

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID  
TLEMCCEN  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
Dr. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان  
كلية الطب  
د.ب. بن زرجب - تلمسان

THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES  
Spécialité : NEPHROLOGIE

*Suivi par IRM hépatique du traitement  
de l'hémossidérose des dialysés chroniques  
par les chélateurs de fer*

Présentée par  
Dr Wafae BEKHECHI-DJAFOUR  
Maître-assistante en Néphrologie

Soutenue le 06 Juin 2022  
Devant le Jury

**Président**

Professeur **Farid HADDOUM**

Faculté de Médecine d' Alger

**Membres**

Professeur **Salah Eddine BELAKEHAL**

Faculté de Médecine d' Oran

Professeur **Esma TALEB-BENDIAB**

Faculté de Médecine d' Oran

Professeur **Atmane SEBA**

Faculté de Médecine d' Alger

Professeur **Latifa HENAOU**

Faculté de Médecine de Tlemccen

**Directeur de thèse**

Professeur **Mustapha BENMANSOUR**

Faculté de Médecine de Tlemccen

Année 2022

# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse*

*A ceux qui m' ont accompagné dans la réalisation de ce travail*

*A ma mère,*

*A mon mari,*

*A mes enfants : Soumia, Hammadi, Abdelhadi ;*

*A toute ma famille, ma belle-famille, mes amis*

*Aux patients pour leur patience et pour la confiance qu'ils m'ont accordé*

# **Remerciements**

*Je remercie "DIEU" pour sa bonté*

*"DIEU" m'a doté de courage, de volonté et de patience afin de surmonter toutes les difficultés pour la réalisation de ce travail de thèse.*

*Ce travail n'aurait pu être effectué sans le soutien et l'aide de plusieurs personnes*

*A Monsieur le professeur **Mustapha BENMANSOUR***

*Merci de m'avoir octroyé la possibilité de développer cette thèse. Vous m'avez accordé votre temps et votre attention à chaque étape de cet ouvrage, en me prodiguant de précieux conseils. Permettez-moi de vous exprimer, mon plus profond respect et ma sincère gratitude.*

*A Monsieur le professeur **Farid HADDOUM***

*Merci de l'honneur que vous me faites en présidant l'évaluation de ce travail. Je vous remercie vivement pour votre collaboration et votre disponibilité. Veuillez trouver ici, l'expression de ma grande reconnaissance.*

*A Monsieur le professeur **Salah Eddine BELAKEHAL***

*Vous me faites un grand honneur, en acceptant d'évaluer ce travail. Veuillez accepter, l'expression de mon plus profond respect.*

*A Madame la professeure **Esma TALEB BENDIAB***

*Votre présence au sein de ce jury, m'honore. Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.*

*A Monsieur le professeur **Atmane SEBA***

*Je suis très sensible à l'honneur, que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury. Veuillez croire, en ma profonde gratitude.*

*A Madame la professeure **Latifa HENAOU***

*Vous m'avez honoré, en acceptant d'être membre de ce jury. Merci pour votre patience, votre disponibilité et vos conseils que vous avez apportés à l'analyse statistique. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de ma grande admiration.*

*Un grand merci à tous ceux qui ont collaboré à l'élaboration de ce travail.*

*Je remercie infiniment le **Dr Hakim CHIALI** pour sa disponibilité sans réserve, sa précieuse contribution à l'élaboration de cette étude par la réalisation et l'interprétation des examens IRM.*

*A Madame la professeure **Meriem BENSENANE***

*Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour nous avoir fourni les conditions nécessaires à la réalisation de ce travail au sein de votre service de radiologie du CHU Tlemcen.*

*Je remercie également le personnel de l'unité d'IRM: Mr **MEDJAHDOUI Abdelhamid**, Mesdames **HAREK Soumia**, **BENZIANE Fatéma**, **BENYAHIA Yamina**, **KHERAR Hayet***

*Au Dr. **Malika EL OUCHDI***

*Je suis reconnaissante à vos efforts et à votre dévouement dans la réalisation des examens cardiologiques*

*A Madame la professeure **Rawda SARI-HAMIDOU***

*Je tiens à souligner l'enthousiasme encourageant que vous avez apporté. Je vous en remercie chaleureusement.*

*A mes collègues du service de néphrologie-hémodialyse*

*Au personnel paramédical, pharmacienne et aux secrétaires médicales du service de néphrologie-hémodialyse du CHU Tlemcen*

*Au personnel du laboratoire d'hémodialyse du CHU Tlemcen : Mesdames, **Esma ZIRAR**, **Faiza BOUANANE**, **Zina BENYOUCEF***

*Au personnel du laboratoire de Médecine Nucléaire du CHU Tlemcen: **Pr M.MEGHILI**, **Mr Y. BENSENANE**, **Mme Z. MALTI***

*Au personnel du laboratoire central du CHU Tlemcen: **Dr N. BRIXI***

*Aux médecins néphrologues des centres d'hémodialyses , Docteurs **K .BENAMAR**, **F. DJELLOULI**, **S. ATMANI**, **F. BECHLAGHEM**, **R .RAHMOUN**, **N. HAMEL** ainsi qu'à toutes leurs équipes.*

# Tables des matières

Liste des tableaux .....	viii
Liste des figures .....	x
Liste des abréviations .....	xii
Partie Théorique .....	xiii
Introduction et Problématique .....	1
Chapitre 1: Insuffisance rénale chronique .....	3
1. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique.....	3
2. Définition de l'insuffisance rénale chronique.....	3
3. Anémie de l'insuffisance rénale chronique.....	4
3.a. Prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique.....	5
Chapitre 2: Hémosidérose .....	8
1. Métabolisme du fer.....	8
1.a. Hépécidine et mécanismes de régulation.....	10
1.b. Rôle de l'erythroferrone (ERFE) dans le métabolisme du fer .....	11
1.c. Métabolisme du fer chez l'insuffisance rénale chronique.....	13
2. Définition de l'hémosidérose .....	14
3. Diagnostic de l'hémosidérose .....	14
3.a. Les signes cliniques .....	14
3. b. Les signes biologiques.....	16
3.c. Les signes histologiques .....	17
3.d. Les signes radiologiques.....	19
4. Classification des surcharges martiales .....	26
4.a. Surcharges martiales primitives.....	26
4.b. Surcharges en fer dites « secondaires » .....	27
4.c. Formes localisées de surcharge en fer .....	28
5. Conséquences et complication de l'hémosidérose.....	28
5.1. Cardiomyopathie de la surcharge en fer .....	28
5.2. Surcharge hépatique en fer .....	29
5.3. Surcharge des glandes endocrines en fer .....	30
6. Prise en charge thérapeutique.....	31

6.a. La phlébotomie thérapeutique ou saignée .....	31
6.b. Traitement par les chélateurs du fer .....	32
7. Hémosidérose et insuffisance rénale chronique .....	39
7.1. Prise en charge de l'hémosidérose du dialysé chronique.....	40
Partie Pratique .....	41
I. Objectifs.....	41
1) Objectif principal.....	41
2) Objectifs secondaires.....	41
II. Population et Méthodes .....	42
1. Type d'étude .....	42
2. Population d' étude .....	42
2.a. Critère d'inclusion .....	42
2.b. Critères de non inclusion .....	42
2.c. Recrutement .....	42
2.d. Consentement éclairé.....	42
2.e. Taille de l'échantillon.....	42
3. Méthodes .....	43
3.a. Moyens et personnels impliqués.....	43
3.b. Déroulement de l'étude .....	43
4. Etude de la prévalence.....	49
5. Critères de jugement.....	49
5.1. Principaux critères de jugement .....	49
5.2. Critères de jugement secondaires .....	50
6. Techniques d'exploitation des résultats .....	50
6.1. Analyse descriptive des caractéristiques générales de la population d'étude.....	50
6.2. Analyse uni variée .....	50
6.3. Analyse statistiques du critère jugement principale .....	50
III . Résultats .....	51
III. a. Etape diagnostique.....	51
1. Description générale de l'échantillon d'enquête .....	51
2. Répartition des patients en fonction des services de recrutement .....	52

3 . Description des caractères sociodémographiques .....	52
4 .Description des critères cliniques.....	53
4.1. Répartition en fonction de la néphropathie initiale .....	53
4.2. Répartition de l'échantillon en fonction de la masse corporelle : .....	54
4.3. Répartition de l'échantillon en fonction de la durée de dialyse : .....	54
4.4. Répartition de l'échantillon en fonction de la diurèse.....	56
4.5. Répartition des patients selon l'indice de Charlson .....	57
4.6. Répartition des patients selon le profil sérologique de l'hépatite C.....	58
4.7. Répartition des patients selon la cause de la surcharge martiale .....	59
5. Description des paramètres biologiques.....	61
5.a. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine .....	62
6 . Etude de la surcharge martiale .....	64
6.a. Etude de la surcharge martiale par la mesure de ferritinémie.....	64
6 . b. Etude de la surcharge martiale par la mesure de la charge hépatique en fer par IRM hépatique et facteurs associés à la surcharge .....	69
7. Etude de la prévalence de l'hémosidérose au sein de la population des dialysés.....	76
III . b. Etape thérapeutique .....	76
1. Surveillance clinique .....	76
2.Surveillance biologique .....	77
III .c. Etape post thérapeutique (31 patients) .....	78
A. Etude de l'effet thérapeutique sur la réduction de la surcharge martiale .....	78
B. Etude de l'effet thérapeutique sur les autres paramètres biologiques .....	80
C. Etude de la corrélation entre niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer.....	83
D. Etude de la réponse thérapeutique et des facteurs pronostiques.....	85
E. Analyse des facteurs pronostiques .....	97
E.1. Analyse uni variée de Kaplan-Meier.....	97
E.2. Analyse multi variée par la régression de COX.....	99
IV. Discussion .....	100
1.Justifications de la méthodologie .....	101
1.a Choix de la population cible à traiter par chélateur de fer.....	101

1.b .Choix de la méthode d'évaluation de la surcharge en fer.....	101
1.c. Choix du chélateur .....	102
1.d. Justification du traitement .....	103
2. Discussion des résultats.....	103
2. a. Prévalence de la surcharge martiale.....	103
2.b. Facteurs associés à la surcharge martiale .....	106
2.c. Corrélation entre le niveau de ferritine et la charge hépatique en fer mesurée par IRM..	108
2.d . Effet thérapeutique sur la surcharge martiale .....	109
2.e. Tolérance et effets secondaires du DFX .....	115
V. Conclusion.....	90
Recommandations .....	118
Perspectives .....	120
Références bibliographiques .....	121
Fiche médicale du patient (Annexe 1).....	139

## Liste des tableaux

Tableau 1: Classification de la maladie rénale chronique.....	4
Tableau 2 : Causes de carence absolue en fer .....	4
Tableau 3: Quantification de la perte en fer en hémodialyse.....	5
Tableau 4 : Causes de résistance au traitement par EPO .....	6
Tableau 5 : Étiologies des hyperferritinémies (77) .....	17
Tableau 6: Classification histologique du stock en fer (78).....	18
Tableau 7 : Différentes études utilisant la méthode de (SIR) comparée à la biopsie hépatique ...	23
Tableau 8: Comparaison des différentes techniques de quantification du fer hépatique (65) .....	25
Tableau 9 : Caractéristiques des hémochromatoses primitives et secondaires (93) .....	28
Tableau 10: Suivi et ajustement thérapeutique du Déférasirox (114).....	35
Tableau 11: Effets indésirables et fréquences relatives chez les patients sous Déférasirox (64)..	36
Tableau 12: Surveillance recommandée avant et pendant le traitement par Déférasirox .....	37
Tableau 13: Caractéristiques des différents chélateurs disponibles en pratique clinique (103)...	37
Tableau 14: Stades d'IMC selon l'OMS .....	43
Tableau 15: Calcul du score de co-morbidité de Charlson .....	44
Tableau 16: Classification de la surcharge hépatique en fer à l'IRM.....	47
Tableau 17: Répartition des patients selon l'origine du centre de dialyse.....	52
Tableau 18: Répartition des patients en fonction de la diurèse et de la durée de dialyse .....	56
Tableau 19: Répartition des patients selon l'indice de Charlson et la durée de dialyse .....	57
Tableau 20 : Relation entre le profil sérologique de l'hépatite C et la durée de dialyse .....	58
Tableau 21: Relation entre causes de surcharge et de la durée de dialyse .....	60
Tableau 22 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon.....	60
Tableau 23 : Caractéristiques biologiques de la population étudiée à l'inclusion.....	61
Tableau 24 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et le sexe .....	62
Tableau 25: Causes d'anémie .....	63
Tableau 26 : Relation entre le taux d'hémoglobine et doses d'EPO.....	63
Tableau 27: Répartition des patients selon l'âge et leur niveau de ferritinémie.....	64
Tableau 28 : Répartition des patients selon le sexe et leur niveau de ferritinémie .....	65
Tableau 29 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle et leur niveau de ferritinémie .....	65
Tableau 30 : Répartition des patients selon l'indice de Charlson et leur niveau de ferritinémie ..	66

Tableau 31: Répartition des patients selon la durée de dialyse et le niveau de ferritine.....	66
Tableau 32 : Répartition des patients selon la diurèse et le niveau de ferritine .....	67
Tableau 33: Répartition des patients selon la cause de surcharge et le niveau de ferritine .....	67
Tableau 34: Répartition des patients selon la sérologie à l'hépatite C et le niveau de ferritine ....	68
Tableau 35: Répartition des patients selon le niveau d'hémoglobine et le niveau de ferritine ....	68
Tableau 36: Etude des facteurs associés à la surcharge .....	75
Tableau 37: Paramètres étudiés avant et après traitement.....	82
Tableau 38: Probabilité de survenue de la réponse thérapeutique .....	86
Tableau 39: Facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique par l'analyse uni variée de Kaplan-Meier .....	98
Tableau 40 : Facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique identifiés dans le modèle final de Cox .....	99
Tableau 41: Evaluation comparative de la surcharge martiale dans différentes populations de dialysés .....	104
Tableau 42 : Résultats d'IRM dans différentes études explorant des dialysés avec hyperferritinémie > 500 ng/mL .....	105
Tableau 43: Corrélation ferritinémie - IRM dans différentes études .....	108
Tableau 44: Impact de l'apport transfusionnel et de la dose du DFX sur la réponse thérapeutique .....	113
Tableau 45: Effets secondaires du DFX rapportés dans différentes études .....	115

## Liste des figures

Figure 1: Homéostasie du fer (44).....	9
Figure 2: Régulation de l'hepcidine (39) .....	10
Figure 3: Mécanisme d'action de l'erythroferrone dans divers situations pathologiques (57) .....	12
Figure 4: Métabolisme du fer chez le sujet normal et dans l'insuffisance rénale chronique .....	13
Figure 5: Répartition de la surcharge en fer dans l'hémochromatose et l'hémosidérose (65) .....	15
Figure 6: Aspect macroscopique d'une hémochromatose hépatique.....	17
Figure 7: Aspects histologique de l'hémosidérose hépatique secondaire.....	19
Figure 8: Surcharge en fer en IRM (83).....	22
Figure 9: Différents degrés de surcharge en fer à l'IRM par la technique de relaxométrie Ferriscan-R2(88) .....	24
Figure 10 : Relation entre concentration sérique de ferritine et conséquences de la surcharge en fer. (63).....	30
Figure 11: Placement des ROI (region of interest) .....	46
Figure 12: Calcul de la charge hépatique en fer.....	47
Figure 13: Description de l'échantillon étudié.....	51
Figure 14: Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe .....	53
Figure 15 : Répartition en fonction de la néphropathie initiale.....	53
Figure 16: Répartition des patients en fonction de la masse corporelle.....	54
Figure 17: Répartition de l'échantillon en fonction de la durée de dialyse .....	54
Figure 18: Répartition des patients en fonction du sexe et de la durée de dialyse.....	55
Figure 19: Répartition de la population en fonction de la diurèse .....	56
Figure 20: Répartition des patients selon l'indice de Charlson .....	57
Figure 21: Répartition des patients selon leur profil sérologique de l'hépatite C .....	58
Figure 22: Répartition des patients selon la cause de la surcharge martiale .....	59
Figure 23: Répartition des patients selon le sexe et la cause de surcharge .....	59
Figure 24: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	62
Figure 25: Répartition des patients selon leur taux de ferritine .....	64
Figure 26: Exemple de 02 niveau de surcharge à l'IRM .....	69
Figure 27: Répartition des patients selon la charge hépatique en fer mesurée par IRM.....	69
Figure 28: Répartition des patients selon l'âge et la charge hépatique en fer.....	70
Figure 29: Répartition des patients selon le sexe et la charge hépatique en fer.....	70
Figure 30: Répartition des patients selon l'IMC et la charge hépatique en fer.....	71

Figure 31: Répartition des patients selon leur durée de dialyse et la charge hépatique en fer.....	71
Figure 32: Répartition des patients selon la cause de surcharge et la charge hépatique en fer .....	72
Figure 33: Répartition des patients selon l'indice de Charlson et la charge hépatique en fer .....	72
Figure 34 : Répartition des patients selon la diurèse et la charge hépatique en fer .....	73
Figure 35: Répartition des patients selon leur profil sérologique de l'hépatite C et la CHF.....	73
Figure 36: Répartition des patients selon le niveau de ferritinémie et la CHF .....	74
Figure 37: Répartition des patients selon le niveau d'hémoglobine et la CHF .....	74
Figure 38: Effets secondaires cliniques observés.....	76
Figure 39: Effets secondaires biologiques observés .....	77
Figure 40: Réduction du taux de ferritinémie après traitement.....	78
Figure 41 : Réduction de la charge hépatique en fer à l'IRM après traitement .....	79
Figure 42: Amélioration du taux d'hémoglobine après traitement.....	80
Figure 43: Réduction des besoins en EPO après traitement.....	81
Figure 44: Amélioration du taux d'albumine après traitement.....	81
Figure 45: Corrélation entre niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer pour 40 patients .....	83
Figure 46: Corrélation entre niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer pour 31 patients .....	84
Figure 47: Analyse de la réponse thérapeutique globale.....	85
Figure 48: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'âge .....	86
Figure 49: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du sexe .....	87
Figure 50: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la diurèse .....	88
Figure 51: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'IMC .....	89
Figure 52: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'indice de Charlson.....	90
Figure 53: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la durée en dialyse.....	91
Figure 54: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du profil sérologique.....	92
Figure 55: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la cause de la surcharge.....	93
Figure 56: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau de ferritinémie .....	94
Figure 57: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la charge hépatique en fer mesurée par IRM.....	95
Figure 58: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'hémoglobine.....	96
Figure 59: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau d'albumine .....	97
Figure 60: Augmentation significative de l'excrétion du fer avec la dose de DFX (200).....	113
Figure 61: Proposition d'une stratégie de chélation et de surveillance de la surcharge en fer en dialyse.....	119

## Liste des abréviations

ASE: Agents stimulant l'érythropoïèse

CIH: Concentration intra-hépatique

CHF: Concentration hépatique en fer

CRP: Protéine C réactive

CST : Coefficient de saturation de la transferrine

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DP : Dialyse péritonéale

DFO: Déféroxamine

DFX: Déférasirox

EPO: Erythropoïétine

ERFE : Erythroferrone

FS: Ferritinémie

FPN: Ferroportine

HIF: Hypoxia Inducible Factor

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

IPH : Inhibiteurs de la prolyl hydroxylase

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV: Intraveineux

Hb : Hémoglobine

HD: Hémodialyse

MRC: maladie rénale chronique

NTBI: non-transferrin-bound -iron

SRE: Système réticulo-endothéliale

SC: Sous cutanée

SQUID: superconducting quantum interference device

# *Partie Théorique*

# *Introduction et Problématique*

L'insuffisance rénale chronique (IRC) représente un enjeu majeur de santé publique, son incidence est en régulière augmentation ; en Algérie, en 2018, le nombre d'insuffisants rénaux chroniques en dialyse est de 23527 dialysés, dont 22667 hémodialysés et 860 sont traités par dialyse péritonéale, le nombre d'enfants dialysés est estimé à 1500 cas (1). Ce chiffre est appelé à augmenter (l'incidence annuelle est estimée à 3500 nouveaux cas).(2)

L'anémie est une complication fréquente au cours de l'IRC, observée dès que le DFG baisse au dessous de 60ml/min, elle reste une cause majeure de morbi mortalité en dialyse, les patients anémiques ont un risque accru de survenue de maladies cardio-vasculaires (Hypertrophie ventriculaire gauche, Coronaropathies) et d'accidents vasculaires cérébraux,(3). (4) Il a été prouvé dans plusieurs études prospectives contrôlées, que la correction de l'anémie de l'IRC par l'érythropoïétine (EPO) améliore la qualité de vie des patients (5) et retarde la progression de l'IRC.(6)

L'anémie de l'IRC est multifactorielle; le déficit en érythropoïétine (EPO) en est le principal mécanisme.(7) Cependant, la carence martiale est aussi une cause fréquente d'anémie au cours de la MRC, et constitue un facteur de résistance à l'EPO. (8)

Le traitement de l'anémie représente un volet important de la prise en charge des insuffisants rénaux chroniques, qui a été totalement révolutionné par l'apparition des Agents Stimulants l'Erythropoïèse (ASE).(9) Les transfusions sanguines sont donc abandonnées, mais on constate parallèlement, une large utilisation des dérivés injectables du fer en dialyse pour optimiser le traitement(10), voir même dans un but d'épargne des ASE (11).(12)

L'hémosidrose secondaire, est devenue donc un phénomène fréquent en dialyse(13). (14).(15). La surcharge martiale entraîne un dépôt de fer dans différents tissus, responsable d'effets délétères sur de nombreux organes: le cœur, le foie et le tissu endocrine.

Les épidémiologistes de DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) ont montré qu'il existait une corrélation entre les fortes doses de fer IV et la mortalité en hémodialyse.(16) (17).(18). Une concentration en fer cardiaque chroniquement élevée altère la fonction diastolique, augmente la tendance aux arythmies et finalement, cause une cardiomyopathie dilatée terminale.(19) Le fer intraveineux peut altérer la fonction immunitaire et augmenter la susceptibilité aux infections.(20).(21).(22).

De même, l'augmentation de la concentration hépatique en fer, a un rôle délétère surtout en présence d'hépatite C (affection fréquente chez les dialysés), elle favorise le développement de fibrose, de cirrhose et augmente le risque de survenue de cancer du foie (23).

Les conséquences graves de cette surcharge en fer, chez cette population touchée par de nombreuses co-morbidités, impliquent une prise en charge précoce.

Le diagnostic autrefois apporté par la biopsie hépatique, est actuellement aisé par l'IRM hépatique sans injection de gadolinium, qui est devenue le gold standard pour le diagnostic et la surveillance des surcharges martiales. (24).(25).(26)

L'arrêt de l'apport en fer, l'utilisation des ASE et la phlébotomie, s'avèrent parfois insuffisants (27); mais peu d'études se sont intéressées aux traitements par les chélateurs de fer chez la population des dialysés.

A partir de ce que nous venons de développer, l'hémosidérose dans la population de dialysés n'étant pas rare et les conséquences sont graves, un diagnostic précis et une prise en charge thérapeutique précoce s'imposent. La question qui se pose :

- Y a-t-il un bénéfice à traiter l'hémosidérose secondaire par les chélateurs de fer chez les dialysés ? si oui, l'IRM hépatique est-elle un outil fiable et reproductible?

Nous proposons pour cela de mener une étude, prospective, chez des patients dialysés chroniques ayant une hémosidérose, visant à évaluer l'effet d'un chélateur de fer sur la réduction de la quantité de fer intra hépatique mesurée par IRM hépatique à 06 et 12 mois de traitement.

# *Synthèse Bibliographique*

## *Chapitre 1: Insuffisance rénale chronique*

### **1. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) par les problèmes thérapeutiques qu'elle soulève, représente un problème permanent de santé publique. Dans le monde, plus de 850 millions de personnes souffrent de maladie rénale, soit environ le double de personnes vivants avec le diabète (422 millions) et 20 fois plus que la prévalence du cancer dans le monde (42 millions) ou des personnes vivants avec le SIDA/VIH (36,7 millions). La prévalence est estimée à 10,4 % chez les hommes et 11,8 % chez les femmes. Entre 5,3 et 10,5 millions de personnes nécessitent une dialyse ou une transplantation.(28)

En France, selon le registre (REIN), environ 7 à 10% de la population française présente une maladie rénale. En 2018, 11343 patients ont débuté une suppléance, dont 464 par greffe préemptive, les autres par dialyse. Au 31 décembre 2018, 89692 patients étaient traités (45% étaient porteurs d'un greffon rénal, 55 % étaient en dialyse).(29).

La prévalence de l'IRCT aux États-Unis reste l'une des plus élevés au monde avec 2242 cas par million d'habitants en 2018. Fin 2018, il y avait 554038 patients dialysés et 229887 patients greffés (30)

En Algérie, en 2018, le nombre d'insuffisants rénaux chroniques en dialyse est de 23527 dialysés, dont 22667 hémodialysés dans près de 380 centres publics et privés de dialyse et 860 sont traités par dialyse péritonéale, le nombre d'enfants dialysés est estimé à 1500 cas. Ce chiffre est appelé à augmenter (l'incidence annuelle est estimée à 3500 nouveau cas ).(1)

### **2. Définition de l'insuffisance rénale chronique**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie comme la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à  $60 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ , persistante pendant 3 mois ou plus . (31) Une classification de la MRC en cinq stades de gravité est ainsi proposée, par les recommandations américaines KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012(32) (voir tableau1)

**Tableau 1: Classification de la maladie rénale chronique (31)**

Stades	DFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	
Stade 1	> 90ml/min	Normal ou élevé
Stade 2	60-89 ml/min	Légèrement diminué
Stade 3(a)	45-59 ml/min	Légèrement à modérément diminué
Stade 3(b)	30-44 ml/min	Diminution modérée à sévère
Stade 4	15-29 ml/min	Sévèrement diminuée
Stade 5	< 15 ml/min	Insuffisance rénale terminale

### 3. Anémie de l'insuffisance rénale chronique

L'anémie est fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC), surtout dans les stades les plus avancés (33), définie par une hémoglobine inférieure à 13 g/dl chez l'homme et à 12 g/dl chez la femme.(34) Elle est le plus souvent normochrome, normocytaire et arégénérative.(8)

L'anémie de l'IRC est multifactorielle, le principal mécanisme est le déficit en EPO, mais une résistance à l'action de l'EPO est également observée, liée au rôle des inhibiteurs de l'érythropoïèse (les cytokines pro-inflammatoires, la parathormone, les polyamines et l'acide furane carboxylique)(8).Les autres facteurs également incriminés sont l'hyperparathyroïdie, l'inflammation, un taux élevé d'hepcidine responsable d'une diminution de la disponibilité du fer, et la carence martiale qui reste une cause fréquente d'anémie au cours de la MRC, et constitue un facteur de résistance à l'EPO, elle même liée à de multiples facteurs (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Causes de carence absolue en fer**

<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Saignements digestifs répétés en rapport avec le dysfonctionnement plaquettaire et l'entéropathie « urémique » spécifique de la MRC(35), aggravés par l'utilisation des anticoagulants ou d'anti aggrégants plaquettaires</li> <li>❖ Réduction de l'absorption intestinale du fer(synthèse élevée d'hepcidine, médicaments inhibant l'absorption du fer IPP, calcium utilisé comme chélateurs de phosphore )</li> <li>❖ Apport oral insuffisant : perte d'appétit, malnutrition , restriction protidique</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En hémodialyse, les pertes sanguines iatrogènes dues aux ponctions répétées aggravent encore le déficit (voir tableau 3).

**Tableau 3: Quantification de la perte en fer en hémodialyse**

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

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

➤ La carence absolue se traduit par une baisse simultanée du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritinémie (respectivement inférieurs à 20 % et 100 ng/mL) correspondant à une déplétion des réserves en fer.

➤ La carence fonctionnelle se traduit par un coefficient de saturation de la transferrine bas et une ferritinémie normale ou haute, correspondant à un défaut de disponibilité du fer lié à une augmentation de la synthèse de l'hepcidine, expliquant certaines résistances à l'érythropoïétine (EPO) volontiers observées dans l'IRC(11).(36).(37)

### **3.a. Prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique**

La mise sur le marché des EPO à la fin des années 80, a révolutionné la prise en charge de l'anémie rénale. (9) En effet, les ASE ont pris la place des transfusions sanguines avec leurs nombreux inconvénients (les infections ,réactions transfusionnelles, immunisation chez les patients candidats à une greffe rénale et enfin la surcharge en fer). (33)

De plus, il a été montré que l'injection d'EPO provoquait, chez la souris, une inhibition de l'expression de l'hepcidine, ce qui pourrait contribuer à l'efficacité du traitement à l'EPO, permettant une meilleure disponibilité du fer (38) .

Les KDIGO 2012 , recommandent de corriger toutes les causes d'anémie (la carence martiale, les états inflammatoires ,les carences en folates et en vitamine B12, ainsi que les hyperparathyroïdies secondaires sévères(1A), avant la mise en route d'un traitement par les ASE([39](#)).

### ***3.a.1. Traitement par érythropoïétine***

Les équipes de Jacobs et de Lin ont pu, grâce au génie génétique, produire de l'EPO humaine in vitro. Ils ont ouvert l'ère du traitement de l'anémie de l'IRC par l'EPO humaine recombinante. Cependant il existe des résistances au traitement par EPO, La cause la plus fréquente étant la carence martiale, les autres causes sont résumés dans le tableau 4 ([8](#)).

**Tableau 4 : Causes de résistance au traitement par EPO**

- Pertes sanguines chroniques (intestin, utérus)
- Infection ou inflammation (infection d'accès vasculaire, chirurgie, tuberculose, rejet de greffe)
- Hyperparathyroïdie, hypothyroïdie
- Intoxication par l'aluminium ([40](#))
- Hémolyse: Hémoglobinopathies : thalassémies , drépanocytose
- Déficit en folates ou vitamine B12
- Néoplasies: myélome multiple
- Dénutrition
- Médicaments: inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, immunosuppresseurs
- Insuffisance de dialyse, rejet du greffon rénal
- Causes exceptionnelles : érythroblastopénie (anticorps anti-EPO ou infection à parvovirus B19, Thymome, maladies auto-immunes).

### ***3.a.2 .Intérêt du traitement martial dans la prise en charge de l'anémie de l'insuffisance rénale***

L'apport en fer est donc nécessaire chez les insuffisants rénaux chroniques, en particulier, ceux traités par hémodialyse. Cependant, il existe de nombreuses limitations à l'apport en fer par voie orale, justifiant ainsi, le recours à la voie parentérale ([41](#)).

- Interactions avec certains aliments
- Interactions avec le tractus digestif pouvant provoquer localement un stress oxydatif
- Symptômes digestifs conduisant à une non-compliance au traitement
- Faible absorption digestive contre carrée par l'effet de certains médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons (42), de certains antibiotiques et des chélateurs du phosphore)
- L'absorption intestinale de fer est limitée par les taux élevés d'hepcidine .

Les KDIGO-2012 recommandent de corriger une carence martiale, par un test thérapeutique consistant à administrer du fer oral ou intraveineux (IV) sur une durée de 1 à 3 mois, tant que le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est inférieur à 30 % et la ferritinémie (F) inférieure à 500 ng/mL. Cette supplémentation martiale peut donc être orale, chez les patients en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, ou intraveineuse chez les patients en hémodialyse. (43) . (44)

### ***3.a.3. Autres traitements de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique***

Il a été démontré que la dose de dialyse a une influence sur la correction de l'anémie, cela est probablement lié à une meilleure élimination de toxines inhibitrices de l'érythropoïèse.(45) D'autres traitements sont aussi utiles vitamines C, B6,B12, et les folates.

### ***3.a.4. Perspectives thérapeutiques ( inhibition de l'hepcidine)***

Plusieurs voies sont possibles : les inhibiteurs de BMP6, les agonistes de la sérine protéase, la stabilisation de HIF( *Hypoxia Inducible Factor* ) régulateur négatif de l'hepcidine, les anticorps neutralisants de l'hepcidine.

A l'heure actuelle, nous disposons de données cliniques avec les inhibiteurs de la prolyl hydroxylase IPH, susceptibles d'augmenter la transcription de l'EPO et d'inhiber l'expression de l'hepcidine, en stabilisant HIF ( *Hypoxia Inducible Factor*).(46) La prolyl hydroxylase : enzyme qui, en présence d'oxygène, inactive un facteur appelé HIF, nécessaire à l'activation du promoteur génique de l'EPO. Une fois l'enzyme bloquée, HIF permet la transcription du gène de l'EPO dans des conditions physiologiques similaires à celles retrouvées lors d'une hypoxie.

Dans une étude de phase III en double aveugle, le Roxadustat (un inhibiteur du facteur prolyl hydroxylase) par voie orale, a augmenté efficacement le taux d'hémoglobine chez les patients atteints d'IRC non dépendante de la dialyse et réduit les besoins transfusionnels, avec un profil d'effets indésirables comparable à celui du placebo.(47) Les résultats des essais de sécurité de ces nouvelles molécules, sont attendus pour être examinés lors de la prochaine conférence KDIGO(44)

## *Chapitre 2: Hémosidérose*

### **1. Métabolisme du fer**

Le fer est un cofacteur impliqué dans de nombreux processus biologiques: le transport d'oxygène, le transport d'électrons ou la synthèse d'ADN. Lorsqu'il est libre, il peut entraîner des réactions d'oxydoréduction, conduisant à la formation de radicaux libres responsables d'un stress oxydatif.

- 65 % du fer dans l'organisme se trouve sous une forme héminique, dans l'hémoglobine, la myoglobine et les enzymes respiratoires (cyto-chromes, oxydases, peroxydases, etc.).
- Le fer des réserves (forme non héminique 35 %), est totalement capté par la ferritine: la protéine majeure de stockage intracellulaire.
- Une faible fraction du fer est présente dans le plasma associée à la transferrine (Tf) (48).

Les apports quotidiens en fer sont de 10 mg/jour, l'absorption intestinale de (1 à 2 mg /j) se fait au niveau des cellules épithéliales duodénales, sert à compenser les pertes journalières physiologiques. Il n'existe pas de mécanisme d'excrétion du fer en cas de surcharge martiale (49).

Pour être absorbé, le fer Fe (III) est réduit en Fe (II) par une réductase (duodenal cytochrome B) localisée à la surface externe de la membrane apicale, une fois dans la cellule, le fer est soit stocké sous une forme non réactive grâce à la ferritine, soit il est livré à la circulation grâce à la ferroportine (FPN) localisée dans la membrane basolatérale. L'absorption intestinale du fer est régulée négativement par l'hepcidine, celle-ci se fixe sur la FPN et entraîne son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes. (48).(50)

Suite à la phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages, l'hème est métabolisé par l'hème oxygénase 1 (HO-1) dans les vésicules phagocytaires, et une fois dans le cytosol, le fer est soit stocké dans la ferritine, soit exporté vers l'extérieur de la cellule grâce à la FPN couplé à la céruloplasmine(48).

## Synthèse bibliographique

Le foie est le principal organe de stockage du fer, au niveau de l'hépatocyte, le fer est mis en réserve associé à la ferritine, formant une enveloppe sphérique avec une cavité centrale capable de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer.(48) Dans des états de surcharge en fer, les hépatocytes deviennent le site majeur de dépôts de fer, à l'origine de lésions tissulaires progressives, une cirrhose ou encore un carcinome hépatocellulaire.

Toute situation qui stimule l'érythropoïèse (saignements, hémolyse, dysérythropoïèse, hypoxie ou l'injection d'EPO), réprime complètement la synthèse d'hepcidine (51). Cette répression est une régulation forte qui s'exerce malgré la présence d'une inflammation ou d'une surcharge en fer. Cette observation a permis d'expliquer la situation paradoxale connue sous le nom de iron-loading anemia, dans laquelle une dysérythropoïèse comme dans la thalassémie intermédiaire ou les syndromes myélodysplasiques, s'accompagne d'une surcharge en fer en dehors de toute transfusion.

Vers la fin des années 1950, il a été montré que la stimulation de l'érythropoïèse après phlébotomie s'accompagne d'une augmentation de l'absorption intestinale du fer, suggérant l'existence d'un mécanisme régulateur. « facteur érythroïde ».(49)

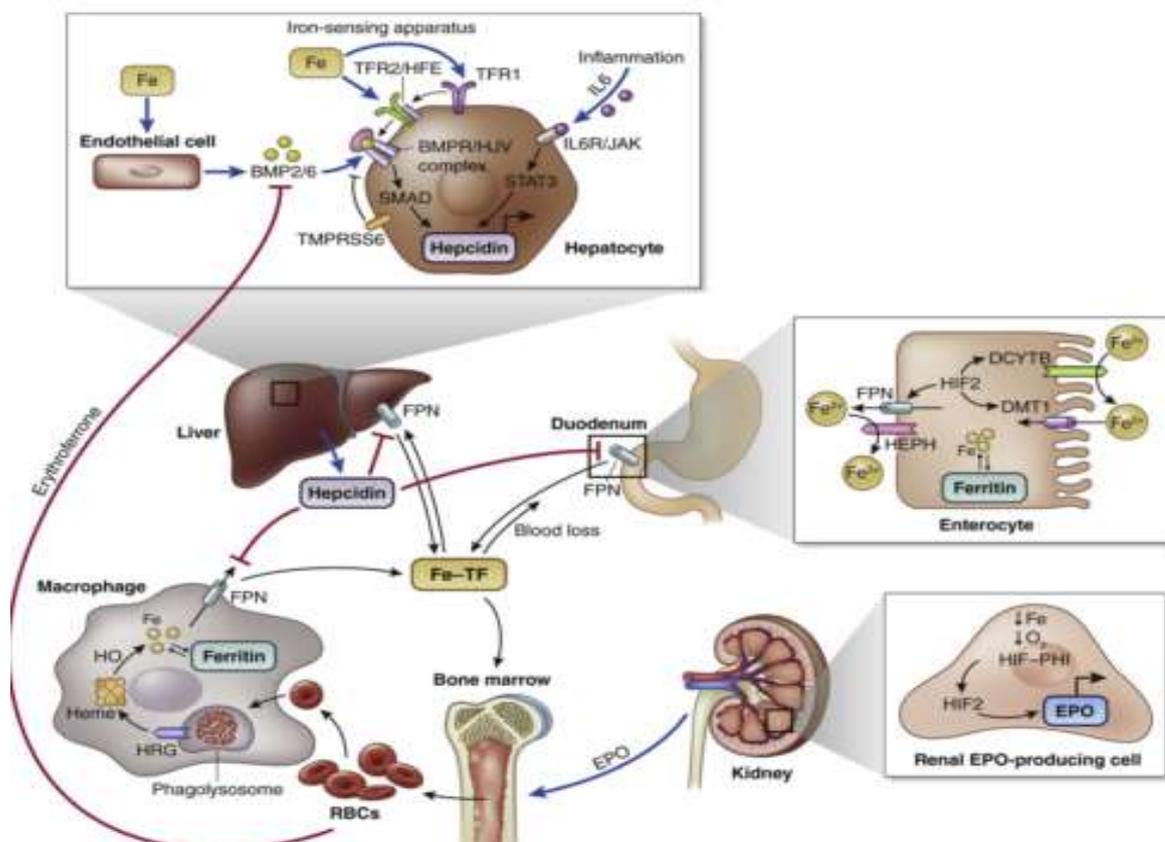


Figure 1: Homéostasie du fer (44)

## 1.a. Hépéidine et mécanismes de régulation

L'hépéidine, peptide, produite par le foie, est le principal régulateur du métabolisme du fer, en induisant la dégradation de la ferroportine, elle empêche la sortie du fer des entérocytes duodénaux, ainsi que sa libération par le système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer et macrophages spléniques), diminuant ainsi sa disponibilité plasmatique. Les stocks de fer restent ainsi, piégés au niveau du système réticulo-endothélial et ne peuvent pas être utilisés pour l'érythropoïèse. (52)

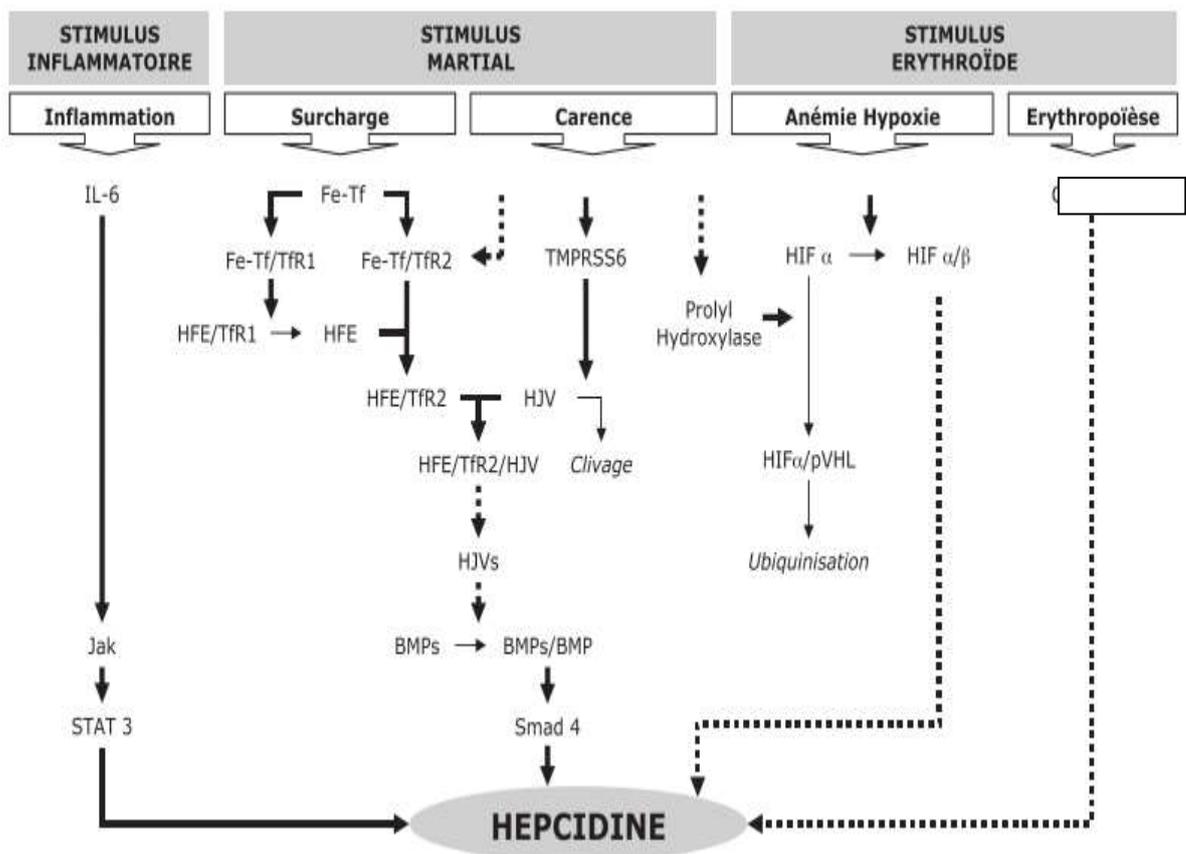


Figure 2: Régulation de l'hépéidine (39)

Divers facteurs interviennent dans la régulation de la synthèse d'hepcidine se sont :

### ***1.a.1. Stimulus inflammatoire***

L'inflammation stimule la production d'hepcidine par l'intermédiaire des cytokines( IL-6 ) qui se fixe sur des récepteurs Jak et induit une surexpression de l'hepcidine par l'intermédiaire du facteur de transcription STAT 3 (39)

### ***1.a.2. Stimulus martial***

➤ Quand la concentration en fer est élevée, le complexe fer transferrine (Fe-Tf) se fixe sur les récepteurs de la transferrine 1 (TfR1) et 2 (TfR2). TfR2 est stabilisé permettant la dissociation de la protéine de l'hémochromatose humaine (HFE) du complexe fer-récepteur de la transferrine 1 (Fe-Tf/TfR1) et sa fixation sur le complexe Fe-Tf/TfR2. Le complexe HFE/TfR2 interagit avec l'hémojuvéline (HJV) entraînant une réduction de la production d'hémojuvéline soluble (HJVs) qui potentialise la voie de la BMP et augmente la production d'hepcidine par l'intermédiaire du facteur de transcription Smad 4.

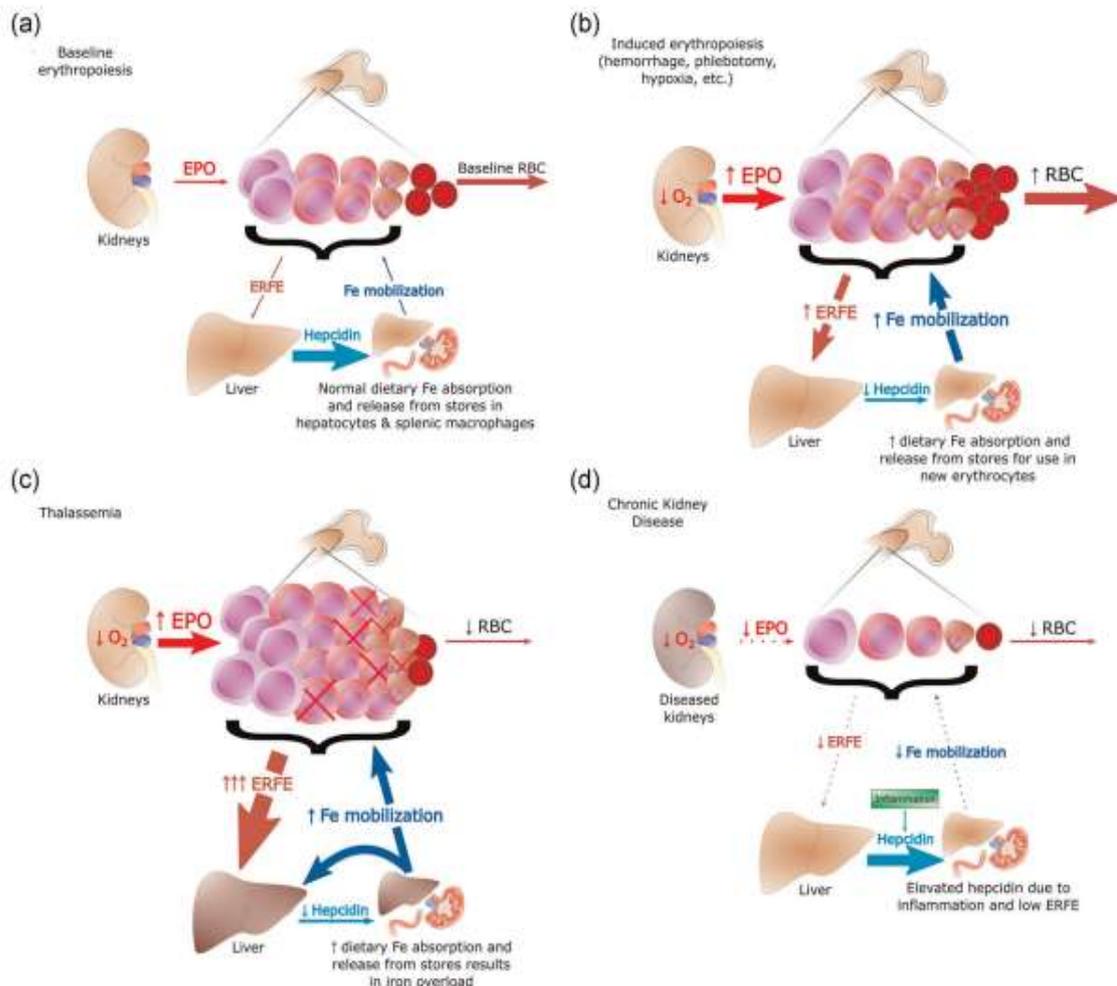
➤ Quand la concentration en fer est basse, la concentration en TfR2 est faible et HJVs est d'avantage libérée, entraînant une inhibition de la voie BMP. Parallèlement, la sérine protéase TMPRSS6 interagit avec la voie de la BMP en clivant HJV et la prolyl hydroxylase est inhibée, entraînant un défaut de dégradation de HIF  $\alpha$  qui s'hétérodimérise avec HIF  $\beta$  et va inhiber la transcription de l'hepcidine

### ***1.a.3. Stimulus érythroïde***

L'hypoxie induite par l'anémie, stimule l'hétérodimérisation de HIF  $\alpha$  avec HIF $\beta$  et inhibe la transcription de l'hepcidine . L'augmentation de l'activité érythropoïtique inhibe l'expression de l'hepcidine par un facteur récemment découvert l'erythroferrone (ERFE).

