf l'IDGR qui est augmenté). Ces résultats indiquent une diminution de la livraison du fer aux érythroblastes, mais ne signifient pas obligatoirement qu'il n'existe plus de réserves en fer. A noter que le TCMH est le premier paramètre à s'abaisser, suivi par le VGM puis par le taux d'hémoglobine. Ces paramètres peuvent être aussi de quelque utilité dans l'évaluation de la réponse à une thérapeutique martiale.

## **2. Fer de transport plasmatique et d'alimentation tissulaire :**

Pour ce type de fer, l'exploration biologique est focalisée sur quatre dosages :

- le fer sérique
- la transferrine et le coefficient de saturation en fer
- la ferritine érythrocytaire
- le récepteur soluble de la transferrine

### **2.1 Fer sérique :**

Chez le sujet normal, le fer circulant sous une autre forme que l'hémoglobine est presque exclusivement du fer lié à la transferrine (et très peu à la lactoferrine ou à la ferritine).

Par contre, à l'état pathologique, on peut trouver aussi du fer d'origine hémoglobinique (hémolyse), du fer lié à la ferritine en quantité élevée (nécrose hépatique, surcharge), une forme atypique de fer non liée à la transferrine (hémochromatose) ou du fer chélaté sous forme de ferrioxamine.

Le prélèvement pour dosage du fer sérique doit être réalisé sur tube sec (les anticoagulants peuvent entraîner des interférences), entre 8 h et 10 h du matin et toujours à la même heure s'il s'agit d'un suivi. Le fer sérique présente en effet d'importantes variations nyctémérales : maximal à midi, il est minimal à minuit,

avec une amplitude de 30 à 40 % en moyenne, mais pouvant être beaucoup plus importante dans certains cas.

Toutes les techniques courantes de dosage du fer sérique procèdent par colorimétrie. Elles sont de deux sortes, selon que l'on procède, comme dans la méthode manuelle de référence, à une déprotéinisation en milieu acide suivie d'une centrifugation qui permet d'éliminer les substances interférentes (bilirubine, hémoglobine, médicaments, cuivre) ou que l'on évite cette étape, comme dans les automates de mesure, mais il faut alors se méfier des interférences précédentes.

Valeurs de références [ $\mu\text{mol/l} = 17,92 \times \text{mg/l}$ ] :

- H: 10 - 30  $\mu\text{mol/l}$  (0,55 - 1,65  $\text{mg/l}$ )
- F: 8 - 28  $\mu\text{mol/l}$  (0,46 - 1,62  $\text{mg/l}$ )
- Enfant (1an→puberté) : 11 - 23  $\mu\text{mol/l}$  (0,61 - 1,33  $\text{mg/l}$ )

L'intérêt du dosage du fer sérique réalisé isolément est nul, en raison des variations nyctémérales déjà évoquées et du fait que le fer sérique peut être abaissé dans des circonstances qui n'ont rien à voir avec le métabolisme du fer (inflammation, infection, chirurgie, etc.).

## **2.2. Transferrine et le coefficient de saturation en fer :**

La transferrine ou sidérophiline est une glycoprotéine assurant le transport du fer depuis les entérocytes intestinaux jusqu'aux érythroblastes médullaires et la récupération du fer après destruction des érythrocytes par le système macrophagique. Il s'agit d'une  $\beta$  globuline synthétisée par le foie et présentant une très forte affinité pour les ions  $\text{Fe}^{+++}$ .

Chaque molécule possède deux sites de fixation du fer indépendants, si bien que l'on peut trouver à tout moment dans le plasma quatre formes moléculaires distinctes de transferrine : diferrique (ayant fixé le fer sur les 2 sites), monoferriques (n'ayant fixé le fer que sur l'un ou l'autre des 2 sites), apotransferrine (n'ayant pas fixé de fer).

La quantité totale de transferrine présente dans l'organisme une corrélation inverse avec l'état des réserves en fer. Ainsi, la synthèse de la transferrine augmente lorsque les réserves diminuent, et ceci bien avant l'apparition de l'anémie. C'est par ailleurs le degré de saturation en fer de la transferrine circulante qui conditionne sa fixation sur les récepteurs membranaires des érythroblastes. Cette fixation est meilleure et la livraison du fer se fait avec plus d'efficacité lorsque prédominent les formes diferriques.

Le dosage préconisé pour la transferrine est un dosage immunochimique direct par immunoprécipitation en veine liquide (immuno-néphélométrie, immuno-

turbidimétrie). Un simple calcul permet d'en déduire la capacité totale de saturation en fer de la transferrine (CTST) :

$$\text{CTST } (\mu\text{mol/l}) = \text{transferrine (g/l)} \times 25$$

Le dosage à proscrire (selon les recommandations de la SFBC) est l'estimation de la CTST par addition à un aliquote de sérum d'une solution saturante en fer et élimination du fer non liée par carbonate de magnésium, charbon ou résine échangeuse d'ion. Cette méthode est en effet imprécise, non standardisée et elle sous-évalue toujours la CTST.

Valeurs de référence (il n'y a pas de cycle nyctéméral pour la transferrine et la CTST) :

- Transferrine :

-Adulte (H ou F) : 2,4 - 3,8 g/l

-Enfant (1 an→puberté) : 2,2 - 4,0 g/l

- Capacité totale de saturation en fer de la transferrine (CTST) :

-Adulte (H ou F) : 60 - 95  $\mu\text{mol/l}$  (3,5 - 5,5 mg/l)

-Enfant (1 an→puberté) : 55 - 100  $\mu\text{mol/l}$  (3,2 - 5,8 mg/l)

- Coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST = fer sérique/CTST) :

-H : 20 - 40 %

-F : 15 - 35 %

-E (1an→puberté) : 15 - 40 %

Le coefficient de saturation en fer de la transferrine (et non la CTST qui est plutôt corrélée avec les réserves, comme nous le verrons plus loin) est un bon indicateur du transport du fer et de son alimentation tissulaire. Toute diminution de ce coefficient au-dessous de 15 % traduit sans aucun doute une diminution de la livraison du fer à l'érythropoïèse (ce qui ne signifie pas forcément que l'on se trouve en présence d'une anémie carencielle, car cela se voit aussi dans les anémies inflammatoires). A l'opposé, toute augmentation de ce coefficient au-delà de 55 % témoigne d'un danger de surcharge tissulaire en fer du type hémochromatose. Cela ne veut pas dire toutefois que ce paramètre soit d'actualité dans l'évaluation du fer des réserves où il est largement supplanté par le dosage de la ferritine sérique. Par contre, son emploi reste fréquent dans le "screening" de l'hémochromatose génétique.

### **2.3. Ferritine érythrocytaire :**

Dosée depuis moins longtemps que la ferritine plasmatique, la ferritine érythrocytaire reflète l'équilibre entre les entrées de fer dans la moelle érythropoïétique, c'est-à-dire les apports de fer sous forme de transferrine diférique essentiellement, et les sorties, c'est à dire la synthèse de l'hémoglobine.

Toute augmentation des entrées non justifiée par des besoins accrus (hémochromatose) ou toute utilisation défailante (hémoglobinopathies) sans restriction des apports, ont pour conséquence une augmentation de la concentration érythroblastique (et donc érythrocytaire) en ferritine.

A contrario, toute carence d'apport en fer ou toute utilisation accélérée (anémie hémolytique) se traduisent par des valeurs abaissées.

Comme partout ailleurs, la ferritine érythrocytaire est un mélange d'isoferritines, avec toutefois une plus grande proportion d'isoferritines acides que dans le sérum. Il semble toutefois que ce soit les isoferritines basiques analogues à celles du sérum qui constituent les structures de réserve de l'érythrocyte.

Le dosage de la ferritine érythrocytaire est réalisé en plusieurs étapes :

- élimination des leucocytes (très riches en ferritine)
- obtention d'un hémolysat de sang total par sonication
- numération érythrocytaire et taux d'hémoglobine sur le sang total initial
- taux d'hémoglobine sur l'hémolysat (pour apprécier le taux de dilution)
- dosage de la ferritine sur l'hémolysat
- application d'une formule donnant la quantité de ferritine par globule rouge (en attog/GR =  $10^{-18}$  g/GR).

Valeurs de références :

- H ou F : 5 - 40 attog/GR
- Enfant masculin (1→12 ans) : 2,8 - 24 attog/GR

La ferritine érythrocytaire ne subit pas de fluctuations liées

à un éventuel processus inflammatoire (comme c'est le cas pour la ferritine sérique). Ainsi, la survenue d'une carence en fer au cours d'une anémie inflammatoire, se traduit par une ferritine érythrocytaire abaissée, alors que la ferritine sérique peut être normale ou même augmentée. Elle présente par ailleurs un certain intérêt dans le diagnostic de l'hémochromatose génétique, où elle est très élevée (jusqu'à 60 fois la normale), alors que dans l'hémochromatose secondaire (à une cirrhose alcoolique par exemple), elle l'est beaucoup moins et parfois pas du tout. Enfin, en matière de surcharge en fer, c'est surtout dans la surveillance du traitement de l'hémochromatose par des saignées que la ferritine érythrocytaire est utile : elle diminue en effet beaucoup plus lentement que la ferritine plasmatique (laquelle est très sensible aux saignées) et sa normalisation signe indubitablement la désaturation en fer du patient.

#### **2.4. Récepteur soluble de la transferrine :**

La transferrine livre son fer aux érythroblastes en se liant à un récepteur spécifique présent à la surface de leur membrane. Il s'agit d'une molécule dimérique faite de

l'enchaînement de 760 acides aminés, avec un pont disulfure en position 101. Ce récepteur est ancré dans la bicouche lipidique de la membrane. A noter, qu'au pH physiologique, la livraison du fer par la transferrine est beaucoup plus efficace si celle-ci est à l'état diferrique plutôt que mono-ferrique.

Bien que toutes les cellules aient sur leur membrane des récepteurs de la transferrine, au moins 80 % de ceux-ci sont localisés sur les cellules de la lignée rouge à l'état normal, et probablement beaucoup plus en cas de stimulation de l'érythropoïèse. C'est au stade de l'érythroblaste I et II que le nombre de récepteurs est le plus élevé (jusqu'à 800.000 par cellule). Il décroît ensuite pour n'être plus que de 100 à 300.000 par cellule au stade de réticulocyte. Une carence en fer ou une stimulation par l'érythropoïétine entraînent une augmentation du nombre de récepteurs par cellule. Une surcharge en fer exerce l'effet inverse.

