

MINISTRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
(USTTB)



FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

Année universitaire : 2019 – 2020

N° :/

Thèse

EVALUATION DES RESERVES EN FER CHEZ LES DONNEURS DE SANG PAR LE DOSAGE DE LA FERRITINE ET DU FER SERIQUE AU CNTS DE BAMAKO

Présentée et soutenue publiquement le 26/10/2020, devant la Faculté de Pharmacie

Par Mme SANGARE Hawa Bamory TRAORE

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Jury

Président : Pr Sékou BAH

Membre : Dr Hassane GUITTEYE

Dr Seydina AS DIAKITE

Co-directeur : Dr Diakaridia TRAORE

Directeur : Pr Boubacar MAIGA

Dédicace

A mon père et à mes mamans,
qui m'accompagnent chacun des instants de ma vie. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Merci
pour tout.

Remerciements

A Allah, *pour ses immenses grâces à mon égard en outre de ce travail.*

A mes frères et mes sœurs, *avec toute mon affection*, singulièrement à madame Sy Ténèba Traoré pour vos apports financiers.

A Dr TEMBOURA Adissa COULIBALY, *pour son accompagnement durant mon cursus universitaire.*

A mon époux, Dr Sangaré Mohamed, *toi qui as su être là lors des nombreux moments de doute. Pour toutes les belles choses que nous vivons ensemble et pour celles à venir.*

A Dr Mahamadou Ballo, *pour son accompagnement durant mon cursus universitaire.*

A tous mes amis, *dont le soutien et la confiance furent indéfectibles.*

A tous les enseignants de mon cursus scolaire, *avec toute ma gratitude.*

A Dr Diakaridia TRAORE, *pour votre accompagnement tout au long de ce travail.*

A Dr Falaye KAMISSOKO, *pour votre formation et encouragement.*

Aux thésards de CNTS, *pour ces moments fabuleux que nous avons partagés.*

A tout le personnel de CNTS et singulièrement à celui du service d'Hématologie, *pour leur apport de connaissance.*

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Sékou BAH

- Titulaire d'un PhD en pharmacologie .
- Maître de conférence de pharmacologie à la FAPH.
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale .
- Membre du comité académique de pharmacovigilance .
- Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie .
- Chef de service de la Pharmacie Hospitalière .

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Vos qualités d'homme de science, de culture, de chercheur aguerri font de vous un exemple à suivre. Veuillez accepter notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Dr Djakaridja TRAOTRE

- Pharmacien Spécialiste en Immuno-Hématologie et transfusions .
- Assistant en Hématologie à la FAPH .
- Responsable Assurance Qualité au CNTS de Bamako .

Cher maître,

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme Co-directeur.

Comment vous remercier pour vos conseils précieux et vos encouragements .

Votre sagesse, vos qualités humaines et votre générosité font de vous un exemple à suivre.

Trouvez ici nos vifs remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Hassana GUITTEYE

- Pharmacien Hémobiologiste .
- Chef du Département de laboratoire du CNTS.
- Attaché de Recherche au CNTS.

Cher Maître,

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce jury. Vos remarques et suggestions ont sans doute contribué à l'amélioration de ce travail. Vos qualités humaines, votre générosité et votre modestie font de vous un exemple à suivre. Veuillez accepter cher maître, notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Seydina AS DIAKITE

- Titulaire d'un PhD en Immunologie
- Maître assistant en Immunologie à la FAPH
- Docteur en Pharmacie

Cher Maître, En acceptant de juger ce travail, vous nous faites un honneur. Vos contributions ne feront que le parfaire. Trouvez dans ce travail toute notre reconnaissance et l'expression de notre profond respect.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Boubacar MAIGA

- Titulaire d'un PhD en Immunologie .
- Maitre de conférence en Immunologie .
- Médecin chercheur au MRTC.
- Chef du Département Recherche et Formation au CNTS.
- Modération de PROMED –Francophone pour les Maladies Infectieuses.

Cher maître,

C'est un privilège et un grand honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail.

Toujours au service des étudiants, Votre disponibilité, votre rigueur scientifique et vos multiples qualités humaines et sociales ont forcé notre admiration.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude.

Table des matières

Liste des tableaux.....	7
Liste des figures	8
Liste des abréviations et acronymes	9
I. INTRODUCTION	10
II. OBJECTIFS.....	13
1. Objectif général	13
2. Objectifs spécifiques	13
III. GENERALITES	14
1. Métabolisme du fer	14
1.1. Besoins et apports	14
1.2. Cycle du fer.....	15
1.2.1. Absorption intestinale du fer	15
1.2.2. Transport plasmatique de fer	16
1.2.3. Captation cellulaire de fer	17
1.2.4. Érythropoïèse et synthèse de l'hémoglobine	17
1.2.5. Érythropoïèse	17
1.2.6. Synthèse de l'hémoglobine.....	20
1.2.7. Le stockage du fer	23
1.2.8. Molécules impliquées dans le métabolisme du fer	24
1.2.8.1. Protéine de liaison du fer	24
1.2.8.1.1. La transferrine	24
1.2.8.1.2. La lactoferrine.....	24
1.2.8.1.3. La lipocaline neutrophile (NGAL ou 24p3).....	25
1.2.8.1.4. Ferritine : la protéine de stockage	25
1.2.9. Régulation du métabolisme du fer	27
1.2.9.1. Paramètres de l'exploration du fer	27
1.2.9.1.1. Bilan hématologique	28
1.2.9.1.1.1. Hémogramme	28
1.2.9.1.1.2. Bilan martial	28
1.2.9.1.1.3. Le fer sérique	28
1.2.9.1.1.4. Intérêt du dosage.....	28
1.2.9.1.1.5. Méthodes de dosage.....	29
1.2.9.1.1.6. Transferrine, capacité totale de fixation du fer et coefficient de saturation de la transferrine 29	
1.2.9.1.1.6.1. Transferrine et Capacité Totale de Fixation de la Transferrine.....	29

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

1.2.1.9.1.7. Ferritine sérique	31
IV. METHODOLOGIE	33
V. RESULTATS.....	37
1. Résultats sociodémographiques	37
2. Résultats analytiques	38
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	42
1. Résultats sociodémographiques	42
2. Résultats analytiques	42
RECOMMANDATIONS ET CONCLUSION.....	44
RECOMMANDATIONS	45
CONCLUSION.....	45
But de l'étude.....	48
Bibliographie	51

Liste des tableaux

Tableau I : Aliments riches en fer[21].	15
Tableau II : Valeurs de référence des paramètres relatifs à l'hématimètre en fonction de l'âge et du sexe[54-58].	28
Tableau III : Répartition des donneurs selon le sexe	37
Tableau IV : Répartition des donneurs selon la tranche d'âge	37
Tableau V : Répartition globale de la population d'étude selon le sexe et les types de donneurs	38
Tableau VI : Les moyennes des ferritine en fonction de type de donneurs et de sexe	38
Tableau VII : Les moyennes des Fer-sériques en fonction de type de donneurs et sexe	39
Tableau VIII : Comparaison des valeurs moyennes d'hémoglobine en fonction de type de donneurs et sexe	39
Tableau IX : Prévalence globale de la carence en ferritine, fer-sérique et anémie chez les donneurs en fonction du type de don	40
Tableau X : Comparaison des taux de prévalence de la carence en ferritine dans les deux groupes de donneurs.	40
Tableau XI : Comparaison les taux de prévalence de la carence en fer sérique dans les deux groupes de donneurs.	41
Tableau XII : Comparaison les taux de prévalence de l'anémie dans les deux groupes de donneurs.	41

Liste des figures

Figure 1 : Absorption intestinale du Fer	15
Figure 2 : Érythropoïèse	19
Figure 3 : Structure de l'hémoglobine humaine adulte	21
Figure 4 : Synthèse des chaînes de globine	22
Figure 6 : Entrée et sortie du fer de l'hépatocyte.....	23
Figure 7 : Proportion des sous-unités lourdes (H) et légères (L) composant la ferritine dans différents tissus	26

Liste des abréviations et acronymes

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

Dcytb : Duodéal Cytochrome b

dl : Décilitre

DMT1 : Divalent Métal Transporter1

DVR : Donneurs Volontaires Réguliers

DVNR : Donneurs Volontaires Non Réguliers

EDTA : Éthyle Diméthyle Tétra Acétyle

EPO :Erythropoïétine

g : Gramme

GR : Globule Rouge

Hb : Hémoglobine

HSC : Cellule Souche Hématopoïétique

KDa : Kilo Dalton

L :Litre

NFS : Numération Formule Sanguine

NGAL : NeutrophilGelatinaseAssociatedLipocalin

ng/ml : Nano Gramme par Mille Litre

NTBI ; *Non-TransferrinBoundIron*

PM : Poids Moléculaire

SCF : Stem Cell Factor

TF :Transferrine

µm : Micro Mol

µmol/l : Micro Mol par Litre

I. INTRODUCTION

La transfusion sanguine constitue une alternative thérapeutique très importante dans la prise en charge de nombreuses pathologies médicales et chirurgicales [1]. Elle expose à des conséquences graves aussi bien chez les receveurs que chez les donneurs de sang. Ces complications sont en général immunologiques et ou infectieuses chez les receveurs tandis qu'elles sont d'ordre carenciel et notamment martial chez les donneurs [1].

Dans le but de prévenir les complications chez les donneurs de sang, il est recommandé de limiter le nombre de dons à quatre [2] par an, associé ou non à la supplémentation en fer chez les donneurs volontaires réguliers [1].

L'augmentation de la fréquence des dons par année conduit à une déficience en fer chez la plupart des donneurs. Cette carence évolue en trois (3) phases : une diminution de la ferritine sérique, puis du fer sérique et à la fin par la diminution du taux d'hémoglobine [3].

La carence martiale est une préoccupation des services de transfusion dans nombreux pays.

Les recommandations internationales pour les services de transfusion utilisent à l'heure actuelle le taux d'hémoglobine pour déterminer l'éligibilité du don de sang. Or le taux d'hémoglobine n'est pas un test qui permet le diagnostic de la carence en fer et nombreuses études l'ont montrée [3] ;

Le dosage de la ferritine est le test de choix pour le screening de la carence en fer [3].

Ainsi, le taux d'hémoglobine et le taux d'hématocrite fréquemment utilisés comme paramètres biologiques pour la sélection médicale des donneurs de sang restent insuffisants pour détecter la carence en fer chez les donneurs de sang [1].

Un don de sang peut entraîner une perte en fer. Une supplémentation quotidienne en fer de 37,5 mg de fer élémentaire pendant 8 semaines suffit à restaurer le fer perdu lors d'un don de sang total [4].

Au Mali, l'activité transfusionnelle ne cesse de croître par an accompagnée d'une faible proportion de donneurs volontaires réguliers.

Dans le but de satisfaire les efforts mondiaux et nationaux visant à recruter régulièrement des donneurs de sang volontaires, il est nécessaire d'évaluer le statut de fer de ces donneurs et de prendre les mesures nécessaires pour obtenir une supplémentation en fer [3].

Les services de transfusion sanguine ont la responsabilité de protéger les donneurs de sang incluant la prévention de l'anémie et les pathologies associées [3].

La sécurité du donneur est en général évaluée par un entretien médical pré don et du dosage de l'hémoglobine pré don pour dépister l'anémie.

En effet, un don de sang de 450ml peut occasionner une perte de 213 à 236mg de fer qui correspond à cent jours d'apport alimentaire [1].

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

La carence en fer a été observée chez les donneurs de sang à long terme [2-4] mais les caractéristiques de prédisposition à cette carence sont faiblement définies [2].

L'OMS a défini qu'une valeur inférieure à 15µg/l chez l'adulte constitue le seuil pour le diagnostic d'une déplétion en fer [5].

La plupart des établissements de transfusion sanguine utilise le dosage de l'hémoglobine pour dépister l'anémie et la carence en fer chez les donneurs ; hors ce test est désigné comme ayant une faible sensibilité [3].

L'hémoglobine ne peut pas cependant détecter la carence en fer à un stade précoce [6] Le dosage du fer sérique et de la ferritine sont utilisés avec un haut degré d'exactitude et de précision pour évaluer les réserves en fer chez les donneurs [3].

L'étude RISE aux Etats-Unis a mis en évidence plusieurs facteurs pouvant avoir une influence sur le taux de ferritine et d'hémoglobine chez les donneurs de sang, l'âge le sexe et la fréquence de don en faisaient partie et a trouvé 15% de réserves en fer faible chez les donneurs de sang [2]

Goldman M, [7] a trouvé 38 % de carence en fer chez les donneurs au Canada.

L'alimentation riche en fer a un faible effet pour la reconstruction des réserves en fer chez les donneurs [8].

Plusieurs études ont été menées en Afrique subsaharienne en ce qui concerne les carences en fer et l'anémie chez les donneurs dans nombreux services de transfusion. C'est ainsi que **Franck Nzungue et al [1]** a trouvé 63,2% chez les donneurs de sang à Kinshasa.

Par ailleurs, la carence en fer a été rapportée dans d'autres études respectivement au Nigéria avec **Jeremiah et al [9]** qui a trouvé 20,6% et au Maroc avec **Boulahrissau et al [10]** avec 43%.

Nous avons aussi retrouvé selon l'étude de **Sy OK et al** au Sénégal [11] que l'anémie augmente progressivement en fonction de la fréquence des dons notamment chez les donneurs volontaires.

En Côte d'Ivoire, **Kaboré S et al [12]** ont trouvé que la prévalence de l'anémie chez les donneurs de sang au CNTS d'Abidjan était de 3,85%. Cette anémie est essentiellement liée à une carence en fer chez les donneurs volontaires réguliers et qu'elle est corrélée au sexe et au nombre de dons.

Feteke L et al au Togo [13] ont trouvé que la carence en fer a été observée après quatre (4) dons chez les donneurs de sang masculin mais après trois (3) dons maximum chez les donneurs de sang féminin par année. L'anémie fût trouvée chez 28% des hommes et 21% des femmes et l'anémie par carence martiale chez 25% chez les hommes et 15% chez les femmes.

