

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

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



**Université Abou Bekr Belkaïd - Tlemcen**

**Faculté de Médecine Dr. B. BENZERDJEB**

**THESE**

Pour l'obtention du

**DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**

Spécialité : Hémobiologie- Transfusion sanguine

**PLACE DU RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE DANS  
LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DE LA CARENCE  
MARTIALE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE**

Soutenue publiquement le 10 Octobre 2012

**Le Docteur Benmansour-Merad-Boudia Nadia**

Maître- assistante en hémobiologie-Transfusion sanguine

Devant le Jury suivant

**Président**

Pr .G. HARITI

Faculté de médecine d'Alger

**Membres**

Pr. F. HADDOUM

Faculté de médecine d'Alger

Pr. N. MIDOUN

Faculté de médecine d'Oran

Pr. M. BENYOUCEF

Faculté de médecine de Tlemcen

**Directrice de thèse**

Pr .F. ZERHOUNI

Faculté de médecine d'Alger



## **REMERCIEMENTS**

*Plusieurs obstacles auraient été insurmontables sans l'aide du tout puissant.*

*Je remercie Dieu pour sa bonté, pour le courage, la force, la volonté et la patience qu'il m'a donné, afin de surmonter toutes les difficultés lors de la réalisation de ce travail de thèse.*

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

*Mes remerciements vont :*

*A ma directrice de thèse, **Pr F .ZERHOUNI**, j'aimerais exprimer ma profonde gratitude. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter et de diriger ce travail de thèse depuis le début jusqu'à la fin, malgré l'handicap de la distance. Vous m'avez reçue avec amabilité et gentillesse. Je vous remercie vivement pour votre aide, vos conseils et votre soutien.*

*A mon président de Jury, **Pr G .HARITI**, Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse. Veuillez accepter l'expression de mon plus profond respect.*

*Au **Pr F .HADDOUM**, votre présence au sein de ce jury m'honore particulièrement. Vos conseils au tout début de ce travail m'a été d'une grande utilité. Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude et ma grande estime.*

*Au Pr M .BENYOUCEF, vous m'avez proposé ce sujet de thèse au moment où je n'arrivais pas à en trouver. J'ai beaucoup appris avec vous durant ma carrière professionnelle. Vous êtes un exemple à suivre tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Je n'oublie pas que vous m'avez toujours considéré avec respect et amitié. Mon estime et mon respect pour vous étaient déjà bien établis depuis longtemps.*

*Au Pr N .MIDOUN, vous m'avez honoré en acceptant d'être membre de ce jury. Merci pour votre patience, disponibilité et conseils que vous avez apportés à l'analyse statistique. Soyez assuré de ma sincère gratitude et ma profonde admiration.*

*A mon frère, Pr M .BENMANSOUR, tu m'as toujours encouragé dans mon travail. Ta riche expérience et tes conseils rigoureux m'ont permis d'éclaircir mes idées. Tu m'as orienté, corrigé. J'ai beaucoup appris grâce à toi. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Au Pr C .BEAUMONT, Je tiens à vous exprimer ma gratitude et mon profond respect pour m'avoir guidé, facilité la recherche bibliographique au sein de votre unité de recherche à l'INSERM, Université Bichat.*

*Au Pr A .GHAFFOR, j'ai beaucoup appris avec vous depuis le début de ma carrière. J'ai profité de votre expérience scientifique. Soyez assuré de ma sincère gratitude pour la rigueur et le dynamisme que vous savez transmettre dans toutes les choses que vous entreprenez.*

*Au Dr M C .SMAHI, je te suis reconnaissante pour la réalisation de l'analyse statistique ainsi que pour tous les conseils que tu m'as apportés.*

*Au Pr M H .CHERIFI, du laboratoire de biochimie du CHU Nefissa Hamoud , pour toute l'aide que vous m'avez apportée depuis le début de ce travail, jusqu'au dosage des récepteurs solubles de la transferrine et l'exploitation statistique.*

*Au Dr A .DALI-YOUCEF, du service d'épidémiologie de l'EHU d'ORAN, pour votre contribution dans l'analyse statistique et vos judicieux conseils.*

*Au Pr N .BERBER, de nous avoir effectué les dosages de la ferritine dans son laboratoire.*

*A mes collègues Dr F .BAGHDADI et Dr S.AYAD. Merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté depuis le début de ce travail.*

*Aux médecins néphrologues du secteur privé, Dr K .BENAMAR, Dr T. BENVELLES, Dr R .RAHMOUN, ainsi qu'à toute leur équipe. Merci de m'avoir aidé tout au long de ce travail.*

*Au Dr L .HADJ SAFI ainsi qu'à tout le personnel médical et paramédical du service de néphrologie-Hémodialyse du CHU de Tlemcen.*

*Aux Dr F .BOUKLI- HACENE, N .TABET-AOUL, N .ZAZOUA du centre de transfusion sanguine du CHU Tlemcen.*

*A tout le personnel médical et paramédical du laboratoire d'hémodiagnostic du CHU de Tlemcen.*

*A tout le personnel du laboratoire d'hémodiagnostic du CHU de Tlemcen.*

*A Mr **A .BENBRAHIM** et Mme **F .DJELLAS**, pour avoir effectué les dosages du fer et de la CRP dans le laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen.*

*A toute l'équipe du service de médecine nucléaire, particulièrement **au Pr A .SLAMA** et Madame **R .BERBER**.*

*A Madame **A .HASSAINE**, secrétaire médicale du service de médecine du travail au CHU de Tlemcen. Je te remercie pour ta précieuse aide, ton amitié et ton dévouement en te rendant toujours disponible et utile.*

*A ma belle sœur **S .RAMDANE MAMCHA**, pour l'aide que tu m'as apportée.*

*A tous mes consœurs et confrères.*

*A tous les malades dialysés qui n'ont jamais refusé de collaborer malgré toutes leurs souffrances. Pour votre grande patience, j'implore le Seigneur de vous récompenser le jour du jugement dernier, par son vaste jardin, le jardin d'EDEN.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et que j'aurai malencontreusement oubliés.*

*A ceux qui m'accompagnent dans la vie*

*A la mémoire de mon père avec toute mon affection et mon éternelle reconnaissance ;*

*A ma mère, pour l'infailibilité de son soutien ;*

*A mon mari qui m'a soutenu sans mesure et n'a cessé de m'encourager. Son aide, sa patience et son dévouement ont été d'un apport inappréciable ;*

*A mes frères et sœurs ;*

*A ma fille Ikram Fatima Zohra ;*

*A ma belle famille, avec tout mon respect ;*

*A mes neveux et nièces ;*

*A toutes mes amies et amis.*

# ***TABLE DES MATIERES***

Table des matières	i
Liste des Tableaux	vii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
1. Etat de la question .....	1
2. Objectifs .....	3
<b>REVUE DE LA LITTERATURE</b>	<b>4</b>
<b>I. INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE .....</b>	<b>4</b>
1. Définition et détermination de la fonction rénale .....	4
2. Mécanismes de la progression de l'insuffisance rénale chronique .....	8
2.1. Modification de l'hémodynamique glomérulaire .....	8
2.2. Autres facteurs de progression .....	9
3. Causes de l'insuffisance rénale chronique .....	10
4. Stades de l'insuffisance rénale chronique .....	13
5. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique .....	14
6. Conséquences clinico-biologiques de l'insuffisance rénale chronique terminale .....	16
6.1. Manifestations extra-hématologiques .....	16
6.2. Manifestations hématologiques .....	18



---

6.2.1. Anémie de l'insuffisance rénale chronique .....	18
6.2.2. Conséquences de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux.....	20
6.2.3. Liens entre insuffisance rénale chronique et anémie .....	21
6.2.4. Prise en charge de l'anémie .....	22
6.2.4.1. Stratégies thérapeutiques .....	22
6.2.4.1.1. L'érythropoïétine recombinante humaine .....	22
6.2.4.1.2 Supplémentation en fer .....	25
6.2.4.2. Bénéfices du traitement .....	26
7. Traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale.....	27
II. RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE .....	28
1. Structure et distribution du R-TF .....	29
2. Fonctions du R-TF .....	31
3. Régulation du R-TF .....	32
4. Récepteur soluble de la transferrine: sTfR .....	33
5. Méthodes de dosages .....	34
5.1. Techniques .....	34
5.2. Précision analytique .....	35
6. Variations biologiques .....	35
7. Applications cliniques .....	35
III. METABOLISME DU FER .....	37
1. Répartition du fer dans l'organisme .....	37
2. Cycle du fer .....	38
3. Besoins et pertes .....	39
4. Absorption intestinale .....	40

---

4.1. Mécanismes d'absorption .....	40
4.2. Facteurs modulant l'absorption .....	43
4.3. Régulation de l'absorption .....	43
5. Transport plasmatique et captation cellulaire .....	44
5.1. Transport plasmatique .....	44
5.2. Captation cellulaire .....	45
6. Recyclage du fer hémique .....	45
7. Stockage du fer .....	45
8. Devenir du fer intracellulaire .....	47
8.1. Pool du fer labile .....	47
8.2. Fer mitochondrial .....	48
9. Homéostasie intra cellulaire .....	48
9.1. Mécanismes de l'homéostasie .....	48
9.2. Maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme .....	49
IV. Physiopathologie de l'anémie par carence martiale.....	51
V. Diagnostic biologique de la carence martiale .....	53
1. Marqueurs biologiques de la carence martiale .....	53
1.1. Contenu médullaire en fer .....	53
1.2. Hémoglobininémie .....	54
1.3. Volume globulaire moyen.....	54
1.4. Fer sérique .....	54
1.5. Coefficient de saturation de la transferrine .....	55
1.6. Ferritine sérique .....	55

---

1.7. Ferritine érythrocytaire .....	55
1.8. Protoporphyrine zinc .....	56
1.9. Récepteur soluble de la transferrine .....	56
1.10. Index sTfR- ferritine .....	56
1.11. Contenu en hémoglobine des réticulocytes.....	57
1.12. Pourcentage d'hématies hypochromes .....	57
1.13. Hepsidine .....	57
2. CARENCE MARTIALE FONCTIONNELLE .....	58
<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>60</b>
I. Objectifs .....	60
II. Hypothèse de travail .....	61
III. Populations- prélèvements et méthodes .....	62
1. Populations.....	62
1.1. Population malade .....	62
1.2. Population de référence .....	64
2. Prélèvements .....	64
3. Méthodes .....	66
3.1. Formule numération sanguine ou FNS .....	66
3. 1. 1. Principe .....	67
3. 1. 2. Technique .....	67
3.2. Dosage de la créatinine plasmatique .....	68
3. 2. 1. Principe .....	68
3. 2. 2. Technique .....	68

---

3.3. Bilan inflammatoire .....	68
3.3.1. Dosage de la CRP ultrasensible .....	68
3. 3. 1.1. Principe .....	68
3. 3.1. 2. Technique .....	68
3.3.2. Dosage du fibrinogène plasmatique .....	69
3.3.2. 1. Principe .....	69
3. 3.2. 2. Technique.....	69
3.4. Dosage du récepteur soluble de la transferrine .....	69
3.4. 1. Principe .....	69
3. 4. 2. Technique .....	70
3.5. Paramètres du bilan martial .....	70
3.5.1. Dosage du fer plasmatique .....	70
3.5.1. 1. Principe .....	70
3. 5.1. 2. Technique .....	70
3.5.2. Dosage de la capacité totale de saturation de la transferrine ou TIBC .....	71
3.5.2. 1. Principe .....	71
3. 5.2. 2. Technique .....	71
3.5.3. Dosage de la ferritine plasmatique .....	71
3.5.3. 1. Principe .....	71
3. 5.3. 2. Technique .....	71
3.6. Analyse statistique .....	72
3.6.1. Méthode univariée .....	72
3.6.2. Méthode bivariée .....	73
3.6.3. Méthode multivariée .....	73

---

<b>RESULTATS</b>	75
I. Evaluation de la valeur diagnostique du récepteur soluble de la transferrine .....	75
II. Caractéristiques générales de la population d'étude .....	79
III. Caractéristiques de la population de référence .....	81
IV. Caractéristiques des deux populations de dialyses en fonction de la modalité .....	82
1. Caractéristiques cliniques .....	82
2. Caractéristiques biologiques .....	83
V. Evaluation du statut martial .....	87
VI. Carence martiale et anémie .....	90
VII. Analyse multivariée par régression logistique .....	93
VIII. Caractéristiques de la population hémodialysée sous traitement substitutif .....	94
1. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques .....	94
2. Caractéristiques biologiques .....	95
IX. Evaluation de la réponse thérapeutique à l'érythropoïétine .....	101
<b>DISCUSSION</b>	109
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	134
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	136
<b>ANNEXES</b>	164

# ***LISTE DES TABLEAUX***

<b>N°des tableaux</b>	<b>Intitulé des tableaux</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I.</b>	Équations pour l'estimation du DFG	5
<b>Tableau II.</b>	Étiologies et principaux arguments cliniques et para cliniques de l'IRC	12
<b>Tableau III.</b>	Stades de l'insuffisance rénale chronique et prévalence chez l'adulte	14
<b>Tableau IV.</b>	Incidence et prévalence de l'IRCT dans certains pays du monde	15
<b>Tableau V.</b>	Localisation du fer dans l'organisme	38
<b>Tableau VI.</b>	Evolution des marqueurs biologiques en fonction de la profondeur de la carence martiale.	52
<b>Tableau VII.</b>	Résultat du test thérapeutique au fer	76
<b>Tableau VIII.</b>	Valeurs des différents tests de performance diagnostique du sTfR	76
<b>Tableau IX.</b>	Etude de la sensibilité et spécificité aux différentes valeurs seuils établies par la courbe ROC	78
<b>Tableau X.</b>	Caractéristiques clinico-biologiques	79
<b>Tableau XI.</b>	Caractéristiques de la population de référence	81
<b>Tableau XII.</b>	Caractéristiques cliniques selon le mode de dialyse	82
<b>Tableau XIII</b>	Comparaison des moyennes entre les populations hémodialysée et en dialyse péritonéale	83

<b>Tableau XIV.</b>	Comparaison des moyennes des variables biologiques chez les hémodialysés en fonction du sexe.	85
<b>Tableau XV</b>	Comparaison des moyennes des variables biologiques chez les hémodialysés en fonction de la durée de dialyse	86
<b>Tableau XVI.</b>	Corrélation entre les différents paramètres des hémodialysés sous traitement substitutif à l'état basal	91
<b>Tableau XVII.</b>	Résultats de la régression logistique multivariée des facteurs de risque de la carence martiale	93
<b>Tableau XVIII.</b>	Caractéristiques cliniques et thérapeutiques	94
<b>Tableau XIX.</b>	Caractéristiques biologiques	95
<b>Tableau XX.</b>	Récapitulatif du mode de la supplémentation martiale au cours du traitement substitutif par EPO	96
<b>Tableau XXI.</b>	Comparaison des moyennes des différentes variables biologiques des hémodialysés sous traitement substitutif:(Anova à J30 ; J90 ; et J180)	98
<b>Tableau XXII.</b>	Comparaison des moyennes des variables biologiques des hémodialysés sous EPO en fonction de la nature du fer	100
<b>Tableau XXIII.</b>	Corrélations entre les différents paramètres hématimétriques et biochimiques à J30	103
<b>Tableau XXIV.</b>	Différentes valeurs d'augmentation du sTfR A j30 après traitement avec sensibilité et spécificité respectives	105
<b>Tableau XXV.</b>	Différentes valeurs de ferritine avant traitement avec sensibilité et spécificité respectives	107

---

## ***LISTE DES FIGURES***

<b>N°des figures</b>	<b>Intitulé des figures</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1.</b>	Structure microscopique des reins	7
<b>Figure 2.</b>	Récepteur de la transferrine	29
<b>Figure 3.</b>	Acquisition du fer par les cellules via la voie du R-TF- TF	33
<b>Figure 4.</b>	Cycle du fer	39
<b>Figure 5.</b>	Absorption digestive du fer	42
<b>Figure 6.</b>	Régulation de l'homéostasie du fer	50
<b>Figure 7.</b>	Courbe ROC du sTfR	77
<b>Figure 8.</b>	Prévalence de la carence martiale	88
<b>Figure 9.</b>	Corrélation entre VGM et sTfR	92
<b>Figure 10.</b>	Variation du sTfR en fonction du traitement J30 : 4.09 ; J90 : 3.21 ; J180 : 3.01	99
<b>Figure 11.</b>	Courbe ROC du sTfR à 1 mois de traitement	104
<b>Figure 12.</b>	Courbe ROC de la Ferritine avant traitement	106



## ***LISTE DES ACRONYMES ET DES ABREVIATIONS***

AA	Acide aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMC	Anémie associée aux maladies chroniques
AOPP	Advanced oxidation protein products
ARNm	Acide ribonucléotide messenger
ASE	Agents stimulant l'érythropoïèse
AUC	Area under curve- Aire sous la courbe
BFGF	Basic fibroblast growth factor
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-E	Colony Forming Unit-Erythroid
C-G	Cockroft-Gault
CHU	Centre hospitalo- universitaire
CHR	Contenu en hémoglobine des réticulocytes
CLF	Capacité latente de fixation de la transferrine
CRP	C reactive protein
CST	Coefficient de saturation
CTF	Capacité totale de fixation du fer
Dcytb	Duodenal cytochrome b
DFG	Débit de la filtration glomérulaire
DMT1	Divalent metal transporter 1- Transporteur membranaire de cations divalents

---

DP	Dialyse péritonéale
DPA	Dialyse péritonéale automatisée
DPCA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
EBPG	European best practice guidelines
EDTA	Ethylène diamine tétra acétate
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
EPO	Erythropoïétine
FS	Fer sérique
FSH	Hormone folliculo stimulante
Hb	Hémoglobine
HCP1	Heme carrier protein 1
HD	Hémodialyse
HDL	Lipoprotéines de densité haute
HFE	Human Hemochromatosis Protein
Hg	Mercure
HTA	Hypertension artérielle
% HYPO	Pourcentage des globules rouges hypochromes
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IgM	Immunoglobuline M
IL	Interleukine
IL4	Interleukine 4
IMC	Indice de masse corporelle
INF $\gamma$	Interféron gamma

---

IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IRE	Iron responsive element- Eléments de réponse au fer
IREG 1	Iron regulatory 1
IRP	Iron regulatory protein- Protéines de régulation du fer
IV	Intraveineux
Kb	Kilobase
KDa	Kilo Dalton
LDL	Lipoprotéines de densité légère
LH	Hormone lutéinisante
LIP	Labile iron pool- pool de fer labile
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ml	Millilitre
ng	nanogramme
NKFDOQI	National Kidney Foundation- Dialysis Outcomes quality Initiative
nm	Nanomètre
NRAMP2	Natural resistance associated macrophage protein 2
TF	Transferrine
NTBI	No Transferrin bound iron
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDGF	Platelet-derived growth factor
PM	Poids moléculaire
ROC	Receiver operating characteristic curve
R-TF	Récepteur membranaire de la transferrine

SD	Déviatiion standard
SFBC	Société française de biologie clinique
sTfR	Récepteur soluble de la transferrine
TGF- $\beta$ 1	Transforming growth factor-bétau1
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TIBC	Transferrin iron binding capacity
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
TSH	Thyroid stimulating hormone
VCAM-1	Molécules d'adhésion vasculaire
VGM	Volume globulaire moyen
VLDL	Lipoprotéines de densité très légère
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

# **INTRODUCTION**

---

---

## 1. ETAT DE LA QUESTION

La carence en fer ou carence martiale représente la carence nutritive la plus répandue et la cause la plus fréquente d'anémie dans le monde <sup>[1,2]</sup>. Son diagnostic est plus ou moins complexe en fonction du contexte et sa prévalence n'est donc pas facile à mesurer.

L'anémie par carence en fer est un phénomène tardif dans l'évolution de la carence martiale. Elle est précédée par une phase de déplétion progressive des réserves en fer de l'organisme puis par une baisse du fer sérique et une augmentation de la capacité de saturation de la transferrine alors même que l'hémoglobine est normale de même que le volume globulaire moyen <sup>[3]</sup>.

Deux grands cadres pathologiques d'anémie dites « anémies par trouble du métabolisme du fer » sont rapportés: il s'agit de l'anémie par carence martiale et l'anémie associée aux maladies chroniques (AMC). Cette dernière se définit habituellement comme l'anémie survenant lors des infections, des inflammations chroniques ou des processus néoplasiques, en excluant les cas où existent au premier plan un envahissement médullaire tumoral, un saignement ou une hémolyse.

Les mécanismes intimes des AMC sont complexes et ne sont restés longtemps que très partiellement élucidés <sup>[4]</sup>. Des progrès importants ont été accomplis dans la compréhension de leur physiopathologie, pouvant inclure à la fois des anomalies de l'utilisation du fer, un défaut de prolifération des progéniteurs érythropoïétiques, une synthèse insuffisante d'érythropoïétine en réponse au stimulus anémique et un raccourcissement de la durée de vie des hématies. Ces phénomènes mettent en jeu de multiples acteurs, en particulier diverses cytokines, l'érythropoïétine et l'hepcidine.

L'anémie de l'insuffisance rénale chronique (IRC) représente un modèle des AMC. Elle est principalement secondaire à une production insuffisante d'érythropoïétine (EPO) <sup>[5]</sup>, mais après la mise en route de la dialyse, d'autres facteurs associés sont présents essentiellement

la carence martiale. Celle-ci, qu'elle soit secondaire à l'utilisation de l'EPO ou à des pertes sanguines chroniques <sup>[6]</sup>, elle aggrave l'anémie et réduit les possibilités d'un traitement optimal par EPO.

L'identification de patients insuffisants rénaux présentant une carence martiale avant la thérapeutique substitutive par EPO pourrait permettre d'envisager une supplémentation martiale intraveineuse qui a un impact direct sur la réponse thérapeutique substitutive.

Le diagnostic des carences en fer est aisé lorsque la carence est isolée mais plus complexe en cas de pathologie associée comme l'insuffisance rénale, les cancers et les maladies inflammatoires.

Le diagnostic différentiel entre ces deux types de situations s'appuie sur le contexte clinique et l'utilisation de marqueurs simples du métabolisme du fer et de l'inflammation.

Cependant, il n'est pas exceptionnel que ces deux situations soient associées chez un même patient. Les critères diagnostiques habituels sont alors mis en défaut.

Le dosage de la ferritine plasmatique doit être réalisé en première intention. Une ferritinémie basse inférieure à 15 µg/L est pathognomonique d'une carence en fer, quel que soit son stade, alors qu'une ferritinémie <<normale >>, voire élevée ne permet pas d'exclure le diagnostic de carence.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont été menées et ont permis de mieux comprendre le métabolisme du fer, néanmoins jusqu'à l'heure actuelle, il n'existe pas un test biologique de référence dans des situations complexes de carence.

Afin d'éviter cet écueil, de nouveaux critères ont récemment été décrits tels que le pourcentage des globules rouges hypochromes, le contenu en hémoglobine des réticulocytes, le dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) et l'index sTfR- Ferritine <sup>[7]</sup>.

Dans ce travail, nous proposons le dosage du récepteur soluble de la transferrine pour mettre en évidence non seulement la carence martiale fonctionnelle chez l'insuffisant rénal, chronique, mais également pour évaluer la réponse thérapeutique à l'érythropoïétine qui remplace désormais les transfusions répétées chez ce type de patients.

## **2. OBJECTIFS**

Le but de notre étude était d'évaluer le déficit fonctionnel en fer chez les patients insuffisants rénaux chroniques en dialyse, traités ou non par érythropoïétine recombinante.

Les objectifs étaient les suivants :

### **Objectif principal**

- Décrire les paramètres de dosage du récepteur soluble de la transferrine.

### **Objectifs secondaires**

- Déterminer le statut martial de deux catégories de patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse et par dialyse péritonéale.
- Evaluer la réponse au traitement à l'érythropoïétine recombinante et établir le rôle prédictif du récepteur soluble de la transferrine dans la réponse thérapeutique.



# **REVUE DE LA LITTERATURE**

---

## **I. INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE**

### **1. DEFINITION ET DETERMINATION DE LA FONCTION RENALE**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une altération progressive des fonctions exocrines et endocrines du parenchyme rénal, conséquence des lésions anatomiques irréversibles <sup>[8]</sup>.

Quelle que soit la cause de l'insuffisance rénale chronique, néphropathie glomérulaire primitive ou secondaire, néphropathie interstitielle chronique, l'IRC est un processus lentement évolutif, se traduisant par une sclérose progressive des glomérules et de l'interstitium.

Elle se traduit par un ensemble d'altérations biologiques et de troubles cliniques décrits sous le terme d'urémie chronique. Au stade évolué, elle oblige à un traitement de suppléance par dialyse ou par transplantation rénale.

Le critère universellement adopté de détermination de la fonction rénale est la mesure du débit de la filtration glomérulaire (DFG) qui est proportionnelle à la masse néphronique active <sup>[9]</sup>.

Nous rappelons que l'unité fonctionnelle du rein est représentée par le néphron et que le parenchyme rénal est constitué d'environ un million de néphrons (figure I.1).

La méthode de référence est la mesure de la clairance des substances excrétées par filtration exclusive, telles que l'inuline ou d'autres molécules marquées par un isotope. Ces mesures longues et onéreuses sont réservées aux essais thérapeutiques contrôlés et donc inapplicables en pratique courante.

Les méthodes utilisées en clinique doivent être simples, rapides et non invasives. En pratique, la méthode la plus utilisée aujourd'hui est l'estimation de la clairance de la créatinine à partir de la créatinine sanguine en utilisant deux équations (**Tableau.1**) :

- 1- Équation de Cockcroft-Gault (C-G)
- 2- Équation de la Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)

**Tableau I.** Équations pour l'estimation du DFG.

---

1-Cockcroft-Gault :

$$\text{Ccr (ml par mn)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{72 \times \text{Scr}} \times (0.85 \text{ si femme})$$

2- Equation du MDRD

$$\text{DFG (ml/mn/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{âge})^{-0.203} \times (0.74 \text{ si femme}) \times (1.210 \text{ si noir})$$

---

DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease* ; Scr : concentration de la créatinine sanguine ; Ccr : clairance de la créatinine

- Pour les deux équations, Scr est en mg/dl, âge en années et le poids en Kg
- 

Chez un adulte normal, le DFG est approximativement de 120 à 130 ml par minute pour une surface corporelle de 1,73m<sup>2</sup>. Il correspond chez l'adulte à une créatinine plasmatique de 90 à 110 µmoles/L chez l'homme et 60 à 90 µmoles/L chez la femme. Cette valeur diminue avec l'âge. Un DFG inférieur à 60ml/mn/1.73m<sup>2</sup> correspond à une perte d'au moins la moitié de la fonction glomérulaire <sup>[10]</sup>.

L'équation de C-G est valable pour l'adulte à partir de 18 ans et sans maladie rénale <sup>[11]</sup>.

Par ailleurs, l'équation du MDRD est plus adaptée et plus précise que la première pour les sujets avec un DFG inférieur à 60 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> <sup>[12]</sup>.

Il faut préciser que ces deux équations ne sont valables que chez certains groupes de sujets. Dans certaines situations comme l'âge avancé, la malnutrition, l'obésité, les maladies musculaires, la paraplégie ou la tétraplégie, l'estimation du DFG par ces équations est inadéquate. Dans ces conditions, la mesure de la clairance de la créatinine, par une récolte des urines de 24 heures, est recommandée [13].

La clairance mesurée de la créatinine est donnée par la formule suivante :

$$\text{clairance} = \frac{U \cdot V}{P}$$

U = concentration de la créatinine urinaire ;

V = diurèse des 24 heures en ml/min ;

P = concentration de la créatinine plasmatique

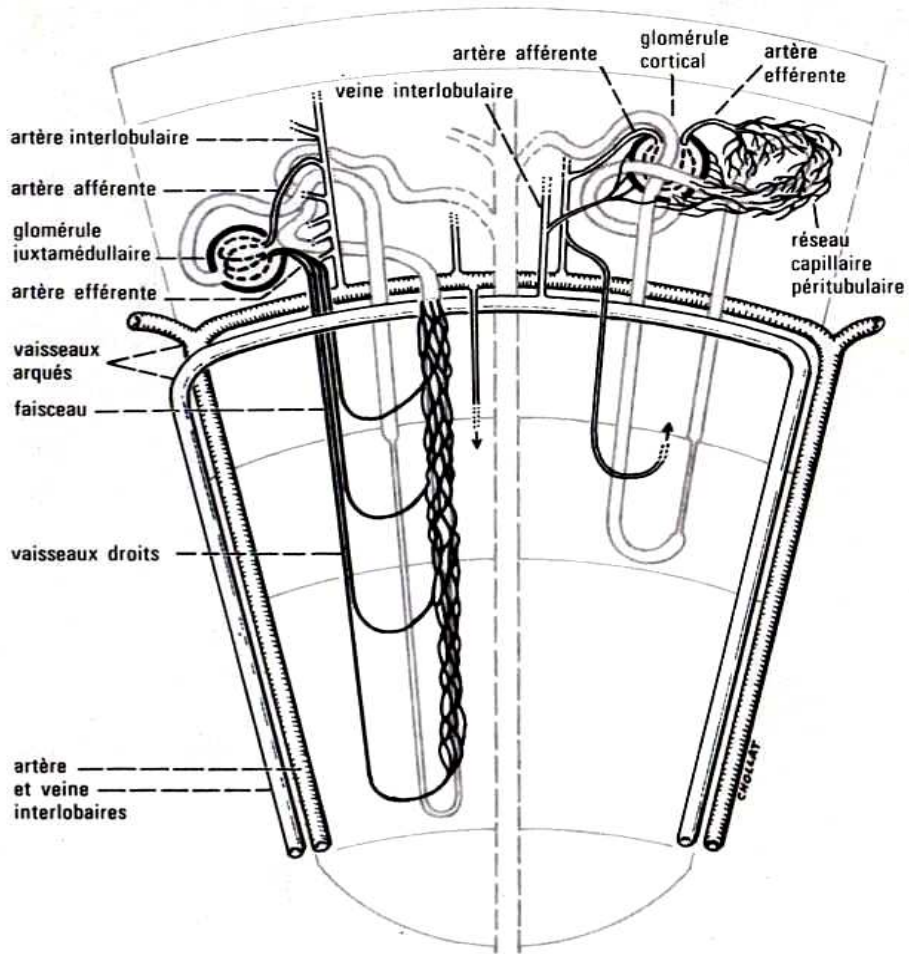
Dans la pratique courante, le DFG est apprécié par le calcul de la clairance de la créatinine [14]. En effet, cette molécule endogène, fabriquée à partir de la créatine et filtrée par le glomérule, n'est que très faiblement sécrétée (7 – 10%) par les tubes rénaux [13].

La détermination du taux de la créatinine plasmatique est l'examen de référence en pratique clinique pour apprécier le DFG. Ses résultats doivent être exprimés en micromoles par litre ( $\mu\text{mol/L}$ ) [15].

La créatinine est un produit de la créatine musculaire, dont la concentration plasmatique chez l'homme est constante ; elle est librement filtrée par le glomérule et à l'état normal, pratiquement pas sécrétée ou réabsorbée par le tubule.

Sa valeur normale varie habituellement de 50 à 120  $\mu\text{mol/L}$ . Les valeurs chez les femmes sont plus basses du fait d'une plus faible masse musculaire.

Sa concentration sanguine n'augmente significativement que si au moins la moitié des néphrons est détruite ou endommagée.



**Figure 1.** Structure microscopique des reins<sup>[16]</sup>.

Chaque rein est constitué approximativement d'un million de néphrons. Ce dernier est constitué d'un organe de filtration, le glomérule et d'un organe de réabsorption et de sécrétion, le tubule rénal. La population néphronique est très hétérogène. Elle comprend selon le développement de l'anse de Henlé, les néphrons corticaux (80 à 85% de tous les néphrons) et les néphrons juxta-médullaires (15 à 20%). Les néphrons corticaux jouent un rôle déterminant dans la réabsorption du sodium. Par contre les néphrons juxta-glomérulaires contrôlent la réabsorption de l'eau. Le volume du plasma filtré quotidiennement par les reins est de l'ordre de 180 litres\*

Zech P et al . Néphrologie Clinique. Simep, Paris, 1978.

## **2. MECANISMES DE LA PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE**

Quand l'IRC s'installe, elle est rarement stable. Le plus souvent elle évolue lentement, mais inexorablement vers l'insuffisance rénale terminale. Toutefois, le rythme de progression est variable d'un type de maladie rénale à l'autre et d'un patient à l'autre pour une même maladie rénale.

L'aggravation de l'insuffisance rénale peut être due à l'évolution propre de la maladie causale, comme les maladies du système, certaines glomérulonéphrites à fort potentiel évolutif, les néphropathies interstitielles d'origine infectieuse, toxique ou obstructive et maladie polykystique des reins.

Le groupe de Brenner <sup>[17]</sup> a montré que dans tous les modèles expérimentaux de réduction néphronique, les modifications hémodynamiques glomérulaires avaient un rôle essentiel dans la progression de l'insuffisance rénale. D'autres facteurs de progression peuvent s'y associer. Il s'agit des :

### **2.1. Modifications de l'hémodynamique glomérulaire**

Les modifications hémodynamiques permettant l'adaptation fonctionnelle du rein, c'est à dire l'hypertension intra glomérulaire et l'hypertrophie des glomérules, entraînent des lésions glomérulaires.