Au cours de la maturation érythroblastique, les remaniements de la structure membranaire font que certaines protéines intrinsèques sont relarguées. Ainsi, c'est un mécanisme de clivage protéolytique entre l'arginine en position 100 et la leucine en position 101 qui est à l'origine des formes solubles du récepteur de la transferrine (RTf) retrouvées dans le plasma. Il existe donc une corrélation entre la concentration plasmatique en RTf et la richesse en récepteurs des précurseurs de l'érythrocyte, elle-même fonction des besoins en fer et des disponibilités des réserves. A ce titre, le dosage des RTf est considéré comme un témoin sensible et précoce de la carence en fer (avant que ne se développe l'anémie).

Le dosage du récepteur soluble de la transferrine est réalisé par une méthode immunoenzymatique (ELISA) sur microplaques. Les valeurs de référence varient beaucoup selon les techniques, en fonction notamment des anticorps monoclonaux et des unités utilisés :

- Eurogenetics : 250 - 450 U arbitraires/ml (soit environ  $5,5 \pm 2 \mu\text{g/l}$ )
- R & D Systems: 8,7 - 28,1 nmol/l

Le récepteur soluble de la transferrine ne présente pas de variations selon le sexe, l'âge ou le nyctémère. Il est abaissé dans l'aplasie médullaire et l'anémie de l'insuffisance rénale et, en revanche, très augmenté dans les carences en fer (qui constituent la meilleure indication de ce dosage), les thalassémies et la drépanocytose.

## **2.5. Utilité pratique de l'exploration biologique du fer de transport plasmatique et d'alimentation tissulaire:**

Toute diminution du coefficient de saturation en fer de la transferrine associée à une diminution de la ferritine érythrocytaire et à une augmentation du récepteur

soluble de la transferrine dans le sérum, indique un défaut d'alimentation en fer de la moelle érythropoïétique. Ces dosages constituent à ce titre un excellent moyen de dépistage précoce de la carence en fer. De plus, associés au dosage de la ferritine sérique, ils permettent de différencier assez facilement l'anémie carencielle de l'anémie des syndromes inflammatoires. Nous rappellerons par ailleurs l'intérêt du coefficient de saturation en fer de la transferrine dans le "screening" de l'hémochromatose et celui de la ferritine érythrocytaire dans la surveillance du traitement de cette maladie par des saignées.

### **3. Fer des réserves :**

Si l'on fait abstraction de techniques hautement spécialisées ou rarement pratiquées et n'ayant d'intérêt qu'en matière de surcharge en fer, nous citerons la biopsie de moelle avec coloration au bleu de Prusse, la biopsie hépatique avec dosage pondéral du fer, la phlébotomie quantitative, le fer chélatable urinaire, voire même la spectrométrie RMN. C'est pratiquement le dosage de la capacité totale de saturation de la transferrine (CTST) et surtout celui de la ferritine sérique qui résument l'exploration du fer des réserves.

#### **3.1. Ferritine sérique :**

La ferritine est par excellence la protéine de mise en réserve du fer avec disponibilité permanente adaptée aux besoins, au contraire de l'hémosidérine, plus chargée en fer mais moins soluble, et qui semble représenter une forme stable de stockage, ne se mobilisant qu'à long terme. Surtout abondante dans le foie, la rate et la moelle osseuse, la ferritine est constituée d'une famille de protéines dont l'origine dans le plasma est assez mal définie.

Selon un modèle communément admis, la ferritine est une molécule de poids moléculaire élevé (au moins 440000), formée d'une coque sphérique, l'apoferritine, comportant en son centre une cavité divisée en quatre lobes, dans laquelle se trouvent des cristaux de fer sous forme de polyhydroxyphosphate ferrique. Des canaux percés entre le core central et la surface permettent l'entrée et la sortie du fer. On pense que la ferritine peut emmagasiner ainsi de 4000 à 4500 atomes de fer mais, le plus souvent, elle n'en contiendrait pas plus de 2000.

La coque protéique est formée de l'assemblage de 24 sous-unités polypeptidiques immunologiquement distinctes, appelées H (de "heavy") et L (de "light"). En fonction de la proportion de ces sous-unités, on a isolé chez l'homme plus de 20 sortes de ferritines différentes (ou isoferritines).

Ainsi, les ferritines acides contiennent une forte proportion de chaînes H et sont surtout présentes dans le cœur, le rein, le placenta et l'érythroblaste. En revanche, les ferritines basiques sont riches en ferritine L. On les trouve dans le foie, la rate et le plasma.

Initialement dosée par des méthodes radio-immunologiques ou immunoradiométriques toujours en vigueur, la ferritine l'est le plus souvent maintenant par des méthodes immunoenzymologiques à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline, ou bien par une méthode fluoro-enzymo-immunométrique. L'utilisation d'un standard international de ferritine a permis de corriger une certaine variabilité entre les diverses troupes liée au type d'immunogène utilisé ou à la nature de l'anticorps et du marqueur. A noter qu'il n'existe pas de cycle nyctéméral de la ferritine.

Valeurs de référence :

- H : 30 - 300 µg/l

- F : 20 - 200 µg/l

La ferritine sérique présente, chez l'homme normal, une corrélation étroite avec le fer des réserves. Toute diminution en deçà des valeurs précédentes évoque une baisse des réserves en fer et une évolution possible vers l'anémie hypochrome ferriprive. Le mécanisme est différent dans l'inflammation et l'infection où, le fer étant transféré directement de l'hémoglobine aux réserves réticulo-histiocytaires, la ferritine sérique peut être normale ou même augmentée. Lorsque les réserves en fer augmentent, la ferritine sérique augmente aussi, mais cette élévation n'est pas spécifique puisqu'elle est retrouvée dans d'autres éventualités non liées au métabolisme du fer, telles que la nécrose hépatique et certaines tumeurs.

### **3.2. Coloration de Perls :**

Le fer non hémoglobinique se colore par le ferrocyanure de potassium sous forme de grains bleu de Prusse. Cette coloration peut se pratiquer sur myélogramme et biopsie hépatique. En situation physiologique, 10 à 20% des érythroblastes contiennent 1 à 3 grains (sidéroblastes). Au cours des surcharges en fer, il y a augmentation du nombre des grains jusqu'au sidéroblaste en couronne (anémie sidéroblastique).

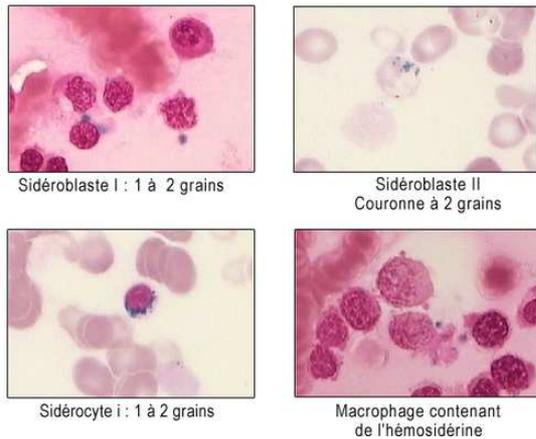


Figure 6 : coloration de Perls [35]

### **3.3. Capacité totale de saturation de la transferrine (CTST) :**

Bien que traitée plus haut avec la transferrine, la CTST n'est pas un indicateur du fer de transport et d'alimentation tissulaire. Elle est en effet assez bien corrélée avec les réserves, mais de manière inverse : toute augmentation de la CTST est caractéristique d'une baisse des réserves en fer. Pour les surcharges, la CTST peut être diminuée ou normale. Toutefois, cela n'est pas spécifique des surcharges vraies et s'observe aussi dans les anémies d'origine inflammatoire.

### **3.4. Utilité pratique de l'exploration du fer des réserves :**

La ferritine sérique est l'indicateur de choix en matière d'évaluation des réserves en fer. Elle présente en effet une bonne corrélation avec celles-ci. Cette corrélation devient même remarquable dans le domaine de la carence en fer, où la ferritine sérique est toujours abaissée.

## **4. Dosages de l'hepcidine :**

Il existe actuellement plusieurs méthodes de dosage de l'hepcidine, fondées, soit sur des méthodes immunologiques de type Elisa, soit sur la spectrométrie de masse, mais aucune n'est encore réellement validée ou disponible en routine [41] et les valeurs absolues de concentration d'hepcidine plasmatique varient d'un facteur 10 entre les différentes méthodes. De plus, en dehors de la forme biologiquement active d'hepcidine 25 acides aminés, il existe des produits de dégradation de 18 ou 20 acides aminés qui ne sont pas nécessairement détectés par tous les dosages et dont la signification biologique n'est pas claire. Les différentes méthodes de dosage ont cependant permis de mettre en évidence le rôle de l'hepcidine dans de nombreuses situations pathologiques associées à des anomalies du métabolisme du fer, comme les hémochromatoses ou les iron-loading anémia, ou encore l'IRIDA ou l'anémie des états inflammatoires. Cependant,

à l'avenir, il nous paraît que l'application majeure des dosages d'hepcidine sera de déterminer les patients les mieux à même de bénéficier d'une thérapie martiale, particulièrement dans le cadre d'une anémie associée à un état inflammatoire. En effet une hepcidine normale ou basse est un bon facteur pronostique pour une thérapie martiale par fer intraveineux dans la mesure où le fer intraveineux doit être d'abord métabolisé par les macrophages avant d'être libéré par la FPN.

Ce mécanisme sera d'autant plus efficace que l'hepcidine sérique sera basse.

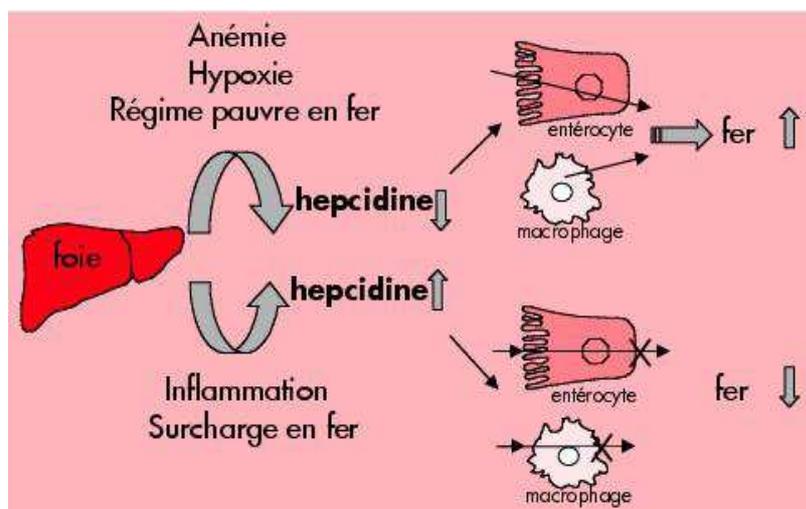


Figure 7 : Régulations possibles de la synthèse de l'hepcidine en réponse à différentes situations physiologiques associées à des désordres du métabolisme du fer [37]

## Conclusion

Les connaissances sur l'homéostasie du fer ont considérablement progressé ces dernières années, ouvrant de nombreuses perspectives diagnostiques et thérapeutiques. Il est probable que dans les années à venir, les approches génomiques et les études de la biologie des systèmes permettront de progresser encore dans la connaissance du métabolisme du fer dans les cellules non érythrocytaires, telles que les neurones ou les cellules cardiaques. Les nouvelles perspectives thérapeutiques permettront de mieux traiter la carence martiale en situation inflammatoire comme dans l'insuffisance rénale, le cancer, les situations postopératoires ou en réanimation et le développement de nouveaux chélateurs du fer permettra une meilleure prise en charge des surcharges en fer post-transfusionnelles, voire même de traiter certaines formes de leucémies [11].