Au Mali, en 2012 l'étude de **Bah A et al [14]** sur le dosage de l'hémoglobine pré-don pour évaluer la qualité de la sélection médicale a trouvé une prévalence de 10,3 % d'anémie chez les donneurs volontaires de sang sans préciser la carence en fer chez les donneurs de sang.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

Chaque année, le centre national de transfusion sanguine collecte 50000 poches de sang, cette collecte se fait essentiellement chez trois (3) types de donneurs que sont :

- Donneurs volontaires réguliers : Donneurs faisant au moins trois (3) dons de sang par an.
- Donneurs occasionnels : Donneurs faisant entre 1 et 3 dons par an.
- Donneurs familiaux ou de compensation : donneurs faisant un don de remplacement pour un membre de la famille ayant besoin de transfusion

Plusieurs études ont été menées au CNTS de Bamako sur le taux d'hémoglobine chez les donneurs notamment celle de **Guitteye H [15]** en 2003 et **Sagara B [16]** en 2015 ont trouvé environ 10% d'anémie par contre aucune étude n'a été menée sur l'évaluation des réserves en fer chez les donneurs

L'hypothèse de recherche est : la carence en fer serait associée au don de sang régulier

II. OBJECTIFS

1. Objectif général

Evaluer les réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique ; en octobre 2019 à janvier 2020 au CNTS de Bamako

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques chez les deux (2) groupes des donneurs .
- Déterminer les valeurs moyenne de la ferritine, du fer sérique et de l'hémoglobine chez les deux (2) groupes de donneurs.
- Comparer les deux (2) groupes de donneurs volontaires par rapport à la carence en fer sérique
- Comparer la prévalence de la carence en fer chez les donneurs volontaires réguliers et les donneurs volontaires non réguliers.

III. GENERALITES

1. Métabolisme du fer

Du fait de sa capacité à accepter ou donner des électrons en fonction de son degré d'oxydation, le fer est un métal qui, bien que présent en traces dans l'organisme, est essentiel à la vie. Il est un constituant de l'hémoglobine, de la myoglobine et de plusieurs enzymes (peroxydases et cytochromes) qui possèdent une liaison avec une molécule appelée hème. Le fer, qui se situe au cœur de l'hème, a la capacité de se lier à une molécule d'oxygène et d'agir ainsi, en tant que constituant de l'hémoglobine, comme transporteur sanguin de l'oxygène. Le fer est aussi le cofacteur de nombreux enzymes. Ce métal étant essentiel à la vie, l'organisme dispose de nombreux mécanismes pour le stocker et le conserver [17].

1.1. Besoins et apports

Ils correspondent aux quantités nécessaires pour compenser les pertes et répondre aux circonstances particulières de la vie. Chez l'homme, les quantités de fer éliminées chaque jour, principalement par excrétion fécale et desquamation de la peau, sont de l'ordre de **1 mg**. Chez la femme en âge de procréer, s'y ajoutent les pertes de sang dues aux menstruations. Au cours du premier trimestre de grossesse, les besoins sont inférieurs du fait de l'arrêt des menstruations. Puis les besoins augmentent avec l'expansion de la masse érythrocytaire et les besoins du fœtus et du placenta. Lors de l'accouchement, les pertes en fer dues aux pertes de sang sont compensées par le fer provenant de la diminution de la masse érythrocytaire [18].

Pour compenser les pertes et couvrir les besoins, l'organisme doit recevoir de l'alimentation la quantité de fer nécessaire. Le mécanisme de régulation de la balance en fer est l'absorption intestinale qui dépend de trois déterminants : le contenu en fer du régime, sa biodisponibilité, le statut en fer des individus.

Cependant, les quantités de fer absorbées sont peu importantes du fait de la faible biodisponibilité en fer des régimes constitués principalement d'aliments d'origine végétale [19]. Les aliments les plus riches en fer sont les abats, le sang (boudin noir), les viandes et les légumes secs, mais les légumes verts (notamment les épinards) sont plutôt pauvres en fer [20].

Tableau 1 : Aliments riches en fer[21].

Aliment	Teneur en fer en mg/100 g de nourriture
Leveurs de bière sèche	18
Poudre de cacao sans sucre	12
Foie de mouton	11
Lentille cru sèche	8
Jaune d'œuf	6.5
Germes de blé, pistache, soja	8
Persil, haricot blanc, pois cassé	6
Noix, épinard, datte	3
Poissons, fruits de mer, dinde, veau	2
Lait de vache	0.04

1.2.Cycle du fer

1.2.1. Absorption intestinale du fer

Le fer alimentaire est absorbé au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, le duodénum. Le duodénum est constitué de villosités et de cryptes. Les cellules de la villosité, les entérocytes, sont responsables de l'absorption intestinale du fer. Elles sont issues de la différenciation de cellules souches situées au niveau de la crypte et acquièrent leurs propriétés absorbatives au cours de leur migration le long de la villosité. Les entérocytes sénescents sont exfoliés dans la lumière intestinale (Figure 1). On estime que l'épithélium intestinal se renouvelle ainsi en 3 à 5 jours [22].

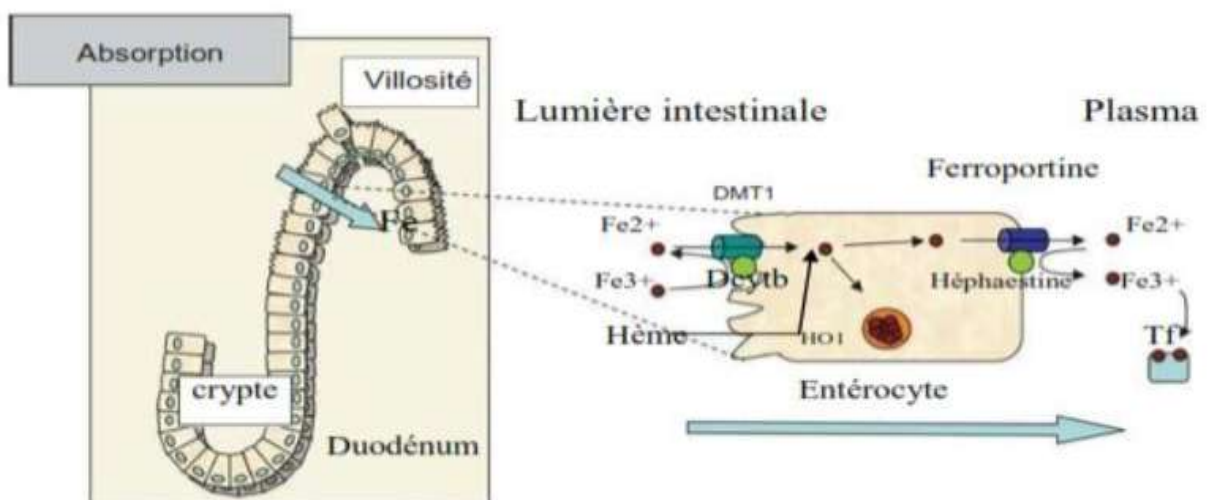


Figure 1 : Absorption intestinale du Fer [23].

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

- **Le fer d'origine héminique** : L'absorption du fer héminique se fait probablement via un récepteur spécifique situé à la membrane apicale de l'entérocyte, HCP1 (Heme Carrier Protein 1), qui a été identifié très récemment par une équipe anglaise [24] L'hème fixé à son récepteur serait transloqué à l'intérieur de la cellule puis dégradé par l'enzyme hème-oxygénase (HO). Le fer ainsi libéré rejoindrait le pool de fer internalisé via DMT1 (Divalent Metal Transporter1).
- **Le fer non héminique** : L'absorption du fer non héminique peut être facilitée par la présence dans le bol alimentaire d'acide ascorbique ou inhibée par les tannins (dans le thé, le café, le vin) ou l'acide phytique (dans les légumes, le riz). Le fer non héminique est dans un premier temps réduit par la réductase Dcytb (Duodenal cytochrome b) puis transporté à travers la membrane apicale de l'entérocyte par le transporteur transmembranaire DMT1

Une fois dans la cellule, le fer peut être stocké dans la ferritine ou transporté de nouveau au pôle basolatéral vers la circulation sanguine par le transporteur transmembranaire ferroportine. Dans le sang, la transferrine (Tf) qui peut lier deux atomes de fer permet de véhiculer le fer dans tout l'organisme. Pour cela, le fer doit être préalablement oxydé par la ferroxidase héphaestine située sur la membrane basolatérale de l'entérocyte [26-27].

1.2.2. Transport plasmatique de fer

C'est le plasma qui apporte le fer aux cellules. Le fer y est présent sous forme liée à la Tf qui le véhicule sous forme de Fe (III). Deux atomes de fer peuvent être véhiculés par chaque molécule de Tf, glycoprotéine faite de 2 chaînes polypeptidiques de poids moléculaire (PM) de 80 KDa synthétisée sous le contrôle du gène du chromosome 3. La concentration de fer plasmatique est de **12 à 25 µM** [17,28].

La Tf est majoritairement synthétisée par le foie sous forme d'apotransferrine, le fer étant associé à la Tf secondairement, il y aura l'apparition de Tf diferrique et la Tf monoferrique. Toutefois, à l'état normal, la Tf est incomplètement saturée puisque seuls **30 à 45 %** des sites potentiels de liaison au fer de la Tf plasmatique (**2 à 4 g/L**) sont occupés par du fer [28].

Lorsque la saturation de la Tf augmente, du fer non lié à la Tf apparaît dans le plasma [29] il est lié à des molécules de faible PM (**citrate, ADP...**) [28].

Une forme particulière de ce fer appelée fer plasmatique réactif, non encore caractérisée chimiquement, est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène susceptibles d'induire des lésions moléculaires [29] l'haptoglobine et l'*hemopexine* peuvent véhiculer du fer en liant respectivement l'Hb et l'hème plasmatiques. Cette capacité permet d'éviter une toxicité liée à la présence de ces composés dans le plasma, notamment lors du phénomène d'hémolyse. La FRT plasmatique pourrait elle aussi contribuer à véhiculer le fer [28].

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

1.2.3. Captation cellulaire de fer

La captation du fer-Tf plasmatique par les cellules fait intervenir le *récepteur 1* de la *transferrine* (**TfR1**). Une glycoprotéine de 190 kDa, issue du gène *TFRc* situé sur le chromosome 3, constituée de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures et exprimée à la membrane cellulaire ou elle joue le rôle de récepteur pour la Tf. Environ **70 %** à **80 %** des TfR1 sont situés au niveau des précurseurs médullaires érythroblastiques [17,28].

Le complexe Tf-TfR1 est internalisé au cours d'un processus d'endocytose, le pH abaisse au sein de vésicules et permet la libération du fer, celui-ci sera alors exporté vers le cytoplasme grâce au DMT1, cet export du fer nécessite une conversion du Fe(III) libéré de la Tf en Fe(II), celle-ci fait intervenir la protéine *Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3* (**STEAP3**) qui est une ferriréductase [28]. Par la suite, la vacuole d'endocytose transite vers la surface cellulaire et fusionne à nouveau avec la membrane plasmique, permettant le détachement de l'apotransferrine et le recyclage des TfR1 [30].

Le fer non lié à la Tf (*Non-Transferrin Bound Iron* [NTBI]) peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la Tf est supérieure à 80 %, et ce NTBI serait capté par une voie indépendante du TFR. Un gène candidat (*Slc39a14*) code la protéine ZIP14 qui assure cette fonction [31] son expression hépatique prédominante pourrait participer à l'aggravation de la surcharge en fer hépatique [28].

1.2.4. Érythropoïèse et synthèse de l'hémoglobine

L'organe consommant la plus grande quantité de fer (80% du fer transporté par la Tf) est la moelle osseuse où se déroule l'érythropoïèse. Elle a ainsi besoin de 20 mg de fer par jour pour pouvoir produire les 200 milliards de nouveaux globules rouges nécessaires au transport et au stockage de l'oxygène [32].

1.2.5. Érythropoïèse

À partir des quelques cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse sont formés plusieurs lignages cellulaires en fonction des signaux et facteurs de croissance reçus par les CSH (conduisant à la formation de lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, polynucléaires, plaquettes, globules rouges). Je ne parlerai ici que de la différenciation érythroïde, l'érythropoïèse, qui est la plus grande consommatrice de fer pour son incorporation dans l'hémoglobine.

On peut définir trois stades d'érythropoïèse au cours du développement :

- l'érythropoïèse primitive qui a lieu dans les îlots sanguins du sac vitellin (au 7^{ème} jour de vie embryonnaire chez la souris). Cette érythropoïèse est indépendante d'un signal

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

érythropoïétine(EPO) et conduit à la formation de larges érythroblastes possédant un noyau, appelés mégaloblastes ;

- l'érythropoïèse définitive est marquée par une forte prolifération des pro géniteurs érythroïdes dans le foie fœtal (10ème jour de gestation chez la souris) ;

- l'érythropoïèse adulte qui se caractérise par la migration des CSH du foie fœtal vers la moelle osseuse.