### **1.b. Rôle de l'erythroferrone (ERFE) dans le métabolisme du fer**

Découverte en 2014 à partir de modèles murins, dans le laboratoire de Tomas Gantz en Californie, cette hormone (l'erythroferrone) produite par les érythroblastes de la moelle osseuse, réprime la synthèse hépatocytaire d'hepcidine, par sa liaison à un récepteur membranaire spécifique.(53).(54) Ainsi, l'erythroferrone pourrait être un facteur clé, dans le contrôle de la libération du fer stocké pour l'érythropoïèse chez les patients en IRC.(55).(56)



**Figure 3: Mécanisme d'action de l'érythroferrone dans divers situations pathologiques (57)**

**(a) Erythropoïèse normale, (b) Situations de stimulation de l'érythropoïèse, (c) Thalassémies,**

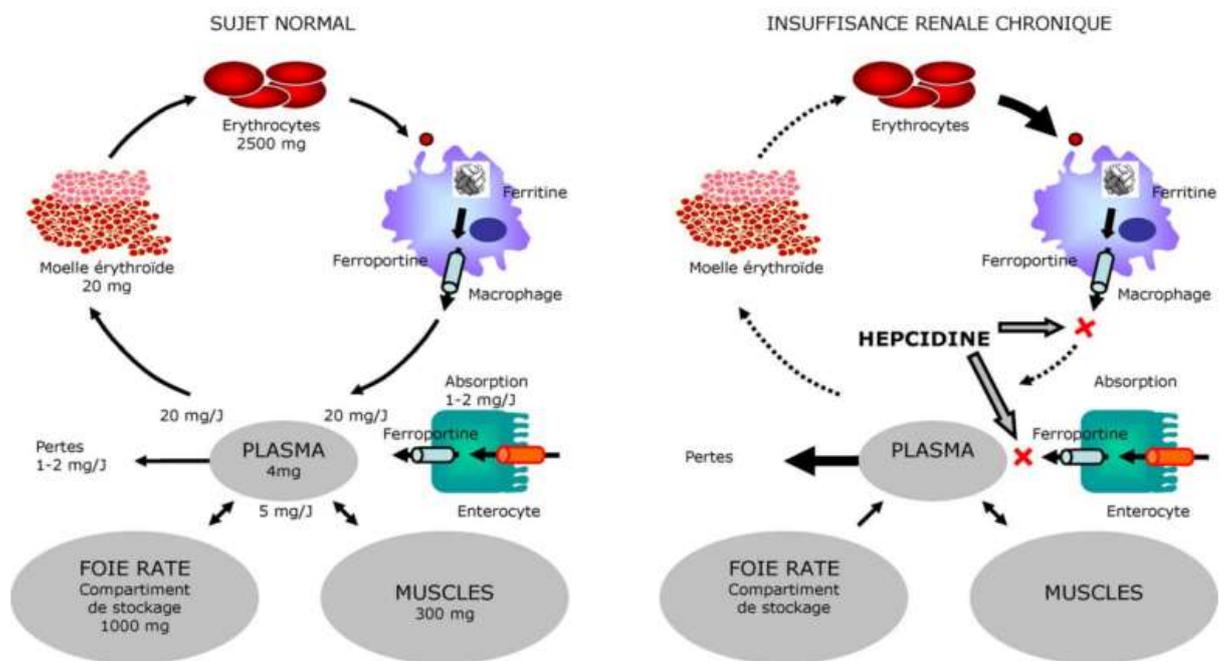
**(d) Maladies rénales chroniques**

Lorsque les reins détectent une hypoxie cellulaire, ils sécrètent de l'érythropoïétine (EPO), qui stimule l'érythropoïèse et la production d'ERFE. Comme l'ERFE supprime l'hépcidine, le fer est mobilisé à partir des réserves pour être utilisé dans l'érythropoïèse.

Dans la  $\beta$ -thalassémie, la plupart des érythroblastes ne génèrent pas d'érythrocytes matures, provoquant une anémie et une hypoxie tissulaire. Il en résulte des niveaux élevés d'EPO et d'ERFE, une hépcidine chroniquement faible expliquant la surcharge en fer.

Dans les maladies rénales chroniques, une faible production d'EPO et d'ERFE, une faible clairance de l'hépcidine par le rein et une inflammation peuvent entraîner une faible disponibilité en fer dans le système érythroïde

## 1.c . Métabolisme du fer chez l'insuffisance rénale chronique



**Figure 4: Métabolisme du fer chez le sujet normal et dans l'insuffisance rénale chronique**

Dans l'insuffisance rénale chronique, la durée de vie des globules rouges est diminuée, l'activité érythropoïétique est diminuée par carence en érythropoïétine et la consommation de fer par la moelle érythroïde est diminuée. Les pertes sanguines augmentent et ne sont pas compensées par une augmentation de l'absorption intestinale, ni par une libération à partir du compartiment de stockage du fait d'une production accrue d'hepcidine. L'hepcidine bloque le transfert du fer par le canal ferroportine présent au niveau de la cellule intestinale et du macrophage(39).

Des études ont montré, une augmentation de la pro-hepcidine (peptide de 84 acides aminés précurseur de l'hepcidine, synthétisé au niveau du foie), chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés. (58) (59). Cette augmentation serait liée à la forte production de cytokines(58) et à la baisse de la production de l'ERFE par les érythroblastes de la moelle osseuse. Ce qui pourrait contribuer au déficit en fer fonctionnel observé chez ces patients (60)

### 2 . Définition de l'hémosidérose

Hémosidérose ou hémochromatose est une surcharge en fer de l'organisme, se traduisant par une coloration grisâtre de la peau et dépôts de fer dans certaines organes (Hypophyse, Parathyroïde, Foie, Cœur, Pancréas et Gonades) entraînant des lésions anatomiques et fonctionnelles.(61)

L'être humain ne dispose pas de mécanisme physiologique de régulation de l'excrétion du fer. Ainsi, l'augmentation des réserves martiales peut résulter schématiquement :

- Soit d'une absorption intestinale excessive de fer, en rapport avec des anomalies congénitales génétiques, on parlera alors d'hémochromatose dite « primitive »
- Soit d'anomalies acquises, comme l'administration parentérale de fer (en général iatrogène) ou encore suscitée par des syndromes anémiques ou des infections chroniques par le virus de l'hépatite C, qui par des mécanismes mal élucidés, concourent à une augmentation des réserves martiales. On parlera alors d'hémochromatose dite « secondaire » (62).

Lors de la transfusion d'un culot érythrocytaire, 200-250 mg de fer parviennent dans l'organisme, et le même nombre de jours, sera nécessaire à leur élimination. La surcharge en fer après transfusions, peut de même se développer beaucoup plus rapidement qu'avec une surcharge en fer primitive telle que dans l'hémochromatose.(63)

### 3. Diagnostic de l'hémosidérose

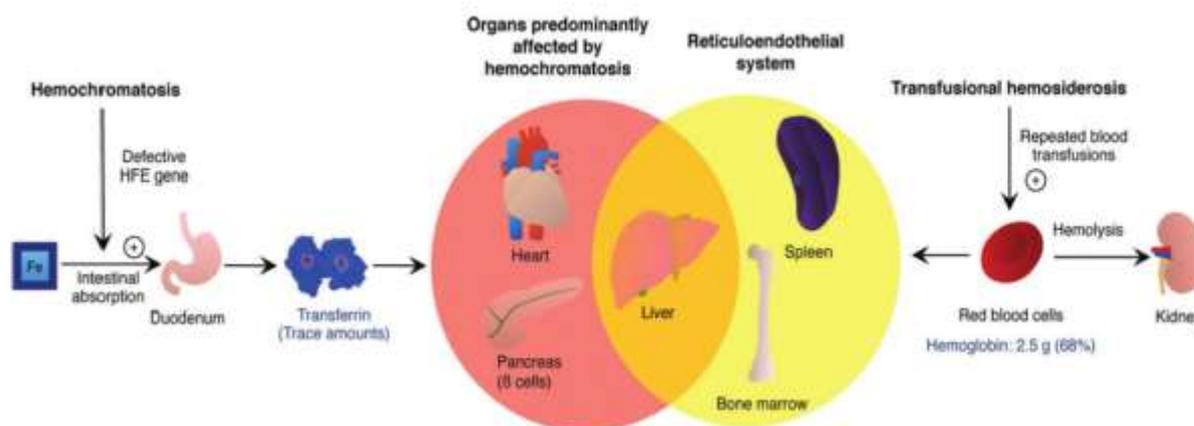
#### 3.a. Les signes cliniques

La surcharge en fer est à l'origine de lésions organiques, la distribution et l'intensité des atteintes dépendent de l'étiologie de la surcharge .

- Dans l'hémochromatose, la surcharge en fer est majoritairement distribuée dans les hépatocytes et éventuellement dans d'autres organes, principalement dans les cellules  $\beta$  du pancréas et du cœur.
- Dans l'hémosidérose, causée par transfusions sanguines répétées( drépanocytose et thalassémie majeure), la surcharge en fer est concentrée dans le système réticulo-endothélial, principalement la rate, la moelle osseuse et les cellules de Kupffer dans le foie. Ces tissus captent peu le fer lié à la transferrine, par contre, ils reçoivent le fer issu du catabolisme de l'hémoglobine des érythrocytes sénescents.

Ce sont donc ces cellules qui sont les premières affectées par le métal lors des transfusions répétées. Or, le « turnover » est rapide dans ces cellules, le métal étant recyclé en quelques heures. La surcharge dans le système réticulo-endothélial est relativement inoffensive. Néanmoins, une redistribution très importante des stocks en fer peut avoir lieu par la suite, ce qui explique le caractère inconstant ou incomplet des atteintes endocriniennes et hépatiques.(64)

➤ Dans les anémies hémolytiques, l'hémolyse peut entraîner une accumulation de fer dans les tubules contournés proximaux des reins.(65)



**Figure 5: Répartition de la surcharge en fer dans l'hémochromatose et l'hémosidérose (65)**

Certains signes sont plus précoces, mais peu spécifiques: comme l'asthénie, les arthralgies, l'amaigrissement, ou l'impuissance.(66) Au cours de l'évolution, les patients peuvent développer divers tableaux :

➤ Cardiovasculaire :

L'atteinte cardiaque fait toute la gravité de la maladie, la cardiomyopathie par surcharge en fer est une cardiomyopathie restrictive, avec dysfonction diastolique précoce manifeste, qui évolue invariablement vers la cardiomyopathie dilatée terminale.(67) Le diagnostic de la surcharge en fer cardiaque était autrefois tardif, basé sur des signes échographiques ou cliniques témoignant d'une cardiopathie déjà avancée. Grâce à l'IRM cardiaque, le diagnostic de la surcharge en fer myocardique se fait précocement pour une valeur du T2\* myocardique est <20 ms (68), permettant ainsi une réversibilité des lésions par les chélateurs de fer . Les valeurs de T2\* sont corrélées à celles de la fraction d'éjection systolique (FES) du VG déterminée par IRM. Une valeur de T2\*<10 ms est un puissant facteur prédictif de survenue d'une insuffisance cardiaque .

- Endocrinienne : diabète (par atteinte pancréatique), hypothyroïdie, hypogonadisme (pouvant être responsable d'une impuissance)
- Hépatique : élévation des transaminases, hépatomégalie, cirrhose et hépatocarcinome dans 15 à 36 % des cas
- Mélanodermie (69)
- Ostéoporose

### 3. b. Les signes biologiques

L'hémochromatose est alors confirmée par : un CST(coefficient de saturation de la transferrine) > 45 % et une ferritine élevée (> 200 µg/L chez la femme et > 300 µg/L chez l'homme).(70)

#### *Ferritine sanguine (FS)*

Chez le sujet sain, la concentration en ferritine plasmatique est corrélée à la ferritine tissulaire et donc au fer de réserve. L'augmentation de 1 µg/L de la concentration en ferritine, correspond au stockage de 8 mg de fer. Cette relation n'est plus valable au-delà de 1000 µg/L, car la ferritine tissulaire s'agrège alors sous forme d'hémosidérine insoluble.(70)

La diminution de la concentration en ferritine plasmatique ou érythrocytaire est pathognomonique de la carence en fer.

L'augmentation de la ferritine plasmatique ou érythrocytaire, peut refléter une surcharge en fer. Cependant, la ferritine plasmatique est sensible à divers états pathologiques (néoplasies, inflammation) qui peuvent interférer dans l'interprétation des résultats.(70).(71).(72). Sa sensibilité et sa spécificité a été retrouvée respectivement de 60 et 30%. (73). plusieurs études (74).(75) ont conclu que la mesure de la ferritine sérique était un mauvais prédicteur de la sidérose myocardique.

Le dosage de la ferritinémie est réalisé par deux techniques immuno enzymatique (76) ou Radio immunologique (RIA), la ferritinémie reste jusqu'à ce jour, le marqueur le plus utilisé car peu coûteux, facile à réaliser et peut être répété dans les essais cliniques de l'évaluation de la chélation chez les patients thalassémiques.

**Tableau 5 : Étiologies des hyperferritinémies (77)**

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

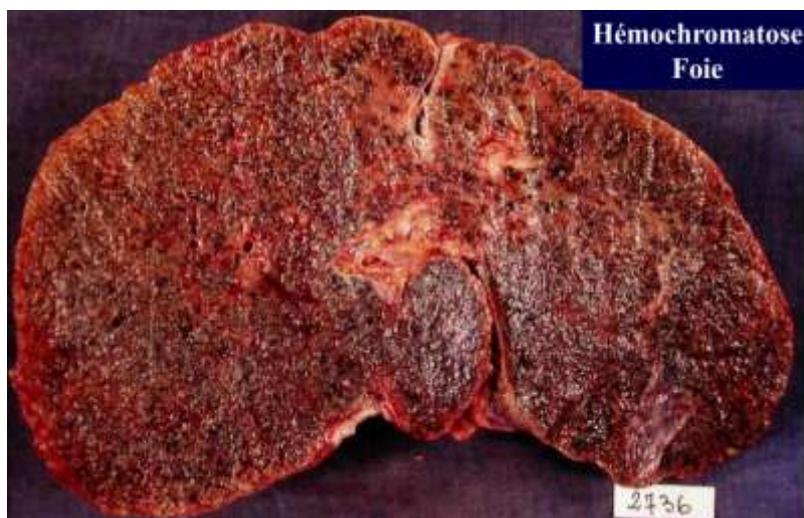
### 3.c. Les signes histologiques

Hémosidérose : correspond à l'accumulation d'hémosidérine (pigment brun-jaunâtre dérivé du fer d'origine sanguine fait d'agrégats de ferritine) dans un tissu, qui peut être localisée ou diffuse, primitive ou secondaire.

- Hémosidéroses localisées: en cas de thromboses, en post-hémorragie (les cicatrices post-hémorragiques sont tatouées de grains d'hémosidérine) .
- Hémosidéroses généralisées :

1) *Les hémosidéroses généralisées secondaires* : après transfusions répétées, anémies hémolytiques. au niveau du foie, l'hémosidérine s'accumule dans cellules de Kupffer .

2) *L'hémosidérose généralisée primitive ou hémochromatose*: maladie héréditaire à transmission autosomique récessive ,la surcharge en fer est progressive, l' atteinte est poly viscérale : foie, pancréas, myocarde, peau, glandes endocrines.



**Figure 6: Aspect macroscopique d'une hémochromatose hépatique**

Sans coloration spéciale, les amas d'hémosidérine suffisamment volumineux, sont visibles sous l'aspect de granulations brun-ocre. Les dépôts sidériques ne sont repérable que par une coloration spéciale, surtout dans les faibles surcharges. En routine, la technique de Perls est largement utilisée en raison de sa simplicité, de la netteté du contraste qu'elle offre et de sa spécificité.

Deugnier et al. ont proposé dans l'hémochromatose une grille de quantification histologique de la charge en fer. Cette grille aboutit à trois scores :

- Hépatocytaire (0 à 36)
- Sinusoïdal (0 à 12)
- Portal (0 à 12), dont la somme définit le score total en fer (0 à 60), qui est très bien corrélé à la CHF biochimique.

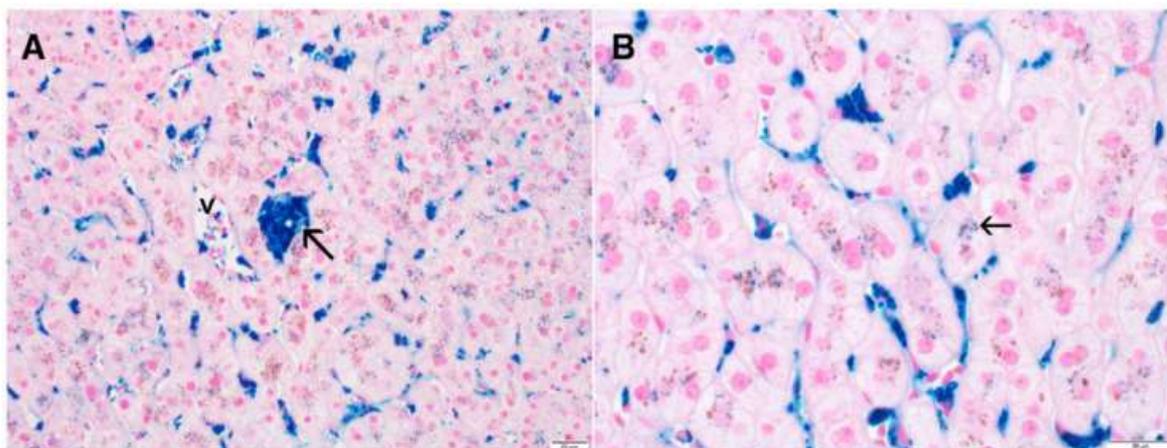
**Tableau 6: Classification histologique du stock en fer (78)**

Fer hépatocytaire	0,3,6,9 ou 12 selon la taille des granules dans chaque région correspondante	HIS 0–36
Fer sinusoïdal	0,3,6,9 ou 12 selon la taille des granules dans chaque région correspondante	SIS 0–12
Fer portal	0,1,2,3, ou 4 selon le % de macrophages surchargées en fer cellules biliaires et parois vasculaires	PIS 0–12
	Score de fer total (TIS)	0–60

\* D'après Deugnier et Turlin

HIS, hepatocytic iron score; SIS, sinusoidal iron score; PIS, portal iron score.

La biopsie n'a plus d'indication pour quantifier la surcharge et ne doit plus être réalisée dans cette optique. Elle garde sa place, lorsqu'il s'agit d'évaluer le stade de fibrose ou de rechercher des lésions associées. L'examen histopathologique a de plus, l'avantage d'orienter vers le mécanisme de la surcharge; une surcharge hépatocytaire à topographie péri portale et péri lobulaire est un fort argument pour une hyper absorption digestive de fer. La biopsie permet également une quantification optimale de la CHF biochimique.(79)



**Figure 7: Aspects histologique de l'hémossidérose hépatique secondaire  
(coloration de Perls) (80)**

(A) L'accumulation prédominante d'hémossidérine dans les cellules de Kupffer, (B) Dépôts d'hémossidérine dans l'hépatocyte en cas de surcharge sévère

### 3.d. Les signes radiologiques

Plusieurs méthodes radiologiques ont été développées et se sont focalisées sur l'exploration du foie (principal lieu de stockage du fer).

#### Superconducting quantum interference device (SQUID)

Utilise les propriétés para magnétiques du fer hépatique, c'est un examen très coûteux, nécessite de l'hélium liquide, peu disponible (quatre appareils disponibles dans le monde). (81).(82)

#### Scanner

Peut montrer une augmentation spontanée de la densité du parenchyme hépatique. Elle n'a de valeur qu'au-dessus de 75 UH (Unité de Hounsfield). La sensibilité du scanner est faible de 63%, car il faut une surcharge majeure, pour entraîner une augmentation de la densité au-dessus de ce seuil. De plus, il existe des faux positifs (traitement par amiodarone, glycogénose, déshydratation) et surtout des faux négatifs par association à une stéatose. Le scanner a été rapidement abandonné. (83)

C'est finalement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) quantitative sans gadolinium, qui s'est développée, en validant ses résultats avec la quantification du fer sur des biopsies hépatiques (25). Ces nouvelles méthodes non invasives permettent de réaliser de véritables « biopsies radiologiques du foie » avec quantification fiable du stock martial.

### ***3.d.1. Apport de l'IRM hépatique dans le diagnostic de l'hémosidérose***

L'IRM hépatique est devenue " le gold standard " pour l'évaluation de la concentration en fer hépatique(84), indiquée annuellement pour le suivi régulier de la surcharge en fer post-transfusionnelle des patients polytransfusés : elle permet de déterminer de manière non invasive la concentration en fer hépatique ,reflet de la charge globale en fer de l'organisme. L'évaluation de la surcharge en fer hépatique et la décision de démarrer un traitement chélateur sont principalement basées sur la valeur de la concentration hépatique en fer, plus fiable que la ferritinémie.

L'IRM tire parti de la nature paramagnétique du fer, qui, lorsqu'il est présent dans un organe, entraîne des perturbations locales du champ magnétique, induisant un raccourcissement du temps de relaxation des protons, proportionnel à la quantité de fer en excès. Cet effet est surtout marqué sur le temps de relaxation transversale T2\* et induit une diminution de l'intensité de signal du foie et/ou des autres organes concernés par la surcharge ,qui apparaissent plus noirs.

Dans le foie, le fer entraîne une diminution importante du signal hépatique par effet super paramagnétique. Cela est lié à un raccourcissement du T2 en spin-echo mais surtout du T2\* en écho de gradient. Cet effet augmente aussi avec la puissance du champ magnétique.

Il existe 3 approches pour quantifier la concentration en fer hépatique par IRM dans la surcharge en fer post-transfusionnelle.

#### ***1) Le rapport foie sur muscle ou SIR (signal intensity ratio)***

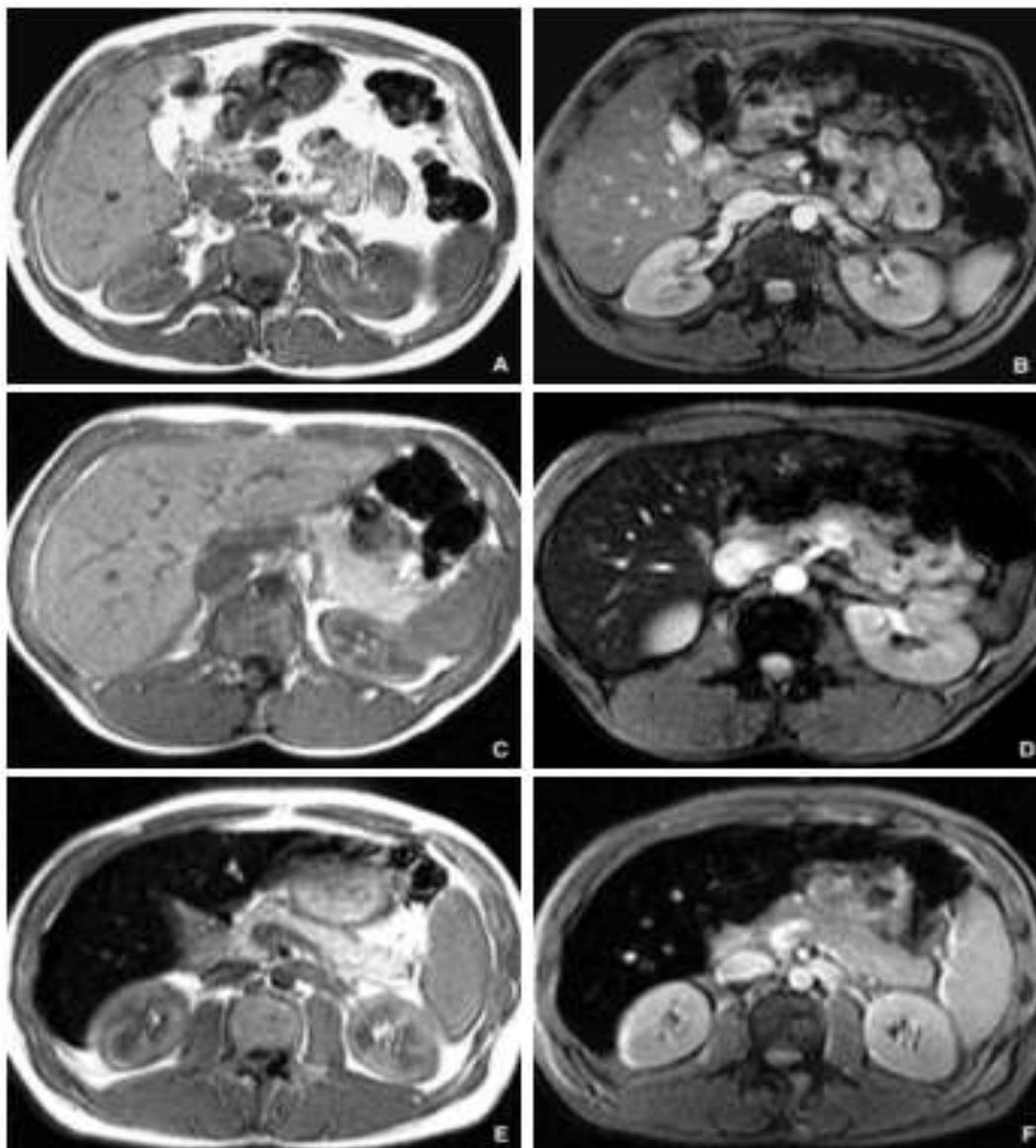
La méthode est basée sur un ratio d'intensité entre les muscles para-vertébraux et trois régions hépatiques, dites d'intérêt (region of interest ROI) à l'aide de 5 séquences dont le TE varie de 21 ms à 4 ms ,développée par Gandon et coll. en 2004 (25) et est largement utilisée en France. Elle permet d'évaluer les surcharges hépatiques faibles et moyennes et a été complétée par une séquence additionnelle avec un TE plus court à 1,8 ms par Rose et Ernst (85) pour les surcharges sévères.

Elle est simple à mettre en œuvre par l' application d' un protocole d'acquisition strict, basé sur des séquences en écho de gradient, en apnée avec un TR de 120 ms, un angle de bascule de 20° et des TE en phase pour limiter l'influence de la graisse. Un premier écho très court, en opposition de phase, peut être ajouté pour quantifier les très fortes surcharges.

- Chez un patient normal, le signal du foie est supérieur à celui du muscle sur les TE courts et ne descend que légèrement en dessous de celui du muscle sur les TE les plus longs.
- En cas de surcharge en fer modérée, le signal du foie est proche de celui du muscle sur les TE les plus courts et descend rapidement en dessous de celui du muscle avec l'allongement du TE.
- En cas de surcharge en fer importante, le signal du foie est déjà inférieur à celui du muscle sur les TE les plus courts et s'effondre rapidement avec l'allongement du TE.

Pour obtenir une quantification précise, il faut effectuer plusieurs mesures par une ROI sur les zones les plus homogènes du foie et des muscles para vertébraux. Ceci impose d'utiliser l'antenne corps intégrée dans la paroi du tunnel.

La sensibilité de la méthode pour le diagnostic d'une surcharge martiale (seuil > 60  $\mu\text{mol/g/foie sec}$ ) est de 89 % et sa spécificité de 80 %. Elle est linéaire et validée jusqu'à une surcharge en fer de 350  $\mu\text{mol/g}$  de poids sec [\(25\)](#) Elle n'est pas précise pour une surcharge en fer dépassant 350  $\mu\text{mol/g}$  de poids sec (19,5mg/g) et à tendance à surestimer les surcharges légères et modérées.[\(65\)](#)



**Figure 8: Surcharge en fer en IRM (83)**

- A, B. Foie normal en GRE T1 (A) et en GRE T2 (B) : le foie est plus intense que le muscle sur les deux séquences
- C, D. Faible surcharge en GRE T1 (C) et en GRE T2 (D) : le foie est en hyposignal franc par rapport au muscle uniquement sur la séquence pondérée en T2.
- E, F. Forte surcharge en GRE T1 (E) et en GRE T2 (F) : le foie est hypo-intense sur toutes les séquences.

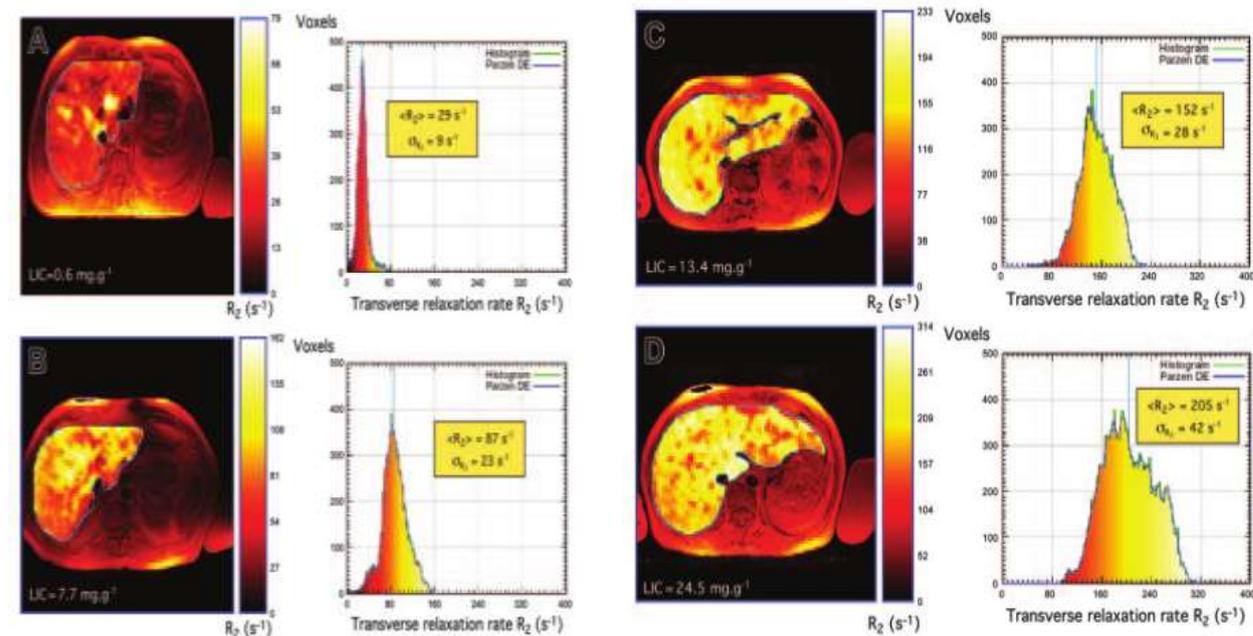
**Tableau 7 : Différentes études utilisant la méthode de (SIR) comparée à la biopsie hépatique**

Ref	Patients	Avec biopsie	Aimant IRM	LIC( $\mu\text{mol/g}$ )	Séquences	Méthodes	Corrélation (R)
<b>Gandon The Lancet 2004(25)</b>	113 patients + 61 contrôlés	174: avec cirrhose (n=39), avec steatose (n=31)	1,5T	0-709	GRE mono echo	calculateur en ligne	0,87-0,92
<b>Alustiza Radiology 2004(86)</b>	44 patients + 68 contrôlés	112	1,5T	0-390	GRE mono echo	formule	0,94
<b>Rose Eur J Haematol 2006(85)</b>	25 patients + 2 contrôlés	27	1,5T	25-972	GRE mono echo	formule	0,85
<b>Castiella Eur Radiol 2011(87)</b>	64 patients + 107 contrôlés	171	1,5T	0-390	GRE mono echo	-	0,86
<b>Paisant Abd Radiol 2017(24)</b>	56 patients + 49 contrôlés	105	3 T	0-630	GRE mono echo	calculateur en ligne	0,96

### 2) La technique de relaxométrie Ferriscan-R2

Le T2 est le paramètre de la décroissance exponentielle du signal observé en écho de spin. Il s'agit actuellement de la seule méthode permettant l'étude des patients thalassémiques avec surcharge martiale majeure (souvent de 400 à 600  $\mu\text{mol/g/poids sec}$ ). La sensibilité de la relaxométrie R2 pour le diagnostic d'une surcharge martiale ( $> 32 \mu\text{mol/g/poids sec}$ ) est de 86 % et sa spécificité de 88 %; elle est validée jusqu'à une surcharge en fer de 600  $\mu\text{mol/g/poids sec}$ .

Le Ferriscan est la seule solution commerciale approuvée par la FDA (Food and Drug Administration), mais délocalisée et payante (Resonance Health, Western Australia, <http://www.resonancehealth.com>) . La relaxométrie R2 est a priori moins performante que la relaxométrie R2\*



**Figure 9: Différents degrés de surcharge en fer à l'IRM par la technique de relaxométrie Ferriscan-R2(88)**

### 3) La méthode de relaxométrie $R_2^*/T_2^*$

Le  $T_2^*$  est le paramètre de la décroissance exponentielle du signal observé en écho de gradient. Il décroît rapidement en cas de présence de fer sous la forme cristalline.

La méthode de relaxométrie  $R_2^*/T_2^*$  par une séquence unique en écho de gradient à échos multiples est une technique rapide et fiable devenue au niveau international une modalité de choix car très reproductible au niveau hépatique comme cardiaque (89). En pédiatrie, l'intérêt d'une séquence unique est évident, cela permet de raccourcir le temps d'examen et d'améliorer les imprécisions de mesure liées aux multiples apnées. Enfin, cette technique permet l'étude concomitante de la surcharge myocardique, l'antenne étant placée à cheval sur le cœur et le foie et de plusieurs autres organes : rate, pancréas.(90)

**Tableau 8: Comparaison des différents techniques de quantification du fer hépatique (65)**

Méthodes	Avantages	Inconvénients
<b>SIR</b> (Signal intensity ratio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthode simple</li> <li>• Largement disponible</li> <li>• Calcul gratuit sur site web pour l'imagerie 1.0-T, 1.5-T et 3.0-T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non précis pour une surcharge en fer sévère (<math>&gt;350 \mu\text{mol/g}</math> ou <math>&gt;19,5 \text{ mg/g}</math> de tissu sec)</li> <li>• Suppose que le tissu de référence (muscles paraspinaux) est normal</li> <li>• Impose l'utilisation de l'antenne corps du tunnel avec des risques d'erreurs majeurs si d'autres antennes sont sélectionnées en parallèle</li> </ul>
<b>R2 relaxometry</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthode validée avec FerriScan (Resonance Health; Burswood, Australie-Occidentale, Australie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps d'acquisition Long</li> <li>• Sujette aux artefacts de mouvement respiratoire</li> <li>• Disponible uniquement pour l'imagerie 1,5 T</li> <li>• Techniquement difficile à mettre en œuvre</li> <li>• Coût supplémentaire et délai d'analyse</li> </ul>
<b>T2* et R2* relaxometry</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps d'acquisition rapide</li> <li>• Apnée uniques ou multiples (selon les protocoles)</li> <li>• Permet la détection d'une large gamme d'algorithmes de post-traitement de la teneur en fer hépatique</li> <li>• Disponibles pour les systèmes d'imagerie IRM récents</li> <li>• Disponible pour l'imagerie 1,5 T et 3,0 T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les algorithmes de post-traitement ne sont pas universellement disponibles et sont payants</li> </ul>

### 4. Classification des surcharges martiales

#### 4.a. Surcharges martiales primitives

A côté de l'hémochromatose « classique », liée au gène HFE localisé sur le chromosome 6 qui demeure de loin la forme la plus fréquente, d'autres entités, non liées au gène HFE, sont individualisées.

##### *4.a.1. L'hémochromatose liée au gène HFE ou hémochromatose de type 1*

Elle est due à une mutation majeure du gène HFE, localisé sur le bras court du chromosome 6, dénommée C282Y (nouvelle nomenclature : p.Cys282Tyr) . C'est une affection à transmission récessive.<sup>(91)</sup> Les patients atteints d'HH présentent généralement un déficit en hepcidine et une quantité trop importante de fer est libérée par les entérocytes duodénaux dans le sang. Comme l'excrétion du fer ne peut pas être régulée, une absorption accrue de fer conduit inévitablement à une accumulation du fer dans l'organisme.

##### *4.a.2. Les hémochromatoses non liées au gène HFE*

###### *\* Hémochromatose de type 2*

Hémochromatose juvénile, cette affection touche les adolescents ou les adultes de moins de 30 ans et affecte particulièrement les sphères cardiaque et endocrinienne. Elle est liée soit à des mutations du gène codant l'hémojuvéline (chromosome 19) (type 2 A) , soit à des mutations du gène codant l'hepcidine (chromosome 1) (type 2 B) .<sup>(91)</sup>

###### *\* Hémochromatose de type 3*

Due à des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2(chromosome 7), elle peut donner lieu à un tableau hémochromatosique mimant, soit l'hémochromatose de type 1 (sujet adulte), soit celle de type 2 (sujet jeune).

###### *\* Hémochromatose de type 4*

En rapport avec des mutations du gène SLC40A1(chromosome 2) codant la ferroportine . Encore appelée maladie de la ferroportine, elle est la seule forme d'hémochromatose à transmission dominante. Elle présente deux phénotypes bien différents, le plus fréquent (type 4 A) correspond à une hyperferritinémie avec normalité du taux de saturation de la transferrine plasmatique et surcharge en fer macrophagique, le second phénotype (type 4 B) mime l'hémochromatose de type 1 (hyperferritinémie, élévation du taux de saturation de la transferrine et surcharge parenchymateuse).

### *\* Acéru Plasminémie ou hypocéru Plasminémie héréditaire*

La surcharge en fer est due à des mutations du gène de la céru Plasmine (chromosome 3). Elle se manifeste par une surcharge viscérale en fer, une hyposidérémie, une anémie et des signes neurologiques.

### **4.b. Surcharges en fer dites « secondaires »**

#### *4.b.1. L'hépatose sidérose dysmétabolique*

Il s'agit d'un excès en fer modéré (<120mmol/g), survenant dans un contexte polymétabolique (surpoids, hypertension artérielle, hyperlipidémie, DNID, hyperuricémie.. .) et s'exprimant biologiquement par une hyperferritinémie (qui dépasse rarement 1000ng/mL) avec normalité de la saturation de la transferrine (taux < 45 %).

#### *4.b.2. La surcharge en fer acquise des maladies hématologiques chroniques*

Il s'agit des myélodysplasies, des thalassémies et de la drépanocytose. Dans ces affections, la surcharge en fer se développe par deux mécanismes principaux :

- La dysérythropoïèse : Elle est responsable par le biais d'une hyperproduction du facteur de croissance GDF15, d'une hypo hepcidinémie, elle-même à l'origine d'une surcharge parenchymateuse (hépatocytaire), qui se voit avant même toute transfusion.(91)

- L'apport transfusionnel: La surcharge est macrophagique (splénique)

#### *4.b.3. Les surcharges iatrogéniques en fer liées à des transfusions sanguines itératives*

Elles constituent une forme très classique et courante de surcharge secondaire, au contexte clinique souvent évident. En effet, chaque culot transfusé apporte 200 à 250 mg de fer qui restent stockés dans l'organisme, du fait de l'incapacité du corps humain à éliminer le fer. Ainsi, un programme transfusionnel répété et régulier (pour le traitement d'anémies congénitales ou acquises), conduit assez rapidement à une surcharge martiale en l'absence de traitement chélateur du fer associé, d'autant que l'anémie en soi, peut être un facteur à l'origine d'une hyperabsorption digestive du fer.(62)

La surcharge en fer après transfusions peut de même, se développer beaucoup plus rapidement qu'avec une surcharge en fer primitive, telle que dans l'hémochromatose.(63)

### 4.c .Formes localisées de surcharge en fer

Des formes de surcharge martiale isolée au seul niveau hépatique, peuvent se rencontrer au cours de certaines hépatopathies chroniques ou de la porphyrie cutanée tardive . D'autres organes peuvent être touchés dans un contexte rare et particulier, comme la sidérose pulmonaire en cas d'hémorragie intra-alvéolaire, une surcharge rénale en cas d'hémoglobinurie, neurologique (maladie de Friedreich).(92)

**Tableau 9 : Caractéristiques des hémochromatoses primitives et secondaires (93)**

Hémochromatose primaire	Hémochromatose secondaire (acquise)
Maladie héréditaire autosomiques récessives	Administration parentérale de fer( perfusion de fer ou transfusions répétées )
Augmentation de l'absorption intestinale avec apport alimentaire normal en fer	Apport alimentaire excessif
Dépôts en excès de fer dans les cellules parenchymateuses principalement dans le foie, pancréas , cœur, hypophyse, thyroïde, articulations	Le fer se dépose principalement dans le système réticulo-endothélial( rate ,cellules de Kupffer)
Entraîne des dommages cellulaires, un dysfonctionnement des organes	Moins toxique
En l'absence de traitement peut évoluer vers la cirrhose, carcinome hépatocellulaire , diabète et dysfonction cardiaque	Augmentation secondaire de l'absorption du fer avec apport alimentaire en fer normal
	Maladies hépatiques (hépatite alcoolique, hépatite C), syndrome myélodysplasique, anémies et autres néoplasies

### 5. Conséquences et complication de l'hémosidérose

Lorsque les réserves en fer augmentent, il se produit tout d'abord une saturation complète de la transferrine et ensuite de la ferritine. Si ces mécanismes tampons sont épuisés, le fer se lie à d'autres molécules circulantes NTBI (non-transferrin-bound -iron ), ce qui provoque une accumulation de complexes ferriques réactifs à l'intérieur de cellules parenchymateuses. Lors du transfert d'électrons entre molécules de fer de valences différentes ( $Fe^{3+}$  et  $Fe^{2+}$ ), il se forme des radicaux libres, responsables de lésions d'organes subséquentes.

#### 5.1. Cardiomyopathie de la surcharge en fer

Plusieurs études de survie de patients atteints d'hémochromatose, et notamment les thalassémiques, ont établi que le taux d'accumulation de fer cardiaque est directement corrélé à la survenue d'évènements cardiaques et à une surmortalité.(94).(95)

Des travaux ont démontrés que le ralentissement causé par le fer  $Fe^{2+}$  sur l'inactivation du  $Ca^{+}$ , entraîne une augmentation de 50 % de l'influx intégré en fonction du taux de  $Ca^{+}$ , qui

pourrait contribuer à l'altération de la fonction diastolique, observée au cours des stades précoces de la surcharge en fer.(96).Une concentration élevée de fer  $Fe^{2+}$  entraîne une réduction de  $Ca^{2+}$  natif due à la compétition avec le fer  $Fe^{2+}$ . Cela peut contribuer à la dysfonction systolique, caractéristique de la cardiomyopathie par surcharge en fer au stade avancé.(67).

### **5.1.a. Troubles du rythme cardiaque**

Les dépôts ferriques dans les nœuds et faisceaux de conduction électriques du cœur, peuvent causer des bradyarythmies ainsi que des tachycardies supraventriculaires (fibrillation atriale).(97)

### **5.1.b. Hypertension pulmonaire et dysfonction du ventricule droit (HTAP)**

L'hypertension pulmonaire est suspectée devant une vitesse de régurgitation tricuspide  $> 2,5$  m/s et la dysfonction diastolique (rapport E/A mitral  $< 1$ ) est un prédicateur indépendant d'une mortalité accrue chez ces patients.

La surcharge en fer peut également aggraver les lésions de reperfusion dans l'ischémie myocardique, en raison de la formation accrue d'espèces oxygénées réactives (ROS) et de la réserve réduite d'antioxydants. (96)

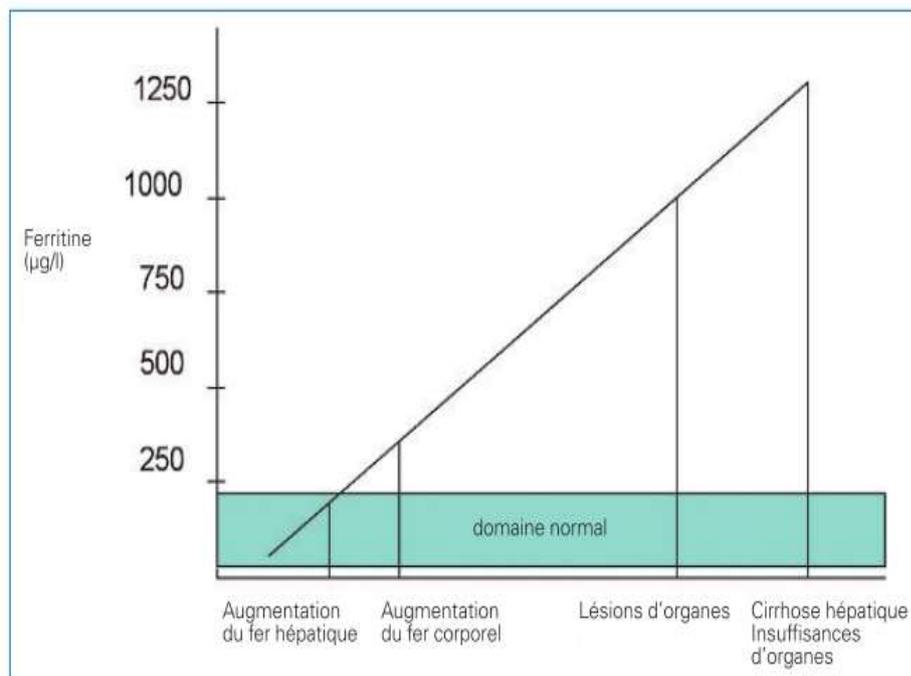
La cardiomyopathie est potentiellement réversible au stade précoce, d'où l'intérêt de rechercher les dysfonctions cardiaques précoces, telle que la dysfonction du ventricule droit ,afin de proposer une thérapie efficace avant le début de l'insuffisance cardiaque manifeste.