Le mécanisme essentiel serait celui d'un étirement pariétal pulsatile ("stretch") avec au maximum le détachement des cellules épithéliales. Les foyers de dénudation ainsi créés vont favoriser le passage d'eau et de macromolécules :

- les protéines de fortes dimensions comme les IgM, le fibrinogène et les fractions du complément qui diminuent la lumière capillaire.
- les cellules mésangiales stimulées vont produire plus de matrice extra-cellulaire et de cytokines (TGF- $\beta$ , PDGF), ceci aboutit à la sclérose glomérulaire.

- les autres macromolécules filtrées sont réabsorbées au niveau du tube proximal, et les lysosomes formés vont favoriser la sécrétion des médiateurs de l'inflammation, osteopontine, endotheline I et surtout les cytokines fibrogéniques tels que le TGF- $\beta$ , l'IL-4, le TNF-alpha), qui vont recruter et activer les monocytes et les lymphocytes.

Au total, les anomalies de la perméabilité glomérulaire aboutissent à une fibrose interstitielle qui va être le reflet fidèle de l'insuffisance rénale <sup>[18]</sup>.

## **2.2. Autres facteurs de progression**

Issus de données cliniques ou expérimentales, leur identification est importante, car certains d'entre eux peuvent être traités et ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale.

Il s'agit de :

- **L'hypertension artérielle**

Il est admis actuellement que le niveau de la pression artérielle est bien en lui-même un facteur de progression des lésions rénales et non pas le simple témoin d'une maladie rénale plus sévère.

- **La protéinurie**

La présence d'une importante protéinurie est corrélée avec la progression vers l'insuffisance rénale et la protéinurie par elle-même pourrait être un facteur de progression : toxicité mésangiale , surcharge tubulaire avec libération lysosomiale de certaines protéines toxiques comme la transferrine et la production de molécules pro-inflammatoires.

- **L'Angiotensine II**

L'élévation du taux d'angiotensine va stimuler l'expression de facteurs de croissance, les cytokines et les molécules d'adhésion comme transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), osteopontine, molécules d'adhésion vasculaire (VCAM-1), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (BFGF), insuline-like growth factor.

Tous ces facteurs vont contribuer à une prolifération cellulaire et une fibrose. Ils stimulent aussi le stress oxydatif.

- **L'hyperlipidémie**

Outre son rôle dans le développement de l'athérosclérose, il a été démontré dans des modèles animaux que la surcharge en cholestérol favorise l'atteinte glomérulaire.

- **La rétention de phosphate**

Outre son rôle dans la pathogénie de l'ostéodystrophie rénale, le phosphate en excès peut précipiter avec le calcium dans le tissu interstitiel, à l'origine d'une réaction inflammatoire, avec fibrose et atrophie tubulaire.

- **La rétention de fer**

L'augmentation de perméabilité des glomérules favorise la filtration du complexe fer-transferrine, qui va se dissocier dans la lumière tubulaire et libérer du fer toxique pour le tube par la formation de radicaux hydroxyl.

- **L'acidose métabolique et production accrue d'ammonium**

L'accumulation d'ammonium active le complément et majore les lésions tubulo-interstitielles.

- **L'atteinte tubulo-interstitielle**

Toutes les formes d'IRC sont associées à des lésions tubulo-interstitielles.

### **3. CAUSES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE**

L'insuffisance rénale chronique terminale peut relever de plusieurs causes. Parmi ces causes, nous citerons :

- **Le diabète**

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux, Cependant, le passage au stade terminal peut prendre de 15 à 20 ans après l'apparition des premiers signes de la néphropathie. Le diabète peut affecter les différentes composantes du rein (artères, interstitium, glomérule), mais, sa cible principale est le glomérule aboutissant au stade ultime à une glomérulosclérose <sup>[19]</sup>.



- **L'hypertension artérielle**

C'est la deuxième cause d'IRCT. Le risque de développer une IRCT est multiplié par environ 30 lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mm Hg. Lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 200 mm Hg versus 120 mm Hg, le risque relatif d'IRCT est de 48.

- **Les néphropathies glomérulaires**

Elles représentent la troisième cause d'IRCT. Celles le plus souvent en cause sont: la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger), les maladies inflammatoires chroniques, les maladies auto-immunes.

- **Les néphropathies interstitielles**

La néphropathie interstitielle représente environ 3 % des patients en IRCT. C'est la deuxième cause d'IRCT chez l'enfant. Elles peuvent être d'origine <sup>[20]</sup> Infectieuse, obstructive, toxique ou métabolique.

- **Les néphropathies héréditaires**

Environ 5 à 8 % des patients avec une IRCT ont une forme de néphropathie héréditaire, en premier lieu la polykystose rénale mais aussi le syndrome d'Alport ou la maladie de Fabry.

- **Les néphropathies de cause indéterminée**

Dans certaines situations, la recherche étiologique reste infructueuse et la néphropathie à l'origine de l'IRC est dite idiopathique.

Le **tableau II** résume les différents types anatomo-cliniques de néphropathie chronique conduisant à l'IRC avec leurs probables étiologies.

**Tableau II.** Étiologies et principaux arguments cliniques et para cliniques de l'IRC <sup>[14]</sup>

Type de néphropathies	Arguments cliniques	Arguments para-cliniques	Etiologies
<b>Néphropathie glomérulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA</li> <li>- Œdèmes</li> <li>- ATCD de protéinurie et/ou d'hématurie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protéinurie &gt; 3g/24h ou 300 mg/mmol de créatinine.</li> <li>- Protéinurie associée à une hématurie et/ ou cylindres hématiques.</li> <li>- Reins symétriques, contours réguliers.</li> <li>- Atrophie harmonieuse à un stade évolué.</li> </ul>	<p><b>Néphropathies glomérulaires primitives :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions glomérulaires minimes</li> <li>- Hyalinoses segmentaires et focales.</li> <li>- Glomérulonéphrites extramembraneuses</li> <li>- Glomérulonéphrites aiguës endocapillaires</li> <li>- Glomérulonéphrites membrano-prolifératives.</li> </ul> <p><b>Néphropathies glomérulaires secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glomérulonéphrite diabétique</li> <li>- Amylose rénale</li> <li>- Néphropathie lupique</li> <li>- Glomérulonéphrite membrano-proliférative à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)</li> <li>- Glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 2</li> <li>- glomérulonéphrite extra capillaire</li> </ul>
<b>Néphropathie tubulo interstitielle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA absente ou modérée et tardive</li> <li>- ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protéinurie de faible débit (souvent &lt; 1 g/24h)</li> <li>- Leucocyturie sans germes</li> <li>- Cylindres leucocytaires</li> <li>- Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uropathies malformatives</li> <li>- Néphropathie interstitielle toxique (analgésiques et antibiotiques)</li> <li>- Néphropathies interstitielles métaboliques (hypercalcémie, hyperuricémie, etc.)</li> <li>- Pyélonéphrites chroniques (avec ou sans obstacle sur la voie excrétrice).</li> </ul>
<b>Néphropathie vasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA ancienne (d'origine parenchymateuse).</li> <li>- HTA sévère résistant à une bithérapie synergique (atteinte rénovasculaire).</li> <li>- Facteurs de risque cardiovasculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protéinurie faible</li> <li>- Rein de taille symétrique (atteinte du parenchyme vasculaire)</li> <li>- Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroangiosclérose maligne ou bénigne</li> <li>- Microangiopathie thrombotique</li> <li>- Vascularites systémiques</li> <li>- Insuffisance rénale ahéromateuses</li> </ul>
<b>Néphropathie héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kystes</li> <li>- Douleurs</li> <li>- HTA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hématurie</li> <li>- Infections</li> <li>- Calculs rénaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polykystose rénale</li> <li>- Syndrome d'Alport</li> <li>- Hypoplasie et dysplasie rénales.</li> <li>- Affections métaboliques</li> </ul>

#### **4. STADES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE:(Tableau IV)**

Les maladies rénales chroniques sont définies par la présence, pendant plus de 3 mois, d'anomalies rénales biologiques, morphologiques ou histologiques et/ou d'une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale chronique est divisée en cinq stades, sur la base de la filtration glomérulaire estimée à partir de la clairance calculée (selon la formule de Cockcroft en France et selon la formule simplifiée du MDRD aux États-Unis).

Cette classification distingue cinq degrés de sévérité selon les valeurs de la clairance calculée:

- l'insuffisance rénale est dite terminale pour une clairance inférieure à 15 ml/min (**stade V**) ;
- l'insuffisance rénale est dite sévère pour une clairance calculée de 15 à 29 ml/min (**stade IV**) ;
- l'insuffisance rénale chronique est dite modérée pour une clairance calculée comprise entre 30 et 59 ml/min (**stade III**) ;
- l'insuffisance rénale chronique est dite débutante pour des clairances calculées comprises entre 60 et 89 ml/min, en association avec une maladie rénale connue (**stade II**) ;
- l'insuffisance rénale chronique est considérée comme absente pour des clairances calculées supérieures à 90 ml/min, mais dans ce cas, la présence d'anomalies rénales définit une néphropathie chronique sans insuffisance rénale (**stade I**).

**Tableau III.** Stade de l'insuffisance rénale chronique et prévalence chez l'adulte [21].

Stage	Description	Estimated GFR <sup>2</sup> <i>ml/min/1.7m<sup>2</sup></i>	Prévalence %	No. of Patients <i>millions</i>
I	Kidney damage with normal or increased GFR	>90	1.78	3.6
II	Kidney damage with small decreased in GFR	60-89	3.24	6.5
III	Kidney damage with moderate decreased in GFR	30-59	7.69	15.5
IV	Kidney damage with large decreased in GFR	15-29	0.35	0.7
V	Kidney failure with need for dialysis (end-stage renal disease)	<15	0.25	0.5

Corset et al, N Eng J Med 2010 ; 362(1): 56

## 5. EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Les maladies rénales chroniques sont des entités nosologiques, qui, non prises en charge précocement, évoluent inexorablement vers l'insuffisance rénale.

Depuis quelques années une attention particulière entoure ces maladies du fait de plusieurs paramètres [22] :

- L'augmentation rapide de leur prévalence ;
- Le coût colossal de leur prise en charge thérapeutique ;
- Leur rôle dans l'augmentation du risque cardiovasculaire ;
- La découverte de nouvelles mesures pour stopper leur progression.

En 2001, la France a déclaré l'IRCT priorité majeure de Santé Publique. En effet, l'incidence de l'insuffisance rénale ultime a atteint dans ce pays 126 cas par million d'habitants (année 2002), occasionnant des dépenses de santé évaluées à 2% du total des dépenses de l'assurance maladie [23;14].

En outre, aux Etats-Unis, pour chaque malade au stade d'IRCT traitée (stade 5) il existe plus de 200 avec une maladie rénale chronique stades 3 ou 4, et 5000 avec une maladie rénale chronique stades 1 ou 2[16].

Avant le stade terminal, l'IRCT est souvent silencieuse sur le plan clinique. De ce fait il est très difficile de connaître sa fréquence, avec précision, surtout dans les pays émergents. Par contre, il est plus facile de connaître l'incidence et la prévalence de l'IRCT traitée car elle nécessite, obligatoirement, une prise en charge dans un centre de soin spécialisé.

L'insuffisance rénale est deux fois plus fréquente dans le sexe masculin dans toutes les classes d'âge, et même trois fois au-delà de 75 ans.

La fréquence de l'IRCT augmente considérablement avec l'âge. Elle est accentuée par la proportion croissante des patients atteints de néphropathie vasculaire et de néphropathie secondaire au diabète de type II, ainsi que de maladies systémiques. Ces patients ont aussi une importante comorbidité tenant à l'atteinte de multiples organes liée à l'athérome, au diabète ou à la maladie systémique, et leur prise en charge thérapeutique est particulièrement lourde.

**Le tableau IV** illustre, par quelques exemples, la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale traitée à travers différentes ethnies.

**Tableau IV.** Incidence et prévalence de l'IRCT dans certains pays du monde <sup>[24]</sup>

	<b>Incidence de l'IRCT par million/ an )</b>	<b>Prévalence de l'IRCT par million )</b>
<b>Europe</b>		
UK	101	626
Moyenne Européenne	135	700
Russie	15	79
<b>Australie</b>		
Blancs	94	658
Aborigènes	420	1895
<b>USA</b>		
Population globale	336	1403
Blancs	256	1004
Afro- Américains	982	4432
<b>Autres pays</b>		
Inde	34- 240	—
<b>Nigeria</b>	ND*	—

ND\* : non déterminé

En Algérie, à l'instar de nombreux pays en voie de développement, la prévalence des maladies rénales, et par voie de conséquence de l'IRCT, augmente régulièrement. Cette prévalence est passée de 2 malades traités par million en 1978 à 330 malades traités par million pour l'année 2005<sup>[25]</sup>. L'incidence de l'IRCT serait actuellement, **de l'ordre de 50 à 100** nouveaux cas par million d'habitants et par an.

## **6. CONSEQUENCES CLINICO-BIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE**

### **6.1. Manifestations extra-hématologiques**

Les manifestations cliniques sont variables d'un patient à l'autre et apparaissent généralement lorsque la créatininémie dépasse 300 µmol/L. Leur fréquence augmente avec le degré de sévérité de l'IRC. Il s'agit des :

- **Manifestations cardio-vasculaires**

- L'hypertension artérielle est à la fois une cause, un symptôme et un facteur d'aggravation de l'IRC.
- L'insuffisance cardiaque
- La péricardite urémique

- **Manifestations osseuses**

Il s'agit de l'ostéodystrophie rénale qui associe des lésions d'hyperparathyroïdie secondaire et d'ostéomalacie.

- **Manifestations neuromusculaires**

Il s'agit de la polynévrite urémique des membres inférieurs et des crampes.

- **Manifestations digestives**

Les nausées, l'anorexie et les vomissements sont habituels à un stade avancé. La fréquence des ulcères gastro- duodénaux est majorée.

- **Manifestations hydro électrolytiques**

Des perturbations hydrosodées graves peuvent se développer avec un risque majeur de déshydratation.

L'hyperkaliémie est habituelle et l'hyperuricémie est fréquente. Elle s'accompagne rarement d'accès de goutte.

- **Troubles de l'équilibre acido-basique**

L'acidose métabolique [26] avec une diminution du taux des bicarbonates plasmatiques.

- **Troubles du métabolisme lipidique**

Il s'agit principalement d'une [27, 28, 29] :

- Augmentation des triglycérides et des lipoprotéines de densité très légère (VLDL) ;
- Diminution de la concentration des lipoprotéines de densité haute (HDL).

- **Dénutrition protéino-énergétique**

L'anorexie et le catabolisme protéidique s'associent avec la perte de la masse musculaire. Cependant, cette dernière n'est pas mise en évidence du fait de la rétention hydrosodée [30].

D'autres facteurs s'associent pour pérenniser le phénomène de catabolisme protéidique comme l'inflammation chronique, l'acidose métabolique et l'insulinorésistance [31].

- **Troubles endocriniens**

Des anomalies de synthèse et du métabolisme des androgènes se développent très tôt, dès le début de l'IRC. Elles sont secondaires à un hypogonadisme primaire et/ ou à une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire [32;33].

Chez l'homme, la libido est souvent diminuée avec des anomalies de l'érection [34].

Chez la femme, la sécrétion basale de la LH et FSH est normale.

Par ailleurs, il existe une inhibition de la libération de la TSH ainsi qu'une résistance à l'action de l'hormone de croissance.

- **Dysrégulation immunitaire**

Cette dysrégulation est complexe ; elle affecte l'immunité tant spécifique que non spécifique [35]. Elle expliquerait une sensibilité accrue aux infections ainsi qu'une fréquence anormale des affections auto-immunes et des tumeurs.

La bio incompatibilité de la membrane et l'impureté du dialysat déclenchent une activation cellulaire touchant notamment les polynucléaires neutrophiles, source de puissants oxydants et les monocytes producteurs de cytokines pro inflammatoires.

Les effets délétères des oxydants sont regroupés sous le terme de stress oxydant qui amplifie davantage la dysrégulation immunitaire via la formation de produits dérivés de l'oxydation des protéines ou advanced oxidation protein products (AOPP) [36,37].

Ces produits se comportent comme de puissants médiateurs de l'inflammation et en particulier de l'activation monocytaire [38 ; 39].

## **6.2. Manifestations hématologiques**

### **6.2.1. Anémie de l'insuffisance rénale chronique**

La définition classique de l'anémie dans la population générale est celle proposée par les experts de l'OMS en 1968 : le taux d'hémoglobine dans le sang veineux est inférieur à 13g/dl chez l'homme et inférieur à 12g/dl chez la femme. Cette définition est actuellement discutée et les experts soulignent l'intérêt de tenir compte de l'âge dans la mesure où l'hémoglobine diminue chez l'homme de façon physiologique avec l'âge en raison d'une baisse de la testostérone [40].

Ainsi, les recommandations européennes sur l'anémie de l'insuffisance rénale chronique proposent de porter le diagnostic d'anémie pour un taux d'hémoglobine inférieur à 13,5g/dl chez l'homme en dessous de 70 ans, inférieur à 12g/dl au dessus de 70 ans et inférieur à 11,5 g/dl chez la femme [41].

Des progrès importants ont été accomplis dans la compréhension de sa physiopathologie, qui fait intervenir en particulier le réseau des cytokines, l'érythropoïétine (EPO) et l'hepcidine [39,42].



L'anémie survenant chez la majorité des malades urémiques est avant tout due à une insuffisance de synthèse d'érythropoïétine au niveau des reins détruits. A côté de cette hypoproduction de l'hormone et surtout lorsque celle-ci est marquée, d'autres facteurs peuvent également jouer un rôle. Ainsi, des inhibiteurs circulants de l'hématopoïèse, y compris l'hormone parathyroïdienne, des états de carence vitaminique, des spoliations sanguines entraînant une carence martiale, des cytokines pro inflammatoires et une diminution de la survie érythrocytaire ont tous été incriminés dans la pathogénie de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale.

Cette anémie est généralement normochrome, normocytaire arégénérative. Cependant, elle peut être microcytaire en cas de carence martiale qui est fréquente, ou macrocytaire secondaire à une carence en vitamine B12 ou aux folates ou encore au traitement par l'EPO.

La carence martiale est fréquente au cours de l'IRC <sup>[43]</sup>. Elle peut être observée dès que le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et elle est presque constante lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Une étude américaine réalisée en 2002 a montré une fréquence de la carence martiale à 47% chez les femmes et 44% chez les hommes en situation d'insuffisance rénale chronique stade 5 <sup>[44]</sup>.

Plusieurs mécanismes expliquent cette carence martiale :

- Les saignements gastro-intestinaux sont fréquents, souvent occultes <sup>[45]</sup>.
- Les pertes sanguines lors des séances d'hémodialyse sont considérables et ont été évaluées à 1 à 2 g de fer par an. Ces pertes se font dans le circuit extra-corporel et sont dues aussi aux prélèvements sanguins multiples <sup>[46]</sup>.
- L'absorption du fer est diminuée. Cela pourrait être dû en partie aux taux plasmatiques élevés de hepcidine <sup>[47]</sup>.
- Les besoins en fer sont considérablement augmentés par l'érythropoïèse lors du traitement par l'EPO.

L'anémie par carence en fer est microcytaire et hypochrome, diagnostiquée par la diminution du coefficient de saturation de la transferrine qui reflète la réduction du fer circulant directement disponible pour l'érythropoïèse. Chez les patients avec IRC, un CST inférieur à 20% indique une carence en fer circulant. Néanmoins, le CST présente l'inconvénient d'être très fluctuant d'un jour à l'autre de même que le fer sérique.

La ferritinémie est un marqueur du fer stocké dans les tissus. Chez les patients avec IRC, une valeur inférieure à 100µg/L indique une carence absolue en fer <sup>[43]</sup>.

Au cours de l'IRC, la ferritine plasmatique est un mauvais marqueur des réserves médullaires de fer, car elle reflète davantage la surcharge hépatique et splénique <sup>[48]</sup>.

D'autres tests ont été proposés pour évaluer les réserves en fer ; le pourcentage des hématies hypochromes, le contenu réticulocytaire en hémoglobine et les récepteurs solubles de la transferrine. Ces tests ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires et ne sont donc pas des tests de routine.

### **6.2.2. Conséquences de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux**

Les patients anémiques présentent un risque accru de faire une maladie cardio-vasculaire, de part l'élévation du débit cardiaque et la baisse de leurs résistances vasculaires périphériques. Cette dernière est la cause d'une dilatation hypoxique et d'une viscosité sanguine abaissée.

Toutes ces conséquences contribuent au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche, de même que l'association à l'hypertension artérielle.

Des études ont montré qu'une correction de l'anémie permettrait une correction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Par ailleurs, l'anémie limite le transport d'oxygène au myocarde et provoque des évènements ischémiques chez les patients prédisposés, comme par exemple des crises d'angine de poitrine chez les patients porteurs d'une coronaropathie <sup>[49]</sup>.

Les maladies cardio-vasculaires, particulièrement chez les patients ayant une maladie rénale est un facteur important de sur-mortalité. Elles représentent environ 40% de la mortalité chez les patients dialysés <sup>[50]</sup>.

Chaque 1g/dl de diminution des chiffres d'hémoglobine augmente le risque de mortalité relative de 18% chez les sujets dialysés [51].

Une étude prospective canadienne réalisée sur 432 patients dialysés retrouvait qu'une diminution d'hémoglobine de 1g/ dl était associée à une augmentation de 49% d'incidence de dilatation ventriculaire gauche, de 24% d'insuffisance cardiaque de novo et de 14% de mortalité [52].

Une autre grande étude canadienne a montré que la mortalité augmentait proportionnellement à la baisse de l'hémoglobine avec une progression plus prononcée pour une hémoglobine inférieure à 8,8g/dl [50].

La qualité de vie est altérée chez les patients insuffisants rénaux, notamment du fait de l'anémie.

Une étude suédoise a testé la qualité de vie des patients insuffisants rénaux et a montré que plus de 25% étaient fatigués, avaient des troubles du sommeil, des difficultés dans leur activité quotidienne ou leur travail. La seule variable biologique corrélée avec cette qualité de vie diminuée était la baisse de l'hémoglobine [53].

### **6.2.3. Liens entre insuffisance rénale chronique et anémie**

Un certain nombre d'études ont montré que l'anémie était une complication précoce de l'insuffisance rénale chronique et qu'elle devenait de plus en plus profonde avec la dégradation de la fonction rénale [54].

Une étude réalisée par Waqar et Kazmi retrouvait une diminution progressive des chiffres de l'hématocrite avec la baisse du débit de filtration glomérulaire. Pour une créatinine de 18 $\mu$ mol/ml ,45% des patients avaient un hématocrite inférieur à 36% [55].

Il a été suggéré que l'anémie de l'IRC elle-même pouvait constituer un facteur d'aggravation de l'IRC et que le traitement de l'anémie par EPO pouvait retarder la progression de l'IRC [56].

#### **6.2.4. Prise en charge de l'anémie**

On parle de plus en plus de définir une période de prise en charge de l'anémie des patients en insuffisance rénale chronique, afin de débiter son traitement au plus tôt. Cette période débute avec l'apparition de l'anémie bien avant le début de la dialyse. La correction de l'anémie étant à l'origine d'une baisse de la morbidité cardio-vasculaire et de la mortalité. Il est conseillé de traiter cette anémie le plus tôt possible.

La NKFDOQI recommande le traitement par les ASE des patients insuffisants rénaux chroniques aux stades de pré-dialyse ou dialyse, afin d'atteindre des chiffres d'hématocrite de 33 à 36% et des chiffres d'hémoglobine de 11 à 12 g/dl <sup>[57]</sup>.

Une autre approche consiste à commencer le traitement à un chiffre d'hémoglobine au niveau duquel les complications commencent à apparaître.

La NKFDOQI recommande la surveillance régulière de l'hématocrite chez les sujets ayant une insuffisance rénale chronique. Le traitement est à envisager en cas d'hématocrite inférieur à 30%.

Le deuxième objectif est de maintenir une fois atteint, le taux d'hématocrite entre 33 et 36%.

##### **6.2.4.1. Stratégies thérapeutiques**

###### **6.2.4.1.1. L'érythropoïétine recombinante humaine**

L'érythropoïétine recombinante ou EPO fait partie des facteurs de croissance hématopoïétiques. Elle stimule la prolifération et la maturation terminale des colonies érythroïdes, <<CFU-E>>. Elle se lie à des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules formant les CFU-E. L'hypoxie est le stimulus principal de la production rénale de l'hormone.

L'introduction récente de l'EPO recombinante dans le traitement de l'anémie des urémiques chroniques constitue une véritable révolution sur le plan thérapeutique.

La supplémentation par l'EPO a été décrite la première fois en 1961, mais ce n'est qu'en 1983 que l'expression et le clonage du gène humain se sont achevés. Les tests cliniques ont commencé en 1985<sup>[58]</sup> et le produit a été délivré à partir de 1988.

L'EPO stimule l'érythropoïèse en se fixant sur des récepteurs spécifiques situés sur les précurseurs érythroïdes qui se sont déjà différenciés à partir de cellules souches pluripotentes. Le nombre de récepteurs à l'EPO décroît au cours de la différenciation des cellules érythroïdes si bien que les réticulocytes et les érythrocytes matures ne contiennent pas de récepteurs à l'EPO.

L'EPO permet également aux précurseurs des globules rouges, en inhibant l'apoptose, d'accélérer leur maturation à un stade auquel ils deviendront inévitablement des globules rouges.

Les effets bénéfiques du traitement par EPO sont une correction de l'anémie avec tous ses effets positifs et l'arrêt des transfusions sanguines régulières.

Tous les patients dialysés ayant une anémie traitée par un ASE doivent obligatoirement recevoir une supplémentation en fer pour maintenir ou atteindre les cibles d'hémoglobinémie.

La correction d'une carence martiale fait partie du traitement de fond de l'anémie de l'insuffisant rénal et doit être envisagée à un stade précoce.

Certaines études ont montré que l'administration intraveineuse de 150 à 300 UI/Kg/semaine était susceptible d'augmenter les concentrations d'hémoglobine jusqu'à 10 à 12 g/dl chez 95% des patients [59,60]. Cette réponse est principalement influencée par les réserves en fer, les pertes sanguines, la présence d'une inflammation, d'une intoxication aluminique, d'une hyperparathyroïdie, ou d'une dysfonction de la moelle osseuse.

En dessous de cette valeur, la correction reste imparfaite, alors qu'au dessus le risque des diverses complications devient inacceptable face au bénéfice escompté.

Vraisemblablement, le taux d'hémoglobine optimal doit cependant être trouvé pour chaque malade individuellement, en fonction de ses antécédents et de sa tolérance clinique. Néanmoins, la cible optimale recommandée se situe entre 11 et 12g/dl [61,62], sans dépasser 13g/dl. Chez les diabétiques, en l'absence de nouvelles données contrôlées, il semble justifié de maintenir un taux d'hémoglobine entre 11 et 12g/dl [63].

Cependant, avec l'introduction de l'EPO, il a fallu redéfinir le métabolisme du fer chez l'insuffisant rénal chronique. Dans les premiers essais cliniques, les patients avaient une telle surcharge en fer que la réponse initiale au traitement fut très favorable. Puis, malgré des taux de ferritine élevés certains patients eurent une mauvaise réponse au traitement. Ce phénomène fut défini comme carence martiale fonctionnelle ou relative [64].

Contrairement à la carence absolue correspondant à une baisse des réserves en fer, la carence relative est caractérisée par des réserves suffisantes mais une biodisponibilité du fer insuffisante. Avec l'EPO, les besoins en fer sont considérablement augmentés (2 à 3 fois) et l'administration parentérale de fer devient souvent nécessaire. Avec le fer intraveineux, l'érythropoïèse est stimulée de façon optimale mais réapparaît alors à nouveau le risque de surcharge martiale [65].

A côté des effets bénéfiques, il ne faut pas omettre de mentionner les effets secondaires potentiels d'un traitement par EPO comme l'accroissement d'une tendance à la thrombose vasculaire notamment des abords vasculaires pour dialyse ou ceux de la circulation coronarienne et du lit artériel cérébral. Elle est vraisemblablement due à une élévation de la viscosité sanguine, allant de pair avec l'augmentation de l'hématocrite et à l'induction d'une élévation des résistances périphériques.

L'hypertension artérielle représente le 2<sup>ème</sup> effet secondaire potentiel, survenant essentiellement chez des malades antérieurement hypertendus mais peut également s'observer chez des normotendus.

Il a été décrit récemment des cas rares mais graves d'apparition d'anticorps anti- EPO, lors de l'administration de la molécule par voie sous-cutanée, responsables d'érythroblastopénie, plus ou moins réversible sous traitement immuno suppresseur.

Les différents types d'érythropoïétine Alpha et Béta sont utilisés par voie intraveineuse ou sous cutanée.

#### **6.2.4.1.2. Supplémentation en fer**

##### **- Cibles du traitement martial**

Les objectifs du traitement martial sont bien définis chez le patient dialysé. Il est nécessaire d'avoir pour chaque patient une ferritinémie de l'ordre de 200 à 500µg/L, un CST entre 30 et 40%. Les cibles du traitement martial ont fait l'objet de recommandations aux États-Unis [66] et en Europe [67].

Depuis la publication de ces recommandations qui sont actuellement en cours de révision, de nombreuses études [68,69] ont montré les limites des outils de la prescription martiale, et ont démontré qu'une carence médullaire en fer peut se développer chez des patients ayant un CST de 30% et une ferritinémie supérieure à 500 µg/L. Finalement, la seule façon d'éliminer une carence martiale relative est de montrer l'absence de réponse érythroïde en réaction à l'administration supplémentaire de fer.

Cette supplémentation martiale est adaptée à la sévérité de l'anémie. Il faut se rappeler que l'objectif chez ces patients est de corriger l'anémie de la façon la plus efficace et au meilleur coût.

L'injection de fer parentéral à des patients hémodialysés considérés comme non carencés a permis d'augmenter le CST de 20-30 % à 30-50 % et de diminuer de façon significative les doses d'EPO tout en maintenant un taux d'hémoglobine constant [70]. Cette stratégie aboutit naturellement à une augmentation significative de la ferritinémie et doit faire discuter le risque de surcharge en fer.

Le recours à l'EPO ne doit se faire que dans un deuxième temps, après une évaluation du bilan du fer et une correction prouvée d'une carence martiale [71].

Concernant la forme de fer administrée, la voie orale est moins onéreuse, facile à administrer et en dehors de ses effets secondaires digestifs, ne fait courir aucun danger ; elle est très utilisée chez l'IRC non dialysé. Par contre chez les hémodialysés, elle est presque toujours insuffisante pour maintenir une balance martiale positive [72,73].

Cette forme orale a été supplantée par la voie intraveineuse. En effet, le fer administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'études mettant en évidence sa supériorité par rapport à la première forme.

Dans une étude randomisée, les patients ayant reçu le fer par voie parentérale avaient une meilleure réponse en hémoglobine que ceux ayant reçu le fer par voie orale <sup>[74]</sup>.

Selon les auteurs, la voie intraveineuse est donc la voie optimale pour l'administration du fer, elle est obligatoire chez les patients hémodialysés traités par les ASE.

La dose optimale du fer est de 25 à 150mg/semaine. L'administration du fer doit être arrêtée lorsque la ferritinémie est supérieure à 500µg/l.

#### **- Recommandations pour le traitement d'attaque**

Aux États-Unis, chez l'hémodialysé, il est recommandé de faire une cure de 1 gramme de fer dextran (100 mg/séance répétés 10 fois) puis de contrôler la ferritinémie et le CST deux semaines après la fin de la cure <sup>[67]</sup>.

En Europe, chez l'hémodialysé, la même dose de 1 gramme de fer sucrose est recommandée mais à administrer sur une période plus longue (6 à 10 semaines) avec des doses de 20 à 40mg/séance ou 100 à 200 mg/semaine <sup>[66]</sup>.

Les doses d'entretien recommandées sont identiques de part et d'autre de l'Atlantique : 25 à 100 mg/semaine pendant 10 à 12 semaines suivies du contrôle. Si la ferritinémie devient supérieure à 800 µg/L ou le CST supérieur à 50 %, le fer doit être stoppé pendant au moins trois mois.

#### **6.2.4.2. Bénéfices du traitement**

La correction de l'anémie est associée à une amélioration de la qualité de vie, une amélioration de l'hypertrophie ventriculaire gauche et donc une réduction des complications cardio-vasculaires et par conséquent une diminution de la mortalité.

De nombreuses études ont montré que la correction de l'anémie par les agents stimulants l'érythropoïèse était associée à une meilleure qualité de vie, un sentiment de bien-être, une amélioration de la fonction cognitive et de la fonction immunitaire.

Elle permet aussi dans la plupart du temps, un arrêt des transfusions sanguines avec tous les risques qu'elles comportent <sup>[75,76, 77, 78,79]</sup>.

Pour les hémodialysés, l'hémoglobinémie retenue ne doit pas dépasser 12g/dl du fait des risques liés à l'hémoconcentration pendant la séance.