Les CSH s'engagent dans une voie de différenciation myéloïde pour former un pro géniteur multipotent appelé CFU-GEMM (Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte MEGACARYOCYTE Macrophage). L'engagement de ce pro géniteur multipotent dans la voie érythroïde dépend d'une combinaison de facteurs de transcription et en particulier du facteur GATA-1. Les CFU-GEMM se différencient alors en pro géniteurs restreints érythroïdes précoces (BFU-E pour Burst Forming Unit-Erythroid, nommés ainsi pour leur capacité à générer de larges colonies érythroïdes in vitro, voir Figure 3B) puis en pro géniteurs érythroïdes tardifs (CFU-E pour Colony Forming Unit-Erythroid, nommés ainsi pour leur capacité à générer de petites colonies érythroïdes in vitro). Les pro géniteurs érythroïdes subissent ensuite une forte prolifération associée à la différenciation en érythroblastes jusqu'au stade érythroblaste polychromatophile. La maturation des érythroblastes polychromatophiles vers le stade réticulocyte n'est pas accompagnée d'une forte prolifération. La phase finale de maturation consiste à expulser le noyau et dégrader les organelles intracellulaires. Au cours de la maturation, les précurseurs érythroïdes voient leur taille diminuer, leur contenu en hémoglobine augmenter et leur chromatine se densifier. La diminution de la taille se poursuit lors de la sénescence des globules rouges (GR appelés aussi hématies ou érythrocytes). Ainsi, un GR jeune, un réticulocyte, a une taille plus grande qu'un GR sénéscent, ce qui se manifeste par une augmentation de la taille globulaire moyenne (MCV pour Mean Cellular Volume) lorsque l'érythropoïèse est accrue [32]. À l'inverse, en cas d'érythropoïèse inefficace, la taille des GR est plus petite car peu de réticulocytes sont formés, on parle d'anémie microcytaire. La forme d'un réticulocyte puis d'un érythrocyte normal est celle d'un disque biconcave, ils ont peu d'organelles internes et sont essentiellement composés d'hémoglobine.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

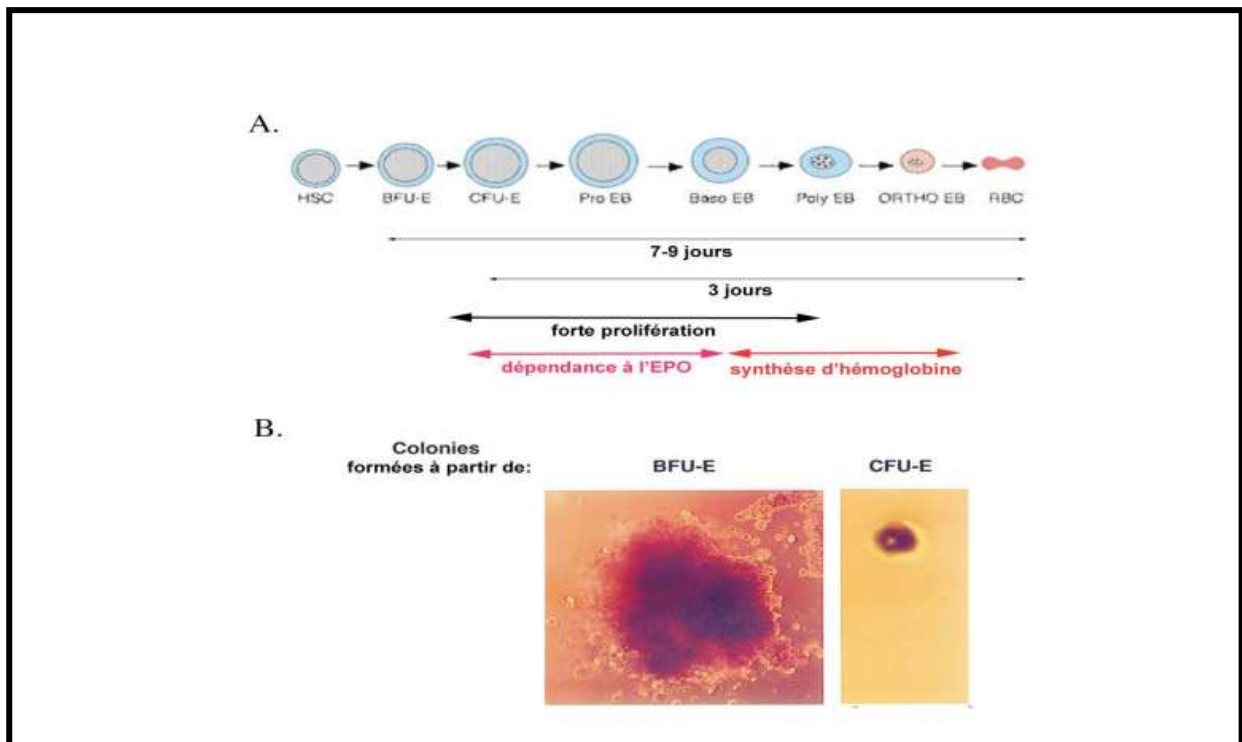


Figure 2 : Érythropoïèse

A. Les stades de l'érythropoïèse sont figurés par des cellules uniques avec leur morphologie présumée.

HSC: Cellule souche hématopoïétique; BFU-E: BurstForming Unit-Erythroid; CFU-E: ColonyFormingUnitErythroid; Pro EB: Pro-érythroblaste; Baso EB: érythroblaste basophile; Poly EB: érythroblaste polychromatophile; ORTHO EB: érythroblaste orthochromatophile ; RBC: Red Blood Cell, érythrocyte ou globule rouge.

B. Photos des colonies formées à partir de pro géniteurs BFU-E (BurstForming Unit-Erythroid) ou CFU-E (ColonyForming Unit-Erythroid) en culture semi-solide.

L'érythropoïèse est finement régulée de façon à ce que le nombre de GR produits soit en adéquation avec les besoins en oxygène des tissus périphériques. En effet, une production insuffisante de GR conduit à l'anémie et une production trop importante de GR, appelée polyglobulie, entraîne une augmentation de la viscosité du sang pouvant conduire à des thromboses. Cette régulation est essentiellement basée sur un équilibre entre prolifération-survie et apoptose. Les deux régulateurs positifs majeurs de l'érythropoïèse sont le Stem Cell Factor (SCF) et l'érythropoïétine (EPO). Le SCF, fabriqué de façon constitutive par les cellules stromales de la moelle osseuse, se lie à son récepteur C-kit et induit la survie et la prolifération des progéniteurs érythroïdes en synergie avec notamment le GM-CSF et l'interleukine (IL)-3. L'EPO est le

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

régulateur principal de l'érythropoïèse qui permet lui aussi de protéger les progéniteurs érythroïdes de la mort par apoptose. L'EPO est produite par les cellules interstitielles du cortex rénal et sa production est finement contrôlée par la tension en oxygène qui dépend elle-même du nombre de GR produits. Il existe une véritable régulation endocrine de l'érythropoïèse via l'EPO entre les reins et la moelle osseuse. Ainsi une forte corrélation est retrouvée entre le taux d'hémoglobine et le taux d'EPO. Le rein est la principale source d'EPO, c'est pourquoi un sujet ayant subi une néphrectomie est incapable d'augmenter son érythropoïèse face à une situation d'anémie. L'EPO peut également être produite par dans le foie par les hépatocytes et cellules de Ito. L'étude de la régulation de l'EPO par la teneur en oxygène a conduit à l'identification des facteurs de transcription HIF(HypoxiaInducible Factor). HIF est un dimère constitué de deux sous-unités α et β . La sous-unité α est régulée par l'hypoxie : en normoxie, HIF- α se lie à la protéine VHL (vonHippelLindau) et est rapidement dégradée par le protéasome après ubiquitination ; enhypoxie, HIF- α est stabilisée et peut alors se lier à la sous-unité et d'autres protéines comme p300 pour se fixer sur les HRE (Hypoxia Responsive Element) présents dans le promoteur de ses gènescibles. L'érythropoïèse est aussi régulée positivement (système rénine angiotensine, IL-3, IL-6) ou négativement (Tumour Growth Factor (TGF)- β , caspases) par d'autres facteurs.

1.2.6. Synthèse de l'hémoglobine

Le fer consommé par la moelle osseuse sert essentiellement à la synthèse d'hème, groupement prosthétique de l'hémoglobine responsable de la fixation de l'oxygène. L'hémoglobine des GR circulant représente environ 60 à 70% du fer total présent dans l'organisme. La synthèse de l'hémoglobine nécessite en effet la production coordonnée de l'hème et des globines qui la constituent. Les érythroblastes acquièrent le fer à partir de la Tf, ils possèdent pour cela une grande quantité de RTf à leur surface.

Les gènes codant pour les chaînes de globines sont organisés chez l'homme en deux clusters : le locus α qui contient le gène embryonnaire ζ et les deux gènes adultes α , et le locus β qui contient les gènes ϵ , ζ , γ , δ et β . L'hémoglobine change en effet de composition au cours du développement à la suite des changements d'expression (« switch ») des gènes codant pour les chaînes de globines pendant les trois stades d'érythropoïèse. Un premier switch a lieu lors de la transition de l'érythropoïèse embryonnaire (sac vitellin) à l'érythropoïèse définitive (foie fœtal) : le gène de l'hémoglobine fœtale est exprimé au détriment de celui de l'hémoglobine embryonnaire. Le deuxième switch, entre l'hémoglobine fœtale et adulte, a lieu pendant la période périnatale. Ces régulations d'expression de gènes sont dépendantes du LCR (Locus Control Region) présent en amont du cluster β globine et d'HS40 (zone d'hypersensibilité à la DNase I)

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

en amont du cluster α globine. Au cours du développement et de la différenciation érythropoïétique, les gènes sont exprimés séquentiellement : les gènes exprimés précocement sont ceux situés près du LCR et les gènes adultes se trouvent en 3' [33].

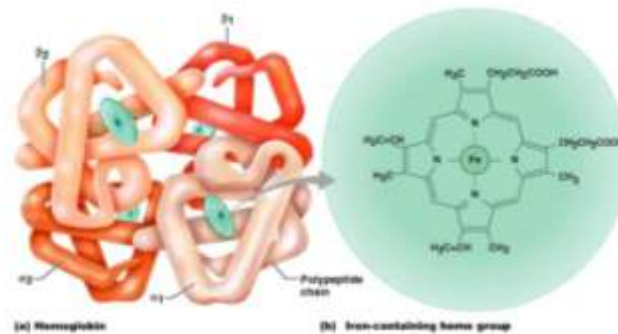


Figure 3 : Structure de l'hémoglobine humaine adulte

La synthèse de l'hème est partagée dans deux compartiments de la cellule, le cytosol et la mitochondrie. La première étape a lieu dans la mitochondrie : à partir de glycine et de succinylCoA, l'ALA (δ -aminolevulinate) synthase forme l'ALA. Cette enzyme est présente sous deux formes, une forme érythroïde, *eALAS* ou *ALAS2*, qui présente la particularité d'être sensible au fer via le système IRE/IRP et une forme ubiquiste, *ALAS1* dont l'expression génique est réprimée par l'hème. Cette étape est l'étape limitante de la biosynthèse de l'hème. Des mutations du gène *eALAS* situé en Xp11.21 entraînent chez l'homme une anémie sidérolastique³ liée au chromosome X. Chez ces patients, le fer ne peut être incorporé dans l'hème et s'accumule dans la mitochondrie (OMIM n°301300). L'ALA est ensuite exporté de la mitochondrie. L'assemblage du tétrapyrrole et la décarboxylation des chaînes auxiliaires ont lieu dans le cytosol. Les étapes finales de synthèse de l'hème se déroulent dans la mitochondrie avec notamment l'incorporation du fer par la ferrochélatase. Des mutations dans les gènes codant pour les enzymes impliquées dans les étapes finales de la synthèse de l'hème conduisent à l'accumulation de porphyrines. Il existe ainsi plusieurs formes de porphyries liées à la déficience de différentes enzymes : les porphyries les plus fréquentes sont liées à des mutations dans le gène codant pour l'uroporphyrinogène décarboxylase, c'est la porphyrie cutanée (OMIM n°176100) et à des mutations dans le gène de la ferrochélatase, c'est la porphyrie érythropoïétique (OMIM n°177000). Dans les deux cas, l'accumulation de porphyrines dans la peau ou dans les tissus sous-jacents entraîne une photosensibilisation accrue.

Il est à noter que récemment a été identifié un exporteur de l'hème, appelé FLVCR (pour Feline Leukemia Virus subgroup C Receptor), qui pourrait jouer un rôle important dans le contrôle du contenu en hème des précurseurs érythroïdes [24] son rôle exact reste néanmoins à définir. De plus, des transcrits de la ferroportine, ex porteur du Fe^{2+} , ont été retrouvés très récemment dans

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

des lignées érythroïdes [24] la présence d'exporteurs de différentes formes de fer dans les précurseurs érythroïdes suggèrent que ces cellules sont capables de faire sortir du fer en excès et d'éviter ainsi la formation de radicaux libres à l'intérieur de la cellule. Cette capacité des précurseurs érythroïdes à faire sortir du fer est assez inattendue car on considère habituellement que ces cellules consomment tout le fer qu'elles contiennent pour la synthèse d'hémoglobine. En cas de déficience en fer, la synthèse d'hémoglobine est perturbée, les GR produits contiennent alors moins d'hémoglobine qui leur donne leur couleur, on parle alors d'anémie hypochrome.