# METHODOLOGIE

## METHODOLOGIE

### 1. Cadre de l'étude :

L'étude est une étude collaborative entre 3 structures : le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD), le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako et le laboratoire d'épidémiologie cardiovasculaire INSERM/université Paris Descartes UMR970 (Paris).

#### A- Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose :

Le CRLD sur la colline du Point G en commune III de Bamako au Mali est un établissement public à caractère scientifique et technologique.

Ce centre a été inauguré le 21 Janvier 2010.

Le CRLD est construit sur un terrain de 5000 m<sup>2</sup> avec 2300m<sup>2</sup> bâtis en un seul niveau.

➤ Les locaux sont organisés autour de patios et comptent :

- un bloc de direction
- 5 boxes de consultations
- un hôpital de jour de 15 salles dont 8 pédiatriques
- des dépendances de l'hôpital du jour : cantine du personnel, salle de repos du personnel, vestiaires et sanitaires
- un laboratoire de biologie
- une pharmacie
- une salle de kinésithérapie
- une salle polyvalente
- une bibliothèque/médiathèque
- une salle de réunion/formation
- Des bureaux de médecins
- Une salle pour archives et réserves papeteries
- Quatre studios pour stagiaires, visiteurs professionnels ou associatifs ;
- Une buanderie/lingerie
- Une loge Sécurité

- Des sanitaires publics
- Cinq cases ou chambres d'accueil pour familles/accompagnateurs
- Une cuisine pour les familles
- Un site pour incinération
- Un local pour groupe électrogène
- Un local pour transformateur électrique
- Un local à oxygène
- Un local de stockage des déchets avant traitement
- Un espace de famille
- Un garage pour le parc automobiles/ motocycles
  - Les activités au sein du centre s'articulent autour de 4 axes :
    - Consultations externes/Hôpital de jour/Explorations
    - Formation/recherche
    - CCC
    - Dépistage, Conseil génétique

a) Consultations externes/Hôpital de jour/Explorations :

La problématique de l'accès aux soins par les drépanocytaires se posait à deux niveaux :

- accès à la prévention des complications (prise en charge systématique).
- accès aux soins en cas de complications.

Dans les deux cas le problème du poids financier de la maladie se pose et augmentait l'angoisse et la souffrance psychologique des malades et de leur entourage. Le coût de la prise en charge d'un malade drépanocytaire, s'il ne dépend que des familles, représente une charge excessive.

Le centre fonctionne avec un système de forfait. Une somme forfaitaire est payée pour le suivi du patient. Ce forfait est payé par trimestre, semestre ou par an selon la convenance du patient. Dans ce forfait sont inclus les consultations, les

examens biologiques, les médicaments disponibles à la pharmacie du centre, médicaments de suivi préventif aussi bien que ceux de complications aiguës ne nécessitant pas d'hospitalisation. Ce forfait est variable selon les âges. Une somme forfaitaire de 5000 franc CFA est payée pour chaque journée d'hospitalisation au CRLD.

- *Hôpital de jour:*

Les plannings ont été élaborés sur la base d'une journée de travail de 8 heures à laquelle a été ajoutée une pause de 30 minutes.

Les activités à l'hôpital de jour sont de 2 ordres :

- prises en charge thérapeutiques programmées (transfusions, saignées, pansement d'ulcères de jambe).
- Traitement des crises vaso-occlusives et de diverses complications aiguës.

En fonction de l'évolution, cette hospitalisation de jour peut se limiter à un seul jour ou s'étaler sur plusieurs jours. Le patient retourne à domicile et est repris le lendemain si son état clinique est stable ne nécessitant pas de surveillance médicale ni de traitement par voie intraveineuse. Le patient peut passer la nuit dans les cases au sein du CRLD s'il le souhaite (difficulté de rentrer à domicile et revenir au centre pour la suite des soins le lendemain).

En cas de nécessité d'hospitalisation (gravité initiale dépassant les possibilités du centre, aggravation dans la journée ou amélioration jugée insuffisante le soir) le patient est transféré dans des services collaborateurs qui prenaient habituellement en charge les drépanocytaires (hématologie au Point G pour les adultes, pédiatrie de l'hôpital « Mère enfant » ) ; ou transféré dans des services appropriés selon le type de complication aiguë (chirurgie, gynéco-obstétrique, réanimation, neurologie, etc....)

Les malades hospitalisés (au CRLD ou dans les structures externes) sont revus en consultation post hospitalisation au CRLD pour évaluation de la situation et suites thérapeutiques en externe.

-Consultations:

Les consultations sont quotidiennes et concernent aussi bien les adultes que les enfants. Elles se font sur rendez-vous ou sans rendez-vous.

Les consultations de suivi sur rendez- vous ont lieu du Lundi au vendredi dans 3 box de consultation avec 5 médecins dont un Pédiatre qui a 2 demi-journées de consultation (en vacation).

Un box est réservé aux consultations d'urgence (sans rendez-vous) et les consultations post hospitalisation.

Les consultations se déroulent selon un planning allant de 7h30 à 16heures.

Chaque patient est vu en consultation après la réalisation d'un bilan biologique demandé selon le cas, un hémogramme est systématiquement demandé à chaque consultation et le patient est vu par le médecin avec un résultat préliminaire.

Après le passage au laboratoire les constantes physiques et fonctionnelles (TA, FR, FC, Pouls...) sont prises dans un 1<sup>er</sup> box par une équipe d'infirmier(e)s constituée d'un technicien supérieur de santé et d'un technicien de santé.

b) Formation/recherche :

Le CRLD est un espace ouvert à tous les acteurs de santé motivés, que ce soit dans le contexte de la formation continue des personnels, ou dans la formation pratique initiale des étudiants en médecine et en pharmacie. Le centre a signé une convention avec l'Université de Bamako en Avril 2011 lui conférant un statut de centre universitaire.

c) CCC :

Les programmes de Communication pour le Changement des Comportements (CCC) s'adressent à différentes cibles :

1. Malades et familles : localement puis au travers d'équipes mobiles et des médecins de campagnes dans l'ensemble du pays en zones rurales et urbaines.
2. Médecins et étudiants en médecine
3. Personnel sanitaire en exercice ou en cours de formation : infirmiers, sages-femmes, travailleurs sociaux
4. Enseignants
5. Tradithérapeutes
6. Grand public
7. Responsables locaux (chefs de village, responsables religieux)

Le département de la communication organise des causeries débats en faisant intervenir le personnel soignant selon les thèmes.

Les activités de CCC sont souvent organisées en collaboration avec l'Association Malienne de Lutte contre la Drépanocytose (AMLUD).

d) Dépistage, Conseil génétique

Le dépistage de la maladie est prévu selon plusieurs modalités:

- Un dépistage très précoce, à la naissance ou peu après. Ce dépistage peut être systématique pour toutes les naissances ou réservé aux couples reconnus comme à risque pour leur descendance
- Accueil des démarches spontanées de dépistage auprès du grand public

➤ Organisation et coordination du dépistage à l'intérieur du pays.

Le dépistage volontaire a lieu du lundi au Vendredi sans rendez-vous au CRLD. Il consiste en l'étude de l'hémoglobine.

L'examen est réalisé gratuitement lors des campagnes de dépistages à l'extérieur du centre.

Une activité médicale sous forme de consultation appelée conseil génétique est organisée au moment de rendre le résultat du dépistage de la maladie. Après cette consultation médicale, il appartient ensuite aux sujets dépistés et aux familles de prendre librement leurs décisions, en toute connaissance de cause.

Il a été clairement démontré que ce dépistage précoce qui permet de mettre en place une politique de prise en charge en amont des premières complications améliore considérablement la survie des jeunes enfants.

➤ Personnel :

- Le Directeur Général Dapa Aly DIALLO, Professeur
- Le Directeur Général Adjoint Dr Aldjouma GUINDO, PhD
- 02 médecins spécialistes en hématologie dont un Assistant médical
- 02 Médecins en unité hospitalisation et 01 en consultation d'urgence
- 02 Pharmaciens biologistes en unité laboratoire
- 01 Pharmacien Chef d'unité pharmacie
- 02 Etudiants thésards en unités hospitalisation
- 04 Etudiants thésards en unité laboratoire
- 01 Etudiant thésard en unité pharmacie
- 17 Infirmiers
- 05 Secrétaires, 02 coursier, 07 chauffeurs, 11 gardiens, 01 magasinier et 12 techniciens de surface

B- Centre d'Infectiologie Charles Mérieux :

 Centre d'infectiologie Charles Mérieux :

En 2005, la fondation Mérieux a ouvert le centre d'infectiologie Charles Mérieux à Bamako dans le but de lutter contre les maladies infectieuses au Mali.

En partenariat avec le gouvernement de la République du Mali, la Fondation Mérieux a permis à la communauté scientifique et médicale locale, de bénéficier d'un outil de diagnostic biologique de qualité. Le Centre est constitué d'un laboratoire d'analyses médicales, le laboratoire Rodolphe Mérieux, où sont réalisés quotidiennement des examens de biologie clinique en bactériologie, en hématologie, en sérologie (toxoplasmose, VIH), en parasitologie (paludisme), en biochimie et biologie moléculaire (charge virale, VIH, diagnostic moléculaire de la tuberculose).

Le Centre participe aux activités du réseau Ouest Africain des laboratoires (RESAOLAB) financé par l'AFD et la Fondation Mérieux et qui concerne 3 pays : le Mali, le Burkina Faso et le Sénégal.

Depuis 2011, le centre d'infectiologie Charles Mérieux(CICM) du Mali est dirigé par le Professeur Souleymane Diallo.

✚ Activités de recherche : au sein du centre d'infectiologie Charles Mérieux de Bamako, le laboratoire Rodolphe Mérieux est doté d'infrastructures et d'équipements lui permettant de structurer une véritable unité de recherche appliquée et mener des projets de recherche dans le cadre réseau Gabriel au CHU Gabriel Toure et en collaborant avec d'autres structures comme la nôtre le CRLD.