## **7. TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE**

Lorsqu'un malade arrive au stade d'IRCT, il dispose de trois méthodes de suppléance la transplantation rénale, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Aucune de ces trois méthodes ne peut être considérée aujourd'hui comme définitive. Elles sont souvent proposées successivement chez un même patient en fonction de nombreux critères (disponibilité d'un greffon rénal, possibilité d'abord vasculaire, complications induites par chacune des méthodes, état cardiaque, etc..).

L'hémodialyse est la méthode de dialyse la plus utilisée. Elle est possible grâce à un abord vasculaire permanent à haut débit. Les membranes de dialyse de haute performance actuellement utilisées disposent à la fois d'une haute perméabilité, d'une grande surface d'échange (1,2m<sup>2</sup> à 2,1 m<sup>2</sup>) et d'une bonne biocompatibilité qui minimisent les réactions inflammatoires.

Il est bien démontré que la dose de dialyse a une influence sur la correction de l'anémie [\[80 ; 81, 82\]](#).

La dialyse péritonéale est une méthode qui repose sur l'injection d'un dialysat dans la cavité abdominale, les échanges de solutés et d'eau s'effectuant à travers la membrane péritonéale. La DP possède une moindre puissance d'épuration que l'hémodialyse et nécessite pour être pleinement efficace la persistance d'une fonction rénale résiduelle.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont des méthodes complémentaires et non concurrentielles.

La transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale qui assure la meilleure survie des patients ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie

## **II. RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE**

Le fer est un oligoélément paradoxal, en ce sens qu'il est à la fois indispensable à toute forme de vie, essentiellement pour assurer le transport d'oxygène et d'électrons ou catalyser des réactions d'oxydo-réduction, mais il est également potentiellement toxique de par sa capacité à réagir avec l'oxygène qui se traduit par la formation de radicaux libres altérant les membranes cellulaires et l'ADN.

En solution, le fer peut exister sous deux états d'oxydation,  $Fe^{2+}$  et  $Fe^{3+}$ .

La première forme est soluble pouvant traverser les membranes cellulaires ; la seconde est insoluble mais peut être transportée dans le sang sous forme liée à la transferrine.

Afin d'éviter les effets toxiques de la forme libre ou ionique  $Fe^{2+}$ , l'organisme doit maintenir le fer aussi bas que possible pour éviter les dommages cellulaires tout en maintenant des concentrations adéquates pour la synthèse des hémoprotéines et des autres molécules contenant du fer.

Pour cela, l'organisme synthétise des molécules de transport, d'acquisition et de mise en réserve du fer sous une forme soluble non toxique.

Le récepteur membranaire de la transferrine ou R-TF joue un rôle majeur dans le métabolisme du fer en tant que molécule d'acquisition intracellulaire du fer lié à la transferrine.

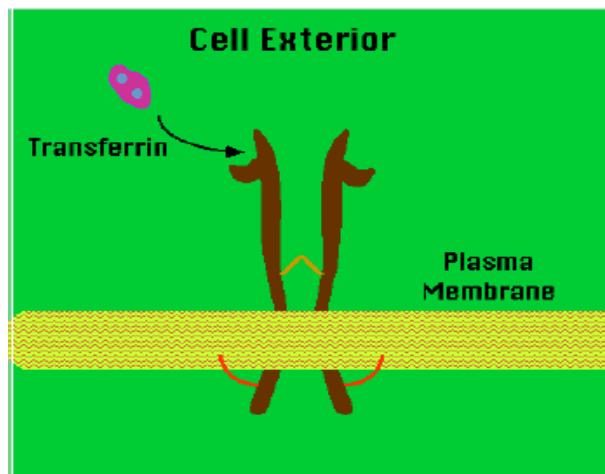
La découverte d'autres nouvelles molécules clés, dont l'hepcidine et la ferroportine et de mécanismes régulateurs inconnus jusqu'ici a très nettement élargi la compréhension du voyage hypercomplexe et délicat du fer dans notre organisme.

## 1. STRUCTURE ET DISTRIBUTION DU R-TF

Les récepteurs de la transferrine ou R-TF sont des protéines clés pour l'acquisition cellulaire du fer transporté par la transferrine. Ils appartiennent au groupe des récepteurs de la membrane plasmique, dits de type 2<sup>[83]</sup>, parce qu'ils sont soumis à un cycle endocytose-recyclage.

Ce sont des glycoprotéines présentes sous forme de dimères de deux sous unités identiques ayant un poids moléculaire total de 190KDa (2x 95 KDa), reliées par deux ponts disulfures. Chacune des deux sous unités comporte 760 résidus distribués en trois domaines fonctionnels :

- Le domaine intracellulaire, cytoplasmique amino- terminal d'une sous-unité est fait de 61AA. Il est directement impliqué dans le déclenchement de l'internalisation du récepteur chargé de son ligand : La transferrine différique<sup>[84]</sup>.
- Le domaine transmembranaire est fait de 28 AA (résidus 62 à 90) à prédominance hydrophobique. Les résidus transmembranaires assurent l'ancrage du récepteur dans la membrane et servent de signal de translocation à travers le réticulum endoplasmique lors de la synthèse.
- Le domaine extracellulaire carboxyterminal est le domaine majeur de la protéine puisqu'il comporte 671 AA.



**Figure 2.** Récepteur de la transferrine<sup>[84]</sup>.

Feelders RA et al . Clin Chem Lab Med 1999; 37:1-10.

Plusieurs sites de glycosylation sont présents sur cette protéine et semblent jouer un rôle dans la liaison à la transferrine, dans la localisation cellulaire et dans la protection contre le clivage. Chaque monomère de R-TF peut se lier à une molécule de transferrine mais les acides aminés impliqués dans cette liaison n'ont pas encore été identifiés.

Le gène R-TF humain est situé sur le chromosome 3 (3q26), tout comme celui de la transferrine. Il est composé de 19 exons et s'étend sur 31 kb. Il code pour un ARNm de 2280 nucléotides qui résulte en une protéine de 760 acides aminés.

Le R-TF est une protéine ubiquitaire, exprimée par tous les types cellulaires à l'exception des érythrocytes matures. Toutefois son expression est la plus élevée dans les cellules synthétisant l'hémoglobine, dans les cellules normales en phase de division rapide ainsi que dans les cellules malignes.

Dans la lignée érythroïde, le nombre de récepteurs présents à la surface des cellules varie entre 10<sup>4</sup> et 10<sup>6</sup> suivant le type cellulaire, l'état de prolifération ou de différenciation et suivant le statut en fer <sup>[85, 86,87]</sup>. Ainsi, le nombre de récepteurs augmente progressivement au cours de la maturation des précurseurs érythropoïétiques dans la moelle osseuse, pour atteindre un maximum de l'ordre de 10<sup>6</sup> par cellule au stade d'érythroblaste avant de diminuer autour de 100 000 dans le réticulocyte.

Les précurseurs médullaires de la lignée érythrocytaire contiennent plus des deux tiers des récepteurs de l'organisme. Ils sont exprimés dès le stade BFU-E <sup>[88]</sup>.

Parmi les cellules riches en R-TF, nous pouvons également citer les cellules hépatiques, les cellules cryptales de l'intestin grêle <sup>[89]</sup>, le pancréas endocrine, les testicules.

Inversement, les neurones ont un petit nombre de R-TF de sorte que le tissu nerveux est précocement affecté par les carences martiales.

## **2. FONCTIONS DU R-TF**

Le R-TF membranaire est indispensable à l'internalisation du fer lié à la transferrine.

Ce modèle débute par la liaison de la transferrine ferrique à son récepteur spécifique à la surface cellulaire. La fixation entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe transferrine-récepteur <sup>[90]</sup>.

Le transit transferrine- R-TF ne dure que 10 minutes <sup>[91]</sup>. On estime que le tiers des récepteurs se trouve à la surface des cellules, les deux tiers restants sont impliqués dans le phénomène d'endocytose <sup>[92]</sup>.

Les complexes transferrine-récepteur sont internalisés par endocytose suite à la formation de puits tapissés de clathrines qui s'invaginent pour former des vésicules ou endosomes.

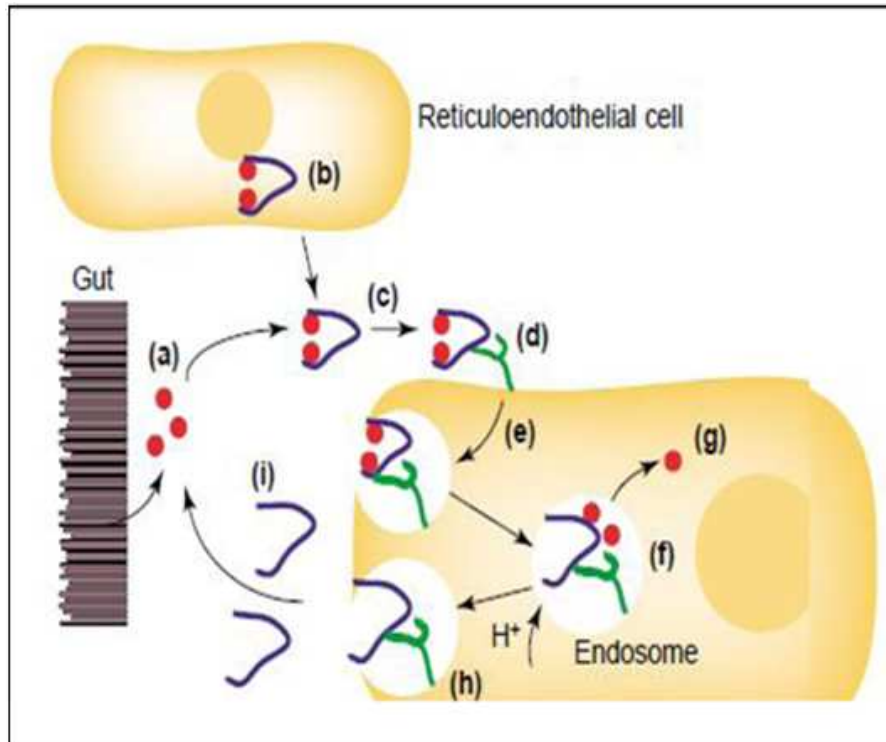
La maturation de l'endosome s'accompagne d'une acidification progressive permettant la dissociation du fer de la transferrine et sa réduction à l'état  $Fe^{2+}$  à un pH d'environ 5,5.

L'ion  $Fe^{2+}$  ainsi libéré va traverser la membrane de l'endosome et passer dans le cytoplasme où il est soit utilisé par la cellule pour la synthèse de l'hémoglobine, soit emmagasiné par la ferritine.

A pH acide, l'apotransferrine ou transferrine sans fer reste fixée sur son récepteur et se trouve recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique.

Au pH physiologique à la surface cellulaire, l'affinité de l'apotransferrine pour le récepteur est perdue. Elle se sépare donc de son récepteur et retourne dans le plasma.

La régulation du R-TF est primordiale pour optimiser la quantité de fer acquise par les cellules en réponse aux besoins métaboliques et pour prévenir l'accumulation excessive qui pourrait mener à la formation de radicaux libres toxiques.



**Figure 3.** Acquisition du fer par les cellules via la voie du R-TF- TF <sup>[93]</sup>

Points rouges(a) fer provenant de l'intestin et / ou de la dégradation de l'hémoglobine dans les cellules réticuloendothéliales (b) gagne la circulation sanguine. (c) l'apotransferrine (indiquée en bleu) lie le fer qui induit alors un changement conformationnel vers une structure fermée. (d) la TF mono ou diférique se lie au R-TF (indiqué en vert) et le complexe TF-R-TF est internalisé dans un endosome. (e). (f) la pompe ATPase dépendante abaisse le pH de l'endosome à 5,5, facilitant ainsi la libération du fer. (g) le fer lié à une molécule porteuse de faible poids moléculaire est transporté vers divers sites intracellulaires comprenant les mitochondries (biosynthèse de l'hème) et la ferritine (stockage). (h) le complexe R-TF- apo-TF revient à la surface cellulaire où le pH est neutre, ce qui favorise la sortie de la TF dans la circulation. (i) l'apoTF rejoint la circulation sanguine. Abréviations : Apo-TF : apotransferrine ; TF: transferrine; R-TF: récepteur de la transferrine.

Chua ACet al .Crit Rev Clin Lab Sci 2007; 44 ( 5 – 6 ) : 413-59

### 3. REGULATION DU R-TF

L'homéostasie intracellulaire du fer est assurée par une régulation post-transcriptionnelle des gènes codant pour le R-TF et la ferritine. La régulation de la synthèse de ces deux protéines s'effectue en sens inverse et est liée à la concentration intracellulaire du fer.

Elle implique des interactions spécifiques des protéines cytoplasmiques à l'ARN, connues sous le nom de "Iron Regulatory Proteins" ou IRP avec les éléments de réponse au fer "Iron Responsive éléments" ou IRE <sup>[94]</sup>. La capacité de liaison à l'ARNm des IRP est coordonnée avec la concentration en fer <sup>[95]</sup>.

Lors d'une déficience en fer, par exemple, les IRP lient avec une grande affinité les IRE. Le résultat est que l'ARNm du R-TF est stabilisé ce qui facilite la synthèse de R-TF et l'acquisition du fer tandis que la traduction de l'ARNm de la ferritine est réprimée.

À l'opposé, lorsque la concentration intracellulaire de fer est élevée ou excessive, le pouvoir de liaison des IRP aux IRE est faible, ce qui permet la traduction de l'ARNm de la ferritine et en même temps l'entreposage du fer. Par ailleurs, la dégradation de l'ARNm du R-TF est accélérée, ce qui limite la synthèse du R-TF et par la même occasion l'acquisition du fer.

Ce mécanisme permet aux cellules de coordonner l'acquisition et l'entreposage du fer selon sa disponibilité et leurs besoins martiaux.

Dans le cas des cellules érythrocytaires, l'expression du R-TF est plutôt régulée au niveau transcriptionnel par des facteurs de croissance ou de différenciation cellulaire et serait plus indépendante du contenu intracellulaire en fer <sup>[96,97]</sup>. Le contrôle transcriptionnel de l'expression du gène du R-TF est aussi possible dans d'autres types cellulaires au stade de prolifération <sup>[85]</sup>.

#### **4. RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE**

Le récepteur soluble de la transferrine ou sTfR a été isolé du sérum humain par chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps monoclonal <sup>[98]</sup>. Il correspond à la forme tronquée du récepteur membranaire, générée par coupure protéolytique du domaine extracellulaire entre Arginine 100 et Leucine101. Il a donc perdu par rapport au R-TF intact les domaines cytoplasmique et transmembranaire ainsi que les ponts disulfures qui renaient ensemble les deux monomères.

Le sTfR est donc une protéine monomérique de masse moléculaire d'environ 85 kDa ayant toujours la capacité de lier une molécule de transferrine. Moins de 1% des récepteurs solubles plasmatiques sont des récepteurs intacts provenant probablement de la lyse cellulaire.

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse constituent la source principale de sTfR. Cela explique la bonne corrélation existant entre la concentration sérique du sTfR et l'activité proliférative médullaire.

D'autres tissus contribuent pour une faible part à leur production. On estime que les récepteurs circulants représentent environ 6% de la totalité des récepteurs de l'organisme [99].

Plusieurs études ont démontré une corrélation entre les taux tissulaires de R-TF et la concentration plasmatique du sTfR. Chez l'humain, les précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse expriment plus de 75% de la totalité des récepteurs contenus dans l'organisme.

Par conséquent, des changements dans les taux de sTfR ont été observés dans certaines conditions cliniques associées à une altération de l'érythropoïèse et/ou à une déficience en fer.

Ces deux circonstances entraînent une augmentation du nombre de sTfR, et de ce fait son dosage est proposé en clinique comme un moyen d'évaluer le fer « fonctionnel » dans l'organisme [100].

D'autres tissus principalement le foie et le placenta, contribuent pour une faible part à la production des sTfR.

## **5. METHODES DE DOSAGES**

Le dosage peut être effectué indifféremment sur sérum ou sur plasma obtenu à partir d'un prélèvement effectué sur tube EDTA ou hépariné [101].

La concentration reste stable durant 3 semaines à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Pour une conservation plus prolongée, il paraît souhaitable de placer les échantillons à  $-80^{\circ}\text{C}$  [102].

### **5.1. Techniques**

La mesure du sTfR a débuté avec des essais immunologiques basée sur le principe ELISA qui déterminent la concentration sérique ou plasmatique du sTfR. Ces méthodes non automatisées nécessitent un long temps d'analyse et leurs variations inter essais sont plus élevées que celles des méthodes totalement automatisées.

Actuellement, plusieurs méthodes automatisées sont disponibles et basées sur des principes différents comme l'essai néphélométrique, l'essai immunoturbidimétrique et l'essai par chimiluminescence de type sandwich. Ces méthodes varient entre elles par le type d'anticorps polyclonal ou monoclonal, par la nature du standard (récepteur intact libre ou récepteur couplé à la transferrine isolé du sérum ou sTfR isolé du placenta), par le type du marquage et par le signal mesuré.



Par ailleurs, l'automatisation a permis un gain de temps <sup>[103, 104]</sup>, mais malgré une bonne corrélation entre les différentes méthodes, les résultats sont très différents entre eux conduisant à des valeurs de références et des seuils pathologiques variables.

## **5.2. Précision analytique**

Concernant toutes les techniques automatisées et en fonction de la concentration, les coefficients de variations intra essai observés sont compris entre 4 et 6% pour la répétabilité. En reproductibilité inter série, ils sont souvent inférieurs à 7%.

## **6. VARIATIONS BIOLOGIQUES**

Chez les individus adultes <<sains>> , contrairement à la ferritine, la concentration du sTfR n'est pas influencée par le sexe, l'âge ou la ménopause. Par contre, la race est un facteur de variation puisque les noirs ont une concentration plus élevée d'environ 10% par rapport aux blancs. Une variation similaire est observée chez les sujets vivants en altitude <sup>[105]</sup>.

La variabilité biologique est nettement inférieure à celle de la ferritine, du fer sérique et de la transferrine <sup>[106]</sup>.

Enfin, il est conseillé de suivre le malade avec le même réactif.

## **7. APPLICATIONS CLINIQUES**

Les principales applications de ce test sont :

- Une carence en fer : son augmentation signe une carence tissulaire en fer fonctionnel. Chronologiquement, lors d'une spoliation sanguine, elle apparait après la chute de la ferritine mais avant les modifications du VGM.
- Anémie des maladies chroniques d'origine infectieuse, tumorale ou inflammatoire : C'est l'indication principale de ce dosage car le taux de sTfR n'est pas modifié par l'inflammation contrairement à la ferritinémie.

- Exploration de l'érythropoïèse : Après s'être assuré de l'absence de carence martiale, le dosage de sTfR associé à la numération des réticulocytes permet d'apprécier le caractère efficace (augmentation du taux) ou non (diminution) de l'érythropoïèse.
- Insuffisance rénale chronique : Il permet de sélectionner des bons et mauvais répondeurs afin de mieux ajuster le traitement à l'EPO.
- Grossesse : cet état ne modifie pas ce paramètre contrairement aux autres paramètres du bilan martial. C'est l'indicateur de carence martiale le plus fiable dans ce contexte.
- Lutte anti-dopage : Une forte élévation du sTfR est en faveur de la prise d'EPO.

### III. METABOLISME DU FER

#### 1. REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME

Les données concernant le stock et la localisation du fer dans l'organisme ont déjà fait l'objet de nombreuses revues <sup>[107, 108]</sup> (Tableau V).

Le stock en fer dans l'organisme varie tout au long de la vie. De 260 à 280 mg à la naissance, il va s'expandre jusqu'à atteindre 3 à 4 g chez l'adulte, représentant 40 mg/kg chez la femme et 50 mg/kg chez l'homme.

Environ 60% de ce fer es associé à l'hémoglobine au sein du compartiment hématologique, qu'il s'agisse des précurseurs érythroïdes ou bien des érythrocytes.

Le fer ferrique est représenté essentiellement par le fer des réserves, dans les cellules macrophagiques spléniques, les hépatocytes et la moelle osseuse. Il représente 20% du fer total. Le reste est partagé entre la myoglobine, les enzymes respiratoires et la transferrine.

Il existe des échanges constants entre ces différents compartiments essentiellement pour répondre aux besoins de l'érythropoïèse. Ces échanges participent à une boucle quasiment fermée d'utilisation du fer.

**Tableau V.** Localisation du fer dans l'organisme <sup>[108]</sup>

<b>Fer héminique à l'état Ferreux Fe<sup>2+</sup></b> <b>65%</b>	Hémoglobine	2,4 g	60%
	Myoglobine	0,2 g	5%
	Enzymes respiratoires : catalases, peroxydases, cytochromes	0,01 g	0,2%
<b>Fer non héminique A l'état ferrique Fe<sup>3+</sup></b> <b>35%</b>	Fer des réserves : lié à ferritine (2/3), hémosidérine (1/3)	1,4 g	35%
	Fer circulant lié à la transferrine	0,004 g	0,1%

Brissot P et al .Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 1999: 1379-1391

## **2. CYCLE DU FER**

L'organisme est avare de son fer, la durée moyenne de vie d'un atome de fer étant estimée à environ dix ans. Vingt à vingt cinq mg sont recyclés chaque jour à partir du fer héminique et couvrent les besoins de l'érythropoïèse. L'hémoglobine renferme 0,34% de fer.

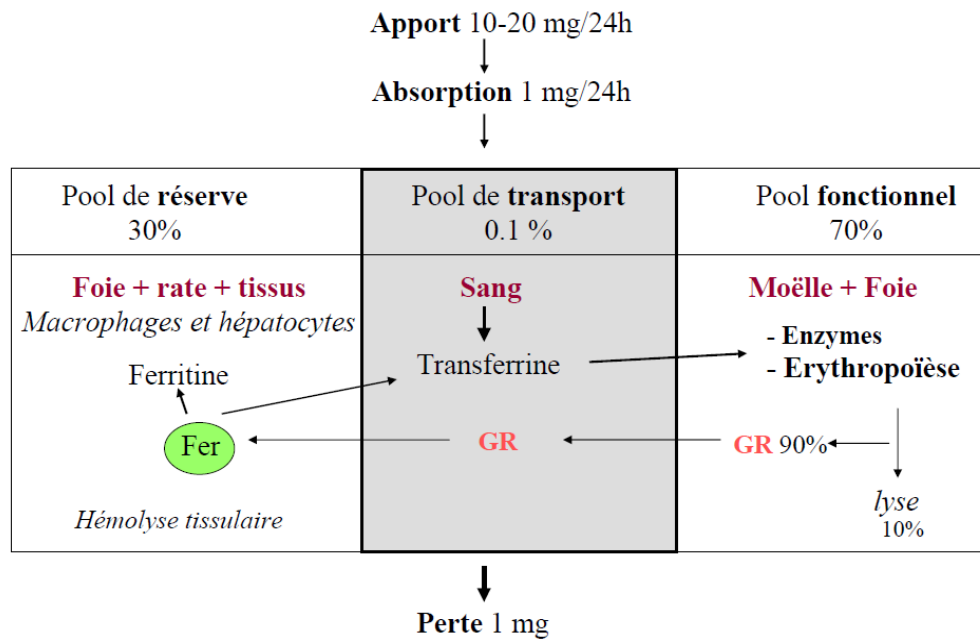
La dégradation de l'hémoglobine sous l'influence de l'hème oxygénase au niveau des macrophages de la rate, du foie ou de la moelle osseuse permet la libération du fer ferreux qui est alors soit stocké sous forme de ferritine ou d'hémosidérine, soit transféré vers le plasma.

Le fer plasmatique est à un carrefour d'un double cycle externe (absorption/excrétion) et interne (fer des hématies et des réserves).

Pour le cycle interne, le fer plasmatique lié à la transferrine permet les échanges permanents entre trois tissus : précurseurs érythropoïétiques et hématies, système réticulohistiocytaire et foie. La plus grande part est acheminée vers la moelle osseuse pour l'érythropoïèse.

Le fer du compartiment plasmatique est donc une plaque tournante indispensable à l'érythropoïèse. Quantitativement très faible (20 $\mu$ mol/L), le pool du fer plasmatique est renouvelé en moyenne dix fois par jour, du fait des échanges entre les différents secteurs.

Quand la capacité de fixation du fer à la transferrine est saturée, celui-ci peut apparaître dans le sérum sous sa forme libre, non lié à la transferrine appelée NTBI (no Transferrin bound iron). Cette forme peut pénétrer dans les cellules, particulièrement dans le foie, par diffusion passive et contribuer à la formation de la surcharge à l'origine de dommages cellulaires potentiels importants <sup>[109]</sup>.



**Figure 4.** Cycle du fer<sup>[102]</sup>

Andrews NC. N Engl J Med, 1999, 341 : 1986-1995

### 3. BESOINS ET PERTES

Les besoins quotidiens sont d'environ 1mg chez l'homme, 2 mg chez la femme. Ils sont couverts par un régime équilibré comportant foie, viande, œufs, légumes verts, lentilles, fruits secs, chocolat.

Dans l'insuffisance rénale chronique, les besoins sont augmentés de par les pertes sanguines provoquées lors des séances de dialyse, le facteur hémolyse qui est présent et éventuellement, l'utilisation thérapeutique de l'EPO.

Les pertes de fer représentent 1 à 2 mg/j, essentiellement du fait de la desquamation cellulaire, digestive et cutanée. Cependant une très faible quantité est aussi perdue par les voies biliaire et urinaire. Chez la femme s'y ajoutent les pertes gynécologiques qui représentent environ 12 à 15 mg/mois et les pertes liées au transfert du fer au fœtus lors de la grossesse, ainsi que celles liées à l'allaitement.

Chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, les pertes sanguines lors des séances d'hémodialyse sont considérables et elles ont été évaluées à 1 à 2 g de fer par an<sup>[110]</sup>. Elles se font dans le circuit extracorporel. Elles sont également secondaires aux prélèvements sanguins répétés.

## **4. ABSORPTION INTESTINALE**

### **4.1. Mécanismes d'absorption**

L'absorption digestive du fer permet la compensation des pertes obligatoires ainsi que l'augmentation physiologique des besoins (croissance, grossesse).

Les apports quotidiens sont d'au moins 10 mg, voire jusqu'à 20mg, dont 5 à 10% seulement seront absorbés pour ne couvrir que les pertes. Le reste est éliminé par les selles.

L'absorption intestinale est assurée par les entérocytes matures du sommet de la villosité intestinale. Elle est particulièrement intense au niveau du duodénum mais elle est possible au niveau du jéjunum <sup>[111]</sup>.

Le fer hémique est absorbé par un transporteur membranaire spécifique HCP1 (Heme Carrier Protein 1) <sup>[112, 113,114]</sup> et transféré par le système endosomal de la cellule entérocytaire où il est libéré à l'état ferreux après avoir été catabolisé par l'hème oxygénase, enzyme microsomiale.

La captation du fer non hémique nécessite une étape de réduction préalable qui est sous la dépendance de l'activité ferri réductase de l'enzyme Dcytb <sup>[115]</sup> qui est fortement exprimé dans les carences en fer <sup>[116]</sup> au niveau du pôle apical de l'entérocyte.

La forme  $Fe^{2+}$  alors obtenue est transférée dans le cytoplasme grâce au transporteur transmembranaire NRAMP2 (natural resistance-associated macrophage protein 2)/DMT1 (divalent metal transporter 1) qui assure également le transport des ions  $H^+$  <sup>[117,118, 119]</sup> et d'autres cations divalents comme le cuivre, le calcium, cadmium et le plomb .Ce transport est facilité par le pH acide de la lumière duodénale.

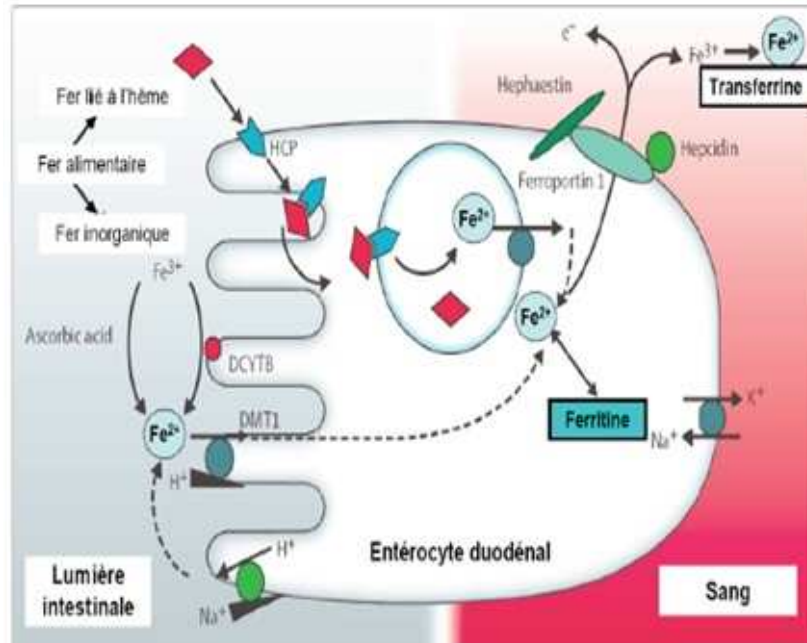
Le fer alimentaire présent sous forme hémique est absorbé au pôle apical des cellules avec une meilleure efficacité que le fer non hémique mais par un mécanisme encore mal connu <sup>[120]</sup> Il a été démontré que les mutations de DMT1 sont responsables d'une anémie microcytaire hypochrome chez les souris Belgrade <sup>[118]</sup> et mk mice <sup>[116]</sup>. La traversée de la membrane se ferait selon un phénomène actif.

Une fois absorbé au pôle apical de la cellule, le fer est soit chélaté par une molécule de ferritine pour être stocké (il sera perdu lors du processus de desquamation de l'épithélium intestinal), soit transféré au pôle baso-latéral de la cellule où il est oxydé par l'héphaestine [121, 122] voire la céruloplasmine [123] et exporté vers le plasma par l'intermédiaire de la ferroportine appelée aussi IREG1 [124, 125] où il est alors pris en charge par la transferrine plasmatique.

L'héphaestine est une protéine qui ressemble à la céruloplasmine et appartient à la famille des oxydases cuivre-dépendantes [121]. Elle permet l'oxydation du  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$ . Cependant, à l'inverse de la céruloplasmine qui est une protéine plasmatique, l'héphaestine possède un domaine d'ancrage membranaire.

Plusieurs signaux émis par l'organisme sont capables d'augmenter l'absorption intestinale du fer à savoir une érythropoïèse élevée, un déficit des réserves en fer et l'hypoxie. Seule une régulation fine de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique du fer permet d'éviter une surcharge de l'organisme dans la mesure où il n'existe aucun moyen pour celui-ci d'éliminer le fer absorbé en excès.

La figure 5 résume les principaux mécanismes impliqués dans l'absorption digestive du fer alimentaire.



Le fer héminique (losange rouge) est capté par HCP1 (transporteur membranaire présent au niveau du pôle apical de l'entérocyte) puis transféré par le système endosomal où il est libéré à l'état ferreux sous l'action de l'hème oxygénase. Le fer non héminique, à l'état ferrique est d'abord réduit sous l'action ferri réductasique de D cytb présent au niveau du pôle apical de l'entérocyte. Le fer réduit est ensuite absorbé grâce au DMT1 (transporteur membranaire) et se retrouve dans le cytoplasme de la cellule entérocytaire où il est soit chélaté par la ferritine pour être stocké, soit transféré au pôle baso-latéral avant d'être exporté dans le plasma par la ferroportine et pris en charge par la transferrine. L'héphaestine réoxyde le fer avant son passage plasmatique. L'hepcidine empêche la sortie du fer en inhibant la ferroportine.

**Figure 5.** Absorption digestive du fer <sup>[126]</sup>

Zimmermann MB et al. Lancet 2007; 370: 511-20



## **4.2. Facteurs modulant l'absorption**

L'absorption du fer peut être influencée par certains composants de l'alimentation qui se comportent comme des chélateurs.

La biodisponibilité du fer intestinal dépend de sa forme physico-chimique et de la présence éventuelle de substances alimentaires pouvant modifier son absorption de façon positive ou négative. Les citrates et l'acide ascorbique majorent l'absorption du fer alors que les tannins, présents dans le thé, les phytates végétaux ou les phosphates la réduisent.

L'hepcidine, hormone du métabolisme martial, diminue l'absorption du fer en agissant négativement sur la ferroportine <sup>[124]</sup>.

Deux règles président :

- Le fer ferreux est mieux absorbé que le fer ferrique.
- Le fer d'origine animale est mieux absorbé que celui d'origine végétale.

Le Fer non héminique ou fer inorganique est constitué d'ions  $Fe^{3+}$  liés à des molécules organiques, il compose la majeure partie du fer alimentaire (90%) ; il représente 100% du fer des végétaux et 60% de celui des viandes et œufs.

Le fer héminique est retrouvé exclusivement dans les aliments d'origine animale. L'effet des protéases digestives notamment la pepsine aboutit à la scission de l'hémoglobine avec libération du fer qui se complexe à des acides aminés pour favoriser son absorption. D'ailleurs les glutamates et fumarates sont des formes commerciales utilisées dans le traitement des carences. Le fer héminique est soluble au pH de l'intestin et son absorption n'est pas modifiée par la nature du bol alimentaire. Cette forme est donc mieux absorbée.