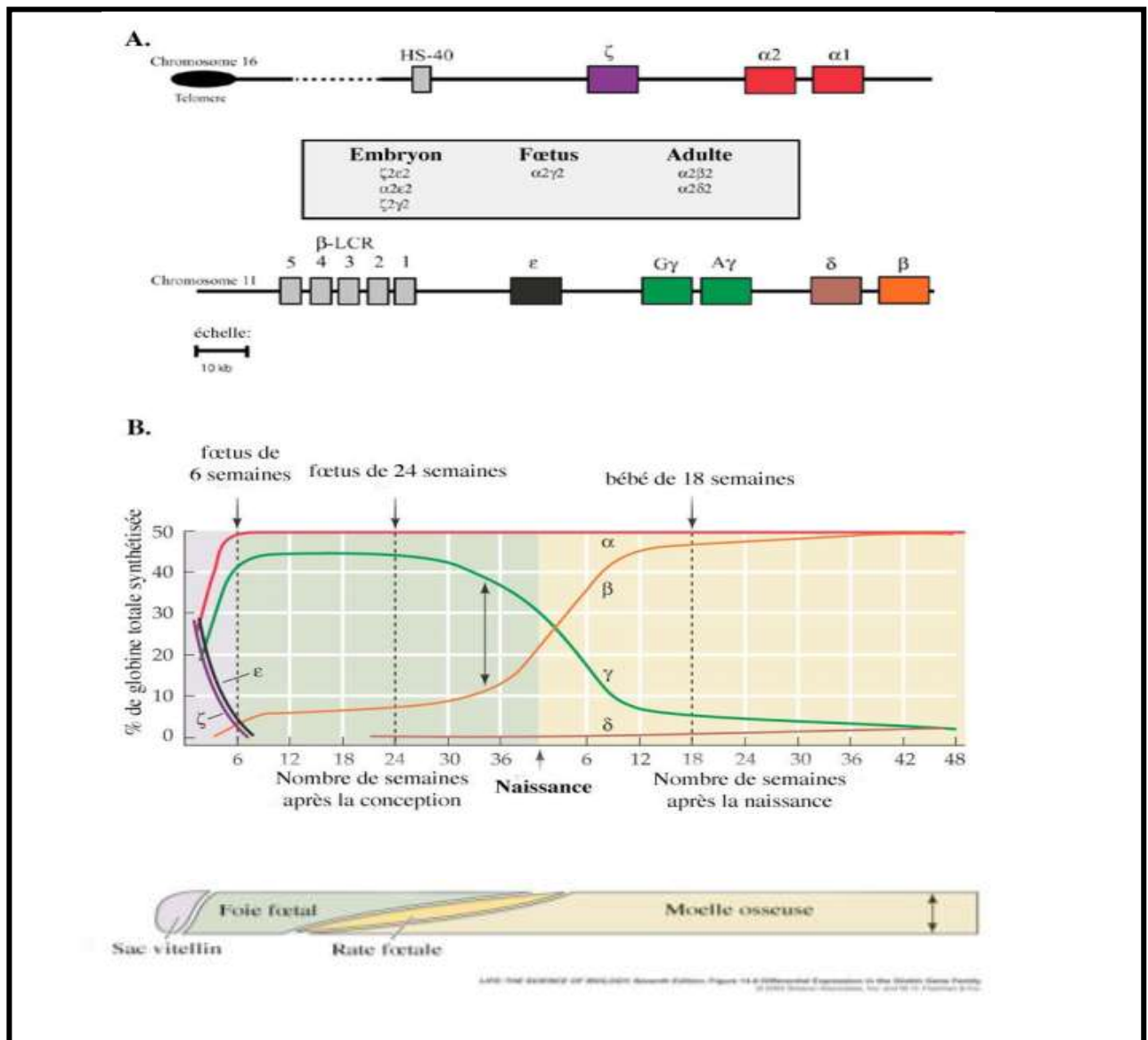


Figure 4 : Synthèse des chaînes de globine [33].

- A. Les deux clusters de gènes codant pour les globines sont situés sur les chromosomes 16 et 11. La composition des hémoglobines embryonnaires, fœtales et adultes est donnée dans le cadre entre les clusters
- B. Graphique représentant les quantités des différentes chaînes de globines au cours du développement. Le lieu de synthèse des globines est indiqué en dessous.

1.2.7. Le stockage du fer

Le foie est un organe de stockage principal pour le fer. Dans des états de surcharge en fer génétiques associés à une augmentation de la saturation de la Tf, les hépatocytes deviennent le site majeur de dépôts de fer, entraînant des lésions tissulaires progressives, une cirrhose ou encore un carcinome hépatocellulaire. Du fer non lié à la Tf (non-transferrin bound iron [NTBI]) peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la Tf est supérieure à 80 % et ce NTBI serait transporté dans l'hépatocyte par le transporteur de cations divalents Zip 14. Les récepteurs CD163 et CD91, responsables du transport des complexes hémoglobine-haptoglobine et hème-hémopexine respectivement, contribuent à la surcharge en fer hépatocytaire, notamment dans les anémies hémolytiques. Le fer est mis en réserve associé à la ferritine, un hétéropolymère de 24 sous-unités qui sont de deux types, une chaîne lourde (H-ferritine) et une chaîne légère (L-ferritine), formant une enveloppe sphérique avec une cavité centrale capable de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer [35].

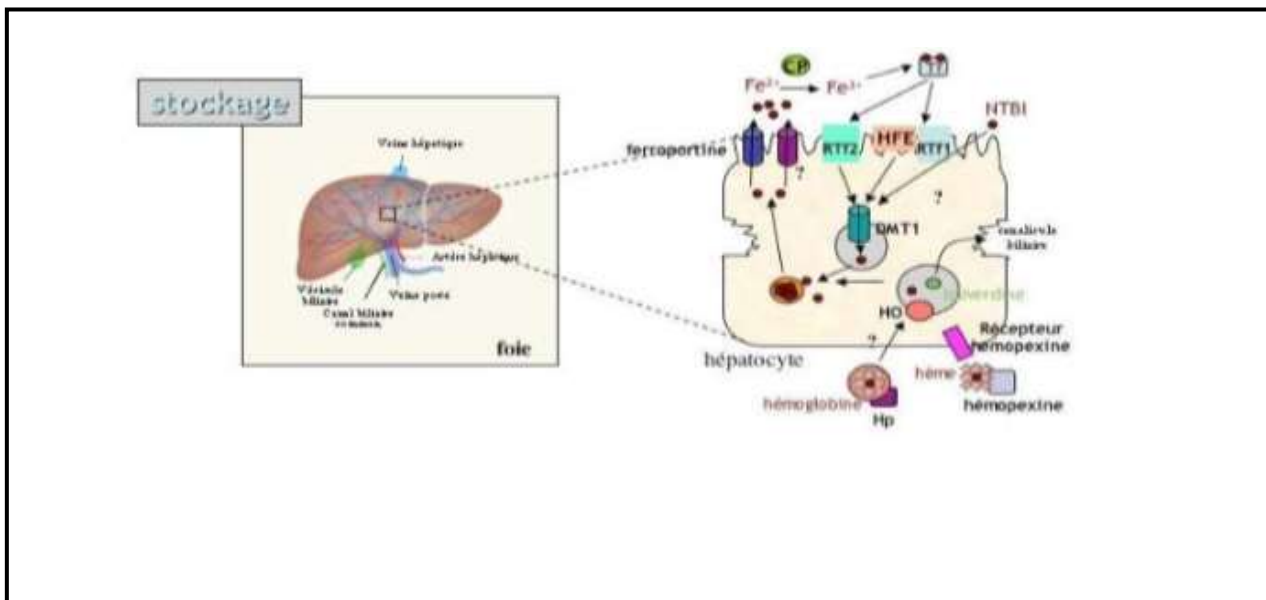


Figure 5 : Entrée et sortie du fer de l'hépatocyte [36].

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

1.2.8. Molécules impliquées dans le métabolisme du fer

1.2.8.1. Protéine de liaison du fer

1.2.8.1.1. La transferrine (Tf)

La transferrine a été découverte en 1946 dans le plasma et a d'abord été appelée sidérophiline pour son affinité pour le fer. C'est une glycoprotéine sérique (de masse relative environ 80 kDa). Elle est composée de 679 acides aminés qui forment deux lobes, un lobe N-terminale et un lobe C-terminale. Chaque lobe peut lier un ion ferrique (Fe^{3+}). La conformation de la protéine est sensible au pH : à pH acide, le site de liaison du fer s'ouvre, facilitant la libération du fer. Le gène présente un grand nombre de polymorphismes tolérés dans la population avec 3 isotypes majeurs nommés B, C et D [37].

La transferrine est principalement produite à l'âge adulte par les hépatocytes (6500 molécules de Tf par cellule [40]). Il existe également d'autres sites d'expression du gène *Tf* : le cerveau (83 molécules / cellule) et les testicules (114 molécules / cellule) [38] pendant le développement fœtal, le gène *Tf* est fortement exprimé dans le muscle et les tissus non-hépatiques et non-nerveux puis l'expression diminue lors du développement postnatal. À l'inverse, dans le cerveau, le gène *Tf* est faiblement exprimé à la naissance et l'expression augmente avec l'âge jusqu'à atteindre un plateau à l'âge adulte [39].

Seule l'expression hépatique de *Tf* est modulée par le contenu en fer : un régime pauvre en fer augmente la transcription de *Tf* dans le foie sans modifier l'expression extra-hépatique [38] de même, la synthèse de Tf est induite par traitement aux glucocorticoïdes ou aux œstrogènes. La Tf est également une protéine de la réponse inflammatoire, elle est diminuée par les cytokines. Enfin, s'ajoute à ces régulations une régulation positive en situation d'hypoxie [40].

L'absence de Tf circulante chez des patients est très rare (seulement 8 patients recensés dans 6 familles différentes), c'est l'atransferrinémie [41], caractérisée par une anémie microcytaire associée à une surcharge en fer tissulaire. Les patients sont traités par des transfusions sanguines. En absence de Tf, les précurseurs érythroïdes ne sont pas approvisionnés en fer, ce qui entraîne l'anémie. La surcharge en fer associée est due, d'une part à l'accumulation du fer non lié à la transferrine (NTBI) dans les organes, et, d'autre part, à une augmentation de l'absorption intestinale de fer pour compenser l'anémie [42].

1.2.8.1.2. La lactoferrine

La lactoferrine fait partie de la famille des transferrines [43] elle est capable de lier le fer avec plus d'affinité que la Tf. Elle est retrouvée dans le lait, les sécrétions muqueuses, la sueur et les granules des neutrophiles. Le gène du récepteur de la lactoferrine est exprimé par les lymphocytes et cette expression est associée à l'activation des lymphocytes. Ainsi, la lactoferrine joue un rôle

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

important dans la réponse immunitaire en régulant la prolifération et l'activation des lymphocytes mais aussi des cellules Natural Killer et des monocytes [44]. La lactoferrine a de plus une activité antibactérienne. Mais elle ne semble pas avoir de rôle essentiel dans le métabolisme du fer car en absence de lactoferrine (souris KO lactoferrine) aucune perturbation du métabolisme du fer n'est observée [45].

1.2.8.1.3. Lipocaline neutrophile (NGAL ou 24p3)

La lipocaline neutrophile NGAL (NeutrophilGelatinaseAssociatedLipocalin) est une petite protéine soluble de 25kDa [46]. Elle est présente dans les granules de neutrophiles et dans les cellules épithéliales en réponse à des signaux inflammatoires. NGAL a été initialement impliquée dans la différenciation cellulaire, la tumorigénèse et l'apoptose. Son rôle dans ces différents mécanismes reste à ce jour mal connu. En 2002, une équipe américaine a permis d'établir que NGAL est capable de se lier à des sidérophores contenant du Fe^{3+} et chargés négativement. Contrairement à la Tf et à la lactoferrine, NGAL n'est pas capable de se lier aux ions fer directement car ils sont chargés positivement. La liaison de NGAL à des sidérophores serait spécifique aux sidérophores de type catecholate [47] ainsi, NGAL produite dans une situation d'inflammation serait capable de détourner le fer utilisé par les bactéries et essentiel à leur survie, elle aurait par cette propriété une action complémentaire à la lactoferrine.

1.2.8.1.4. Ferritine : la protéine de stockage

La ferritine, (masse moléculaire : 450000 Da.) protéine de réserve du fer, joue un rôle clé dans le métabolisme de celui-ci. Son aptitude à séquestrer le fer lui donne une double fonction de détoxification du fer et de réserve.

Le fer est localisé au centre d'apoferritine, macromolécule sphérique qui forme une coque délimitant une cavité centrale dans laquelle le fer est stocké sous forme de micelles d'oxyde de fer hydraté et phosphaté. La ferritine contient au maximum 4500 atomes de fer par molécule, 2500 maximums pour les ferritines tissulaires.

La structure tridimensionnelle de la ferritine est hautement conservée au sein des espèces. Toutes les molécules de ferritine sont constituées de l'assemblage de 24 sous-unités délimitant une cavité centrale d'un diamètre de 80Å. Les formes structurales de ferritine sont connues pour l'Homme et différentes espèces animales, dont les bactéries : toutes ont globalement la même architecture malgré d'importantes variations dans leur structure primaire (les séquences d'acides aminés sont moins de 14% d'homologie). Chez l'Homme, les molécules de ferritine résultent de l'assemblage de 24 sous unités de types différents : le monomère L (L = liver=light =forme basique) de masse moléculaire 19000 et le monomère H (H= Heart=heavy =formeacide) de masse moléculaire 21000 (figure 8). L'association de 2 monomères peut donner lieu à 25 formes moléculaires possibles

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

(L₂₄, L₂₃H₁,..., H₂₄) qui constituent la famille des isoferritines et déterminent la grande hétérogénéité moléculaire de la ferritine. La ferritine sérique présente un fort pourcentage de sous-unités L.

Les gènes des chaînes H et L de la ferritine humaine sont localisés sur les chromosomes 11q23 et 19, respectivement [48].