## **5.2. Surcharge hépatique en fer**

La surcharge hépatique reste longtemps asymptomatique, révélée par une perturbation des enzymes hépatiques, qui prédomine sur les ALAT.(98). Elle devient symptomatique lorsque se surajoute une pathologie associée (hépatite virale), ou se développe une cirrhose hépatique avec insuffisance hépato-cellulaire.(99)

### **5.2.1. Physiopathologie de la surcharge hépatique en fer**

Le foie est le 1<sup>er</sup> organe concerné par le surcharge en fer, puisqu'il est le lieu essentiel de stockage du fer sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Les globules rouges apportés par les différentes transfusions qui arrivent à sénescence, sont dégradés par les macrophages du SRE (macrophages spléniques essentiellement). Ainsi la surcharge en fer affecte en premier lieu la rate puis les macrophages hépatiques (cellules de Kupffer), qui sont en nombre réduit au niveau du parenchyme hépatique, (100) entraînant une toxicité avec nécrose cellulaire qui se manifeste biologiquement par une augmentation des transaminases (ALAT – ASAT) suivie de l'installation d'une fibrose et à un stade ultime se termine par une cirrhose hépatique.(101)



**Figure 10 : Relation entre concentration sérique de ferritine et conséquences de la surcharge en fer. (63)**

### 5.3. Surcharge des glandes endocrines en fer

Les organes endocriniens tels que l'hypophyse, la thyroïde, les cellules des îlots pancréatiques et les gonades sont les plus touchés. L'hypophyse antérieure est particulièrement sensible à la surcharge martiale, qui va s'exprimer par une diminution de la sécrétion hormonale avec comme répercussion, un hypopituitarisme et un hypogonadisme.

L'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdie ainsi que l'intolérance au glucose et le diabète sont également fréquents chez ces patients. (102)

Contrairement à l'hémochromatose héréditaire, dans laquelle l'atteinte parenchymateuse évolue sur des années, dans la surcharge en fer secondaire à l'apport de fer, les lésions peuvent se produire en quelques années seulement. (63)

### 6. Prise en charge thérapeutique

L'organisme doit maintenir des réserves en fer stables, tout excès ou toute carence de ce métal lui étant préjudiciable. Cependant, le fer libre peut entraîner d'importants dégâts tissulaires, en catalysant la conversion de peroxyde d'oxygène en radicaux libres, qui vont attaquer les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN. Le meilleur traitement est alors les saignées. Quand elles sont impossibles en raison d'une anémie, l'emploi des chélateurs du fer est alors envisagé. (103)

#### 6.a. La phlébotomie thérapeutique ou saignée

Le principe sur lequel elle repose est l'inverse de celui de la transfusion, chaque litre de sang total retiré, permet d'extraire environ 0,5 g de fer. Elle est restée le traitement de référence l'hémochromatose génétique malgré l'apparition de molécules thérapeutiques.(64).Des recommandations récentes, émises par la Haute Autorité de santé préconisent de prélever 7 ml/kg à chaque saignée (sans dépasser 550 ml).(104) Les saignées sont réalisées de façon hebdomadaire jusqu'à ce que la ferritinémie chute en deçà de 50 µg/l, puis tous les 2 à 3 mois pour maintenir la ferritinémie sous ce seuil. La tolérance de ce traitement est généralement bonne, sous réserve que la saignée soit réalisée dans de bonnes conditions. (92). (66) Elle est contre-indiquée en cas :

- Patient avec une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dl.
- Réseau veineux insuffisant à la réalisation des phlébotomies
- Patient souffrant de cardiopathie sévère ou décompensée
- Patients tachycardes (>100batt/min), bradycardes «50batt/min), hypotendus (PAS<100mmhg), artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou avec des antécédents de moins de 6 mois d'ischémie aiguë (thrombopathie artérielle d'un membre, AVC).
- Grossesse

En hémodialyse, la phlébotomie peut se réaliser en absence d'anémie, par la non restitution du circuit de dialyse.

### 6.b. Traitement par les chélateurs du fer

L'utilisation de chélateur va permettre de créer une voie d'élimination, rénale ou fécale, du fer, qui n'existait pas physiologiquement. L'objectif principal de la chélation est de permettre un accès rapide et spécifique du chélateur au fer intra cellulaire, particulièrement dans les myocytes.

L'efficacité d'un chélateur va dépendre de sa capacité à réaliser un lien entre le fer et la transferrine sur des périodes prolongées, ce qui diminue à la fois le captage du fer par les tissus ainsi que les réactions catalysées par celui-ci.

Ainsi la chélation a pour but l'obtention de concentrations en fer dans les tissus, qui ne soient pas toxiques en favorisant une balance en fer négative.

Trois chélateurs sont actuellement disponibles en pratique clinique: le déféroxamine ou desferrioxamine (Desféral®) administré par voie sous cutanée, le déféripone (Ferriprox®) et le déférasirox (Exjade®), tous deux utilisés par voie orale.

#### 6.b.1. Déféroxamine (Desféral®)

La Deferoxamine Desféral® (DFO) , a été le traitement de choix des surcharges en fer charge au cours des 40 dernières années (105). C'est le premier chélateur ayant eu l'AMM, c'est une molécule hexa dentée, ayant une forte affinité pour les anions trivalents essentiellement ferriques et aluminiques (Il a obtenu l'AMM pour le traitement de l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal chronique dialysé)(106). Chaque molécule de déféroxamine fixe un atome de fer libre, le complexe ainsi formé, est éliminé dans les selles et les urines.

La déféroxamine est administrée en continu par voie parentérale SC ou IV, à l'aide d'une pompe pendant 8 à 12 heures, 5 à 7 fois par semaine, à la dose de 25-50 mg/k

$$\text{Dose quotidienne de Desféral (mg/kg) / ferritinémie (\mu\text{g/L}) = 0,025}$$

Le DFO a considérablement amélioré la qualité et l'espérance de vie des patients.(107). Pour éviter le retentissement cardiaque, plusieurs équipes ont proposé l'intensification de la DFO en S/C ou en IV.(108) .Les principaux effets indésirables, outre des réactions locales au point d'injection, sont des atteintes visuelles variées (rétinopathie, cataracte) et une surdité neuro-sensorielle ou des acouphènes, justifiant une surveillance régulière par des examens ophtalmologiques et audiométriques (109).

Les contre-indications sont représentées par; l'infection bactérienne en évolution, l'insuffisance rénale sévère sans dialyse, l'allergie et la grossesse (64).

De nouveaux chélateurs efficaces ont été mis sur le marché, utilisés par voie orale, ce qui a permis d'augmenter la compliance au traitement.

### **6.b.2. Défériprone (Ferriprox®)**

Le Défériprone a été le premier chélateur du fer disponible par voie orale. En France, l'AMM est restreinte aux « patients présentant une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté ». En raison de sa demi-vie de deux à trois heures, il doit être administré en trois prises quotidiennes, à la dose de 75-100mg/k/j, le fer chélaté est éliminé par voie urinaire. Les troubles digestifs (diarrhée, nausées, douleurs abdominales) n'entraînent en général pas d'interruption du traitement (103). Il est aussi rapporté, des arthralgies, une élévation des enzymes hépatiques habituellement modérée et transitoire. Une neutropénie ou une agranulocytose (incidence 1,1 %) sont décrits, nécessitant une surveillance hebdomadaire de la numération et de la formule sanguine. (103) Aucune donnée pharmacologique n'existe, chez les dialysés, le concernant.(110)

### **6.b.3. Déférasirox (Exjade®):**

Le déférasirox (DFX) (4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl ]-benzoic acid) est un chélateur tridenté appartenant à la classe des triazoles. (111). Il se lie au fer avec une forte affinité selon un rapport molaire de 2/1, évitant ainsi d'influer sur les taux sériques d'autres métaux tels que le zinc et le cuivre. Son poids moléculaire moins élevé que celui de la DFO, autorise une administration par voie orale car la biodisponibilité absolue s'élève à 70% de la dose intraveineuse. Le pic de concentration plasmatique est obtenu entre 1 h30 et 4h après absorption. L'action chélatrice d'Exjade® intervient à deux niveaux :

D'une part, ce médicament fixe le fer de la fraction plasmatique NTBI qui présente un fort risque pathogène.

D'autre part, la lipophilie de la molécule lui permet de traverser la membrane cellulaire et fixer le fer en excès qu'il soit lié à la ferritine ou qu'il fasse partie du pool de fer labile intracellulaire. La combinaison de ces deux propriétés associerait, en théorie, les avantages à la fois du Desféral® et du Ferriprox®.(64)

Le caractère lipophile du DFX augmente de façon variable la biodisponibilité lors d'une prise au cours du repas, surtout si ce dernier est riche en lipides. La quantité de principe actif absorbé peut s'accroître de 50 à 100% selon la teneur en lipides du petit-déjeuner. La prise 30 minutes avant un repas, riche en lipides ou non, ne cause une augmentation que de 13 à 25% de la biodisponibilité.

Le DFX est le dernier-né des chélateurs du fer employés par voie orale. En 2005, la Food and Drug Administration (FDA), autorise l'utilisation du DFX dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines (thalassémie majeure et d'autres types d'anémies) (112). (113). Sa demi-vie longue (8 à 16 heures) autorise une seule prise quotidienne, l'élimination du fer chélaté se fait principalement par voie biliaire (114), ainsi 84% d'une dose reçue se retrouvent dans les fèces et moins de 8 % dans les urines.

Sur le fer hépatique et la ferritinémie, le DFX aux posologies habituelles de 20 à 30 mg/kg, a une efficacité comparable au déféroxamine (115) (116). (117) Des études, ont démontré l'efficacité du DFX sur la réduction de la surcharge en fer, voire même une réversibilité de certaines surcharges déjà constituées (foie – cœur). (118). (119) Cependant, il semble que le déférasirox aux posologies standards soit moins efficace que ses concurrents (particulièrement le déféripone) pour chélater le fer myocardique et on recommande de ne pas l'utiliser en première intention, lorsque l'IRM myocardique montre un T2\* inférieur à 20 ms. (120). Il est possible mais encore incertain que l'augmentation de la posologie à 40 mg/kg permet cette chélation myocardique, des doses supérieures à 40 mg/kg/jour ne sont pas recommandées.

Le traitement est initié, à partir de 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie atteint le seuil de 1000 µg/L. La dose usuelle recommandée est de 20 mg/kg/j, l'ajustement des doses d'entretien peut se faire par palier de 5 à 10 mg/kg/jour tous les 3 à 6 mois, selon ferritinémie et l'objectif thérapeutique attendu (voir tableau 10). Une ferritinémie de 500 µg/L suscite en principe l'interruption du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent quelques troubles digestifs: des nausées (10 à 15 %), des douleurs abdominales (5 à 10 %) et beaucoup plus rarement des diarrhées ou des vomissements. De façon assez courante, un rash cutané transitoire peut survenir: il ne nécessite pas l'arrêt définitif du traitement mais éventuellement une simple suspension temporaire. Les toxicités oculaires et cochléaires semblent très rares mais justifient pour certains la même surveillance qu'avec le déféroxamine. Les transaminases n'augmentent que dans moins de 1 % des cas. Une augmentation de la créatininémie s'observe très fréquemment (38 %), mais elle reste modérée et dans les valeurs normales pour la très grande majorité des patients (103). (les principaux effets indésirables et leur fréquences sont résumés dans le tableau 11).

**Tableau 10: Suivi et ajustement thérapeutique du Déférasirox (114)**

<b>Dose initiale et ajustement du traitement par Exjade® chez les patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle</b>				
	<b>INSTAURER</b> le traitement par Exjade®	<b>AUGMENTER</b> la dose si nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique. Effectuer une surveillance mensuelle	<b>DIMINUER</b> la dose pour éviter une chélation excessive. Effectuer une surveillance mensuelle	<b>INTERROMPRE</b> le traitement une fois l'objectif thérapeutique atteint
<b>Dose journalière initiale recommandée</b>	20 mg/kg de poids corporel 20 U (~ 100 ml/kg) de CE ou ferritinémie > 1000 µg/l	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à atteindre une dose de 30 mg/kg/jour (dose maximale:40 mg/kg/j)	Diminuer la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg lorsque la ferritinémie est comprise entre 500 et 1000 µg/l	<b>Ferritinémie &lt; 500 µg/l</b>
<b>Autres possibilités</b>	10 mg/kg de poids corporel* < 7 ml/kg/mois de CE (~ < 2 unités/mois chez l'adulte)	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à atteindre une dose de 20 mg/kg/jour (dose maximale : 40 mg/kg/j)	-	
	30 mg/kg de poids corporel ** > 14 ml/kg/mois de CE (~ > 4 unités/mois chez l'adulte)	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 40 mg/kg/jour	Diminuer la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour lorsque la ferritinémie est < 2500 µg/l de manière persistante et tend à diminuer au fil du temps	
	Patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine Instaurer le traitement avec une dose d'Exjade® qui est numériquement la moitié de celle de la déféroxamine	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg si la dose est < 20 mg/kg de poids corporel et qu'une efficacité satisfaisante n'a pas été obtenue	Diminuer la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg lorsque la ferritinémie est < 2500 µg/l de manière persistante et tend à diminuer au fil du temps	

*CE : Concentrés érythrocytaires*

\* Une dose initiale journalière de 10 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement < 2 unités/mois pour un adulte).

\*\* Une dose initiale journalière de 30 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement > 4 unités/mois pour un adulte).

**Tableau 11: Effets indésirables et fréquences relatives chez les patients sous Déférasirox (64)**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Pancytopenie, thrombopénie, anémie aggravée	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b> Réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie et angioedème)	Fréquence indéterminée
<b>Affections psychiatriques</b> Anxiété, troubles du sommeil	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b> Céphalées Vertiges	Fréquent Peu fréquent
<b>Affections oculaires</b> Cataracte précoce, maculopathie	Peu fréquent
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Perte d'audition	Peu fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Douleurs pharyngolaryngées	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b> Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie Hémorragie digestive, ulcère gastrique (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite Oesophagite	Fréquent Peu fréquent Rare
<b>Affections hépatobiliaires</b> Augmentation des transaminases Hépatite, lithiase biliaire Insuffisance hépatique	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Eruption cutanée, prurit Troubles de la pigmentation Vascularites leucocytoclastiques <sup>1</sup> , urticaire <sup>1</sup> , érythème polymorphe, alopecie	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Augmentation de la créatininémie Protéinurie Tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie Insuffisance rénale aiguë <sup>1</sup> , néphrite tubulo-interstitielle	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Pyrexie, oedème, fatigue	Peu fréquent

Peu fréquent : ~1/1 000 à <1/100, Fréquent : ~1/100 à <1/10, Très fréquent: >1/10

**Tableau 12: Surveillance recommandée avant et pendant le traitement par Déférasirox**

	Avant le début du traitement	Au cours du premier mois de traitement par Exjade® ou après une modification de dose	Tous les mois	Tous les 3 mois	Tous les ans
Ferritinémie	✓		✓		
Concentration hépatique en fer (CHF)	✓			✓ (pour les enfants uniquement, si la CHF est ≤ 800 µg/l)	
Créatininémie	2x	Chaque semaine (à surveiller également chaque semaine durant le mois suivant une modification de dose)	✓		
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	✓	Chaque semaine (à surveiller également chaque semaine durant le mois suivant une modification de dose)	✓		
Protéinurie	✓		✓		
Transaminases sériques, bilirubine, phosphatases alcalines	✓	Toutes les 2 semaines	✓		
Poids, taille et développement sexuel (chez les patients pédiatriques)	✓				✓
Test auditif / visuel (avec fond d'œil)	✓				✓

**Tableau 13: Caractéristiques des différents chélateurs disponibles en pratique clinique (103)**

	Déféroxamine Desféral®	Défériprone Ferriprox®	Déférasirox Exjade®
Poids moléculaire	560	139	373
Administration	Sous-cutanée(IV)	Orale	Orale
Demi-vie plasmatique	20min	1-3 h	Prolongée(8-16h)
Élimination du fer	Urine+ fèces	Urine	fèces
Dose/jour	20-50mg/k	75mg/k	20-40 mg/k/j
Effets secondaires	Ototoxicité, toxicité rétinienne, osseuse, effet sur la croissance ,toxicité pulmonaire à forte dose Réaction cutanée locale	Agranulocytose sévère(rare); neutropénie modérée; troubles digestifs; arthrites érosives	Troubles digestifs; rash en début de traitement; augmentation modérée de la créatinine
Faculté à chélater le fer intracellulaire(cardiaque)	Inférieure à défériprone	Importante	Faible dans les études cliniques si surcharge importante

### ***Données économiques sur les chélateurs de fer***

Le coût du traitement quotidien à 20mg/kg par Exjade® d'un patient de 50kg s'élève à 54,18€. Il est de 17,62 € hors tarif de référence avec Ferriprox ® et de 25,55 € avec Desféral®.

En Algérie, le DFX est disponible seulement au niveau de la pharmacie des hôpitaux en comprimés dispersibles en trois dosages 125mg, 250mg et 500mg .

Son coût quotidien pour une dose de 20mg/kg chez un patient de 50 kg est estimé à 728,26 DA

### ***6.b.4.Traitements chélateurs combinés***

L'option d'un traitement combiné se pose en cas d'échec de la monothérapie avec l'un des principaux chélateurs, plusieurs schéma sont proposés:

- Association DFO et DFP
- Association DFO et DFX
- Association DFX et DFP

L'intensification du traitement chélateur de fer est généralement indiquée en cas de surcharge en fer sévère (ferritinémie > 2500 ng/mL, LIC > 15 mg/g de poids sec), en cas de surcharge cardiaque sévère (T2\*<10 ms et / ou dysfonctionnement cardiaque), et /ou en présence de complications endocriniennes en particulier les anomalies du métabolisme des hydrates de carbone

### 7. Hémosidérose et insuffisance rénale chronique

Avant l'ère des ASE, l'hémosidérose secondaire du dialysé, était fréquente, elle était liée aux transfusions répétées. Les études historiques réalisées dans les années 1980, et notamment celles d'Ali, ont démontré sur des données autopsiques, qu'il existe un lien net entre surcharge tissulaire en fer, d'une part, et transfusions et fer IV reçus, d'autre part. Il existait dans près de 43 % des cas un paradoxe dit « paradoxe d'Ali de l'hémodialysé » entre une surcharge martiale hépatosplénique majeure et une moelle osseuse pauvre en fer.(121)

Avec l'apparition des ASE, l'administration de fer IV aux dialysés en association aux ASE paraît justifié, elle a même été jugée comme ayant un index thérapeutique élevé et un risque faible, voire nul, de surcharge martiale iatrogène. Néanmoins des études récentes, appuyées par l'IRM hépatique ou par la méthode de SQUID, ont montré une fréquence de surcharge hépatique en fer, chez des hémodialysés, même dans les cibles de ferritinémie recommandées par les sociétés savantes (122).

- Canavese et al, ont analysé par la méthode de superconducting quantum interference device (SQUID), 40 patients hémodialysés présentant une hyperferritinémie. Une surcharge martiale minimale (FS médiane = 329 ng/mL) est retrouvée chez 32 % des patients et modérée (FS médiane = 482 ng/mL) chez 37% des patients (123).

- Ghoti et al, retrouvent chez une population de 21 hémodialysés ayant une hyperferritinémie >1000 ng/mL, une surcharge hépatique en fer sévère, une atteinte splénique quasi constante, et parfois une atteinte pancréatique mais il n'a pas été retrouvé d'atteinte cardiaque chez eux (124).

- Rostoker et al, ont publié une étude observationnelle prospective contrôlée (n =119 hémodialysés stables avec peu de co-morbidités, évalués par IRM hépatique selon la méthode de l'université de Rennes), ces patients étaient traités par darbépoïétine alfa et fer sucrose IV.

Parmi les 119 patients, seuls 19 avaient un stock de fer hépatique normal, près de 30 % des patients avaient une surcharge martiale importante (> 200  $\mu\text{mol/g}$  de foie sec). Il existait une corrélation entre la surcharge hépatique martiale et la dose cumulative mensuelle de fer administrée. (13)

### 7.1. Prise en charge de l'hémosidérose du dialysé chronique

La question de prise en charge de l'hémosidérose en dialyse se pose depuis les années 60. (125) L'utilisation des chélateurs date des années 80. Simon P et Ciancioni C en 1985 rapportent que le déferoxamine peut être utilisé pour chélater de façon concomitante le fer et l'aluminium, qui seraient des intoxications fréquentes chez les hémodialysés (126).(127).(106)

McCarthy JT et al (1989), Lazarus et al (1990) et Bilgrami en (1993) ont proposé un schéma qui associe un traitement par de l'EPO à fortes doses suivi de phlébotomies (128). (129).(130)

Wei-Teing Chen et al, rapportent l'efficacité de l'acide ascorbique en perfusion, comme traitement adjuvant pour contourner la résistance à l'EPO, qui se produit chez les patients urémiques surchargés en fer. (131). (132)

Robert et al. (133), et Krumlovsky (134), ont évalué l'effet du déferoxamine sur la réduction de la ferritinémie chez des patients hémodialysés, sans aucun effet secondaire notable, ainsi qu'une optimisation du traitement par son administration en inter dialytique. (135)

Une équipe américaine a obtenu de bons résultats par l'utilisation du DFO, chez un patient en DP avec hémosidérose, en intra-péritonéal. (136)

J F Winchester et al sont plus réticents sur l'utilisation du déferoxamine chez les dialysés eu égard aux effets secondaires observés(137).(138), notamment le risque infectieux.(139)

Le déférosirox a été utilisé chez les hémodialysés, car l'élimination du fer chélaté, se faisant principalement par voie biliaire, autorise son utilisation chez cette population. Cependant une vigilance est observée à l'égard de la dose prescrite ; à l'heure actuelle, toutes les études réalisées, le concernant, s'accordent sur une dose maximale de 15mg/kg/j. En effet la pharmacocinétique et la sécurité du médicament ont été étudiées par une équipe australienne (110), et d'autres études ont prouvé l'efficacité du DFX sur la réduction du taux de ferritinémie chez le dialysé à la même dose. (140) .(141).(142) .

# *Partie Pratique*

## *I. Objectifs*

### **1) Objectif principal**

- Evaluer l'efficacité des chélateurs de fer sur la réduction de la concentration intra-hépatique en fer, mesurée par l'IRM après 6 et 12 mois de traitement .

### **2) Objectifs secondaires**

- Déterminer la fréquence de l'hémosidérose chez la population des dialysés
- Déterminer la corrélation entre niveau de ferritinémie et concentration hépatique en fer par IRM
- Etudier les facteurs pronostiques de la réduction de la concentration intra-hépatique en fer

## ***II. Population et Méthodes***

## 1. Type d'étude

Etude longitudinale, de type analytique à recueil prospectif, réalisée sur 31 patients dialysés, durant la période de septembre 2017 à septembre 2021, étudiant l'effet des chélateurs sur la surcharge martiale.

## 2. Population d'étude

Patients dialysés (hémodialysés - dialysés péritonéaux), présentant une hémossidérose suspectée, par une ferritinémie  $> 500$  ng/mL et confirmée par une IRM hépatique.

### 2.a. Critère d'inclusion

Tout patients dialysés, depuis au moins 3 mois présentant une hémossidérose

### 2.b. Critères de non inclusion

- Âge  $< 16$  ans
- Patients ayant une contre indication à l'IRM ( claustrophobie, présence d'un pace-maker et de valves cardiaques métalliques)
- Cirrhose hépatique
- Patients ayant une concentration hépatique de fer  $< 50 \mu\text{mol/g}$  de foie sec à l'IRM
- Patients ayant des contre indications au traitement par Déférasirox
- Patients refusant de participer à l'étude

### 2.c. Recrutement

- Service de Néphrologie- Hémodialyse du Centre Hospitalo -Universitaire de Tlemcen
- Service d'hémodialyse des Etablissements Publics Hospitaliers des Daïras de Sebdu, Nedroma, Ghazaouet, Maghnia
- Cliniques d'hémodialyse privées de la wilaya de Tlemcen

### 2.d. Consentement éclairé

Accord préalable des sujets inclus dans l'étude, après explication du protocole de travail.

### 2.e. Taille de l'échantillon

Comme nous n'avons pas retrouvé en littérature, de prévalence précise de l'hémossidérose chez les dialysés chroniques, nous avons opté pour un recrutement exhaustif de tous les patients ayant une hyperferritinémie  $> 500$  ng/ml, dans les différents centres d'hémodialyse de la wilaya de Tlemcen.

## 3. Méthodes

### 3.a. Moyens et personnels impliqués

L'étude s'est déroulée au service de Néphrologie - Hémodialyse du Centre Hospitalo - Universitaire de Tlemcen, en collaboration avec le personnel suivant :

- Les techniciens du laboratoire central du CHU Tlemcen.
- Les techniciens du laboratoire de médecine nucléaire pour le dosage de ferritine
- Le radiologue et les techniciens de l'unité d'IRM du service de radiologie du CHU Tlemcen pour la réalisation d'IRM hépatiques (avant et après traitement)

### 3.b. Déroulement de l'étude

Notre étude est réalisée en trois étapes:

- Etape pré-thérapeutique (Diagnostique)
- Etape thérapeutique (Thérapeutique )
- Etape post -thérapeutique ( Pronostique)

#### 3.b.1. Etape diagnostique

Réalisée chez 35 patients , visant à évaluer la surcharge hépatique en fer par IRM et étudier les facteurs qui lui sont associés, sont étudiés les paramètres:

##### a) Cliniques

Le recueil des données se fait par :

- Interrogatoire direct auprès des patients informés et consentants à participer à l'étude  
Identification du malade (nom, prénom, âge, adresse, IMC, Indice de co morbidité de Charlson).  
L'IMC est calculé à partir du poids et de la taille selon la formule :

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

L'OMS définit plusieurs stades d'IMC ([143](#)) :

**Tableau 14: Stades d 'IMC selon l'OMS**

Niveau d'IMC kg/m <sup>2</sup>	Statut Nutritionnel
Moins de 18,4	Maigre
18,5 - 24,9	Corpulence "normale"
25 - 29,9	Surpoids
30 - 34,9	Obésité modérée
35 - 39,9	Obésité sévère
Plus de 40	Obésité morbide

- Consultation des dossiers médicaux permettant de relever :

\*Les antécédents pathologiques médicaux et chirurgicaux, antécédents toxiques : tabagisme, alcoolisme, ect....

\*Modalités de dialyse, durée de dialyse , néphropathie initiale, co morbidités (index de Charlson) et des traitements reçus pour l'anémie (transfusions, ASE, fer IV, fer oral).

L' indice de co morbidité de Charlson est calculé, par l'addition des scores de chacune des pathologies ([144](#)). ([145](#)).

**Tableau 15: Calcul du score de co- morbidité de Charlson**

Pathologies	Score
Infarctus du myocarde (antécédent, pas seulement les modifications de l'ECG)	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique (incluant l'anévrisme de l'aorte > 6cm)	1
Maladie cérébrovasculaire : AVC avec séquelles modérées ou sans séquelles ou AIT	1
Troubles neurocognitifs	1
Maladie chronique pulmonaire	1
Connectivite	1
Maladie ulcéreuse	1
Maladie hépatique légère (sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques)	1
Diabète sans lésion organique associé (sauf si traité par régime seul)	1
Hémiplégie	2
Maladie rénale modérée ou sévère	2
Diabète avec lésions organiques (rétinopathie, neuropathie, néphropathie)	2
Tumeur sans métastases (sauf si diagnostiquée depuis plus de 6 mois)	2
Leucémie (aiguë ou chronique)	2
Lymphome	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur solide métastatique	6
VIH avec SIDA	6
<i>Pour chaque décennie après 40 ans, ajouter un score de 1</i>	

Les données cliniques, biologiques, radiologiques ainsi que les résultats de la prise en charge thérapeutique et du suivi des patients ont été exploitées sur un fichier séparé (questionnaire comportant l'examen clinique et plusieurs items). (voir annexe 1)

### **b) Biologiques**

#### ➤ Bio marqueurs du statut martial :

- Numération formule sanguine (NFS) avec détermination du taux d'hémoglobine sur un appareil Adivia 860 Hematology System Siemens, prélèvement sur tube EDTA

une anémie est définie par les KDIGO par un taux d'hémoglobine <13g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme .(34)

- Fer sérique: valeur normale (homme: 70-175 (µg/dl), femme : 50-150 (µg/dl))
- Ferritine : prélèvement sur tube EDTA , le dosage est réalisé par méthode radio immunologique : valeur normale (homme : 30-400 ng/mL, femme: 15-150 ng/mL)

Il est recommandé par les KDIGO d'attendre au moins une semaine après la fin du traitement par fer intraveineux pour réaliser un bilan martial.(34)

#### ➤ Bilan hépatique :

- Sérologies virales hépatite B, C : dosage des anticorps antiviraux par technique immunologique au test d'*enzyme-linked immunosorbent assay* ELISA

- Transaminases ALAT, ASAT, phosphatases alcalines,  $\gamma$ gt (Gamma-Glutamyl-Transferase), prélèvement sur tube hépariné , dosés par méthode colorimétrique, produit Siemens sur automate Thermo Scientific Indiko,

#### ➤ Bilan inflammatoire:

- C réactive protéine (CRP): prélèvement sur tube hépariné , dosée par méthode colorimétrique, produit Siemens sur automate Thermo Scientific Indiko, valeur normale 0- 6 mg/l

## c ) Morphologiques

### Imagerie par résonance magnétique (IRM )

Les examens IRM sont effectués au niveau de l'unité d'IRM, du service de radiologie du CHU Tlemcen, avec un appareil General Electric 1,5 tesla HDxt , en aveugle (absence d'information du radiologue sur les traitements reçus et les résultats biologiques des patients), en absence de contre-indication et en respectant un délai de 7 jours entre la réalisation de l'IRM et l'administration de fer. La méthode utilisée est celle de l'université de Rennes (SIR : Signal Intensity Ratio) , publiée en 2004 par Gandon et al, et est basée sur un ratio d'intensité entre les muscles para-vertébraux et trois régions hépatiques, dites d'intérêt (region of interest ROI) sur les séquences T1 et T2

#### 1) Déroulement de l'examen IRM

- **Phase d'acquisition**

L'examen s'effectue sur le patient en décubitus dorsal , sans injection de gadolinium; mise en place d' une antenne corps; les séquences au nombre de cinq sont réalisées en apnée. Cet examen a pour inconvénient d'être long pour le patient (20 minutes ) .

- **Phase de post traitement**

Elle réalisée sur console radiologique GE ADW, avec l'outil Reformat, et placement des ROI (03 au niveau hépatique, cercles jaunes, et 02 au niveau des muscles para vertébraux, cercles rouges) sur les cinq séquences .(65)

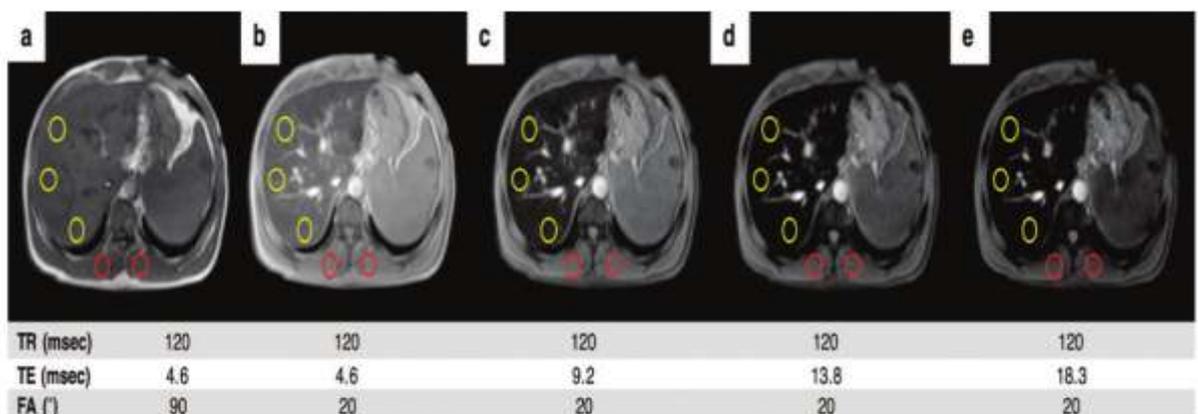


Figure 11: Placement des ROI (region of interest)

## 2) Interprétation des résultats

L'évaluation de la charge hépatique en fer est estimée à partir du rapport foie/muscle, elle est calculée selon la méthode de Rennes via ce site web : [www.radio.univ-rennes1.fr](http://www.radio.univ-rennes1.fr) (25).(146)

Patient:

TR / TE / PA°	Foie (1)	Foie (2)	Foie (3)	Muscle (1)	Muscle (2)	F/M	CHF	Commentaire
Out (1): GRE 120 / 2 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	0						
In (1): GRE 120 / 4 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	0						
In (2): GRE 120 / 9 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	0						
In (3): GRE 120 / 14 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	0						
In (4): GRE 120 / 19 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	0						

Resultats :

TR / TE / PA°	Foie (1)	Foie (2)	Foie (3)	Muscle (1)	Muscle (2)	F/M	CHF	Commentaire
Out (1): GRE 120 / 2 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="6"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="06"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="06"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="90"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="98"/>	0.06	674	✗ signal saturation effondré, risque de
In (1): GRE 120 / 4 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="5"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="7"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="5"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="85"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="81"/>	0.07	343	✗ signal saturation effondré, risque de
In (2): GRE 120 / 9 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="5"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="14"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="5"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="69"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="74"/>	0.11	169	✗ signal saturation effondré, risque de
In (3): GRE 120 / 14 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="4"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="4"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="4"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="57"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="63"/>	0.07	133	✗ signal saturation effondré, risque de
In (4): GRE 120 / 19 / 20°	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="03"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="04"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="05"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="40"/>	<input style="width: 30px; height: 20px; text-align: left;" type="text" value="49"/>	0.09	94	✗ signal saturation effondré, risque de

Resultats :

LIC estimated using TE of 2 ms: 674 (±50) µmol/g (N < 36 µmol/g)

**Figure 12: Calcul de la charge hépatique en fer**

La concentration hépatique en fer (CHF) est exprimée soit en mg/g de foie en poids sec avec une valeur normale maximale de 2mg/g de foie, soit en µmol/g avec une valeur supérieure limite à 36µmol/g de foie (NB : il y a une relation de 1 à 18 entre mg et µmol).

Le diagnostic de l'hémosidérose est porté pour une valeur de la concentration hépatique en fer > 50 µmol /g de foie sec); les patients seront ensuite subdivisés en trois groupes

**Tableau 16: Classification de la surcharge hépatique en fer à l'IRM**

Charge hépatique en fer	LIC en fer (mgFe/pgs)	LIC en fer (µmol /g)
Surcharge mineure	2-7	51–100
Surcharge modérée	7-15	101–200
Surcharge importante	>15	> 201

\* pgs : grammes de poids sec, Fe : fer, LIC : liver iron concentration

### ***3.b.2. Etape thérapeutique (Surveillance du traitement)***

Par la confirmation du diagnostic de l'hémossidérose à l'IRM, les patients vont bénéficier d'un traitement par chélateurs de fer le déférasirox (Exjade<sup>R</sup>) à la dose 10 mg/Kg/j, le traitement est administré en une seule prise orale, à jeun, 30min avant le repas et à la même heure de la journée (de préférence avant le petit déjeuner) afin de limiter les variations de biodisponibilité. Le comprimé est dissous dans de l'eau ou du jus de fruits. Toute en respectant les contre-indications :

- Hypersensibilité au déférasirox
- Intolérance au galactose
- Déficit en lactase
- Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose
- Insuffisance hépatique sévère
- Enfant de moins de 2 ans
- Absence de contraception féminine efficace

#### ***1. Surveillance clinique***

Rechercher les effets indésirables, les plus fréquemment rapportés sous Déférasirox:

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales)
- Eruptions cutanées.
- Perte d'audition dans la plage des hautes fréquences
- Opacifications du cristallin (cataracte précoce)

#### ***2. Surveillance biologique***

Il a été reporté des perturbations biologiques:

- Une augmentation des transaminases hépatiques.
- Cytopénies, avec Neutropénies, thrombopénies ainsi que d'anémies.

La surveillance du traitement impose (NFS, tests hépatiques TGO, TGP,  $\delta$ GT, bilirubine) à la deuxième et à la quatrième semaine du traitement puis tous les mois. La ferritine sera surveillée mensuellement.

### 3.b.3. Etape post thérapeutique

L'effet thérapeutique sera évalué sur :

- Les paramètres biologiques mesurés après traitement
- La réduction de la charge hépatique en fer, contrôlée par une IRM

Différents facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique sont étudiés:

- Cliniques(âge, sexe, diurèse, IMC, indice de Charlson, durée de dialyse, cause de surcharge)
- Biologiques: ( niveau de ferritine, d'hémoglobine, d'albumine)
- Radiologiques ; niveau de surcharge à l'IRM

## 4. Etude de la prévalence

La prévalence de l'hémossidérose sera calculée selon la formule suivante :

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{Nombre de patients ayant une hémossidérose}}{\text{Nombre de patients pris en charge en dialyse chronique durant la période d'étude}}$$

## 5. Critères de jugement

### 5.1. Principaux critères de jugement

- Une baisse de la ferritinémie à moins de 50% de la ferritinémie de base
- Une baisse de concentration intra-hépatique en fer à <150µmol/g de foie sec

Le critère de jugement principal sera mesuré par la formule suivante :

$$\text{Taux de réduction} = \left( \frac{b-a}{a} \right)$$

#### **Taux de réduction de la ferritinémie**

$$= \left( \frac{\text{Ferritine après traitement} - \text{Ferritine initiale}}{\text{Ferritine initiale}} \right)$$

#### **Taux de réduction de la concentration hépatique en fer**

$$= \left( \frac{\text{CHF après traitement} - \text{CHF initiale}}{\text{CHF initiale}} \right)$$

## 5.2. Critères de jugement secondaires

- Effet thérapeutique des chélateurs de fer sur d'autres paramètres biologiques
- Notification d'éventuels effets secondaires liés au traitement.

## 6. Techniques d'exploitation des résultats

L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS, version 20.

### 6.1. Analyse descriptive des caractéristiques générales de la population d'étude

- Les variables qualitatives ont été décrites en fonction de leur répartition en pourcentage
- Les variables quantitatives ont été évalués par le calcul de la moyenne, l'intervalle de confiance (IC95% ), l'écart type et la médiane

### 6.2. Analyse uni variée

En croisant les variables et en utilisant les tests statistiques :

- Khi2 de Pearson pour comparer les proportions
- Test t de student pour comparer les moyennes
- (p) représente le degré de signification du test statistique
- Le risque d'erreur alpha est fixé à 5%
- L'abréviation NS signifie que le test est non significatif

Pour l'étude de la corrélation entre la ferritinémie et la concentration hépatique à l'IRM:

- Nous utiliserons le coefficient de corrélation R de Spearman , si nos variables suivent une lois normale.
- Si non, nous utiliserons le Rho de Spearman (test non paramétrique) . La normalité de nos variables quantitatives ont été testés par le test de (Kolmogorov-Smirnov)

### 6.3. Analyse statistiques du critère jugement principale

La réponse thérapeutique, ainsi que les facteurs pronostiques ont été analysés par la méthode de survie de Kaplan-Meier\*, Les différences entre les données de survie avec le test du Log-rank\* avec un seuil de signification  $p < 0,05$ .

Pour l'analyse multi variée de survie, les facteurs pronostiques significatifs ou(forcés) ont été inclus. Le modèle de COX va permettre de déterminer les facteurs indépendants des autres et le poids relatif de ces facteurs.

## ***III . Résultats***

# Résultats

## III. a. Etape diagnostique

Description des caractéristiques clinico-biologiques, ainsi que les données de l'imagerie par résonance magnétiques de 35 patients, chez qui le diagnostic d'hémosidérose est confirmé

### 1. Description générale de l'échantillon d'enquête

Le nombre de patients recrutés pour l'étude était de 45; 05 patients avaient une contre-indication à l'IRM; parmi les 40 patients qui ont bénéficié de l'IRM: 35 patients avaient une surcharge en fer supérieure à 50  $\mu\text{mol/g}$  de foie sec et ont bénéficié de traitement par les chélateurs de fer. Seuls 31 patients ont terminé le traitement et ont été contrôlés par IRM.

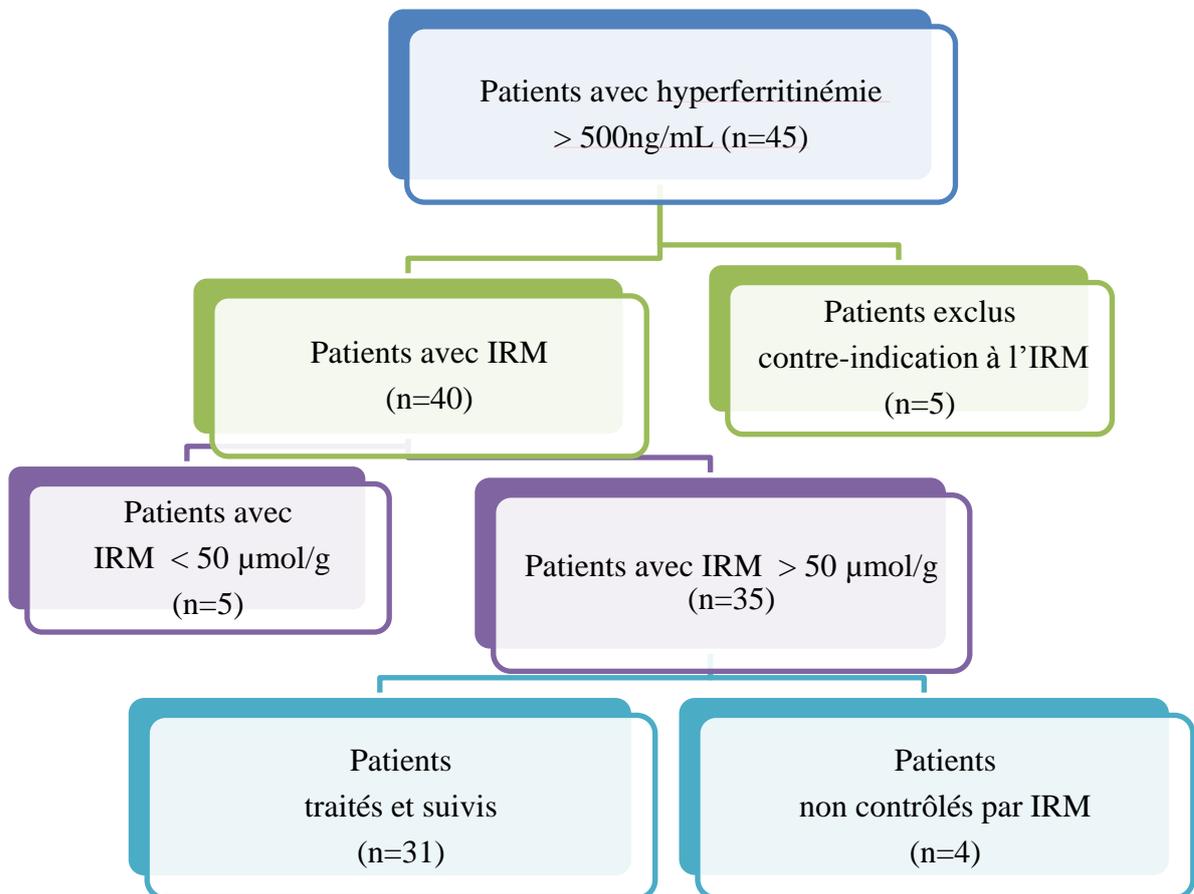


Figure 13: Description de l'échantillon étudié

# Résultats

## 2. Répartition des patients en fonction des services de recrutement

Le recrutement s'est fait à partir du service de Néphrologie- Hémodialyse du CHU de Tlemcen, des services d'hémodialyse des EPH des Daïras de Sebdou, Nedroma, Ghazaouet, Maghnia et des cliniques d'hémodialyse privées de la wilaya de Tlemcen.

La répartition est comme suit: (HD CHU Tlemcen: 05; DP CHU Tlemcen: 01; Clinique Renadial I: 07; Clinique Renadial II :04; Clinique Tabet: 04 ; Clinique Mansourah: 02; EPH Sebdou: 02; EPH Ghazaouet:02; Clinique privée Ghazaouet: 02; EPH Nedroma:01; Clinique privée Sabra: 02; Clinique privée Maghnia: 03

**Tableau 17: Répartition des patients selon l'origine du centre de dialyse**

Centre de dialyse	Effectifs
Hémodialyse CHU T	05
Dialyse péritonéale CHUT	01
Renadial I (Privé)	07
Renadial II (Privé)	04
Mansourah (Privé)	02
Tabet (Privé)	04
EPH Sebdou	02
EPH Ghazaouet	02
Ghazaouet (Privé)	02
Maghnia (Privé)	03
EPH Nedroma	01
Sabra (Privé)	02
<b>Total</b>	<b>35</b>

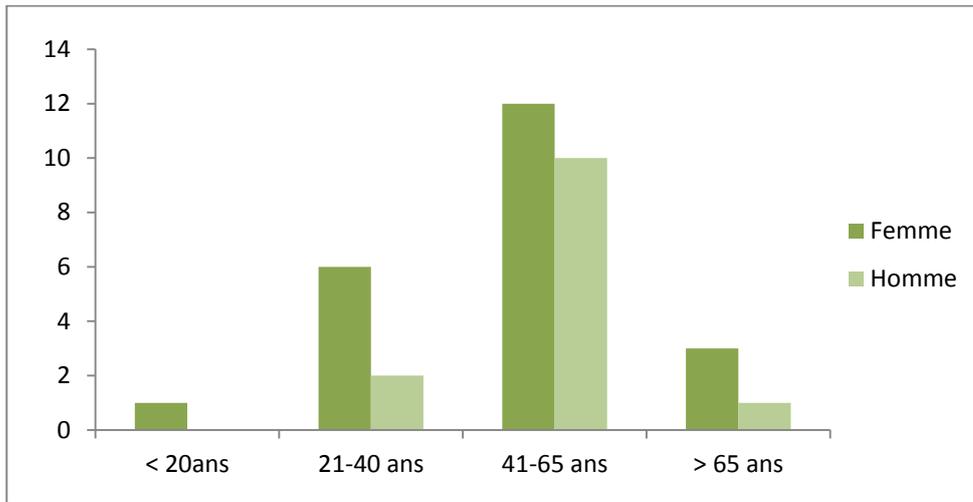
Nous constatons que la plupart des patients sont recrutés à partir du CHU Tlemcen et des cliniques privées Renadial ( 1) et (2); parmi eux, 14 sont d 'anciens malades (durée en dialyse > 15 ans). Une seule patiente est traitée par dialyse péritonéale .