## **4.3. Régulation de l'absorption**

L'hepcidine joue un rôle majeur dans la régulation de l'absorption. C'est une protéine récemment identifiée. Elle est synthétisée de façon prépondérante par les hépatocytes <sup>[127]</sup> et possède une activité antimicrobienne <sup>[128, 129]</sup>. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur de 84 acides aminés, la prohepcidine. L'hepcidine est une hormone peptidique de 25 acides aminés à l'état mature. Elle possède une structure très particulière compacte conférée par quatre ponts disulfures formés à partir de huit cystéines conservées dans l'évolution <sup>[130]</sup>.

L'hepcidine est un régulateur de l'absorption intestinale du fer par les entérocytes duodénaux et du recyclage du fer héminique par les macrophages tissulaires [131].

L'expression du gène de l'hepcidine est activée par la surcharge en fer tissulaire et l'inflammation en particulier par l'interleukine-6, et réprimée par la carence martiale, l'anémie et toutes les situations stimulant l'érythropoïèse telles que l'hypoxie, l'injection d'érythropoïétine, les saignements, les dysérythropoïèses [130].

L'action de l'hepcidine passe par sa liaison à la ferroportine, exportateur membranaire du fer, et induisant son internalisation et sa dégradation par les lysosomes [92,124].

Elle induit ainsi une diminution de l'absorption digestive du fer et une réduction du recyclage du fer héminique par les macrophages [122].

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, l'absorption intestinale du fer est diminuée. Ceci pourrait être dû en partie aux taux plasmatiques élevés de prohepcidine.

## **5. TRANSPORT PLASMATIQUE ET CAPTATION CELLULAIRE**

### **5.1. Transport plasmatique**

Le fer circulant provient pour 5 à 10 % de l'absorption intestinale et pour 90 à 95 % du recyclage du fer interne provenant des globules rouges sénescents et des autres sites de stockage. Il est transporté par une Béta 1 glycoprotéine, la transferrine ou sidérophylline (TF). Cette protéine est composée d'une seule chaîne polypeptidique de poids moléculaire 80 KDa et possède 679AA. Sa concentration plasmatique est stable de 2 et 3 g/L et sa demi-vie biologique est d'environ une semaine [132].

Son gène est situé au niveau du chromosome 3 et sa synthèse a lieu essentiellement dans l'hépatocyte, accessoirement dans les macrophages de la moelle osseuse ou de la rate.

La régulation de la synthèse de transferrine dépend de l'état du stock de fer intracellulaire. Elle augmente en cas de déplétion en fer, en revanche les états inflammatoires diminuent cette synthèse.

Une vingtaine de variants de transferrine sont connus actuellement. Ils diffèrent entre eux par un seul acide aminé.

En situation d'homéostasie martiale, la transferrine est saturée au tiers de sa capacité appelée encore capacité totale de fixation du fer ou CTF. Les 70 % de ses sites qui sont restés libres définissent la capacité latente de fixation ou CLF.

## **5.2. Captation cellulaire**

Lorsque le fer est lié à la transferrine, la captation cellulaire s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs membranaires de la transferrine (R-TF) qui sont présents à la surface de la plupart des cellules, en particulier des cellules en phase de croissance et des précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse [86,91].

Les mécanismes de la captation sont précisés dans le chapitre récepteur de la transferrine.

## **6. RECYCLAGE DU FER HEMINIQUE**

La phagocytose des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires constitue un autre point crucial du métabolisme du fer. Ce mécanisme permet en effet un recyclage efficace du fer héminique correspondant à une quantité quotidienne de 20 à 25 mg.

Les modifications membranaires accumulées au cours du temps à la surface des globules rouges permettent aux macrophages d'identifier les éléments sénescents devant être phagocytés. Les macrophages impliqués sont principalement ceux de la rate, de la moelle osseuse et, dans une moindre mesure les cellules de Kupffer.

Une fois phagocytés, les globules rouges sont dégradés dans le phagolysosome où l'hème oxygénase permet la libération du fer ferreux. Ainsi libéré, le fer est soit stocké sous forme de ferritine, soit exporté vers le plasma par la ferroportine [133].

## **7. STOCKAGE DU FER**

Le fer étant peu soluble au pH physiologique et chimiquement très réactif en présence d'oxygène, il est nécessaire pour les cellules de le séquestrer rapidement sous une forme non toxique mais disponible en cas de besoin. La ferritine, dont la localisation est cytosolique, est la protéine chargée d'assurer cette fonction dans les cellules [134].

Il s'agit donc d'un chélateur naturel du fer qui constitue des réserves à long terme localisées principalement dans le foie et la rate sous forme  $Fe^{3+}$  [135].

Ces réserves sont très variables d'un sujet à l'autre. Chez l'homme adulte, elles sont de 0,8g à 1,6g mais seulement de 0,6g à 0,9g chez la femme.

La ferritine et l'hémosidérine représentent respectivement 70% et 30% du pool de stockage.

La ferritine est une glycoprotéine constituée d'une coquille protéique creuse et d'un noyau ferrique qui s'accumule au sein de la cavité centrale. La coquille protéique est un hétéropolymère de 24 sous-unités, réalisée par l'assemblage en proportions variables de deux sous-unités différentes, appelées H et L. Ces deux sous-unités sont codées par des gènes distincts et présentent 50% d'identité au niveau de leur séquence en acides aminés [134].

La sous-unité H présente une activité catalytique ferroxidase qui oxyde le  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$  et qui est nécessaire à la captation du fer par la molécule de ferritine, alors que la sous-unité L catalyse la formation du noyau ferrique.

La ferritine peut emmagasiner jusqu'à 4500 atomes de fer. Dans les conditions physiologiques, les formes tissulaires ne sont saturées qu'à 50%.

Les isoferritines basiques riches en sous-unités L prédominent dans les tissus de stockage (foie, rate, pancréas), alors que les isoferritines acides, riches en sous-unités H se rencontrent dans les tissus n'ayant pas de fonction de stockage mais dans lesquels il existe un recyclage rapide du fer (érythroblastes médullaires) [136].

Le fer des isoferritines des macrophages est le premier mobilisé pour participer à l'érythropoïèse. Sa libération demande un système d'oxydo-réduction de  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$ .

Dans les macrophages, cette réduction se fait par la vitamine C. Dans les hépatocytes, elle se fait par une ferri réductase. Le glutathion est également un excellent réducteur cellulaire.

Le fer associé à l'hémosidérine est difficilement mobilisable et persiste dans les tissus malgré des traitements déplétifs de type saignées itératives ou chélation.

Les formes plasmatiques sont différentes. Elles possèdent une analogie structurale avec les formes basiques.

La concentration normale de la ferritine plasmatique est de 30-300 $\mu$ g/L. Elle y est parallèle à l'état des réserves intracellulaires. Cette relation n'est valide qu'en dehors de tout état inflammatoire ou d'hépatopathie.

L'hémosidérine présente de grandes analogies structurales avec la ferritine, mais elle est plus riche en fer qui représente 35 à 40% de sa masse moléculaire. Elle est présente dans le système réticulo histiocytaire et les macrophages hépatiques. Cette forme de réserves stable ne libère que très lentement son fer. Elle est décelée, contrairement à la ferritine, par la coloration de perls au bleu de Prusse.

## **8. DEVENIR DU FER INTRACELLULAIRE**

Au sein des cellules, il faut distinguer trois entités différentes qui sont :

- le fer du compartiment de transit ou pool de fer labile
- celui qui est associé aux protéines nécessitant sa présence pour être actives, le pool de fer fonctionnel
- et enfin le fer localisé au sein du compartiment de stockage.

De nombreux échanges s'effectuent entre ces différents compartiments intracellulaires utilisateurs tels que la mitochondrie, la ferritine et toutes les enzymes dont l'activité ou la structure dépend du fer.

### **8.1. Pool du fer labile**

Le fer contenu dans ce pool provient soit du fer qui vient de rentrer dans la cellule sous forme liée à la transferrine ou non, soit du fer intracellulaire mobilisé à partir des sites fonctionnels ou de stockage. Il s'agit donc en fait d'un compartiment en équilibre entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire ce qui justifie l'appellation de pool de fer labile intracellulaire ou LIP qui lui est associée.

La concentration de fer dans ce pool serait d'environ 1 micromole <sup>[137]</sup>. Il doit être très contrôlé du fait de sa capacité à réagir avec l'eau pour former le radical hydroxyle OH<sup>-</sup> <sup>[138]</sup> qui est l'espèce radicalaire la plus toxique dans les cellules, car capable de diffuser à travers les membranes cellulaires et générer des réactions de peroxydation lipidique, d'oxydation des protéines, des hydrates de carbone et de l'ADN avec pour conséquences des lésions cellulaires potentiellement graves <sup>[139]</sup>.

## **8.2. Fer mitochondrial**

Environ 75% du fer servent à la synthèse d'hémoglobine. La mitochondrie représente un compartiment important d'utilisation du fer intracellulaire, voire le compartiment principal dans certaines cellules comme les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse <sup>[140]</sup>.

La ferro chélatase mitochondriale, dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème, catalyse l'insertion de l'ion ferreux dans la molécule de protoporphyrine IX pour former l'hème.

## **9. HOMEOSTASIE INTRA CELLULAIRE**

### **9.1. Mécanismes de l'homéostasie**

Il existe un système original qui vise en particulier à stabiliser au maximum le pool de transit, et fait intervenir le couple IRE/IRP. Il permet le contrôle de l'équilibre entre les trois pools de fer intracellulaire <sup>[141]</sup>. Ceci est réalisé en régulant à un niveau post-transcriptionnel l'expression du récepteur de la transferrine et de la ferritine.

Le taux de ferritine dans le sérum suit les variations de la ferritine tissulaire. Il reflète donc la charge tissulaire en fer dans la mesure où le fer stimule la synthèse de ferritine. Il ne faut cependant pas oublier qu'il existe de nombreuses autres causes d'élévation de la ferritine tissulaire, comme c'est le cas par exemple dans les états inflammatoires <sup>[142,143]</sup>.

Le taux de sTfR permet de mettre en évidence une carence en fer fonctionnel et l'insuffisance d'apport en fer pour l'érythropoïèse <sup>[102]</sup>.

D'autres ARNm peuvent voir leur niveau d'expression modulé par la relation IRE/IRP selon le contenu cellulaire en fer. Ainsi, la DMT1 et la ferroportine peuvent voir leur expression modulée par la charge en fer et ainsi moduler l'absorption digestive de fer.

D'autres protéines jouent un rôle dans l'homéostasie intracellulaire du fer, parmi lesquelles nous citons la frataxine, la pantothénate kinase et l'ALA-synthétase 2.

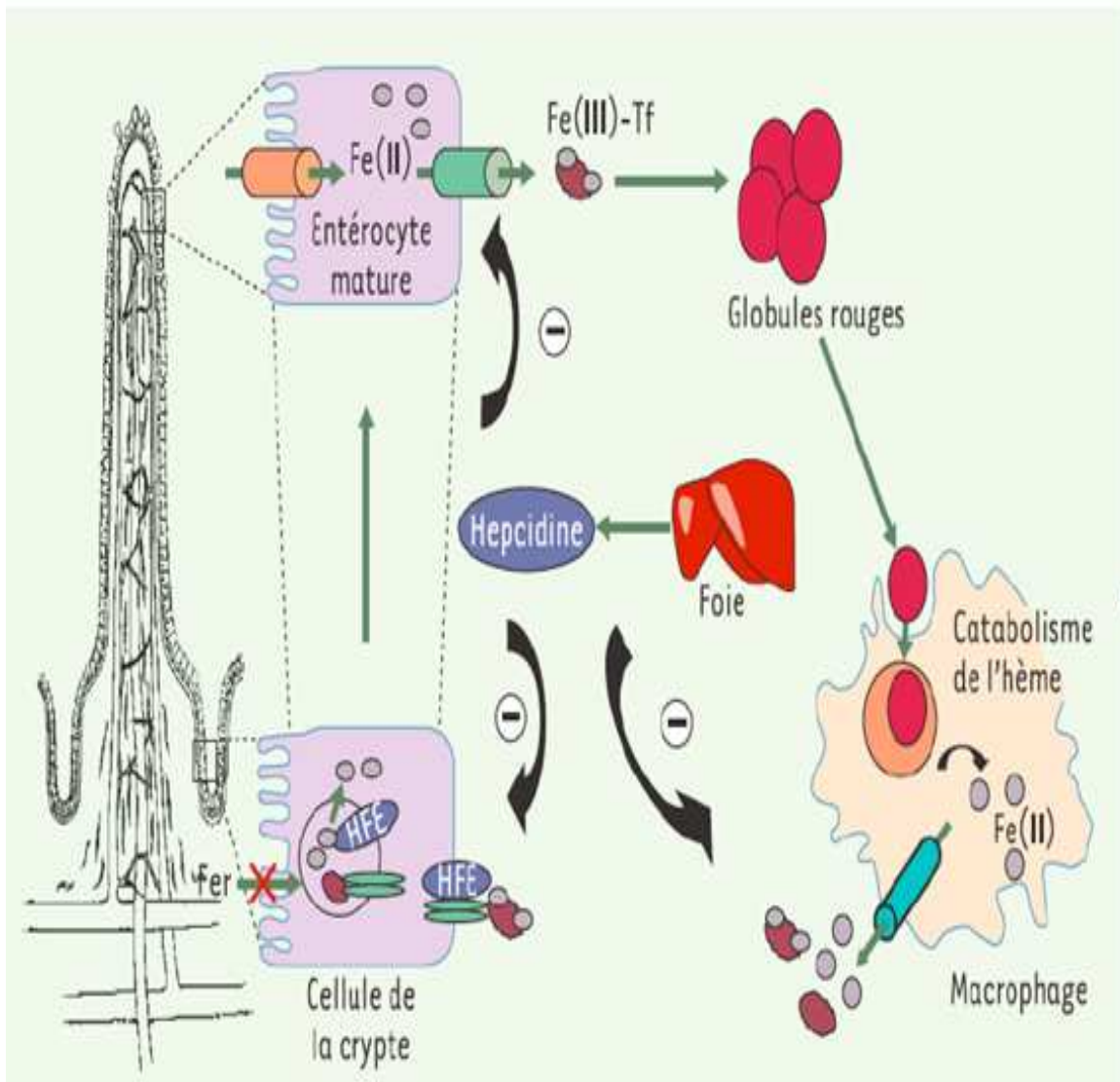
## **9.2. Maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme**

Deux éléments majeurs vont permettre le maintien du stock en fer de l'organisme à un niveau adéquat : le contrôle de l'absorption digestive du fer qui doit compenser les pertes et celui de la répartition du fer entre les différents organes et types cellulaires <sup>[144]</sup>.

Les mécanismes de régulation de l'absorption intestinale du fer sont restés longtemps méconnus, mais des progrès notables ont été accomplis par l'identification du gène responsable de l'hémochromatose génétique, codant pour la protéine HFE et la découverte de l'hepcidine <sup>[145]</sup>.

La molécule HFE a été la première identifiée parmi les effecteurs impliqués dans le contrôle du niveau d'absorption du fer. Le modèle de la crypte attribue aux cellules cryptiques un rôle d'évaluation du statut en fer de l'organisme via le degré de saturation de la transferrine circulante. Cette information serait transmise à la cellule cryptique par l'intermédiaire du complexe que forme la protéine HFE avec la bêta2 microglobuline et le récepteur de la transferrine au pôle basal de la cellule entérocytaire non mature du fond des cryptes intestinales et faciliterait l'entrée du fer. En retour, ces cellules programmeraient le degré d'absorption du fer alimentaire au niveau des cellules matures des villosités en intervenant sur le niveau d'expression des transporteurs du fer, DMT1 et ferroportine en fonction du contenu en fer dans les cellules de la crypte. Le mécanisme demanderait 2 à 3 jours, temps nécessaire à la maturation et à la migration des entérocytes vers les villosités.

Lorsque la molécule HFE est mutée chez l'homme (C282Y) <sup>[146]</sup> ou bien non exprimée chez la souris dont le gène a été invalidé <sup>[147]</sup>, il se développe une surcharge en fer de type hémochromatose génétique avec hyper absorption.



**Figure 6.** Régulation de l'homéostasie du fer <sup>[148]</sup>

Beaumont C. Med Sci (Paris) 2004; 20: 68-72



## **IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANÉMIE PAR CARENCE MARTIALE**

Hercberg, en 1985, a proposé de distinguer trois stades selon l'importance de la déficience en fer <sup>[149]</sup>:

- la simple déplétion des réserves tissulaires, caractérisée par une baisse isolée de la ferritinémie, inférieure à 12 µg/L, sans déficit de l'érythropoïèse.
- la déplétion des réserves s'accompagnant d'une déficience de l'érythropoïèse. À l'hypoferritinémie s'associe une baisse de la sidérémie et de la saturation de la transferrine. A ce stade, plusieurs paramètres érythrocytaires sont anormaux ; une diminution du volume globulaire moyen et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
- l'anémie ferriprive stricto sensu, caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine.

L'anémie microcytaire apparaît uniquement si la phase précédente se prolonge.

Ainsi les modifications caractéristiques d'une anémie microcytaire sont lentes et progressives (**Tableau VI**).

La symptomatologie liée à la carence martiale est peu spécifique. Au stade de déplétion isolée en fer, une fatigue physique est constatée. Secondairement, les signes en relation avec l'apparition d'une anémie sont présents. Dans le cadre d'une carence sévère et prolongée, des signes spécifiques sont retrouvés : ongles fragiles, glossite, ulcérations des commissures labiales, atrophie des muqueuses et notamment de l'œsophage responsable d'une dysphagie.

**Tableau VI.** Evolution des marqueurs biologiques en fonction de la profondeur de la carence martiale <sup>[150]</sup>

	<b>Normales</b>	<b>Carence martiale isolée</b>	<b>Erythropoïèse sidéroprive</b>	<b>Anémie par carence martiale</b>
<b>Fer sérique (µmol /L)</b>	13 à 18	Normal	Diminué	Diminué
<b>Transferrine (µmol /L)</b>	50 à 70	Augmentée	Augmentée	Augmentée
<b>Saturation de la transferrine (%)</b>	20 à 40	15 à 20	< 15	< 15
<b>Ferritine (µg /L)</b>	30 à 300	Diminué	Diminué	Effondrée
<b>Hémoglobine(g/dL)</b>	12 à 17	Normal	Normal	Diminué
<b>VGM(µ3)</b>	80 à 100	Normal	Normal	Diminué
<b>Microcytes(frottis)</b>	Absents	Absents	Minoritaires	Majoritaires

Leporrier Met al. Rev Prat 2004; 54: 217-23

## **V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CARENCE MARTIALE**

En raison de l'apparition tardive de ses symptômes, le diagnostic de carence martiale est avant tout un diagnostic biologique. Plusieurs marqueurs biologiques sont modifiés par un déficit en fer. Actuellement, il n'existe pas un consensus pour établir le diagnostic de carence martiale. Les différents marqueurs biologiques disponibles et les seuils diagnostiques varient en fonction du contexte clinique : étude épidémiologique, recherche de critères spécifiques ou sensibles pour évaluer l'intérêt du traitement martial.

Le diagnostic de carence est extrêmement difficile en cas d'inflammation associée [151, 152]. Il existe un nouveau contexte, né de l'expérience acquise au cours des traitements par érythropoïétine des patients insuffisants rénaux chroniques chez qui, le traitement martial peut augmenter la réponse à l'EPO, malgré des paramètres biologiques du bilan martial dans les limites de la normale. Ainsi est apparu le contexte de carence martiale fonctionnelle [153].

### **1. MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA CARENCE MARTIALE**

Un certain nombre de marqueurs biologiques sont utilisés dans le cadre diagnostique de la carence martiale [154, 155].

#### **1.1. Contenu médullaire en fer**

Cette donnée est considérée comme une valeur de référence dans le cadre de la carence martiale. Elle repose sur l'interprétation du myélogramme. Les stocks de fer sont évalués de façon semi-quantitative après coloration au bleu de Prusse et examen microscopique. L'absence de fer visible après coloration signant le diagnostic de carence martiale, tandis que dans les anémies inflammatoires, les macrophages sont surchargés de fer extra érythroblastique.

Le myélogramme est un examen, invasif, très spécifique mais peu sensible. En outre, il est difficile à mettre en œuvre en routine. En revanche, il peut s'intégrer dans une démarche diagnostique d'anémie régénérative.

## **1.2. Hémoglobinémie**

La baisse de l'hémoglobine présente, pour le diagnostic de carence martiale, une faible sensibilité et une faible spécificité, du fait d'une apparition tardive après une baisse de 20 à 30% des réserves en fer de l'organisme. Cependant, les études épidémiologiques menées en particulier dans les pays en voie de développement ont démontré que l'anémie était souvent attribuée à la carence martiale.

## **1.3. Volume globulaire moyen**

Classiquement diminué inférieur à 80fl dans les carences martiales, le VGM est également un élément non spécifique, peu sensible et surtout tardif.

## **1.4. Fer sérique**

Le fer sérique est un mauvais marqueur de la carence martiale. Son taux sérique est sujet à de nombreuses variations : au cours du nyctémère, en fonction des apports alimentaires, des traitements ou de l'existence de l'hémolyse. Il n'est jamais utilisé seul pour la définition de carence martiale. En revanche, son dosage est nécessaire à la mesure de la capacité de fixation de la transferrine, comme nous le détaillerons par la suite.

La concentration du fer sérique désignée sous le nom de sidérémie est de 13 à 28  $\mu\text{moles/L}$ .

La quantité de fer lié à la transferrine dans le sang est donc négligeable.

La capacité de transport de la transferrine est évaluée à 50 à 70 micromoles/L.

D'autres protéines peuvent jouer le rôle de transporteur comme l'albumine ou la lactoferrine. Cependant la transferrine est le seul transporteur capable d'alimenter la moelle en fer.

### **1.5. Coefficient de saturation de la transferrine**

Il est également considéré comme le reflet des stocks de fer de l'organisme. Il correspond au coefficient de liaison du fer à sa principale protéine de transport.

Le coefficient de saturation de la transferrine est calculé à partir du rapport de la concentration sérique en fer et de la capacité totale de fixation de la transferrine. Il est exprimé en pourcentage. Un coefficient de saturation inférieur à 20% est un marqueur diagnostique de la carence martiale.

### **1.6. Ferritine sérique**

En situation stable, la quantité de ferritine sérique est directement proportionnelle à la quantité des réserves en fer de l'organisme. Son dosage est donc considéré comme le meilleur marqueur de carence martiale. Le seuil diagnostique généralement admis est inférieur à 15µg/L. Cependant, les seuils utilisés varient entre 12µg/L et 30µg/L selon les études <sup>[156, 157]</sup>.

Des situations telles que l'inflammation chronique, les néoplasies ou les hépatopathies sont susceptibles d'entraîner une élévation des concentrations sériques de ferritine. Dans ces situations, les seuils diagnostiques peuvent être augmentés, en général autour de 100µg/L comme c'est le cas pour l'insuffisance rénale chronique.

### **1.7. Ferritine érythrocytaire**

Dosée depuis moins longtemps que la ferritine plasmatique, la ferritine érythrocytaire reflète l'équilibre entre les entrées du fer dans la moelle érythropoïétique et les sorties, c'est-à-dire la synthèse de l'hémoglobine. Elle ne subit pas de fluctuations liées à un éventuel processus inflammatoire. Ainsi, la survenue d'une carence en fer au cours d'une anémie inflammatoire se traduit par une ferritine érythrocytaire abaissée, alors que la ferritine sérique peut être normale ou même augmentée.

Son dosage nécessite du sang frais et sa réalisation se fait en plusieurs étapes, ce qui justifie son application faible en routine. Néanmoins, elle reste la mieux indiquée pour le diagnostic de l'hémochromatose génétique.

### **1.8. Protoporphyrine zinc**

Les protoporphyrines à zinc sont des précurseurs de l'hème qui incorporent du zinc à la place du fer en cas d'érythropoïèse ferriprive. Leur dosage est simple mais sensible à de nombreuses interférences comme l'inflammation, la bilirubine et le plomb. Il est utilisé en particulier pour les études épidémiologiques en pédiatrie [158].

### **1.9. Récepteur soluble de la transferrine**

Le récepteur soluble de la transferrine est une forme circulante du R-TF qui peut être dosée [101]. La concentration de la forme soluble est proportionnelle à l'expression de la forme membranaire du récepteur, elle-même, corrélée aux besoins en fer de l'organisme pour la biosynthèse de l'hème [86,159].

En pathologie, le sTfR augmente en situation de carence martiale mais également en situation d'hyperstimulation de l'érythropoïèse, qui est associée à une augmentation des besoins en fer.

Les seuils utilisés pour la définition de la carence martiale dépendent des automates utilisés ainsi que de l'existence de l'inflammation [151,154]. Il n'existe malheureusement pas de peptide de référence permettant de comparer les différentes méthodes de dosages entre elles.

Contrairement à la ferritine sérique, le taux du récepteur n'est pas influencé par la présence d'un syndrome inflammatoire aigu ou chronique ou d'une maladie hépatique [101]. Cependant, le coût du dosage du sTfR est bien plus élevé que celui de la ferritine sérique.

### **1.10. Index sTfR- ferritine**

L'index sTfR-Ferritine est défini par le rapport de la concentration du sTfR au logarithme de la concentration de la ferritine sérique. Cet index a démontré sa supériorité sur les paramètres classiques pour l'identification de la carence martiale dans la cadre d'anémie par carence martiale vraie, d'anémie inflammatoire chronique ou des situations associant inflammation et/ou carence martiale vraie [148]. Comme pour le dosage sTfR, les seuils utilisés dépendent des automates utilisés ainsi que de l'existence de l'inflammation.

### **1.11. Contenu en hémoglobine des réticulocytes**

Le contenu réticulocytaire en hémoglobine est déterminé par des automates selon le principe de cytométrie en flux. En cas de carence martiale, l'hémoglobinisation des progéniteurs médullaires est insuffisante, conduisant à une baisse du contenu réticulocytaire en hémoglobine. Un CHR inférieur à 28 pg est associé à la présence d'une carence martiale <sup>[159]</sup>.

Cependant, sa détermination requiert l'acquisition d'automates hautement spécialisés qui ne sont pas à la portée des laboratoires routiniers.

### **1.12. Pourcentage d'hématies hypochromes**

Selon le même principe que celui détaillé ci-avant, la carence martiale est associée à des hématies hypochromes contenant moins d'hémoglobine. Le pourcentage d'hématies hypochromes ou %HYPO est défini par le pourcentage d'hématies présentant une concentration moyenne en hémoglobine inférieur à 28g/dl <sup>[160]</sup>. Sa valeur normale est inférieure à 10%. Un % HYPO supérieur à 5% traduit un déficit fonctionnel.

Son intérêt a été démontré dans le diagnostic des carences martiales chez les patients dialysés chroniques, ainsi que dans les carences martiales fonctionnelles <sup>[161, 162]</sup>. La durée de vie des hématies étant de 120 jours, ce dosage reflète une carence martiale dans les semaines ou mois précédant le dosage, alors que le dosage du contenu réticulocytaire en hémoglobine reflète une carence martiale récente, de quelques jours sachant que la durée de vie des réticulocytes étant de 2 à 3 jours.

### **1.13. Hepcidine**

Protéine hépatique régulatrice du métabolisme du fer, le dosage de l'hepcidine plasmatique se fait par méthode ELISA. Il est actuellement peu développé et réservé au domaine de la recherche.

Les travaux récents démontrent la fiabilité de ces méthodes chez le volontaire <<sain>> et objectivent un taux d'hepcidine effondré chez les patients présentant une carence martiale <sup>[163]</sup>.

## **2. CARENCE MARTIALE FONCTIONNELLE**

La carence martiale vraie, définie par une diminution ou une disparition du fer intra médullaire, peut être distinguée de la carence martiale fonctionnelle qui correspond à une réponse potentielle à une supplémentation martiale appropriée, avec élévation du taux d'hémoglobine.

Or, si la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine sont de bons reflets des stocks de fer et donc de bons marqueurs de carence martiale vraie, ce n'est pas le cas pour la carence martiale fonctionnelle <sup>[164]</sup>.

Chez les sujets sains, des valeurs de ferritine sérique inférieures à 100 µg/L ont été associées à l'existence d'une carence martiale fonctionnelle et sont prédictives de la réponse au traitement par l'érythropoïétine recombinante humaine <sup>[162]</sup>.

Dans le cas des patients dialysés chroniques, on observe des réponses aux traitements substitutifs à l'EPO pour des valeurs de ferritine bien plus élevées, parfois supérieures à 200 µg/L. De ce fait, les dernières recommandations des sociétés savantes de néphrologie fixent un seuil de ferritine à 500 µg/L au dessous duquel il convient de poursuivre le traitement martial <sup>[165, 166]</sup>.

Le diagnostic de carence martiale fonctionnelle repose donc d'une part sur l'utilisation de seuils diagnostiques de ferritine plus larges que ceux utilisés classiquement pour le diagnostic de carence vraie et d'autre part, sur l'utilisation de nouveaux critères diagnostiques de carence martiale comme le CHR ou le % HYPO. Il n'existe cependant pas de consensus pour la définition de carence martiale fonctionnelle.

Différents seuils et différentes combinaisons de paramètres ont servi à discriminer les différents marqueurs de carence <sup>[167]</sup>. Il en ressort que le % HYPO a la meilleure valeur discriminante suivi par le CHR, puis le sTfR en 3<sup>ème</sup> position. L'association %HYPO supérieur à 5% et CHR inférieur à 29pg/ml assure la valeur diagnostique la plus élevée de carence martiale.



Le développement des techniques immuno enzymatiques de dosage de l'hepcidine <sup>[168,169]</sup> ont montré que les taux sériques d'hepcidine sont effondrés chez les patients présentant une anémie par carence martiale et sont élevés dans des contextes inflammatoires. De plus, il existe une corrélation chez les volontaires sains, entre les taux sériques de ferritine et d'hepcidine.

# **METHODOLOGIE**

---

## **I. OBJECTIFS**

L'étude que nous avons menée au sein d'une population atteinte d'insuffisance rénale chronique terminale est une étude descriptive à recueil prospectif.

### **Objectif principal**

- Décrire les paramètres de dosage du récepteur soluble de la transferrine.

### **Objectifs secondaires**

- Déterminer le statut marital de deux catégories de patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse et par dialyse péritonéale.
- Evaluer la réponse au traitement à l'érythropoïétine recombinante et établir le rôle prédictif du récepteur soluble de la transferrine dans la réponse thérapeutique.

L'évaluation de la réponse est basée sur l'accroissement du taux d'hémoglobine à différents temps du traitement par rapport au taux basal.

Le rôle prédictif du récepteur soluble de la transferrine est établi à partir du pourcentage d'augmentation de ce paramètre après un mois de suivi thérapeutique et sa comparaison avec le taux initial.

## **II. HYPOTHESE DE TRAVAIL**

Notre hypothèse de travail est que la carence en fer occupe une place importante parmi les étiologies de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé et qu'elle est souvent sous diagnostiquée en raison de la complexité de la pathologie sous jacente d'une part, et surtout du contexte inflammatoire associé, en utilisant les paramètres classiques de diagnostic de carence martiale, en l'occurrence, le fer sérique, la capacité totale de saturation de la transferrine, le coefficient de saturation et la ferritine plasmatique.

Nous avons testé un nouveau marqueur du statut martial qui est le récepteur soluble de la transferrine. Celui ci n'est pas influencé par l'inflammation et il aurait une meilleure efficacité diagnostique.

### **III. POPULATIONS- PRELEVEMENTS ET METHODES**

#### **1. POPULATIONS**

##### **1.1. Population malade**

Pour cette étude prospective ont été retenus 145 patients en insuffisance rénale chronique terminale traités par hémodialyse de suppléance ou par dialyse péritonéale et provenant de la wilaya de Tlemcen.

Ces malades sont recrutés à partir de différents centres d'hémodialyse : Un centre hospitalo-universitaire, en l'occurrence, le service de néphrologie hémodialyse du CHU DR TIDJANI DAMERDJI ainsi que 3 cliniques privées de la Wilaya de Tlemcen.

Les renseignements administratifs, cliniques, éventuellement thérapeutiques ont été fournis après avoir établi une fiche modèle (**Annexe 1**).

L'étude a débuté en Mars 2007 avec une durée de suivi de 30 mois.

2 catégories de patients ont été dégagées :

- **1<sup>ère</sup> catégorie :**

Dans cette catégorie, les patients ont été sélectionnés selon le mode d'épuration extra rénale :

- 119 patients traités par hémodialyse de suppléance
- 26 patients traités par dialyse péritonéale

Les critères de sélection que nous avons adoptés sont les suivants:

- Patients âgés de plus de 15 ans
- Les 2 sexes
- Hémodialyse depuis au moins 6 mois avec des séances régulières de 3 fois par semaine à raison de 4 heures par séance.

- Dialyse péritonéale depuis au moins 6 mois avec des échanges réguliers, à raison de 4 échanges quotidiens et 28 échanges hebdomadaires. Le volume de dialysat de chaque échange étant de 2 litres.