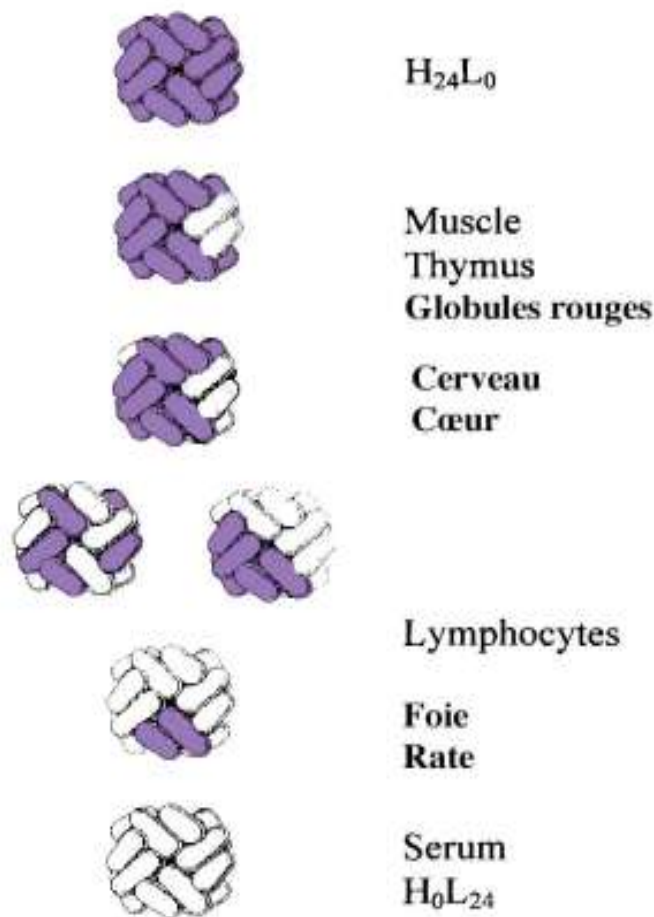


Figure 6 : Proportion des sous-unités lourdes (H) et légères (L) composant la ferritine dans différents tissus

Seules les sous-unités H sont capables d'oxyder le fer, produisant à chaque oxydation du peroxyde d'hydrogène, composé réactif qui pourrait être à l'origine de la formation de l'hémosidérine (voir ci-dessous). Les sous-unités L seraient capables de former des centres de nucléation de fer plus facilement et donc de stocker plus de fer. Les cellules contenant de la ferritine riche en sous-unités L sont celles qui sont chargées du stockage du fer (hépatocytes, macrophages). Les ferritines riches en sous-unités H se retrouvent dans le cœur et le cerveau.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

La ferritine sérique, souvent utilisée en clinique pour évaluer les stocks en fer ou l'état inflammatoire, est composée essentiellement de sous-unités L dont une partie est glycosylée. Elle est sécrétée par les hépatocytes et les macrophages, mais son mode de sécrétion est encore mal connu. En effet, la ferritine ne contient pas de site consensus de type peptide signal guidant la protéine dans la voie de sécrétion. Une étude récente dans des lignées hépatomateuses tend à montrer que la ferritine sérique est issue du même transcrite que la ferritine cytoplasmique et que, c'est au moment de la traduction de cet ARNm unique, sous la dépendance d'un facteur sérique non encore identifié, que se constitue un pool de protéines à destinée cytoplasmique et un pool de protéines à destinée de sécrétion [49].

L'ARNm de la ferritine contient dans sa région 5'UTR un IRE. Cet élément de régulation est reconnu par les protéines IRP produites en situation de déficience en fer qui se fixent sur l'IRE, empêchant la traduction de la ferritine (voir « Système IRP/IRE »). La ferritine H est également augmentée par le fer par une activation de la transcription de son gène [50].

Les cytokines inflammatoires entraînent une production plus importante de ferritine par augmentation de la transcription du gène codant pour la ferritine H et de la traduction des ARNm des ferritines H et L [51, 52] ainsi, une augmentation de la ferritine sérique n'est pas forcément liée à une augmentation des réserves en fer, mais peut traduire, dans les syndromes inflammatoires, une action directe des cytokines sur la synthèse de ferritine. Enfin, il est à noter que l'expression du gène codant pour la ferritine H est diminuée par l'oncogène c-myc [53].

1.2.9. Régulation du métabolisme du fer

Deux systèmes de régulation du fer coexistent dans l'organisme :

Un système qui permet à l'intérieur même d'une cellule d'adapter l'entrée, le stockage et la sortie du fer selon les quantités présentes dans la cellule, le système IRP/IRE ;

Un système de régulation systémique qui permet aux différents organes consommateurs et/ou de stockage du fer, de dialoguer pour maintenir l'homéostasie. La nature de ce système de régulation a été réévaluée de nombreuses fois en fonction des nouvelles découvertes, de l'identification des gènes du métabolisme du fer et de leurs propriétés.

1.2.9.1. Paramètres de l'exploration du fer

Ces paramètres permettent d'explorer l'absorption intestinale du fer, le fer circulant (pool labile), le fer hématopoïétique (pool fonctionnel), le fer de réserve (pool de réserve) et enfin les systèmes de régulation du métabolisme du fer.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

1.2.9.1.1. Bilan hématologique

1.2.9.1.1.1.Hémogramme

L'hémogramme est un examen permettant de dépister, explorer et assurer le suivi de la plupart des anomalies des lignées sanguines. Il repose sur l'étude quantitative et qualitative des trois lignées cellulaires du sang. Il comporte : la numération formule sanguine (NFS) et le frottis de sang périphérique (FSP) [54].

Tableau II: Valeurs de référence des paramètres relatifs à l'hématimètre en fonction de l'âge et du sexe[54-58].

Paramètre	Homme	Femme	Enfant
GR (GIGA/L)	4.2 à 5.7	4 à 5.3	- du J1 au J21 : 4-7 - 3 mois : 3,5-4,2 - 6 mois : 4-5 - 1 an à 6 ans : 4,2-5,2 - 10 ans : 4,5-5,5
Hb (g/dL)	13 à 18	12 à 16	- à la naissance : Hb < 13,5 - de la naissance à 6 ans : Hb < 11,5 - de 6 ans à 14 ans : Hb < 12,5
Hct (%)	40 à 52	37 à 46	- à la naissance : 42% à 75% - avant 6 ans : 32% à 40% - 6 à 12 ans : 32% à 45% - 12 à 15 ans : H: 35% à 49% F: 35% à 46%
VGM (fL) (10⁻¹⁵L)	82 à 98	82 à 98	- avant 2 ans 70 à 98. - de 2 à 6 ans 73 à 98. - de 6 à 14 ans 80 à 98.
TCMH (pg)	28 à 32	28 à 32	- à la naissance : 31 à 37 - avant 6 ans : 24 à 30 - 6 à 12 ans : 25 à 33 - 12 à 15 ans : H et F: 25 à 35
CCMH (%)	32 à 36	32 à 36	31 à 37
IDR (%)	11 à 15	11 à 15	11 à 15
% HYPO (%)	2 à 5	2 à 5	2 à 5

1.2.9.1.1.2.Bilan martial

Les principaux marqueurs biologiques du bilan martial à notre disposition sont les suivants :

1.2.9.1.1.3.Le fer sérique

Le dosage du fer sérique reste un élément incontournable du bilan martial malgré des difficultés d'interprétation. On parle indifféremment de sidérémie ou de fer sérique. Les conditions pré-analytiques sont très importantes, ici plus qu'ailleurs, pour assurer la qualité du résultat [59].

1.2.9.1.1.4.Intérêt du dosage

Il faut insister sur le fait que le dosage isolé du fer sérique est sans intérêt pour une évaluation correcte du statut martial d'un individu. Cependant, ce dosage reste utile, puisqu'il est indispensable à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine et, dans l'hémochromatose évoluée, la concentration plasmatique s'avère souvent élevée, au-dessus de 30

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

$\mu\text{mol/L}$. Un regain d'intérêt pour ce paramètre est également lié à la découverte de nouvelles entités en pathologie, notamment des anémies microcytaires rares par carence en fer d'origine héréditaire [59].

1.2.9.1.1.5.Méthodes de dosage

Toutes les techniques courantes de dosage du fer sérique procèdent par colorimétrie. Elles sont de deux sortes, selon que l'on effectue, comme dans la méthode manuelle de référence, 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 [60].

Interprétation des résultats

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

- chez l'homme : 10 - 30 $\mu\text{mol/l}$ (0,55 - 1,65 mg/l)
- chez la femme : 8 - 28 $\mu\text{mol/l}$ (0,46 - 1,62 mg/l)
- chez l'enfant (1 an à puberté) : 11 - 23 $\mu\text{mol/l}$ (0,61 - 1,33 mg/l)

Le fer circulant diminue en cas de carence et augmente en cas de surcharge en fer. Cependant, l'utilisation isolée de ce paramètre est déconseillée car il existe de nombreux éléments d'interférence pouvant le modifier en situation physiologique ou pathologique. Il est indispensable à la détermination de la capacité totale de fixation du fer et du coefficient de saturation de la transferrine.

1.2.9.1.1.6.Transferrine, capacité totale de fixation du fer et coefficient de saturation de la transferrine

1.2.9.1.1.6.1. Transferrine et Capacité Totale de Fixation de la Transferrine

La transferrine ou sidérophiline est une beta-globuline de poids moléculaire environ 80 000 daltons, de synthèse hépatique qui transporte le fer plasmatique. Une molécule de transferrine présente deux sites de fixation ; elle peut donc fixer 2 atomes de fer Fe^{+++} et est normalement saturée au 1/3.

• **Conditions du prélèvement**

Ce sont les mêmes que celles du fer sérique.

• **Méthodes de dosage**

Le dosage préconisé pour la transferrine est immunochimique (immuno-néphélométrie, immunoturbidimétrie).

La capacité totale de fixation en fer de la transferrine (CTFT) ou total ironbindingcapacity (TIBC) est calculée à partir du dosage de la transferrinémie par la formule :

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

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

Le coefficient 25 est obtenu à partir de la masse moléculaire de la transferrine ($2/80\,000 \times 106$), où 80 000 est le PM de la transferrine et 2 le nombre de valences pour le fer.

• **Interprétation des résultats**

Valeurs de référence de la transferrine :

- Chez l'adulte (homme ou femme) : 2 - 3,5 g/l

- Chez l'enfant (1 an à puberté) : 2,2 - 4,0 g/l

Valeurs de référence de la CTFT (ou TIBC) :

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

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

La quantité totale de transferrine dans l'organisme (et la CTFT) présente une corrélation inverse avec les réserves en fer. Ainsi, la synthèse de la transferrine augmente lorsque les réserves diminuent, et ceci bien avant l'apparition de l'anémie.

Coefficient de saturation de la transferrine

• Conditions du prélèvement

Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est le rapport du fer plasmatique sur la CTFT (ou TIBC). De ce fait, il est l'objet des mêmes variations nyctémérales que la sidérémie. Les précautions de prélèvement sont les mêmes que pour le dosage du fer sérique. Attention notamment au risque de valeurs faussement augmentées dues à une hémolyse dans le tube.

• Méthode de dosage

Le CST est obtenu par le calcul suivant :

$$\text{CST (\%)} = \frac{\text{Fer plasmatique } (\mu\text{mole/l}) \times 100}{\text{CTFT } (\mu\text{mol/l})}$$

Interprétation des résultats

Valeurs de référence :

- Homme : 20 à 40%

- Femme : 15 à 35%

Une élévation du CST au-dessus de 45% ou 55% selon les auteurs, est un paramètre clé pour le diagnostic d'une surcharge en fer, particulièrement pour l'orientation vers une hémochromatose héréditaire liée au gène *HFE*. A l'inverse, une diminution du CST est le témoin d'une érythropoïèse carencée en fer, soit par carence martiale vraie, soit dans le contexte d'un syndrome

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

inflammatoire où le fer est séquestré dans les macrophages en raison de l'augmentation de l'hepcidine et de ce fait non disponible pour la production érythroblastique.

- **Hepcidine**

L'hepcidine est considérée comme l'hormone régulatrice du métabolisme du fer, au même titre que l'insuline pour le métabolisme glucidique. Ce petit peptide, dont la forme active circulante comporte seulement 20 ou 25 aa, à une structure très complexe avec de nombreux ponts disulfures qui rendent sa synthèse *in vitro*, ainsi que la production d'anticorps, extrêmement délicates. Par ailleurs les quantités présentes dans le plasma sont minimales et le dosage urinaire a été longtemps préféré au dosage plasmatique. Ce dernier est maintenant utilisé plus largement.

- **Indications du dosage en pratique clinique**

Les indications actuelles ou potentielles du dosage de l'hepcidine en pratique clinique sont les suivantes : anémies hypochromes microcytaires avec suspicion d'une origine héréditaire, afin d'orienter le diagnostic étiologique et l'étude génétique, hémochromatoses héréditaires : pour le suivi thérapeutique, insuffisance rénale chronique et syndrome inflammatoire chronique : pour évaluer l'indication de supplémentation martiale.

1.2.1.9.1.7. Ferritine sérique

- **Intérêt du dosage**

La ferritine est synthétisée essentiellement par le foie et les macrophages. Elle est ubiquitaire mais surtout présente dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Une mole de ferritine (PM= 440 000) fixe et stocke environ 4500 atomes de Fe⁺⁺⁺.

Le dosage de la ferritinémie est incontournable dans la réalisation d'un bilan martial. C'est souvent, à l'heure actuelle, le premier (voire le seul) dosage demandé par le médecin. La ferritine sérique est le paramètre de choix en matière d'évaluation des réserves en fer. Elle est retrouvée dans le sang en faible quantité mais présente une bonne corrélation avec le fer stocké. Cependant, l'interprétation d'un résultat de ferritinémie ne peut s'effectuer isolément et d'autres paramètres sont le plus souvent nécessaires.

- **Méthodes de dosage**

Les 24 chaînes polypeptidiques qui constituent la ferritine peuvent être des chaînes H (acides) ou des chaînes L (basiques) selon l'origine tissulaire de la protéine. Les dosages immunochimiques, utilisant tous des anticorps anti-ferritine L, sont exacts lorsque, comme dans le sérum normal, les sous-unités de la ferritine sérique sont en majorité de type L. Ils le sont moins dans les pathologies où la proportion de sous-unités H augmente.

Le dosage est réalisé par immuno-enzymologie, chimiluminescence, immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. Malgré la standardisation, des écarts sont observés entre les différents

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

systèmes analytiques. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser la même technique pour le suivi d'un même patient.

• **Interprétation des résultats**

Les valeurs usuelles de la ferritinémie sont d'environ 30 à 300 µg/L pour les hommes, de 20 à 200 µg/L pour les femmes.

Classiquement, une diminution de la ferritine est le signe majeur de l'absence de stock martial, et donc de réserves, et synonyme de carence.

Il faut cependant se méfier d'une ferritinémie normale qui peut s'observer dans certains cas de carence véritable, parce qu'il existe une cause associée d'hyperferritinémie, ou bien dans des formes rares de carence martiale héréditaire.

L'élévation de la ferritine sérique s'observe en cas de surcharge en fer, mais peut être aussi liée à un grand nombre d'autres étiologies, notamment syndrome inflammatoire, cytolyses (hémolyse, cytolysse hépatique ou musculaire, d'origine tumorale). Elle est également augmentée dans d'autres situations aussi différentes que l'alcoolisme chronique, l'hyperthyroïdie ou les infections. De plus, la ferritinémie n'est pas toujours élevée dans l'hémochromatose ou certaines surcharges en fer en raison de pathologies interférentes ou en relation avec le mécanisme particulier de certaines de ces surcharges.