✚ Présentation de l'équipe du LRM :

- ✓ Dr Daniel YALCOUYE Directeur de LRM de Bamako
- ✓ Médecin conseil, responsable Hygiène et Sécurité
- ✓ Une Assistante de recherche, responsable bio-technologiste
- ✓ De nombreux bio-technologistes réalisent les examens en hématologie, en biochimie et en microbiologie.

c- Laboratoire d'épidémiologie cardiovasculaire INSERM/université Paris Descartes UMR970 (Paris) : une des unités de recherche du Paris Centre Cardiovasculaire, dirigée par le Professeur Xavier Jouven coordinateur principal de l'étude CADRE qui est implantée dans 5 pays Africains (Mali, Cameroun, Gabon, Cote d'Ivoire et Sénégal).

## 2. Patients et méthodes:

### 2.1 Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, analytique bivariée qui s'est déroulée du 01 Août 2011 au 22 Novembre 2013 au CRLD et au CICM de Bamako, nichée au sein de la cohorte CADRE multinationale.

## 2.2 Population d'étude :

- Critères d'inclusion : ont été inclus dans l'étude tout patient drépanocytaire majeur (SS, SC, S $\beta$ <sup>0</sup>thlal et S $\beta$ +thal) ayant plus de 4 ans en phase intercritique sans distinction de sexe, d'ethnie ou de résidence.
- Critères d'exclusion : ont été exclus de l'étude tout patient en crise vaso-occlusive ou présentant toutes autres complications aiguës ou en situation clinique instable (STA et infection bactérienne moins d'un mois, transfusion moins de trois mois et grossesse) et les malades pour lesquels le diagnostic de drépanocytose n'a pu être fait de façon formelle.

## 2.3 Mode de recrutement :

Le recrutement des patients s'est déroulé au sein du CRLD.

Les patients qui venaient à leur rendez-vous de suivi étaient inclus dans l'étude après avoir donné leur consentement ou l'assentiment des parents pour les mineurs avant les prises de sang au laboratoire du CRLD.

## 2.4 Recueil des données biologiques :

Un pot est remis au patient pour le recueil de l'urine qu'il déposera dans le laboratoire au moment du prélèvement sanguin.

Le prélèvement de sang s'est opéré sur deux tubes dont un contenant de l'EDTA et l'autre sans EDTA. La NFS et la micro albuminurie ont été effectuées au CRLD.

L'échantillon de sang sur le tube sans EDTA pour la ferritinémie, le dosage des LDH, de la CRP, de la créatinémie et de l'échantillon d'urine pour la créatininurie ont été acheminés au CICM pour y être analysés.

Ces résultats sont ramenés sous plis par le chauffeur lors du dépôt de nouveaux échantillons.

## 2.5 Recueil de données cliniques:

Les patients sont revus après leur consultation de suivi avec leur dossier médical dans la salle dédiée à l'étude.

Un examen clinique comprenant l'interrogatoire et l'examen physique était fait pour chaque patient.

La fiche d'enquête comportant les données sociodémographiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques (annexes) nous a permis de préciser pour chaque patient :

- l'état civil (nom, prénom et adresse)
- l'âge, le sexe, l'ethnie et la profession

-les paramètres anthropométriques (poids, taille et périmètre brachial). Nous avons par la suite précisé l'histoire de la maladie drépanocytaire en précisant l'âge au diagnostic, les circonstances de découverte et la fréquence des CVO.

De même, nous avons noté le degré de gravité de la maladie par les signes d'hémolyse que sont l'ictère, la pâleur muqueuse, la splénomégalie et l'hépatomégalie.

Par ailleurs, nous avons recensé les différents types de complications déjà survenues (ATCD d'AVC, d'hématurie, de priapisme, de STA et de complications chroniques)

-le profil hémoglobinique, la NFS, les taux de ferritinémie, LDH, CRP, créatinine, créatininurie et de micro albuminurie.

-les éléments du traitement de fond et la prévention secondaire (acide folique, Hydroxyurée), le nombre d'unités de concentrés de globules rouges reçus et le statut vaccinal du patient.

### 3. Définitions opérationnelles :

- La phase intercritique des patients se définit par l'absence de complication aiguë de la drépanocytose de plus de trois mois.
- Le phénotype hémolytique : regroupe les drépanocytaires homozygotes SS et les thalasso-drépanocytaires S $\beta$ <sup>0</sup>
- Le phénotype non hémolytique : regroupe les drépanocytaires hétérozygotes SC et thalasso-drépanocytaires S $\beta$ <sup>+</sup>
- L'anémie : est définie par un taux d'hémoglobine < 11 g/dL
- La carence en fer : est définie par une ferritinémie < 20 ng/mL
- La surcharge en fer est définie par une ferritinémie  $\geq$  500 ng/mL
- La fourchette normale de la ferritinémie: 20-500 ng/mL
- La présence de l'hémolyse est signifiée par un taux de LDH > 456 UI/L
- La valeur normale de la LDH est comprise entre 228 et 456 UI/L
- L'inflammation est signifiée par un taux de CRP > 10 mg/L
- CRP : normale < 10 mg/L
- La néphropathie drépanocytaire est définie par le rapport albuminurie/créatininurie > 2,8 mg/g pour les femmes et > 2mg/g pour les hommes.
- Les tranches d'âge suivantes ont été retenues : < 10ans ; 10-19 ans ; 20-29 ans et  $\geq$  30 ans

- La CVO : se définit par l'apparition brutale d'une douleur d'emblée paroxystique de siège variable, d'une durée supérieure à 48h.
- Le priapisme : se définit par une érection douloureuse permanente en dehors de toute stimulation sexuelle n'aboutissant pas à une éjaculation.
- Le STA : se définit par l'association de façon variable des signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre, douleur thoraco-abdominale et d'un foyer pulmonaire de novo à la radiographie de thorax.
- L'ulcère de jambe : se définit par une perte de substance cutanée sans tendance à la cicatrisation spontanée.

#### 4. Saisies et analyses des données :

Les données recueillies ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Access 2007 et analysées par le logiciel de statistique SAS. Nous avons comparé les variables cliniques et biologiques entre les populations de patients avec ou sans surcharge martiale. Le test du Chi-carré a été utilisé pour comparer les variables qualitatives, le test de Student pour les variables quantitatives à distribution normale et le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives à distribution non normale. Les odds ratio (OR) correspondant ont été calculés grâce à une régression logistique univariée. La valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

#### 5. Considérations éthiques :

Cette étude a été validée par le comité National d'Ethique pour les Sciences de la Santé du Mali et un consentement écrit et éclairé a été signé par les patients et l'assentiment signé par les parents des mineurs c'est-à-dire pour les patients de moins de 18 ans.

# RESULTATS ET COMMENTAIRES

## RESULTATS ET COMMENTAIRES :

Durant la période d'étude nous avons recruté 757 patients drépanocytaires majeurs.

### I. Description des caractéristiques sociodémographiques des patients :

#### 1. Répartition des patients selon l'âge et le phénotype d'expression clinique :

Tableau I : répartition des patients selon l'âge et le phénotype d'expression clinique

Classes d'âge	Phénotype d'expression clinique	
	SC-Sbeta+ (N = 586)	SS-Sbeta° (N = 171)
< 10 ans	115 (19.5 %)	31(18,1 %)
10-19 ans	227 (38.5 %)	53(31,0 %)
20-29 ans	160 (27.1 %)	53(31,0 %)
≥30 ans	84 (14.9 %)	34(19,9 %)

La tranche d'âge la plus représentée était 10-19 ans aussi bien dans les phénotypes non hémolytiques que dans les phénotypes hémolytiques.

#### 2. Répartition des patients selon le sexe :

Tableau II : répartition des patients selon le sexe

sexe	Effectif absolu	Fréquence %
Féminin	413	54,5 %
Masculin	344	45,5 %
Total	757	100 %

Il y a une prédominance féminine de 54,5 % avec un sex-ratio à 0,8.

### 3. Répartition selon l'ethnie :

Tableau III : répartition selon l'ethnie

Ethnie	Nombres de patients	Fréquence
Bambara	190	25,1 %
Manliké	112	14,8 %
Sonrhai	42	5,5 %
Samogo	2	0,3 %
Soninke/Sarakolé	146	19,3 %
Bobo	11	1,4 %
Gana	0	0
Maure	9	1,2 %
Mianka	18	2,4 %
Bozo	14	1,8 %
Peulh	149	19,7 %
Dogon	16	2,1 %
Senoufo	27	3,6 %
Autres	21	2,8 %
Total	757	100 %

Les Bambaras étaient les plus représentés suivis des Peulhs, Sarakolés et des Malinkés.

### 4. Distribution des patients selon les classes de ferritinémie :

Tableau IV : distribution des patients selon les classes de ferritinémie

Ferritinémie	Patients
< 20	19 (2.5%)
20-499	566 (74.8%)
500-999	119 (15.7%)
≥ 1000	53 (7.0%)

La carence en fer était retrouvée chez 2,5% des patients et la surcharge martiale chez 22,7% des patients dont 7% au-delà de 1000 ng/mL.

## II. Carence martiale :

### 1. Distribution de la carence martiale selon le phénotype hémoglobinique :

Tableau V : distribution de la carence selon le phénotype hémoglobinique

Phénotype l'hémoglobine	Nombre de patients	Fréquence
Sbeta+	3	15,8%
SC	13	68,4%
SS	3	15,8%
Total	19	100,0%

Parmi les patients en carence martiale, les SC représentaient la majorité.

### 2. Valeurs moyennes de certains paramètres de la NFS selon le phénotype hémoglobinique :

Tableau VI : valeurs moyennes de certains paramètres de la NFS selon le phénotype hémoglobinique

NFS	Phénotype de l'hémoglobine		
	Sbeta+	SC	SS
Hb	12,3±1,2	12,5±1,3	7,3±0,8
TCMH	21,2±2,8	22,4±3,6	24,9±2,2
VGM	72,3±8,0	74,8±9,2	76,7±10,6
Réticulocytes	73.945	145.277	246.510

Une microcytose avec hypochromie était observée chez les 3 groupes de malades. Une régénération médullaire était observée chez les drépanocytaires SS et SC. L'anémie était constatée uniquement chez les homozygotes SS.

### 3. Taux moyens des LDH et de la CRP chez les drépanocytaires en carence martiale :

Tableau VII : taux moyens de LDH et de la CRP chez les drépanocytaires en carence martiale

Biologie	Sbeta+	SC	SS
ferritinémie	6,3±5,0	14,7±3,2	4,7±4,6
LDH	288,7±69,4	317,9±87,4	778,3±294,4
CRP	4,3±1,1	6,2±8,5	3,7±1,1

Le taux de CRP était normal chez tous les malades, celui des LDH était élevé particulièrement chez les sujets SS.