- **2<sup>ème</sup> catégorie :**

Il s'agit de patients anémiques qui sont mis sous traitement substitutif par EPO avec ou sans supplémentation en fer.

Cette catégorie est en fait un sous groupe de la première catégorie. Elle comprend 45 patients qui sont sélectionnés parmi les 119 patients traités par hémodialyse de suppléance et répondant aux critères d'inclusion suivants :

- L'âge de plus de 15 ans
- Les 2 sexes
- Hémodialyse depuis plus de 6 mois avec des séances régulières de 3 fois / semaines à raison de 4 heures par séance.
- Patients cliniquement stables.
- Patients anémiques retenus à partir d'un taux d'hémoglobine en dessous de 12g/dl chez l'homme et 11.5g/dl chez la femme.
- Traitement standardisé par l'EPO à raison de 50-100 UI/Kg, répartie à raison de 3 fois par semaine et par voie intraveineuse en dose d'attaque. La dose d'entretien est entamée une fois que la cible d'hémoglobinémie de 12g/dl est atteinte. Elle correspond approximativement à la moitié de la dose d'attaque.
- Supplémentation en fer par voie orale ou parentérale en fonction des réserves martiales de chaque patient.

Sont éliminés de l'étude :

- Les patients transfusés immédiatement avant l'instauration de l'EPO
- Les patients présentant 8 semaines avant le traitement substitutif par EPO des hémorragies, une maladie hépatique aigüe, une infection aigüe.

- Patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC.

## **1.2. Population de référence**

Il s'agit de 50 sujets adultes, dont 25 hommes et 25 femmes, recrutés parmi les donneurs de sang réguliers au centre de transfusion sanguine du CHU de Tlemcen et âgés entre 19 à 60 ans.

Ces sujets sont sélectionnés après avoir effectué un interrogatoire et un examen clinique avant le don de sang. Les donneurs de sang qui ont présenté une anémie biologique au moment du don sont d'emblée éliminés de l'étude.

## **2. PRELEVEMENTS**

Les prélèvements ont été réalisés classiquement sur des sujets à jeun ou ayant pris un repas léger. L'échantillon sanguin est obtenu par ponction veineuse franche, au niveau du pli du coude, avant la séance de dialyse pour les insuffisants rénaux et avant le don de sang pour les donneurs.

Le sang a été recueilli sur trois tubes de prélèvement contenant des anticoagulants différents :

- le K3 EDTA à la concentration de 1 mg de sel disodique anhydre/ ml de sang. La quantité de sang recueillie est de 3 à 4ml.
- le citrate de sodium à 3,2% dans un rapport de 9 volumes de sang pour un volume de citrate.
- l'héparinate de lithium à la concentration de 0,5 mg/ml de sang. La quantité de sang recueillie est de 4 à 5 ml.
- Un volume total de 12 à 13 ml était donc recueilli pour la réalisation de l'ensemble des dosages hématologiques et biochimiques.
- le prélèvement sur EDTA a été réservé à la formule numération sanguine dans un 1<sup>er</sup> temps ; immédiatement après le prélèvement sanguin, puis au dosage de la ferritine plasmatique après avoir effectué une double centrifugation de l'échantillon à 3000 tours/minute pendant 15 minutes et récupération du plasma.

Les plasmas obtenus ont été aliquotés et correctement identifiés puis congelés à basse température (- 40°C) pour une conservation maximale de 6 mois.

Tous les dosages de la ferritine plasmatique ont été effectués par tranches de 80 à 100 échantillons au niveau du laboratoire de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.

- Le prélèvement sur héparinate de lithium a été réparti dans 3 aliquotes, toujours après avoir effectué une double centrifugation des échantillons à 3000tours/minutes pendant 15 à 20 minutes et séparé la phase plasmatique de la phase globulaire.

La congélation de tous les échantillons plasmatiques s'est faite à - 40°C pendant une période maximale de 6 mois.

Le premier aliquote a servi pour le dosage de la créatinine plasmatique ;

Le second, pour le dosage de la CRP ultrasensible, le fer sérique (FS), la capacité totale de saturation de la transferrine (TIBC).

Ces paramètres ont été dosés au niveau du service de biochimie du CHU de Tlemcen.

Le coefficient de saturation était calculé à partir des paramètres dosés et qui sont le FS et la TIBC selon la formule suivante:

$$CST = FS / TIBC$$

Le 3<sup>ème</sup> aliquote était réservé pour le dosage du sTfR.

Ce dosage a été réalisé par tranches de 80 à 100 échantillons au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Nefissa Hamoud (CHU Hussein Dey, Alger).

- Le prélèvement sur citrate de sodium a été réservé pour le dosage du fibrinogène plasmatique. Ce paramètre exige la rapidité de réalisation. A cet effet, les échantillons étaient acheminés rapidement au laboratoire dans un délai d'une heure après le prélèvement sanguin.



Le test est réalisé sur du plasma pauvre en plaquette obtenu par centrifugation à 2500tours/minute pendant 15 minutes dans un délai rapide.

Pour la population de donneurs de sang, les prélèvements étaient réalisés avant le don de sang en suivant les mêmes recommandations. Notons tout de même que le jeun n'était pas respecté.

A l'exception des dosages plasmatiques de la créatinine et du fibrinogène, les autres paramètres biologiques testés dans la population de référence sont ceux de la population malade.

Pour le suivi des patients de la 2<sup>ème</sup> catégorie, les prélèvements sanguins étaient rythmés. Ils ont été effectués à quatre temps différents, soit :

- avant l'instauration de l'EPO.
- à 1 mois de traitement
- à 3 mois de traitement
- et à 6 mois de traitement.

L'horaire du prélèvement sanguin par rapport à l'injection d'EPO a aussi été pris en compte. Il s'est fait avant la 2<sup>ème</sup> injection hebdomadaire et après la séance de dialyse.

### **3. METHODES DE DOSAGE**

Toutes les méthodes utilisées sont des méthodes recommandées par les différentes sociétés de biologie notamment la société française de biologie clinique (SFBC).

Les explorations biologiques ont été effectuées selon le même protocole et sur un plateau technique identique.

#### **3.1. Formule numération sanguine ou FNS**

Elle a été déterminée le jour même du prélèvement sur l'automate d'hématologie de type Medonic CA 620 à 18 paramètres hématimétriques, et à partir de l'échantillon sanguin sur tube K3 EDTA.

### **3.1. 1. Principe**

C'est un procédé qui permet la transformation directe du volume des particules en signal électrique. Le principe repose donc sur la détection volumétrique des particules par variation d'impédance.

Grâce à un logiciel informatique intégré, les résultats de la FNS sont fournis dans un délai de 2 à 3 minutes après aspiration de l'échantillon, en même temps que les histogrammes de chacun des types cellulaires.

### **3.1.2. Technique**

L'appareil aspire 25µl de sang total bien homogénéisé à partir d'un tube de prélèvement ouvert et maintenu au contact de la sonde d'aspiration.

Un volume de 5,2ml de diluant est ajouté dans la cuve de pré mixage.

L'échantillon dilué est alors divisé en deux parties distinctes.

- 100 µl d'échantillon dilué sont mélangés avec 5 ml de diluant pour l'analyse des paramètres érythrocytaires et plaquettaires.
- Le reste est mélangé avec 1 ml de réactif de lyse dans la chambre de mélange. Ce réactif lyse les globules rouges et permet la libération de l'hémoglobine. Cette dilution est utilisée pour mesurer les globules blancs ainsi que le taux d'hémoglobine.

L'hémoglobine est mesurée par spectrophotométrie. La longueur d'onde de la source lumineuse est de 540 nm.

L'hématocrite, la CCMH et la TGMH sont calculés dès que les paramètres concernés sont mesurés et selon les formules suivantes :

Hématocrite = volume globulaire moyen × nombre de globules rouges

CCMH = Hémoglobine / Hématocrite

TGMH = Hémoglobine / Nombre de globules rouges.

### **3.2. Dosage de la créatinine plasmatique**

#### **3.2.1. Principe**

Méthode colorimétrique de Jaffé décrite en 1886 et adaptée à l'automate de biochimie Humastar 300 de la société Human.

#### **3.2.2. Méthode**

Elle est basée sur la réaction de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin. L'intensité de la coloration rouge orangée du complexe que forment la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin est mesurée à 500nm.

Avant chaque série de dosage, une calibration systématique ainsi qu'un contrôle de qualité interne utilisant des sérums internationaux de contrôle normal et pathologique sont effectués.

#### **Valeurs attendues <sup>[170]</sup>**

Homme : 80-115  $\mu$ moles/L

Femme : 53- 97 $\mu$ moles/L

### **3.3. Bilan inflammatoire**

#### **3.3.1. Dosage de la CRP ultrasensible**

##### **3.3.1.1. Principe**

Par immunoturbidimétrie, adaptée à l'automate de biochimie Humastar 300.

##### **3.3.1.2. Méthode**

Les protéines plasmatiques réagissent avec des anticorps spécifiques, dans un milieu liquide, pour former des complexes immuns qui dispersent la lumière à une longueur d'onde de 552 nm. L'intensité de la lumière dispersée est fonction de la concentration de la CRP dans l'échantillon.

Avant chaque série de dosage, une calibration systématique ainsi qu'un contrôle de qualité interne utilisant des sérums internationaux de contrôle normal et pathologique sont effectués.

**Valeurs attendues** <sup>[171]</sup>

CRP inférieure à 5 mg/L

Pour des raisons pratiques, la CRP a été déterminée seulement dans la catégorie de patients traités par EPO.

**3.3.2. Dosage du fibrinogène plasmatique**

**3.3.2.1. Principe**

Méthode fonctionnelle chromométrique basée sur la mesure du temps de thrombine ; elle est adaptée à un semi-automate d'hémostase, le START de la société Stago.

**3.3.2.2. Méthode**

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma contenant une faible concentration de fibrinogène est proportionnel au taux de fibrinogène plasmatique.

**Valeurs usuelles** <sup>[172]</sup>

Les résultats sont exprimés en secondes et convertis en concentration (g/L) grâce à un logiciel intégré dans le semi automate.

Fibrinogène : 2 – 4 g/L

**3.4. Dosage du récepteur soluble de la transferrine**

**3.4.1. Principe**

Détermination immunologique quantitative du sTfR dans le plasma recueilli sur héparinate de lithium et adapté à l'analyseur de biochimie Cobas Intégra 400 plus.

### **3.4.2. Méthode**

Il s'agit d'un test immunoturbidimétrique qui utilise des particules de latex sensibilisées par les anticorps monoclonaux anti sTfR. Les récepteurs solubles présents dans l'échantillon réagissent avec les particules de latex et forment des complexes qui sont mesurés en turbidimétrie à 583nm.

Une calibration est faite en duplicate avant le dosage des échantillons et utilise le réactif précis et sTfR suivi d'un contrôle de qualité avec le réactif sTfR contrôle set.

Les concentrations en récepteurs solubles de la population malade et la population de référence ont été déterminées avec le même lot de réactif pour toute l'étude.

NB : Les prélèvements hémolysés ne sont pas appropriés pour la mesure du sTfR .

#### **Valeurs normales** <sup>[173]</sup>

Hommes : 2,2- 4,57 mg/L

Femmes : 1,8- 4,63 mg/L

### **3.5. Paramètres du bilan martial**

#### **3.5.1. Dosage du fer plasmatique**

Test très sensible, réalisé à partir d'un plasma recueilli sur héparinate de lithium par méthode colorimétrique adaptée à l'automate de biochimie Humastar 300.

##### **3.5.1.1 Principe**

La technique de dosage procède par colorimétrie.

##### **3.5.1.2 Méthode**

Le fer, Fe<sup>3+</sup> réagit avec le chromazurol B et le céthyltriméthyl-ammonium bromide pour former un complexe tertiaire coloré avec une absorbance maximale à 623nm. L'intensité de la couleur produite est directement proportionnelle à la concentration du fer présent dans l'échantillon.

#### **Valeurs usuelles** <sup>[174]</sup>

Homme : 59 - 148µg/dl

Femme : 37 – 145 µg/dl

### **3.5.2. Dosage de la capacité totale de saturation de la transferrine ou TIBC**

Il est réalisé en parallèle avec le dosage précédent sur le même prélèvement.

#### **3.5.2.1. Principe**

Test colorimétrique.

#### **3.5.2.2 Méthode**

La transferrine est une protéine de fixation et de transport du fer dans le sérum. Elle est saturée lors du traitement avec un excédent d'ions de fer  $Fe^{3+}$ . Le fer non fixé en excédent est adsorbé à de l'oxyde d'aluminium et précipite. Le fer fixé à la transferrine est alors déterminé dans le surnageant clair après centrifugation.

Le calcul de la TIBC est le résultat de la détermination du fer dans le surnageant multiplié par le facteur de dilution 3.

#### **Valeurs de référence <sup>[175]</sup>**

TIBC : 274 – 385  $\mu\text{g/dl}$

### **3.5.3. Dosage de la ferritine plasmatique**

Ce dosage est réalisé en duplicate.

#### **3.5.3.1. Principe**

Par méthode radio immunologique de type sandwich. Ce procédé utilise des anticorps monoclonaux de souris dirigés contre deux épitopes différents de la molécule de ferritine.

#### **3.5.3.2. Méthode**

Dans des tubes recouverts d'un premier anticorps monoclonal, les échantillons sont incubés en présence d'un second anticorps monoclonal marqué à l'iode 125. Après une heure d'incubation à température ambiante et rinçage des tubes, la radioactivité liée est mesurée grâce à un compteur gamma et la quantité de radioactivité est directement proportionnelle à la concentration de ferritine dans l'échantillon. Les concentrations de ferritine dans l'échantillon sont déterminées par interpolation à l'aide d'une courbe standard de contrôle.

## **Valeurs normales**

Homme: 38 – 457 ng/ml

Femme avant ménopause : 7,7 – 73 ng/ml

Femme après ménopause : 14 – 165 ng/ml

### **3.6. Analyse statistique**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de patients sur des fiches uniformisées et préétablies.

La saisie des données a été réalisée sur le support informatique, utilisant les logiciels Epi-info de l’OMS/CDC Atlanta version française 6.04 et Statistical Package of Social Sciences (SPSS 8.0 pour Windows).

Nous avons procédé aux modalités d’analyse descriptive de la population d’étude.

Dans l’interprétation des résultats, le test statistique est exprimé par le degré de significativité « p » au seuil  $\alpha=5\%$ .

Une analyse descriptive des variables plus pertinente utilisant :

#### **3.6.1. Méthode univariée**

Pour les variables quantitatives : nous avons calculé les paramètres de disposition et les paramètres de dispersion (Moyenne ; Médiane ; Ecart-type).

Les valeurs obtenues sont représentées avec un intervalle de confiance à 95% (moyenne  $\pm$  2 erreurs standard).

L’intervalle de confiance à 95% représente l’intervalle qui contient la valeur vraie du paramètre avec un risque d’erreur de 5% <sup>[176]</sup>.

Pour les variables qualitatives nous avons calculé les fréquences.

Les quartiles divisent la série statistique en quatre parties égales comprenant le même nombre de sujets <sup>[177]</sup>.

### **3.6.2. Méthode bivariée**

A chaque analyse, le choix d'un test statistique approprié et adapté aux types de variables utilisées dans le plan d'étude.

Les tests d'association paramétriques pour rechercher la relation entre 2 variables quantitatives ( $\chi^2$  de Pearson) ainsi que les tests de corrélation non paramétrique (rho de Spearman), nous a permis d'étudier les éventuelles associations entre les différents groupes, test de Student pour la comparaison des moyennes et le test ANOVA afin de comparer l'évolution des différentes variables biologiques au cours du traitement substitutif.

Le test de corrélation r pour l'étude de la régression linéaire entre 2 variables dépendante et indépendante.

### **3.6.3. Méthode multivariée**

L'analyse multivariée utilise la régression logistique binaire, obtenue grâce au logiciel MedCalc.

Le modèle de régression logistique permet d'estimer la force de l'association entre une variable dépendante et les autres variables explicatives retenues.

La démarche consiste dans un premier temps en la recherche systématique de toutes les variables statistiquement liées à la variable dépendante : les variables candidats.

Dans un second temps, les inter-corrélations entre candidats sont analysées afin de ne conserver que les variables présentant un faible taux d'inter-corrélation, soit les variables explicatives.

La réalisation pratique d'un modèle de régression logistique comporte plusieurs étapes : Le choix des variables explicatives que l'on est susceptible d'intégrer au modèle. Il est nécessaire ensuite d'étudier chacune de ces variables. Nous procédons ensuite à l'analyse entre chacune des liaisons explicatives et la variable dépendante.

Les odds-ratios calculés sont bruts.

Plusieurs stratégies sont possibles pour parvenir à un modèle final qui devra porter le maximum d'informations tout en ayant un nombre limité de variables afin de faciliter l'interprétation.



En fin d'analyse, plusieurs modèles peuvent s'avérer satisfaisants sur le plan statistique. Parmi ceux-ci, nous retiendrons le modèle le plus adéquat.

Les méthodes de sélection des variables de régression logistique utilisent la méthode « enter » qui est une procédure de sélection de variables au cours de laquelle toutes les variables d'un bloc sont introduites en une seule opération.

Les autres méthodes sont la méthode « Forward » ou progressive, la méthode « Backward » ou rétrograde et enfin la méthode « Stepwise » ou pas à pas.

Deux modèles de régression logistique ont été analysés grâce à cette régression logistique. Le premier modèle a servi pour tester les effets principaux des facteurs de risque de la carence martiale. Nous avons sélectionné comme variables explicatives indépendantes le récepteur soluble de la transferrine, le volume globulaire moyen, le coefficient de saturation, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et la durée de dialyse.

Pour le deuxième modèle de régression logistique que nous avons testé afin d'étudier le rôle prédictif du sTfR dans la réponse thérapeutique à l'EPO, nous avons intégré le récepteur soluble de la transferrine avant traitement et l'augmentation de 30% du récepteur par rapport à sa valeur de base à un mois de traitement. D'autres variables indépendantes qui représentent théoriquement des facteurs potentiels de la réponse thérapeutique ont été incluses dans l'analyse. Il s'agit de la ferritine à l'état basal, la supplémentation en fer et l'inflammation.

Le pourcentage d'augmentation de 30% du récepteur à 1 mois a été retenu après analyse de la courbe ROC.

Nous avons étudié aussi les valeurs diagnostiques de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative (VPP et VPN) et les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic curve) pour le récepteur soluble de la transferrine et la ferritine en utilisant le logiciel SPSS.

La courbe ROC est un moyen d'exprimer la relation entre la sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique.

# **RESULTATS**

---

## **LEVALUATION DE LA VALEUR DIAGNOSTIQUE DU RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE**

L'évaluation de la performance diagnostique d'un examen biologique s'appuie sur les tests statistiques de sensibilité, de spécificité et de la courbe ROC.

Dans notre contexte, le paramètre biologique étudié est le récepteur soluble de la transferrine.

L'activité érythropoïétique est le déterminant le plus important des valeurs sériques du sTfR.

Le "gold standard " en matière de diagnostic d'une carence en fer est représenté par la coloration de Perls, au bleu de Prusse, sur biopsie ou ponction médullaire. Or, cet examen est invasif, agressif et cher, et il n'a pu être pratiqué dans notre population de patients. Le 2<sup>ème</sup> test de référence proposé est représenté par la réponse à la supplémentation par le fer, un test positif correspond à une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 1 g/dl par rapport au taux initial, après 1 mois de traitement par le fer et en l'absence de transfusions sanguines.

Dans la série de patients que nous avons testée, nous avons sélectionné ceux qui présentent une anémie et appartiennent à la catégorie qui a bénéficié d'un traitement substitutif par l'EPO. Ils sont au nombre de quarante cinq.

Parmi ces patients, trente et un seulement ont été supplémentés en fer par voie orale ou parentérale. A partir de leur réponse thérapeutique, considérée comme le gold standard de la carence martiale et définie par un accroissement du taux d'hémoglobine de plus de 1 gramme par rapport aux taux d'hémoglobine basal au bout d'un mois de traitement, nous avons évalué l'efficacité diagnostique du sTfR en utilisant les tests statistiques de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives positive et négative. Un taux de sTfR excédant la limite supérieure de celui de la population de référence, autrement dit supérieur à 4 mg/L est considéré comme pathologique.

Les résultats des différents tests du sTfR sont respectivement (**Tableaux VII et VIII**):

- Sensibilité à 65%
- Spécificité à 54.5%

- Valeur prédictive positive à 72.2%
- Valeur prédictive négative à 46.2%.

**Tableau VII.** Résultats du test thérapeutique au fer

	<b>Réponse positive Hb &gt; 1g/dl (N)</b>	<b>Réponse négative Hb &lt; 1g/dl (N)</b>
<b>sTfR &gt; 4mg/l</b>	13	5
<b>sTfR ≤ 4 mg/l</b>	7	6

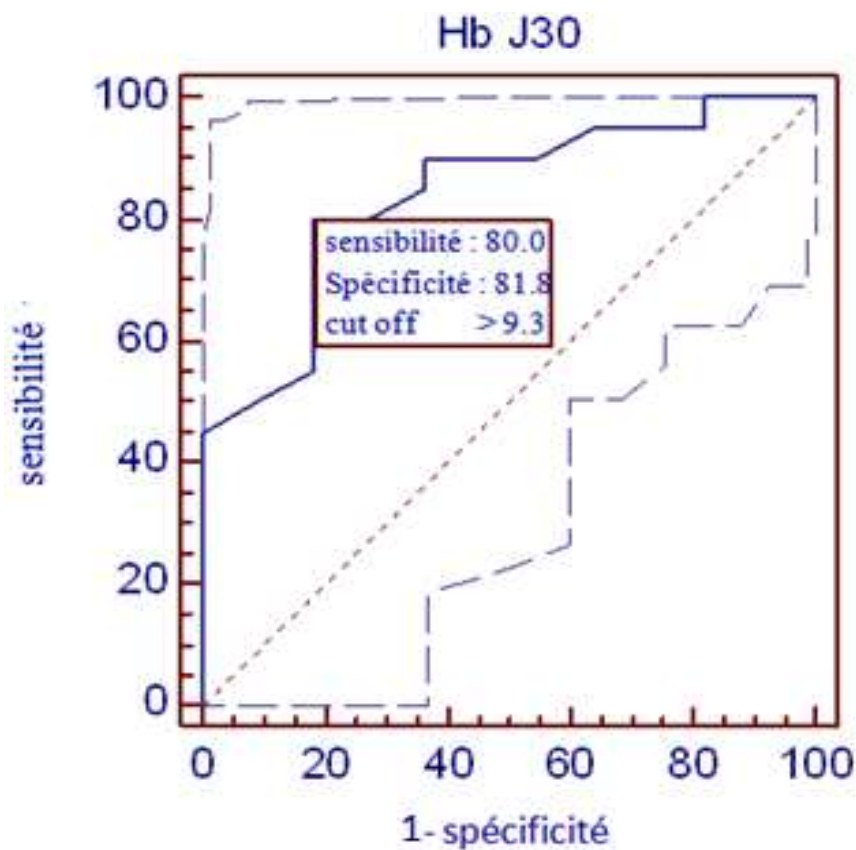
N. nombre de patients ; Hb : Hémoglobine ; sTfR : Récepteur Soluble de La transferrine

**Tableau VIII.** Valeurs des différents tests de performance diagnostique du sTfR

	<b>IC 95%</b>
Sensibilité : 65%	40.9 – 83.7
Spécificité : 54.5%	24.6 – 81.9
VPP : 72.2%	46.4 – 89.3
VPN : 46.2 %	20.4 – 73.9

IC : Intervalle de confiance ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative

La courbe ROC représente la performance d'un test diagnostique en fonction de sa spécificité et de sa sensibilité(**Figure.7**). Le seuil critique optimal du sTfR ou cut off déterminé par cette courbe étant celui qui offre conjointement la sensibilité et la spécificité maximales.



**Figure 7.** Courbe ROC du sTfR

La courbe ROC est interprétée en fonction de l'aire sous la courbe ou AUC.

Celle-ci donne une estimation du pouvoir discriminant global du test diagnostique qui est d'autant plus puissant que l'AUC est supérieure à 0,5 et se rapproche de 1.

Dans notre série, La meilleure efficacité diagnostique du sTfR est obtenue pour une valeur seuil de 9,3 mg/L de sTfR représentant approximativement le double de la valeur seuil de notre population de référence ainsi que de la valeur de référence de la technique de dosage utilisée.

L'aire sous la courbe est ainsi significativement élevée à 0,84 avec les valeurs respectives de spécificité et sensibilité à 81,8% et 80%.

**Tableau IX.** Etude de la sensibilité et spécificité aux différentes valeurs seuils établies par la courbe ROC.

Seuil critique sTfR(mg/L)	Sensibilité	IC <sub>95%</sub>	Spécificité	IC <sub>95%</sub>
≥6,4	100,00	83,2 - 100,0	0,00	0,0 - 28,5
>6,4	100,00	83,2 - 100,0	9,09	0,2 - 41,3
>7,3	100,00	83,2 - 100,0	18,18	2,3 - 51,8
>7,4	95,00	75,1 - 99,9	18,18	2,3 - 51,8
>8,2	95,00	75,1 - 99,9	27,27	6,0 - 61,0
>8,4	95,00	75,1 - 99,9	36,36	10,9 - 69,2
>8,6	90,00	68,3 - 98,8	45,45	16,7 - 76,6
>8,7	90,00	68,3 - 98,8	54,55	23,4 - 83,3
>8,8	90,00	68,3 - 98,8	63,64	30,8 - 89,1
>9,1	85,00	62,1 - 96,8	63,64	30,8 - 89,1
>9,2	80,00	56,3 - 94,3	72,73	39,0 - 94,0
<b>&gt;9,3*</b>	<b>80,00</b>	<b>56,3 - 94,3</b>	<b>81,82</b>	<b>48,2 - 97,7</b>
>9,4	75,00	50,9 - 91,3	81,82	48,2 - 97,7
>9,5	70,00	45,7 - 88,1	81,82	48,2 - 97,7
>9,9	65,00	40,8 - 84,6	81,82	48,2 - 97,7
>10,2	55,00	31,5 - 76,9	81,82	48,2 - 97,7
>10,3	50,00	27,2 - 72,8	90,91	58,7 - 99,8
>10,4	45,00	23,1 - 68,5	100,00	71,5 - 100,0
>10,5	35,00	15,4 - 59,2	100,00	71,5 - 100,0
>10,6	30,00	11,9 - 54,3	100,00	71,5 - 100,0
>10,7	25,00	8,7 - 49,1	100,00	71,5 - 100,0
>11	20,00	5,7 - 43,7	100,00	71,5 - 100,0
>11,1	15,00	3,2 - 37,9	100,00	71,5 - 100,0
>11,4	10,00	1,2 - 31,7	100,00	71,5 - 100,0
>11,5	5,00	0,1 - 24,9	100,00	71,5 - 100,0
>12,4	0,00	0,0 - 16,8	100,00	71,5 - 100,0

> : Supérieur ; ≥ : Supérieur ou égal ; IC : Intervalle de confiance ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine.

## II. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION D'ETUDE

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau X.** Caractéristiques clinico-biologiques

Paramètres	Patients (N) en hémodialyse Et en dialyse péritonéale	
Age (Années)	51.10 ± 16.47 (145)	
Sexe (% Hommes)	48.6	
Durée de dialyse (mois)	55.44 ± 55.23	
Diabète (%)	15.8	
HTA (%)	59	
Hépatopathies (%)	20.5	
Maladies inflammatoires (%)	11.6	
Créatinine plasmatique (µmoles/L)	683.94±242.42	[209 - 2000]
Hémoglobine (g/dl)	9.38 ± 1.76	[5.3 - 13]
VGM (Fl)	87.55 ± 7.03	[63 - 107]
CCMH (%)	31.65 ± 2.99	[29-36]
Fer plasmatique (µg/dl)	65.70 ± 30.31(130)	[23-162]
TIBC (µg/dl)	326.43 ± 58.12 (130)	[198-482]
Ferritine plasmatique (ng/ml)	700.73 ± 1366.72 (137)	[11 - 8349]
sTfR (mg/L)	3.50 ± 1.93 (136)	[1.2 - 12]

Pour les variables continues, les résultats sont donnés en moyennes ± SD pour les variables quantitatives et en fréquence pour les variables qualitatives ; N: nombre de patients ; HTA : Hypertension artérielle ; VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine.

Un nombre total de 145 patients est inclus dans l'étude. Ils sont répartis d'abord en deux catégories :

- En fonction du type d'épuration extrarénale ;
- Puis en fonction du traitement substitutif à l'érythropoïétine associé ou non à la supplémentation en fer.

Les caractéristiques générales de notre population globale (**Tableau X**) montrent que l'âge moyen est aux alentours de  $51,10 \pm 16,47$  ans avec une répartition équivalente de l'insuffisance rénale chronique dans les 2 sexes.

Le temps moyen passé en dialyse est de  $55,4 \pm 55,2$  mois avec une médiane de 38 mois.

Parmi les comorbidités, l'hypertension artérielle est notée chez 86 patients, ce qui correspond à une prévalence de 58,9%. Par contre, le diabète est retrouvé chez 23 patients (15,8%), les hépatopathies chroniques chez 30 patients (20,5%) et les maladies inflammatoires chez 17 patients (11,6%).

Le bilan biologique met en évidence:

- Un taux moyen de créatinine plasmatique de  $683,94 \pm 242,42$   $\mu$ moles/L compatible avec une insuffisance rénale chronique terminale traitée.
- Une anémie modérée à  $9,38 \pm 1,76$  g/dl, normocytaire ( $87,55 \pm 7,03$ fl) et normochrome voire hypochrome ( $31,65 \pm 2,99\%$ ).
- En ce qui concerne le statut martial :
  - Fer plasmatique:  $65.70 \pm 30.31$   $\mu$ g/dl
  - TIBC :  $326.43 \pm 58.12$   $\mu$ g/dl
  - Un coefficient de saturation, CST : 20%.

A noter que le coefficient de saturation est un paramètre très fluctuant au même titre que le fer sérique.

- La ferritinémie est de  $700.73 \pm 1366.72$  ng/ml avec un intervalle interquartile de 8 ng/ml pour le quartile inférieur.
- La concentration moyenne du sTfR de  $3.50 \pm 1.93$  mg/L. Elle est comparable à celle retrouvée dans une étude nationale faite au niveau du CHU Nefissa Hamoud qui est de  $3,18 \pm 1,63$  mg/L.



### III. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE REFERENCE

**Tableau XI.** Caractéristiques de la population de référence

Paramètres	Hommes N= 25	Femmes N= 25	Signification Statistique p	Différence significative
Age ( Années)	30.56 ± 7.86	29.44 ± 9.72	NS	
Hémoglobine (g/dl)	14.17±1.00	12.44±0.65	0.000	DS
VGM (fl)	88.43±4.31	88.04±4.15	NS	
CCMH (%)	31.57±1.44	31.68± 1.28	NS	
Fer plasmatique (µg/dl)	78.39±20.50	72.91 ± 24.31	NS	
TIBC (µg/dl)	338.13±29.21	336.32±25.92	NS	
CST(%)	23.22±5.92	22.09±7.22	NS	
Ferritine (ng/ml)	46.83±26.35	20.79±16.02	<b>0.000</b>	DS
sTfR (mg/L)	3.04±1.02	3.00±1.05	NS	

Les résultats sont exprimés en moyennes ±SD ; N : nombre de patients ; NS : différence non significative  $p > 0,05$  ; Signification statistique :  $P < 0,05$  ; DS : différence significative ; VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; CST : Coefficient de saturation ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine.

L'âge moyen de la population de donneurs de sang est de 30 ans.

Les paramètres biologiques du bilan martial mettent en évidence une sidéremie moyenne comparable dans les 2 sexes. Il en est de même pour la TIBC ainsi que pour le sTfR.

Par contre, une différence significative de l'hémoglobine et de la ferritinémie est notée entre les 2 sexes.

## IV. CARACTERISTIQUES DES DEUX POPULATIONS DE DIALYSES EN FONCTION DE LA MODALITE

### 1. Caractéristiques cliniques

**Tableau XII.** Caractéristiques cliniques selon le mode de dialyse

Paramètres	Patients (N=119) en hémodialyse	Patients (N=26) en dialyse péritonéale	Signification Statistique (p)	Différence significative
Age (Années)	51.18 ±16.91	50.77±14.54		
Sexe (% hommes)	50.4	42.3		
Durée dialyse (Mois)	62.24±57.76	24.35±24.45	<b>0.001</b>	DS
Diabète (%)	12.6	30.8		
HTA (%)	57.6	50.0		
Hépatopathies (%)	25.2	00		
Maladies Inflammatoires(%)	9.2	23.1		

Les résultats sont exprimés en moyennes ±SD pour les variables quantitatives et en fréquence pour les variables qualitatives ; N : nombre de patients ; Signification statistique : p< 0,05 ; DS : Différence significative ; HTA : Hypertension artérielle.