• **Dosages spécialisés**

Pour tenter d'affiner les informations fournies par la ferritine circulante, d'autres types de dosages ont été proposés : caractérisation des isoferritines, de la ferritine glycosylée, mesure de la saturation en fer de la ferritine et dosage de la ferritine érythrocytaire.

- L'intérêt du dosage des isoferritines est limité par l'extrême hétérogénéité de la ferritine plasmatique, du fait des proportions très variables en sous-unités L et H, et du degré de glycosylation de ces sous-unités. De plus, ce dosage repose sur des techniques assez sophistiquées comme l'isoélectrofocalisation ou l'immunoblot.

- Le dosage de la ferritine glycosylée est susceptible de fournir des informations sur l'origine de la protéine : sécrétion par les macrophages si elle est glycosylée, ou libération au cours d'une nécrose tissulaire si elle ne l'est pas. Mais la séparation des deux fractions par chromatographie d'affinité limite l'utilisation de ce paramètre.

- L'évaluation du fer transporté par la ferritine sérique a fait l'objet d'une attention particulière, mais les résultats se sont avérés décevants. La saturation en fer de la ferritine est indépendante de la teneur en fer dans le foie, mais varie selon le rythme des lyses cellulaires, physiologiques ou non [55].

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

IV. METHODOLOGIE

1. Type d'étude

Il s'est agi d'une étude **transversale analytique** comparant les donneurs volontaires réguliers et les donneurs volontaires non réguliers par rapport à la carence en fer.

2. Période d'étude

L'étude s'est déroulée en Octobre 2019 à Janvier 2020.

3. Population d'étude

La population d'étude concernait les donneurs volontaires de sang se présentant au centre national de transfusion sanguine de Bamako (CNTS) durant la période d'étude.

Définitions opérationnelles

Pour les besoins de l'étude, les donneurs volontaires ont été divisés en deux (2) groupes selon la définition opérationnelle suivante :

- **Groupe 1 : Donneurs volontaires réguliers** : ils sont représentés par des donneurs volontaires ayant effectué au moins cinq (5) dons sur les deux (2) dernières années.
- **Groupe 2 : Donneurs volontaires non réguliers** : ils sont représentés par des donneurs volontaires ayant fait moins de cinq (5) dons sur les deux (2) dernières années

4. Critères d'inclusion

- Donneurs volontaires de sang ayant entre 18-60 ans, un poids supérieur ou égal à 55 kg et qualifié par la sélection médicale.
- Candidats ayant donné son accord sur le consentement éclairé.

5. Critères d'exclusion

- Candidats n'étant pas qualifiés par la sélection médicale.
- Donneurs dont le processus de prélèvement n'est pas arrivé à termes (poche insuffisante ou malaise lors du don).
- Les donneurs volontaires de sexe féminin (juste après les menstruations)

Les primo donneurs se présentant avec une éventuelle anémie

6. Calcul de la taille de l'échantillon et échantillonnage

6.1. Calcul de la taille d'échantillon

Dans une étude réalisée au Nigéria, 21% de la carence en fer a été observée dans la population de donneurs volontaires de sang [8].

En formulant l'hypothèse selon laquelle les donneurs volontaires réguliers (définition opérationnelle des donneurs avec 5 dons ou plus) vont avoir 25% de carence en fer.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

La Taille de l'échantillon est calculée selon la formule ci-dessous

$$N = \frac{t^2 * p * (1 - p)}{m^2}$$

N = taille d'échantillon requise.

t = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96).

p = prévalence estimative

m = marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05).

La taille de notre échantillon sera de 196 chez les donneurs volontaires réguliers (groupe 1) et chez les donneurs volontaires non réguliers (définition opérationnelle des donneurs avec moins de 5 dons, groupe 2).

Une différence de 5% entre les deux (2) groupes sera détectée avec une erreur de type 1 (alpha) de 5% une puissance de 80%.

En supposant que 10% des échantillons ne seront pas exploitables, la taille par groupe est 216 soit une taille d'échantillon totale de 432 donneurs de sang.

6.2.Echantillonnage

L'échantillonnage était exhaustif et concernait les donneurs volontaires réguliers et les donneurs volontaires non réguliers se présentant au centre national de transfusion sanguine de Bamako durant la période d'étude.

C'était au niveau de l'entretien pré don que le donneur était enrôlé dans l'étude, on avait mentionné sur le questionnaire les caractéristiques socio démographiques (nombre de dons, l'âge, le sexe) et le numéro du don à l'aide de la carte de donneur de sang.

Les tubes qui ont servi à la réalisation de l'étude étaient récoltés simultanément que le prélèvement de la poche de sang total.

Nous avons récolté un tube EDTA pour la réalisation de l'hémogramme en vue du dépistage de l'anémie, un tube sec pour la réalisation de la ferritine et du fer sérique pour le dépistage de la carence en fer.

7. Critères de jugement

7.1. Critère de jugement majeur

Notre critère de jugement majeur est **la carence en fer** qui a été définie par un taux de ferritine **<30 ng/ml chez l'homme** et **<20 ng/ml chez la femme**.

7.2. Autres critères de jugement

Carence en fer sérique si le **taux de fer sérique est <11,6 µmol/L chez l'homme** et **9,6 µmol/L chez la femme**

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

L'anémie a été définie si le **taux d'hémoglobine** est **< 13 g/dl chez l'homme** et **< 12 g/dl chez la femme**.

8. Variables

8.1. Variables dépendantes

Il s'agit de la carence en fer, la carence en fer sérique et l'anémie.

8.2. Variables indépendantes

Il s'agit de la classe des donneurs constituée en deux catégories : donneurs volontaires réguliers (groupe 1) et donneurs volontaires non réguliers (groupe 2).

Autres variables indépendantes : il s'agira de l'âge, le sexe, le nombre de dons, durée entre les deux derniers dons.

8. Technique de mesure

➤ **Taux de ferritine**

Cette carence en fer a été déterminée par le dosage de la ferritine chez les deux (2) groupes de donneurs volontaires de sang.

Dosage de la ferritine : elle a été fait à l'aide du **semi automate mini vidas** (Bio Mérieux) dont la technique est ELFA (Enzyme linked Fluorescence Assay).

Le réactif utilisé était celui de bio Mérieux ferritine qui est un kit avec des tests unitaires(60) et un calibrateur.

Principe du dosage de la ferritine : Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique par sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence(EFFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-repartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Methyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Methyl-ombelliferone) dont la fluorescence émise est proportionnelle à la concentration de l'antigène dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

Limite de détection : 1,5-1200ng/ml.

➤ **Taux de sérique**

La carence en fer sérique a été déterminée par le dosage du fer sérique chez les deux (2) groupes de donneurs volontaires de sang.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

Dosage du fer sérique : elle s'est effectuée sur un **spectrophotomètre** avec la technique colorimétrique en se basant sur un étalon avec le réactif de **Fer BIOLABO^r**.

Principe du dosage du fer sérique

Après rupture de la liaison fer-transferrine en présence de l'acide citrique, le fer Fe^{3+} est réduit en ions Fe^{2+} . Les ions Fe^{2+} forment, avec le 3-(2-Pyridyl)-5, -6-difuryl-1,-2,-4-triazine disulfonate, (fèrene) un complexe coloré dont l'absorbance, mesurée à 600 nm (580-620), est directement proportionnelle à la concentration en fer dans le spécimen. La thionine contenue dans le réactif permet de prévenir l'interférence du cuivre.

Limite de détection : 2-268 μ mol/L

➤ **Taux de d'hémoglobine :**

L'anémie a été détecté par le dosage du taux d'hémoglobine chez l'ensemble des donateurs volontaires sélectionnés pour l'étude.

Le dosage du taux d'hémoglobine a été effectué sur l'automate d'héogramme **CELL-Dyn EMERALD**.

9. Analyses des données

Les données collectées sur des fiches individuelles ont été saisies et analysées sur SPSS version 26.

L'analyse des données concerne les prévalences suivantes :

- La prévalence de la carence en fer
- La prévalence de la carence en fer sérique
- L'anémie

Nous avons comparé les prévalences des différentes variables citées ci-dessus par rapport au deux (2) types de donateurs volontaires en utilisant le **Khi Carré de Pearson**.

L'étude s'intéresse à la comparaison de la moyenne des paramètres étudiés en utilisant le **Student t test**. Le seuil de signification statistique sera fixé à 5%. Une analyse multivariée a été également conduite à la recherche d'association entre les différentes carences et les variables indépendantes.

Evaluation des réserves en fer chez les donateurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

V. RESULTATS

1. Résultats sociodémographiques

Tableau III: Répartition des donneurs selon le sexe

Sexe	Nbre Total (N=432)	Pourcentage
Homme	411	95,1
Femme	21	4,9
Total	432	100

Le sexe masculin était prédominant avec 95,1%.

Tableau IV: Répartition des donneurs selon la tranche d'âge

Groupe d'âges	Nbre Total (N=432)	Pourcentage
18-25 ans	51	11,8
26-35 ans	200	46,3
36-45 ans	126	29,2
46-60 ans	55	12,7
Total	432	100

La majorité des participants à notre étude avait un âge compris entre [26-35 ans] avec 46,3%.

Tableau V: Répartition globale de la population d'étude selon le sexe et les types de donneurs

	Homme		Femme		Effectif globale (%)
	Nombre total examiné	Pourcentage	Nombre total examiné	Pourcentage	
	n	%	n	%	
DVR	208	50,6	8	38,1	216 (50,0)
DVNR	203	49,4	13	61,9	216 (50,0)
Total	411	100,0	21	100,0	432 (100,0)

Les hommes il n'y avaient pas une différence statistique entre les DVR et DVNR avec 50 ,6% vs 49,4% tandis que chez les femmes les DVNR étaient les plus représentées avec 61 ,9% contre 38,1% des DVR .

2. Résultats analytiques

Tableau VI: Les moyennes des ferritine en fonction de type de donneurs et de sexe

Sexe	Homme (N=411)						Femme (N=21)					
	Type/donneurs	N	Carence en fer		Normal		P-v	N	Carence en fer		Normal	
n			Moy.	n	Moy.	n			Moy.	n	Moy.	
DVR	208	144	(11,23)	64	84,97		8	4	12,90	4	72,40	
DVNR	203	112	(13,57)	91	87,85	0,003	13	5	6,93	8	51,23	0,61

Le nombre de patients ayant une carence en fer était significativement plus élevés ($p=0,003$) chez les hommes (DVR) que ceux des hommes (DVNR) tandis qu'il était insignifiant parmi les femmes (DVR vs DVNR, $p=0,61$).

Tableau VII: Les moyennes des Fer-sériques en fonction de type de donneurs et sexe

Sexe	Homme (N=411)						Femme (N=21)					
	Fer sérique			Normal			Fer sérique			Normal		
Type/donneurs	N	n	Moy	n	Moy.	P-v	N	n	Moy.	n	Moy.	P-v
DVR	208	39	7,69	169	30,00		8	1	9,1	7	47,44	
DVNR	203	27	8,84	176	29,04	0,13	13	1	7,5	12	27,01	0,72

Que ça soit chez les hommes ou les femmes, il n'y avait aucune différence significative entre les donneurs volontaire régulières ou non régulières.

Tableau VIII: Comparaison des valeurs moyennes d'hémoglobine en fonction de type de donneurs et sexe

Sexe	Homme (N=411)						Femme (N=21)					
	Anémie			Normal			Anémie			Normal		
Type/donneurs	N	n	Moy	n	Moy.	p-v	N	n	Moy.	n	Moy.	P-v
DVR	208	68	11,10	140	14,71		8	0	0,00	8	12,83	
DVNR	203	33	11,46	170	15,47	0,001	13	5	10,80	8	14,10	0,05

Le nombre de patients ayant une anémie était significativement plus élevés ($p=0,001$) chez les hommes (DVR) que ceux des hommes (DVNR). Tandis chez les femmes DVNR, il y avait significativement plus d'anémie que chez les femmes DVR (DVR vs DVNR, $p=0,61$).

Tableau IX: Prévalence globale de la carence en ferritine, fer-sérique et anémie chez les donneurs en fonction du type de don

Sexe	Hémoglobine		Ferritine		Fer sérique		
	Anémie	Normal	Carence en fer	Normal	Carence en fer sérique	Normal	
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Homme							
DVR	208	68 (32,7)	140 (67,3)	144 (69,2)	64 (30,8)	39 (18,8)	169 (81,3)
DVNR	203	33 (16,3)	170 (83,7)	112 (55,2)	91 (44,8)	27 (13,3)	176 (86,7)
Femme							
DVR	8	0 (0,0)	8 (100)	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (12,5)	7 (87,5)
DVNR	13	5 (38,5)	8 (61,5)	5 (38,5)	8 (61,5)	1 (7,7)	12 (92,3)

Chez les hommes la prévalence de la carence en fer était plus élevée chez les DVR que chez les DVNR (69,2% vs 55,2%) ;

La prévalence de la carence en fer sérique était presque la même chez les DVR que les DVNR (18,8% vs 13,3%) ;

La prévalence de l'anémie était très élevée chez les DVR que chez les DVNR (32,7% vs 16,3%).

Tableau X: Comparaison des taux de prévalence de la carence en ferritine dans les deux groupes de donneurs.

Taux de prévalence de la Ferritine										
	Homme					Femme				
	Carence en fer		Normal		P-value	Carence en fer		Normal		
	n	%	n	%		n	%	n	%	P-value
DVR	144	69,2	64	30,8		4	50,0	4	50,0	
DVNR	112	55,2	91	44,8	0,004	5	38,5	8	61,5	0,67

Chez l'homme, la prévalence de la carence en fer chez les DVR était 69,2% tandis que cette prévalence était basse chez les DVNR avec 55,2% Avec une différence significative ($p < 0,004$).

Tandis que chez la femme, il n'y avait pas de différence statistique entre le DVR et le DVNR concernant leurs taux respectifs ($p = 0,67$).