## 3 . Description des caractères sociodémographiques

Notre population d'étude a un âge moyen de  $48,2 \pm 14,3$  (18-82 ans), avec une nette prédominance féminine 22F/13H et un sex- ratio 0,59.

La répartition des tranches d'âge en fonction du genre, montre que la tranche d'âge majoritaire se situe entre 41 et 65ans, tous sexes confondus .

# Résultats

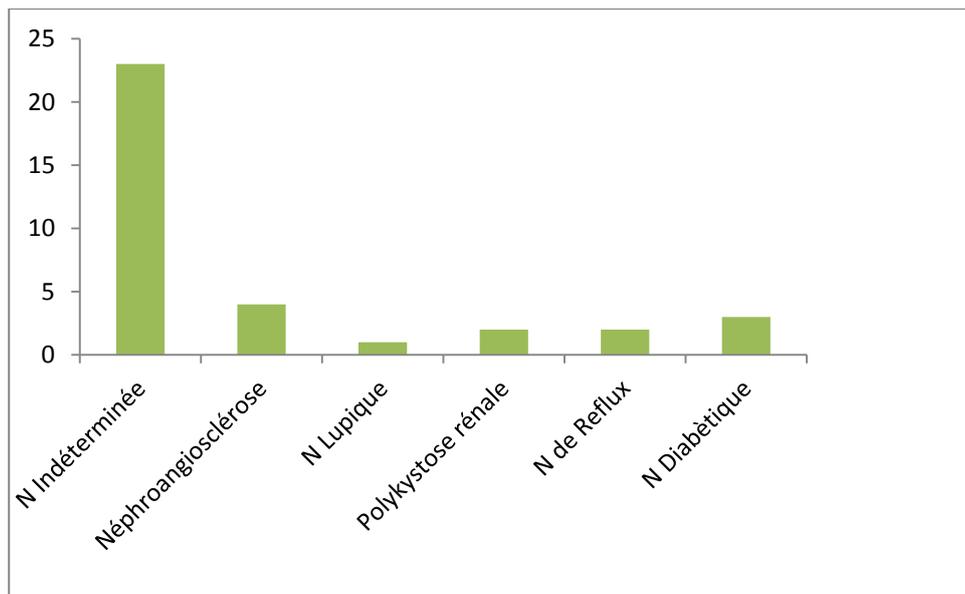


**Figure 14: Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe**

## 4 .Description des critères cliniques

### 4.1. Répartition en fonction de la néphropathie initiale

La néphropathie initiale reste indéterminée chez la majorité des patients (n=23), la néphropathie diabétique (n=3), la néphropathie de reflux (n=2), une néphro-angiosclérose (n=4); polykystose rénale (n=2), néphropathie lupique (n=1)

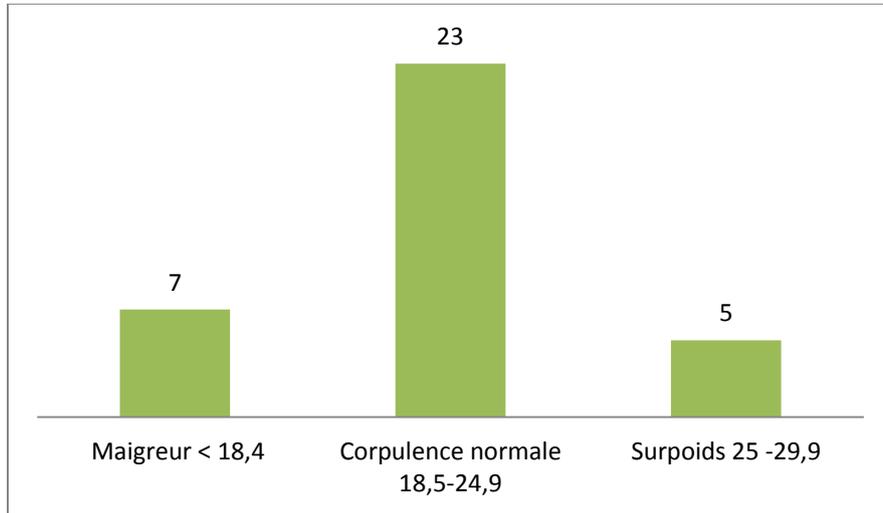


**Figure 15 : Répartition en fonction de la néphropathie initiale**

## Résultats

### 4.2. Répartition de l'échantillon en fonction de la masse corporelle :

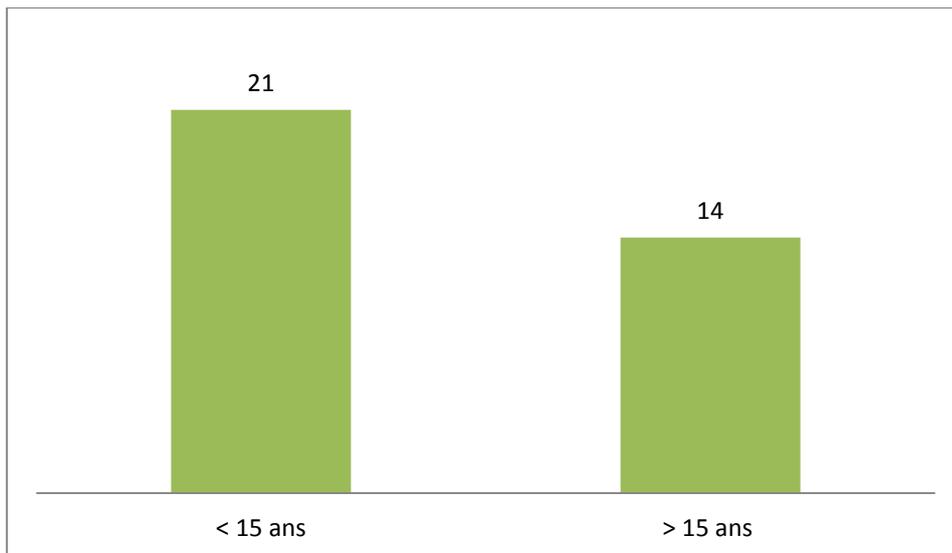
La moyenne de l'IMC est de  $21,6 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup> (12-29); la majorité des patients (n=23) ont une masse corporelle normale



**Figure 16: Répartition des patients en fonction de la masse corporelle**

### 4.3. Répartition de l'échantillon en fonction de la durée de dialyse :

La durée moyenne de dialyse est de  $11,9 \pm 5,9$  (3-25ans); 14 patients ont plus de 15années de dialyse



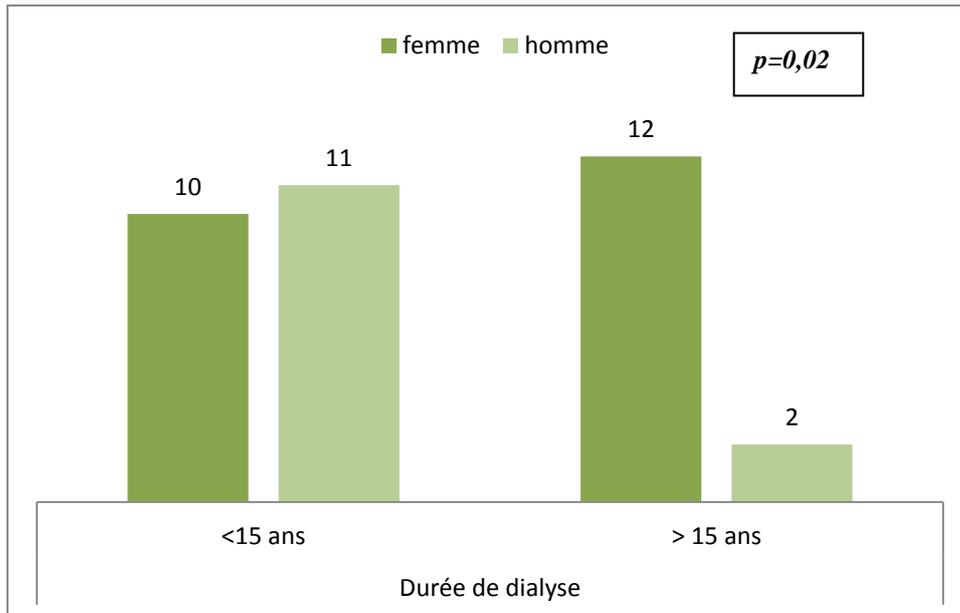
**Figure 17: Répartition de l'échantillon en fonction de la durée de dialyse**

## Résultats

---

Les femmes, sont beaucoup " plus anciennes " en dialyse que les hommes ( 12F/2H)

( $p=0,02$ )



**Figure 18: Répartition des patients en fonction du sexe et de la durée de dialyse**

# Résultats

## 4.4. Répartition de l'échantillon en fonction de la diurèse

La diurèse moyenne est de  $213 \pm 317$  ml (0-1500 ); seuls 03 patients conservent une diurèse résiduelle

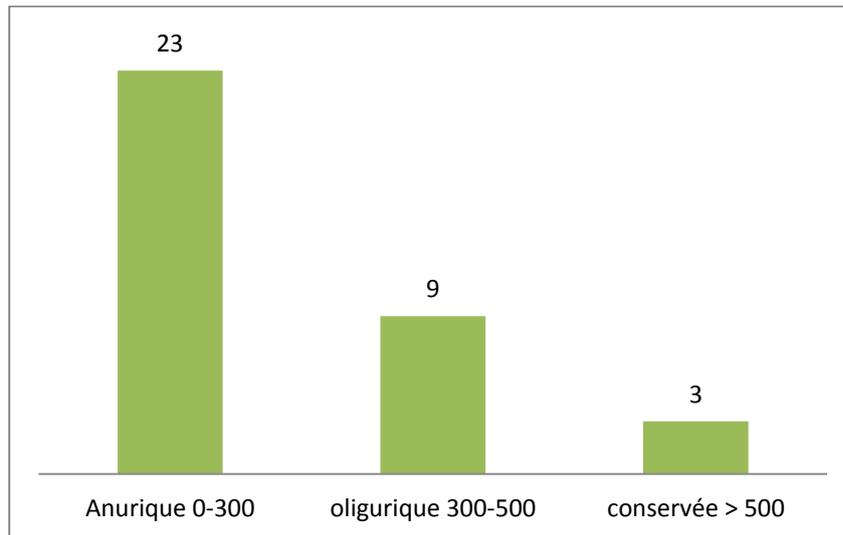


Figure 19: Répartition de la population en fonction de la diurèse

L'étude de l'association entre la diurèse et de la durée de dialyse, montre que 100% des anciens patients sont oligo-anuriques , la diurèse baisse significativement avec la durée de dialyse ( $p=0,021$ )

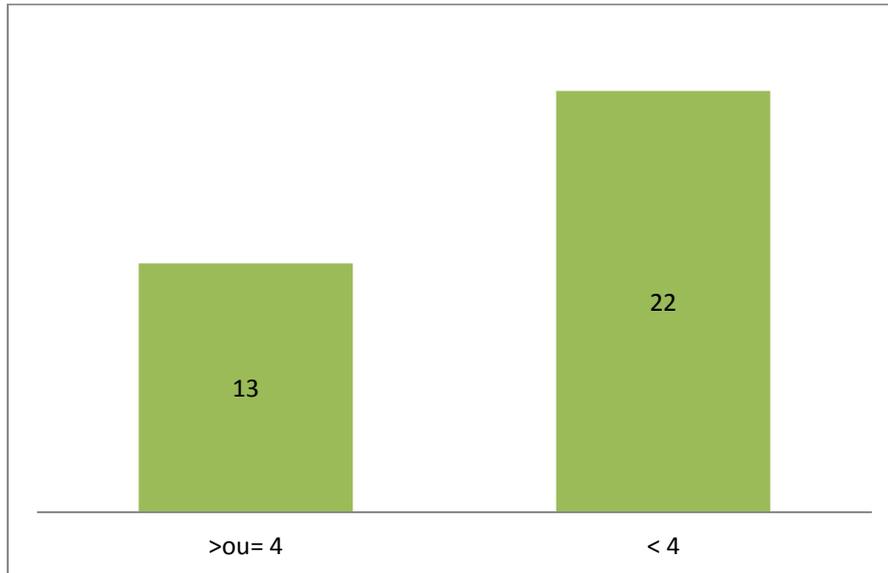
Tableau 18: Répartition des patients en fonction de la diurèse et de la durée de dialyse

Durée de dialyse	Diurèse			<i>p</i>
	anurique 0-300 (n=23)	oligurique 300-500 (n=9)	Conservée > 500 (n=3)	
<15 ans (n=21)	10	8	3	<b>0,021</b>
>15 ans (n=14)	13	1	0	

# Résultats

## 4.5. Répartition des patients selon l'indice de Charlson

L'indice de co-morbidité de Charlson moyen est de  $3,3 \pm 1,2$  ; 13 patients ont un indice supérieur ou égal à 4



**Figure 20: Répartition des patients selon l'indice de Charlson**

L'étude de l' indice de co morbidité de Charlson en fonction de la durée de dialyse, montre que ce dernier augmente significativement avec le nombre d' années en dialyse ( $p=0,007$ )

**Tableau 19: Répartition des patients selon l'indice de Charlson et la durée de dialyse**

Durée de dialyse	Indice de Charlson		p
	< 4 (n=22)	> ou= 4 (n =13)	
<15 ans (n=21)	17	4	<b>0,007</b>
>15 ans (n=14)	5	9	

## Résultats

### 4.6. Répartition des patients selon le profil sérologique de l'hépatite C

La sérologie de l'hépatite C est positive chez 13 patients , soit 37% de la population étudiée a été infectée par l'hépatite C, les PCR (test de polymérase chain reaction ) sont négatives, la guérison est survenue spontanément chez 7 patients ou après traitement chez 6 autres .

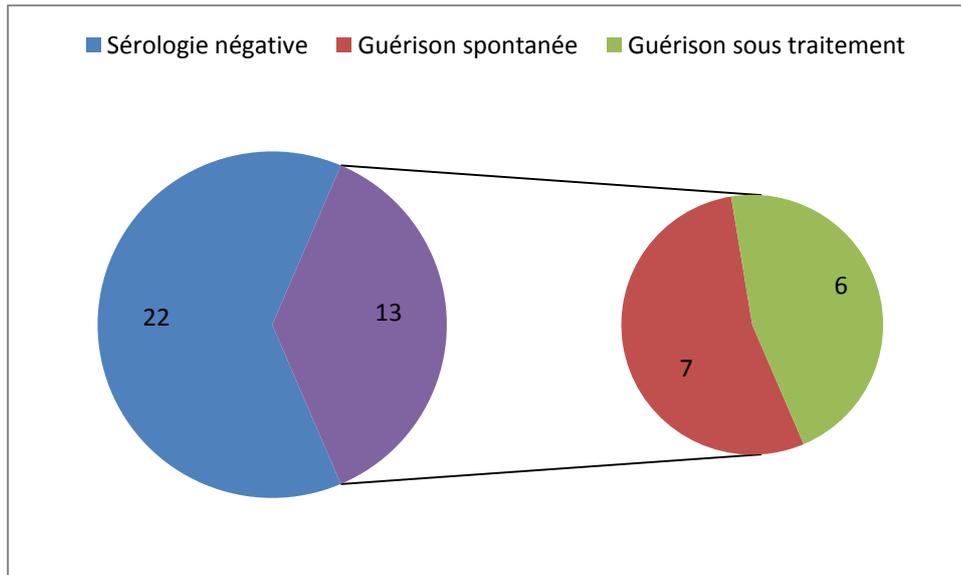


Figure 21: Répartition des patients selon leur profil sérologique de l'hépatite C

L'étude de relation entre l'infection par l'hépatite C et la durée de dialyse, retrouve que l'incidence de l'hépatite C, augment avec la durée de dialyse ( $p=0,007$ ) .

Tableau 20 : Relation entre le profil sérologique de l'hépatite C et la durée de dialyse

Durée de dialyse	Sérologie		<i>P</i> <b>0,007</b>
	Négative (n=22)	Positive (n=13)	
<15 ans (n=21)	17	4	
> 15 ans(n=14)	5	9	

## Résultats

### 4.7. Répartition des patients selon la cause de la surcharge martiale

Les transfusions sanguines sont la cause majeure de la surcharge martiale (23/35); elles sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes, (17 femmes vs 06 hommes) avec une différence significative ( $p=0,05$ ). (fig 23)

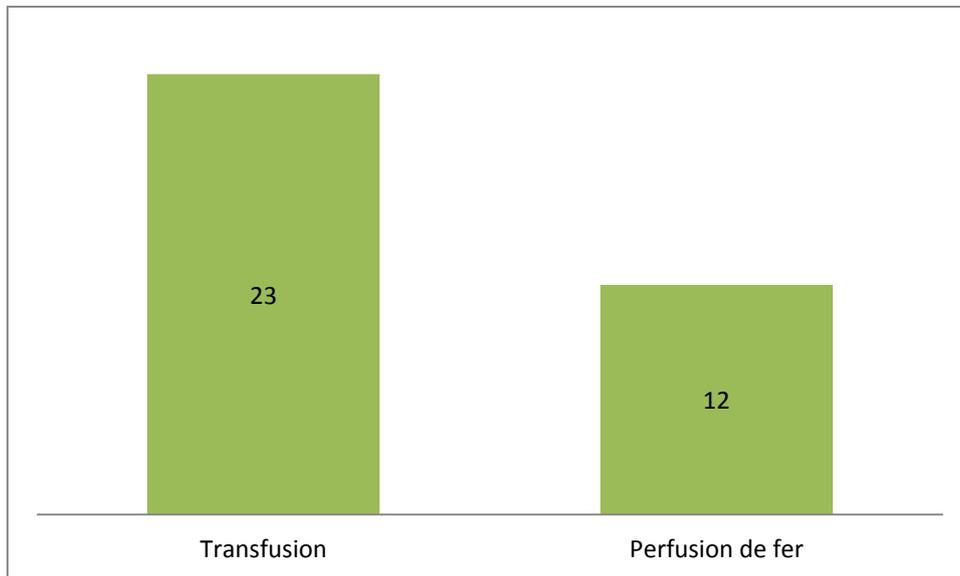


Figure 22: Répartition des patients selon la cause de la surcharge martiale

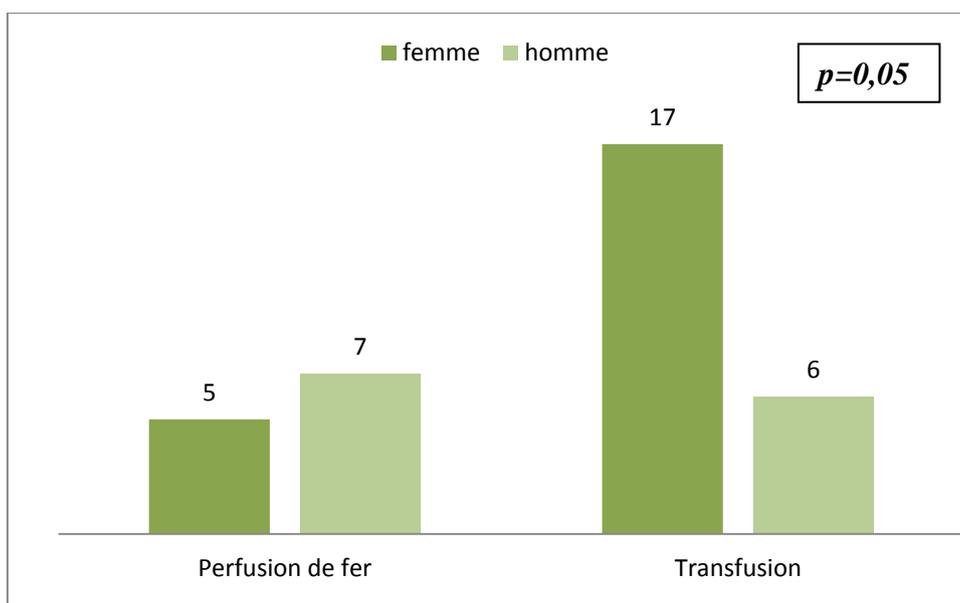


Figure 23: Répartition des patients selon le sexe et la cause de surcharge

## Résultats

De même, les transfusions sanguines sont la cause majeure de surcharge martiale chez les dialysés de plus de 15 ans; alors que les perfusions de fer sont plus fréquentes chez les autres dialysés. ( $p=0,04$ )

**Tableau 21: Relation entre causes de surcharge et de la durée de dialyse**

Durée de dialyse	Causes		p
	Transfusion (n=23)	Perfusion (n=12)	
<15 ans (n=21)	11	10	<b>0,04</b>
>15 ans (n=14)	12	2	

**Tableau 22 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon**

Variables	Moyenne ± écart-type
Age( ans)	48,2 ± 14,3 (18-82)
Sexe M/F	13/22
Modalité de dialyse	34HD/1DP
Néphropathie initiale	
• Néphropathie diabétique	3/35
• Néphroangiosclérose	4/35
• Polykystose rénale	2/35
• Néphropathie indéterminée	23/35
• Néphropathie de Reflux	2/35
• Néphropathie lupique	1/35
IMC	21,6 ± 3,6(12-29)
Diurèse (ml)	213 ± 317 (0-1500)
Durée de dialyse (ans)	11,87 ± 5,90 (3-25)
Index de Charlson	3,25 ± 1,18
Causes de surcharge	
• Transfusion	23/35
• Perfusion	12/35

## Résultats

### 5. Description des paramètres biologiques

La valeur moyenne des transaminases est normale, celle des ALAT est de  $21,82 \pm 20,87$  et des ASAT est de  $22,67 \pm 24,07$ .

Cependant trois patientes ont un taux des ALAT et des ASAT à 2 fois la normale. Ces trois patientes sont sévèrement surchargées, et positive à la sérologie de l'hépatite C

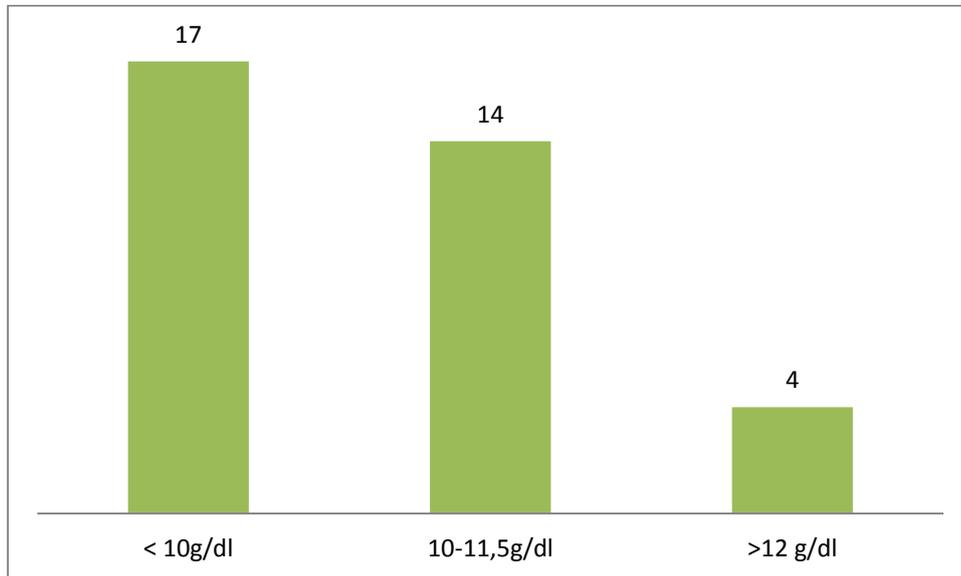
**Tableau 23 : Caractéristiques biologiques de la population étudiée à l'inclusion**

Paramètres	Moyenne	Ecart-type
Ferritine ( ng/mL)	2038,7	1914,2
Hémoglobine ( g/dl)	10,3	1,6
Plaquettes ( $10^3/\mu\text{l}$ )	203,57	54,74
Globules blancs ( $10^3/\mu\text{l}$ )	5,83	1,92
Fer sérique ( $\mu\text{g/dl}$ )	103,04	53,59
Gamma G T (U/l)	63,96	109,35
Transaminases		
TGO(U/l)(n=32)	21,82	18,02
TGO (U/l) (n=3)	75,3	20,50
TGP (U/l)(n=32)	22,67	24,07
TGP (U/l)(n=3)	63,75	30,42
Phosphatases alcalines (U/l)	274,71	236,32
Albumine g/l	43,00	5,45
Calcium (mmol/l)	2,12	0,52
Phosphore ( mmol/)	1,62	0,42
Cholestérol ( mmol/)	4,16	1,23
Triglycérides ( mmol/)	1,97	0,56
CRP (mg/l)	4,6	3,2
Sérologie de l'hépatite C		
• <i>Négative</i>	22/35	
• <i>Positive et PCR négative</i>	13/35	

# Résultats

## 5.a. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine moyen est de  $10,3 \pm 1,6$  g/dl, cependant ,17 patients ont un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl



**Figure 24: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine**

Parmi les patients anémiques , 12 sont des femmes , cependant la différence reste non significative entre les deux sexes

**Tableau 24 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et le sexe**

	<10g/dl (n=17)	10-11,5g/dl (n=14)	>12g/dl (n=4)	p
Femme (n = 22)	12	6	4	p=0,07
Homme(n=13)	5	8	0	

## Résultats

Une anémie est présente chez 17 patients, alors qu'ils sont sous doses pharmacologiques d'EPO. Une résistance à l'action à l'EPO en est probablement la cause. Les autres causes sont énumérées dans le (tableau 25)

**Tableau 25: Causes d'anémie**

Causes	Effectifs
Résistance à l'EPO	7
Saignement	5
Inflammation	2
Indéterminée	3
<b>Total</b>	<b>17</b>

Nous constatons, qu' il existe une forte corrélation entre le niveau d'hémoglobine et la dose hebdomadaire d'EPO administrée ( $p=0,000$ ) , témoignant de l'existence d'une résistance à l'EPO.

**Tableau 26 : Relation entre le taux d'hémoglobine et doses d'EPO**

Niveau d'hémoglobine	Doses EPO (UI/ml / semaine)						p
	0 (n=1)	2000 (n=2)	4000 (n=12)	6000 (n=2)	8000 (n=6)	12000 (n=8)	
<10 g/dl (n=17)	0	0	0	1	8	8	<b>0,000</b>
10-12g/dl (n=14)	1	2	10	1	0	0	
> 12 g/dl (n=4)	0	1	2	1	0	0	

# Résultats

## 6 . Etude de la surcharge martiale

### 6.a. Etude de la surcharge martiale par la mesure de ferritinémie

#### 6.a.1. Répartition des patients selon le niveau de ferritinémie (FS)

L'estimation indirecte de la surcharge en fer a été réalisée chez tous les patients par le dosage de FS. Le taux moyen de ferritine est de  $2038,7 \pm 1914,2$  ng/mL et 27 patients ont un taux supérieur à 1000 ng/mL

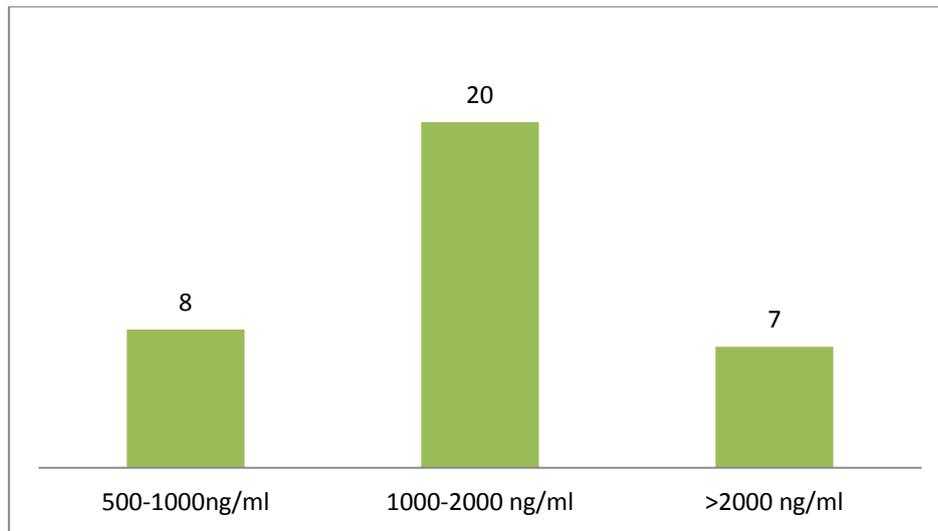


Figure 25: Répartition des patients selon leur taux de ferritine

#### 6.a.2. Etude des facteurs associés à la surcharge martiale mesurée par ferritinémie

##### A. Relation entre l'âge et le niveau de ferritinémie

Nous remarquons que la tranche d'âge majoritaire des patients ayant une ferritinémie  $> 1000$ ng/mL est celle de 41-60 ans , la répartition des patients selon l'âge et leur niveau de ferritinémie est statistiquement significative ( $p=0,04$ )

Tableau 27: Répartition des patients selon l'âge et leur niveau de ferritinémie

Age(ans)	Niveau de ferritine ( ng/mL)			p
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
18-40	4	4	0	<b>0,04</b>
41-60	2	13	3	
>60	2	3	4	

## Résultats

### *B. Relation entre le sexe et le niveau de ferritinémie*

Parmi les 27 patients ayant une ferritinémie > 1000 ng/mL , 17 sont des femmes, mais la différence de répartition du niveau de ferritine entre les deux sexes n'est pas significative.

**Tableau 28 : Répartition des patients selon le sexe et leur niveau de ferritinémie**

Sexe	Niveau de ferritine ( ng/mL)			p
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
<b>Femmes(n=22)</b>	5	13	4	0,93 (NS)
<b>Hommes(n=13)</b>	3	7	3	

### *C. Relation entre l'indice de masse corporelle et le niveau de ferritinémie*

16 patients ayant une hyperferritinémie >1000 ng /mL, ont un IMC compris entre 18,5-24,9 cependant la différence reste non significative dans la répartition du niveau de ferritinémie et les différents stades d'IMC.

**Tableau 29 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle et leur niveau de ferritinémie**

Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	Niveau de ferritine ( ng/mL)			p
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
<b>&lt;18,4 (n=7)</b>	1	4	2	0,38
<b>18,5-24,9(n=23)</b>	5	15	1	
<b>25-29,9(n=5)</b>	2	1	2	

## Résultats

### *D. Relation entre l'indice de Charlson et le niveau de ferritinémie*

Parmi les 13 patients avec un indice de charlson > 4, 11 patients ont un taux de ferritine >1000 ng/mL et la répartition des patients selon l' indice de charlson et leur niveau de ferritinémie est statistiquement significative ( $p=0,01$ )

**Tableau 30 : Répartition des patients selon l'indice de Charlson et leur niveau de ferritinémie**

Indice de Charlson	Niveau de ferritine ( ng/mL)			p
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
<4 (n=22)	6	15	1	<b>0,01</b>
>ou= 4 (n=13)	2	5	6	

### *E. Relation entre durée de dialyse et niveau de ferritinémie*

85% des dialysés de plus de 15 ans ont une ferritinémie > 1000ng/mL, contre 70% des dialysés de moins de 15 ans , cependant la différence dans la répartition entre le niveau de ferritine et la durée de dialyse n'est pas significative.

**Tableau 31: Répartition des patients selon la durée de dialyse et le niveau de ferritine**

Durée de dialyse	Niveau de ferritine ( ng/mL)			p
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
> 15 ans (n=14)	2	8	4	0,44 (NS)
< 15 ans (n=21)	6	12	3	

## Résultats

### *F. Relation entre diurèse et niveau de ferritinémie*

Parmi les 27 patients ayant une ferritinémie > 1000ng/mL , 19 patients sont anuriques , mais la différence de répartition entre le niveau de ferritine et les niveau de diurèse n'est pas significative .

**Tableau 32 : Répartition des patients selon la diurèse et le niveau de ferritine**

Diurèse (ml)	Niveau de ferritine ( ng/mL)			P
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
<b>Anurique 0-300(n=23)</b>	4	13	6	0,43 (NS)
<b>Oligurique 300-500(n=9)</b>	3	6	0	
<b>Conservée &gt; 500 (n=3)</b>	1	1	1	

### *G. Relation entre cause de surcharge et le niveau de ferritinémie*

Parmi les 27 patients ayant une ferritinémie > 1000ng/mL , 19 sont les patients ayant subits des transfusion sanguines , mais la différence de répartition entre le niveau de ferritine et la cause de surcharge reste non significative.

**Tableau 33: Répartition des patients selon la cause de surcharge et le niveau de ferritine**

Cause de surcharge	Niveau de ferritine ( ng/mL)			P
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
<b>Transfusion (n=23)</b>	5	11	7	0,09 (NS)
<b>Perfusion (n=12)</b>	3	9	0	

## Résultats

### *H. Relation entre la sérologie à l'hépatite C et le niveau de ferritinémie*

Parmi les 13 patients ayant une sérologie positive à l'hépatite C, 11 patients ont un taux de ferritine >1000 ng/mL. Cependant, la répartition des patients selon la sérologie à l'hépatite C et leur niveau de ferritinémie est statistiquement non significative.

**Tableau 34: Répartition des patients selon la sérologie à l'hépatite C et le niveau de ferritine**

Sérologie de l'hépatite C	Niveau de ferritine (ng/mL)			P
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
Négative (n=22)	6	13	3	0,41 (NS)
Positive (n=13)	2	7	4	

### *I. Relation entre niveau d'hémoglobine et niveau de ferritinémie*

Il apparaît que parmi les 17 patients anémiques, 14 patients ont une hyperferritinémie > 1000 ng/ml, cependant nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la répartition du niveau de ferritine, et le taux d'hémoglobine.

**Tableau 35: Répartition des patients selon le niveau d'hémoglobine et le niveau de ferritine**

Niveau d'hémoglobine	Niveau de ferritine (ng/mL)			p
	500-1000 (n=8)	1000-2000 (n=20)	>2000 (n=7)	
<10 g/dl (n=17)	3	11	3	0,65 (NS)
10-12g/dl (n=11)	2	6	3	
> 12 g/dl (n=7)	3	3	1	

Au totale, l'étude des facteurs associés à la surcharge martiale mesurée par ferritinémie, retrouve une relation statistiquement significative entre l'âge, l'indice de co-morbidité de Charlson et le niveau de ferritinémie

## Résultats

### 6 . b. Etude de la surcharge martiale par la mesure de la charge hépatique en fer par IRM hépatique et facteurs associés à la surcharge

L'IRM, effectuée avant d'entamer le traitement par les chélateurs de fer, retrouve une charge hépatique en fer moyenne de  $226,3 \pm 201,1$  (66-678)  $\mu\text{mol/g}$  de foie sec ( valeur normale  $< 50$   $\mu\text{mol/g}$  de foie ).

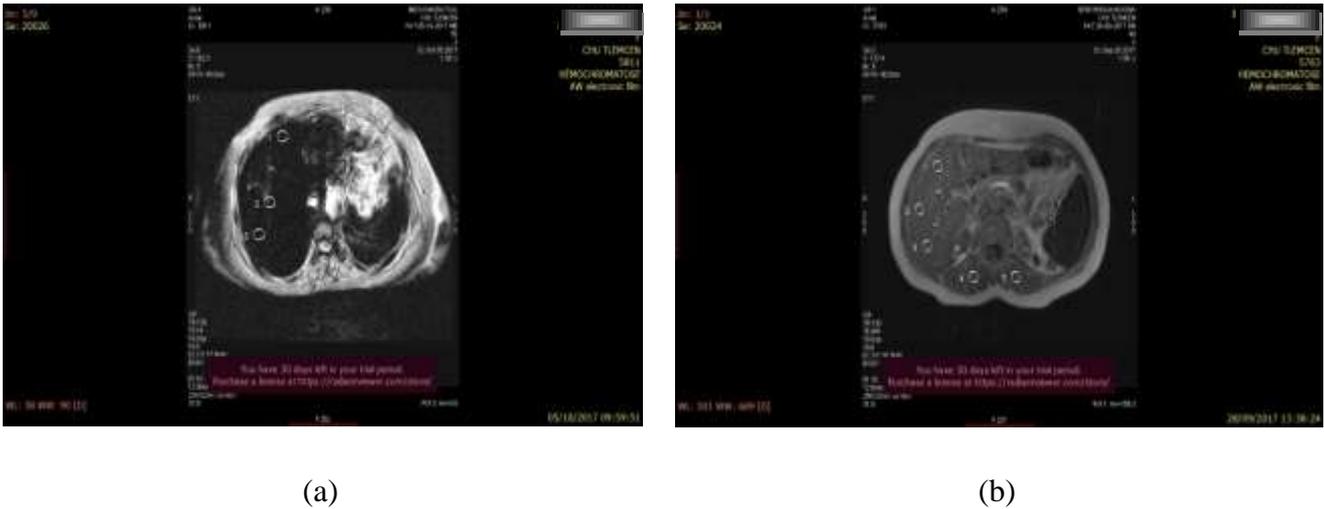


Figure 26: Exemple de 02 niveau de surcharge à l'IRM

(a) LIC estimée à 674  $\mu\text{mol/g}$  de foie, (b) LIC estimée à 103  $\mu\text{mol/g}$  de foie

#### 6.b.1. Répartition des patients selon la charge hépatique en fer

Les patients sont ainsi répartis en 03 groupes :

- Surcharge mineure (51–100  $\mu\text{mol/g}$ ) : 11 patients
- Surcharge modérée (101–200  $\mu\text{mol/g}$ ) : 10 patients
- Surcharge sévère ( $> 201$   $\mu\text{mol/g}$ ) : 14 patients

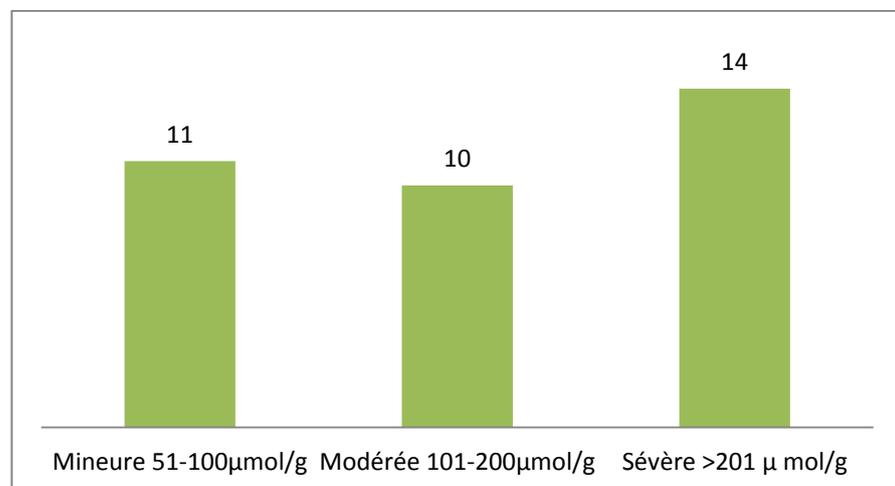


Figure 27: Répartition des patients selon la charge hépatique en fer mesurée par IRM

## Résultats

### 6.b.2. Etude des facteurs associés à la charge hépatique en fer

#### A. Relation entre l'âge et la charge hépatique en fer

Il apparaît que la tranche d'âge majoritaire chez les patients sévèrement surchargés est celle de 41- 60 ans, cependant nous n'avons pas trouvé de différence dans la répartition de la charge hépatique en fer sur les différentes tranches d'âge.

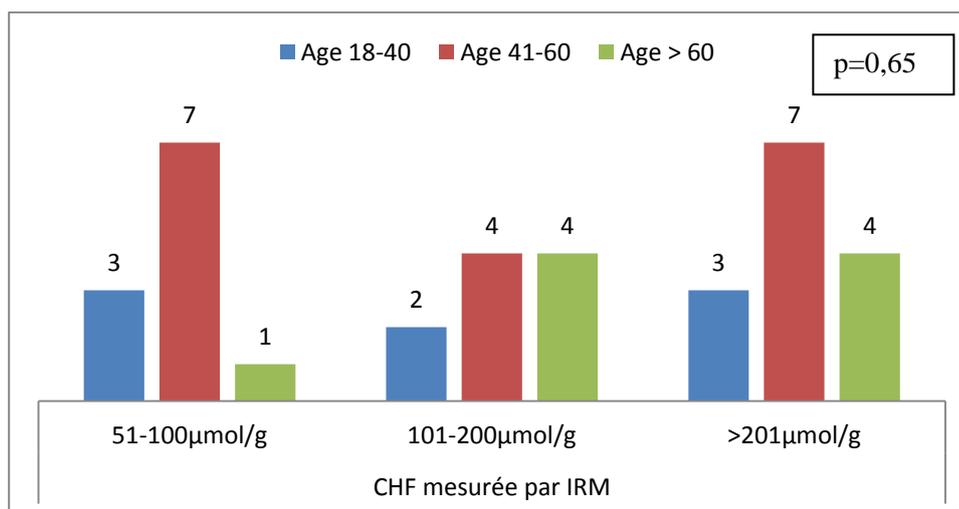


Figure 28: Répartition des patients selon l'âge et la charge hépatique en fer

#### B. Relation entre le sexe et la charge hépatique en fer

La surcharge en fer est beaucoup plus sévère chez les femmes 12 F/ 14 patients: la différence est significative entre les deux sexes ( $p=0,04$ )

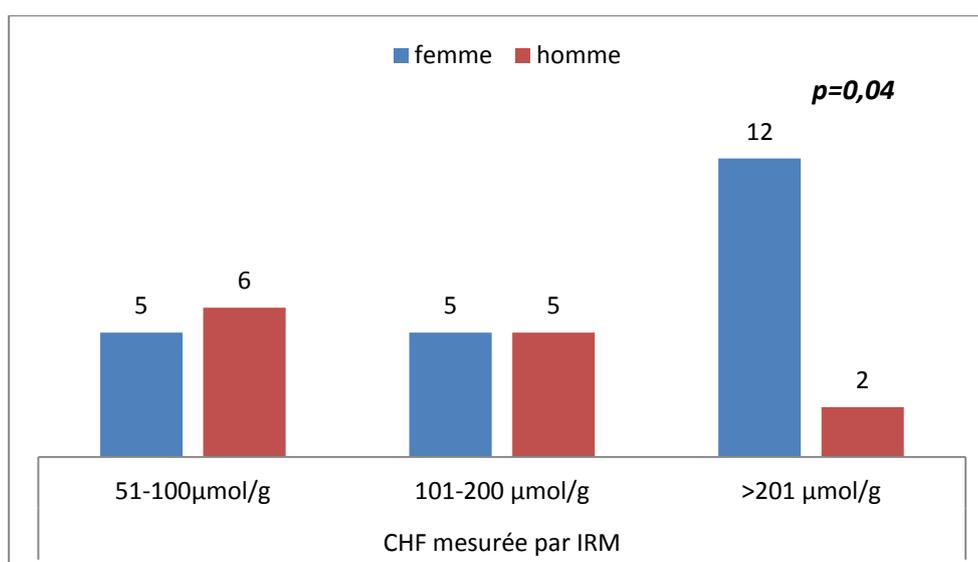


Figure 29: Répartition des patients selon le sexe et la charge hépatique en fer

## Résultats

### C. Relation entre IMC et charge hépatique en fer

Nous n'avons pas retrouvé de différence dans la répartition de la charge hépatique en fer entre les différents groupes d'IMC

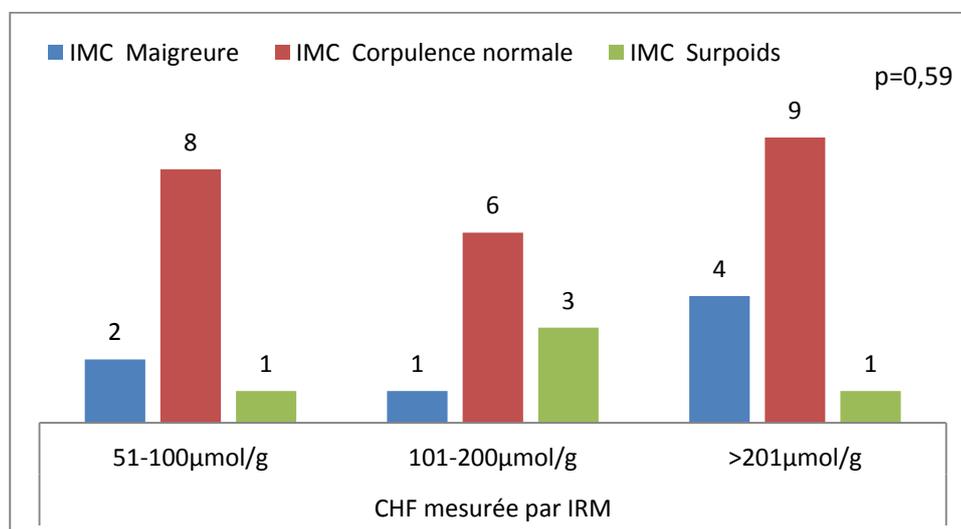


Figure 30: Répartition des patients selon l'IMC et la charge hépatique en fer

### D. Relation entre la durée de dialyse et la charge hépatique en fer

Même s'il apparaît que les anciens dialysés (durée de > 15ans ) sont plus surchargés, la différence reste non significative dans la répartition de la charge hépatique en fer et la durée de dialyse