### 4. Carence martiale et complications chroniques répertoriées :

Tableau VIII : carence martiale et complications chroniques répertoriées

Complications chroniques	Effectifs	Totale	Fréquence
Néphropathie drépanocytaire	5	1926,6%	
ONA de la tête fémorale	4	19	21,0 %
Rétinopathie drépanocytaire	6	1931,6%	
Ulcère de jambe	1	195,3 %	
HTAP	1	714,3 %	
HVG	6	785,7 %	

L'hypertrophie ventriculaire gauche était presque constante chez tous les patients suivie de la rétinopathie, de la néphropathie, de l'ONA et de l'ulcère de jambe.

### III. Surcharge martiale :

#### 1. Fréquence de la surcharge martiale selon l'âge :

Tableau IX : fréquence de la surcharge martiale selon l'âge

Ferritinémie en ng/mL	Classe d'âge				Total
	≤ 10 ans	10 - 19 ans	20 - 29 ans	≥ 30 ans	
500 - 1000	22 (18,4 %)	34 (28,6 %)	39 (32,8 %)	24 (20,2 %)	119
1001 - 3000	8 (17,4 %)	17 (36,9 %)	13 (28,3 %)	8 (17,4 %)	46
3000	1 (14,2 %)	2 (28,6 %)	2 (28,6 %)	2 (28,6 %)	7
<b>Total</b>	<b>31 (100 %)</b>	<b>53 (100 %)</b>	<b>54 (100 %)</b>	<b>34 (100 %)</b>	<b>172</b>

Les patients de 10-19 ans étaient plus représentés parmi ceux qui avaient une ferritinémie entre 1001-3000 ng/mL.

#### 2. Fréquence de la surcharge martiale selon le sexe :

Tableau X: fréquence de la surcharge martiale selon le sexe

Ferritinémie en ng/mL	sexe		Total
	Féminin	Masculin	
500 - 1000	72 (66,0 %)	47 (74,6 %)	119
1001 - 3000	32 (29,4 %)	14 (22,2 %)	46
3000	5 (4,6 %)	2 (3,2 %)	7
<b>Total</b>	<b>109 (100 %)</b>	<b>63 (100 %)</b>	<b>172</b>

Le sex-ratio (H/F) était de 0,6 et la majorité des malades avait une ferritinémie comprise entre 500-1000 ng/mL.

### 3. Fréquence de la surcharge martiale selon le phénotype drépanocytaire :

Tableau XI: fréquence de la surcharge martiale selon le phénotype drépanocytaire

Ferritinémie	Phénotype drépanocytaire				Total
	Sbeta+	Sbeta°	SC	SS	
500 - 1000	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	24 (20,2 %)	93 (78,2 %)	119 (100 %)
1001 - 3000	0 (0,0 %)	2 (4,3 %)	1 ( 2,2 %)	43 (93,5 %)	46 (100 %)
3000	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)	7 (100 %)
<b>Total</b>	<b>1 (100 %)</b>	<b>3 (100 %)</b>	<b>28 (100 %)</b>	<b>140 (100 %)</b>	<b>172 (100 %)</b>

Quelle que soit la classe de ferritinémie considérée, on observait plus de patients en surcharge pour les phénotypes SS que chez les autres phénotypes. Ce groupe est suivi par les sujets SC, exception faite pour la classe de ferritinémie comprise entre 1001 et 3000 ng/mL où les Sbeta°-thalassémiques occupaient le 2<sup>ième</sup> rang après les sujets SS.

### 4. Fréquence de la surcharge selon le phénotype d'expression clinique :

Tableau XII : fréquence de la surcharge martiale selon le phénotype d'expression clinique

Ferritinémie	Phénotype d'expression clinique		p	total
	SC-Sbeta+	SS-Sbeta°		
500-1000	25 (86,2 %)	94 (65,7 %)	0,029	119
1001-3000	1 (3,5 %)	45 (31,5 %)	0,001	46
>3000	3 (10,3 %)	4 (2,8 %)	0,17	7
<b>Totale</b>	<b>29 (100 %)</b>	<b>143 (100 %)</b>		<b>172</b>

Les surcharges martiales faibles entre 500 et 1000 ng/mL étaient significativement plus fréquemment observées dans les phénotypes non hémolytiques que ceux qui

avaient un phénotype hémolytique ; on observait un phénomène contraire quand on considère les surcharges moyennes entre 1001 et 3000 ng/mL.

Au-delà de 3000 ng/mL, on n'observait pas de différence significative entre les deux groupes phénotypiques.

### 5. Quelques paramètres anthropométriques, cliniques et thérapeutiques selon le phénotype drépanocytaire :

**Tableau XIII : quelques paramètres anthropométriques et cliniques selon le phénotype**

Moyenne± Ecart-type	Sbeta+	Sbeta0	SC	SS	p
<b>Nombre</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>28</b>	<b>140</b>	
<b>Âge</b>	<b>5,7</b>	<b>27,4 ± 9,0</b>	<b>30,2 ± 14,6</b>	<b>20,5 ± 11,2</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Poids</b>	<b>24,0</b>	<b>48,0 ± 6,1</b>	<b>59,3 ± 14,7</b>	<b>44,1 ± 19,1</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Taille</b>	<b>136,0</b>	<b>167,8 ± 8,5</b>	<b>164,5 ± 11,9</b>	<b>152,5 ± 20,9</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>IMC</b>		<b>17,0 ± 1,3</b>	<b>22,3 ± 3,7</b>	<b>20,2 ± 4,6</b>	<b>0,03</b>
<b>PAS</b>	<b>103,0</b>	<b>109,7 ± 18,6</b>	<b>117,8 ± 16,9</b>	<b>108,5 ± 11,9</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>PAD</b>	<b>51,0</b>	<b>58,0 ± 12,2</b>	<b>67,4 ± 11,8</b>	<b>61,9 ± 9,2</b>	<b>0,01</b>
<b>Nombre de CVO/an</b>	<b>3,0</b>	<b>3,0 ± 1,0</b>	<b>3,3 ± 3,5</b>	<b>2,8 ± 2,6</b>	<b>0,67</b>
<b>Nombre d'hospitalisation</b>		<b>1,0 ± 1,0</b>	<b>1,2 ± 3,0</b>	<b>3,1 ± 6,5</b>	<b>0,27</b>
<b>Nombre de STA</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,2 ± 0,5</b>	
<b>Nombre de TS</b>	<b>0</b>	<b>3,0 ± 4,4</b>	<b>1,0 ± 1,5</b>	<b>4,1 ± 7,3</b>	<b>0,08</b>

L'âge moyen était significativement plus élevé chez les drépanocytaires SC que chez les autres ( $p < 0,01$ ). Le même constat était observé lorsqu'on considérait les paramètres poids, taille, IMC, PAS et PAD. On n'observait pas de différence entre

les groupes en ce qui concerne le nombre de CVO, d'hospitalisations, de STA ou de transfusions sanguines reçues.

## 6. Association entre le degré de surcharge martiale et les complications drépanocytaires :

**Tableau XIV : association entre le degré de surcharge martiale et les complications drépanocytaires**

Complications	ferritinémie			Chi2	p
	500 - 1000	1001- 3000	3000		
ONA de la tête fémorale	12 (63,2 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)	12,47	0,001
Ulcère de jambe	11 (55 %)	9 (45 %)	0 (0 %)	0,40	0,52
Priapisme	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	0 (0 %)	3,56	0,06
Albuminurie	40 (64,5 %)	20 (32,3 %)	2 (3,2 %)	52,45	< 0,01
HVG	32 (62,7 %)	18 (35,3 %)	1 (2 %)	42,53	< 0,01
HTAP	7 (70 %)	3 (30 %)	0 (0 %)	3,29	0,07

L'ONA de la tête fémorale, l'HVG et l'albuminurie étaient statistiquement significativement plus fréquemment observées dans les classes de surcharge martiale faible ou moyenne, que dans les situations de surcharges > 3000 ng/mL ( $p < 0,05$ ).

## 7. Taux moyens de certains paramètres biologiques selon le degré de surcharge en fer

**Tableau XV: taux moyens de certains paramètres biologiques selon le degré de surcharge en fer**

NFS moyenne	Ferritinémie ng/mL			p
	500 - 1000	1001 - 3000	3000	
Hémoglobine	9,1 ± 1,8	8,4 ± 1,5	9,7 ± 1,3	0,04
Globules blancs 10 <sup>3</sup>	11,8 ± 4,8	13, ± 4,7	11,7 ± 3,3	0,01
Plaquettes 10 <sup>3</sup>	491,0 ± 196,5	499,5 ± 1,0	293,0 ± 93,6	< 0,01
CRP	10,89 ± 19,44	15,44 ± 18	39,50 ± 28	0,01
LDH	662,1 ± 405,90	707,2 ± 443,5	1399 ± 1660,8	0,89

On observait un taux moyen d'hémoglobine significativement plus bas dans la classe de ferritinémie comprise entre 1001 et 3000 ng/mL ( $p = 0,04$ ). Le nombre moyen de globules blancs était plus élevé dans cette classe de ferritinémie que dans les autres ( $p = 0,01$ ). Le nombre moyen des plaquettes était significativement plus élevé en dessous du seuil de 3000 ng/mL de ferritinémie ( $p < 0,01$ ).

Le taux des LDH augmentait progressivement avec le degré de la surcharge en fer sans montrer de différence statistiquement significative ( $p = 0,89$ ).

## 8. Association entre la surcharge martiale et les thérapeutiques reçues :

**Tableau XVI : Association entre la surcharge martiale et les thérapeutiques reçues**

Phénotypes d'expression clinique des patients en surcharge martiale	N	Traitement			
		Acide folique		Transfusés au moins 1 fois	
		Oui	Non	Oui	Non
SC-Sbeta+	N = 29	11 (37,9 %)	18 (62,1 %)	9 (31,0 %)	20 (69,0 %)
SS-Sbeta°	N = 143	129 (90,2 %)	60 (9,8 %)	80 (55,9 %)	63 (44,5 %)

Dans le phénotype hémolytique, la majorité des patients en surcharge martiale prenait l'acide folique et plus de la moitié avait reçu au moins une transfusion de concentrés de globules rouges.

### 8.1 Surcharge martiale et thérapeutiques reçues par les malades dans le phénotype hémolytique:

**Tableau XVII : la prise d'acide folique dans les phénotypes hémolytiques (SS et S/β0 thalassémiques) :**

Traitement	surcharge		Total
	Ferritinémie > 1000 ng/mL	Ferritinémie ≤ 1000 ng/mL	
Acide folique +	43	86	129
Acide folique –	6	8	14
Total	49	94	143

**Chi2 : 0,67    p : 0,33**

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon que les malades prenaient de l'acide folique ou non dans les phénotypes hémolytiques.

**Tableau XVIII : la transfusion sanguine (TS) dans les phénotypes hémolytiques (SS et S/β0 thalassémiques)**

Traitement	Surcharge martiale		total
	Ferritinémie > 1000 ng/mL	Ferritinémie ≤ 1000 ng/mL	
TS +	32	48	80
TS –	14	41	55
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>89</b>	<b>135</b>

Chi 2 : 0,11      p : 0,57

On ne notait pas de différence dans les ferritinémies selon que les malades étaient transfusés ou non.