## 2. Caractéristiques biologiques

**Tableau XIII.** Comparaison des moyennes entre les populations hémodialysée et en dialyse péritonéale

Paramètres	Patient (N=119) en hémodialyse	Patients (N=26) en dialyse péritonéale	Signification statistique (p)	Différence significative
Hémoglobine (g/dl)	9.17± 1.67	10.39 ±1.84	<b>0.002</b>	<b>DS</b>
VGM (FL)	87.63 ± 7.12	87.16 ± 6.69	NS	
CCMH (%)	31.79 ± 3.23	30.96 ± 1.10	NS	
Fer plasmatique (µg/dl)	64.25 ± 31.45	72.13 ± 24.15	NS	
TIBC (µg/dl)	324.34 ± 59.22	335.67 ±53.14	NS	
Ferritine (ng/ml)	743.71 ± 1478.80	517.23 ±704.34	NS	
sTfR (mg/L)	3.57 ± 2.01	3.18 ±1.50	NS	

Pour les variables continues les résultats sont donnés en moyenne ±SD ; N : nombre de malades ; NS : différence non significative  $p>0.05$  ; Signification statistique :  $p<0,05$  ; DS : Différence significative  
VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine

Selon la modalité de suppléance (**Tableaux XII et XIII**), nous notons une prédominance féminine pour les patients en dialyse péritonéale. Par contre, si nous tenons compte de la variable durée de dialyse, nous notons une différence hautement significative des patients traités par hémodialyse qui sont les plus anciens.

Sur tous les paramètres biologiques étudiés, la seule différence statistiquement significative notée concerne le taux d'hémoglobine moyen qui est plus élevé chez les patients en dialyse péritonéale (10,39±1,84 en DP vs 9,17±1,67 en HD).

La comparaison des moyennes des différentes variables chez les hémodialysés met en évidence : (**Tableaux XIV et XV**)

- Une moyenne d'hémoglobine significativement plus basse chez les femmes.
- Des moyennes de ferritine plasmatique et de récepteur sérique de la transferrine plus élevées chez les anciens malades dialysés. Cela pourrait être expliqué en partie par les polytransfusions antérieures et l'inflammation associée au déficit en fer, en rapport avec l'ancienneté de la maladie.

**Tableau XIV.** Comparaison des moyennes des variables biologiques chez les hémodialysés en fonction du sexe.

Paramètres	Sexe	Nombre de patients	Moyenne	Signification statistique p	Différence significative
<b>Hb (g /dl)</b>	F	59	8.75±1.19	<b>0 .001</b>	<b>DS</b>
	M	60	9.59±1.96		
<b>VGM (FL)</b>	F	59	88.41±1.19	NS	
	M	60	86.87±7.45		
<b>CCMH (%)</b>	F	59	31.54±4.20	NS	
	M	60	32.03±1.84		
<b>Fer plasmatique (µg/dl)</b>	F	52	64.08±33.51	NS	
	M	54	64.41±29.65		
<b>TIBC (µg/dl)</b>	F	52	319.94±58.17	NS	
	M	54	328.57±60.45		
<b>Ferritine (ng/ml)</b>	F	54	938.26±1651.61	NS	
	M	57	559.40±1281.73		
<b>sTfR (mg/l)</b>	F	55	3.36±1.43	NS	
	M	56	3.77±2.45		

Pour les variables continues les résultats sont donnés en moyenne ±SD ; F ; Féminin ; M : Masculin ; NS : différence non significative  $p > 0,05$  ; Signification statistique :  $p < 0,05$  ; Hb : Hémoglobine ; VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine.

**Tableau XV.** Comparaison des moyennes des variables biologiques chez les hémodialysés en fonction de la durée de dialyse.

Paramètres	Durée Dialyse	Nombre N	Moyenne	Signification Statistique p	Différence significative
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	≥ 38	67	9.16 ± 1.68	NS	
	< 38	52	9.19 ± 1.68		
<b>VGM (FL)</b>	≥ 38	67	87.21 ± 8.38	NS	
	< 38	52	88.17 ± 5.09		
<b>CCMH (%)</b>	≥ 38	67	31.60 ± 4.11	NS	
	< 38	52	32.04 ± 1.48		
<b>Fer plasmatique (µg/dl)</b>	≥ 38	59	66.88 ± 31.75	NS	
	< 38	47	60.94 ± 31.10		
<b>TIBC (µg/dl)</b>	≥ 38	59	320.51 ± 58.70	NS	
	< 38	47	329.15 ± 60.15		
<b>Ferritine (ng/ml)</b>	≥ 38	64	986.59 ± 1847.20	<b>0.043</b>	<b>DS</b>
	< 38	47	412.98 ± 602.01		
<b>sTfR (mg/L)</b>	≥ 38	63	3.90 ± 2.31	<b>0.048</b>	<b>DS</b>
	< 38	48	3.14 ± 1.45		

Durée de dialyse en mois ; N : nombre de patients ; NS : différence non significative  $p > 0,05$  ; DS : Différence significative VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine

## V.EVALUATION DU STATUT MARTIAL

Afin d'évaluer le statut martial dans la population d'étude, nous nous sommes appuyés sur les paramètres qui découlent de la classification physiopathologique de la carence martiale [149], qui sont la ferritine sérique et le récepteur soluble de la transferrine.

Nous n'avons pas tenu compte de la CRP dans notre évaluation de la carence en raison du nombre restreint de patients qui ont été testés.

Nous n'avons pas tenu compte également du coefficient de saturation en raison des multiples inconvénients qu'il présente. De même, nous avons évité l'utilisation du seuil pathologique optimal de sTfR déduit à partir de la courbe ROC en raison de sa valeur trop élevée.

Les seuils normal et pathologique du sTfR pris en compte sont ceux de la population de référence.

$$\begin{cases} \text{Homme : } 3.04 \pm 1.02 \text{ mg/L} \\ \text{Femme : } 3.00 \pm 1.05 \text{ mg/L} \end{cases}$$

Pour la ferritine, le seuil diagnostique de déficit absolu peut être augmenté en général autour de 100 $\mu$ g/l en raison du contexte inflammatoire associé.

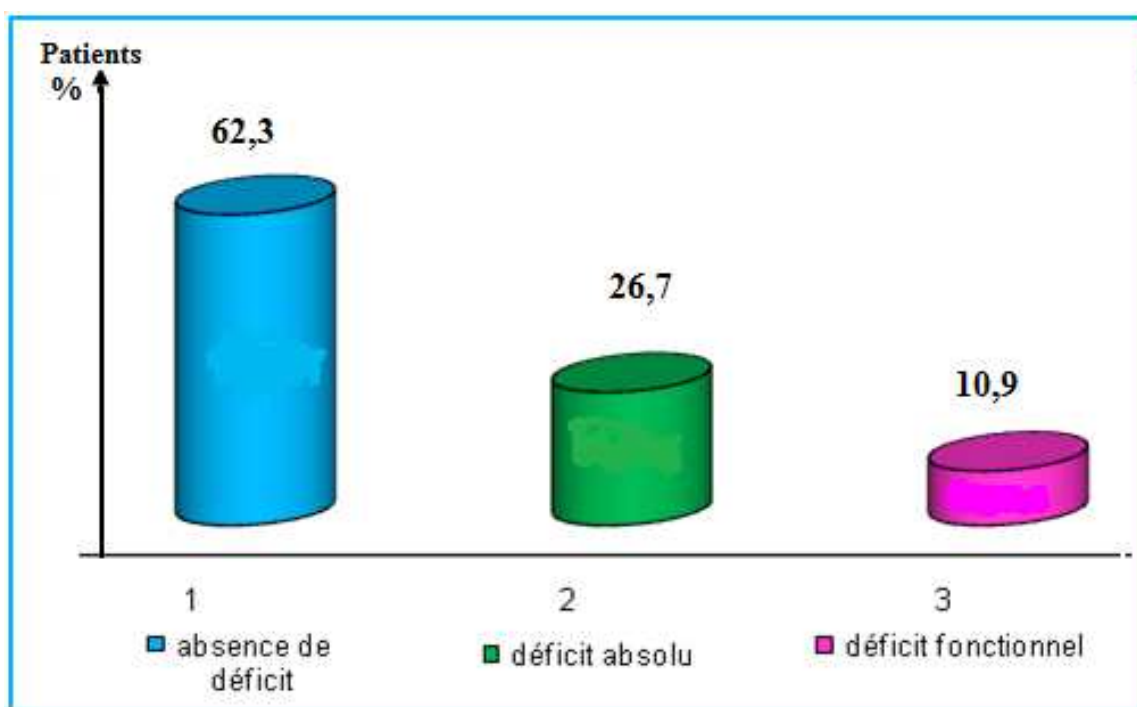
Ainsi, sur un total de 145 patients, nous avons donc sélectionné 3 groupes distincts (**Figure. 8**):

- **1<sup>er</sup> groupe** comprenant 39 patients qui représentent **26,7%**. Il correspond aux patients avec un déficit absolu en fer avec ou sans atteinte de l'érythropoïèse, caractérisé par :
  - Une ferritinémie plasmatique < 100 $\mu$ g/L
  - Avec le sTfR  $\leq$  4mg/L.
  - Ou avec le sTfR > 4,1mg/L.
- **2<sup>ème</sup> groupe** comprenant 16 patients soit **10,9%**. Il correspond aux patients avec un déficit fonctionnel en fer avec ou sans inflammation ; caractérisé par :
  - Une ferritinémie plasmatique  $\geq$  100 $\mu$ g/L
  - Un taux de sTfR > 4,1mg/L

• 3<sup>ème</sup> groupe comprenant 91 patients soit **62,3%** correspond aux patients avec absence de carence martiale ; caractérisé par :

- Une ferritinémie plasmatique  $> 100\mu\text{g/L}$
- Un taux de sTfR  $\leq 4\text{mg/L}$

Ainsi, la carence en fer qu'elle soit absolue ou fonctionnelle est présente chez **37,6%** des patients insuffisants rénaux chroniques en dialyse.



**Figure 8.** Prévalence de la carence martiale.



–En fonction de la modalité de dialyse, les patients sont répartis dans les 3 groupes comme suite :

Groupe 1 : comprend 33 patients hémodialysés (**22,7%**) et 6 patients en dialyse péritonéale (**4%**).

Groupe 2 : comprend 13 patients hémodialysés (**8,9%**) et 3 patients en dialyse péritonéale (**2%**).

Groupe 3 : comprend 73 patients hémodialysés (**50,3%**) et 17 patients en dialyse péritonéale (**12%**).

–En fonction du traitement substitutif à l'EPO, les patients appartenant à cette catégorie sont au nombre de 45 dont 31 seulement ont reçu du fer. Ces patients sont répartis dans les 3 groupes de carence comme suite :

Groupe 1 : comprend 4 patients qui sont tous supplémentés en fer.

Groupe 2 : comprend 8 patients dont 7 ont reçu du fer.

Groupe 3 : comprend 33 patients dont 20 ont reçu du fer.

## VI. CARENCE MARTIALE ET ANEMIE

Selon les recommandations européennes <sup>[41]</sup> sur l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, le diagnostic d'anémie a été retenu pour les valeurs de l'hémoglobine :

- inférieure à 13g/dl chez l'homme en dessous de 70 ans
- inférieure à 12g/dl chez l'homme au dessus de 70 ans.
- inférieure à 11,5 g/dl chez la femme.

A partir de ces résultats, nous avons établi la prévalence de l'anémie dans notre série à 89,7%.

Nous avons ensuite étudié l'association entre la carence en fer et l'existence d'une anémie en établissant des corrélations entre les différents paramètres hématimétriques et biochimiques du métabolisme du fer (**Tableau XVI**).

Ainsi, l'analyse des corrélations entre le taux d'hémoglobine et les marqueurs du statut martial a montré une corrélation négative non linéaire mais hautement significative avec la ferritine ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,001$ ). Ceci s'explique très probablement par la présence de l'inflammation chronique en rapport avec l'ancienneté de la dialyse mais aussi par les polytransfusions.

Par contre, la corrélation est positive et très significative avec le sTfR ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,001$ ), et peut être expliquée par :

- Un défaut de production de l'érythropoïétine par les reins au cours de l'insuffisance rénale chronique terminale.
- L'effet des cytokines d'origine inflammatoire sur l'érythropoïèse.
- Les polytransfusions.

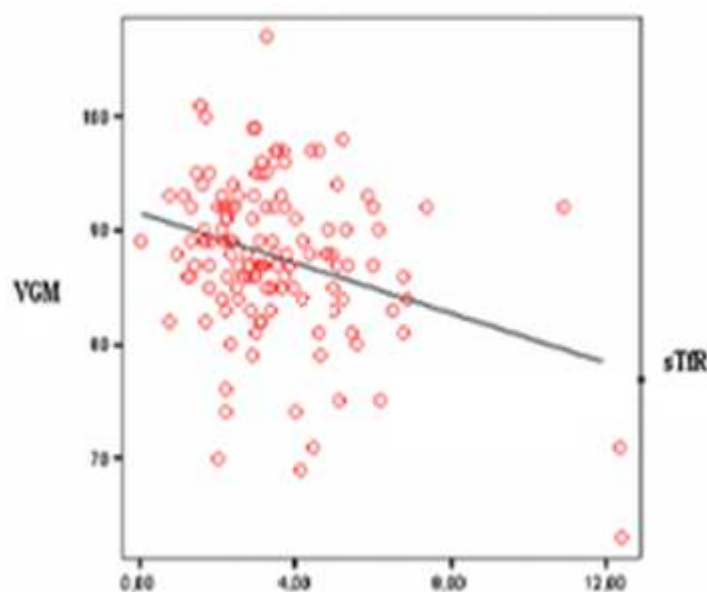
**Tableau XVI.** Corrélations (r) entre les différents paramètres des hémodialysés sous traitement substitutif à l'état basal

	Age	Durée dialyse	Hb	VGM	FS	CRP	TIBC	Ferritine	Creat	sTfR
<b>Age</b>	1	<b>-0.27**</b>	0.11	0.01	-0.17	-0.16	-0.02	-0.14	-0.26	0.07
<b>DD</b>		1	0.05	0.03	0.03	0.18	0.02	-0.01	<b>0.20*</b>	0.12
<b>Hb</b>			1	0.08	0.13	-0.23	0.21	<b>-0.25**</b>	0.002	<b>0.22**</b>
<b>VGM</b>				1	<b>-0.28**</b>	0.26	0.02	<b>0.27**</b>	0.05	<b>-0.18*</b>
<b>CRP</b>					1	-0.23	0.06	<b>0.26**</b>	<b>0.19*</b>	-0.26
<b>FS</b>						1	0.08	-0.04	0.24	0.16
<b>TIBC</b>							1	<b>-0.28**</b>	-0.01	<b>0.20*</b>
<b>Ferritine</b>								1	0.12	<b>-0.35**</b>
<b>Creat</b>									1	-0.03
<b>STfR</b>										1

DD : Durée de dialyse; Hb : Hémoglobine; VGM : Volume globulaire moyen; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; CRP : C Réactive Protéine; FS : Fer sérique; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; Créat : Créatinine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine ; r de Pearson( Force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1 ; modérée entre 0,3 et 0,7 et faible ou non linéaire en dessous de 0,3) ; \* : p<0.05 ; \*\* : p<0.01

Tous ces facteurs contribuent à une inhibition de l'érythropoïèse et peuvent expliquer l'absence d'élévation du sTfR dans l'insuffisance rénale chronique.

L'analyse des corrélations entre le VGM et les paramètres du statut martial met en évidence une corrélation non linéaire positive très significative avec la ferritine et négative mais significative avec le récepteur soluble de la transferrine (**Figure. 9**).



VGM : volume globulaire moyen ;  
sTfR : récepteur soluble de la transferrine

**Figure 9.** Corrélation entre VGM et sTfR

En outre, il existe une corrélation négative statistiquement significative entre le taux de ferritine plasmatique et le sTfR ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,001$ ).

## VII. ANALYSE MULTIVARIEE PAR REGRESSION LOGISTIQUE

Le **tableau XVII** rapporte les résultats de la régression logistique des facteurs de risque de la carence martiale.

L'analyse de la régression logistique des facteurs de risque de la carence martiale a été réalisée selon 4 modèles différents. Nous avons retenu le modèle le plus adéquat.

Les facteurs retenus à l'issue de cette régression sont un taux basal de sTfR de plus de 4,1 mg/L, un coefficient de saturation inférieur à 20% et une durée de dialyse de plus de 38 mois.

Ces trois facteurs présentent un lien statistique avec le risque de carence martiale.

Les autres facteurs potentiels de risque n'interviennent pas de façon significative et ont été éliminés du modèle final.

**Tableau XVII.** Résultats de la régression logistique multivariée des facteurs de risque de la carence martiale

Variables	$\beta$	E.S	OR= $e^{\beta}$	Signification Statistique P	IC <sub>95%</sub>
STfR>4, 1 mg/L	1, 4	0, 5	<b>3, 9</b>	<b>0, 01</b>	1, 4 - 11, 2
CST<20%	1, 08	0, 5	<b>3</b>	<b>0, 03</b>	1, 10 - 8
DD>38mois	0, 9	0, 47	<b>2, 48</b>	<b>0, 05</b>	0, 98 – 6, 24
VGM (FL)	-0, 83	0, 77	0, 43	NS	0, 09 – 1, 97
CCMH (%)	0, 57	0, 52	1, 78	NS	0, 63 – 5, 01

B: estimation de la variable dépendante dans le modèle logistique; E.S: Erreur standard; exp  $\beta$ : valeur du coefficient de régression; OR: Odds ratio; IC: intervalle de confiance; P: Signification statistique  $p < 0,05$ ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine ; CST : Coefficient de saturation ; DD : Durée de dialyse ; VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

## VIII. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION HEMODIALYSEE SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF

Les tableaux XVIII et XIX résument les principales caractéristiques clinico- biologiques et thérapeutiques de la catégorie de patients sous EPO.

### 1. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques

Tableau XVIII. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD
Sexe	Masculin : 18 Féminin : 27
Age (années)	44.9 $\pm$ 18.1 (15-83)
Ancienneté de dialyse (mois)	57.6 $\pm$ 42.8 (6-168)
Diabète (%)	6.5 (N=3)
HTA(%)	60.9 ( N=28)
Hépatopathies (%)	26.1 ( N=12)
Maladies inflammatoires (%)	8.7 ( N=4)
Dose moyenne EPO (UI/Kg/semaine)	112.6 $\pm$ 24 (57-160)
Supplémentation fer (%)	65.2 ( N=31)
Fer injectable : dose moyenne/semaine (mg)	100 (N=18)
Fer per os : dose moyenne /jour	300 (N=13)

SD : déviation standard; % : fréquence exprimée en pourcentage ; HTA : Hypertension Artérielle ; EPO : Erythropoïétine ; UI : Unité Internationale ; N : Nombre de patients.

## 2. Caractéristiques biologiques

**Tableau XIX.** Caractéristiques biologiques

Paramètres	Moyennes $\pm$ SD N=45
Créatinine plasmatique ( $\mu\text{moles/L}$ )	704.7 $\pm$ 196.4
Hémoglobine (g/dl)	8.74 $\pm$ 0.97
VGM (fl.)	87.93 $\pm$ 8.02
CCMH (%)	32.09 $\pm$ 4.66
Fer plasmatique ( $\mu\text{g/dl}$ )	74.35 $\pm$ 32.83
TIBC ( $\mu\text{g/dl}$ )	313.38 $\pm$ 67.20
Ferritine (ng/ml)	1347.83 $\pm$ 1990.61
sTfR(mg/L)	3.59 $\pm$ 1.51

Les résultats sont donnés en moyenne  $\pm$  SD ; SD : Déviation Standard ; N : nombre de patients ; VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine.

Nous rappelons que la population traitée par EPO est sélectionnée parmi les patients en hémodialyse de suppléance qui présentent une anémie. Ils sont au nombre de quarante cinq. De même, nous rappelons que les seuils retenus des concentrations d'hémoglobine qui définissent l'anémie, sont ceux proposés par les recommandations européennes <sup>[41]</sup>.

Le suivi de ces patients aux différents temps s'est appuyé sur le taux d'hémoglobine, les paramètres classiques du statut martial (fer sérique, capacité totale de saturation de la transferrine, coefficient de saturation et ferritine plasmatique), et le sTfR.

L'âge moyen des patients est de 44,9  $\pm$  18,1 ans [étendue : 83 – 15] avec un sex ratio de 0,6. La durée moyenne de dialyse est de 57,6  $\pm$  42,8 mois avec une médiane de 43,5 mois et des extrêmes allant de 6 – 168 mois.

Parmi les affections associées, on retrouve par ordre de fréquence décroissant l'hypertension artérielle avec une prévalence de 61%, suivie de l'hépatopathie chronique (26,1%), une maladie inflammatoire (8,7%) et enfin le diabète (6,5%).

La durée du suivi a été de 6 mois pour 42 patients seulement, 3 patients ont interrompu leur traitement en raison de complications associées.

La dose moyenne d'érythropoïétine recombinante administrée après les séances de dialyse, était de  $113 \pm 24$  UI/ Kg/semaine avec des extrêmes allant de 57 à 160 UI/Kg / semaine et une médiane de 115UI/Kg/semaine. Notons que ces doses sont nettement inférieures à celles recommandées par les différentes sociétés de néphrologie qui sont de 150-300UI/Kg/semaine.

Cette dose d'attaque était réduite de moitié durant le traitement d'entretien entrepris une fois que l'hémoglobémie a atteint 12g/dl suivant les recommandations des différentes sociétés de néphrologie.

La supplémentation en fer a été introduite chez 31 patients seulement (68%), cependant la forme parentérale n'a été utilisée que chez 18 patients (40%).

La dose moyenne administrée par voie orale est de 300mg/Jour .Quand à la forme parentérale, elle a été de 100mg/semaine. (**Tableau XX**).

**Tableau XX.** Récapitulatif du mode de la supplémentation martiale au cours du traitement substitutif par EPO.

Traitement par le fer	Fer parentéral	Fer oral
Nombre de malades (31)	40%	29%
Nature du fer	Hydroxyde ferrique-saccharose	Sulfate de fer
Posologie (mg)	100/semaine	300/jour



La concentration plasmatique moyenne de la créatinine plasmatique était de  $704,7 \pm 196,4$   $\mu\text{moles/L}$  [extrêmes allant de 245 à 1000  $\mu\text{moles/L}$ ].

L'analyse du profil inflammatoire à partir des résultats du fibrinogène et/ou de la CRPus objective un syndrome inflammatoire dans plus de la moitié des cas (51%).

– A l'état basal, Le taux moyen d'hémoglobine est de 8,74g/dl. Les paramètres du bilan martial montrent une hyperferritinémie importante. Celle-ci peut être expliquée par l'inflammation d'une part et les polytransfusions d'autre part. Soulignons qu'avec l'introduction récente de l'EPO, les premiers patients à en bénéficier étaient les polytransfusés. Le reste du bilan martial paraît normal, néanmoins le dosage du fer sérique n'est pas fiable en cas de carence car l'hyposidérémie peut être aussi secondaire à l'inflammation. De même, c'est un paramètre très fluctuant durant la journée chez un même individu (**Tableau XVII**).

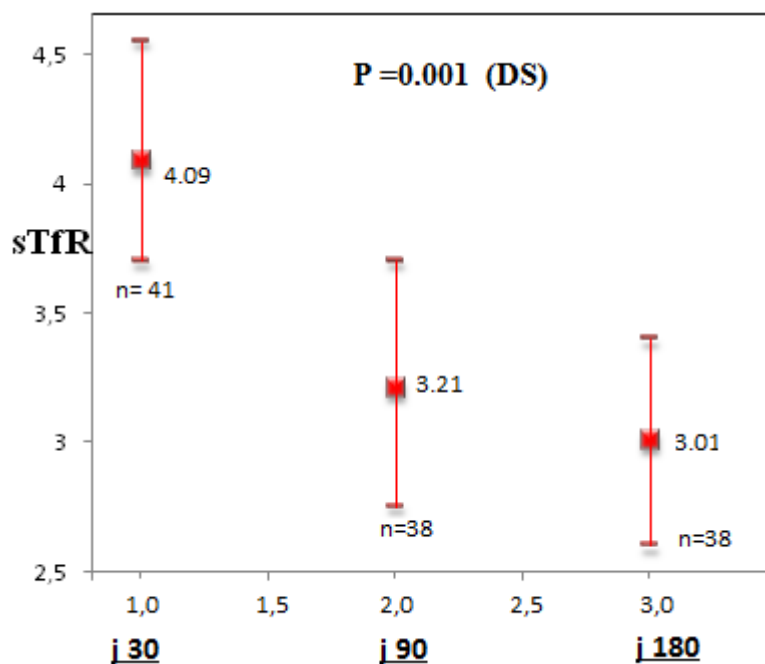
– Durant le traitement par EPO (J30 ; J90 ; J180),  
- La comparaison des moyennes des différentes variables biologiques ( **Tableau XXI**) a montré une augmentation hautement significative de l'hémoglobine qui est passée de  $8,7 \pm 0,9$  g/dl avant traitement à  $10,08 \pm 1,65$  g/dl après 3 mois de traitement ( $p= 0.0000$ ). Les paramètres classiques du bilan martial, en l'occurrence, le fer sérique, TIBC et la ferritine sont restés stables et sans différence statistique.

Par contre, nous avons noté une augmentation rapide des valeurs de sTfR au bout d'un mois en passant de  $3,03 \pm 1,25$  mg/l à  $4,12 \pm 1,51$  mg/l ( $p < 0,001$ ) puis une décroissance des taux après 3 mois ( $3,20 \pm 1,20$  mg /l). (**Figure.10**)

**Tableau XXI.** Comparaison des moyennes des différentes variables biologiques des hémodialysés sous traitement substitutif: (Anova à J30 ; J90 ; et J180)

Paramètres		Moyennes± SD	Signification statistique	Différence significative
<b>Hb</b> (g/dl)	J30	9.65 ± 1.40	NS	
	J90	10.02 ± 1.65		
	J180	9.96 ± 2.03		
<b>VGM</b> (FL)	J30	87.84 ± 7.32	NS	
	J90	84.95 ± 7.76		
	J180	87.16 ± 8.16		
<b>CCMH</b> (%)	J30	32.39 ± 1.56	NS	
	J90	31.56 ± 1.62		
	J180	32.07 ± 1.45		
<b>FP</b> (µg/dl)	J30	76.03 ± 28.42	NS	
	J90	76.69 ± 24.44		
	J180	78.11 ± 30.2		
<b>TIBC</b> (µg/dl)	J30	329.91 ± 85.68	NS	
	J90	325.66 ± 81.80		
	J180	333.07 ± 73.46		
<b>Ferritine</b> (ng/ml)	J30	1389.10 ±2001.00	NS	
	J90	1103.46 ±1607.81		
	J180	1386.26 ±1980.07		
<b>sTfR</b> (mg/L)	J30	4.12 ± 1.51	<b>0.001</b>	<b>DS</b>
	J90	3.20 ± 1.20		
	J180	3.1 ± 1.25		

SD : Déviation standard; Hb :Hémoglobine ; VGM : Volume globulaire moyen ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; FS : Fer sérique ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine. NS : non significative ; DS : Différence significative.



**Figure 10.** Variation du sTfR en fonction du traitement :  
 J30 : 4.09 mg/L ;  
 J90 : 3.21 mg/L  
 J180 : 3.01 mg/L

–Aux différents temps et en fonction de la supplémentation martiale et de la nature du fer administré :

–Les valeurs de la ferritinémie sont significativement plus basses aux différents temps de traitement, pour le groupe de patients sous fer parentéral .Ceci pourrait être expliqué par une meilleure utilisation du fer administré par voie parentérale, pour l'érythropoïèse et l'inhibition de l'absorption entérocytaire du fer oral.

L'hémoglobininémie est plus basse à J90 pour le groupe sous fer parentéral s'expliquerait par une carence fonctionnelle en fer et la notion de dose d'EPO insuffisante.

Le récepteur sérique est plus élevé à j30 pour le groupe sous fer parentéral (4.25mg/L vs 3.88mg/L) mais sans signification statistique.

L'hémoglobininémie est plus élevée à J180 pour le même groupe (9.76 g/dl vs 8.44 g/dl) mais sans signification statistique. Notons tout de même qu'aucune amélioration n'a été observée auparavant.

**Tableau XXII.** Comparaison des moyennes des variables biologiques des hémodialysés sous EPO en fonction de la nature du fer.

Paramètres	Nature du fer	Moyenne± SD	Signification p	Différence significative
<b>Ferritine J0 (ng/ml)</b>	IV (N : 18)	233,59±139,07	<b>0,006</b>	DS
	Oral (N : 13)	1114,17±2333,25		
<b>CST J0 (%)</b>	IV	28,58± 15,53	<b>0,036</b>	DS
	Oral	24 ± 8,94		
<b>Ferritine J30 (ng/ml)</b>	IV	260,24±215,17	<b>0,016</b>	DS
	Oral	1138,80±2314,78		
<b>Hb J 90 (g/dl)</b>	IV	9,12±0,92	<b>0,011</b>	DS
	Oral	9,30±1,82		
<b>Ferritine J90 (ng/ml)</b>	IV	226,41±158,01	<b>0,015</b>	DS
	Oral	961,50±2226,0378		

EPO : Erythropoïétine ; N : Nombre de patients mis sous traitement ; CST : Coefficient de saturation ; Hb : Hémoglobine ; IV : Intraveineuse ; SD : Déviation standard ; p : Signification statistique p< 0,05; DS : Différence significative.

## **IX. EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE A L'ERYTHROPOÏÉTINE**

Durant le suivi thérapeutique de 6 mois, la réponse était jugée précoce lorsque le taux d'hémoglobine dépassait 10g/dl pendant les 3 premiers mois de traitement, tardive lorsque l'hémoglobinémie atteignait ou dépassait 10g/dl après 3 mois et l'échec thérapeutique lorsque la cible d'hémoglobine de 10g/dl n'était pas atteinte après 3 mois de traitement. Nous rappelons que la moyenne d'hémoglobine de départ était de 8,74 g/dl.

La supplémentation martiale par voie parentérale était systématique pour les patients qui avaient des valeurs de ferritine inférieures à 100µg/l, soit 17 patients. Pour les 13 autres patients dont les taux de ferritinémie se situaient entre 100 et 300 µg/L, la supplémentation était donnée par voie orale. Cette dernière attitude thérapeutique était beaucoup plus en rapport avec une moindre disponibilité de la forme injectable du fer qui était donc nécessairement réservée aux ferritinémies les plus basses.

Les dernières recommandations des sociétés savantes de néphrologie fixent un seuil de ferritine à 500 µg/L en dessous duquel il convient de poursuivre le traitement martial <sup>[154]</sup>.

Rappelons que la cible d'hémoglobine recherchée doit être supérieure à 11g/dl sans dépasser 12g/dl.

La dose d'entretien de l'EPO était réduite de moitié une fois la cible d'hémoglobine de 12g/dl atteinte.

Nous avons évalué les variations des différents paramètres du métabolisme du fer durant le traitement par EPO. De même, nous avons essayé d'établir des corrélations entre ces paramètres et d'évaluer la valeur prédictive précoce du sTfR dans la réponse thérapeutique à l'EPO.

Nous avons ainsi identifié 35 répondeurs précoces, ce qui représente 75% de l'effectif, 3 répondeurs tardifs et 7échecs.

Après avoir comparé les variables quantitatives biochimiques des 2 groupes de répondeurs et des échecs, il en ressort que les moyennes de sTfR à l'état basal ne montraient pas de différence statistique (2,48mg/L vs 2,80 mg/L), par contre la ferritinémie moyenne avant traitement était significativement plus basse chez les non répondeurs tout en restant au-delà du seuil théorique qui définit la carence dans cette catégorie de patients (506 µg/L vs 1657µg/L).

Parmi les 7 échecs, 3 patients ont dû interrompre l'EPO en raison de complications associées.

Nous notons également dans ce dernier groupe, la prédominance de l'inflammation dans 5 cas.

Nous pouvons ainsi suggérer que l'inflammation est le facteur principal de résistance au traitement dans ce groupe. De même, nous confirmons que le sTfR n'est pas influencé par l'état inflammatoire, alors que la ferritinémie est significativement corrélée à l'inflammation ( $r : 0,28 ; p < 0,01$ ).

Parmi les causes de non réponse, nous rappellerons la pratique de dose standardisée d'EPO - pour de nombreux patients -, souvent insuffisante. En effet, comme nous l'avons souligné, la dose moyenne était nettement inférieure à celle recommandée (150-300UI/Kg / semaine). Celle-ci intéressait principalement les dialysés du secteur privé pour qui cette nouvelle thérapeutique n'était pas prise en charge adéquatement par la caisse nationale d'assurance.

Dans le même contexte, l'inflammation qui était retrouvée dans une proportion assez importante de cas, n'était pas prise en compte dans l'attitude thérapeutique. Enfin, la carence martiale fonctionnelle a été sous évaluée.

Ces trois éléments représentent des facteurs potentiels de résistance. Soulignons que les autres facteurs théoriques de résistance n'ont pas été recherchés.

Nous avons analysé les différents paramètres biologiques du groupe des répondeurs précoces dont le taux d'hémoglobine était supérieur à 10g/dl au bout d'un mois. Ainsi, nous avons sélectionné 20 patients dont 10 présentant un syndrome inflammatoire au départ. Par contre, l'association de l'inflammation et l'augmentation du sTfR- témoignant d'un déficit fonctionnel en fer- était retrouvée dans 15% des cas et 10% de ces répondeurs précoces avaient une hypoferritinémie légèrement inférieure à 100µg/L à l'état basal.