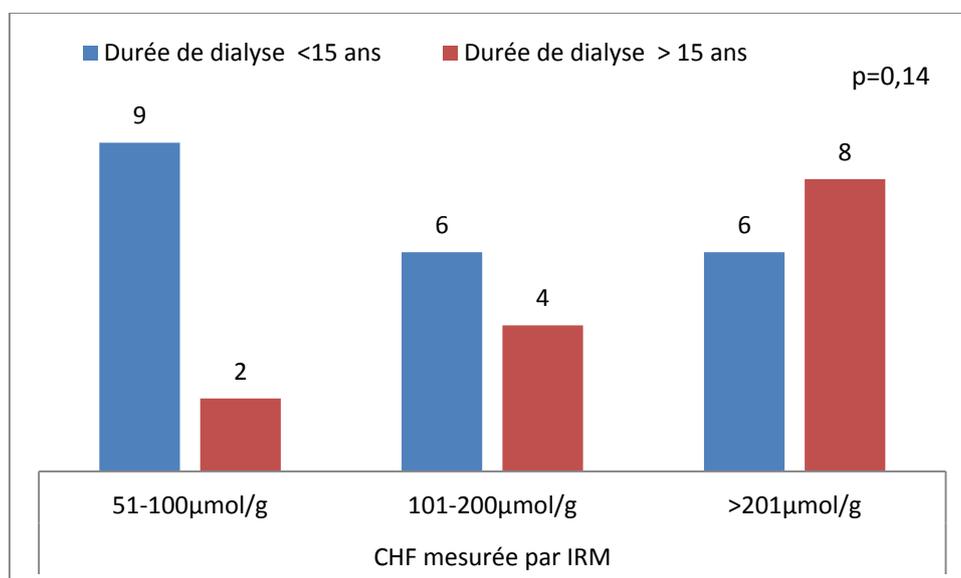
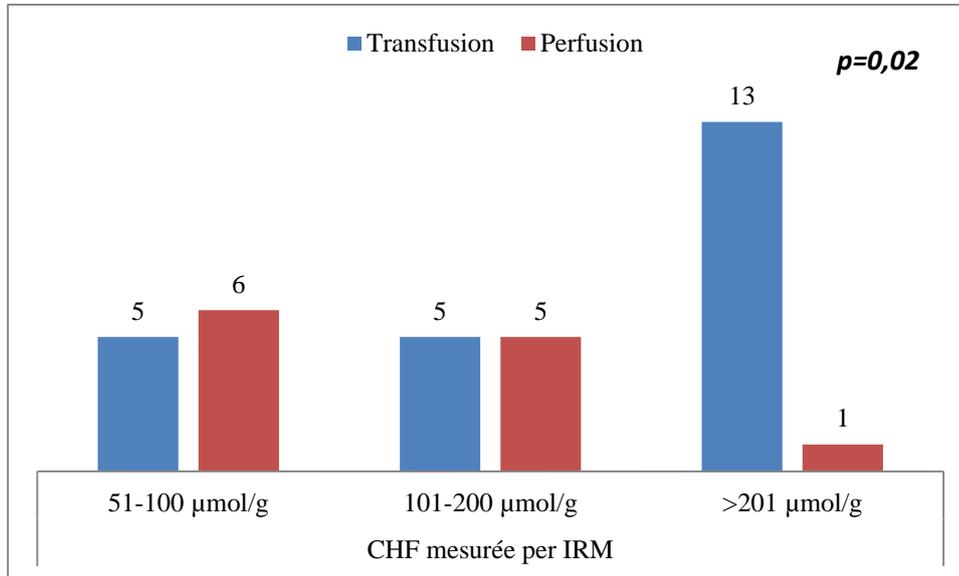


Figure 31: Répartition des patients selon leur durée de dialyse et la charge hépatique en fer

## Résultats

### *E. Relation entre la cause de surcharge et la charge hépatique en fer*

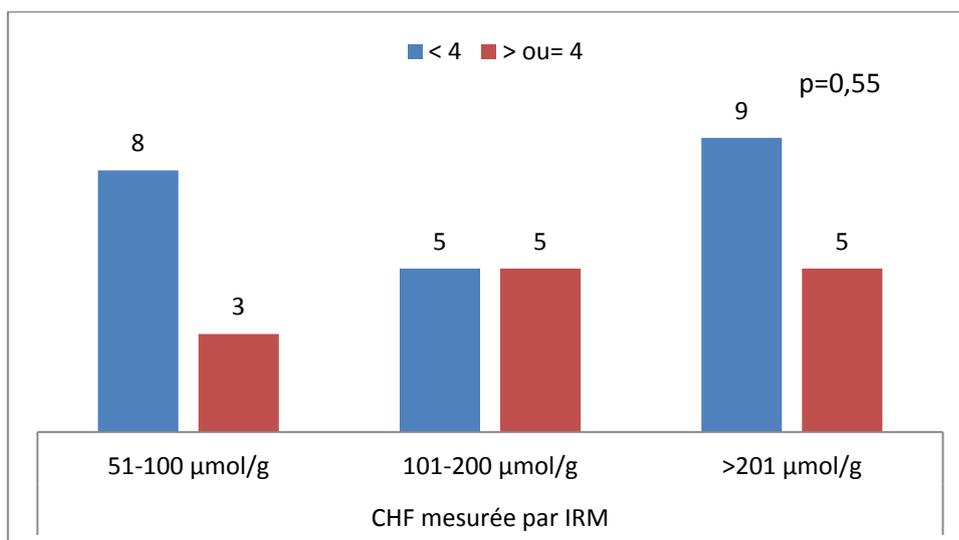
Nous constatons, que la surcharge est d'autant plus sévère en cas de transfusion sanguine, la différence est statistiquement significative dans la répartition du niveau de surcharge et de la cause de surcharge ( $p=0,02$ )



**Figure 32: Répartition des patients selon la cause de surcharge et la charge hépatique en fer**

### *F. Relation entre indice de Charlson et la charge hépatique en fer*

La répartition de la surcharge n'est pas différente, que l'indice de Charlson soit supérieur ou inférieur à 4

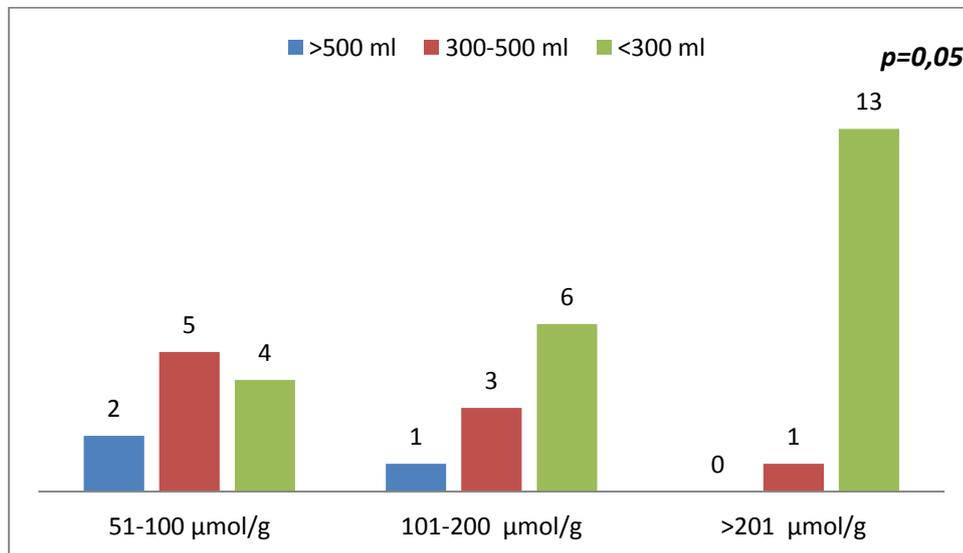


**Figure 33: Répartition des patients selon l'indice de Charlson et la charge hépatique en fer**

## Résultats

### G. Relation entre la diurèse et la charge hépatique en fer

La surcharge paraît être plus sévère chez la patients anuriques, 10 patients sur 11 qui ont une surcharge sévère sont anuriques; avec une différence significative ( $p=0,05$ )



CHF mesurée par IRM

Figure 34 : Répartition des patients selon la diurèse et la charge hépatique en fer

### H. Relation entre le profil sérologique de l'hépatite C et charge hépatique en fer

Nous constatons que, parmi les 13 patients qui ont une sérologie de l'hépatite C positive, 07 sont fortement surchargés à l'IRM, mais la différence reste non significative entre les deux groupes.

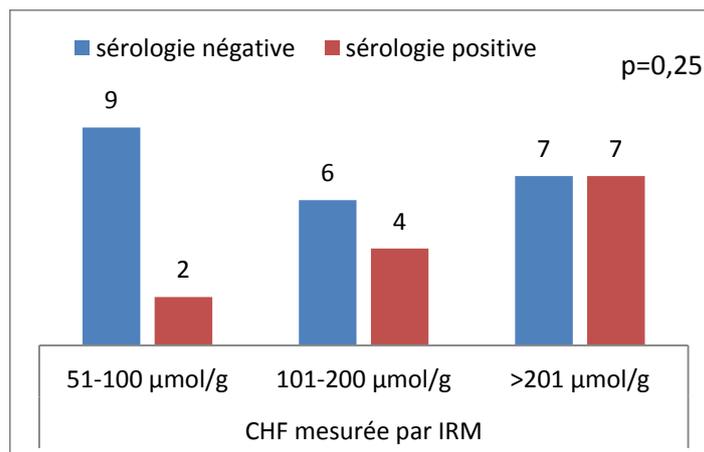


Figure 35: Répartition des patients selon leur profil sérologique de l'hépatite C et la CHF

## Résultats

### I. Relation entre niveau de ferritinémie et charge hépatique en fer

La relation entre le niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer mesurée par IRM est statistiquement significative ( $p=0,015$ )

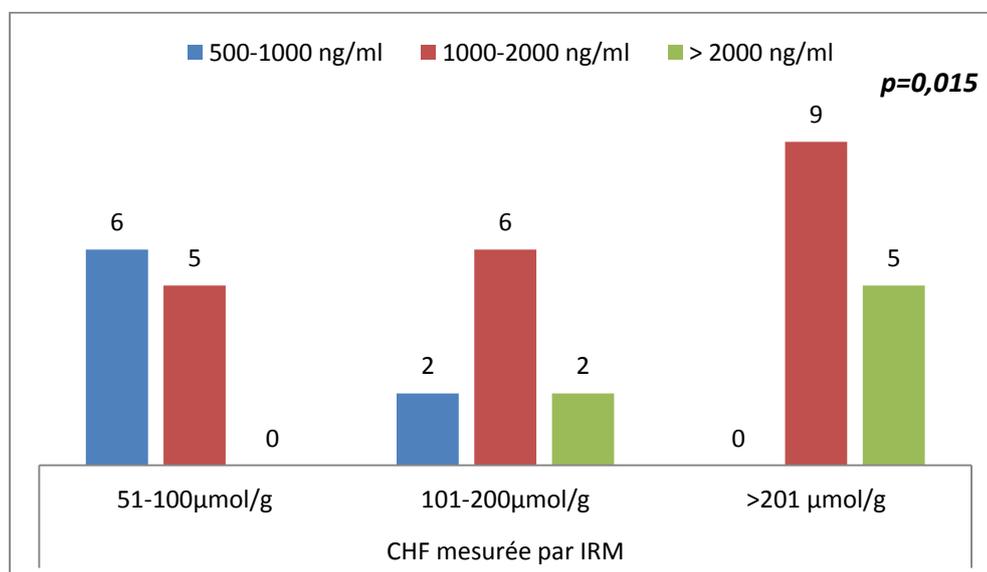


Figure 36: Répartition des patients selon le niveau de ferritinémie et la CHF

### J. Relation entre niveau d'hémoglobine et la charge hépatique en fer

Nous remarquons également que la surcharge est plus sévère chez les patients anémiques (10/14), la différence est significative ( $p=0,05$ ).

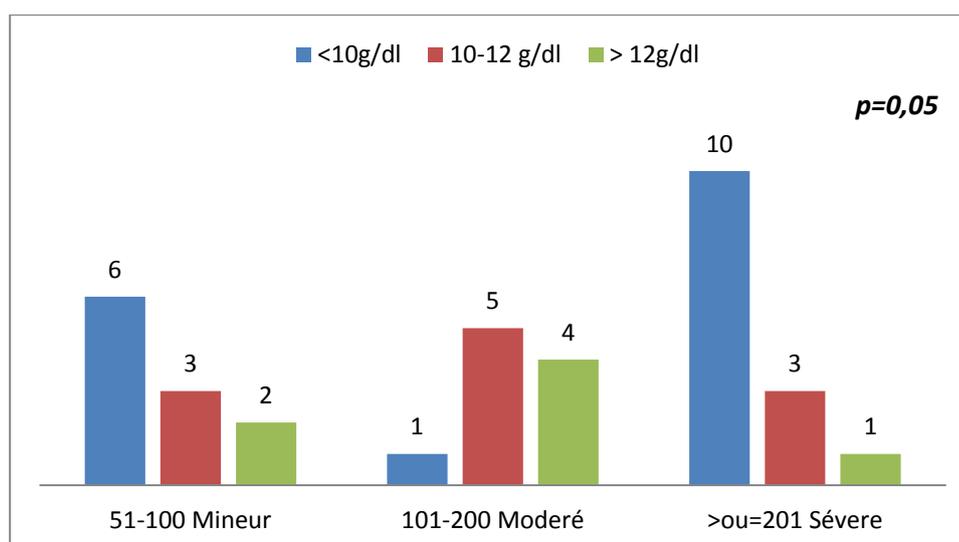


Figure 37: Répartition des patients selon le niveau d'hémoglobine et la CHF

## Résultats

Au Total, la charge hépatique en fer mesurée par IRM est fortement liée au sexe; plus sévère chez les femmes, à la diurèse; plus sévère chez les patients anuriques , à la cause de surcharge; plus sévère chez les patients transfusés, au niveau d'hémoglobine; plus sévère chez les patients anémiques et au niveau de ferritine.

**Tableau 36: Etude des facteurs associés à la surcharge**

Facteurs associés à la surcharge	p
<b>Age (ans)</b>	
18-40	0,65(NS)
41-60	
> 60	
<b>Sexe</b>	
Femmes (22)	<b>0,04</b>
Hommes(13)	
<b>Diurèse( ml)</b>	
100-300 (23)	<b>0,05</b>
300-500 (9)	
>500 (3)	
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
<18,4	0,59 (NS)
18,5-24,9	
25-29,9	
<b>Indice de Charlson</b>	
< 4	0,55 (NS)
> ou = 4	
<b>Durée de dialyse (ans)</b>	
< 15(21)	0,14(NS)
>15(14)	
<b>Causes de surcharge en fer</b>	
Transfusion (23)	<b>0,02</b>
Perfusion (12)	
<b>Sérologie de l'hépatite C</b>	
Positive (13)	0, 25
Négative (22)	
<b>Niveau d'hémoglobine(g/dl)</b>	
<10	<b>0,05</b>
10-12	
> 12	
<b>Niveau de ferritine (ng/ml)</b>	
500-1000	<b>0,015</b>
1000-2000	
>2000	

# Résultats

## 7. Etude de la prévalence de l'hémossidérose au sein de la population des dialysés

Notre étude réalisée durant la période de septembre 2017 à septembre 2021, sur une cohorte de patients recrutés pour une ferritinémie >500 ng/mL, le diagnostic d'hémossidérose est posé chez 35 patients. Durant cette période le nombre de patients pris en charge en dialyse chronique dans la wilaya de Tlemcen est de 1180 patients. La prévalence est estimée à 0,0296 soit 2,96 %

### III . b. Etape thérapeutique

Description des données des 31 patients, qui ont poursuivi le traitement et contrôlés par IRM . Le traitement par chélateur de fer (Déférasirox) , est donné à la dose moyenne de  $9,11 \pm 1,85$  mg/k/j (8-14) , pour une durée moyenne de  $7,2 \pm 2,9$  mois (min 3- max 12).

#### 1. Surveillance clinique

Le traitement a été bien toléré pour la plupart des patients. Les effets secondaires observés étaient dominés par les troubles digestifs; nausées chez 19 patients (61,3 %), douleurs abdominales chez 12 patients(38,7%), vomissements chez 6 patients (19,4% ), diarrhées chez 3 patients (9,7%) . Aucun rash cutané, ni céphalées n'ont été signalés.

Nous avons constaté en parallèle, une régression de la mélanodermie chez 04 patients

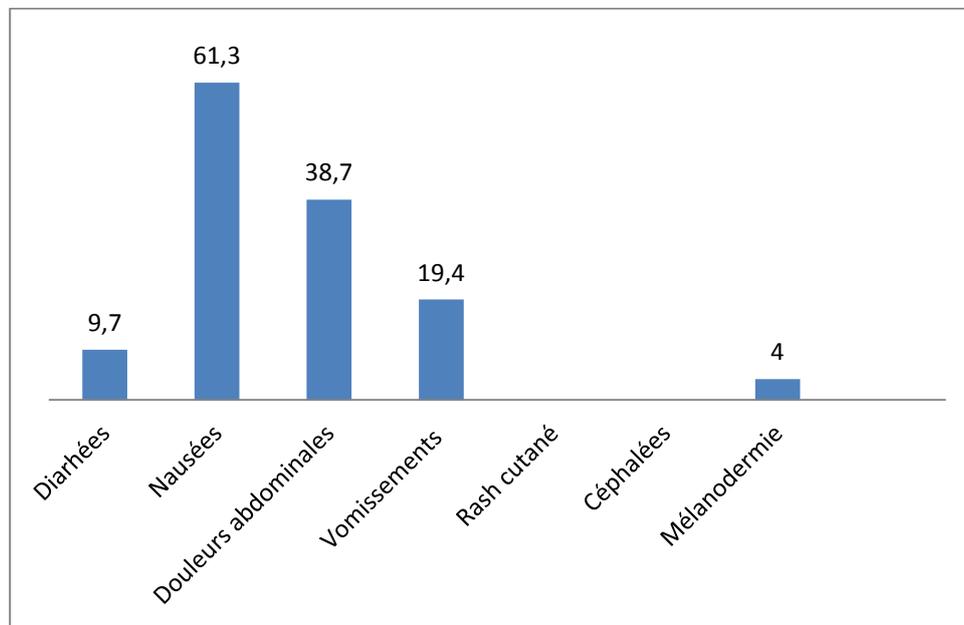


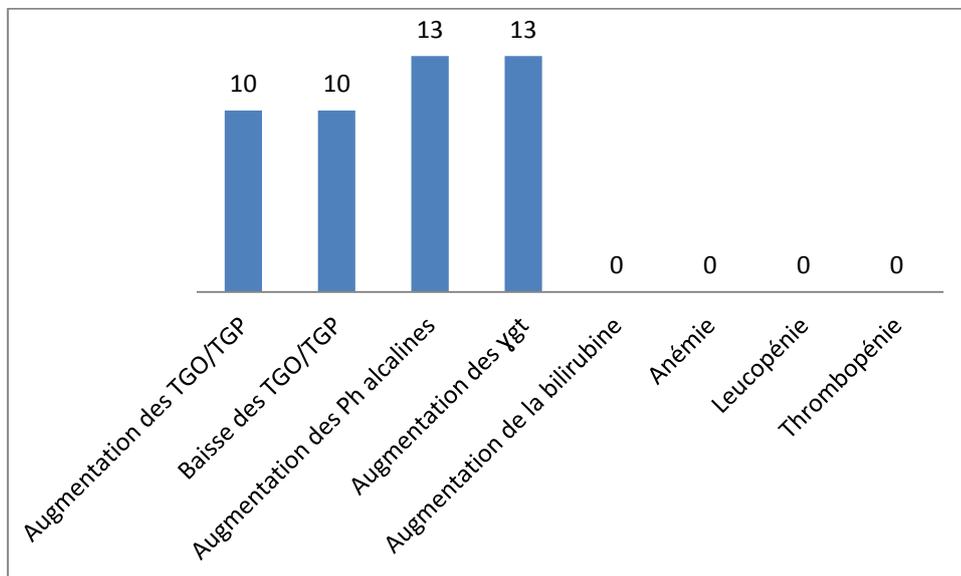
Figure 38: Effets secondaires cliniques observés

# Résultats

## 2.Surveillance biologique

Après traitement, nous constatons:

- Une baisse des transaminases chez trois patientes avec hépatite C positive
- Une augmentation des transaminases chez 3 autres, soit (10%) des patients
- Une augmentation des phosphatases alcalines chez 4, soit (13 %) patients
- Une augmentation des Gamma g t chez 4, soit (13%) patients
- Il n'a pas été constaté d'élévation de la bilirubine , d'anémie , de thrombopénie ou de leucopénie



**Figure 39: Effets secondaires biologiques observés**

# Résultats

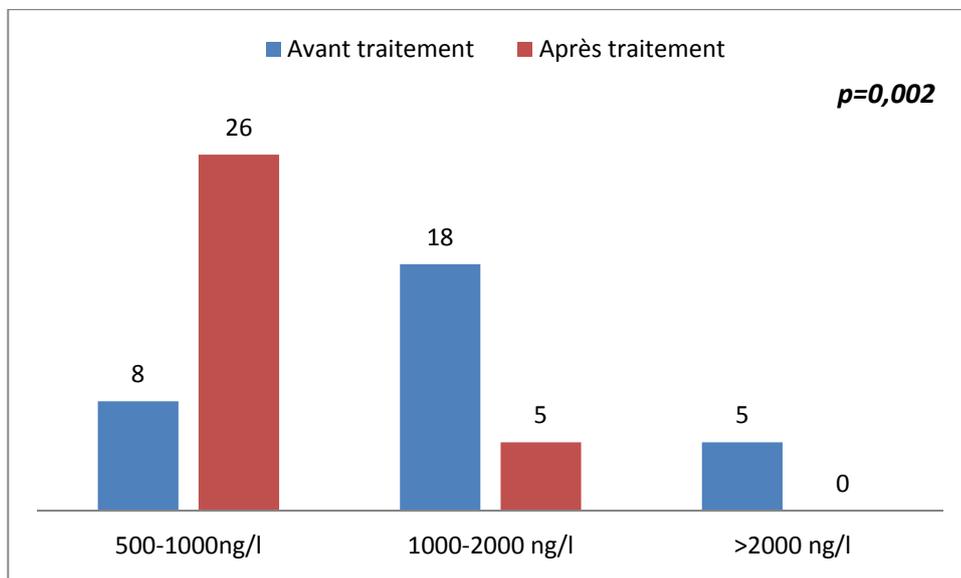
## III .c. Etape post thérapeutique (31 patients)

### A. Etude de l'effet thérapeutique sur la réduction de la surcharge martiale

#### A. 1. Etude de l'effet thérapeutique sur la réduction du niveau de ferritinémie

Nous constatons une réduction significative du taux moyen de ferritinémie après traitement; ce dernier passe de  $2058,7 \pm 2005,0$  à  $644,2 \pm 456,6$ ng/mL ( $p= 0,002$ )

Le taux de réduction de la ferritinémie est estimé à 68%.



**Figure 40: Réduction du taux de ferritinémie après traitement**

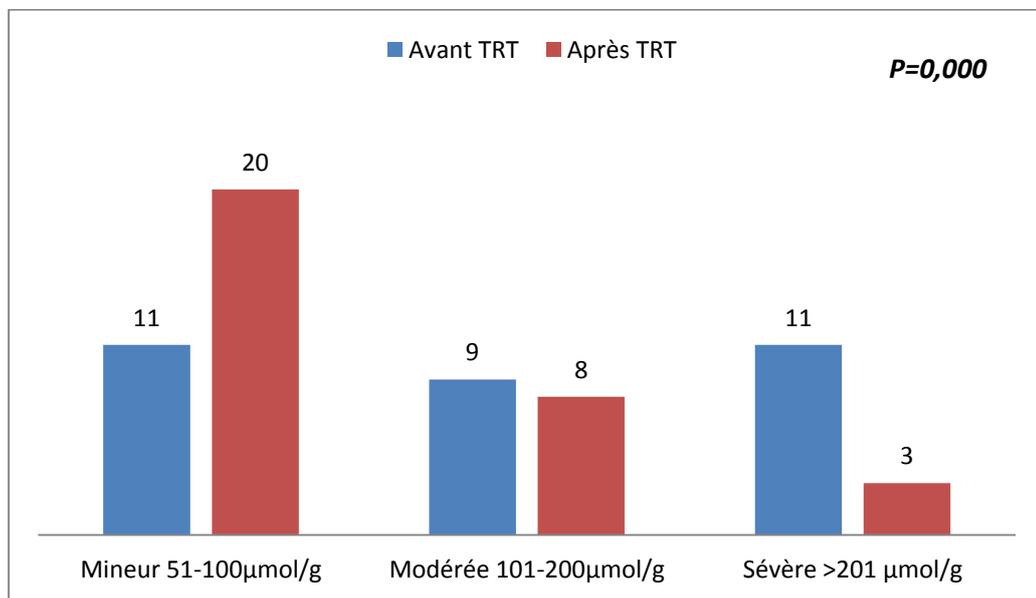
## Résultats

### **A.2. Etude de l'effet thérapeutique sur la réduction la charge hépatique en fer à l'IRM**

Nous observons également une réduction significative de la charge hépatique en fer mesurée par IRM hépatique (critère de jugement principal)

Le taux moyen de la CHF passe de  $201,3 \pm 179,9 \mu\text{mol/g}$  de foie sec à  $122,6 \pm 154,3$  ( $p=0,000$ ), cependant trois patients sont restés en surcharge sévère

Le taux de réduction de la CHF est estimé à 39%



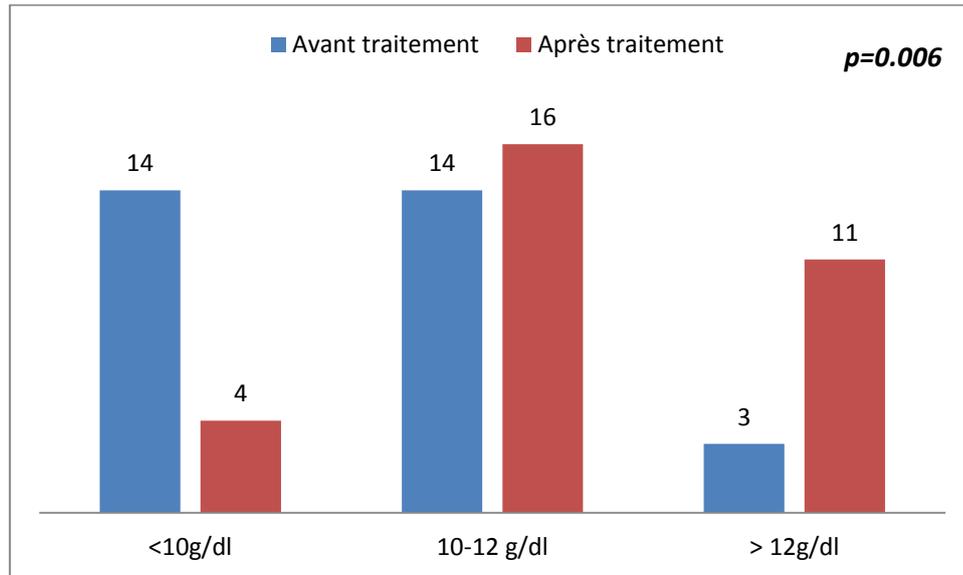
**Figure 41 : Réduction de la charge hépatique en fer à l'IRM après traitement**

# Résultats

## B. Etude de l'effet thérapeutique sur les autres paramètres biologiques

### B. 1. Evaluation de l'effet thérapeutique sur le taux d'hémoglobine

Après traitement, nous constatons un gain de 1,1 g/dl, sur le taux moyen d'hémoglobine qui passe de  $10,5 \pm 1,6$  à  $11,6 \pm 2,0$ g/dl ( $p= 0,006$ )

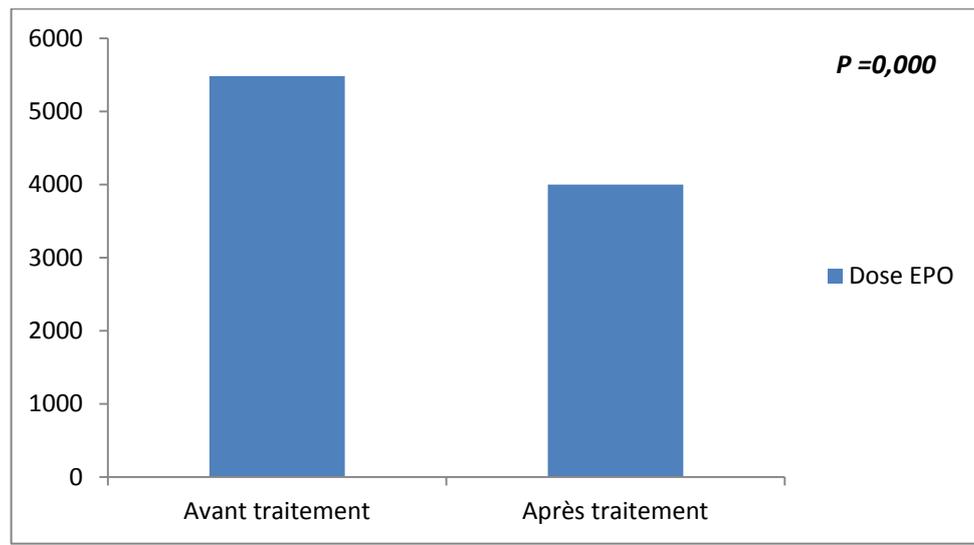


**Figure 42: Amélioration du taux d'hémoglobine après traitement**

#### B.1. a. Modification des doses d'EPO après traitement

L'amélioration du taux d'hémoglobine, a permis une réduction significative, des besoins hebdomadaires en EPO : ceux-ci passent de  $5419,4 \pm 3414,35$  UI/ semaine, avant traitement à  $4000,0 \pm 3286,4$  UI/semaine après traitement ( $p=0,000$ )

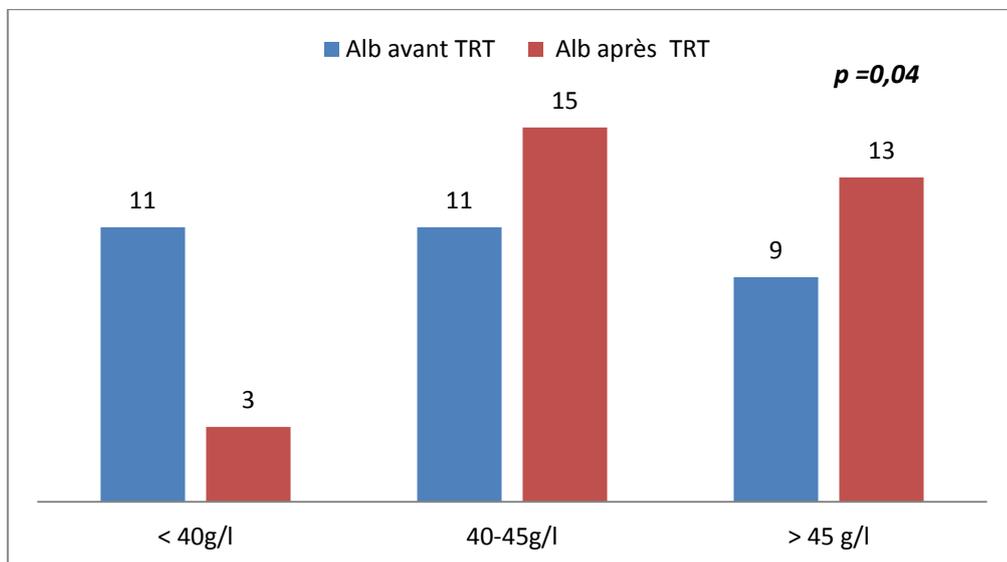
## Résultats



**Figure 43: Réduction des besoins en EPO après traitement**

### ***B.2. Evaluation l'effet thérapeutique sur le taux d'albumine plasmatique***

Nous observons une élévation significative du taux moyen d'albumine qui passe de  $43 \pm 5,5$  vs  $46,2 \pm 6,1$  g/l ( $p = 0,04$ ).



**Figure 44: Amélioration du taux d'albumine après traitement**

## Résultats

En conclusion , nous constatons après traitement, une réduction du taux moyen de ferritinémie et de la charge hépatique en fer, ainsi qu'une augmentation du taux moyen d'hémoglobine, d'albumine et de calcémie.

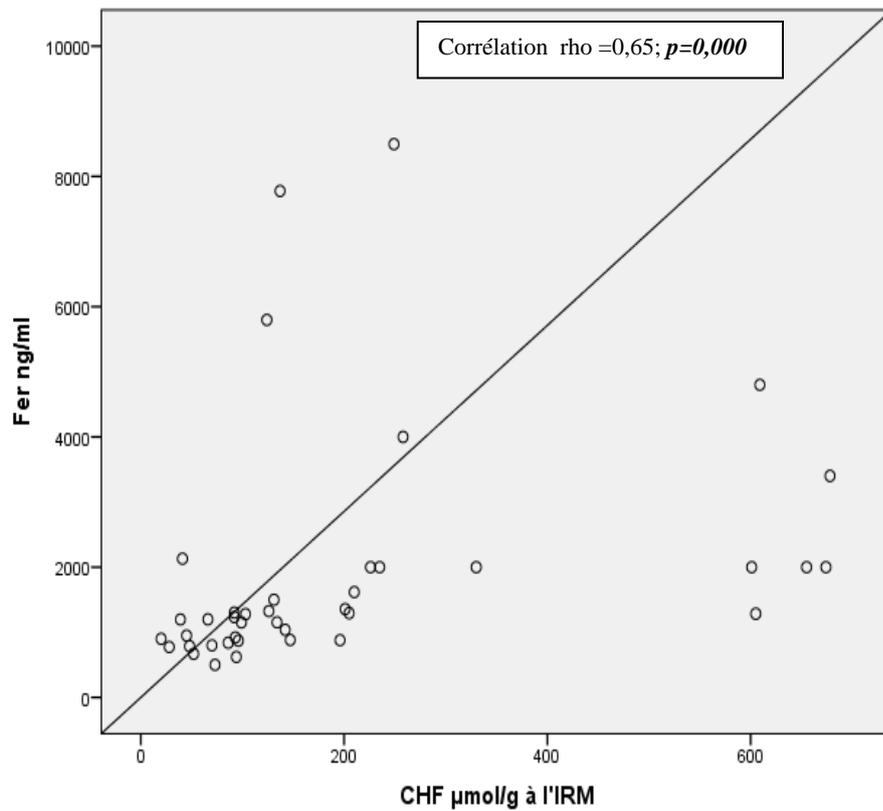
**Tableau 37: Paramètres étudiés avant et après traitement**

<b>Paramètres</b>	<b>Avant Traitement (Moy ± ET)</b>	<b>Après Traitement ( Moy ± ET)</b>	<b>P</b>
Ferritinémie (ng/mL)	2058,74 ± 2004,98	644,10 ± 456,56	<b>0,002</b>
Hémoglobine (g/dl)	10,49 ± 1,57	11,66 ± 2,0	<b>0,006</b>
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /µl)	203,57± 54,74	215,25 ± 51,20	NS
Globules blancs (10 <sup>3</sup> /µl)	5,83 ± 1,92	5,75 ± 1,72	NS
Fer sérique (µg/dl)	103,04 ± 53,59	100,00 ± 43,59	NS
Gamma G T(U/l)	63,96 ± 109,35	58,71 ± 74,19	NS
TGO (U/l)	21,82 ± 18,02	17,50 ± 12,70	0,07
TGP (U/l)	22,67 ± 24,07	20,14± 20,31	NS
Phosphatases alcalines (U/l)	274,71± 236,32	275,92 ± 223,64	NS
Albumine (g/l)	43,00 ± 5,45	46,17 ± 6,08	<b>0,04</b>
Calcium (mmol/l)	2,12 ± ,52	2,25 ± ,50	<b>0,01</b>
Phosphore ( mmol/)	1,53 ± ,55	1,65± ,43	NS
Cholestérol (mmol/l)	4,16 ± 1,23	4,47 ± 0,96	NS
Triglycérides (mmol/l)	1,97 ± 0,56	1,91 ± 0,57	NS
IRM (µmol/g de foie)	201,32 ± 179,87	122,61± 154,23	<b>0,000</b>

## Résultats

### C. Etude de la corrélation entre niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer

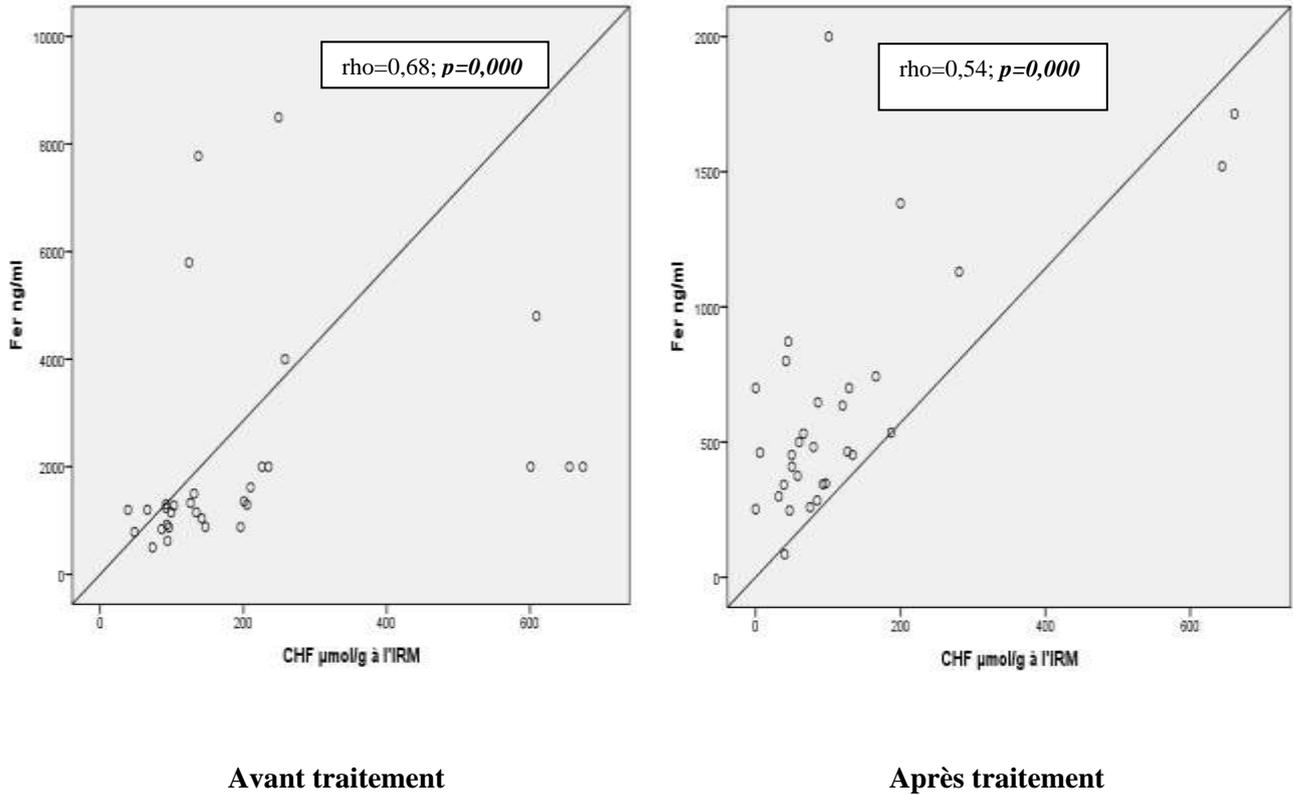
- Sur les 40 patients initialement inclus, une corrélation positive (  $\rho=0,65$ ;  $p=0,000$  ) est retrouvée entre le niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer mesurée par IRM.



**Figure 45: Corrélation entre niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer pour 40 patients**

## Résultats

- Sur les 31 patients traités et suivis, une corrélation positive est également retrouvée entre le niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer mesurée par IRM: ( $\rho=0,68$ ;  $p=0,000$ ) avant traitement ( $\rho=0,54$ ;  $p=0,000$ ) après traitement.



**Figure 46: Corrélation entre niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer pour 31 patients**

# Résultats

## D. Etude de la réponse thérapeutique et des facteurs pronostiques

### D.1. Analyse de la réponse thérapeutique globale :

La réponse thérapeutique, définie par une baisse d'au moins 50% de la ferritinémie de base, concomitante à une diminution de la CHF à moins 150 $\mu$ mol/g de foie sec à l'IRM, a été analysée par la méthode de survie de Kaplan -Meier.

La réponse est survenue à :

- 03 mois du traitement chez 04 patients
- 06 mois du traitement chez 16 patients
- 07 mois du traitement chez 02 patients
- 09 mois du traitement chez 03 patients
- 12 mois du traitement chez 03 patients
- 03 patients sont restés surchargés

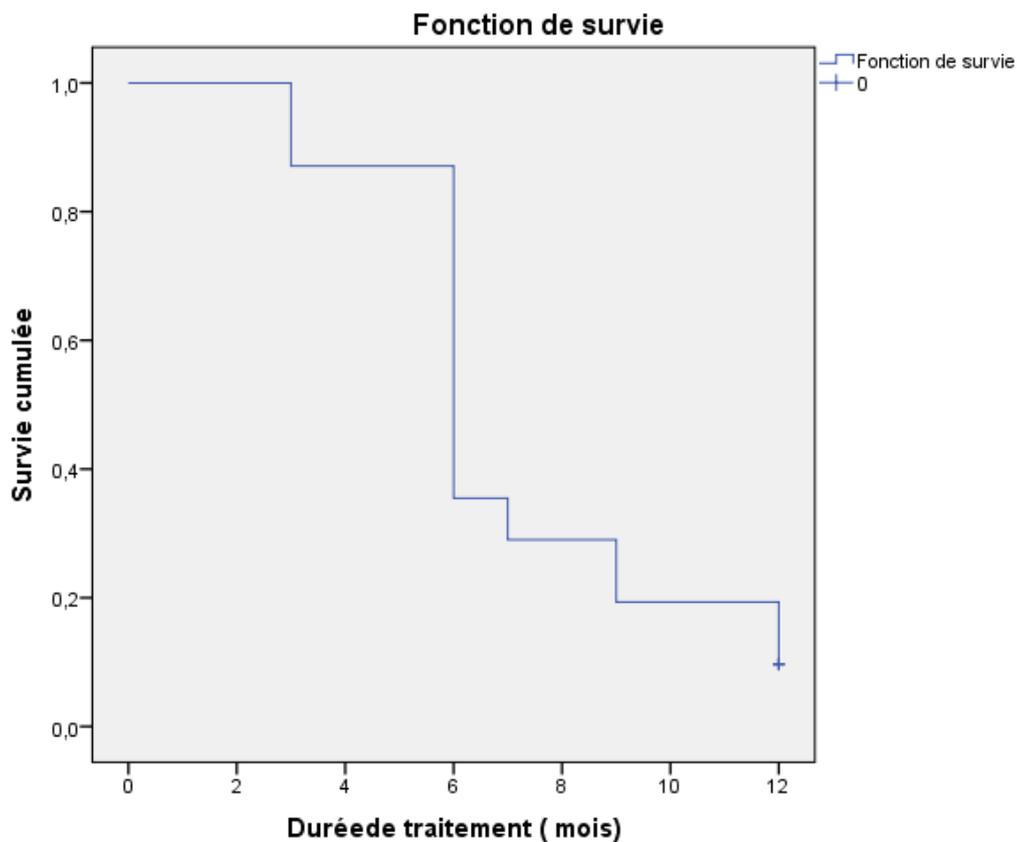


Figure 47: Analyse de la réponse thérapeutique globale

## Résultats

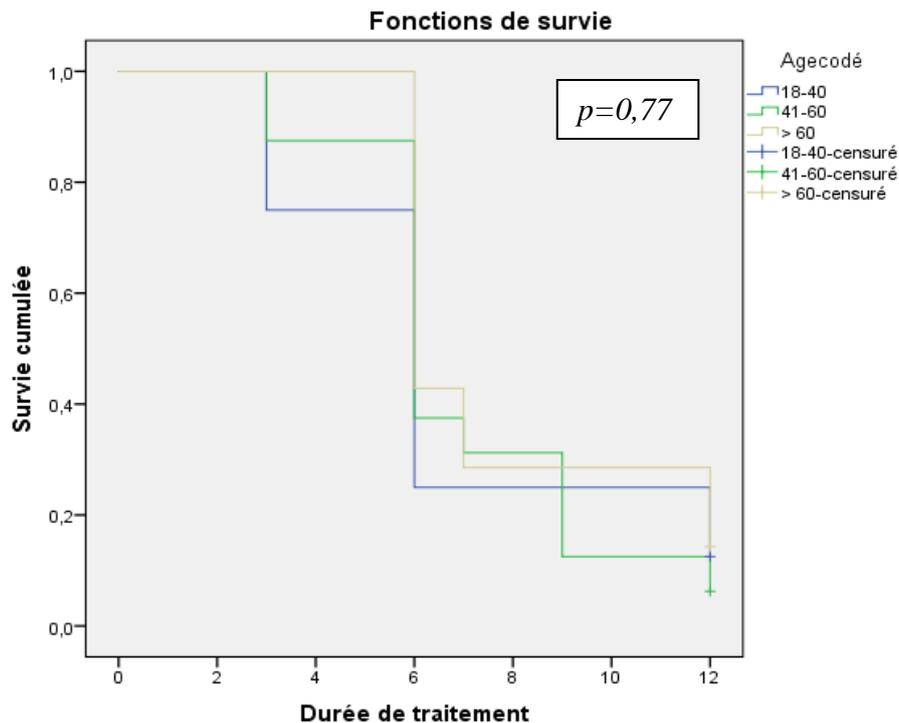
La probabilité de réponse thérapeutique a diminué de 13% à 03mois , de 65 % à 06 mois, de 71% à 07 mois , de 81 % à 09 mois, de 91% à 12 mois (voir tableau 38)

**Tableau 38: Probabilité de survenue de la réponse thérapeutique**

Délai de survenue de la réponse thérapeutique	Probabilité de survenue de la réponse thérapeutique (%)
à 03 mois (n=4)	13
à 06 mois (n=16)	65
à 07 mois (n=2)	71
à 09 mois (n=3)	81
à 12 mois (n=3)	91

### D. 2. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'âge

Le délai moyen de la réponse thérapeutique est survenue à 6,7 mois chez les sujets de 18-40ans, à 7 mois pour les sujets de 41- 60 ans et à 7,8 mois pour les de plus de 60 ans , cependant la différence est non significative entre les différents groupes d'âge (  $p=0,77$  )



**Figure 48: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'âge**

# Résultats

## D.3. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du sexe

Le délai moyen de la réponse thérapeutique est de 7,9 mois pour les femmes et de 6,3 mois pour les hommes, la différence n'est pas significative entre les deux sexes ( $p=0,09$ )