### **8.2 Association entre le degré de surcharge martiale et les thérapeutiques reçues dans le groupe des phénotypes non hémolytiques :**

**Tableau XIX : la prise d'acide folique dans les phénotypes non hémolytiques (SC et S/β+ thalassémiques) :**

Traitement	surcharge		Total
	Ferritinémie > 1000 ng/mL	Ferritinémie ≤ 1000 ng/mL	
Acide folique +	1	10	11
Acide folique –	3	15	18
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>29</b>

Chi2 : 0,0004      p : 0,98

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de ferritinémie selon que ces malades étaient supplémentés en acide folique ou non.

**Tableau XX : la transfusion sanguine (TS) dans les phénotypes non hémolytiques (SC et S/β+ thalassémiques) :**

Traitement	Surcharge martiale		total
	Ferritinémie > 1000 ng/mL	Ferritinémie ≤ 1000 ng/mL	
TS +	0	9	9
TS –	2	18	20
Total	2	27	29

Chi 2 : 0,73      p : 0,52

Il apparait dans ce tableau, que la transfusion ne modifiait pas significativement le taux de surcharge en fer dans le groupe des phénotypes non hémolytiques.

**Tableau XXI : paramètres associés à la surcharge en fer dans les différents phénotypes cliniques**

Phénotypes	SC—Sbeta+		SS—Sbeta0	
Patients	N= 586	p-value	N=171	p-value
<b>Relation ferritinémie-phénotype d'expression clinique</b>				
	Classe référence		6.22 (3.87-9.98)	< 0.001
<b>Relation Ferritinémie et autres paramètres par phénotype d'expression clinique et biologique</b>				
Sexe <i>Homme</i>	0,96 (0,42-2,17)	0,91	0,57 (0,37-0,89)	0,01
Âge	1,05 (1,02-1,08)	<0,01	1,03 (1,01-1,05)	<0,01
Hémoglobine	0,65 (0,49-0,87)	<0,01	0,86 (0,73-1,01)	0,06
Leucocytes	1,27 (1,09-1,48)	<0,01	1,08 (1,02-1,15)	<0,01
LDH	1,00 (0,99-1,00)	0,66	1,00 (0,99-1,00)	0,08
CRP	1,44 (1,09-1,91)	<0,01	1,31 (1,07-1,61)	<0,01
CVO/an	536 (0,68-42,3)	0,11	1,68 (0,80-3,54)	0,17
STA	---		2,5 (1,23-5,07)	0,01
TS	1,96 (0,76-5,03)	0,16	1,46 (0,94-2,27)	0,09
Albuminurie	0,90 (0,32-2,50)	0,83	1,08 (0,69-1,69)	0,72
Hyperfiltration G	1,00 (0,27-3,75)	0,99	0,82 (0,52-1,28)	0,38
Hypertrophie VG	0,49 (0,09-2,52)	0,39	0,53 (0,11-2,65)	0,44
Priapisme	0,48 (0,05-4,09)	0,50	0,83 (0,31-2,21)	0,71

Ce tableau permet de faire les commentaires suivants :

- Les paramètres cliniques CVO, l'HVG et le priapisme comme certains paramètres biologiques ou thérapeutiques comme le taux des LDH, des GB et de CRP, l'albuminurie, l'hyperfiltration glomérulaire et la transfusion sanguine n'étaient pas significativement associés à la surcharge en fer quel que soit le phénotype drépanocytaire clinique ( $p > 0,05$ ).

- Le sexe comme le STA étaient associés à la surcharge en fer dans les phénotypes hémolytiques, mais pas dans les phénotypes non hémolytiques ( $p = 0,01$  contre  $0,91$ ).
- Le taux d'hémoglobine n'était pas significativement associé à la surcharge en fer dans le groupe des phénotypes non hémolytiques ( $p = 0,01$  contre  $0,06$ ).
- Le paramètre âge apparaissait significativement associé à la surcharge martiale dans tous les phénotypes cliniques ( $p < 0,01$ ).

# DISCUSSION

## DISCUSSION :

### 1. Critique de la méthodologie :

Notre étude qui s'est déroulée du 1 Aout 2011 au 22 Novembre 2013 a porté sur 757 patients drépanocytaires majeurs de plus de 4 ans en phase intercritique sans distinction de sexe ni d'ethnie, suivis au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

La ferritinémie a servi pour caractériser le statut martial puisque les patients étaient en phase intercritique et à distance de toute transfusion sanguine, le dosage de la CRP nous signifiait l'importance de l'inflammation et la LDH la part de l'hémolyse.

Les insuffisances de cette étude étaient surtout la non exhaustivité du bilan martial ; la non évaluation de la réserve en fer intra hépatique, du bilan hépatique et l'absence d'imagerie médicale.

Ainsi dans le contexte d'une maladie inflammatoire comme la drépanocytose, on peut penser que le seuil de ferritinémie < 20 ng/mL considéré pour définir la carence martiale pourrait sous-estimer cet état de fait et certaines situations pathologiques peuvent en outre entraîner une augmentation non spécifique de la ferritinémie tels qu'un syndrome inflammatoire, infectieux ou une cytolyse hépatique.

### 2. Description de la population d'étude :

- **L'âge :**

La tranche d'âge la plus représentée était 10-19 ans dans tous les phénotypes cliniques.

Ce résultat s'approche de ceux de **Leugueun** [45] au Sénégal et d'**Elira** au Congo [22].

- **Le sexe :**

La drépanocytose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Il n'y a donc pas d'expression phénotypique liée au sexe. La probabilité d'avoir des enfants de sexe féminin ou masculin reste égale.

Dans notre étude, nous avons observé une légère prédominance féminine de 54,5% avec un sex-ratio de 0,8. Cette prédominance féminine a été rapportée par **Bouare**

[15] au Mali, **Leuguen** [45] au Sénégal, **Bertrand et al** [6] en République de Côte d'Ivoire et **Nacoulma et al** au Burkina Faso [50] ; celles de **Diallo** [19] et **Fofana** [61] qui ont rapporté un sex-ratio H/F respectivement de 1,2 et 2,28 au Mali. Dans l'étude de **Dione** [20] au Mali, le sexe masculin et féminin étaient représentés à part égale. On note que les études de **Diallo** et **Fofana** comme celle de **Dione** se sont déroulées dans un même service à des périodes différentes, ce qui laisse supposer des biais de recrutement. Ce service est un service de pédiatrie où il n'y a pas de programme de suivi systématique des drépanocytaires contrairement au CRLD.

- **L'ethnie:**

Les bambaras étaient les plus représentés suivis des peulhs, des sarakolés et des malinkés. **Diallo** [20] trouve des résultats similaires. Cependant **Dione** [20] trouvait une prédominance de l'ethnie Sarakolé suivie des ethnies peulh puis bambara.

- **Distribution de la ferritinémie:**

La ferritinémie moyenne retrouvée chez nos patients était de  $409,74 \pm 794,92$  ng/mL. La carence en fer définit par une ferritinémie  $< 20$  ng/mL était observée chez 2,5 %. Une surcharge en fer était notée chez 22,7 % avec des taux de ferritinémie  $> 3000$  ng/mL chez 2,8 % des phénotypes hémolytiques et 10,3 % des phénotypes non hémolytiques. Ces données ne diffèrent pas de celles publiées par **Raoul et al** en Tunisie en 2011 à propos de 94 drépanocytaires [55].

### **3. La carence martiale :**

La prévalence de la carence martiale était de 2,5 % dans notre étude et les SC représentaient la majorité de ses patients avec 68,4 % contre 15,8 % pour les SS et les Sbeta+. **Akinbami et al** [2] retrouvaient dans leur série de 103 patients SS, une prévalence de 7,76 % de cas de carence martiale définie par une ferritinémie  $< 15$  ng/mL.

Dans l'étude de **Rao et al** [54], la prévalence de la carence martiale définie par une ferritinémie  $< 30$  ng/mL était de 28 % (17 patients) chez 60 patients et les résultats de la fibroscopie du tractus gastro-intestinal et de la rectoscopie étaient négatifs

dans les 17 patients. Ces différences peuvent s'expliquer par des seuils de définition de la carence martiale différents selon les auteurs.

L'anémie était régulièrement associée à une microcytose, une hypochromie et un taux de CRP normal.

Comme on pouvait s'y attendre, le taux des LDH était élevé chez tous les malades particulièrement chez les sujets SS.

La carence martiale était particulièrement associée à l'HVG. Elle était fréquente également au cours d'autres complications dont la rétinopathie, la néphropathie, l'ONA et l'HTAP. Nous n'avons pas fait d'études de cas-témoins ou multiparamétriques pour préciser la responsabilité de la carence martiale dans la survenue de ces complications.

Dans le groupe des malades en carence martiale, on notait 12 hommes contre 7 femmes. Ce résultat est similaire à ceux de **Rao et al** [54] et de **Davies et al** [14]. Ce constat pourrait signifier que la cause de la carence martiale n'est probablement pas gynécologique, comme on peut observer dans la population générale.

#### **4. La surcharge martiale :**

Dans notre étude, la surcharge en fer a été retrouvée chez 26,7 % des patients étudiés. Cette surcharge est le plus souvent modérée, mais on note des taux de ferritinémie > 3000 ng/mL chez 4,1 % représentés surtout par des sujets âgés de 10 à 29 ans, mais il est important de constater que 18 % de ces patients avaient moins de 10 ans.

Ce constat, ainsi que la plus grande fréquence des hyperferritinémies > 3000 ng/mL dans le groupe des phénotypes non hémolytiques, laissent envisager des étiologies de surcharge en fer autres que les transfusions sanguines.

Il est important de noter également, la plus grande fréquence de la surcharge en fer chez les femmes qui pourrait faire discuter une origine génétique de celle-ci.

L'atteinte hépatique chronique, au cours de la drépanocytose, n'est pas rare. Elle serait d'étiologies diverses : hépatite C, hépatite B, plus rarement une hépatite secondaire aux crises vaso-occlusives spécifiques de la maladie, ou foie de surcharge martiale. Raoul et al [55] trouvent une hépatomégalie plus fréquente chez le SS 32,6 % versus 21,95 % chez les Sbeta-thalassémiques et les enzymes hépatiques sont normales dans 92 % des cas et non corrélées avec la ferritinémie (OR = 0,13).

Le dysfonctionnement hépatique, qu'il soit aigu ou chronique, peut augmenter faussement la ferritinémie et expose à la surestimation de la charge en fer. La biopsie hépatique est la méthode de référence pour l'appréciation de la charge hépatique en fer [40]. Elle permet la détermination de la concentration hépatique en fer qui est étroitement corrélée avec les réserves en fer (> 7 mg/g de tissu sec dans les surcharges). Vu les risques inhérents à la biopsie hépatique, d'autres techniques ont été développés (IRM, TDM, SQUID).