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

Tableau XI: Comparaison les taux de prévalence de la carence en fer sérique dans les deux groupes de donneurs.

Taux de prévalence de la Fer sérique										
	Homme					Femme				
	Carence en fer		Normal			Carence en fer		Normal		P-value
	n	%	n	%	P-value	n	%	n	%	
DVR	39	18,8	169	81,3		1	12,5	7	87,5	
DVNR	27	13,3	176	86,7	0,14	1	7,7	12	92,3	0,50

La prévalence obtenue chez les DVR et DVNR était les mêmes chez les hommes avec des taux respectifs de 18,8% et 13,3% (p=0,14). Chez les femmes, la même prévalence avait été obtenue entre DVR et DVNR (p=0,50).

Tableau XII: Comparaison les taux de prévalence de l'anémie dans les deux groupes de donneurs.

Taux de prévalence d'hémoglobine										
	Homme					Femme				
	Anémie		Normal			Anémie		Normal		P-value
	n	%	n	%	P-value	n	%	n	%	
DVR	68	32,7	140	67,3		0	0,0	8	100	
DVNR	33	16,3	170	83,7	0,0001	5	38,5	8	61,5	0,11

La prévalence de l'anémie chez les DVR était 32,7% tandis que cette prévalence était basse chez les DVNR avec 16,3%.

L'anémie était significativement très élevée chez les DVR que chez des DVNR (p<0,0001) chez les hommes.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'évaluer les réserves en fer chez les donneurs volontaires par dosage de la ferritine et du fer sérique. Notre étude a porté sur 432 échantillons issus de donneurs volontaires réguliers et non réguliers, chez qui les paramètres sociodémographiques et analytiques ont été recueillis. Le choix du CNTS pour ce travail a été motivé par le nombre élevé de donneurs reçus dans ce centre.

1. Résultats sociodémographiques

Le sexe masculin est majoritaire dans notre population de donneurs de sang au CNTS avec une fréquence de **95.1%**. Ce constat est le même que l'étude de **Franck et al. [1]** en RDC qui a trouvé **80,6%** chez les hommes.

Ces résultats sont contraires à celui trouvé par **Goldman et al [7]** au Canada avec 46% chez les hommes.

La fréquence élevée des hommes dans notre étude s'explique par les nombreuses contre-indications au don du sang chez les femmes : allaitement, grossesse, menstruation etc. On peut également noter que les femmes manifestent une certaine peur en face de l'aiguille de prélèvement.

Au cours de notre étude, nous avons trouvé une population essentiellement jeune avec une classe d'âge dominante de 26 ans à 35 ans soit **46,3%**.

Ce constat avait été fait par **Diawara A** et **Traore H** à travers d'études réalisées au CNTS de Bamako [**61, 62**] ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que la population de donneurs de sang du CNTS est essentiellement jeune. En effet le CNTS recrute ses donneurs pour la plupart au niveau des milieux scolaires et universitaires.

Notre étude a révélé que les donneurs volontaire régulier chez les hommes étaient presque les mêmes que les donneurs volontaire non régulier avec 50,6% et 49,4%.

Résultats analytiques

- Dans cette étude, il ressort que la **prévalence de la carence en fer** des donneurs volontaires réguliers chez les hommes était **69,2%** tandis que cette prévalence était basse chez les donneurs volontaires non réguliers avec **55,2%**.

La prévalence de notre étude est similaire à celle trouvée par **Franck et al [1]**, qui a obtenue **63,2 %** de carence en fer chez ses donneurs de sang.

Notre prévalence est différente des études de **Jeremiah et al** au Nigéria[**9**] **Fétéké et al** au Togo qui ont respectivement trouvé **20,6% et 25,0%** chez les hommes[**13**].

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

La divergence de résultat s'explique par des différences d'ordre méthodologique. En effet **Jeremiah [9].et al ainsi que Fétéké et al[13]**ont fixé le seuil de 12µg/l de ferritine sérique pour définir la carence en fer (sans tenir compte du sexe ni de l'âge des donneurs de sang).

Notre étude rapporte que la carence en fer était significativement très élevée chez les DVR que chez DVNR ($p<0,004$), tandis que chez la femme il n'y avait de différence statistique entre le DVR et le DVNR concernant leurs taux respectifs ($p=0,67$) ;

- **La prévalence de la carence en fer sérique** obtenue chez donneurs volontaires réguliers et non régulier était les mêmes chez les hommes avec un taux respectif de **18,8%**et **13,3%** ($p=0,14$).

Chez les femmes la même prévalence avait été obtenu entre DVR et DVNR ($p=0,50$).

- La prévalence de l'anémie des DVR chez les hommes était **32,7%**alors que cette prévalence était inférieure chez DVNR avec un taux de **16,3%**.

L'anémie était significativement très élevée chez les DVR que les DVNR ($p<0,0001$).

Ces résultats sont presque les mêmes que ceux enregistrés dans d'autres pays ; Franck et al à Kinshasa avec **36,5%** et Abud AL et al en Libye avec **27,2%** [63].

Notre résultat est supérieur à ceux trouvés par Bah A.et Al [14] en 2012, Guitteye H en 2003[15] et Sagara B en 2015[16] qui ont trouvés environ **10%** et tout récemment celui de Sogoba A [64] en 2018 avec un taux de **8,5%**.

La divergence de ces résultats par rapport au notre se trouve au niveau de type de donneurs ; Ils prenaient tous les donneurs se présentant au CNTS dont dans l'ensemble 70% étaient des donneurs familiaux et ou de compensation tandis que notre étude était basée uniquement sur les donneurs volontaires.

Chez les femmes la prévalence de l'anémie dans les deux groupes de donneur il y'avait une différence significative concernant leurs taux respectives ($p=0,11$).

Notre étude retrace qu'il y'a une différence significative de l'anémie chez les DVR que chez des DVNR ($p<0,0001$) chez les hommes.

- La moyenne de la ferritine était 33,9 ng/ml chez les donneurs volontaires réguliers (DVR) tandis qu'elle était de 46,8 ng/ml chez les donneurs volontaires non réguliers (DVNR) au niveau des hommes. Notre étude est similaire à celle réalisée par Saleh A [65] qui a observé une baisse de la ferritine en fonction du nombre de don chez ses donneurs en Arabie Saoudite.
- La moyenne de l'hémoglobine était de 10,1 g/dl chez les donneurs volontaires réguliers (DVR) tandis qu'elle était de 13,1 g/dl chez les donneurs volontaires non réguliers (DVNR) au niveau des hommes.
- La moyenne de fer sérique était de 24,5µmol/l chez les donneurs volontaires réguliers (DVR) contre 25,3 µmol/l chez les donneurs volontaires non réguliers (DVNR) pour les hommes.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

RECOMMANDATIONS ET CONCLUSION

CONCLUSION

Notre étude avait pour but d'évaluer les réserves en fer chez les donneurs volontaires réguliers (DVR) et les donneurs volontaires non réguliers (DVNR) de sang au niveau du laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako.

Il ressort cependant dans notre étude de réviser les critères de dépistage employé au moment du don. Il est préférable aussi d'inclure la mesure du sérum ferritine dans l'évaluation des donneurs volontaires réguliers, de faire une supplémentation systématique en fer chez les donneurs volontaires réguliers ou d'allonger l'intervalle entre deux dons.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes

1- Aux autorités sanitaires et politiques

- Allouer un budget suffisant au CNTS.
- Appuyer le CNTS en personnel qualifié et en quantité suffisante.

2- Au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako.

- Approvisionner régulièrement et suffisamment le laboratoire en réactifs et autres matériaux pour le bon déroulement des analyses.
- Mettre en place une politique de fidélisation des donateurs volontaires.
- Déterminer le taux de fer et de ferritine sérique de façon permanente chez les donateurs volontaires réguliers.
- Mettre à disposition une supplémentation en fer chez les donateurs volontaires réguliers ayant une carence en fer.

Fiche Signalétique

Nom: MME SANGARE TRAORE

Prénom : HAWA BAMORY

Nationalité : Malienne

Année de soutenance :.....2020

Ville de soutenance : Bamako

Titre : Evaluation des réserves en fer chez les donneurs volontaires de sang par dosage de la ferritine et de fer sérique

Secteur d'intérêt : Santé Publique -Transfusion sanguine

RESUME

Notre étude avait pour but d'évaluer les réserves en fer chez les donneurs volontaires de sang et de prendre les mesures nécessaires pour obtenir une supplémentation en fer.

Nous avons recueilli 432 échantillons des donneurs volontaires réguliers et non réguliers (soit 216 par catégorie.) dont le prélèvement s'est réalisé au CNTS d'Octobre 2019 à Janvier 2020.

Le dosage de la ferritine s'est réalisé à l'aide du **semi automate mini vidas (Bio Mérieux)** dont la technique est **ELFA** ; le dosage du fer sérique s'est effectué sur un **spectrophotomètre** avec la technique **colorimétrique** et en fin l'hémogramme a été réalisé à l'aide d'un **automate d'hémogramme Cell-dyn EMERALD**. Les données ont été analysées sur SPSS version 26. Le sexe masculin était prédominant avec **95,1%**. L'âge moyen est de $35\pm 8,5$ avec des extrêmes [19-59ans][63]. Chez les hommes la prévalence de la carence en fer était plus élevée chez les DVR **69,5%** que les DVNR **54,5%** ; la prévalence de la carence en fer sérique était presque la même chez les DVR **18,8%** que les DVNR avec **13,1%** donc il n'y avait pas une différence significative et en fin la prévalence de l'anémie était très élevée chez les DVR **31,9%** que chez les DVNR de **16,7%**. Chez les femmes la prévalence de la carence en fer était plus élevée chez les DVR **50,0%** que chez les DVNR **38,8%** ; la prévalence de la carence en fer sérique était presque la même chez les DVR que chez les DVNR avec **12,5%** et **7,7%** ; la prévalence de l'anémie était significativement très élevée chez les DVNR avec **38,5%** .

Mots-clefs : carence en fer ; anémie ; donneurs de sang ; CNTS, Bamako.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

ANNEXES

Questionnaire

I- Section caractéristiques sociodémographiques

N°ID:

Date :

Nom, prénom :

N° de prélèvement:

Sexe : {1= Masculin, 2= Féminin} des

Age: ans

Résidence habituelle: {1= Bko et environs, 2= Région, 3= autres}

Nombre de dons :

II- Section biologie

Valeur de la ferritine : , $\mu\text{g/l}$

Valeur du fer sérique : , $\mu\text{mol /l}$

Taux d'hémoglobine : , g /dl

Signature :

Nom de l'enquêteur :

FORMULUAIRE DE CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE

Titre de l'étude : Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine, du fer sérique et du taux d'hémoglobine.

Chercheur :Djakaridja Traoré

Sites : CNTS, Bamako (Mali)

Nom et Prénom du participant :

Numéro de prélèvement du donneur participant :

Age années Sexe :

Résidence :

Invitation

Nous sollicitons votre participation à une étude conduite par le Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako, financée sur le budget de l'Eta Malien. Au préalable il est important que vous ayez connaissance de certains éléments importants avant que vous preniez toute décision concernant votre participation à l'étude :

- Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

- Vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment sans aucune perte de bénéfices auxquels vous aurez droit en dehors de l'étude. Si vous prenez une telle décision, nous vous prions d'informer un membre de l'équipe.

But de l'étude

Au Mali, nous ne disposons pas de données sur la carence en fer chez nos donneurs de sang et actuellement aucune mesure n'est en place pour dépister de l'anémie chez les donneurs de sang. Dans le but de contribuer à l'amélioration de la situation transfusionnelle dans notre pays, le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) envisage d'entreprendre une étude afin de déterminer la carence en fer chez nos donneurs de sang. Au terme de notre étude, nous souhaitons disposer de données au CNTS, nous permettant de prendre des décisions et renseigner les autorités sanitaires sur la carence en fer chez les donneurs de sang. Nous vous sollicitons pour participer à cette étude.

Procédures

Vous pouvez participer à cette étude, si vous êtes

- Donneur volontaire de sang au CNTS
- Accord sur le consentement libre et éclairé

Vous ne pouvez pas participer à cette étude si vous êtes :

- Inapte au don de sang ou processus de don inachevé.

Tous les résultats des analyses et leurs significations, vous seront communiquées et expliqués si vous le désirez après l'analyse de sang.

S'il est prouvé que vous avez une carence en fer, nous fournirons du fer en comprimé et vous serez référés aux structures adéquates de prise en charge.

Un total de 400 donneurs volontaires de sang sera inclus dans cette étude. Nous récoltons deux (2) tubes de sang de la poche de sang que vous avez donnée.

Une partie du sang prélevé pourrait être gardée pendant 10 ans avec son numéro d'étude afin de pouvoir faire des analyses supplémentaires dans le futur en relation avec le sujet, que nous ne connaissons pas encore ; dans ce cas nous demanderons l'autorisation du Comité d'Ethique de l'institut national de recherche en santé publique (INRSP). Les prélèvements de sang seront gardés au niveau du CNTS. Le sang prélevé sera utilisé uniquement pour la recherche. En acceptant de participer à cette étude, vous acceptez que votre sang soit stocké pour la recherche. Si vous changez d'avis en ce qui concerne le stockage de votre sang, veuillez informer au moins un des chercheurs indiqués dans ce document de consentement.

La durée

L'étude commencera Octobre 2019 et terminera en Janvier 2020.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

Les risques

Les risques potentiels pour les sujets comprennent ceux qui sont associés à la prise de sang et à une perte éventuelle de confidentialité. Les risques associés au prélèvement de sang sont rares et incluent la contusion, la saignée, l'infection et l'évanouissement. Nous nettoierons le creux du bras avec une solution antiseptique (alcool à 70°) lors des prélèvements de sang et nous utiliserons des aiguilles stériles pour les prélèvements. Nous pratiquerons les bonnes pratiques de laboratoire et clinique pour minimiser ces risques. Tous les échantillons et les renseignements relevant de l'étude seront codés.