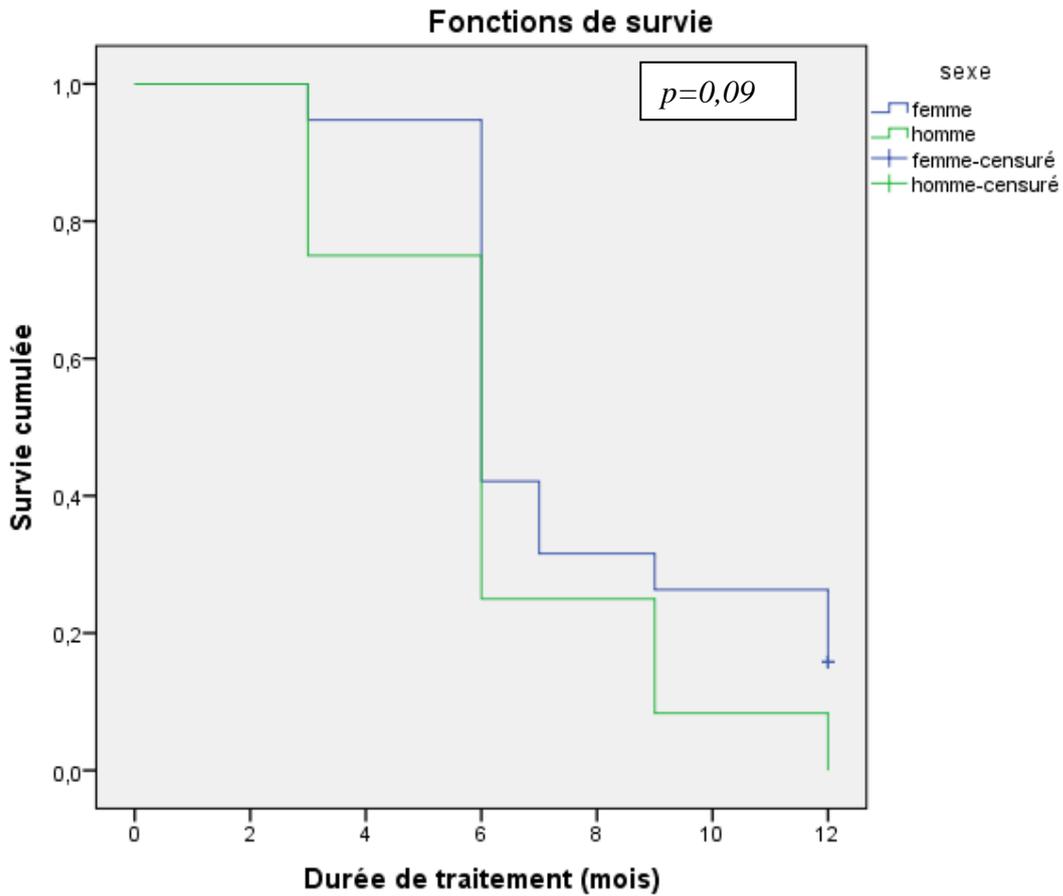


Figure 49: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du sexe

# Résultats

## D.4. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la diurèse

La diurèse a significativement influencé la réponse thérapeutique, le délai moyen de survenue de la réponse thérapeutique est de 08 mois pour les patients anuriques, alors qu'il est de 5,4 mois chez les patients avec diurèse conservée (  $p=0,037$  )

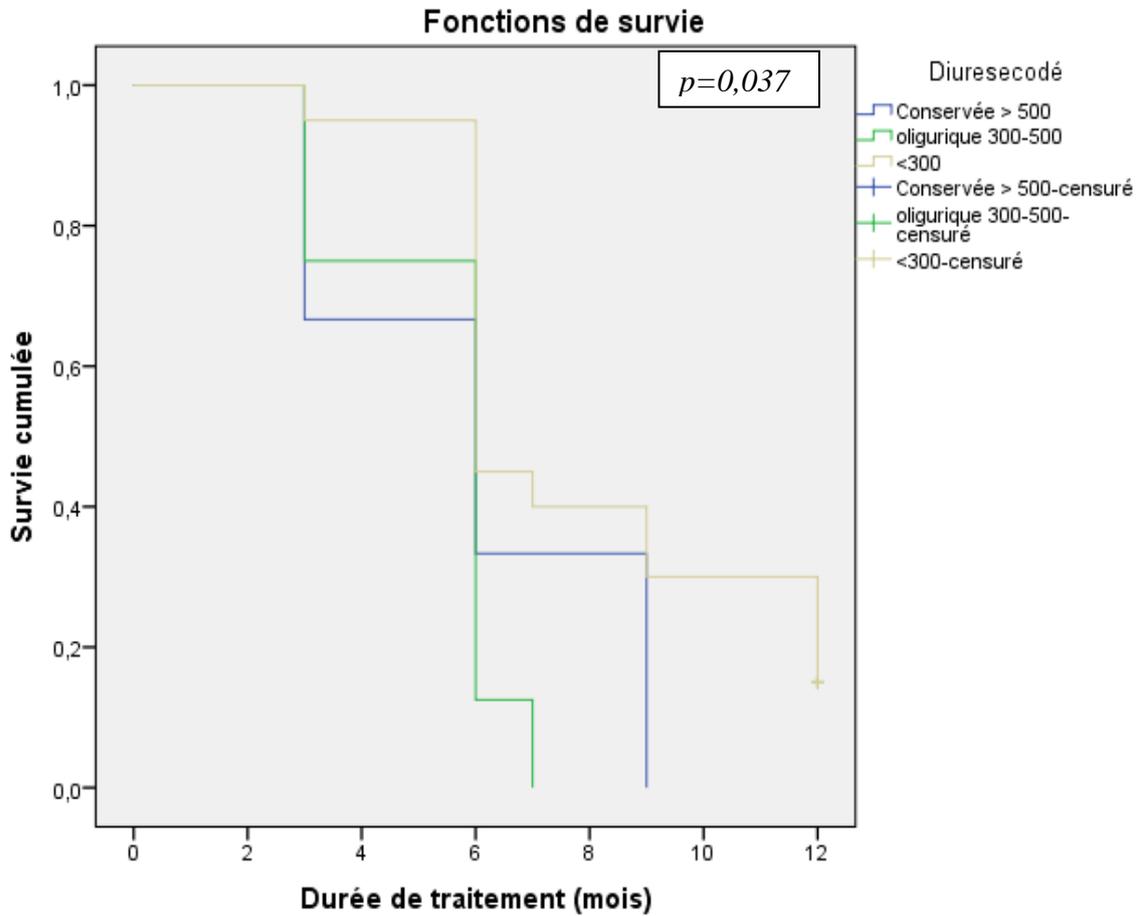


Figure 50: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la diurèse

# Résultats

## D.5. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'IMC

La réponse thérapeutique n'a pas été influencée par le stade de l'IMC, le délai moyen de la réponse thérapeutique ne varie pas entre les différents groupes, il est de 6 mois chez les patients maigres et il est de 7 mois dans le groupe des patients avec corpulence normale et en surpoids ( $p=0,89$ )

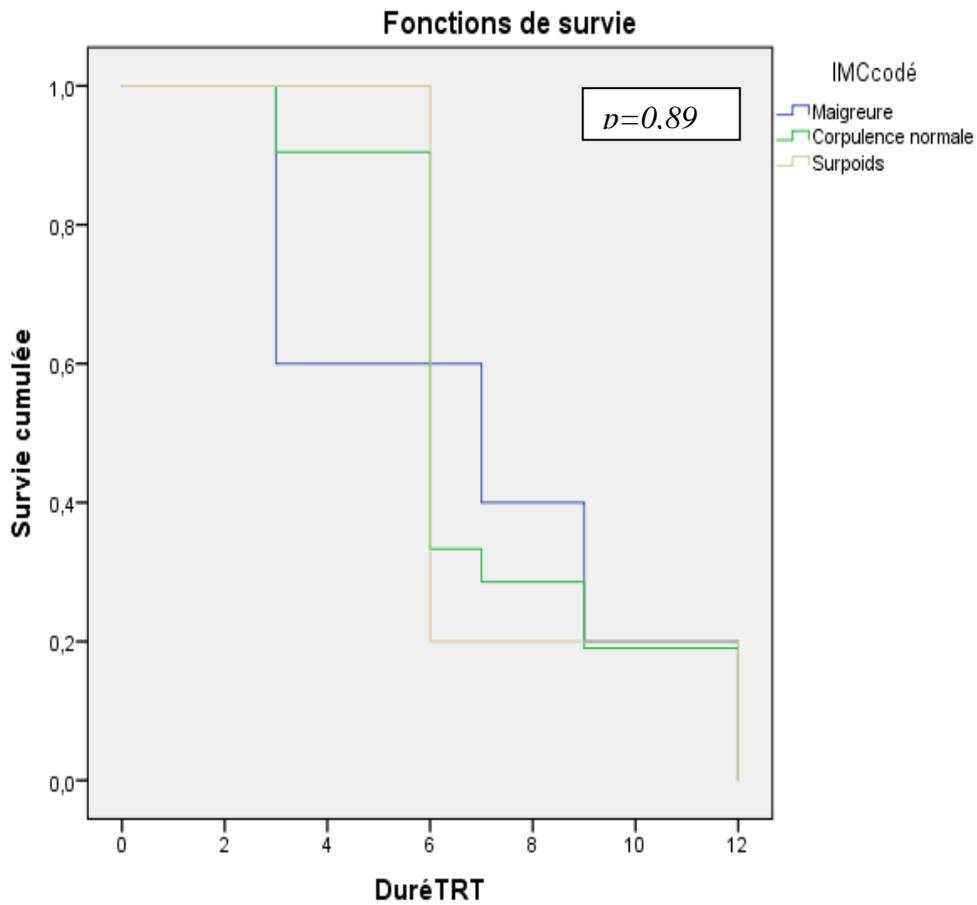


Figure 51: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'IMC

## Résultats

### D.6. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'Indice de Charlson

La réponse thérapeutique n'a pas été influencée par l'indice de co-morbidité de Charlson, le délai moyen de survenu de la réponse thérapeutique est de 7 mois pour les patients avec un indice de co morbidité de moins de 4 , et de 9 mois pour les patients avec un indice de co morbidité de plus de 4 ( $p=0,153$ )

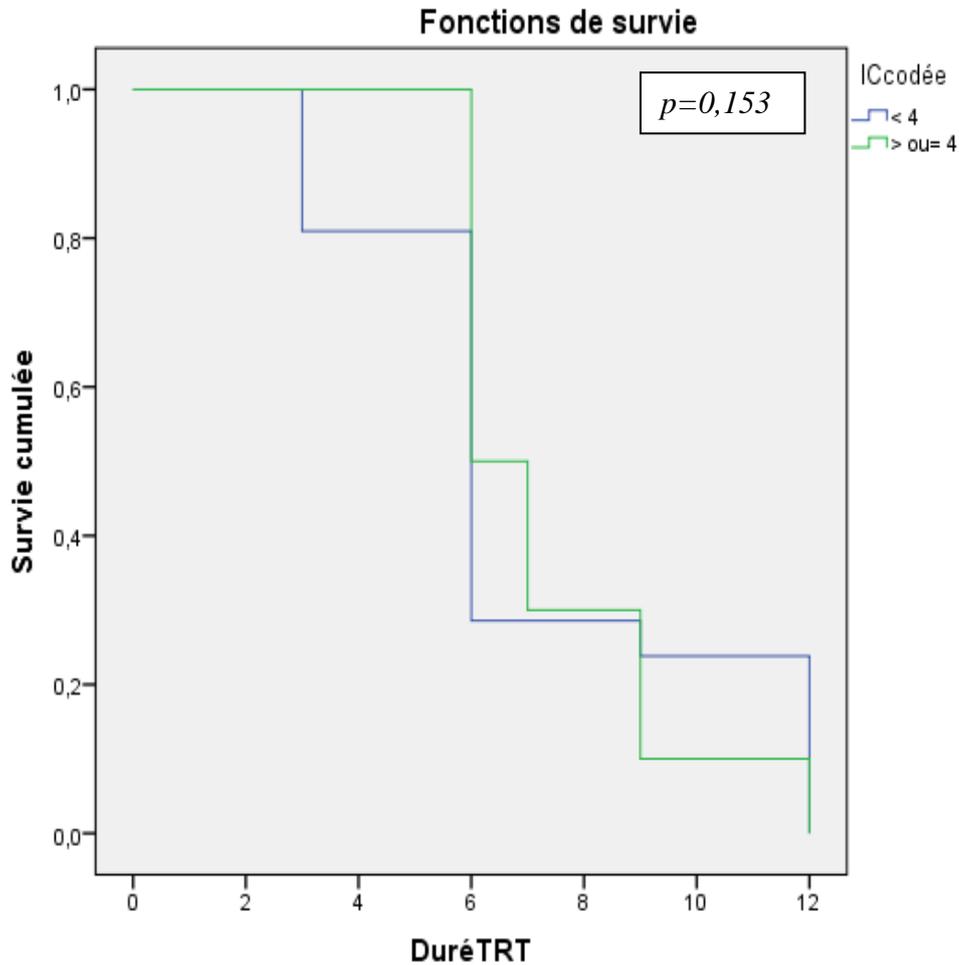


Figure 52: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'indice de Charlson

# Résultats

## D.7. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'ancienneté en dialyse

Le délai moyen de la réponse thérapeutique a été obtenue à 6,7 mois pour les patients de moins de 15 ans de dialyse et à 9,5 mois pour les dialysés de plus de 15 ans, avec une différence significative ( $p=0,023$ )

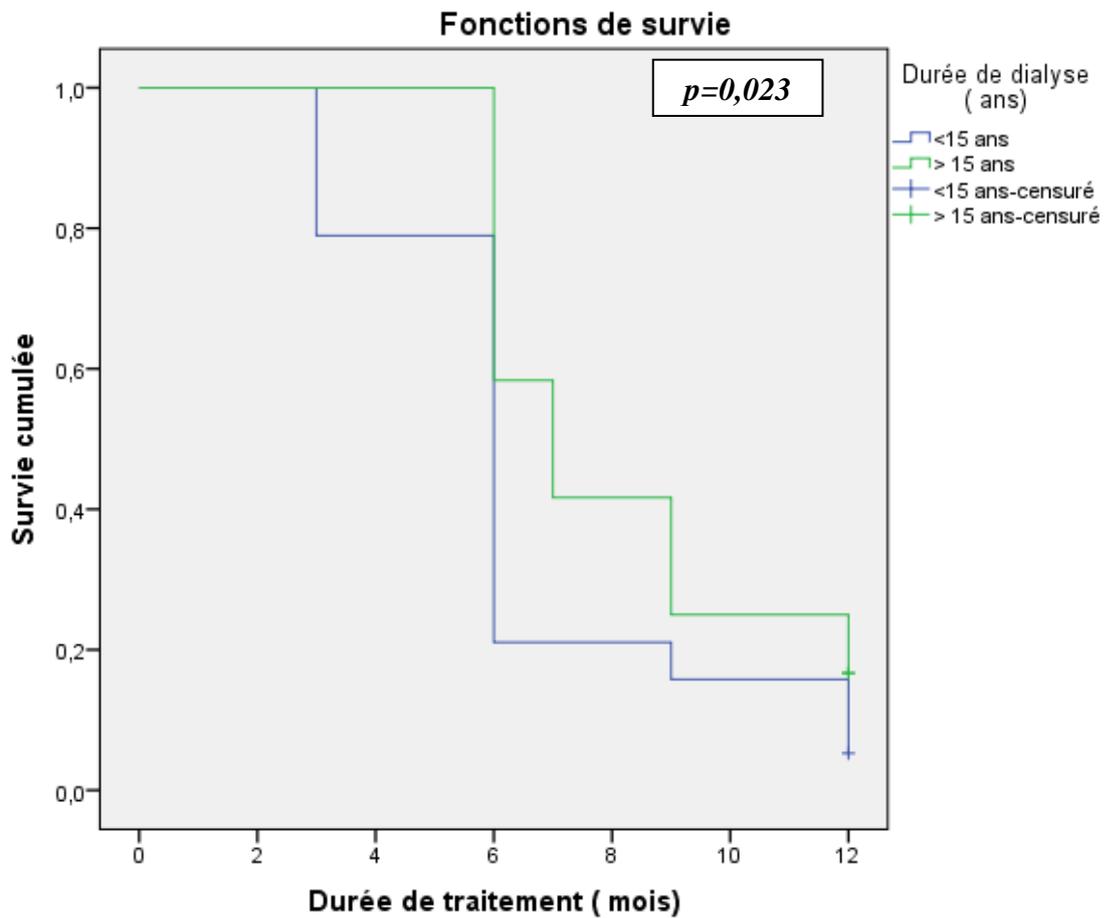


Figure 53: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la durée en dialyse

## Résultats

### D.8. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du profil sérologique à l'hépatite C

L'analyse de la réponse thérapeutique obtenue, en fonction du profil sérologique des patients à l'hépatite C retrouve, une médiane de réponse à 8,6 mois pour les patients positifs et à 6,3 mois pour les patients négatifs ( $p=0,04$ ).

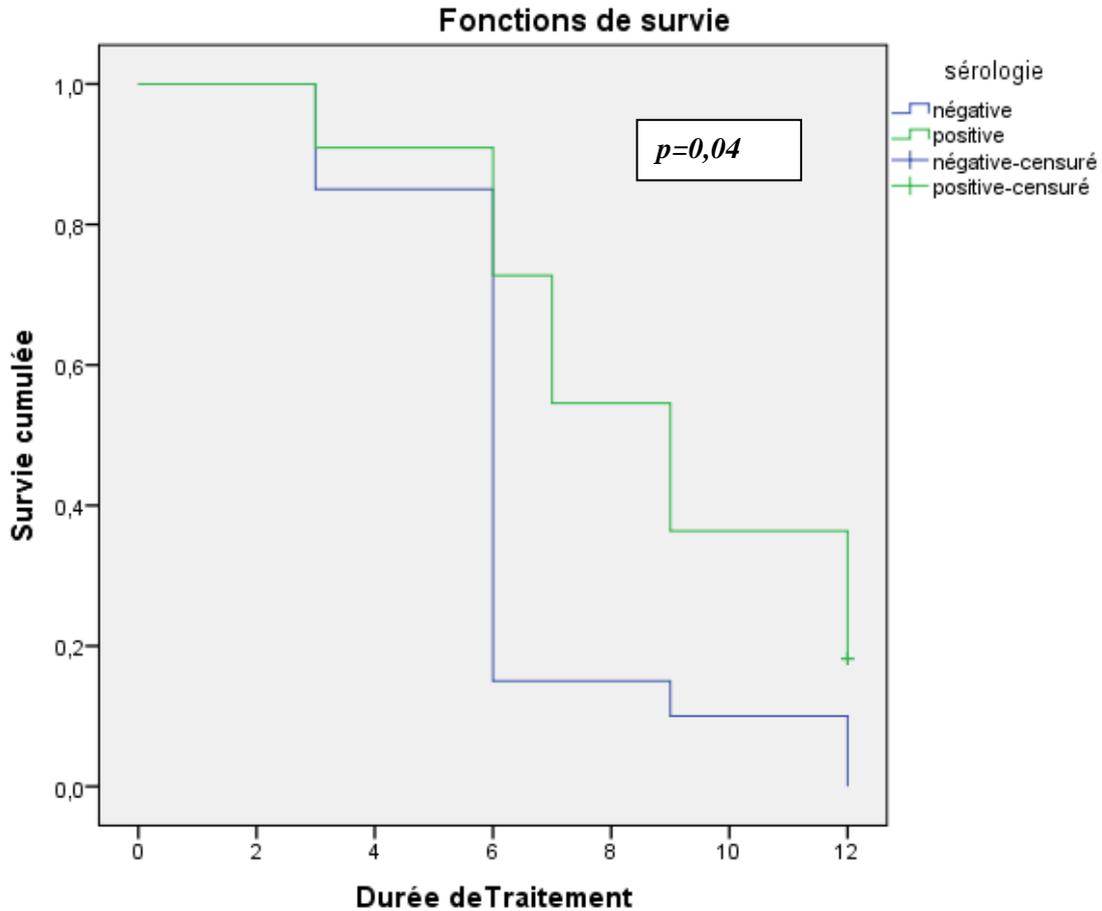


Figure 54: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du profil sérologique de l'hépatite C

## Résultats

### D.9. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la cause de la surcharge

L'analyse de la réponse thérapeutique obtenue, en fonction de la cause de la surcharge retrouve une médiane de réponse à 7,9 mois pour les transfusions et à 5,7 mois pour les perfusions de fer, la différence étant significative ( $p=0,023$ ).

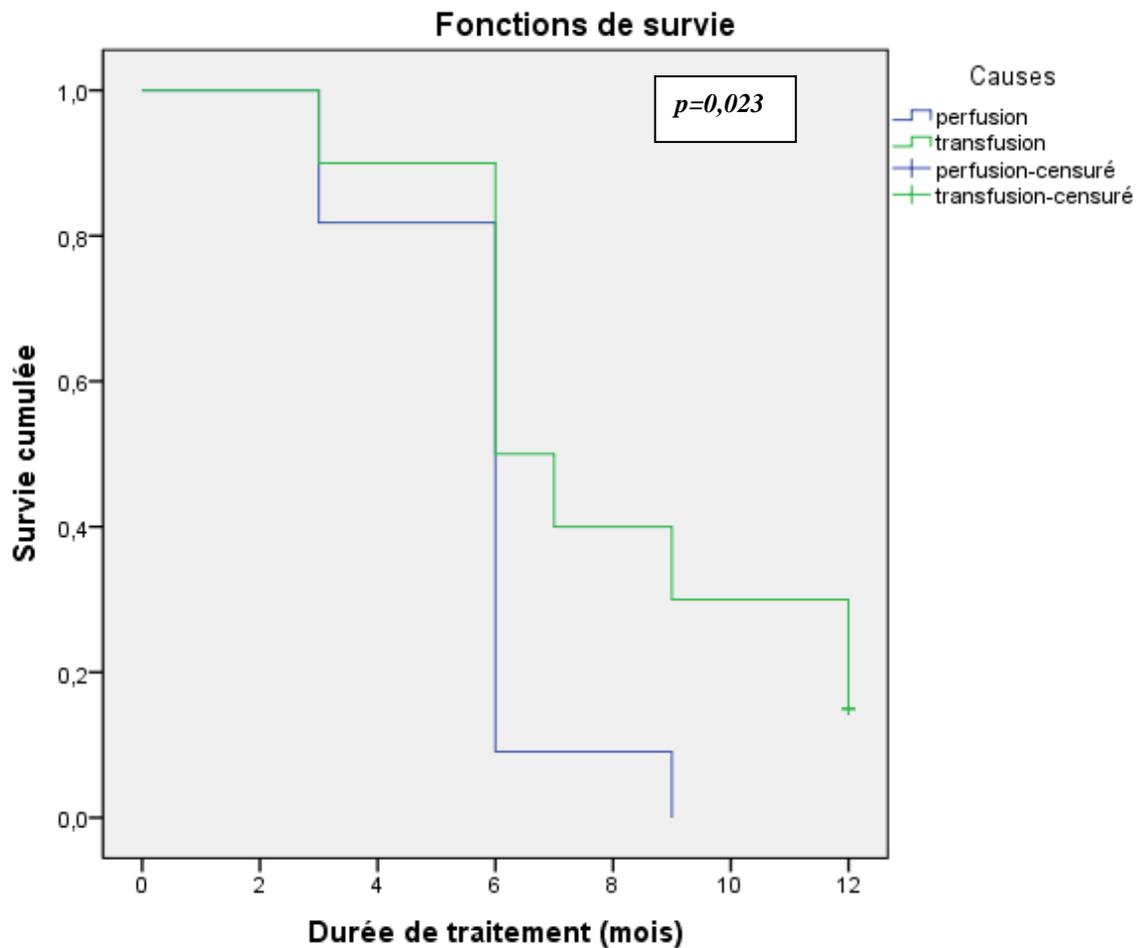
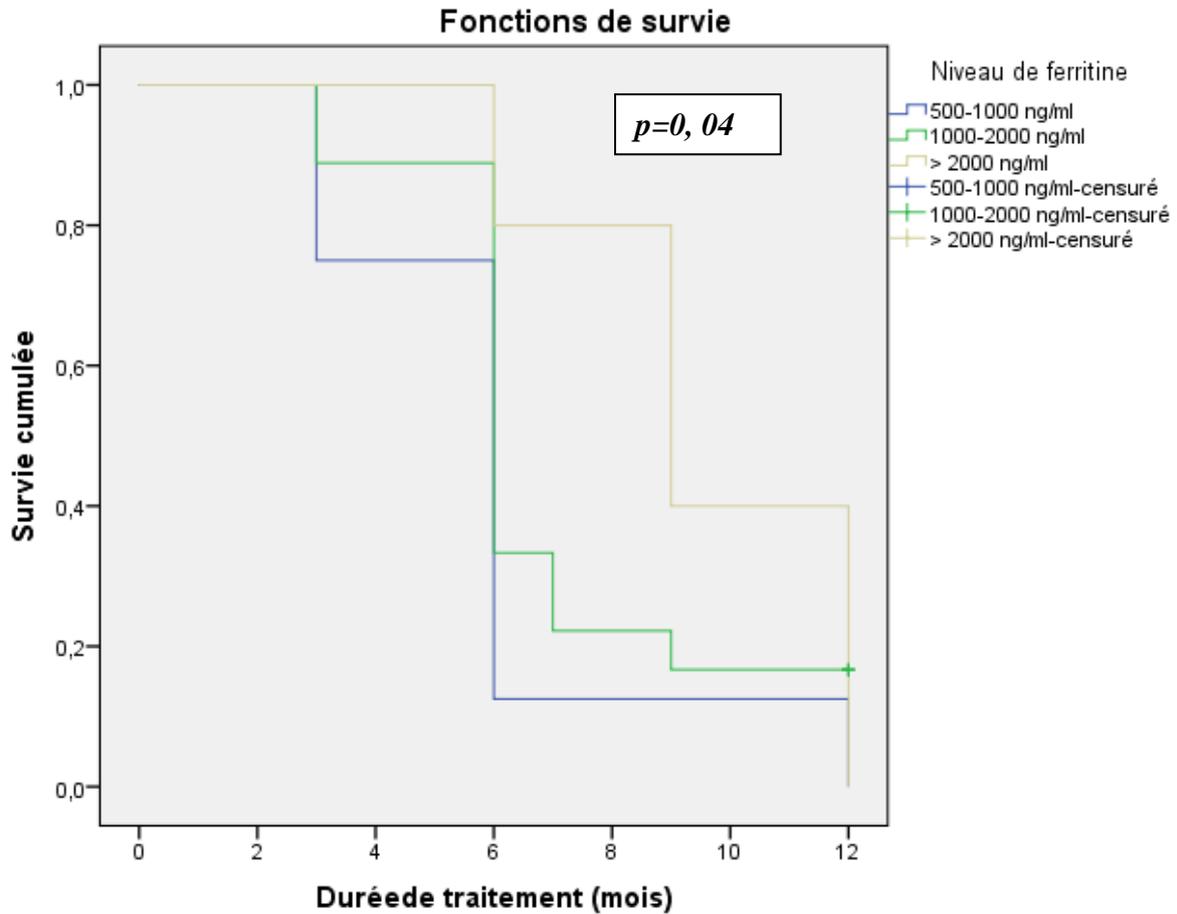


Figure 55: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la cause de la surcharge

## Résultats

### *D.10. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau de ferritinémie initiale*

Le délai moyen de survenu de la réponse thérapeutique est de 6 mois pour les patients avec un niveau de ferritine 500-1000ng/mL, il est de 7,6 mois chez le groupe de ferritne 1000-2000ng/mL et il est de 10,8 mois dans le groupe de ferritine > 2000 ng/mL, la différence est statistiquement significative ( $p=0,04$ )

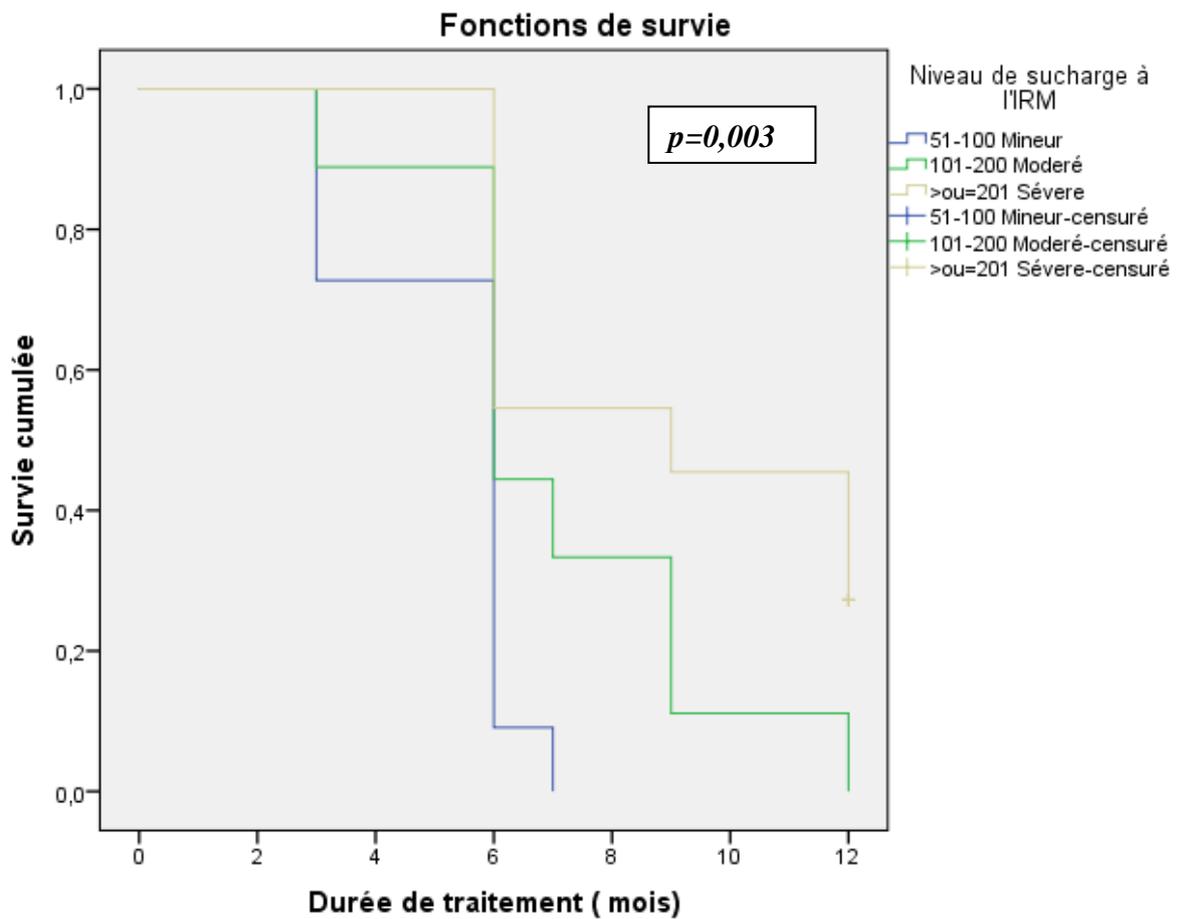


**Figure 56: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau de ferritinémie**

## Résultats

### *D.11. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau de surcharge hépatique mesuré par IRM*

La réponse thérapeutique obtenue, a été nettement influencée par le niveau de surcharge hépatique mesuré par IRM: les patients avec une surcharge mineure ont rapidement répondu à 5,3 mois, comparativement aux surcharges modérées à 7,2 mois, et aux surcharges sévères 09 mois ( $p=0,003$ )

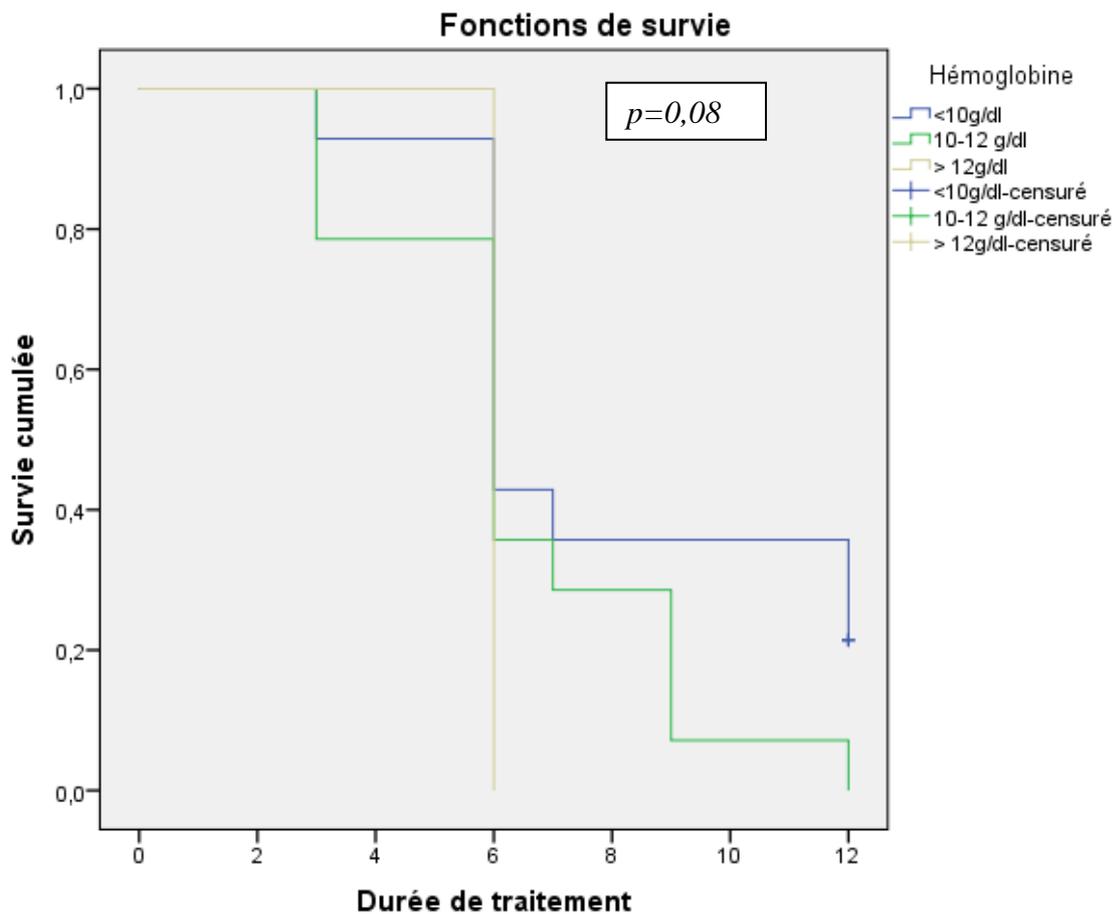


**Figure 57: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de la charge hépatique en fer mesurée par IRM**

## Résultats

### D.12. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du taux d'hémoglobine

Le délai moyen de survenu de la réponse thérapeutique est de 6 mois pour les patients avec un niveau d'hémoglobine  $>12\text{g/dl}$ , il est de 7,5 mois dans le groupe d' hémoglobine  $10\text{-}12\text{g/dl}$  et il est de 8,6 mois dans le groupe d' hémoglobine  $<10\text{ g/dl}$ , mais la différence reste statistiquement non significative ( $p=0,08$ ).



**Figure 58: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction de l'hémoglobine**

## Résultats

### D.13. Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau d'albumine

La réponse thérapeutique n'est pas influencée par le taux d'albumine, les patients avec un taux d'albumine <40g/l ont répondu à 7,8 mois, ceux avec un taux d'albumine 40-45g/l ont répondu à 6,8 mois, et les patients avec un taux >45g/l ont répondu à 6,6 mois, mais la différence reste non significative ( $p=0,48$ ).

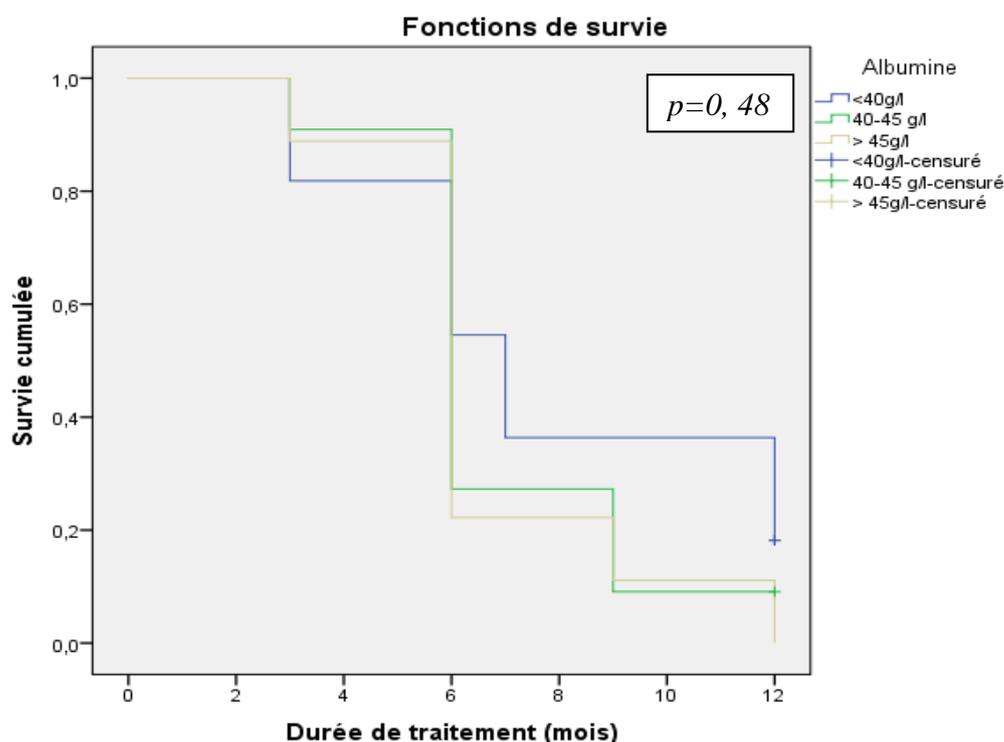


Figure 59: Analyse de la réponse thérapeutique en fonction du niveau d'albumine

### E. Analyse des facteurs pronostiques

#### E.1. Analyse uni variée de Kaplan-Meier

Au total, la réponse thérapeutique a été nettement influencée par la diurèse, la durée de dialyse, l'infection par l'hépatite C, la cause de surcharge et le niveau de surcharge mesuré par la ferritinémie ou par l'IRM. Le délai de la réponse thérapeutique est significativement plus long chez:

- Les patients anuriques,
- Les patients de plus de 15 ans de dialyse
- Les patients atteints d'hépatite C
- Les patients qui ont reçu des transfusions
- Et enfin les patients ayant une surcharge sévère mesurée par ferritinémie ou IRM

## Résultats

**Tableau 39: Facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique par l'analyse uni variée de Kaplan-Meier**

Facteurs Pronostiques		Analyse uni variée	
		Test de Logrank	
		HR (IC95%)	p
<b>Age (ans)</b>	18-40	1	0,77(NS)
	41-60	0,73(0,26-2,03)	
	> 60	0,60(0,17-2,14)	
<b>Sexe</b>	Femmes	1	0,09(NS)
	Hommes	0,64(0,26-1,57)	
<b>Diurèse(ml)</b>	100-300	1	<b>0,037</b>
	300-500	0,62(0,13-2,81)	
	>500	1,19 (0,02-1,47)	
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<18,4	1	0,89 (NS)
	18,5-24,9	0,74(0,13-4,07)	
	25-29,9	0,90(0,29-2,74)	
<b>Indice de Charlson</b>	< 4	1	0,94 (NS)
	> ou = 4	0,59 (0,21-1,62)	
<b>Durée de dialyse(ans)</b>	<15	1	<b>0,02</b>
	> 15	0,43 (0,15-1,20)	
<b>Causes de surcharge</b>	Perfusion	1	<b>0,023</b>
	Transfusion	0,51 (0,21-1,22)	
<b>Sérologie de l'hépatite C</b>	Négative	1	<b>0,04</b>
	Positive	0,62(0,25-1,52)	
<b>Niveau de ferritine(ng/l)</b>	500-1000	1	<b>0,04</b>
	1000-2000	0,6 (0,26-1,69)	
	>2000	0,18 (0,02-1,47)	
<b>Niveau de surcharge à l'IRM (μmol/g)</b>	51- 100	1	<b>0,003</b>
	101-200	2,5(0,88-7,57)	
	>200	1,34 (0,3-4,65)	
<b>Niveau d'hémoglobine(g/dl)</b>	<10	1	0,08
	10-12	0,60(0,16-2,28)	
	> 12	0,78(0,21-2,88)	
<b>Niveau d'albumine (g/l)</b>	<40	1	0,48(NS)
	40-45	0,62(0,19-1,96)	
	>45	0,91(0,33-2,53)	

## Résultats

### E.2. Analyse multi variée par la régression de COX

Les variables introduites dans le modèle de COX, sont celles associées significativement à la réponse thérapeutique dans l'analyse uni variée de Kaplan Meier avec  $p < 0,05$ , ce sont donc : la diurèse, la durée de dialyse, la cause de surcharge, l'infection par l'hépatite C et le niveau de surcharge

**Tableau 40 : Facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique identifiés dans le modèle final de Cox**

Facteurs Pronostiques	HR (IC 95%)	p	HR ajusté (IC95%)	p
<b>Diurèse(ml)</b>				
100-300 (n=20)				
300-500 (n=8)	0,62(0,13-2,81)	0,037	0,91(0,16-5,11)	
>500 (n=3)	1,19 (0,02-1,47)		1,12(0,19-6,22)	0,72
<b>Causes de surcharge</b>				
Transfusion				
Perfusion	0,68 (0,25-1,80)	0,023	0,83 (0,25 -2,41)	0,98
<b>Durée de dialyse (ans)</b>				
< 15	0,43 (0,15-1,20)	0,02	0,60(0,19-1,88)	
>15				0,81
<b>Sérologie de l'hépatite C</b>				
Négative	0,62(0,25-1,52)	0,04		
Positive			0,5(0,17-1,45)	0,20
<b>Niveau de ferritine(ng/ml)</b>				
500-1000				
1000-2000	0,6 (0,26-1,69)	0,04	0,80(0,25-2,6)	
>2000	0,18(0,02-1,47)		0,30(0,03-3,0)	0,99
<b>Niveau de surcharge à l'IRM(<math>\mu</math>mol/g)</b>				
51- 100				
101-200	2,5(0,88-7,57)	0,003	0,77(0,23-2,5)	
>200	1,34 (0,3-4,65)		1,70 (0,20-3,11)	0,36

Après ajustement des facteurs pronostiques dans le modèle de COX, aucun facteur n'a été retrouvé comme significatif

## ***IV. Discussion***

## Discussion

---

L'hémosidérose du dialysé chronique a toujours été un évènement fréquent; autrefois liée aux transfusions sanguines, avant l'apparition des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), elle est actuellement en rapport avec l'utilisation de doses massives de fer injectable, pour assurer la pleine efficacité thérapeutique des ASE(147).(10), voir même dans le but d'économiser sur les ASE. (148)

En dépit de ses conséquences sur la morbi-mortalité (22).(149).(150), potentiellement réversibles sous traitement par les chélateurs de fer, l'hémosidérose du dialysé chronique reste un sujet peu abordé, et peu d'études se sont intéressées à l'aspect thérapeutique par les chélateurs de fer.

Notre étude va probablement contribuer à l'enrichissement des connaissances sur l'hémosidérose du dialysé chronique par l'étude de sa prévalence, de l'identification des facteurs associés à la surcharge, de la place du traitement par les chélateurs de fer et de l'établissement des mesures préventives .

Les points forts de cette étude:

- Il s'agit d'une étude prospective, avec recrutement et suivi de patients par IRM hépatique qui est un critère de jugement bien validé actuellement .

- Elle a été réalisée en étroite collaboration avec l'équipe de l'unité d'IRM, pour le diagnostic et le suivi des patients

- L'interprétation des examens IRM a été réalisée par un seul radiologue, atténuant le biais d'information

Les points faibles sont :

- La taille de l'échantillon suivi par IRM hépatique (31patients)

- Nous avons traité 35 patients, mais le critère de jugement principal n'a pas été mesuré chez 4 patients soit 11% de la population (02 patients décédés, 02 patients n'ont pas été contrôlés par l'IRM)

# Discussion

---

## 1. Justifications de la méthodologie

Le but de notre travail est d'évaluer l'efficacité des chélateurs de fer, sur la réduction de la concentration intra-hépatique en fer mesurée par l'IRM.

### 1.a Choix de la population cible à traiter par chélateur de fer

La population des dialysés sujette aux transfusions et aux perfusions de fer, est exposée au risque de surcharge martiale; nous avons décidé de traiter par les chélateurs de fer, les patients, chez qui l'hémosidérose est confirmée par IRM hépatique.

### 1.b Choix de la méthode d'évaluation de la surcharge en fer

L'évaluation de la surcharge par la seule mesure de la ferritine n'est pas fiable; certes l'augmentation de la ferritine peut refléter une surcharge en fer. Cependant, la ferritine plasmatique est sensible à divers états pathologiques (syndrome inflammatoire, cytolyse, cancers et hémopathies, alcoolisme chronique, syndrome métabolique, hyperthyroïdie, diabète, maladie de Gaucher, syndrome d'activation macrophagique).[\(70\)](#).[\(71\)](#).[\(72\)](#). Plusieurs autres études ont conclu que la ferritine n'est pas le reflet correct du stock martial [\(151\)](#).[\(121\)](#).[\(152\)](#).

Rappelons que nous avons recruté, pour l'étude, 40 patients pour hyperferritinémie > 500ng/mL), mais le diagnostic d'hémosidérose n'a été confirmé par IRM que chez 35 patients, démontrant ainsi que l'hyper ferritinémie n'est pas toujours synonyme de surcharge martiale.[\(77\)](#)

La ponction biopsie hépatique qui était la méthode de référence, n'a plus une indication dans le diagnostic de l'hémosidérose [\(153\)](#); elle n'est requise que pour identifier une éventuelle cirrhose ou de lésions associées. Elle reste une méthode invasive, non dénuée de risque hémorragique (en particulier chez l'hémodialysé), nécessitant au minimum 24h d'hospitalisation, ce qui limite sa répétition.

Plusieurs méthodes radiologiques ont été développées et se sont focalisées sur l'exploration du foie (principal lieu de stockage du fer); la première est l'imagerie SQUID (superconducting quantum interference Device), mais c'est une technique très coûteuse peu répandue à travers le monde.

## Discussion

---

L'IRM, est devenue le "gold standard" pour le diagnostic et la surveillance des surcharges martiales; en permettant une « biopsie radiologique » (154).(155).(86), elle a récemment apporté de nouvelles informations sur le métabolisme du fer chez les patients hémodialysés et sur le risque de surcharge en fer (156).(157).

Nous avons réalisé de manière non invasive des IRM, sans injection de gadolinium par la méthode validée Ratio d'intensité de signal (SIR) avec l'algorithme de l'Université de Rennes , publiée par Gandon et al, (24, 25). Celle-ci a récemment permis de quantifier avec précision la charge en fer, chez les patients hémodialysés par comparaison avec l'histologie hépatique quantitative, comme cela a été déjà démontré chez les patients non insuffisants rénaux. (13, 158). (159). La sensibilité de la méthode pour le diagnostic d'une surcharge martiale (seuil > 60  $\mu\text{mol/g/foie sec}$ ) est de 89 % et sa spécificité de 80 %. Elle est linéaire et validée jusqu'à une surcharge en fer de 350  $\mu\text{mol/g}$  de poids sec .(25) Nous avons retrouvé une surcharge > 350  $\mu\text{mol/g}$  de poids sec chez 06 patients et trois d'entre eux ont été contrôlés après traitement par la même technique, dans l'objectif de garder un protocole de mesure uniforme pour l'ensemble des patients.