Nous n'avons pas conduit d'exploration hépatique au cours de cette étude.

La drépanocytose, assez particulière par la coexistence d'un syndrome inflammatoire chronique, d'infarcissements, de crises vaso-occlusives et d'infections pourrait entraîner une augmentation non spécifique de la ferritinémie [23] d'où la nécessité de refaire les dosages.

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence des CVO en fonction des différents phénotypes hémoglobiniques. Une étude anglaise [40] portant sur 12 patients drépanocytaires a montré que la ferritinémie est significativement augmentée pendant les crises vaso-occlusives (1979 ng/mL versus 109 ng/mL) indépendamment des transfusions.

**Surcharge martiale et anomalies rénales:**

La prévalence de l'albuminurie était 39,7 % avec des prévalences significativement plus élevées dans les classes de surcharge martiale faible ou moyenne ( $p < 0,01$ ).

Selon **Lionnet et al** [34], l'hyperfiltration glomérulaire est de 67% chez les adultes drépanocytaires et quand elle est isolée (40% de ces patients), elle constitue un stade précoce de l'atteinte glomérulaire.

**Surcharge martiale et anomalies cardiaques :**

L'atteinte cardiaque au cours de la drépanocytose peut se traduire par une cardiomyopathie au doppler cardiaque et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyarythmie auriculaire, extrasystole et tachycardie ventriculaire) à l'électrocardiogramme. L'insuffisance cardiaque congestive est rare mais peut être fatale [9].

Dans notre série, l'échographie cardiaque a noté une prévalence de 87,9 % d'hypertrophie ventriculaire gauche dans les cas de surcharge martiale. Cette HVG variait significativement selon les classes de ferritinémie. Ce résultat diffère de celui de **Raouf H et al** [55] qui retrouve à l'échographie cardiaque 10 % d'hypertrophie ventriculaire gauche.

La prévalence de l'HTAP était 16,9% au cours de la surcharge martiale et n'était pas significativement différente selon les classes de ferritinémie.

Comparativement à la thalassémie, l'atteinte cardiaque au cours de la drépanocytose est très peu décrite vu que ces patients sont transfusés tardivement.

Si l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM T2) est actuellement la meilleure technique permettant d'évaluer le dépôt de fer cardiaque, elle n'est pas pour autant corrélée avec la surcharge en fer hépatique.

### **Surcharge martiale et biologie:**

L'anémie et l'hyperleucocytose étaient accentuées dans la classe de ferritinémie 1001-3000 ng/mL avec un p significatif.

Il y avait une différence significative entre les patients appartenant aux différentes classes de ferritinémie pour les taux de plaquettes et de CRP.

Le taux des LDH augmentait progressivement avec le degré de la surcharge sans montrer de différence entre les degrés de surcharge.

### **Surcharge et traitement**

Dans notre étude aucun patient en surcharge martiale n'avait reçu un traitement par le chélateur du fer.

La prise en charge de la surcharge en fer chronique post-transfusionnelle repose principalement sur l'administration de déféroxamine (Desferal®) par voie sous cutanée. Ce chélateur du fer est prescrit depuis plus de 40 ans [27,60].

La défériprone, traitement chélateur du fer administré par voie orale en 3 prises par jour, est également disponible uniquement à l'hôpital et dans une indication précise :« traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté ».

Dans le phénotype hémolytique, la majorité des patients en surcharge martiale prenait de l'acide folique et plus de la moitié avait été transfusée au moins une fois. Il n'a pas été observé de différence de ferritinémie selon que les malades recevaient ces thérapies ou non.

Une étude récente rapportée par **Fung et al** [24] concernant 199 drépanocytaires transfusés et 64 drépanocytaires non transfusés, a noté une différence significative entre les ferritinémies (3459 ng/mL dans le premier groupe versus 90 ng/mL chez les non transfusés). De même, dans une étude anglaise [53] faite chez 37 patients

drépanocytaires (SS, SC, SB), le coefficient de corrélation entre la ferritinémie et le nombre de CGR reçus était significatif (OR +0,86).

**Davies et al** [29], en évaluant la ferritinémie chez 31 patients drépanocytaires homozygotes, ont montré que celle-ci était significativement plus importante chez les patients polytransfusés ( $p < 0,05$ ). Peu d'études ont contredit cette relation étroite entre la ferritinémie et le nombre de CGR reçus [30]. La transfusion au long cours, pourrait être à l'origine d'une élévation de la fraction libre non liée à la transferrine (FNLT), et très cytotoxique, qui s'accumule dans de nombreux organes tels le foie, le cœur, l'hypophyse, la peau, le tissu endocrinien, et le cerveau. Ces atteintes, fréquentes chez les thalassémiques, sont rares chez les drépanocytaires : l'atteinte cardiaque (20% versus 0%), le dysfonctionnement hépatique (37% versus 7%), la fibrose hépatique (81% versus 39%) et l'atteinte endocrinienne (37 % versus 0 %) [62].

Nous n'avons pas au cours de cette étude, fait une comparaison des malades en fonction du nombre de CGR reçus.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous constatons une faible fréquence de la carence en fer qui est volontiers associée aux saignées.

La surcharge en fer est apparue en revanche fréquente, mais volontiers modérée. Sa distribution selon le genre, soulève l'hypothèse d'une origine génétique fréquente chez nos malades. Il est donc souhaitable que des études complémentaires soient conduites pour mieux étayer les étiologies de la surcharge martiale chez le drépanocytaire au CRLD ainsi que son association avec les complications drépanocytaires observées.

## RECOMMANDATIONS

A la lumière de cette étude, nous recommandons :

- Au Ministère de la santé et de l'hygiène publique : octroyer au CRLD l'appareil d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).
- A la Direction du CRLD :
  - adopter une nouvelle approche diagnostique de la carence martiale.
  - développer des moyens pour apprécier le retentissement de la surcharge en fer.
- Aux praticiens hospitaliers du CRLD : être vigilants par rapport au diagnostic et à la prise en charge de la surcharge martiale et de la carence martiale.
- Aux drépanocytaires : être assidus au suivi médical et à d'éventuel programme transfusionnel instauré.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P.** The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1185-94.
2. **Akinbami AA, Dosunmu AO, Adediran AA, Oshinaike OO, Osunkalu VO, Ajibola SO, Arogundade OM.** Serum ferritin levels in adults with sickle cell disease in Lagos, Nigeria. *J Blood Med.* 2013 May 22; 4:59-63.
3. **Arnal C, Girot R.** Drépanocytose chez l'adulte. *Encycl Méd Chir Hématologie*, 2002, 13-006 D-16, 15 p.
4. **Beaumont C, Karim Z.** L'actualité du métabolisme du fer. *Rev Med Interne* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.04.006>[in press].
5. **Bekri S, Kispal G, Lange H, Fitzsimons E, Tolmie J, Lill R, et al.** Human *abc7* transporter: gene structure and mutation causing x-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. *Blood* 2000; 96:3256–64.
6. **Bertrand E, Chauvet J, Le Bras M, Renambot J, Odi A M., Beda B, Thomas J Y.** Les signes cardiaques de la drépanocytose de l'adulte, à propos de 111 cas homozygotes ou hétérozygotes. *Cardiol Trop* 1975; 1:63-70.
7. **Bouare A.** Aspects échographiques au cours de la drépanocytose chez l'enfant de 0 à 16 ans dans le service cardiologique du CHU Gabriel TOURE en 2006 à propos de 70 cas ; Thèse de Médecine ; Bamako : 2007 ; N° 51.
8. **Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M, Island ML, Loreal O, et al.** Hereditary iron overload. *Pathol Biol (Paris)* 2011; 58:316–23.
9. **Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE.** Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42:81-5.

10. **Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J.** Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. *Rev Med Interne* 2005;26:315–24.
11. **Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Raffoux E, et al.** Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2011; 207:731–50.
12. **Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al.** The human counterpart of zebrafish Shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2007; 110:1353–8.
13. **Chen C, Paw BH.** Cellular and mitochondrial iron homeostasis in vertebrates. *Biochim Biophys Acta* 2012 [Epub ahead of print].
14. **Davies S, Henthorn J, Brozovic M.** Iron deficiency in sickle cell anemia. *J Clin Pathol* 1983; 36:1012–1015.
15. **Davies S, Henthorn JS, Win A.** Effect of blood transfusion on iron status in sickle cell anaemia. *Clin Lab Haematol* 1984; 6:17-22.
16. **De Montalembert M.** Transfusion sanguine et hémoglobinopathies. *Hématol* 2004; 6:470–8.
17. **Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P.** Hyperferritinemia not related to hemochromatosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33:323–6.
18. **Diallo D.** La drépanocytose en Afrique : problématique, stratégies pour une amélioration du suivie et de la qualité de vie de la drépanocytose. *Bull. Acad. Natle Med.* 2008 ; 192 (7) : 1361-1373.
19. **Diallo D.** Suivi des enfants drépanocytaires de 0-15 ans dans le service de pédiatrie du CHU-GT, Thèse de Méd. Bamako : 2004 ; N°16.

20. **Dione L.** Les activités de l'unité fonctionnelle de prise en charge et de suivi des enfants drépanocytaires : Bilan d'une année dans le service de pédiatrie de CHU GT Thèse de Méd. Bamako: 2007; N°75.
21. **Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al.** The serine protease tmprss6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008; 320:1088–92.
22. **Elira A.** Etude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire au Congo. *Publications Médicales Africaines* 1994 ; 131 :12-6.
23. **Ezeh C, Ugochukwu CC, Weinstein J, Okpala I.** Hcpidin, haemoglobin and ferritin levels in sickle cell anaemia. *Eur J Haematol.* 2005; 74(01):86-8.
24. **Fung EB, Harmatz P, Milet M.** Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematology* 2007; 82:255-65.
25. **Ganz T.** Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117:4425–33.
26. **Ganz T, Nemeth E.** Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009; 46:387–93.
27. **Giroit R, Hagège I, Deux JF, Lionnet F.** Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). *Hématologie* 2006;12:181–93.
28. **Grandchamp B, Hetet G, Kannengiesser C, Oudin C, Beaumont C, Rodrigues-Ferreira S, et al.** A novel type of congenital hypochromic anemia associated with a nonsense mutation in the steap3/tsap6 gene. *Blood* 2011; 118:6660–6.