L'analyse des corrélations entre les différents paramètres hématimétriques et biochimiques à 1 mois de traitement montrent des liens statistiques très significatifs entre les marqueurs du compartiment circulant, en l'occurrence, le fer sérique, la TIBC et le CST.

Une corrélation négative significative est notée entre l'inflammation et la dose d'EPO expliquant probablement les réponses partielles et les échecs au traitement.

Par ailleurs, le compartiment de réserves est fortement corrélé au CST ainsi qu'au sTfR. Enfin, ce dernier est corrélé significativement au VGM. (**Tableau XXIII**).

Au bout de 6 mois de traitement, la réponse thérapeutique avait chuté à 43%.

**Tableau XXIII.** Corrélations entre les différents paramètres hématimétriques et biochimiques à J30

Paramètres A J30	Hb	VGM	FS	TIBC	CST	Ferritine	sTfR
Hb	1	0.27	<b>0.38*</b>	0.23	0.28	0.22	0.12
VGM		1	0.23	0.48	0.21	0.17	<b>-0.32*</b>
FS			1	0.22	<b>0.71**</b>	<b>0.44*</b>	-0.33
TIBC				1	<b>-0.46**</b>	-0.18	0.30
CST					1	<b>0.55**</b>	<b>0.48*</b>
Ferritine						1	<b>-0.58**</b>
sTfR							1

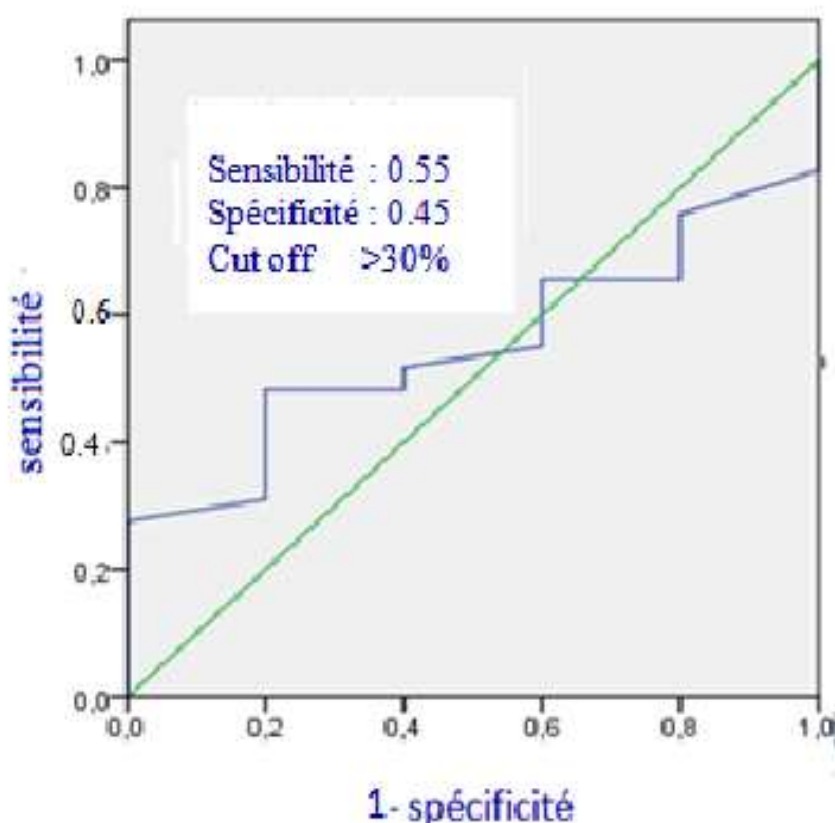
Hb : Hémoglobine ; VGM : Volume globulaire moyen ; FS : Fer sérique ; TIBC : Capacité totale de saturation de la transferrine ; CST : Coefficient de saturation ; sTfR : Récepteur soluble de la transferrine ; r de Pearson (Force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1 ; modérée entre 0,3 et 0,7 et faible ou non linéaire en dessous de 0,3)\* p<0.05 ; \*\* p<0.01

Par ailleurs, nous avons noté un accroissement des valeurs sériques du sTfR à 1 mois chez 40% des patients.

Afin d'évaluer la valeur prédictive de ce paramètre dans la réponse thérapeutique, nous nous sommes appuyés sur son taux basal ainsi que sur son pourcentage d'augmentation à 1 mois de traitement.

Dans un premier temps, la courbe ROC a été utilisée afin de déterminer la valeur optimale d'augmentation du sTfR en termes de spécificité et de sensibilité à 1 mois de traitement par EPO et qui peut prédire la réponse thérapeutique (**Tableau XXIV**).

Elle a objectivé une AUC de qualité moyenne à 0,55 avec une sensibilité et une spécificité respectives de 52% et 60% pour un seuil optimal d'augmentation du sTfR de plus de 33% par rapport au taux basal. (**Figure 11**)



**Figure 11.** Courbe ROC du sTfR à 1 mois de traitement



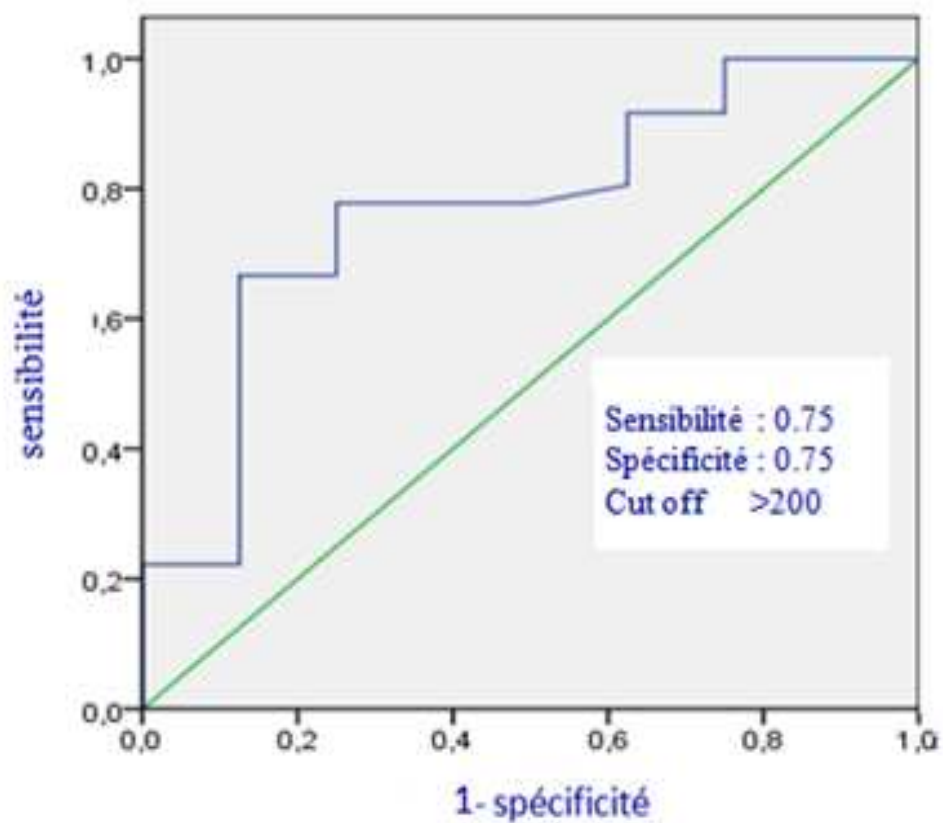
**Tableau XXIV.** Différentes valeurs d'augmentation du sTfR à J30 après traitement avec sensibilité et spécificité respectives

Valeurs critiques du Delta sfR (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
> 0,5	76	20
> 5	72	20
> 13	69	20
> 21	65	40
> 24	62	40
> 27	59	40
> 30	55	40
<b>&gt; 33</b>	<b>52</b>	<b>60</b>
> 38	48	60
> 42	48	80
> 49	45	80
>56	41	80
> 65	38	80
> 80	31	80
> 84	27	100
> 104	24	100
> 126	21	100
> 132	17	100
> 145	14	100

sTfR : Récepteur soluble de la transferrine ; > : Supérieur

Après avoir testé et analysé le sTfR à J30 , Nous avons essayé d'appliquer le même modèle à la ferritinémie en tenant compte du taux de ferritine sérique à l'état basal.

Il en ressort que la valeur optimale de ferritinémie de plus de 200 $\mu$ g/L offrait les meilleures sensibilité et spécificité de 75% avec une AUC à 0,77 (**Figure 12**).



**Figure 12.** Courbe ROC de la Ferritine avant traitement.

**Tableau XXV.** Différentes valeurs de la ferritine avant traitement avec sensibilité et spécificité respectives

Valeurs critiques de la ferritine J0 (ng/ml)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
> 16	100	00
> 28	100	22,5
> 44	100	25
> 62	97,2	25
> 87	94	25
> 108	92	37,5
> 146	89	37,5
> 178	83	37,5
> 187	78	50
> 193	78	62,5
<b>&gt;179</b>	<b>78</b>	<b>75</b>
> 202	75	75
> 213	72	75
> 229	69	75
> 278	67	87,5
> 314	61	87,5
> 360	53	87,5
> 560	17	87,5
> 668	44	87,5
> 861	39	87,5
> 1210	33	87,5
> 1830	28	87,5
> 2352	22	100
> 3660	17	100
> 5750	11	100

> : Supérieur

Une régression logistique multivariée a été établie pour étudier le rôle prédictif du sTfR dans la réponse thérapeutique à l'EPO. Parmi les variables indépendantes incluses dans l'étude, le taux basal de sTfR, l'augmentation de plus de 30% du sTfR à 1 mois de traitement par EPO.

Nous avons jugé utile d'intégrer d'autres variables indépendantes comme la ferritinémie basale de plus de 200µg/L, l'inflammation et la supplémentation parentérale en fer.

Les résultats de cette analyse montrent que le facteur le plus associé à la réponse thérapeutique était la ferritinémie avant traitement mais sans signification statistique.

# **DISCUSSION**

---

### → MODALITES DE RECRUTEMENT

Notre mode de recrutement est fondé principalement sur le service de néphrologie-hémodialyse du centre hospitalo-universitaire DR Tidjani Damerdji de la Wilaya de Tlemcen qui regroupe la majorité des insuffisants rénaux aussi bien en hémodialyse qu'en dialyse péritonéale.

Le recrutement a concerné également les patients suivis dans trois cliniques privées d'hémodialyse de la même Wilaya.

La population de référence a été sélectionnée au centre de transfusion sanguine du même CHU à partir des donneurs de sang bénévoles. Elle n'est pas très importante, et ceci s'explique par le nombre de donneurs de sang de sexe féminin qui est plus restreint.

### → PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU STFR

- La capacité respective des différents marqueurs de détection de la carence martiale fait l'objet de multiples publications [\[178,179,180\]](#). De nombreux tests biologiques sont employés pour déterminer le statut en fer chez les patients hémodialysés et ceux qui reçoivent l'EPO, cependant la méthode validée pour le diagnostic du déficit en fer est encore débattue.

Le test proposé dans notre série comme marqueur présumé fiable de l'anémie par carence en fer dans une population atteinte d'insuffisance rénale chronique terminale est le récepteur soluble de la transferrine.

Suite au clivage protéolytique de la partie extra membranaire des récepteurs cellulaires de la transferrine, ce récepteur est libéré dans la circulation où il peut être dosé. Cette forme circulante est donc le reflet de son expression tissulaire.

Ces dernières années, le récepteur soluble de la transferrine ou sTfR a été introduit comme nouveau marqueur sensible, précoce et hautement quantitatif de la déplétion en fer de l'érythropoïèse.

Son élévation est proportionnelle au déficit tissulaire en fer et il existe donc une bonne corrélation inverse entre les taux de sTfR et de ferritinémie.

La concentration plasmatique du sTfR est proportionnelle au nombre de précurseurs, en particulier érythroblastiques. Ce paramètre permet donc aussi de quantifier l'activité érythropoïétique [181, 128].

La faible connaissance de ce nouveau test et la grande variation des résultats entre les différentes techniques utilisées font que celui-ci est encore peu prescrit et le développement d'un standard international pour la mesure du sTfR aiderait à la concordance des méthodes et à l'utilisation plus fréquente en clinique de ce test [183, 184, 185].

Plusieurs méthodes automatisées de dosage du sTfR sont disponibles actuellement ; elles se basent sur des principes différents, comme la néphélométrie, l'immuno turbidimétrie et la chimiluminescence.

Ces méthodes automatisées varient entre elles par le type d'anticorps (polyclonal ou monoclonal), par la nature du standard (récepteur intact libre, récepteur complexé à la transferrine isolée du sérum ou sTfR isolé de placenta), par le type de marquage et par le signal mesuré [85, 101].

Malgré une bonne corrélation entre ces méthodes, les résultats obtenus sont très différents conduisant à des valeurs de référence et des seuils pathologiques variables.

Cependant, l'automatisation du dosage des sTfR sur des analyseurs de biochimie a rendu leur détermination beaucoup plus conviviale en termes de délai de réalisation (dix minutes en immunoturbidimétrie versus trois heures en ELISA) et de précision [184, 186, 187].

Parmi les méthodes automatisées citées ci-dessus, nous avons adopté pour nos dosages l'essai immunoturbidimétrique. Le protocole suivi s'inspire du protocole Valtec de la société française de biologie clinique [104, 188].

Le travail de Tessitore <sup>[189]</sup> souligne que le test thérapeutique reste le meilleur marqueur ; l'administration de fer chez un patient anémique traité par EPO (en provoquant une augmentation de l'érythropoïèse et/ou une baisse de la consommation d'EPO) est le gold standard de la carence martiale. Nous nous sommes appuyés sur ce test pour étudier la valeur diagnostique du sTfR dans la population étudiée.

Le nombre restreint de 31 patients parmi le groupe qui a été mis sous érythropoïétine et à partir duquel nous avons calculé la valeur diagnostique du sTfR, s'explique par les taux très élevés de ferritine plasmatique basale dans la population d'étude. En effet, ces taux ont non seulement limité la supplémentation en fer, mais ils ont aussi beaucoup influencé le calcul de la sensibilité et spécificité (sensibilité : 65% et spécificité : 54%).

L'utilisation de la courbe ROC reste une méthode de choix pour l'étude de l'efficacité clinique d'un test diagnostique.

Il s'agit d'une représentation graphique de la relation existante entre la spécificité et la sensibilité d'un test pour toutes les valeurs seuils possibles. Sa construction nécessite l'emploi d'un logiciel de calcul spécialisé. Elle s'est imposée en biologie clinique depuis plusieurs années. En 1993, Zweig et al <sup>[190]</sup> ont présenté cet outil statistique et ses principales applications pour notre profession.

Nos résultats se rapportant au calcul de la spécificité et sensibilité respectives du sTfR déduites à partir de la courbe ROC sont de 81,8% et 80% pour un seuil optimal de sTfR assez élevé, excédant 9,3mg/L, faisant de ce test un marqueur douteux de carence martiale dans cette population précise où le métabolisme du fer est très complexe.

Néanmoins, différents facteurs peuvent influencer nos résultats :

- Tout d'abord, l'échantillon n'étant pas très représentatif, ce qui diminue la validité externe du test.



- Il est difficile de définir un seuil permettant de classer le résultat en normal ou pathologique, car le choix de cette valeur seuil influencera la sensibilité et la spécificité du test et donc ses valeurs prédictives [191]. Une diminution du seuil entraîne une diminution de faux négatifs, d'où une augmentation de la sensibilité mais aussi une augmentation du nombre de faux positifs (donc une diminution de la spécificité). Inversement, une augmentation du seuil s'accompagne d'une diminution de faux positifs (augmentation de la spécificité) et d'une augmentation de faux négatifs (diminution de la sensibilité). Ainsi sensibilité et spécificité varient inversement.
- Le choix du test de référence est aussi un facteur discriminant. En effet, le meilleur test permettant de juger une carence en fer est un examen invasif qui n'a pas été possible de pratiquer dans notre population. Il s'agit bien entendu de la coloration de perls au bleu de Prusse sur prélèvement de moelle [192].
- La méthodologie du test depuis l'étape pré-analytique jusqu'à sa réalisation pourrait également influencer les résultats. En particulier, sa réalisation qui a été faite à distance des prélèvements sanguins. Ceux-ci ont été rassemblés, puis congelés à basse température (-40°C) jusqu'au moment du dosage pendant une durée variable de moins de six mois.
- Il n'existe pas de normes décrites quant à la durée de conservation des échantillons, l'utilisation d'anticoagulant, le moment propice de la journée pour effectuer le prélèvement et le délai maximal entre la collecte et la centrifugation de l'échantillon. Une comparaison des résultats obtenus entre le sérum et le plasma sous EDTA a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative [85]. Par contre, Vernet [101] rapporte que la durée de contact entre le sang et l'EDTA avant la centrifugation influence à la hausse la concentration du sTfR.

Actuellement, la plupart des trousse recommandent l'utilisation de spécimens frais de sérum ou de plasma EDTA ou hépariné.

- Par rapport au traitement, il est recommandé d'interrompre la supplémentation en fer 24 à 48 heures avant les prélèvements bien que la durée exacte d'interruption nécessaire reste discutée. De plus, l'administration intraveineuse doit dater de plus de 8 jours pour éviter

une interprétation erronée <sup>[193]</sup>. Ceci parait comme une évidence mais n'est pas toujours respecté, en particulier, en milieu hospitalier.

- La reproductibilité du test est aussi un point important. Le test a été réalisé en duplicate pour la courbe d'étalonnage seulement du fait du coût excessif du réactif de dosage.

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles internationaux selon un protocole interne (précision intra-série et inter-série).

Les performances analytiques du test ont été évaluées en comparant les concentrations du récepteur soluble de la transferrine dans le sérum humain obtenues avec la cassette Cobas Intégra Tinaquant Soluble Transferrin receptor aux valeurs obtenues avec le même réactif sur l'analyseur Roche/Hitachi 917.

Les valeurs s'échelonnaient de 0,31 à 19,86 mg/L avec un coefficient de corrélation (r) de 0,999.

La limite de détection analytique correspondant à la plus faible concentration de récepteur soluble de la transferrine mesurable est de 0,1 mg/L.

La spécificité était évaluée sur l'absence de constatation de réactions croisées. Les anticorps utilisés étant spécifiques du récepteur soluble de la transferrine. Il n'y a pas de réactions croisées notées entre les anticorps utilisés et la transferrine diféérique, l'apotransferrine ou la ferritine.

- Une étude faite par une équipe française en 2002 chez une population saine <sup>[194]</sup> retrouve des valeurs de référence du sTfR comparables à celles de notre population en utilisant le même principe de dosage (2.3-4.1 vs 2.02-4.06 chez les hommes et 1.9-4.2 vs 1.95-4.05 chez les femmes). D'autres normes ont été rapportées mais elles diffèrent avec le principe de dosage utilisé <sup>[88,103, 182]</sup>.

- Les données concernant les niveaux de sTfR dans les maladies rénales chroniques rapportées par les chercheurs étaient différentes et non comparables. Fusaro et al <sup>[195]</sup> décrivent des taux de sTfR de  $1,94 \pm 0,83$  mg/L (technique néphéléométrique) alors que Tarng et Huang <sup>[196]</sup> reportent les taux de  $1,40 \pm 0,17$  mg/L (technique ELISA).

La moyenne de  $2,3 \pm 1,4$  mg/L a été observée par Rodriguez et Fernandez et al <sup>[197]</sup> (technique néphéléométrique).

Nous rappelons que dans notre population d'étude, la moyenne était de  $3,50 \pm 1,93$  mg/L et que la technique de dosage ne reposait pas sur le même principe que celui utilisé dans les travaux cités ci-dessus.

Le travail de Gupta et al <sup>[198]</sup> réalisé chez des patients hémodialysés recevant l'EPO montre des taux de sTfR à l'état basal se rapprochent de ceux de notre population en utilisant la même méthode de dosage ( $3,23 \pm 2,07$  mg/L).

- Ruivard <sup>[199]</sup> trouve dans une étude réalisée dans une population malade et hospitalisée avec un contexte inflammatoire des valeurs de sensibilité et spécificité d'efficacité moyenne soit 62% et 67% alors que le calcul du rapport sTfR/Log ferritine améliorait l'efficacité diagnostique en augmentant la spécificité à 97% et la sensibilité à 81%.

En dehors de la carence martiale, le taux de sTfR peut être augmenté dans diverses pathologies hématologiques telles que les anémies hémolytiques, les myélofibroses et les syndromes myélodysplasiques <sup>[182]</sup>. Ce dernier point expliquerait probablement la mauvaise efficacité du sTfR pour le diagnostic de carence en fer lorsqu'il est dosé seul. Soulignons que ces pathologies n'ont pas été recherchées dans notre population.

Dans l'étude de Punnonen et al <sup>[200]</sup>, après exclusion des maladies hématologiques sus citées et susceptibles de faire varier le sTfR, la sensibilité et la spécificité de ce test diagnostique étaient de 94%.

Ahluwalia et al <sup>[201]</sup> déterminent dans un travail réalisé au sein d'une population d'hémodialysés sous EPO, le sTfR comme meilleur indicateur de déficit en fer avec des valeurs respectives de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative de 88% ; 78% ; 88% ; 78% pour une valeur optimale de sTfR < 6 mg/L . Nous rappelons tout de même que le principe de l'ELISA était adopté pour ce dosage.

De même, Bovy trouve dans une étude faite chez 32 hémodialysés recevant l'EPO, et après avoir calculé et comparé les courbes ROC pour les différents paramètres utilisés, que le sTfR était le meilleur élément prédictif du déficit fonctionnel en fer avec la courbe ROC la plus large (0,989), suivi du % HYPO. Par contre, il a été impossible de calculer les caractéristiques diagnostiques du test en raison du faible nombre de patients présentant un déficit [202].

Ainsi, la place du sTfR comme marqueur fiable du déficit en fer chez les patients en insuffisance rénale chronique traités par hémodialyse reste incertaine. Ceci est dû probablement à la complexité du métabolisme du fer dans cette pathologie. Ces patients peuvent présenter un déficit absolu facile à mettre en évidence. Par contre, le déficit fonctionnel en fer, situation assez fréquente, est plus difficile à diagnostiquer en utilisant ce paramètre seul, et d'autant plus s'ils sont traités par EPO.

Par ailleurs, l'augmentation du sTfR se voit aussi en cas de stimulation de l'érythropoïèse [203].

Néanmoins, son indication reste intéressante pour identifier un état ferriprive concomitant avec un état inflammatoire.

En outre, bien qu'avantageux test en réalisation rapide par immuno turbidimétrie, son coût reste élevé en comparaison aux autres paramètres classiques du bilan martial, ce qui implique de réserver sa prescription aux cas les plus délicats, notamment ceux où la ferritine ne permet pas de trancher entre différentes hypothèses physiopathologiques.

Le marqueur idéal du déficit fonctionnel devrait donc être indépendant de l'activité érythropoïétique. Le pourcentage de globules rouges hypochromes et le contenu en hémoglobine des réticulocytes seraient des marqueurs de choix [160, 202] car ils permettent de mesurer la capacité de l'organisme à délivrer du fer au tissu érythroïde. Leur mesure est simple, cependant ils nécessitent des automates particuliers qui ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires.

## → PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE

L'insuffisance rénale chronique est une maladie épidémique chronique, non transmissible qui affecte le monde entier dont l'Algérie.

Sa prévalence dans notre pays a été estimée à environ 120 nouveaux cas par million d'habitants.

L'anémie est une complication fréquente au cours de cette affection. Elle est multifactorielle, particulièrement pour les patients en hémodialyse. Le facteur étiopathogénique principal est la production inadéquate d'EPO par les reins malades, auquel se surajoutent la baisse de la durée de vie des globules rouges, les déficits en fer ou à certaines vitamines, l'intoxication aluminique, l'hyperparathyroïdie secondaire et l'inflammation.

La prévalence de l'anémie retrouvée dans notre série est de 89,7%. Maiz et al <sup>[204]</sup> rapportent une prévalence avoisinante de 87,9% alors que Talwar et al <sup>[205]</sup> retrouvent 94%.

Plus d'un tiers des patients présentent une carence martiale soit 39,7%. Le déficit fonctionnel est probablement sous estimé.

La NKFDOQI rapporte une prévalence de 25 à 38% chez les patients insuffisants rénaux chroniques et anémiques <sup>[62]</sup>.

L'analyse des différentes corrélations montre une corrélation non linéaire positive très significative entre le sTfR et l'hémoglobine ( $r = 0.22$ ,  $p < 0.01$ ).

Chian et al en 2002 note une corrélation positive entre ces 2 paramètres <sup>[206]</sup> ainsi que Lorenzo et al en 2001 <sup>[207]</sup>. Par contre, dans l'étude de Tonbul, la corrélation est négative <sup>[208]</sup>.

Entre le sTfR et la ferritine, nous retrouvons une corrélation négative très significative ( $r = - 0.35$ ,  $p < 0.01$ ). Tarng et Huang rapporte une corrélation significative entre ces 2 paramètres <sup>[196]</sup>. Par contre, dans l'étude de Fusaro, aucune corrélation n'est retrouvée entre les deux <sup>[195]</sup>.

Les paramètres biologiques classiques d'évaluation du statut martial sont discutés dans cette affection en raison de l'état inflammatoire associé.

L'étude du contenu en fer des réserves sur une ponction ou sur une biopsie médullaire est considérée comme le test de référence pour évaluer le statut martial de l'organisme. Cependant, cette technique est non seulement invasive et chère en matière d'explorations cliniques, mais elle est aussi impraticable dans des études larges.

Donc le diagnostic de la carence en fer est fait par des examens biologiques qui permettent de mesurer les différentes étapes de son développement. Un niveau de ferritine bas reflète un état de déplétion précoce.

Ultérieurement, la progression du déficit provoque un changement des paramètres de transport ; le fer sérique et le coefficient de saturation sont diminués, la capacité totale de saturation de la transferrine est élevée ainsi que le sTfR reflétant un déficit de l'érythropoïèse.

L'anémie indiquée par la baisse de l'hémoglobine marque l'étape finale du déficit en fer quand le pool fonctionnel du fer est réduit [\[209,210\]](#).

Chez un sujet <<sain>>, en dehors de tout contexte inflammatoire, la ferritine sérique est le test le plus sensible de la carence, avec des valeurs inférieures à 12ng/ml témoignant d'une déplétion des réserves en fer.

Chez un sujet atteint d'insuffisance rénale chronique terminale et sous dialyse, le diagnostic biologique de carence en fer est souvent plus complexe, car cette pathologie est fréquemment associée à un syndrome inflammatoire, et les paramètres classiquement utilisés varient dans le même sens dans les deux cas ainsi que le seuil pathologique de la ferritine qui est très discuté.

Plusieurs études ont été réalisées dans ce sens. Elles ont essayé de trouver le seuil pathologique optimal de la ferritine plasmatique [\[200, 211, 212,213\]](#).

Ainsi dans l'étude de Ruivard et al menée chez une population malade hospitalisée et qui présente un contexte inflammatoire [\[199\]](#), la meilleure efficacité diagnostique est obtenue pour une valeur seuil de ferritine de 60µg/L, alors que la valeur de 20µg/L est habituellement retenue.

Burns et al <sup>[114]</sup>, en se fondant sur la coloration de Perls de frottis médullaire, déterminent une valeur seuil optimale de 40µg/L chez la femme et de 50µg/L chez l'homme, pour des patients hospitalisés et anémiques.

Une autre étude faite dans un service de gériatrie <sup>[200]</sup> propose qu'une carence en fer soit retenue pour une valeur inférieure à 75 µg/L.

Chez les patients hémodialysés, le diagnostic de carence en fer peut être fait pour des valeurs seuils de ferritine sérique beaucoup plus élevées jusqu'à 100 µg/L pour un déficit absolu <sup>[166]</sup>.

Pour le déficit fonctionnel, il est défini par une réponse à la supplémentation martiale malgré des taux élevés de ferritine sérique élevés <sup>[164]</sup>.

En Algérie, il n'existe pas de données disponibles concernant les niveaux de sTfR dans l'exploration du statut martial au cours de l'insuffisance rénale chronique en dialyse, et toutes les études menées s'appuient sur la ferritinémie <sup>[215]</sup>.

### → PERTINENCE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE CARENCE MARTIALE

En pratique clinique, il est souvent difficile d'évaluer une carence martiale au cours de l'insuffisance rénale chronique terminale où l'inflammation et la spoliation sanguine s'associent.

Malgré les progrès notés sur la connaissance du métabolisme du fer au cours des dernières années avec notamment, la mise en évidence du rôle de l'hepcidine et l'identification de plusieurs protéines impliquées dans l'absorption intestinale du fer, l'impact sur l'évolution des marqueurs biochimiques et hématologiques mis en œuvre est resté limité

Théoriquement, la ferritine serait le premier marqueur à varier lors de l'installation d'une carence en fer. Une valeur de ferritine < 15µg/L est l'indicateur le plus spécifique de carence.

Cependant, chez les insuffisants rénaux, il ya désaccord quand à la valeur seuil de la ferritine indiquant l'absence des réserves de l'organisme. Il subsiste aussi une imprécision importante des différentes méthodes de dosage dans la zone des valeurs basses correspondante à la carence en fer <sup>[216]</sup>.

Par rapport aux performances analytiques de la méthode de dosage que nous avons adoptée, un contrôle de qualité avec des échantillons de contrôle était réalisé dans chaque série de dosage pour s'assurer de la qualité des résultats obtenus. La sensibilité analytique était de 1ng/ml.

La reproductibilité était évaluée à l'aide des séries intra-essai et inter-essai. Les coefficients de variations obtenues étaient respectivement inférieurs à 6,3% et 5,8%.

Par ailleurs, Il est bien établi que la ferritine est une protéine dont la concentration s'élève rapidement en cas d'inflammation.

De même, la baisse du fer sérique n'est pas un signe fiable de carence en fer et peut être secondaire aussi à l'inflammation. En effet, les cytokines comme l'IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  et INF $\gamma$  (synthétisées lors des processus inflammatoires) entraînent une baisse de la sidérémie et du fer disponible pour l'érythropoïèse, alors que le stock martial se concentre dans le système mononuclée macrophagique <sup>[4]</sup>.

La baisse simultanée de la transferrine et du fer sérique au cours de l'inflammation peut entrainer une conservation de la valeur du coefficient de saturation de la transferrine : cette hypothèse ne se confirme pas en pratique et de très nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés dans plusieurs études y compris la notre <sup>[214, 217]</sup>.

Par ailleurs, les variations du fer sérique sont très importantes d'un jour à l'autre chez un même individu, ce qui diminue la sensibilité de son dosage <sup>[218]</sup>, et la plupart des auteurs considèrent que ce test n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de carence en fer. Son seul intérêt est de permettre le calcul du coefficient de saturation en couplant son dosage avec celui de la transferrine.

De nombreuses études ont essayé de tester la sensibilité des différents seuils de marqueurs habituels de carence proposés.



La sensibilité d'un seuil de 100 µg/L pour la ferritinémie ne dépasse pas 71% et la spécificité 75% selon Fishbane et al [219, 220, 221]. Dans deux études utilisant la réponse au fer intraveineux comme gold standard, la sensibilité n'est que de 48 % avec une spécificité de 75 % [222]. Quant à la valeur prédictive positive de la diminution des doses d'érythropoïétine de 30 UI/kg après traitement martial, elle est de 76 % pour une valeur prédictive négative de 37 % [162].

La sensibilité d'un seuil de 20 % pour le CST a été évaluée à 81-88 % avec une mauvaise spécificité d'environ 63 % [162, 222, 223]. Après les premiers travaux de Mac Dougall [224] et de Schaefer [225], d'autres études ont confirmé la bonne sensibilité du test mais ont trouvé un grand nombre de faux négatifs [219,226].

Il est vraisemblable que pour améliorer cette spécificité il faudrait baisser le seuil bien en dessous de 20 p. 100.

Dans l'étude de Fusaro, la diminution du CST associée à l'augmentation du sTfR (supérieur à 1,5 mg/L en utilisant la technique néphélométrique) aurait la meilleure efficacité diagnostique [227].

Une autre étude, qui a comparé le potentiel diagnostique de la ferritine et du sTfR pour la déficience en fer dans différentes populations, conclut que la ferritine est encore la mesure de choix en routine pour évaluer la déficience en fer [228].

- La prévalence du processus inflammatoire retrouvé dans cette présente étude intéresse un peu plus de la moitié du groupe de patients traités à l'EPO. Owen et al trouve chez 30 et 50% de patients hémodialysés et en dialyse péritonéale une activation du système inflammatoire traduite par une augmentation de la CRP et les patients hémodialysés ont une prévalence de 35% [229].

La fréquence du syndrome inflammatoire biologique explique en partie l'élévation des valeurs moyennes de la ferritine (744µg/L chez les patients hémodialysés vs 517µg/L pour les patients en dialyse péritonéale).

Une étude nationale menée au service de néphrologie-hémodialyse du CHU Nefissa Hamoud Hussein Dey), retrouve une prévalence de l'inflammation similaire (50,8%) [230].