Avec l'objectif d'évaluer l'effet thérapeutique sur la réduction de la surcharge martiale, nous nous sommes intéressés à mesurer la réduction au niveau hépatique ( principal organe de stockage du fer). La surcharge en fer peut affecter aussi d'autres organes en particulier le cœur ; de ce fait une IRM cardiaque serait nécessaire dans un but plutôt pronostique pour rechercher le retentissement de l'hémossidérose sur le cœur(160) et ferait peut être l'objectif d'études ultérieures.

### 1.c. Choix du chélateur

La question de prise en charge de l' hémossidérose en dialyse se pose depuis plus de 60 ans.(125)

Certaines équipes ont proposé un schéma qui associe un traitement par l'EPO à fortes doses, suivi de phlébotomies (128). (129).(130) .Ce protocole ne peut être appliqué à nos patients en raison de l'anémie .

L'utilisation des chélateurs date de 1980. Le déferoxamine, (par voie intraveineuse) a été utilisé en premier chez les dialysés, pour chélater le fer et l'aluminium (126).(127).(106). Du fait de ses effets secondaires, notamment infectieux(138). (139), il a été progressivement abandonné.

## Discussion

---

Le Défériprone (Ferriprox®) a été le premier chélateur du fer disponible par voie orale, mais aucune donnée pharmacologique, n'existe chez les dialysés .(110)

Notre choix a été porté sur le déférasirox (DFX), déjà étudié chez les populations de dialysés (110). (140) .(141).(142) à la dose de 10-15mg/k/j , il a l'avantage d' avoir une demi-vie longue (8 à 16 heures), autorisant une seule prise quotidienne, pour une meilleure compliance thérapeutique (161) et l'élimination du fer chélaté se fait principalement par voie biliaire, sans risque pour les patients anuriques.

### 1.d. Justification du traitement

En présence d'une surcharge martiale, les guidelines d'hématologie proposent d'entamer un traitement par les chélateurs, pour une ferritinémie >1000 ng/mL (162). (163).

Concernant l'IRM, puisque des valeurs de CHF supérieures à 100µmol/g de foie sec, ont été rapportées comme étant associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité (161), le maintien ou la réduction des valeurs CHF en dessous de ce seuil est souhaitable.

En conséquence, nous avons décidé de traiter les dialysés devant une ferritinémie moyenne de  $2038,7 \pm 1914,2$  ng/mL et une CHF à l'IRM de  $226,3 \pm 201,1$  µmol/g de foie sec.

## 2. Discussion des résultats

### 2. a. Prévalence de la surcharge martiale

Dans la perspective de traiter les cas d' hémossidérose des dialysés, nous avons sélectionné pour étude IRM hépatique tout patient ayant une ferritinémie > 500 ng/mL, soit un total de 45 patients . Le diagnostic a été confirmé dans 35 cas, portant ainsi la prévalence de l'hémossidérose au sein de la population des dialysés de la wilaya de Tlemcen à 2,96 % .

Cette prévalence pourrait être encore plus élevée, si notre recrutement avait comporté des ferritinémies comprises entre 200-500 ng/mL. En effet, les études visant à évaluer la prévalence de l'hémossidérose dans la population des dialysés, utilisant le SQUID ou l'IRM hépatique, ont mis en évidence une surcharge en fer, même chez des patients qui étaient dans les cibles de ferritine ( 200-500 ng/mL), recommandées par les sociétés savantes. (voir tableau 41)

## Discussion

**Tableau 41: Evaluation comparative de la surcharge martiale dans différentes populations de dialysés**

Etude	Méthode radiologique	Nombre patients	Principales caractéristiques des patients	Résultats
Canavese et al 2004 (123)	SQUID	40	Ferritine 200–500 ng/mL	-CHF normale 25% (ferritine moy 245) -Surcharge légère 32,5% (ferritine moy 329) -Surcharge modérée 37,5% (ferritine moy 482)
Rostoker et al 2012 (13)	SIR-MRI	119	Patients traités selon KDOQI 2006 et ERBP 2009, cible de ferritine 200–500ng/mL	-Normale (< 50 µmol/g) 16% - Mineure (51– 100µmol/g) 35,3% - Modérée (101–200 µmol/g) 18,5% - Sévère (> 201 µmol/g) 30,2%
Rostoker et al 2014 (164)	SIR-MRI	80	Patients traités selon ERBP 2013, cible de ferritine < 300 ng/mL	Surcharge en fer chez 65 % des patients -Normale (< 50 µmol/g) 35% -Mineure (51– 100µmol/g) 41,2% -Modérée (101–200 µmol/g) 12,5% -Sévère (> 201 µmol/g) 11,25%
Holman et al 2017 (165)	MRI-T2 Relaxometrie (Ferriscan®)	10	Ferritine moyenne 371 ng/mL	Surcharge hépatique chez 80 % des patients Pas de surcharge cardiaque
Turkmen et al 2017 (166)	MRI-T2* relaxometrie	36	Ferritine moyenne 472 ng/mL	Surcharge hépatique 3 patients (8%) Surcharge cardiaque minime 6 patients (16%)
Ali et al 2018 (167)	MRI-T2* relaxometrie	50	25 patients atteints d' hépatite C	Surcharge hépatique 22/50 (44 %) patients -Surcharge mineure 14% - Surcharge modérée 16% - Surcharge sévère 14%
Rostoker et al 2019 (168)	SIR-MRI	68 62 HD 6 DP	Patients traités selon ERBP 2013, cible de ferritine < 300 ng/mL	Surcharge hépatique 39/68 patients (57%) - Mineure 23 patients -Modérée 9 patients - Sévère 7 patients

(SQUID: superconducting quantum interference device; MRI: magnetic resonance imaging; LIC: liver iron concentration; SIR: signal intensity ratio; KDOQI: kidney disease outcomes quality initiative; ERBP: European renal best practice)

## Discussion

\* Se basant uniquement sur la ferritinémie, cette prévalence est difficile à comparer compte tenu des différences d'attitudes pratiques, par pays, dans la prise en charge de l'anémie du dialysé, tant dans les indications des transfusions que des perfusions de fer: très faibles au Japon (30–40 % des patients) se basant sur les guidelines japonaises ciblant une ferrinémie <300ng/mL (169); intermédiaire en France (environ 60 %) en accord avec l' European renal best practice( ERBP) 2013, ciblant une ferritine < 300ng/mL et très importante aux Etats-Unis (prés de 90 %) en rapport avec l'utilisation importante de fer injectable dans le but d'épargne des ASE.(170) Parallèlement et comme attendu, les ferritinémies moyennes varient en fonction des pays:

- 120ng/mL au Japon
- environ 350 ng/mL en France
- 600 ng/mL aux Etats-Unis

\* En se basant sur l'IRM hépatique , comme c'est le cas de notre étude, d'autres travaux ont été menés à travers le monde, explorant l'hémosidérose chez les dialysés ayant une hyperferritinémie >500 ng/mL

**Tableau 42 : Résultats d'IRM dans différentes études explorant des dialysés avec hyperferritinémie > 500 ng/mL**

Etude	Age (ans)	Sexe H/F	Durée dialyse (ans)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Hb (g/dl)	Ferritine (ng/mL)	IRM (µmol/g)
Ferrari (2011)(151)	61±12	10/5	2,5±1	-	11,6±0,9	782±170	81±58,3
Ghoti (2012)(124)	63±12	13/8	5,8±3,2 (1-13)	-	11,2±1,2	2688 ± 1489	89,5±25,5
Toulian (2016)(171)	54,9±4,9	12/7	8,9±8,9 (0,25-30)	27,1±4,9	11,5±1,1	596	144±87
Castillo (2016)(172)	-	-	-	-	-	>500	130,4±25
<b>Notre étude (2022)</b>	<b>48</b>	<b>12/23</b>	<b>11,9 ± 5,9 (3-25ans)</b>	<b>21,6 ± 3,6</b>	<b>10,5 ±1,6</b>	<b>2038,7 ± 1914,2</b>	<b>226,3 ± 201,1</b>

En comparant nos résultats à ceux de la littérature, nos patients sont significativement plus jeunes ( moyenne d'âge 48 ans ) , plus anciens en dialyse et sévèrement surchargés à l'IRM.

## Discussion

---

Nous avons mis en évidence une surcharge hépatique en fer chez 35 patients sur 40. La charge hépatique moyenne en fer, calculée à l'IRM, est de  $226,3 \pm 201,1(66-678)$   $\mu\text{mol/g}$  de foie sec (valeur normale  $< 50 \mu\text{mol/g}$ ) et le taux moyen de ferritine de  $2038,7 \pm 1914,2$   $\text{ng/mL}$  (500- 8495  $\text{ng/mL}$ ). (40% des patients sont en surcharge sévère, 28,5% en surcharge modérée et 31,4% en surcharge légère).

Aux États-Unis, par relaxométrie R2\*, Tolouian et al. ont retrouvé une surcharge hépatique en fer chez 50 % des 17 patients avec un taux moyen de ferritine de 596  $\text{ng/mL}$ .(171)

De même, en Australie, par relaxométrie Ferriscan® R2, Holman et al. ont retrouvé une surcharge hépatique en fer chez 80 % des 10 patients hémodialysés avec un taux médian de ferritine sérique de 371  $\text{ng/mL}$ .(165)

Sur 47 patients hémodialysés avec une ferritine sérique  $> 500 \text{ng/mL}$ , Castillo et al ont mis en évidence une surcharge hépatique en fer par IRM chez 91 % des patients (dont 53 % de surcharge légère et 38 % de surcharge modérée à sévère).(172)

### 2.b. Facteurs associés à la surcharge martiale

Nous constatons que l'hémossidérose, dans notre série, est plus fréquente et plus sévère:

➤ Chez le sexe féminin (22 femmes/13 hommes) ; parmi les 14 patients en surcharge sévère, 12 sont des femmes ( $p=0,04$ ); cette prédominance féminine est en partie expliquée par la fréquence des saignements gynécologiques (ménos-métrorragies) cycliques, exposant plus souvent les patientes aux transfusions sanguines et aux perfusions de fer.

➤ Chez les hémodialysés. Une seule patiente est en dialyse péritonéale, présentant une surcharge mineure.

Cette différence de répartition entre les deux modalités de dialyse s'explique par :

\* La faible fréquence de la DP, qui reste une technique peu utilisée dans le monde, sa prévalence mondiale est de l'ordre de 11 %.(173). En Algérie, selon les statistiques publiées en 2018, le nombre des patients en dialyse péritonéale ne représente que 3,65% du nombre total des dialysés. (1)

\* Comparativement aux patients hémodialysés, les patients en dialyse péritonéale ont moins de pertes de sanguines, de plus les cibles de ferritine préconisées par les recommandations actuelles, sont moins élevées et plus physiologiques en DP qu'en HD (174) ; cette population reste donc moins exposée à une surcharge martiale.

## Discussion

---

Deux études françaises, ont comparé la surcharge martiale entre HD et DP, retrouve que la surcharge en fer est rare et généralement légère chez les patients en dialyse péritonéale (175).(176) .

➤ Chez les polytransfusés (23 patients transfusés/35) ( $p=0,02$ ). Il a été constaté par l'équipe d'Ali et al, avant l'ère de l'EPO, sur étude autopsique de 50 patients hémodialysés, que les transfusions sanguines étaient responsables d'une surcharge massive dans différents organes: foie, rate, surrénales, pancréas(177).

Ces transfusions étaient encore plus fréquentes, chez les anciens dialysés de plus de 15ans de dialyse ( $p=0,05$ ), (EPO non encore disponible à ce moment). Rappelons qu'en Algérie, l'EPO a été introduite par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux en 2001 et la commercialisation du fer saccharose en 2007. Au cours de la même année, le remboursement de l'EPO et du fer injectable par les caisses d'assurances a été rendu possible (2).

➤ Chez les patients anuriques ( $p=0,05$ ) , qui sont d' anciens patients ayant reçus de nombreuses transfusions

➤ Chez le patients anémiques ( $p=0,05$ ). Parmi les 17 patients anémiques, 10 avaient un surcharge sévère . En effet les patients anémiques sujets aux transfusions et aux perfusions de fer, sont plus à risque de surcharge martiale. De plus , il est constaté chez ces patients , une résistance à l'action de l'EPO, pouvant être expliquée par la surcharge en fer .(178)

➤ IL est à remarquer, que la sérologie de l'hépatite C (affection fréquente en hémodialyse) (179).(180).(181) a été retrouvée chez 13 patients (soit 37%), dont 7 sont fortement surchargés en fer à l'IRM. Cette fréquence significative a été rapportée par Ali (Égypte): il a analysé 50 patients hémodialysés, dont 25 atteints d'hépatite C . Une surcharge hépatique en fer, identifiée par IRM, était présente chez 44 % des patients et était plus fréquente et plus sévère chez les patients HCV positifs. (167)

## Discussion

### 2.c. Corrélation entre le niveau de ferritine et la charge hépatique en fer mesurée par IRM

Une corrélation positive ( $\rho=0,65$ ;  $p=0,000$ ) est retrouvée entre le niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer mesurée par IRM, sur les 40 patients inclus initialement.

De même, sur les 31 patients traités et suivis, une corrélation positive est également retrouvée entre le niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer mesurée par IRM : ( $\rho=0,68$ ;  $p=0,000$ ) avant traitement ( $\rho=0,54$ ;  $p=0,000$ ) après traitement.

De nombreuses études ont exploré la corrélation entre ferritine sanguine et IRM, avec des résultats contradictoires.

- Une corrélation positive est retrouvée par Cappellini et al ( $r=0,63$ )[\(161\)](#) et Taher et al [\(182\)](#) chez des populations de thalassémiques et par Rostoker et al [\(42\)](#) et Holman et al [\(165\)](#) chez des dialysés.

- A l'inverse, Zamani et al[\(183\)](#) et Azarkeivan et al [\(184\)](#), retrouvent une corrélation négative chez des populations de thalassémiques.

**Tableau 43: Corrélation ferritinémie - IRM dans différentes études**

Etude	Type de population	Nombre patients	Corrélation Ferritine / IRM
Cappellini et al 2006	Thalassémiques	586	corrélation positive $r = 0,63$
Taher et al 2012	Thalassémiques	165	corrélation positive $r = 0,639$
Rostoker et al 2015	Dialysés	212	corrélation positive $\rho = 0,52$
Holman et al 2017	Dialysés	10	corrélation positive $r^2 = 0,63$
Zamani et al 2011	Thalassémiques	210	corrélation négative $r = -0,58$
Azarkeivan et al 2013	Thalassémiques	156	corrélation négative $r = -0,53$
<b>Notre étude 2022</b>	<b>Dialysés</b>	<b>31</b>	<b>corrélation positive <math>\rho = 0,68</math></b>

### **2.d . Effet thérapeutique sur la surcharge martiale**

Nous avons suivi les patients sous DFX par une ferritine mensuelle. Le critère de jugement principal était une baisse d'au moins 50% de la ferritinémie de base, concomitante à une réduction de la concentration intra-hépatique en fer mesurée par IRM à  $<100\mu\text{mol/g}$  de foie sec .

Cependant, comme il a été jugé irréaliste d'atteindre des valeurs inférieures à  $100\mu\text{mol/g}$  de foie sec à 1 an, chez les personnes fortement surchargées en fer ( $600\mu\text{mol/g}$  de foie sec), une diminution à moins  $150\mu\text{mol/g}$  de foie sec, a été jugée comme objectif raisonnable à atteindre, puisque chez la plupart des patients, une telle réduction annuelle conduirait à une diminution du risque.

La réduction de la CHF à moins de  $50\mu\text{mol/g}$  de foie sec, était considérée comme indésirable, exposant potentiellement les patients au risque de surchélation .(161)

L'efficacité du DFX sur la surcharge en fer a été évaluée par l'analyse des résultats de la ferritine sanguine et les données de l'IRM hépatiques effectuées au début et à la fin du traitement.

#### ***2.e.1. Effet thérapeutique sur la réduction de la ferritinémie***

*Chez la population des thalassémies:*

Une étude indienne menée chez 50 patients atteints de B thalassémie, d'âge moyen de  $15,7 \pm 6,8$  ans, a démontré l'efficacité du DFX à la dose de  $30\text{mg/kg}$  et plus , sur la réduction de FS de  $3859,8 \pm 1690,7$  vs  $2693 \pm 138,4$   $p = 0,001$ (185)

L'étude ESCALATOR, a montré que le DFX avec des doses progressives était efficace sur la réduction de la FS à  $-341$  ng/mL, et de la concentration hépatique en fer ( $-3,4$  mg Fe/g poids sec) sur 1 an , sans aucune augmentation des effets indésirables. (186)

N. Benmouffok, a étudié l'effet du DFX sur la ferritinémie, dans une population d'enfants thalassémiques: le DFX, donné à une dose supérieure à  $35$  mg/kg/j, a permis de baisser la FS d'une manière significative ( $4438 \pm 838,7$  ng/mL vs  $1762,70 \pm 838$  ng/mL) à 12 mois de traitement.  $p = 0,0001$  .(187)

## Discussion

---

*Chez la population des hémodialysés:*

Dans une étude taïwanaise, sur huit patients hémodialysés, traités pour surcharge martiale par DFX (15 mg/kg /jour), Cheng-Hsu et al rapporte que le DFX a entraîné une réduction statistiquement significative de la ferritine (3133,1 vs 1215,6 ng /mL ,  $p = 0,017$ ).[\(140\)](#)

Nos résultats sont en accord avec ceux cités en littérature, par une réduction significative du taux moyen de la ferritinémie, de  $2058,7 \pm 2005,0$  vs  $644,2 \pm 456,6$  ng/mL ( $p = 0,002$ ). Le taux de réduction est de 68%.

### **2.d.2. Effet thérapeutique sur la réduction la charge hépatique en fer à l'IRM**

Afin de comparer les résultats de notre étude sur l'effet thérapeutique du déférasirox (DFX) sur la surcharge hépatique en fer chez une population de dialysés mesurée par IRM, nous n'avons pas retrouvé de données en littérature concernant le suivi du traitement de l'hémosidérose chez les dialysés par IRM hépatique . De ce fait, nous allons comparer nos résultats aux études effectuées chez les thalassémiques.

L'étude THALASSA, effectuée sur une population de thalassémiques [\(188\)](#), rapporte l'efficacité du DFX à 1 an : La concentration hépatique en fer, mesurée par IRM basée sur la technique de Ferriscan, a diminué de manière significative comparé au placebo de  $-2,33 \pm 0,7$  mg Fe/g de poids sec ( $p = 0,001$ ) et  $-4,18 \pm 0,69$  mg Fe/gps, ( $p < 0,001$ ) pour des doses de 5 et 10 mg/kg/j, respectivement . De même, la ferritine sérique a diminué significativement par rapport au placebo de - 235 et - 337 ng/mL pour des doses de 5 et 10 mg/kg/j respectivement ( $p < 0,001$ ).

Une équipe américaine, publie un travail sur le suivi par IRM hépatique et cardiaque, de 42 patients thalassémique traités par DFX, une réduction significative de la charge hépatique et cardiaque en fer a été démontrée; la concentration hépatique en fer passe de 7,3 à 4,5 mg/g de foie sec ( $p = 0,0004$ ).[\(26\)](#).

L'étude de Benmouffok.[\(187\)](#) , a rapporté une baisse significative de la concentration hépatique en fer :  $28,4 \pm 13,9$  vs  $16,6 \pm 11,9$  mg/gps : ( $p < 0,001$ )

L'effet de la chélation a permis une réduction significative de la charge hépatique en fer; chez notre population sévèrement surchargée : en effet, le taux moyen de la concentration hépatique en fer est passé de  $201,3 \pm 179,9$   $\mu\text{mol/g}$  de foie sec à  $122,6 \pm 154,3$  ( $p = 0,000$ ) et le taux calculé de réduction de la CHF est estimé à 39%.

## Discussion

---

Le traitement a permis également de réduire l'effectif des patients en surcharge sévère de 11 à 3 patients .

### *2.d .3. Effet thérapeutique sur les autres marqueurs biologiques*

#### *\* Hémoglobine*

La chélation a permis d'obtenir un gain moyen de 1,1 g/dl sur le taux d'hémoglobine ( $10,5 \pm 1,6$  vs  $11,6 \pm 2,0$ g/dl  $p= 0,006$ ), permettant ainsi une réduction significative des besoins en EPO : 5419,4 vs 4000 UI/semaine ( $p=0,000$ ), en rapport probablement avec l' amélioration l'érythropoïèse par les chélateurs de fer qui a été évoquée dans plusieurs études ([189](#)). ([190](#)) .([191](#)).([192](#))

Dans une étude espagnole, les auteurs ont comparé 16 patients hémodialysés anémiques, mis sous DFO à un groupe témoin ; ils ont constaté une amélioration de l'anémie , une réduction des besoins transfusionnels, ainsi qu'une baisse de la ferritinémie. Ils émettent l'hypothèse d'une élimination par les chélateurs, de substances (radicaux libres) qui inhiberaient l'érythropoïèse ([193](#)).

F. Aucella et al, chez 10 patients hémodialysés, traités par les chélateurs de fer, constatent une augmentation de l'activité érythroïde et de la prolifération de BFU-E, qui serait liée à une meilleure utilisation du fer sous chélateurs .([194](#))

De même, Cheng-Hsu al ([140](#)), observent des réductions significatives de la moyenne des volumes de transfusion mensuels ( $p = 0,026$ ), bien qu'il n'y ait pas eu de différences dans les valeurs d'hématocrite ou les besoins en EPO après traitement.

#### *\*Albumine*

Il a été mis en évidence qu' une hypoalbuminémie est souvent retrouvée au cours des hémochromatoses([171](#)). Nous avons observé une augmentation significative du taux moyen d'albumine  $43 \pm 5, 5$  vs  $46,2 \pm 6,1$  g/l ( $p= 0,04$ ), ceci pourrait être expliqué par une amélioration de la synthèse hépatique d'albumine par la chélation, ainsi que par l'amélioration de l'appétit décrite par les patients .

## Discussion

---

### \* *Calcémie*

Bien que de rares cas d'hypocalcémie sous DFX, ont rapporté en littérature par Yusuf. B, chez une hémodialysée (donné à la dose de 20mg/k/j) (195), et par Taher et al chez des patients thalassémiques(186), nous avons observé une amélioration du taux de calcémie ( $2,12 \pm ,52$  vs  $2,25 \pm ,50$   $p= 0,01$ ).

### **2.d.4. Etude des facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique**

Une fois la surcharge en fer développée, il peut s'écouler des années avant que l'excès de fer ne soit réduit; même avec le traitement le plus intensif .(196)

Certaines études, chez les thalassémiques, ont mis en évidence que l'âge auquel la chélation est commencée est un facteur de survie.(107) D'autres ont montré que l'adhésion aux traitement a une influence majeure sur les résultats, surtout pour les chélateurs par voie orale.(197)

Les essais cliniques de phase I, ont montré que l'excrétion du fer était dose-dépendante et était presque entièrement fécale. Le DFX à des doses de 10, 20, et 40 mg/kg/j permet , une excrétion moyenne respectivement de 0,13- 0,34 et 0,56 mg/kg/j.(111). (198)

Dans notre étude, l'analyse de la réponse thérapeutique par la méthode de survie de Kaplan-Meier, met en évidence une réponse définie par (une baisse d'au moins 50% de la ferritinémie de base, concomitante à une diminution de la CHF à moins 150 $\mu$ mol/g de foie sec à l'IRM) :

- à 6 mois chez 20 patients
- à 12 mois chez 08 patients
- 03 patients sont restés surchargés, après 12 mois de traitement .

L'analyse uni variée de chacun des facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique, par la méthode de survie de Kaplan -Meier objective l' impact significatif de :

- La diurèse: le délai moyen de survenue de la réponse thérapeutique est de 08 mois pour les patients anuriques, et de 5,4 mois pour les patients à diurèse conservée (  $p=0,037$ ).
- La durée de dialyse: la réponse thérapeutique est obtenue à 9,5 mois pour les dialysés de plus de 15 ans et 6,7 mois pour les patients de moins de 15 ans de dialyse ( $p=0,023$ ).

## Discussion

➤ La cause de surcharge: la réponse thérapeutique est de 7,9 mois pour les transfusions et de 5,7 mois pour les perfusions de fer ( $p=0,023$ ).

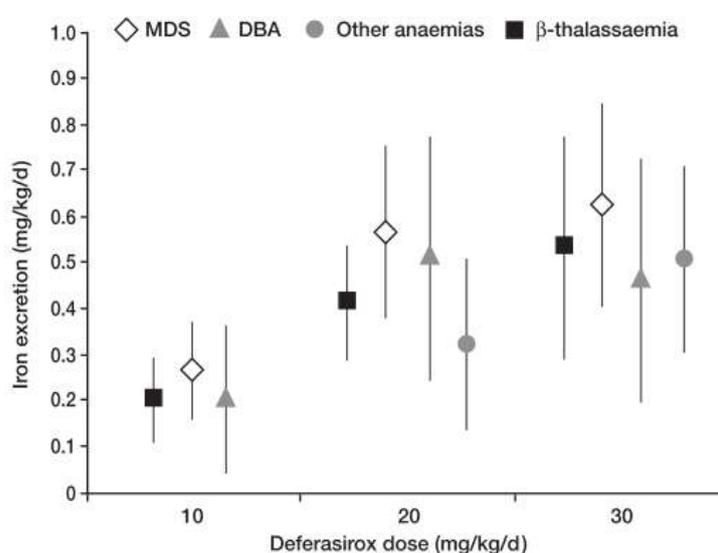
De même, Cohen AR et al, dans une étude de phase III du DFX sur 1 an, rapportent une réponse dépendante de l'importance de l'apport en fer transfusionnel et de la dose du chélateur. (199)

**Tableau 44: Impact de l'apport transfusionnel et de la dose du DFX sur la réponse thérapeutique**

Dose mg/kg	Transfusion faible <0,3 mg/kg/j	Transfusion moyenne 0,3-0,5 mg/kg/j	Transfusion massive > 0,5 mg/kg/j
10	29	14	0
20	76	55	47
30	96	83	82

( Résultats des données de Cohen AR, Glimm E, Porter JB, et al. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. Blood 2008;111:583-7). (199)

Porter. J et al , dans un essai prospectif de phase II, visant l'évaluation de l'efficacité du DFX, chez des patients régulièrement transfusés (47 syndromes myélodysplasiques SMD , 30 patients avec anémie de Diamond-Blackfan , 85  $\beta$ -thalassémique et 22 patients avec anémies rares), rapportent des diminutions statistiquement significatives de la CHF ( $p < 0,001$ ), pour des doses de 20 à 30 mg/kg/j . Ces réductions de CHF dépendaient de la dose ( $p < 0,001$ ) et de l'apport transfusionnel en fer ( $p < 0,01$ ). (200)



**Figure 60: Augmentation significative de l'excrétion du fer avec la dose de DFX (200)**

## Discussion

---

➤ La présence de l'hépatite C: la réponse thérapeutique est de 8,6 mois pour les patients à sérologie positive et de 6,3 mois pour les patients à sérologie négative ( $p=0,04$ ).

Il a été démontré que la quantité de fer intra-hépatique, influencerait la réponse thérapeutique des antiviraux dans le traitement de l'hépatite, (201).(202) et l'amélioration de la réponse au traitement de l'hépatite C par de l'interféron après phlébotomies.(203).(204). A l'inverse, l'effet de l'hépatite C sur la réponse thérapeutique aux chélateurs ne semble pas avoir été étudié.

➤ Le niveau de surcharge mesuré par la ferritinémie : le délai moyen de survenue de la réponse thérapeutique est de 6 mois pour les patients avec un niveau de ferritine 500-1000ng/mL, il est de 7,6 mois dans le groupe avec ferritine comprise entre 1000-2000ng/mL et il est de 10,8 mois dans le groupe avec ferritine  $> 2000$  ng/mL ( $p=0,04$ ).

➤ Le niveau de surcharge mesurée par IRM : les patients avec surcharge mineure ont rapidement répondu à (5,3 mois) , comparativement à ceux avec surcharge modérée (7,2 mois) ,et sévère ( 09 mois) ( $p=0,003$ ).

➤ Nous avons obtenu une réponse thérapeutique, plus longue chez les femmes et les patients anémiques: (groupe de patients sévèrement surchargés), avec un (p) proche de la signification de 0,09 et 0,08 respectivement . Un échantillon plus large , aurait donné peut être une meilleure signification.

L'analyse bi variée, avec ajustement dans le modèle de COX, n'a mis en évidence aucun facteur pronostique, probablement par la faiblesse de l'échantillon et l'existence de facteurs de confusion.

En effet, les plus anciens patients sont anuriques , plus touchés par l'hépatite C, sévèrement surchargés en fer (Ferritinémie et IRM) et ayant bénéficié d'un apport transfusionnel important (absence de disponibilité d'EPO).

A la dose moyenne de DFX à 10mg/k/j, trois de nos patients demeuraient surchargés à 12 mois de traitement. Cette non réponse pourrait être expliquée par :

➤ Effet du DFX sur les surcharges sévères :

Selon une étude américaine, réalisée sur 27 patients thalassémiques, le DFX était efficace chez les patients ayant une surcharge légère et modérée, mais peu efficace dans les surcharges hépatiques sévères .(205)

## Discussion

### ➤ Dose du DFX:

Chez les thalassémiques, plusieurs études proposent l'escalade thérapeutique, avec des doses progressivement croissantes de 20-30-40 mg/k/j pour les surcharges sévères .(118) .(188)

Comparativement, chez les dialysés, le DFX n' a été testé, que pour des doses de 10-15 mg/k/j.(140).(110).(142). Des doses plus importantes auraient pu être nécessaires et pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

### ➤ Durée de traitement

Chez les patients atteints de thalassémie majeure , Pennell et al proposent de prolonger la durée de traitement jusqu'a 3 ans, afin de baisser la surcharge myocardique.(119)

### ➤ Associations thérapeutiques

Plusieurs études ont évalué la combinaison de deux chélateurs DFO+DFX, en cas d'échec à une monothérapie, chez la population des thalassémique.(206) . (207)

## 2.e. Tolérance et effets secondaires du DFX

Le traitement a été bien toléré pour la plupart des patients. Les effets indésirables rapportés en littérature avec la DFX, sont essentiellement les troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée) et les rash avec éruptions cutanées.(120), (208), (161)

**Tableau 45: Effets secondaires du DFX rapportés dans différentes études**

	A.Tahar. al (2012) (182)	Cheng-Hsu .al 2015(140)	Notre étude (2021)
Population d'étude	Thalassémie	Hémodialysée	Dialysée
Nombre de patients	(166)	(08)	(31)
Effets secondaires(%)			
Nausées	6,6	25	61
Vomissements	-	25	19,4
Douleurs abdominales	-	50	38,7
Diarrhées	3,6	25	10
Céphalées	0	0	0
Rash cutané	4,8	12,5	0
Douleurs thoraciques	-	12,5	0
Transaminases	-	-	10
Phosphatases alcalines	-	-	13
Gamma GT	-	-	13

## Discussion

---

Nous constatons, que les effets secondaires en particuliers digestifs, recensés chez nos patients et ceux rapportés par Cheng-Hsu .al dans une population de 8 dialysés, sont plus fréquents que ceux décrits par A.Tahar et al chez 166 patients thalassémiques.

Une régression de la mélanodermie est décrite chez 04 de nos patients, une constatation également décrite par d'autres auteurs dans le cadre du traitement des porphyries cutanées tardive par les chélateurs de fer (209). (210)

Une baisse des transaminases après traitement est remarquée chez trois de nos patientes (hépatite C positive), cette constatation est également rapportée par une équipe japonaise , qui ont suivi 10 patients atteints d'hépatite C et d'hémossidérose , la réalisation de phlébotomie a permis de baisser le taux moyen des transaminases, voir même leur normalisation chez cinq patients .(211) .

Cependant, une augmentation des transaminases est observée chez 3 (10%) autres patients, l'élévation des transaminases sous chélateurs de fer est rapportée dans plusieurs études avec une fréquence qui varie de (1,8 à 6,9 %).(212) .(161). (187).(112).

Une augmentation des phosphatases alcalines est également observée chez 4 ( 13 %) et des Gamma g t chez 4 (13%) patients, mais il n'a pas été constaté d'élévation de la bilirubine.

Des cas de thrombopénie et de leucopénie étaient rapportés par certains auteurs (213). List et al. rapportent, la survenue de 52 cas de thrombocytopénies et 22 cas de neutropénies de novo dans un essai clinique de phase II, lors d'un traitement au long cours par DFX chez des patients suivis pour syndromes myélodysplasiques (214).

Aucun cas d'anémie , de thrombopénie ou de leucopénie n'a été enregistré dans notre étude.

## **V. Conclusion**

## Conclusion et Perspectives

---

L'hémossidérose est une complication fréquente en dialyse, laissant présager des conséquences graves, chez une population présentant de nombreuses co-morbidités, devant donc imposer une prise en charge précoce.

Nous nous sommes intéressés à l'aspect thérapeutique de cette complication. Nous avons suivi par IRM hépatique, le traitement par les chélateurs de fer d'une cohorte de 31 patients dialysés, traités pour hémossidérose secondaire.

Il ressort de notre étude que :

- La prévalence de la surcharge martiale est fréquente chez les dialysés. Elle semble plus fréquente et plus sévère chez les hémodialysés, les femmes et en cas de transfusions sanguines.
- Une corrélation positive significative est mise en évidence entre le niveau de ferritinémie et la charge hépatique en fer mesurée par IRM, confortant le suivi thérapeutique par IRM hépatique des chélateurs de fer.
- Le traitement par chélateur de fer (Déférasirox), donné à une dose moyenne de 10mg/k/j, a permis une réduction significative (estimée à 39%) de la charge hépatique en fer, mesurée par IRM hépatique.
  - La chélation a permis également:
    - Une réduction significative (estimée à 68%) du taux moyen de ferritinémie
    - Un gain de 1,1 g/dl sur le taux moyen d'hémoglobine, permettant ainsi une réduction significative de la dose hebdomadaire d'érythropoïétine administrée.
    - Une amélioration significative du taux moyen d'albuminémie.
  - Le traitement a été globalement bien toléré, les effets secondaires observés étaient dominés par les troubles digestifs.
  - La réponse thérapeutique a été nettement influencée par:
    - La cause de surcharge: délai de réponse plus long chez les patients transfusés
    - Le niveau de sévérité de surcharge évalué par la ferritinémie ou l'IRM.

## Conclusion et Perspectives

---

### Recommandations

L'hémosidérose du dialysé, fréquente avant l'avènement de l'EPO, devrait être mieux prévenue avec la généralisation de l'utilisation de l'érythropoïétine.

La prise en charge de l'hémosidérose chez les dialysés, commence tout d'abord par la prévention de la surcharge en fer , grâce à une bonne gestion de l'anémie

L'utilisation du fer intraveineux, devrait être plus prudente à l'avenir, compte tenu des travaux qui ont mis en évidence une fréquence élevée de l'hémosidérose chez les dialysés, même en tenant compte des cibles de ferritinémie recommandées par les sociétés savantes.

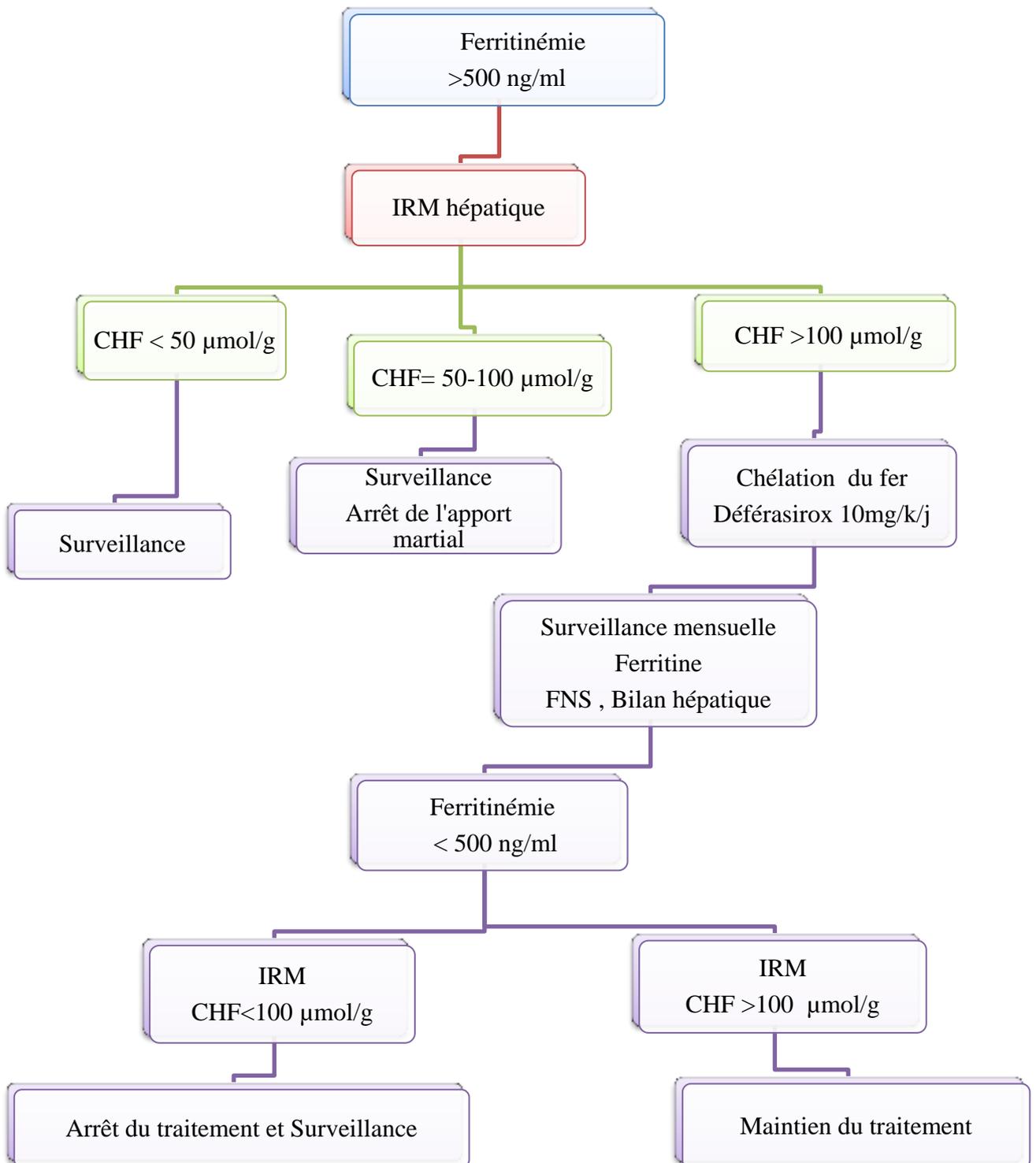
Il faut avant tout ne pas nuire" *primum non nocere*".

Il convient de privilégier le fer per os en première intention, comme le recommandent les guidelines de néphrologie les plus récentes.

L'examen IRM sans injection de gadolinium, sans risque et ayant une performance diagnostique significative, devrait être proposée pour le diagnostic et le suivi des surcharges martiales des dialysés, quand les conditions médico-économiques sont réunies.

L'efficacité des chélateurs de fer étant avérée , nous proposons la mise en route de ce traitement quand l'indication est bien établie.

## Conclusion et Perspectives



**Figure 61: Proposition d'une stratégie de chélation et de surveillance**

**de la surcharge en fer en dialyse**

## Conclusion et Perspectives

---

### **Perspectives:**

Par l'avènement de nouvelles molécules (les inhibiteurs du facteur prolyl hydroxylase), qui semblent avoir une efficacité sur le taux d'hémoglobine chez les IRC et une réduction des besoins transfusionnels, nous espérons diminuer le risque iatrogène du fer.

Des travaux ultérieurs permettraient de :

- Déterminer le retentissement organique de l'hémosidérose par IRM, chez les dialysés: cœur , rate, pancréas etc....
- Déterminer la durée et les doses thérapeutiques de chélateurs de fer, en particulier lors des surcharges sévères, tout en limitant les effets indésirables.

## *Références bibliographiques*

## Références Bibliographiques

---

1. Société Algérienne de Néphrologie, Dialyse, Transplantation. Registre national des dialysés 2018.
2. Cheurfa T, Tlilane NK. L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie: Aspects épidémiologiques et économiques. *les cahiers du cread*. 2015;112:113-35.
3. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney international*. 2003;64(2):610-5.
4. Eckardt K-U. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1999;14(5):1317-23.
5. Moreno F, Aracil FJ, Pérez R, Valderrábano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *American journal of kidney diseases*. 1996;27(4):548-56.
6. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(2):307-12.
7. Verhelst D. Actualités dans la prise en charge de l'anémie Congrès mondial de Néphrologie 2009. *Néphrologie & thérapeutique*. 2010;6(1):1-9.
8. Brunet P, Faure V, Burtey S, Sichez H, Berland Y. Anémie de l'insuffisance rénale chronique. *EMC - Néphrologie*. 2006;1(1):1-12.
9. Panas N, Turkowa M, Zgheib A, Krzesinski J-M, Rorive G. Révolution dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique: rôle de l'érythropoïétine humaine recombinée. *Revue Médicale de Liège*. 1990;45(6):280-5.
10. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(3):530-8.
11. Rottembourg J, Rostoker G. [Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: Interests, limits, and recommendations for a better practice]. *Néphrologie & thérapeutique*. 2015 Dec;11(7):531-42. PubMed PMID: 26498106. Utilisation des dérivés injectables du fer au cours de la maladie rénale chronique : intérêts, limites et conseils pour un bon usage.
12. Coyne DW, Sims A, Bingel B. Results of an Anemia Management Program To Reduce High Epoetin® Doses by Targeted Use Of IV Ferric Gluconate. *Nephrology Nursing Journal*. 2008;35(6):583.

## Références Bibliographiques

---

13. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *The American journal of medicine*. 2012 Oct;125(10):991-9 e1. PubMed PMID: 22998881.
14. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Cohen Y. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients. 2015.
15. Vaziri ND. Epidemic of iron overload in dialysis population caused by intravenous iron products: a plea for moderation. *The American journal of medicine*. 2012 Oct;125(10):951-2. PubMed PMID: 22795817.
16. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney international*. 2015;87(1):162-8.
17. Kuo K-L, Hung S-C, Lin Y-P, Tang C-F, Lee T-S, Lin C-P, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PloS one*. 2012;7(12):e50295.
18. Pisoni RL, Fuller DS, Bieber BA, Gillespie BW, Robinson BM. The DOPPS Practice Monitor for US dialysis care: trends through August 2011. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012 Jul;60(1):160-5. PubMed PMID: 22560744.
19. Janower S, Rosmorduc O, Cohen A. [Cardiac involvement in hemochromatosis]. *Presse medicale*. 2007 Sep;36(9 Pt 2):1301-12. PubMed PMID: 17574380. Atteinte cardiaque de l'hémochromatose.
20. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014 Feb;29(2):255-9. PubMed PMID: 24166458.
21. Boelaert J, Daneels R, Schurgers M, Matthys E, Gordts B, Van Landuyt H. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1990;5(2):130-4.
22. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013 Jun;24(7):1151-8. PubMed PMID: 23787911. Pubmed Central PMCID: 3699831.
23. Rostoker G, Vaziri ND. Impact of iatrogenic iron overload on the course of hepatitis C in the dialysis population: A plea for caution. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2017 Jun;21 Suppl 1:S68-S77. PubMed PMID: 28332306.
24. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E, Bardou-Jacquet E, Gandon Y. MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. *Presse medicale*. 2017 Dec;46(12 Pt 2):e279-e87. PubMed PMID: 29133084.
25. Gandon Y, Olivé D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebillé V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *The Lancet*. 2004;363(9406):357-62.

## Références Bibliographiques

---

26. Nichols-Vinueza DX, White MT, Powell AJ, Banka P, Neufeld EJ. MRI guided iron assessment and oral chelator use improve iron status in thalassemia major patients. *American journal of hematology*. 2014 Jul;89(7):684-8. PubMed PMID: 24652616. Pubmed Central PMCID: 5752110.
27. Chan PCK, Liu P, Cronin C, Heathcote J, Uldall R. The Use of Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Monitoring Total Body Iron in Hemodialysis Patients With Hemosiderosis Treated With Erythropoietin and Phlebotomy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1992;19(5):484-9.
28. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019 Nov 1;34(11):1803-5. PubMed PMID: 31566230. Epub 2019/10/01. eng.
29. de la Biomédecine A. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Réseau, Epidémiologie, Information, Néphrologie. Rapport annuel. 2012.
30. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2021 Apr;77(4 Suppl 1):A7-A8. PubMed PMID: 33752804. Pubmed Central PMCID: 8148988.
31. Krummel T, Bazin D, Faller AL, Hannedouche T. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. *EMC - Néphrologie*. 2006;1(1):1-15.
32. Outcomes KDIGO, Group CW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013;3(1):1-150.
33. Gianella P, Martin P-Y, Stucker F. Prise en charge de l'anémie rénale en 2013. *Rev Med Suisse*. 2013;9(375):462-4.
34. McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, Aljama P, Berns JS, Bohlius J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. *KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney International Supplements*. 2012:279-335.
35. Rosenblatt SG, Drake S, Fadem S, Welch R, Lifschitz MD. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1982 Jan;1(4):232-6. PubMed PMID: 6984289. Epub 1982/01/01. eng.
36. Fievet P, Brazier F. Fer, hepcidine et insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011;7(2):86-91.
37. Plastina JCR, Obara VY, Barbosa DS, Morimoto HK, Reiche EMV, Graciano A, et al. Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019;41:472-80.