29. **Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, Evans SC, Ferguson M, Kellogg MD, et al.** Mutations in mitochondrial carrier family gene *slc25a38* cause non-syndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet* 2009; 41:651–3.
30. **Harmatz P, Butensky E, Quirolo K.** Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96:76-79.
31. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A5-photos/DES-fer01.gif>
32. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A5-photos/DES-fer03.gif>
33. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A5-photos/DES-fer06.gif>
34. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A5-photos/DES-fer07.gif>
35. [http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/Hematologie/D2\\_hemato\\_002/res/image3.png](http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/Hematologie/D2_hemato_002/res/image3.png)
36. [http://www.jle.com/e-docs/00/03/FC/2E/texte\\_alt\\_003ql.jpg](http://www.jle.com/e-docs/00/03/FC/2E/texte_alt_003ql.jpg)
37. [http://www.jle.com/e-docs/00/03/FC/2E/texte\\_alt\\_005sl.jpg](http://www.jle.com/e-docs/00/03/FC/2E/texte_alt_005sl.jpg)
38. **Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D, Piscopo C, Tchernia G, Beaumont C.** Natural history of recessive inheritance of *dmt1* mutations. *J Pediatr* 2008; 152:136–9.
39. **Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, Mosser A, Muzeau F, Henry D, et al.** A new missense mutation in the *1* ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009; 94:335–9.

40. **Karam LB, Disco D, Jackson SM et al.** Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: Poor correlation with ferritin levels. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 24:520-25.
41. **Kroot JJ, Kemna EH, Bansal SS, Busbridge M, Campostrini N, Girelli D, et al.** Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Hematological* 2009; 94:1748–52.
42. **Lambert JF, Beris P.** Pathophysiology and differential diagnosis of anaemia. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, editors. *Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. The Handbook*, 4. Paris: ESH; 2009. p. 109–39.
43. **Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, et al.** Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2011; 36:1044–8.
44. **Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C.** Heparin and anemia of the critically ill patient: Bench to bedside. *Anesthesiology* 2011; 114:688–94.
45. **Leuguen G.** Evaluation de la rigidité artérielle par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls chez les sujets drépanocytaires atteints de syndromes drépanocytaires majeurs : étude comparative cas /témoins. Thèse de Médecine Dakar 2012, n°126.
46. **Lionnet F, Stankovic K, Tharaux P L, Avellino V, Girot R, Grateau G, Haymann J P.** de l'hyperfiltration glomérulaire chez les patients drépanocytaires homozygotes. doi : 10.1016/j.revmed.2008.10.090.
47. **Millonig G, Muckenthaler MU, Mueller S.** Hyperferritin aemia-cataract syndrome: worldwide mutations and phenotype of an increasingly diagnosed genetic disorder. *Hum Genomics* 2010; 4:250 62.
48. **Millot S, Andrieu V, Letteron P, Lyoumi S, Hurtado-Nedelec M, Karim Z, et al.** Erythropoietin stimulates spleen bmp4-dependent stress

- erythropoiesis and partially corrects anemia in amouse model of generalized inflammation. *Blood* 2011; 116:6072–81.
49. **Munoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF.** Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011; 64:287–96.
50. **Nacoulma J, Sakande E, Kafando E, Kpwebie D, Guissou I P.** Profil hématologique et biochimique des drépanocytaires SS et SC en phase stationnaire au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou ; *Mali Médical*. 2006 ; 21(1) : 8-11.
51. **O'Brien RT.** Iron burden in sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1978; 92:579–582.
52. **Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al.** Hepcidin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105:4103–5.
53. **Porter JB, Huehns ER.** Transfusion and exchange transfusion in sickle cell anaemia, with particular reference to iron metabolism. *Acta Haematol* 1987; 78:198-205.
54. **Rao KRP, Patel AR, McGinnis P, Patel MK.** Iron stores in adults with sickle cell anemia. *J Lab Clin Med*. 1984; 103:792–797.
55. **Raouf Hafsia, Fatma Belakhal, Naouel Ben Salah, Emna Gouider, Wijden El Borgi.** Iron overload in sickle cell anemia: a study of 94 patients. *La Tunisie Médicale* - 2011 ; 89(06): 548 – 552
56. **Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, Ferec C, Robson KJ.** Factors influencing disease phenotype and penetrance in hfe haemochromatosis. *Hum Genet* 2011; 128:233–48.
57. **Santini V, Girelli D, Sanna A, Martinelli N, Duca L, Campostrini N, et al.** Hepcidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. *PLoS One* 2011; 6:e23109.

58. **Silvestri L, Guillem F, Pagani A, Nai A, Oudin C, Silva M, et al.** Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in *tmprss6* mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2009; 113:5605–8.
59. **Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C.** The serine protease matriptase-2 (*tmprss6*) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008; 8:502–11.
60. **Thuret I.** Prise en charge thérapeutique des patients atteints de Thalassémie majeure. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94:95–7.
61. **Traore R (épouse FOFANA)** .Prise en charge de la drépanocytose chez les enfants de 0-15ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse de Méd. Bamako : 2002 ; N°32.
62. **Vichinsky E, Butensky E, Fung E et al.** Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or  $\beta$  thalassemia. *Am. J. of Hematol.* 2005; 80:70-74.
63. **Wagner A.** Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Revue de l'ACOMEN*, 2000 ; 6 :1.
64. **Weartherall DJ, Clegg JB.** Inherited heamoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull WHO* 2000; 79: 704-712.

# ANNEXES

N° Patient :

Date :

## QUESTIONNAIRE

Nom ou pseudonyme :.....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

Sexe :            M            F

Numéro de téléphone :.....

Numéro de téléphone:.....

Lieu de résidence :.....

Niveau d'étude :            Primaire            Secondaire            Supérieur

Père : Ethnie : .....

Mère : Ethnie : .....

Poids                    .....            kg

Taille                    .....            cm

Périmètre brachial .....            cm

## Partie Médicale

Phénotype de l'hémoglobine            S/S            S/C            S/ $\beta^{\circ}$ thal            S/ $\beta$ +thal

## Interrogatoire :

Age au diagnostic                    .....

Circonstances de découverte

1) douleur    2) anémie    3) Dépistage systématique

Nombre de crises vaso-occlusives (=douleur &gt;48h) depuis 1 an            .....

A quel âge ont débuté les douleurs            .....

Nombre d'hospitalisations prolongées dans la vie            .....

Nombre de syndromes thoraciques aigus dans la vie (dans le dossier)            .....

ATCD :

Accident Vasculaire Cérébral	OUI	NON
Si Séquelle AVC	OUI	NON
Crise d'épilepsie	OUI	NON
Infection grave (septicémie, méningite, ostéite)	OUI	NON
Asthme	OUI	NON
Dyspnée d'effort	OUI	NON
Si oui : Stade NYHA 1 2 3 4		
Hématurie	OUI	NON
Ulcère des membres inférieurs.	OUI	NON
Ostéonécrose	OUI	NON
Fond d'œil :	OUI	NON
Si fond d'œil : Rétinopathie	OUI	NON
Traitement de la drépanocytose		
Nombre d'unités de sang reçues dans la vie >3mois .....	Foldine	
Programme transfusionnel	Hydroxyurée	Antibioprophylaxie
Vaccins : PEV	Pneumocoque	Méningocoque Typhim Vi

### Clinique :

Splénomégalie	OUI	NON
Hépatomégalie	OUI	NON
Ictère	OUI	NON
Pâleur muqueuse	OUI	NON

### Biologique :

Numération formule sanguine : Leucocytes ..... / mm<sup>3</sup>  
Lymphocytes ..... / mm<sup>3</sup>  
Neutrophiles ..... / mm<sup>3</sup>  
Monocytes ..... / mm<sup>3</sup>  
Hémoglobine .....g/dl  
VGM..... .....µm<sup>3</sup>  
IDR..... %  
Réticulocytes...../mm<sup>3</sup>  
Plaquettes ..... / mm<sup>3</sup>  
Créatinine .....mg/L Créatininurie ..... mg/L Microalbuminurie .....mg/L  
Ferritine ..... ng/L  
CRP:.....mg/l  
LDH .....UI/l

**Fiche signalétique****Nom :** Traore**Prénom :** Youssouf Amara**Tel :** (00223) 79 37 21 65**Email :** [youstrao7@gmail.com](mailto:youstrao7@gmail.com)**Titre :** Statut martial du drépanocytaire en phase intercritique au Centre de recherche et de Lutte contre la Drépanocytose au Mali.**Année universitaire :** 2013-2014**Pays d'origine :** Mali**Lieu de dépôts :** Bibliothèque de la FMOS**Secteurs d'intérêt :** hématologie, nutrition, santé publique, transfusion**Résumé :**

Le statut martial du drépanocytaire est mal caractérisé en Afrique, faute d'études portant sur des drépanocytaires régulièrement suivis. L'ouverture du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose en 2010 a permis un suivi médical régulier des drépanocytaires et la prise en charge des complications aiguës et chroniques. Ce travail mettant à profit l'opportunité de suivi régulier des drépanocytaires, avait pour objectif de préciser l'ampleur de la carence martiale et de la surcharge en fer, durant la phase intercritique de la maladie drépanocytaire. L'étude prospective, descriptive et transversale analytique, a concerné 757 drépanocytaires volontaires suivis au CRLD du 01 Aout 2011 au 22 Novembre 2013. Ces malades se répartissaient entre 413 sujets de sexe féminin et 344 de sexe masculin âgés de 4 à 73 ans. Les phénotypes cliniques se répartissaient entre 171 phénotypes hémolytiques et 586 phénotypes non hémolytiques. Le paramètre utilisé pour caractériser le statut martial était la ferritine sérique ; ont été analysés en outre, les taux de CRP, de LDH sériques, d'albuminurie, de GB et de filtration glomérulaire.

Le taux moyen de ferritinémie était de  $409,74 \pm 794,92$  ng/mL. La carence martiale était observée chez 2,5% des patients inclus. Cette carence martiale ne montrait pas

de caractéristiques hématologiques particulières, mais était fréquemment associée à l'HVG et la rétinopathie (6 cas/9 respectivement). Elle était plus fréquente chez les doubles hétérozygotes SC que chez les autres phénotypes drépanocytaires, chez le sexe masculin que chez le sexe féminin.

La surcharge en fer a été retrouvée chez 26,7 % des patients étudiés. Cette surcharge était le plus souvent modérée ; une ferritinémie  $> 3000$  ng/mL était toutefois observée chez 3,2% des drépanocytaires âgés de moins de 10 ans et chez 3,5% de ceux âgés de moins de 20 ans. L'hyperferritinémie était positivement associée à l'âge quel que soit le phénotype hémolytique. Une association positive entre la surcharge et le sexe ou le STA n'était observée que pour les phénotypes hémolytiques. Nous n'avons pas observé d'association avec les paramètres cliniques et thérapeutiques comme les CVO, l'HVG, le priapisme, le taux des LDH, des GB, l'importance de l'albuminurie, le degré de filtration glomérulaire et le nombre de transfusions sanguines.

**Mots clés :** drépanocytose, phase intercritique, statut martial,

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

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 le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

**Je le jure !**