Les bénéfices

Vous ne recevrez pas un bénéfice direct de cette étude. Cependant, les résultats d'analyses permettront de vous orienter vers une structure hospitalière.

La compensation

Vous ne recevrez pas de compensation au cours de cette étude pour le temps perdu pendant la visite.

La participation volontaire

Vous avez le droit de refuser de participer à cette étude et de vous retirer à tout moment.

La confidentialité

Les échantillons collectés seront codés. Votre nom ne sera utilisé dans aucun rapport et les informations spécifiques que nous obtiendrons de vous ne seront pas partagées avec une tierce personne, excepté les investigateurs de l'étude.

Le stockage

Nous allons conserver le reste des échantillons pendant 3 ans au cas où nous souhaiterions faire des tests additionnels dans le futur. Vous avez le droit de refuser que vos échantillons soient conservés. Vous pouvez demander que ces échantillons soient détruits à n'importe quel moment. Sachez qu'aucune étude future ne peut être réalisée sur vos échantillons sans une approbation du comité d'éthique de l'INRSP.

Êtes-vous d'accord pour qu'on conserve vos échantillons? Oui Non

Les personnes de contact

Avez-vous des questions d'éclaircissement sur votre participation à cette étude ? Si oui, vous pouvez contacter un des membres de notre équipe ou les personnes suivantes: Dr Djakaridja Traore Tel: 20 21 39 58 ou 66633304/79701477

L'équipe de recherche m'a expliqué les procédures ; j'ai eu suffisamment de temps pour poser mes questions et les réponses à mes questions ont été satisfaisantes. J'ai compris que ma participation à l'étude est volontaire et que je peux décider de quitter l'étude à n'importe quel

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

moment. Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude veuillez apposer votre empreinte digitale au bas de la page (comme vous le faites lors de la confection d'une carte d'identité).

Signature du tuteur

Date

Empreinte digitale ou

Signature du chercheur

Date

Pour les volontaires illettrés, j'ai témoigné pour le consentement informé et j'atteste que le volontaire a été informé de tous les détails des risques et bénéfices de l'étude et a reçu les réponses à toutes les questions posées.

Nom du témoin : _____

Nom

Prénoms

Signature du témoin

Date

Bibliographie

1. **Lukusa F.N., Ramazani S.Y., Mvika E.S., Keti A.D., Nkanga B.M., Shuli J.M. et al.**, Iron deficiency and anemia among donors in Kinshasa. *Pan Afri Med Journal*. 2016;23 :174.
2. **Cable R.G., Glynn S.A., Kiss J.E., Mast A.E., Steele W.R., Murphy E.L., Wright D.J., Sacher R.A., Gottschall J.L., Vij V., Toby L.S.** Iron deficiency in blood donors: Analysis of Enrollment Data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) Study. *Transfusion*. 2011 March;51(3): 511–22.
3. **Abdullah S.M.** the effect of repeated blood donation on the iron status of male Saudi blood donors. *Blood Transfus*. 2011;9 :167-71.
4. **Bialkowski W., Bryant B.J., Schlumpf K.S., Wright D.J., Birch R., Kiss J.E., Andrea P., Cable R.G., Spencer B.R., Vij V., and Mast A.E.** The strategies to reduce iron deficiency in blood donors randomized trial: design, enrolment and early retention. *Vox Sang*. 2015 February;108(2): 78–85.
5. **OMS.** Concentration sérique de ferritine permettant d'évaluer le statut et les carences en fer dans les populations. *Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux*. Genève. 2011.
6. **O'Meara A., Infanti L., Stebler C., Ruesch M., Sigle J.P., Stern M., and Buser A.** The value of routine ferritin measurement in blood donors. *Transfusion*. October 2011;51 :2183-88
7. **Goldman M., Uzicann S., Sclavia V., O'Brien SF.** Iron deficiency in Canadian blood donors *Transfusion*. 2014;54(3pt2) : 775-9.
8. **Kiss J.E., Brambilla D., Glynn S.A., Mast A.E., Spencer B.R., Stone M., Kleinman S.H., and Cable R.G.** Oral Iron Supplementation after Blood Donation. *JAMA*. 2015;10; 313(6): 575–83.
9. **Zaccheaus J.A., Baibefe K.B.** Anaemia, iron deficiency and iron deficiency anaemia among blood donors in Port Harcourt Nigeria. *Blood transfus*. 2010;8:113-7.
10. **Bouhariss M., Benchemsi N,** Iron deficiency in frequent and first time Female blood donors donors , Morocco. *East African journal of public health*.5(3) : 157-9.
11. **SY O.** Incidence des dons de sang sur le statut hématologie di donneur (A propos de 200 cas observés au CNTS) [Thèse de doctorat en Médecine]: Dakar, Senegal
12. **Kaboré S. et al.** Anémie chez les donneurs de sang au CNTS d'Abidjan en Côte d'Ivoire. *Transfusion Clinique et biologique*. Novembre 2016;Volume 23:page 301-2.
13. **Fétéke et al.** Effet des dons de sang répétés sur la ferritine et les paramètres de l'hémogramme chez les donneurs d'Afrique Subsaharienne. *Transfusion Clinique et Biologique*. Septembre 2015;volume 22.
14. **Ba A., Sagara B., Diarra A.B., Traore D.M., Guitteye H., Coulibaly S.O., Cisse N.K.M., Konate D., Fomba M., Baby M., Landoure A.** Interêt du dosage de l'hémoglobine pré-don au centre National de Transfusion Sanguine de Bamako. *Médecine d'Afrique Noire*. 2018;1ère Revue Médicale Internatioale Panafricaine.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

15. **Guitteye H.** la sélection du donneur de sang par un dosage pré-don de l'hémoglobine. [Thèse de Pharmacie]: Bamako; 2003
16. **Sagara B.** Evaluation de la qualité de la sélection médicale par le dosage de l'hémoglobine pré-don au CNTS de Bamako 2015.
17. **Omar S., Feki M., et Kaabachi N.** Le métabolisme du fer: revue générale et récents développement. *Ann Biol Clin.* 2006.:64(6) : 523-34.
18. **Allen L.H.** Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutr Rev.* 1997:55: 91-101.
19. **Beard J.L., Dawson H, Pinero D.J.** Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev.* 1996:54: 295-317.
20. **Baudin B.** « Homéostasie du fer et aspects nutritionnels ». *La Revue Francophone Des Laboratoires.* Mai 2012;Vol.42:N°.442 ; p : 55-59.
21. **Waldvogel S.** Un don de sang est un don de fer. *swiss laboratory medicine.* februar 2015;[éd.] pipette:1, pp. 11-4.
22. **Lafond J.L., et Arnaud J.** Métabolisme du fer. *Rev Prant.* 2000:50 : 945-49.
23. **Viatte L., Vaulont S.** « L'hepcidine : un nouveau regard sur le métabolisme du fer ». *Hepato-Gastro.* Mai-juin 2005;Vol.12:N°.3 ; p : 199-209.
24. **Shayeghi M., Latunde D.G.O., Oakhill J.S., Laftah A.H., Takeuchi K., Halliday N., Khan Y., Warley A., McCann F.E., Hider R.C., Frazer D.M., Anderson G.J., Vulpe C.D., Simpson R.J., and McKie A.T.** Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005:122(5): 789-801.
25. **Gunshin H., Starr C.N., Drenzo C., Fleming M.D., Jin J., Greer E.L., Sellers V.M., Galica S.M., and Andrews N.C.,** Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice. *Blood.* 2005:106(8): 2879-83.
26. **Mackenzie B., Garrick M.D.** Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005:289(6): G981-6.
27. **Miret S., Simpson R.J., and McKie A.T.** Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr.* 2003:23: 283-301.
28. **Olivier L., Martine R., Mathilde D,Marie-Laure I, et al.** Métabolisme du fer. *Reveu Froncophone des laboratoires.* mai 2012:442, pp. 31-37.
29. **Brissot P., Ropert M., Le Lan.C, Loréal.O.** Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity.*Biochimi et Biophys Acta.* Rennes : Elsevier BV. 2012;Vol. 1820:pp. 403-10.
30. **Omar S., Feki M., et Kaabachi N.** **Le métabolisme du fer** : revue générale et récents développement. *Ann Biol Clin.* 2006:64(6) : 523-34.
31. **Beaumont C.,Karim Z.** Actualité du métabolisme du fer. *La Reveu de médecine interne.* 2013;Vol.34:pp. 17-25.
32. **Testa U.** Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. *Leukemia.* 2004:18(7): 1176-99.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

33. Stamatoyannopoulos G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. *Exp Hematol.* 2005;33(3): 259-71.
34. **Cianetti L., Segnalini P., Calzolari A., Morsilli O., Felicetti F., Ramoni C., Gabbianelli M., Testa U., and Sposi N.M.** Expression of alternative transcripts of ferroportin-1 during human erythroid differentiation. *Haematologica.* 2005;90(12): p. 1595-606.
35. **Beaumont C., Karim Z.** Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne.* 2013;Vol.34:pp. 17-25.
36. Pietrangelo A. *NEJM.* 2004.
37. **Gomme P.T., McCann K.B., and Bertolini J.** Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today.* 2005;10(4): 267-73.
38. **Idzerda RL., Huebers H., Finch C.A., and McKnight G.S.,.** Rat transferrin gene expression: tissuespecific regulation by iron deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(11): 3723-7.
39. **Levin M.J., Tuil D., Uzan G., Dreyfus J.C., and Kahn A.** Expression of the transferrin gene during development of non-hepatic tissues: high level of transferrin mRNA in fetal muscle and adult brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122(1): 212-7.
40. **Rolfs A., Kvietikoval., GassmannM., and Wenger R.H.** Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem.* 1997;272(32): 20055-62.
41. **Heilmeyer L., Keller W., Vivell O., Betke K., Woehler F., and Keiderling W.** Congenital atransferrinemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1961;91: 1203.
42. **Craven CM., Alexander J., Eldridge M., Kushner J.P., Bernstein S., and Kaplan J.** Tissue distribution and clearance kinetics of non-transferrin-bound iron in the hypotransferrinemic mouse: a rodent model for hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(10): 3457-61.
43. **Lambert L.A., Perri H., and Meehan T.J.** Evolution of duplications in the transferrin family of proteins. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2005;140(1): 11-25.
44. **Farnaud S., and Evans R.W.** Lactoferrin--a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol.* 2003;40(7): 395-405.
45. **Ward P.P., Mendoza-Meneses M., Cunningham G.A., and Conneely O.M.** Iron status in mice carrying a targeted disruption of lactoferrin. *Mol Cell Biol.* 2003;23(1): 178-85.
46. **Yang J., Mori K., Li J.Y., and Barasch J.** Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(1): F9-18.
47. **Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N., Bluhm M.E., Raymond K.N., and Strong R.K.** The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell Biol.* 2002;10(5): 1033-43.
48. **Gaillard O.** « La ferritine ». *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée.* 2003;18:p : 23-4.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

49. Ghosh S., Hevi S., and Chuck S.L. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood Transfus.* 2004;103(6): 2369-76.
50. **White K., and Muno H.N.** Induction of ferritin subunit synthesis by iron is regulated at both the transcriptional and translational levels. *J Biol Chem.* 1988;263(18): 8938-42.
51. **Rogers J., Lacroix L., Durmowitz G., Kasschau K., Andriotakis J., and Bridges K.R.** The role of cytokines in the regulation of ferritin expression. *Adv Exp Med Biol.* 1994;356: 127- 32.
52. **Torti S.V., Kwak E.L., Miller S.C., Miller L.L., Ringold G.M., Myambo K.B., Young A.P., and Torti F.M.** The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor necrosis factor-inducible gene. *J Biol Chem.* 1988;263(25): 12638-44.
53. **Wu K.J., Polack A., and Dalla-Favera R.** Coordinated regulation of iron-controlling genes, Hferritin and IRP2, by c-MYC. *Science.* 1999;283(5402): 676-9.
54. **Berthélémy S.** L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques.* Septembre 2014;Vol. 538;pp. 53-5.
55. Wagner A. Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Revue de l'Acomen.* 2000;Vol. 6, 1, pp. 23-7.
56. **Mario N.** Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone Des Laboratoires.* 2012;442, pp. 39-48.
57. **Schaison G. et coll** Valeurs de référence en hématologie pédiatrique. *Hématologie de l'enfant.* 2004;Vol. 297d.
58. **Laboratoire d'analyse de CHU d'Angers. LdHdC.** Hémogramme selon l'âge. 09 avril 2016; hematocell. [En ligne]. Available from: <https://lc.cx/wDS8>.
59. **Guillygomarc'h A., Christian J., Romain M., Vincent Q., Véronique D., Deugnier Y.** Circadian variations of transferrin saturation levels in iron-overloaded patients: implications for the screening of C282Y-linked haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2003.
60. **Vernet M., Corberand J., David V., Deugnier Y., Frey J., Giraudet P., Renversez JC., Sebahoun G.** Groupe de travail SFBC Arbres décisionnels pour les pathologies du métabolisme du fer. *Ann Biol Clin.* 2001;59 (2) : 149-55.
61. **Diawara A.** Le déficit en G6PD chez les donneurs de sang du CNTS de Bamako [Doctorat en Pharmacie]: Université des Sciences, des Techniques et Technologies de Bamako; 2004-2005
62. **Traoré H.** Étude des paramètres biologiques chez les donneurs de sang infecté par le virus de l'hépatite C [Thèse de pharmacie,]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2004-2005
63. **Abud Al., Bashein A., Msalati AA.** [short communication] Investigating the importance of hemoglobin measurement for selection of blood donors in Libya. Tripoli, Libye. *Ljm.* 2007:P 137-9.

Evaluation des réserves en fer chez les donneurs de sang par le dosage de la ferritine et du fer sérique

- 64. Sogoba A.** Apport de l'hémogramme dans le diagnostic et la classification des anémies chez les donneurs de sang au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako: Université des Sciences des Techniques et Technologies de Bamako; 2019.
- 65. Saleh A.** The effect of repeated blood donations on the iron status of male Saudi blood donors. Blood Transfus. 2011:167-71.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.