## Références Bibliographiques

---

38. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Heparin, a new iron regulatory peptide. *Blood cells, molecules & diseases*. 2002 Nov-Dec;29(3):327-35. PubMed PMID: 12547223.
39. Fievet P, Brazier F. [Iron, hepcidin and chronic kidney disease]. *Néphrologie & thérapeutique*. 2011 Apr;7(2):86-91. PubMed PMID: 21186144. Fer, hepcidine et insuffisance rénale chronique.
40. Tarng DC, Huang TP. Recombinant Human Erythropoietin Resistance in Iron-Replete Hemodialysis Patients: Role of Aluminum Toxicity. *American journal of nephrology*. 1998;18(1):1-8.
41. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(5):897-906.
42. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Magna T, Machado G, Drahi G, et al. Reassessment of Iron Biomarkers for Prediction of Dialysis Iron Overload: An MRI Study. *PloS one*. 2015;10(7):e0132006-e. PubMed PMID: 26182077. eng.
43. Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck JP. [Therapy of anemia and iron deficiency in dialysis patients: an update]. *Néphrologie & thérapeutique*. 2014 Jul;10(4):221-7. PubMed PMID: 24980444. Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialyse.
44. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney international*. 2021 Jun;99(6):1280-95. PubMed PMID: 33839163.
45. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Nov;18 Suppl 8:viii29-35. PubMed PMID: 14607998.
46. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, Westerman M, Olbina G, de Zoysa J, et al. A Novel Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor (GSK1278863) for Anemia in CKD: A 28-Day, Phase 2A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016 Jun;67(6):861-71. PubMed PMID: 26827289.
47. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, Van BP, Houser MT, Frison L, et al. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2021 Mar;32(3):737-55. PubMed PMID: 33568383. Pubmed Central PMCID: 7920165.
48. Beaumont C, Karim Z. [Iron metabolism: State of the art]. *La Revue de médecine interne*. 2013 Jan;34(1):17-25. PubMed PMID: 22595534. Actualité du métabolisme du fer.
49. Vallet N, Club du Globule Rouge et du F. [The role of erythroferrone in iron metabolism: From experimental results to pathogenesis]. *La Revue de médecine interne*. 2018 Mar;39(3):178-84. PubMed

## Références Bibliographiques

---

- PMID: 28666715. Role de l'erythroferrone dans le metabolisme du fer : des resultats experimentaux aux modeles physiopathologiques.
50. Heim M, editor Hereditäre Hämochromatose: Fortschritte-Auswirkungen. Swiss Medical Forum; 2004: EMH Media.
51. Ganz T. Heparidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4425-33. PubMed PMID: 21346250. Pubmed Central PMCID: 3099567.
52. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012 Oct;23(10):1631-4. PubMed PMID: 22935483. Pubmed Central PMCID: 3458456.
53. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, et al. Erythroferrone inhibits the induction of heparidin by BMP6. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;132(14):1473-7.
54. Honda H, Kobayashi Y, Onuma S, Shibagaki K, Yuza T, Hirao K, et al. Associations among erythroferrone and biomarkers of erythropoiesis and iron metabolism, and treatment with long-term erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis. *PloS one*. 2016;11(3):e0151601.
55. Honda H, Hosaka N, Ganz T, Shibata T. Iron Metabolism in Chronic Kidney Disease Patients. *Contributions to nephrology*. 2019;198:103-11. PubMed PMID: 30991401.
56. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *Journal of cellular physiology*. 2021 Jul;236(7):4888-901. PubMed PMID: 33372284. Pubmed Central PMCID: 8026552.
57. Robach P, Gammella E, Recalcati S, Girelli D, Castagna A, Roustit M, et al. Induction of erythroferrone in healthy humans by micro-dose recombinant erythropoietin or high-altitude exposure. *Haematologica*. 2021 Feb 1;106(2):384-90. PubMed PMID: 31919080. Pubmed Central PMCID: 7849588.
58. Viatte L, Vaulont S. L'heparidine, une histoire de fer au cœur du foie. *Hématologie*. 2007;13(3):165-76.
59. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is heparidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *American journal of nephrology*. 2005 Nov-Dec;25(6):586-90. PubMed PMID: 16254410.
60. Valenti L, Messa P, Pelusi S, Camprostrini N, Girelli D. Heparidin levels in chronic hemodialysis patients: a critical evaluation. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014 May;52(5):613-9. PubMed PMID: 24231125.
61. Camacho A, Bouhya S, Latry P. Hémosidérose post-transfusionnelle. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2014 2014/11/01;21(4):273.
62. Lefrère F. Hémochromatose. *La Revue du praticien*. 2007;57(20):2291-6.
63. Infanti L, Krapf R, editors. Surcharge en fer secondaire aux transfusions. *Forum Médical Suisse*; 2009: EMH Media.

## Références Bibliographiques

---

64. Debril J-C. La prise en charge des surcharges en fer: UHP-Université Henri Poincaré; 2007.
65. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, Vu KN, Soulieres D, Olivie D, et al. Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):392-412. PubMed PMID: 29528818.
66. Bardou-Jacquet E, Lainé F, Hamdi-Rozé H, Jouanolle A, Deugnier Y. Hémochromatoses et autres surcharges hépatiques en fer. 2017.
67. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1994;8(1):101-10.
68. Anderson L, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier C, Bunce N, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European heart journal*. 2001;22(23):2171-9.
69. Chevrant-Breton J. Cutaneous manifestations in hemochromatosis. *Hemochromatosis: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* Cambridge University Press: Cambridge. 2000:290-6.
70. Mario N, Pernet P. Quels marqueurs pour le bilan martial? *Spectra Biologie*. 2007;163:48-53.
71. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, et al. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Annales de biologie clinique*. 2001 04/02;59(2):149-55.
72. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. [Hyperferritinemia not related to hemochromatosis]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009 Apr;33(4):323-6. PubMed PMID: 19321282. Hyperferritinemies non hemochromatosiques.
73. Low CL, Bailie GR, Eisele G. Sensitivity and specificity of transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron status after intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Renal failure*. 1997 Nov;19(6):781-8. PubMed PMID: 9415935.
74. Roghi A, Cappellini MD, Wood JC, Musallam KM, Patrizia P, Fasulo MR, et al. Absence of cardiac siderosis despite hepatic iron overload in Italian patients with thalassemia intermedia: an MRI T2\* study. *Annals of hematology*. 2010;89(6):585-9.
75. Fragasso A, Ciancio A, Mannarella C, Gaudio C, Scarciolla O, Ottonello C, et al. Myocardial iron overload assessed by magnetic resonance imaging (MRI)T2\* in multi-transfused patients with thalassemia and acquired anemias. *European journal of internal medicine*. 2011 Feb;22(1):62-5. PubMed PMID: 21238896.
76. Kendrick E. Cardiovascular disease and the renal transplant recipient. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(6):S36-S43.
77. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Milliere A, Falvo N, Leguy-Seguín V, et al. [Diagnosis of an increased serum level of ferritin]. *La Revue de medecine interne*. 2015 Aug;36(8):522-9. PubMed PMID: 25640247. Demarche diagnostique devant une hyperferritinemie.

## Références Bibliographiques

---

78. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Seminars in liver disease*. 2011 Aug;31(3):260-71. PubMed PMID: 21901656.
79. GUYADER D. Quantification de la surcharge en fer et indication de la biopsie hépatique. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue*. 2005;8(2):67-70.
80. Salomao MA. Pathology of hepatic iron overload. *Clinical liver disease*. 2021;17(4):232.
81. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, Thea A, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney international*. 2004;65(3):1091-8.
82. Fagaly RL. Superconducting quantum interference device instruments and applications. *Review of Scientific Instruments*. 2006;77(10):101101.
83. Gandon Y, Olivié D, Juhel C, Rohou T, Aubé C. Hépatopathies de surcharge et cirrhose. *EMC - Radiologie*. 2004;1(6):665-87.
84. Wood JC, Zhang P, Rienhoff H, Abi-Saab W, Neufeld EJ. Liver MRI is more precise than liver biopsy for assessing total body iron balance: a comparison of MRI relaxometry with simulated liver biopsy results. *Magnetic resonance imaging*. 2015 Jul;33(6):761-7. PubMed PMID: 25708262.
85. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *European journal of haematology*. 2006;77(2):145-9.
86. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230(2):479-84.
87. Castiella A, Alústiza JM, Emparanza JI, Zapata EM, Costero B, Díez MI. Liver iron concentration quantification by MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? *European radiology*. 2011 Jan;21(1):137-41. PubMed PMID: 20694471. Epub 2010/08/10. eng.
88. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):855-61. PubMed PMID: 15256427.
89. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106(4):1460-5.
90. Meloni A, Rienhoff HY, Jr., Jones A, Pepe A, Lombardi M, Wood JC. The use of appropriate calibration curves corrects for systematic differences in liver R2\* values measured using different software packages. *British journal of haematology*. 2013;161(6):888-91. PubMed PMID: 23496418. Epub 03/18. eng.

## Références Bibliographiques

---

91. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M, Island ML, Loreal O, et al. [Hereditary iron overload]. *Pathologie-biologie*. 2010 Oct;58(5):316-23. PubMed PMID: 19942367. Surcharges héréditaires en fer.
92. Lefrère F. Hémochromatose. *La Revue du praticien (Paris)*. 2007;57(20):2291-6.
93. Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, Rodstein MA, Baroni RH, Rocha MS, et al. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics*. 2009;29(6):1575-89.
94. Zurlo M, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Melevendi C, Piga A, et al. SURVIVAL AND CAUSES OF DEATH IN THALASSAEMIA MAJOR. *The Lancet*. 1989 1989/07/01;334(8653):27-30.
95. 性研究. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2002;8(4):255-60.
96. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Liu PP, Backx PH. Role of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *Journal of molecular medicine*. 2006 May;84(5):349-64. PubMed PMID: 16604332. Pubmed Central PMCID: 7095819.
97. Roux C, Bravertti M, Boussouar-Jacqueta S, Turki W, Toledano D, Dabhi N, et al. L'IRM cardiaque dans les hémochromatoses primaires ou secondaires : 15 minutes pour comprendre. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. 2018;1(5):290-3.
98. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(5):327-31.
99. Lai ME, Origa R, Danjou F, Leoni GB, Vacquer S, Anni F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *European journal of haematology*. 2013 Jun;90(6):501-7. PubMed PMID: 23414443.
100. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox sanguinis*. 2009 Oct;97(3):185-97. PubMed PMID: 19663936.
101. Berdoukas V, Bohane T, Tobias V, De Silva K, Fraser I, Aessopos A, et al. Liver iron concentration and fibrosis in a cohort of transfusion-dependent patients on long-term desferrioxamine therapy. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association*. 2005;5(7):572-8. PubMed PMID: 15692602.
102. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013 Jan;17(1):8-18. PubMed PMID: 23776848. Pubmed Central PMCID: 3659911.

## Références Bibliographiques

---

103. Ruivard M. [Iron chelating therapy in adults: How and when ?]. *La Revue de medecine interne*. 2013 Jan;34(1):32-8. PubMed PMID: 23195912. Les chelateurs du fer : quand et comment les utiliser chez l'adulte ?
104. Brissot P, De Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. *La Presse Médicale*. 2007;36(9):1295-300.
105. Dou H, Qin Y, Chen G, Zhao Y. Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2019;141(1):32-42. PubMed PMID: 30504715.
106. Ackrill P, Day JP. Desferrioxamine in the treatment of aluminum overload. *Clinical nephrology*. 1985;24 Suppl 1:S94-7. PubMed PMID: 3842106. Epub 1985/01/01. eng.
107. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
108. Borgna-Pignatti C, Cohen A. Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent deferoxamine. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(1):86-8.
109. Lainé F, Deugnier Y. Traitement des surcharges en fer: place du déférasirox, nouveau chélateur oral du fer. *Lett Pharmacol*. 2007;21:68-72.
110. Maker GL, Siva B, Batty KT, Trengove RD, Ferrari P, Olynyk JK. Pharmacokinetics and safety of deferasirox in subjects with chronic kidney disease undergoing haemodialysis. *Nephrology*. 2013;18(3):188-93.
111. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, Séchaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to  $\beta$ -thalassemia. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(6):565-72.
112. Stumpf JL. Deferasirox. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007 Mar 15;64(6):606-16. PubMed PMID: 17353569.
113. Cappellini MD. Exjade(R) (deferasirox, ICL670) in the treatment of chronic iron overload associated with blood transfusion. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(2):291-9. PubMed PMID: 18360637. eng.
114. Novartis Pharma S. Résumé des caractéristiques du produit. Mars. 2013.
115. Xia S, Zhang W, Huang L, Jiang H. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *PloS one*. 2013;8(12):e82662. PubMed PMID: 24376563. Pubmed Central PMCID: 3871701.
116. Hassan MA, Tolba OA. Iron chelation monotherapy in transfusion-dependent beta-thalassemia major patients: a comparative study of deferasirox and deferoxamine. *Electronic physician*. 2016 May;8(5):2425-31. PubMed PMID: 27382454. Pubmed Central PMCID: 4930264.

## Références Bibliographiques

---

117. Taher A, Al Jefri A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Rofail D, et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-Thalassemia: Results from the ESCALATOR Trial. *Acta Haematol.* 2010;123(4):220-5. PubMed PMID: 20424435.
118. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in  $\beta$ -thalassemia. *Blood.* 2010;115(12):2364-71.
119. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2\* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica.* 2012 Jun;97(6):842-8. PubMed PMID: 22271905. Pubmed Central PMCID: 3366648.
120. Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood reviews.* 2008;22:S35-S41.
121. Ali M, Fayemi AO, Frascino J, Rigolosi R, Braun EV, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *The Lancet.* 1982;319(8273):652-5.
122. Ramanathan G, Olynyk JK, Ferrari P. Diagnosing and preventing iron overload. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2017 Jun;21 Suppl 1:S58-S67. PubMed PMID: 28328144.
123. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, Thea A, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney international.* 2004 Mar;65(3):1091-8. PubMed PMID: 14871430.
124. Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, Gaber R, Katzir Z, Konen E, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *European journal of haematology.* 2012 Jul;89(1):87-93. PubMed PMID: 22435497.
125. Tisher CC, Barnett BM, Finch CA, Scribner BH. Treatment of iron overload in patients with renal failure. *Clinical science.* 1967 Dec;33(3):539-48. PubMed PMID: 6078518. Epub 1967/12/01. eng.
126. Simon P. Detoxification in Hemosiderosis. *Blood Purification.* 1985;3(1-3):75-88.
127. Ciancioni C, Poignet JL, Naret C, Delons S, Mauras Y, Allain P, et al. Concomitant removal of aluminium and iron by haemodialysis and haemofiltration after desferrioxamine intravenous infusion. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association Congress.* 1985;21:469-73. PubMed PMID: 3991542. Epub 1985/01/01. eng.
128. McCarthy JT, Johnson WJ, Nixon DE, Jenson BM, Moyer TP. Transfusional iron overload in patients undergoing dialysis: treatment with erythropoietin and phlebotomy. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1989 Aug;114(2):193-9. PubMed PMID: 2754306. Epub 1989/08/01. eng.
129. Lazarus JM, Hakim RM, Newell J. Recombinant Human Erythropoietin and Phlebotomy in the Treatment of Iron Overload in Chronic Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases.* 1990;16(2):101-8.

## Références Bibliographiques

---

130. Bilgrami S, Bartolomeo A, Synnott V, Rickles FR. Management of hemosiderosis complicated by coexistent anemia with recombinant human erythropoietin and phlebotomy. *Acta haematologica*. 1993;89(3):141-3.
131. Chen W-T, Lin Y-F, Yu F-C, Kao W-Y, Huang W-H, Yan H-C. Effect of ascorbic acid administration in hemodialysis patients on in vitro oxidative stress parameters: influence of serum ferritin levels. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(1):158-66.
132. Sturm B, Laggner H, Ternes N, Goldenberg H, Scheiber-Mojdehkar B. Intravenous iron preparations and ascorbic acid: effects on chelatable and bioavailable iron. *Kidney international*. 2005 Mar;67(3):1161-70. PubMed PMID: 15698458.
133. Mossey RT, Wielopolski L, Bellucci AG, Wilkes BM, Chandra M. Reduction in Liver Iron in Hemodialysis Patients With Transfusional Iron Overload by Deferoxamine Mesylate. *American Journal of Kidney Diseases*. 1988;12(1):40-4.
134. Krumlovsky F. *Desferrioxamine in the management of dialysis hemosiderosis*. SAGE Publications Sage UK: London, England; 1982.
135. Stivelman J, Schulman G, Fosburg M, Lazarus JM, Hakim RM. Kinetics and efficacy of deferoxamine in iron-overloaded hemodialysis patients. *Kidney international*. 1989 Dec;36(6):1125-32. PubMed PMID: 2601259.
136. Swartz RD, Legault DJ. Long-term intraperitoneal deferoxamine for hemochromatosis. *The American journal of medicine*. 1996 Mar;100(3):308-12. PubMed PMID: 8629676. Epub 1996/03/01. eng.
137. Winchester JF. Management of iron overload in dialysis patients. *Seminars in nephrology*. 1986 Dec;6(4 Suppl 1):22-6. PubMed PMID: 3299589. Epub 1986/12/01. eng.
138. Boelaert JR, de Locht M. Side-effects of desferrioxamine in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8(suppl1):43-6.
139. Hoen B, Kessler M. [Infectious risks in patients with renal failure on hemodialysis. Importance of iron overload and deferoxamine]. *Presse medicale*. 1991 Apr 20;20(15):681-2. PubMed PMID: 1828579. Epub 1991/04/20. Risque infectieux chez les insuffisants rénaux dialysés. Importance de la surcharge en fer et de la déféroxamine. fre.
140. Chen CH, Shu KH, Yang Y. Long-term effects of an oral iron chelator, deferasirox, in hemodialysis patients with iron overload. *Hematology*. 2015 Jun;20(5):304-10. PubMed PMID: 25200910.
141. Yii E, Doery JC, Kaplan Z, Kerr PG. Use of deferasirox (Exjade) for iron overload in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Sep;23(9):887-9. PubMed PMID: 29663590.
142. Tsai CW, Yang FJ, Huang CC, Kuo CC, Chen YM. The administration of deferasirox in an iron-overloaded dialysis patient. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013 Jan;17(1):131-3. PubMed PMID: 22549006.

## Références Bibliographiques

---

143. L'Indice de Masse Corporelle I. Indice de masse corporelle (IMC).
144. Laure de D. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Annales de Gériologie*. 2009 09/01;2(3):159-60.
145. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(1):125-32.
146. Gandon Y. On-line liver iron quantification. 2018.
147. Анемія К. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2012;2:279.
148. Macdougall IC, Geisser P. Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iranian journal of kidney diseases*. 2013;7(1):9.
149. Rostoker G, Vaziri ND. Iatrogenic iron overload and its potential consequences in patients on hemodialysis. *Presse medicale*. 2017 Dec;46(12 Pt 2):e312-e28. PubMed PMID: 29153377.
150. Kletzmayer J, Hörl WH. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(suppl\_2):25-9.
151. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, Betti S, Harrison C, St Pierre TG, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011 Jan;6(1):77-83. PubMed PMID: 20876673. Pubmed Central PMCID: 3022252.
152. Puliyl M, Sposto R, Berdoukas VA, Hofstra TC, Nord A, Carson S, et al. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. *American journal of hematology*. 2014 Apr;89(4):391-4. PubMed PMID: 24347294.
153. Cadranel JF, Nousbaum JB. [Current trends in liver biopsy indications in chronic liver diseases]. *Presse medicale*. 2012 Nov;41(11):1064-70. PubMed PMID: 22425478. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie.
154. Barton JC, Edwards CQ, Phatak PD, Britton RS, Bacon BR. *Handbook of iron overload disorders*: Cambridge University Press; 2010.
155. Alustiza JM, Castiella A, De Juan MD, Emparanza JI, Artetxe J, Uranga M. Iron overload in the liver diagnostic and quantification. *European journal of radiology*. 2007 Mar;61(3):499-506. PubMed PMID: 17166681.
156. Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients at the Beginning of the 21st Century. *Drugs*. 2016 May;76(7):741-57. PubMed PMID: 27091216. Pubmed Central PMCID: 4848337.
157. Rostoker G, Vaziri ND. Risk of iron overload with chronic indiscriminate use of intravenous iron products in ESRD and IBD populations. *Heliyon*. 2019 Jul;5(7):e02045. PubMed PMID: 31338466. Pubmed Central PMCID: 6627982.

## Références Bibliographiques

---

158. Rostoker G, Laroudie M, Blanc R, Galet B, Rabate C, Griuncelli M, et al. Signal-intensity-ratio MRI accurately estimates hepatic iron load in hemodialysis patients. *Heliyon*. 2017 Jan;3(1):e00226. PubMed PMID: 28124030. Pubmed Central PMCID: 5220226.
159. Rostoker G, Laroudie M, Blanc R, Griuncelli M, Loridon C, Lepeytre F, et al. Histological Scores Validate the Accuracy of Hepatic Iron Load Measured by Signal Intensity Ratio and R2\* Relaxometry MRI in Dialysis Patients. *Journal of clinical medicine*. 2019 Dec 19;9(1). PubMed PMID: 31861625. Pubmed Central PMCID: 7019535.
160. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120(20):1961-8.
161. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
162. Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leukemia research*. 2008 Sep;32(9):1338-53. PubMed PMID: 18405971.
163. Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Jo DY, Kim HJ, Chung J, et al. Korean guideline for iron chelation therapy in transfusion-induced iron overload. *Journal of Korean medical science*. 2013 Nov;28(11):1563-72. PubMed PMID: 24265517. Pubmed Central PMCID: 3835496.
164. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Magna T, Jankiewicz P, Drahi G, et al. Maximal standard dose of parenteral iron for hemodialysis patients: an MRI-based decision tree learning analysis. *PloS one*. 2014;9(12):e115096. PubMed PMID: 25506921. Pubmed Central PMCID: 4266677.
165. Holman R, Olynyk JK, Kulkarni H, Ferrari P. Characterization of hepatic and cardiac iron deposition during standard treatment of anaemia in haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017 Feb;22(2):114-7. PubMed PMID: 26824431.
166. Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Hazirolan T, Eldem G, Yilmaz E, et al. HFE gene mutation is a risk factor for tissue iron accumulation in hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2017 Jul;21(3):359-66. PubMed PMID: 28111930.
167. Mostefa AM. Effect of Intravenous Ascorbic Acid on Hepatic Iron Overload in Prevalent Hemodialysis Patients with Hepatitis C. Cairo: Thesis for Fulfillment of MD Degree in Internal Medicine; 2018.
168. Rostoker G, Loridon C, Griuncelli M, Rabaté C, Lepeytre F, Ureña-Torres P, et al. Liver iron load influences hepatic fat fraction in end-stage renal disease patients on dialysis: a proof of concept study. *EBioMedicine*. 2019;39:461-71.
169. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, Masakane I, Saito K, Nangaku M, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Renal Replacement Therapy*. 2017;3(1):1-46.

## Références Bibliographiques

---

170. Pisoni RL, Fuller DS, Bieber BA, Gillespie BW, Robinson BM. The DOPPS practice monitor for US dialysis care: trends through August 2011. *American journal of kidney diseases*. 2012;60(1):160-5.
171. Tolouian R, Mulla ZD, Diaz J, Aguila J, Ramos-Duran L. Liver and cardiac iron deposition in patients on maintenance hemodialysis by magnetic resonance imaging T2. *Iranian journal of kidney diseases*. 2016;10(2):68.
172. Castillo NL, Boixadera H, Romeu M, Muñoz M, Jordi S, Jarrod M, et al. SP553 FACTORS ASSOCIATED WITH THE MAGNETIC RESONANCE IMAGING ESTIMATED LIVER CONCENTRATION IN LONG-TERM HEMODIALYSIS PATIENTS RECEIVING INTRAVENOUS IRON SUPPLEMENTATION. Oxford University Press; 2016.
173. Canaud B, Daubin D, Chenine L. Place et utilisation de la dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. *EMC–Néphrologie*. 2014;11(1).
174. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013 Jun;28(6):1346-59. PubMed PMID: 23585588.
175. Rostoker G, Griuncelli M, Ghali N, Beaudreuil S, Cohen Y, Issad B. Hepatic iron load differs strikingly between peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Bulletin de la Dialyse à Domicile*. 2019;2(4):181-91.
176. Issad B, Ghali N, Beaudreuil S, Griuncelli M, Cohen Y, Rostoker G. Hepatic Iron Load at Magnetic Resonance Imaging Is Normal in Most Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2017 Nov;2(6):1219-22. PubMed PMID: 29270530. Pubmed Central PMCID: 5733676.
177. Ali M, Fayemi AO, Rigolosi R, Frascino J. Hemosiderosis in Hemodialysis Patients-Reply. *JAMA*. 1981;246(3):214-5.
178. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem J-L, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(supp6):44-7.
179. Winston A, Wurcel AG, Gordon C, Goyal N. Viral hepatitis in patients on hemodialysis. *Seminars in dialysis*. 2020 May;33(3):254-62. PubMed PMID: 32394502.
180. Awan AA, Jadoul M, Martin P. Hepatitis C in Chronic Kidney Disease: An Overview of the KDIGO Guideline. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020 Sep;18(10):2158-67. PubMed PMID: 31376491.
181. Benmoussa MC, Malti S, Sari-Hamidou R, Hamidaoui I, Benmansour M. L'association interféron alpha2 et ribavirine a-t-elle toujours la place dans la prise en charge de l'hépatite C chez l'hémodialysé. *Néphrologie & thérapeutique*. 2016;12(5):318-9.

## Références Bibliographiques

---

182. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):970-7. PubMed PMID: 22589472.
183. Zamani F, Razmjou S, Akhlaghpour S, Eslami SM, Azarkeivan A, Amiri A. T2\* magnetic resonance imaging of the liver in thalassemic patients in Iran. *World journal of gastroenterology*. 2011 Jan 28;17(4):522-5. PubMed PMID: 21274383. Pubmed Central PMCID: 3027020.
184. Azarkeivan A, Hashemieh M, Akhlaghpour S, Shirkavand A, Yaseri M, Sheibani K. Relation between serum ferritin and liver and heart MRI T2\* in beta thalassaemia major patients. *East Mediterr Health J*. 2013;19(8):727-32.
185. Dhamija M, Mahajan A, Kalra M, Virmani A. Deferasirox in Indian children with thalassemia major: 3 years experience. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013 // 20.07.2021;34(01):16-20. En.
186. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *European journal of haematology*. 2009 Jun;82(6):458-65. PubMed PMID: 19187278. Pubmed Central PMCID: 2730551.
187. BENMOUFFOK N. EVALUATION DE LA CHELATION INTENSIVE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT BETA-THALASSEMIQUE [Doctorat en Sciences Médicales]: Alger( Algérie); 2016.
188. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Annals of hematology*. 2013 Nov;92(11):1485-93. PubMed PMID: 23775581. Pubmed Central PMCID: 3790249.
189. Lee CT, Liao SC, Hsu KT, Lam KK, Chen JB. Low dose desferrioxamine can improve erythropoiesis in iron-overload hemodialysis patients without side effects. *Renal failure*. 1999 Nov;21(6):665-73. PubMed PMID: 10586429.
190. von Bonsdorff M, Sipilä R, Pitkänen E. Correction of haemodialysis-associated anaemia by deferoxamine. Effects on serum aluminum and iron overload. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1990;131:49-54. PubMed PMID: 2075470. Epub 1990/01/01. eng.
191. Praga M, Andrés A, de la Serna J, Ruilope LM, Nieto J, Estenoz J, et al. Improvement of anaemia with desferrioxamine in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1987;2(4):243-7. PubMed PMID: 3118265. Epub 1987/01/01. eng.

## Références Bibliographiques

---

192. Vreugdenhil G, Smeets M, Feelders RA, van Eijk HG. Iron chelators may enhance erythropoiesis by increasing iron delivery to haematopoietic tissue and erythropoietin response in iron-loading anaemia. *Acta Haematol.* 1993;89(2):57-60. PubMed PMID: 8503244. Epub 1993/01/01. eng.
193. De La Serna FJ, Gilsanz F, Ruilope L-M, Praga M, Rodicio J-L, Alcazar J-M. IMPROVEMENT IN THE ERYTHROPOIESIS OF CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS WITH DESFERRIOXAMINE. *The Lancet.* 1988;331(8593):1009-11.
194. Aucella F, Vigilante M, Scalzulli P, Musto P, Crisetti A, Modoni S, et al. Desferrioxamine improves burst-forming unit-erythroid (BFU-E) proliferation in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1998;13(5):1194-9.
195. Yusuf B, McPhedran P, Brewster UC. Hypocalcemia in a dialysis patient treated with deferasirox for iron overload. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2008 Sep;52(3):587-90. PubMed PMID: 18534729.
196. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. *British journal of haematology.* 2004;127(3):348-55.
197. Garbowski M, Eleftheriou P, Pennell D, Tanner M, Porter JB. Impact of compliance, ferritin and LIC on long-term trends in myocardial T2\* with deferasirox. *American Society of Hematology;* 2008.
198. Porter JB, Shah FT. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2010 Dec;24(6):1109-30. PubMed PMID: 21075283.
199. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):583-7. PubMed PMID: 17951527.
200. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *European journal of haematology.* 2008 Feb;80(2):168-76. PubMed PMID: 18028431. Pubmed Central PMCID: 2268958.
201. Fargion S, Fracanzani AL, Sampietro M, Molteni V, Boldorini R, Mattioli M, et al. Liver iron influences the response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 1997;9(5):497-503.
202. Arber N, Moshkowitz M, Konikoff F, Halpern Z, Hallak A, Santo M, et al. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection. *Digestive diseases and sciences.* 1995;40(11):2431-3.

## Références Bibliographiques

---

203. Desai TK, Jamil LH, Balasubramaniam M, Koff R, Bonkovsky HL. Phlebotomy improves therapeutic response to interferon in patients with chronic hepatitis C: a meta-analysis of six prospective randomized controlled trials. *Digestive diseases and sciences*. 2008 Mar;53(3):815-22. PubMed PMID: 17846887.
204. Sartori M, Andorno S, Rossini A, Boldorini R, Bozzola C, Carmagnola S, et al. Phlebotomy improves histology in chronic hepatitis C males with mild iron overload. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(5):596.
205. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010 Jul 29;116(4):537-43. PubMed PMID: 20421452.
206. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2013;50(2):99-104.
207. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, et al. Deferasirox–deferoxamine combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal in patients with severe transfusional iron overload (HYPERION). *Blood*. 2013;122(21):2257.
208. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *American journal of hematology*. 2008 May;83(5):398-402. PubMed PMID: 18058997.
209. Rodrigues N, Caeiro F, Santana A, Mendes T, Lopes L. Porphyria Cutanea Tarda in a Patient with End-Stage Renal Disease: A Case of Successful Treatment with Deferoxamine and Ferric Carboxymaltose. *Case reports in nephrology*. 2017;2017:4591871. PubMed PMID: 28210512. Pubmed Central PMCID: 5292176 publication of this paper.
210. AlGahtani FH, Stuckey R, Alqahtany FS. Secondary hemosiderosis presented by porphyria cutanea tarda in a kidney dialysis patient: A case report. *SAGE open medical case reports*. 2020;8:2050313X20907815. PubMed PMID: 32128211. Pubmed Central PMCID: 7036493.
211. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1994;89(7).
212. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010 Mar 25;115(12):2364-71. PubMed PMID: 19996412.
213. Grandvuillemin A, Audia S, Leguy-Seguin V, Coulet V, Bonnotte B, Sgro C. [Severe thrombocytopenia and mild leucopenia associated with deferasirox therapy]. *Therapie*. 2009 Nov-Dec;64(6):405-7. PubMed PMID: 20180300. Thrombocytopenie severe et leucopenie moderee sous deferasirox (Exjade).

## Références Bibliographiques

---

214. List AF, Baer M, Steensma D, Raza A, Esposito J, Virkus J, et al. Deferasirox (ICL670; Exjade®) Reduces Serum Ferritin (SF) and Labile Plasma Iron (LPI) in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). American Society of Hematology; 2007.

# Annexes

---

## Fiche médicale du patient (Annexe 1)

Nom:

Prénom:

N° d'enregistrement :

Adresse:

N° tel :

Âge:

Sexe: F  M

Adresse

Poids:

Taille:

IMC:

Diurèse:

Néphropathie initiale:

Antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux

Antécédents toxiques : tabagisme

Alcoolisme

Indice de Charlson:

Modalité de dialyse: HD  DP

Centre de dialyse:

Durée de dialyse(mois):

Saignements significatifs:

Antécédents de transfusions:

Transfusions récentes:

Traitement par fer

Fer en perfusion

Fer oral

Causes de résistance de l'anémie:

Saignements Digestifs

Gynécologiques

Inflammation

Résistance à l'EPO

Indéterminée

## Annexes

---

Sérologie virale :

HIV:

HBS :

HCV:

PCR:

Traitements reçus

	Avant Traitement	1 mois	2 mois	4 mois	6 mois	8 mois	10 mois	12 mois
Dose d'EPO								
Autres Traitements								

1) Etape pré-thérapeutique (Diagnostique)

Echographie cardiaque: Date

Echographie abdominale : Date

Examen ophtalmologique:

Examen ORL:

2) Etape thérapeutique

Chélateurs de fer : Déférasirox Cp 500mg /250 mg

Date du début de traitement:

Dose:

durée:

## Annexes

---

### Surveillance du traitement

<b>Signes cliniques</b>	<b>Présent/absent</b>	<b>Signes biologiques</b>	<b>Présent/absent</b>
Nausées		Augmentation des transaminases	
Vomissements		Augmentation des ygt	
Diarrhées		Augmentation des phosphatases alcalines	
Douleurs abdominales		Thrombopénie	
Eruptions cutanées		Anémie	
Signes visuels		Leucopénie	
Céphalées		Autres	
Signes ORL			
Autres			

## Annexes

---

Surveillance biologique:

	Avant TRT	02 sem	04 Sem	02 mois	03 mois	04 mois	05 mois	06 mois	07 mois	08 mois	09 mois	10 mois	11 mois	12 mois
HB														
GB														
PLQ														
TGO														
TGP														
Ph alcaline														
δGT														
Bilirubine														
Fer serique														
TIBC														
Transferrine														
Ferritine														
Albumine														
Protide														
Ca+														
Ph+														

# Annexes

## Examens IRM

IRM avant traitement

Date:

<i>TR / TE / PA°</i>	<i>Foie (1)</i>	<i>Foie (2)</i>	<i>Foie (3)</i>	<i>Muscle (1)</i>	<i>Muscle (2)</i>
----------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------------	-------------------

---

<i>T1 : GRE 120 / 4 / 90°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>DP : GRE 120 / 4 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>T2 : GRE 120 / 9 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>T2+ : GRE 120 / 14 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>T2++ : GRE 120 / 21 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				

calcul:

IRM après traitement Date

<i>TR / TE / PA°</i>	<i>Foie (1)</i>	<i>Foie (2)</i>	<i>Foie (3)</i>	<i>Muscle (1)</i>	<i>Muscle (2)</i>
----------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------------	-------------------

---

<i>T1 : GRE 120 / 4 / 90°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>DP : GRE 120 / 4 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>T2 : GRE 120 / 9 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>T2+ : GRE 120 / 14 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				
<i>T2++ : GRE 120 / 21 / 20°</i>	<input type="checkbox"/>				

calcul:

# Résumé

---

## *Suivi par IRM hépatique du traitement de l'hémossidérose des dialysés chroniques par les chélateurs de fer*

### **Introduction**

L'hémossidérose du dialysé chronique, est un phénomène fréquent en dialyse, en rapport avec les transfusions et l'utilisation de doses massives de fer injectable. Les conséquences graves de cette surcharge en fer, impliquent une prise en charge précoce. Peu d'études se sont intéressées à l'aspect thérapeutiques de l'hémossidérose des dialysés. Le but de notre travail est d'évaluer l'effet d'un chélateur de fer (DFX) sur la réduction de la CHF, mesurée par IRM hépatique sans injection de gadolinium, qui est devenue "le gold standard" pour le diagnostic et la surveillance des surcharges martiales.

### **Méthodes**

Nous avons évalué de septembre 2017 à septembre 2021, 40 patients dialysés ayant une hyperferritinémie >500 ng/mL par l'IRM hépatique. Le diagnostic de l'hémossidérose est porté pour une valeur de la CHF > 50  $\mu\text{mol/g}$  de poids sec. Les caractéristiques cliniques, biologiques, les données de l'IRM, ainsi que les facteurs associés à la surcharge martiale ont été étudiés. Nous avons suivi 31 patients traités par DFX à la dose 10mg/Kg/j et contrôlé par IRM. Le critère de jugement principal était une baisse de la ferritinémie à moins de 50% de la ferritinémie de base et de la CHF à moins de 150 $\mu\text{mol/g}$  de poids sec. L'interprétation des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 20, le test Khi2 de Pearson pour comparer les proportions, test t de student pour comparer les moyennes. La réponse thérapeutique, et les facteurs pronostiques ont été analysés par la méthode de survie de Kaplan-Meier.

### **Résultats**

Une surcharge hépatique en fer à l'IRM, est mise en évidence chez 35 patients, portant ainsi la prévalence de l'hémossidérose, au sein de la population des dialysés de la wilaya de Tlemcen à 2,96 %. La CHF moyenne est de  $226,3 \pm 201,1(66-678)\mu\text{mol/g}$  de poids sec (40% surcharge sévère, 28,5% modérée, 31,4% légère) Cette surcharge est d'autant plus fréquente et plus sévère chez; les hémodialysés, les femmes et les polytransfusés. Une corrélation positive est retrouvée entre ferritine et CHF à l'IRM ( $\rho = 0,68$ ;  $p=0,000$  avant traitement et  $\rho=0,54$   $p=0,000$  après traitement). La chélation a permis une réduction significative du taux moyen de ferritinémie: ( $2058,8 \pm 2004,9$  vs  $644,2 \pm 456,6\text{ng/mL}$ ) ( $p= 0,002$ ), de la CHF mesurée par IRM hépatique: ( $201,4 \pm 179,9 \mu\text{mol/g}$  de poids sec vs  $122,6 \pm 154,3$ ) ( $p=0,000$ ) et un gain 1,1 g/dl sur le taux moyen d'hémoglobine: ( $10,5 \pm 1,6$  vs  $11,6 \pm 2,0\text{g/dl}$ ) ( $p= 0,006$ ). Le DFX a été bien toléré, les effets secondaires étaient dominés par les troubles digestifs. La réponse thérapeutique a été nettement influencée par la cause de surcharge, en étant plus longue chez les patients transfusés ( $p=0,023$ ) et le degré de surcharge, évalué par ferritinémie ( $p=0,04$ ) ou par IRM ( $p=0,003$ ).

### **Conclusion**

L'hémossidérose n'est pas rare, le DFX, prescrit à la dose de 10mg/k/j, a permis une réduction significative de la ferritinémie et de la CHF mesurée par IRM hépatique. La réponse thérapeutique a été nettement influencée par l'apport transfusionnel et le degré de surcharge.

---

**Mots clés:** Charge hépatique en fer (CHF), Déférasirox(DFX), Dialyse, Hémochromatose, Hémossidérose, Hyperferritinémie, Imagerie par résonance magnétique (IRM)

## ***Follow-up by liver MRI of the treatment of hemosiderosis in chronic dialysis patients with iron chelators***

### ***Introduction***

Hemosiderosis of chronic dialysis is a common phenomenon in dialysis, related with transfusions and the use of massive doses of intravenous (IV) iron. The serious consequences of this iron overload, imply early medical care. Few studies have focused on the therapeutic aspect of hemosiderosis in dialysis patients. The aim of our work is to evaluate the effect of an iron chelator (DFX) on the reduction of LIC, measured by hepatic MRI without gadolinium injection, which has become "the gold standard" for the diagnosis and monitoring of iron overloads.

### ***Methods***

From September 2017 to September 2021, we evaluated 40 dialysis patients with hyperferritinemia  $>500$  ng/mL by hepatic MRI. The diagnosis of hemosiderosis is carried for a value of LIC  $> 50$   $\mu\text{mol/g}$  of dry weight. Clinical, biological characteristics, MRI data, as well as factors associated with iron overload were studied. We followed 31 patients treated with DFX at a dose of 10mg/Kg/d and controlled by MRI. The primary outcome was a decrease in serum ferritin to less than 50% of basic serum ferritin and LIC to less than 150 $\mu\text{mol/g}$  of dry weight. The interpretation of the results was carried out using the SPSS 20 software, Pearson's Chi2 test to compare proportions, and student's t-test to compare means. The therapeutic response, and prognostic factors were analyzed by the Kaplan-Meier survival method.

### ***Results***

Hepatic iron overload on MRI is demonstrated in 35 patients, bringing the prevalence of hemosiderosis in the dialysis population of the department of Tlemcen to 2.96%. The average LIC is  $226.3 \pm 201.1(66-678)\mu\text{mol/g}$  of dry weight (40% severe overload, 28.5% moderate, 31.4% mild). This overload is more frequent and more severe in hemodialysis patients, women and polytransfused. A positive correlation between ferritin and LIC on MRI is found ( $\rho=0,68$   $p=0,000$  before treatment and  $\rho=0,54$   $p=0,000$  after treatment). Chelation resulted in a significant reduction in mean ferritinemia: ( $2058.8 \pm 2004.9$  vs  $644.2 \pm 456.6\text{ng/mL}$ ) ( $p=0.002$ ), of LIC measured by hepatic MRI: ( $201.4 \pm 179.9$   $\mu\text{mol/g}$  vs  $122.6 \pm 154.3$ ) ( $p=0.000$ ) and a gain of 1.1 g/dL on mean hemoglobin: ( $10.5 \pm 1.6$  vs  $11.6 \pm 2.0\text{g/dL}$ ) ( $p=0.006$ ). DFX was well tolerated. Side effects were dominated by digestive disorders. The therapeutic response was clearly influenced by the cause of overload, being longer in transfused patients ( $p=0.023$ ), and the degree of overload, assessed by ferritinemia ( $p=0.04$ ) or MRI ( $p=0.003$ ).

### ***Conclusion***

Hemosiderosis is not uncommon. DFX, prescribed at a dose of 10mg/k/d, has significantly reduced ferritinemia and LIC measured by hepatic MRI. The therapeutic response was clearly influenced by transfusion intake and the degree of overload.

---

**Key words** : Deferasirox (DFX), Dialysis, Hemochromatosis, Hemosiderosis, Hyperferritinemia, liver iron concentration (LIC), Magnetic resonance imaging (MRI)

## متابعة علاج (الهيموسيدروسيس) بالرنين المغناطيسي للكبد لدى مرضى غسيل الكلوي المزمن

## بمخربات الحديد

## المقدمة

(الهيموسيدروسيس) عند مرضى غسيل الكلوي المزمن أصبحت ظاهرة شائعة ، نتيجة عمليات حقن الدم واستخدام جرعات هائلة من الحديد عن طريق الحقن. العواقب الوخيمة لهذا الحمل الزائد الحديدي تتطلب معالجة مبكرة. قليلة هي الدراسات التي ركزت على الجانب العلاجي للهيموسيدروسيس لدى مرضى الغسيل الكلوي . الهدف من عملنا هو تقييم تأثير مخلب الحديد (DFX) على تقليل من كمية الحديد في الكبد ، والذي يتم قياسه بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي الكبدي دون حقن الجادولينيوم ، والذي أصبح "المعيار الذهبي" لتشخيص ورصد الحمل الزائد للحديد .

## المرضى والأساليب

قمنا بتقييم من سبتمبر 2017 إلى سبتمبر 2021 ، 40 مريضا تحت العلاج بالغسيل الكلوي اللذين يعانون من فرط في فيريتين المصل بنسبة أكثر من 500 نغ/ مل بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي الكبدي. يتم تشخيص داء (الهيموسيدروسيس) كلما كانت كمية الحديد في الكبد تفوق 50 ميكرومول / غ من الوزن الجاف. تمت دراسة كل من الخصائص السريرية والبيولوجية وبيانات التصوير بالرنين المغناطيسي ، وكذا العوامل المرتبطة بالحمل الزائد للحديد تم متابعة ومراقبة 31 مريضا الذين خضعوا للعلاج بمخلب الحديد ديفيراسيروكس (DFX) بجرعة 10 مغ / كغ/يوميا بالرنين المغناطيسي للكبد. وكانت نقطة المعيار الأولية انخفاض في الفيريتين المصل إلى أقل من 50٪ من الفيريتين المصل الأساسي مع انخفاض في نسبة كمية الحديد في الكبد إلى أقل من 150 ميكرومول/غ من الوزن الجاف . تم تفسير النتائج باستخدام برنامج SPSS/الإصدار 20 ، واختبار Pearson Khi2 لمقارنة النسب ، واختبار student لمقارنة المعدلات. تم تحليل الاستجابة العلاجية والعوامل التنبؤية بواسطة طريقة كابلان-ماير للبقاء على قيد الحياة .

## النتائج

تم تشخيص الحمل الزائد للحديد الكبدي بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي عند 35 مريضا ، مما يرفع معدل انتشار داء (الهيموسيدروسيس) ، في أوساط مرضى غسيل الكلوي في ولاية تلمسان إلى 2.96 ٪ . قدر معدل كمية الحديد في الكبد بنسبة  $226.3 \pm 201.1$  (66-678) ميكرومول / غ من الوزن الجاف (40 ٪ من الحمل الزائد الشديد ، 28.5 ٪ معتدل ، 31.4 ٪ طفيف) . هذا الحمل الزائد للحديد هو أكثر تواترا وأكثر حدة عند مرضى غسيل الكلوي مقارنة بالغسيل الكلوي البريتوني ، عند الإناث وعند متعددي حقن الدم . تم العثور على علاقة ايجابية بين الفيريتين المصل و كمية الحديد في الكبد المقدره بالتصوير بالرنين المغناطيسي للكبد (اختبار ارتباط Spearman  $\rho = 0.68$  ؛ (قبل العلاج  $p = 0.000$ ) و  $\rho = 0.54$  (بعد العلاج  $p = 0.000$ ). أدى الاستحلاب إلى انخفاض كبير في متوسط فيريتين المصل: ( $2058.8 \pm 2004.9$  مقابل  $644.2 \pm 456.6$ ) ( $p = 0.002$ ) و إلى كمية الحديد في الكبد المقدره بالتصوير بالرنين المغناطيسي للكبد: ( $201.4 \pm 179.9$  ميكرومول/غ مقابل  $122.6 \pm 154.3$ ) ( $p = 0.000$ ) ومكاسب قدرها  $1.1$  غ/دل على متوسط الهيموغلوبين: ( $10.5 \pm 1.6$  مقابل  $11.6 \pm 2.0$ ) ( $p = 0.006$ ). كان DFX جيد التحمل ، تميزت الأعراض الجانبية بتغلب الاضطرابات الهضمية. تأثرت الاستجابة العلاجية بشكل واضح بسبب الحمل الزائد ، حيث كانت أطول عند مرضى متعددي حقن الدم ( $p = 0.023$ ) ودرجة الحمل الزائد ، المقدره بواسطة فيريتين المصل ( $p = 0.04$ ) أو عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي. ( $p = 0.003$ )

## الخاتمة

داء (الهيموسيدروسيس) ليس من غير المألوف ، (DFX) الموصوف بجرعة 10 ملغ / كغ/ يوم ، سمح بتخفيض كبير في فيريتين المصل و كمية الحديد في الكبد المقدره بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي الكبدي. تأثرت الاستجابة العلاجية بشكل واضح بكمية الدم المحقون ودرجة الحمل الزائد.

## الكلمات الرئيسية

ديفيراسيروكس (DFX) ، التصوير بالرنين المغناطيسي (IRM) غسيل الكلوي (Dialyse) ، داء الهيموسيدروسيس فرط فيريتين المصل . كمية الحديد في الكبد (CHF)