D'autres séries d'études de prévalence de l'inflammation chez les hémodialysés ont été menées en Europe et aux états unies d'Amérique. L'étude américaine rejoint nos résultats avec une proportion de 50% <sup>[231]</sup>.

En Europe, Les résultats des études suédoise et allemande se rapprochent de la notre <sup>[232,233]</sup>.

Les causes potentielles de l'inflammation survenant chez les sujets en hémodialyse peuvent être divisées en 2 catégories : celles en rapport avec l'insuffisance rénale chronique terminale et celles en rapport avec le traitement par hémodialyse.

Parmi les premières causes, nous citons principalement la réduction de la clearance rénale des cytokines, l'atteinte cardiaque chronique, diverses maladies inflammatoires et les infections persistantes.

Quant aux causes relatives à l'hémodialyse, il s'agit principalement des infections des fistules artério - veineuses, une bio incompatibilité des membranes de dialyse, l'exposition aux endotoxines et aux autres substances par contamination de la dialyse.

Quand la carence en fer est associée à diverses pathologies inflammatoires, le choix et l'interprétation des paramètres mesurés détermineront la qualité du diagnostic. Les difficultés rencontrées dans ces situations pathologiques sont liées à l'absence de marqueur biologique idéal et universel.

Dans ce contexte, les paramètres de routine comme le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sont d'un apport diagnostique discutable.

Dans notre travail, les moyennes concernant ces paramètres sont comparables à ceux de la population de référence et n'ont donc aucun intérêt.

Ces tests devraient être réévalués en raison de leur variabilité, leur relative insensibilité. Ils sont incapables de révéler le statut réel du fer dans cette pathologie.

Le dosage de la ferritine sérique permet en pratique une approche très satisfaisante des réserves en fer. Les valeurs de la ferritine varient de façon parallèle au fer médullaire, mais sont plus élevées chez les patients présentant un syndrome inflammatoire biologique ou une augmentation du turnover érythroblastique, telle qu'une anémie hémolytique, une érythropoïèse inefficace <sup>[234]</sup>.

Aussi, la ferritinémie ne reflète pas réellement le statut martial chez les patients en dialyse comme le démontrent les moyennes de la ferritine retrouvées chez nos patients 700,73 µg/L, et parmi lesquels certains ont répondu à la supplémentation martiale.

Donc, de nouveaux critères sont à proposer, néanmoins en raison de sa large utilisation et son coût nettement inférieur aux autres dosages plus spécifiques, la NKF-KDOQI se base essentiellement sur le taux de ferritinémie en recommandant de maintenir un taux de ferritine  $\geq 100\mu\text{g/L}$  chez les patients en dialyse péritonéale et  $\geq 200\ \mu\text{g/L}$  chez les patients en hémodialyse.

Si la carence absolue est plus ou moins facile à mettre en évidence grâce au taux indiqué ci-dessus, la carence fonctionnelle pose un problème diagnostique majeur.

Thomas et Thomas <sup>[160]</sup> ont essayé de définir les seuils diagnostiques des paramètres biologiques de carence martiale chez plus de 600 individus. Ils ont établi des valeurs du contenu en hémoglobine des réticulocytes (CHR < 28pg) et du pourcentage des globules rouges hypochromes (HYPO > 5%) pour définir la carence martiale fonctionnelle dans une population contrôle.

Ils ont ensuite évalué les différents seuils diagnostiques de carence martiale fonctionnelle en l'absence et en présence d'inflammation. Les résultats de leur étude sont les suivants :

- En dehors de tout contexte inflammatoire (CRP inférieure à 5mg/L), le diagnostic est retenu pour des valeurs de ferritine sérique inférieure à 21µg/L chez l'homme et inférieure à 13µg/L chez la femme, du sTfR supérieur à 2mg/L chez l'homme et supérieur à 1,7mg/L chez la femme et d'index sTfR- ferritine supérieur à 1,6 chez l'homme et supérieur à 1,5 chez la femme (n= 145).

- En présence d'une inflammation (CRP supérieure à 5mg/L) la carence martiale fonctionnelle est observée pour des valeurs de ferritine sérique inférieure à 62µg/L chez l'homme et inférieure à 23µg/L chez la femme, du sTfR supérieur à 1,5mg/L chez l'homme et supérieur à 1,8mg/L chez la femme et d'index sTfR-Ferritine supérieur à 0,8 chez l'homme et supérieur à 0,96 chez la femme (n=202). Les dosages des récepteurs solubles de la transferrine indiqués ci-dessus correspondent aux tests réalisés par principe immuno néphélométrique.

La mesure de l'index sTfR/Log ferritine n'a pas été possible non plus dans notre série étant donné l'hétérogénéité de la population d'étude. En effet, plusieurs travaux s'accordent sur le fait que ce rapport augmente la sensibilité du récepteur sérique de la transferrine pour dépister les déficits latents en fer [189,235]. De même, le critère inflammation n'a pas été pris en compte dans notre évaluation du statut martial chez tous les patients puisqu'il a été recherché uniquement dans la population recevant l'EPO.

Des études réalisées chez des patients dialysés montrent que les taux d'hepcidine sont corrélés avec le déficit fonctionnel en fer et la baisse de la réponse au traitement substitutif à l'EPO :

Une étude Italienne réalisée chez 72 patients hémodialysés et 78 patients en dialyse péritonéale a évalué les corrélations entre les doses hebdomadaires de l'érythropoïétine, le taux d'hepcidine, la CRPus, l'hémoglobine, le fer et la ferritine [236]. Les concentrations d'hepcidine sérique étaient directement corrélées avec la CRPus ( $r=0,8$ ,  $p<0,01$ ), la ferritine ( $r=0,5$ ,  $p<0,01$ ) et la dose d'EPO ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Cependant, les taux de ferritine sont significativement plus élevés chez les hémodialysés. Les auteurs suggèrent que l'augmentation du taux d'hepcidine durant l'inflammation est la cause du déficit fonctionnel en fer et de la baisse de la réponse à l'EPO.

L'étude de Soinen et al [237] est l'étude la plus récente chez des patients hémodialysés recevant l'EPO. Cette équipe a testé un nouveau marqueur de déficit fonctionnel en fer qui est l'expression des récepteurs de la transferrine sur les réticulocytes. Les résultats de leur étude ont montré que l'expression de ces récepteurs sur les réticulocytes reflète les changements dans le taux d'hémoglobine et la disponibilité du fer au niveau cellulaire et pourraient donc être utiles pour l'évaluation du statut en fer chez les patients en IRC.

Dans cette présente étude, la fréquence des syndromes inflammatoires biologiques associés à l'ancienneté dans la dialyse (sous-entendant la notion de polytransfusions), explique l'élévation des valeurs moyennes de la ferritine retrouvées chez nos patients (700µg/L) et rendant le diagnostic de déficit en fer difficile à établir avec les paramètres utilisés en routine.

D'autre part, les niveaux de sTfR entre le groupe des répondeurs à l'EPO avec des réserves adéquates en fer et les groupe de non répondeurs à l'EPO avec des réserves basses indiquent que ce test n'est pas d'une grande aide chez ce type de patients.

De même, l'analyse des corrélations entre le sTfR et le fer sérique, la TIBC, le CST et la ferritine avant traitement et après 1mois de traitement par EPO n'est pas comparable. Les corrélations entre les sTfR et la ferritine sont moyennes avant traitement alors que de fortes corrélations sont notées à 1 mois entre les taux de sTfR et ceux de la ferritine et du CST.

Tarng et Huang <sup>[196]</sup> retrouvent une corrélation significative entre le sTfR, ferritine et le CST alors que fusaro et al <sup>[195]</sup> ne retrouvent aucune corrélation entre ces paramètres.

En conséquence, en raison de la complexité du métabolisme du fer au cours de l'insuffisance rénale chronique, le sTfR seul ne peut pas être utilisé comme marqueur fiable de la carence martiale. Par contre, il permet de déceler un état carenciel concomitant.

### **→ SUPPLEMENTATION EN FER AU COURS DU TRAITEMENT PAR EPO**

Le traitement de l'anémie par érythropoïétine recombinante a fait ses preuves chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés. L'épargne transfusionnelle en est l'objectif principal, néanmoins la réponse thérapeutique dépend d'une quantité adéquate en fer de l'érythropoïèse.

Une correction de la carence martiale constituerait une façon simple de diminuer, en partie, le recours à des transfusions globulaires.

Plus de 300.000 insuffisants rénaux chroniques sont traités par EPO, ce qui constitue un « gold standard », et plus de 95% des patients traités sont répondeurs indépendamment de la transfusion sanguine. Le traitement bien conduit est efficace en termes de coût, comparé aux transfusions sanguines.

Des réserves importantes en fer sont nécessaires avant de débiter un traitement par l'EPO en raison de l'accélération de l'érythropoïèse. Les règles de bonnes pratiques médicales Européennes(EBPG) recommandent une ferritinémie entre 200 et 500 $\mu$ g/L et les KDOKI recommandent une ferritinémie supérieure à 100 $\mu$ g/L avant l'introduction de l'EPO et tout au long du traitement.

Chez les dialysés chroniques, des réponses à l'EPO sont observées pour des valeurs de ferritine élevées, parfois supérieures à 200 $\mu$ g/L. Dans l'étude de Silva <sup>[221]</sup>, la supplémentation en fer était systématique en dessous de 400 $\mu$ g/L.

Comme il a été cité plus haut, le déficit latent en fer est une situation assez fréquente chez les hémodialysés. Il est défini par une réponse positive après supplémentation martiale en l'absence de carence absolue et en présence de taux de ferritine normaux voire élevés.

En dehors d'une situation de carence, le fer administré durant la thérapeutique substitutive permet de réduire de façon significative les doses d'EPO tout en maintenant un taux d'hémoglobine constant, ce qui aboutit naturellement à une augmentation significative de la ferritinémie <sup>[238]</sup>.

Par ailleurs, l'absorption digestive du fer chez ces patients est souvent diminuée et insuffisante pour faire face aux besoins d'un traitement par EPO.

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'absorption digestive du fer administré par voie orale comme le statut martial initial, la présence de maladies inflammatoires, sa durée d'administration ainsi que son association avec les aliments, le type de régime alimentaire, la dose administrée et la forme du fer oral ou encore l'ingestion simultanée de drogues supplémentaires <sup>[239, 240]</sup>.

Il en résulte donc une mauvaise tolérance et par conséquent une compliance médiocre.

Quelques études ont montré que la supplémentation en vitamine C améliorait la réponse à l'EPO chez les patients avec déficit fonctionnel en fer et ferritinémie élevée <sup>[241, 242]</sup>, ainsi que chez les patients avec statut martial normal <sup>[243]</sup>. Il existe cependant une réticence à supplémenter les patients avec IRC car la surcharge en vitamine C pourrait entraîner une oxalose secondaire <sup>[244]</sup>.

La voie intraveineuse est donc préférée mais non dépourvue de risques et le dépistage d'un déficit martial fonctionnel est indispensable. Malheureusement les paramètres classiques utilisés dans ce sens peuvent se révéler sub-optimaux. Ces marqueurs peuvent être périodiquement évalués, deux semaines après l'arrêt de la supplémentation martiale. Besarab a démontré que l'administration continue de 100mg de fer au moins une fois par semaine n'interfère pas avec la mesure de la ferritinémie qui peut être faite en moins de 2 semaines [245].

L'activité érythropoïétique diminue le pool de fer labile contenu dans les macrophages et la diminution de la production de la ferritine qui s'ensuit peut donner une sous-estimation des réserves en fer. L'administration de fer intraveineux semble entraîner une augmentation de ce pool labile intracellulaire avec une stimulation de la production de la ferritine qui ne représente alors plus de façon précise les stocks de fer de l'organisme.

En pratique, il n'y a pas d'argument clair actuellement pour fixer une dose de fer ou une valeur de ferritinémie au-delà de laquelle le traitement par fer doit être interrompu [246].

Selon les experts, cette valeur varie entre 500 et 800 µg/L.

Le diagnostic et le traitement du déficit en fer sont largement documentés et ont fait l'objet de conférences de consensus et d'experts, auxquelles il est facile de se reporter [247,248, 249, 250].

Dans notre série, après avoir analysé un nombre modeste de patients supplémentés en fer, nous avons remarqué que la ferritinémie était plus basse chez les patients supplémentés par voie parentérale (qui représentent tout de même les deux tiers de la population). Par contre, la réponse thérapeutique était comparable jusqu'à trois mois de traitement entre les deux modalités d'administration de fer. A six mois, le taux d'hémoglobine était significativement plus élevé dans ce groupe recevant le fer parentéral sans pouvoir atteindre la valeur cible préconisée.

Plusieurs travaux ont montré l'absence de bénéfice de la voie orale car l'absorption intestinale du fer est limitée par l'hépcidine. En effet, l'hépcidine joue son rôle hyposidérémiant en empêchant à la fois la libération du fer stocké dans les macrophages tissulaires et en limitant l'absorption entérocytaire du fer. La supplémentation martiale par voie orale est donc susceptible d'une efficacité moindre dans l'insuffisance rénale chronique terminale du fait de l'augmentation du taux d'hépcidine [251].

Dans le même contexte, nous avons constaté dans notre série que l'apport de fer par voie orale était efficace et permettait de maintenir des taux optimaux de ferritine et d'hémoglobine notamment chez des sujets jeunes en dialyse.

Les recommandations américaines précisent que si l'essai de fer oral est infructueux, le fer intraveineux doit être utilisé [77]. Par contre, les recommandations européennes conseillent d'emblée le recours au fer parentéral [78].

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés dans le but d'optimiser le traitement par le fer intraveineux. Il semblerait que l'administration de doses importantes permet de maintenir l'hémoglobine et la ferritine à des taux stables et surtout de réduire les doses d'EPO [74].

Chez nos patients recevant simultanément l'EPO et le fer parentéral, la baisse de la ferritinémie avant traitement associée à l'augmentation du sTfR traduit l'existence d'un état de déficit latent antérieur pour lequel les doses de fer administré étaient insuffisantes.

Une meilleure connaissance des mécanismes de régulation de l'homéostasie du fer avec en particulier une meilleure connaissance du rôle joué par l'hépcidine, a engendré un regain d'intérêt pour la supplémentation martiale intraveineuse, notamment dans des contextes d'anémies chroniques inflammatoires. Ainsi, la supplémentation martiale intraveineuse a montré sa supériorité sur la forme orale chez les patients dialysés ainsi que chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Dans une méta analyse parue en 2008 [252], une augmentation significative de l'hémoglobinémie est observée avec la supplémentation martiale par voie intraveineuse par rapport à la voie orale : augmentation de 0,83 g/dl (IC 95% [0,09- 1,57]) pour les patients dialysés et augmentation moyenne de 0,31 g/dl (IC 65% [0,09 – 0,53]) pour les patients insuffisants rénaux chroniques.



Si cette voie d'administration du fer a prouvé son efficacité dans différentes études, elle n'en reste pas moins dénuée de complications. En effet, l'apport de fer intraveineux est susceptible de conduire à des radicaux libres, potentiellement délétères [253]. De même, des réactions allergiques et/ou d'intolérance ont été rapportées [254]. Les réactions anaphylactiques graves mettant en jeu le pronostic vital concernent  $0,6 \cdot 10^{-6}$  patients pour les hydroxydes ferriques saccharosés et à  $11,3 \cdot 10^{-6}$  pour les fers dextrans de haut poids moléculaire. Ces réactions semblent moins bien fréquentes avec les dextrans de faible poids moléculaire et les sels de fer (saccharosé, gluconate) qui sont actuellement largement diffusés.

D'autres effets moindres sont rapportés lors des injections à type de myalgies, d'arthralgies, nausées, vomissements, dyspnée, hypotension et dont la fréquence semble également moindre avec les sels de fer [255].

Nous pouvons conclure que l'apport extérieur en fer est nécessaire lors de la stimulation érythropoïétique par EPO étant donné les besoins considérablement élevés et la mobilisation trop lente du fer des réserves.

### → **FACTEURS DE REPOSE A L'ERYTHROPOÏÉTINE**

Ces dernières décennies, l'érythropoïétine recombinante a révolutionné le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique. La correction de l'anémie est associée à une amélioration de la qualité de vie, une amélioration de l'hypertrophie ventriculaire gauche ainsi qu'une réduction des complications cardio-vasculaires.

La correction de l'anémie permet aussi une baisse de la morbidité cardio-vasculaire et de la mortalité. Il est donc conseillé de traiter l'anémie des sujets insuffisants rénaux le plus tôt possible.

L'introduction de l'EPO dans le traitement des anémies d'origine rénale a été décrite pour la première fois en 1961, mais ce n'est qu'en 1983 que l'expression et le clonage du gène humain se sont achevés. Les tests cliniques ont commencé en 1985 et le produit a été délivré en 1988.

L'EPO stimule l'érythropoïèse en se fixant sur les récepteurs spécifiques situés sur les précurseurs érythroïdes qui se sont déjà différenciés en cellules souches pluripotentes. Elle permet également aux précurseurs des globules rouges d'accélérer leur maturation à un stade auquel ils deviendront inévitablement des globules rouges par inhibition de l'apoptose.

Toutefois, la réponse thérapeutique dépend de nombreux facteurs parmi lesquels :

- l'intoxication aluminique
- l'hyperparathyroïdie
- les pertes sanguines et le dysfonctionnement médullaire
- la dose d'EPO utilisée qui varie d'un sujet à un autre <sup>[254]</sup>.
- une carence absolue ou fonctionnelle en fer concomitante au traitement
- ou encore la présence d'une inflammation.

Ces trois derniers facteurs de résistance au traitement ont été retrouvés dans notre population de patients traités par EPO.

L'évaluation des besoins en fer ainsi qu'une supplémentation correcte sont indispensables pour une réponse optimale à l'EPO. Un certain nombre de tests sont employés pour déterminer le statut en fer chez les patients recevant l'EPO, cependant la méthode validée pour le diagnostic du déficit en fer est encore débattue. Néanmoins, c'est un challenge de juger un déficit en fer de l'érythropoïèse chez les individus qui présentent des réserves normales ou augmentées.

L'élément majeur de réponse sub optimale à l'EPO est une supplémentation inadéquate en fer à l'érythropoïèse médullaire. Ce qui semble vraie dans notre population où l'anémie par carence en fer est très fréquente.

En effet, il est bien établi qu'au début d'un traitement par EPO, la carence martiale fonctionnelle est fréquente chez des patients avec un taux de ferritine sérique normal voire élevé <sup>[224,256]</sup>.

Dans la plupart des cas, cette carence se développe parce que la demande de fer est importante, résultant d'une hyperstimulation de l'érythropoïèse et dépasse le taux de mobilisation du fer des réserves. Ceci a conduit à l'hypothèse que la supplémentation en fer par voie orale est insuffisante pour la plupart des patients recevant l'EPO et devra être d'emblée remplacée par la forme intraveineuse <sup>[256]</sup>.

La correction du déficit en fer avant l'initiation de l'EPO revêt aussi un intérêt économique car elle évite de gaspiller de grandes quantités d'EPO qui ont un impact économique sur le coût du traitement.

La classique attitude thérapeutique adoptée dans l'anémie des maladies chroniques, est la supplémentation en fer intraveineux s'il existe une carence martiale, associée à des posologies d'EPO de 200 à 250UI/Kg/semaine réparties en 3 injections en l'absence de syndrome inflammatoire et le double si celui-ci est présent. L'efficacité est évaluée après un mois de traitement sur l'augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 1g/dl. A défaut, la dose est doublée, jamais davantage, puis ajustée pour le meilleur rapport bénéfice-risque <sup>[257]</sup>.

Or, la dose utilisée d'EPO chez nos patients était standardisée et nettement inférieure à la dose recommandée, particulièrement dans le secteur privé ; de plus le facteur inflammation n'était pas pris en compte dans l'attitude thérapeutique probablement du fait de la faible disponibilité du produit.

Ceci a engendré des répercussions sur la réponse et l'augmentation de la moyenne d'hémoglobine de 1g/dl à 3 mois de traitement à l'EPO est le meilleur argument en faveur d'un échec.

Notons toutefois que le taux de réponse à 3 mois de traitement a atteint 75%, et à 6 mois, il a franchement chuté en passant à 43%.

Selon certains auteurs, l'utilisation des adjuvants de l'EPO comme les androgènes, en particulier chez les faibles répondeurs permet d'améliorer l'efficacité du traitement <sup>[258]</sup>.

Des études réalisées entre 1996 et 2003 montrent que seulement 35 à 55% des patients répondent favorablement. L'étude DIANE (dialyse Néorecorman épidémiologie), est une étude française multicentrique, dont l'objectif était de suivre pendant 12 mois une cohorte de 1241 patients en IRC provenant de 229 centres et traités par EPO afin d'évaluer la prise en charge de l'anémie dans la pratique néphrologique courante. Avant de démarrer le traitement, 64,4% des patients avaient un taux d'hémoglobine < 11g/dl. Au terme de 12 mois de suivi, le taux avait augmenté seulement de 7% en passant à 71,6%.

L'estimation précoce de la probabilité de réponse chez un patient donné serait d'un intérêt considérable. Si un patient est identifié comme ayant une faible probabilité de réponse au début du traitement, les causes spécifiques possibles de l'échec doivent être identifiées et corrigées ou bien la dose doit être augmentée rapidement afin d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Dans le cas contraire, si un patient est identifié comme ayant une forte probabilité de réponse à une dose de départ relativement faible, le coût élevé et éventuellement des effets secondaires pourraient être évités.

Parmi les tests biologiques qui pourraient être proposés pour évaluer la prédiction thérapeutique, le sTfR permettrait de sélectionner les bons et les mauvais répondeurs. Néanmoins, son dosage ne permet pas de détecter une carence martiale lorsque le traitement par EPO est stabilisé <sup>[217]</sup> du fait de l'élévation de son taux parallèlement à l'augmentation de l'érythropoïèse.

Les niveaux de sTfR augmentent en rapport avec la dose administrée d'EPO. Des études à court terme, y compris la notre, ont montré l'augmentation rapide des concentrations du sTfR en réponse au traitement à l'EPO. Cette élévation est plus importante quand l'EPO est associée à une supplémentation en fer par voie intraveineuse.

Nos résultats concernant cette probabilité de réponse évaluée par un cut off de sTfR de 30% ne sont pas concluants. Béguin rapporte qu'une augmentation de sTfR de moins 20% par rapport au taux initial et après deux semaines de traitement, prédit une bonne réponse thérapeutique <sup>[2459]</sup>.

La ferritine, habituellement utilisée dans le monitoring des réserves de fer, est un paramètre médiocre dans l'anémie rénale traitée par EPO. La mesure de la ferritine surestime le fer des réserves dans l'anémie rénale traitée par EPO et fer intraveineux.

Néanmoins, mesurer la ferritinémie avant de débiter un traitement par EPO peut donner une idée approximative de la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse. Sa mesure régulière chez les patients traités par fer intraveineux peut indiquer un excès en cas d'augmentation rapide.

Parmi les causes de non réponse, nous avons identifié la pratique de dose standardisée d'EPO souvent insuffisante pour de nombreux patients. En effet, comme nous l'avons souligné, la dose moyenne était nettement inférieure à celle recommandée qui est de 150-300U/Kg/semaine.

Celle-ci intéressait principalement les dialysés du secteur privé pour qui cette nouvelle thérapeutique n'était pas prise en charge adéquatement par la caisse nationale d'assurance.

De même, l'inflammation qui était retrouvée dans une proportion importante, n'était pas prise en compte dans l'attitude thérapeutique. Enfin, la carence martiale fonctionnelle a été sous évaluée. Ces trois éléments représentent des facteurs potentiels de résistance. Soulignons que les autres facteurs théoriques de résistance n'ont pas été recherchés.

Ainsi, le monitoring des besoins en fer des patients traités par EPO et chez qui le déficit fonctionnel en fer cohabite avec l'augmentation de l'activité érythropoïétique, n'a pu être établi de manière précise.

Grace à la technologie de nouveaux compteurs cellulaires d'hématologie, les indices cellulaires peuvent être déterminés séparément dans les populations réticulocytaire et érythrocytaire matures. L'étude des paramètres des érythrocytes matures semble répondre aux biais causés par l'activité érythropoïétique.

→ **LIMITES DE L'ETUDE**

Plusieurs limites que nous allons exposer dans une dernière partie diminuent la portée de ce travail.

Nous allons aborder successivement les limites relatives à la représentativité de l'échantillonnage et d'autres en rapport avec le traitement et les prélèvements effectués.

Tout d'abord, notre effectif est de faible taille, ce qui implique une puissance insuffisante, et auquel se surajoute l'hétérogénéité des patients.

Cette particularité intéresse notamment la population malade traitée par l'EPO qui est représentée en majorité par des patients anciens en dialyse, sous entendant de nombreux biais qui limitent l'efficacité de nos objectifs.

Par ailleurs, l'introduction de la thérapie substitutive a concerné, au départ d'anciens patients, polytransfusés et où le risque inflammatoire est élevé. De même, la disponibilité relative de l'érythropoïétine recombinante a eu des répercussions sur l'attitude thérapeutique qui diffère théoriquement en l'absence ou en présence de l'inflammation.

Il en est de même pour la forme parentérale du fer administré.

La recherche des autres facteurs de réponse thérapeutique a été négligée, ce qui constitue aussi un facteur limitant pour l'étude.

Enfin, ce travail ne constitue qu'une étude préliminaire d'évaluation du statut martial dans cette population de malades chroniques où le déficit en fer est souvent sous estimé en raison de la complexité des mécanismes impliqués.

# **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

---

## **I. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

L'étude que nous avons menée a permis de retrouver une prévalence élevée de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques en dialyse : 89,7%.

Elle a permis de retrouver également un taux de carence martiale à 37,6%. Ce taux est certes comparable à ceux rapportés par différentes études, néanmoins, il est probablement sous estimé en raison de l'état inflammatoire et de l'absence de standard biologique.

A côté de marqueurs performants du déficit en fer au cours de l'insuffisance rénale chronique (pourcentage des globules rouges hypochromes et contenu en hémoglobine des réticulocytes) mais peu accessibles –par leur coût- en laboratoire de routine, nous avons tenté de situer la place du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic et le traitement des déficits –avérés ou fonctionnels- de fer.

Le récepteur soluble de la transferrine a une efficacité diagnostique moyenne dans la population étudiée ; il a permis de mettre en évidence le déficit fonctionnel en fer, associé au contexte inflammatoire. Par contre, sa place comme facteur prédictif dans la réponse thérapeutique n'a pu être établie dans notre série de patients. Le manque de puissance induit par le faible effectif est probablement la raison principale, à laquelle se surajoute l'hétérogénéité de la population d'étude.

Le pouvoir diagnostique discriminatif du récepteur soluble de la transferrine aurait probablement été meilleur si certains biais avaient été mieux contrôlés.

La ferritinémie, en dépit de ses inconvénients en rapport avec les états inflammatoires, reste par son coût accessible, la méthode préférable dans l'exploration de la carence martiale de l'insuffisance rénale chronique et dans le suivi de la thérapeutique substitutive en attendant l'avènement d'un nouveau standard biologique compatible avec ces situations et qui serait à la portée des laboratoires de routine.



Les dosages du fer sérique, de la capacité totale de saturation de la transferrine et le coefficient de saturation devraient être abandonnés en routine en raison de leur manque de sensibilité.

En tout état de cause, l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante et du fer parentéral est justifiée dans cette population, néanmoins leur efficacité est étroitement liée à l'état martial et surtout à la vitesse de mobilisation des réserves.

Un algorithme décisionnel pourrait être proposé au clinicien devant un patient insuffisant rénal chronique au stade de dialyse, avant l'instauration d'une thérapeutique substitutive à l'EPO. Cet algorithme présente quelques différences selon l'absence ou la présence d'une anémie.

- En l'absence d'anémie, le diagnostic de carence martiale absolue est établi pour une valeur seuil de ferritine plasmatique en dessous de 15 µg/L nécessitant une supplémentation. Pour des valeurs de ferritinémie plus élevées, dépassant 200 voire 400 µg/L, il convient de prescrire conjointement la CRP et le récepteur soluble de la transferrine. La supplémentation en fer est justifiée dans le cas où existe un déficit latent marqué par une CRP pathologique associée à un sTfR augmenté.

- En présence d'anémie, Le seuil de ferritinémie qui définit la carence absolue est plus élevé, aux alentours de 100 µg/L. Le diagnostic de carence fonctionnelle est posé pour des valeurs de ferritinémie pouvant aller au-delà de 500 µg/L associées à une CRP pathologique et un taux de sTfR élevé. Ce qui justifie l'utilisation de l'érythropoïétine associée à la supplémentation en fer.

Il faut souligner la nécessité d'autres travaux de recherche sur le traitement à l'érythropoïétine associée à une supplémentation martiale tant que les résultats des différentes études n'ont pas abouti à un consensus.

Une exploration plus poussée du métabolisme du fer incluant notamment des dosages d'hepcidine est probablement nécessaire avant de proposer un traitement par EPO associé au traitement martial.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

- [1]- **From centers for diseases control and Prevention.**  
Iron deficiency-United states 1999-2000.  
JAMA 2002; 288: 2114-6
- [2]- **World Health Organisation.**  
Battling iron deficiency anemia.  
[Http://www.who.int/met/ida.htm](http://www.who.int/met/ida.htm) 2005
- [3]- **Nathanson S, Deschenes G, Bensman A.**  
Les outils biochimiques et hématologiques de l'exploration du métabolisme du fer.  
Arch Ped 1999; 6: 1199-1203.
- [4]- **Weiss G, Goodnough LT.**  
Anemia of chronic disease.  
N Eng J Med 2005; 352: 1011-23
- [5]- **Eschbach JW.**  
The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin.  
Kidney Int, 1989, **35**, 134-148.
- [6] - **Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW.**  
Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin . Results of a combined phase I and II clinical trial.  
N Eng J Med 1987; 316: 73-78
- [7]- **Brugnara C.**  
Iron deficiency and erythropoiesis; new diagnostic approaches.  
Clin Chem. 2003; 49: 1573-8
- [8]- **Maurizi, Balzan J, Zaoui P.**  
Insuffisance renale chronique . Corpus medical- Faculté de Grenoble 2005.  
En ligne sur le site <http://www-santé.ujf-grenoble.fr/SANTE/>
- [9]- **Barjon P, Beraud J, Canaud B, Fourcade J, Guitier J, Laffargue F, Mion C, Mourad G, Ribsrein J.**  
Néphrologie. Ellipses, Paris 1991, 511 pages

- [10]- **Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A et Al.**  
National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification.  
Ann Intern Med 2003; 139: 137-147
- [11]- **Halimi JM, Blanchecotte F, Nivet H, Laouad I.**  
Le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie est un paramètre indispensable aux cliniciens.  
Ann Biol Clin 2002; 60 : 511-12
- [12]- **Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM.**  
Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equation in the Estimation of GFR in Health and chronic Kidney Disease.  
J Am Soc Nephrol 2005; 16: 459-66.
- [13]- **Bourquin V, Martin PY.**  
Insuffisance rénale chronique: Prise en charge.  
Forum Med Suisse 2006 ; 6 : 794-803.
- [14]- **Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).**  
Diagnostic de l'insuffisance rénale chez l'adulte. Septembre 2002.  
En ligne dans : <http://www.anaes.fr/>
- [15]- **Borel J, Caron J, Chanard J, Gougeon J, Leutenegger M et al.**  
Comment prescrire et interpreter un examen de biochimie.  
Maloine SA Paris 1984 p126-129.
- [16]- **Zech P, Revillard JP.**  
Néphrologie Clinique.  
Simep, Paris, 1978.
- [17]- **Elliot J, Ellio D.A.**  
Traitement diététique de l'insuffisance rénale chronique féline.  
Encyclopédie de la nutrition clinique féline : 249- 283
- [18]- **Malvinder SP.**  
Chronic renal disease.  
BMJ 2002 ; 325 : 85-90
- [19]- **Al- Khader A, Al- Jondeby M.**  
Handbook for dialysis nurses. Julphar 2005; 335 pages
- [20]- **Baumelou A, Groc F, Rottembourg G.**  
DCEM de néphrologie. Heure de France, Paris 1987.168 pages

- [21]- **Coresh et al.**  
Data from National Kidney Foundation guidelines  
N Eng J Med 2010; 362(1): 56
- [22]- **Barsoum RS.**  
Chronic Kidney Disease in the developing world.
- [23]- **Rein Rapport Annuel 2002.**  
Réseau Epidémiologique et Information en néphrologie.  
Registre Français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique.  
Etablissement Français des greffes. En ligne dans : <http://www.efg.sante.fr/>
- [24]- **El Nahas AM , Bello AK.**  
Chronic Kidney Disease. The global challenge.  
The lancet 2005; 365:331-340
- [25]- **Rayane T, Benabadji M, Moussaoui H.**  
Strategies pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique :  
Expérience Algérienne. Congrès de néphrologie Rabat, 2 Décembre 2005
- [26]- **Hannedouche T.**  
Complications hydro-électrolytiques de l'IRC 2002.  
En ligne dans : <http://www.nephrous.org>
- [27]- **Lacour B, Massy ZA, Jungers P, Drucke T.**  
Anomalies du métabolisme des lipoprotéines dans l'insuffisance rénale chronique.  
Néphrologie 1993 ; 14 : 75-90
- [28]- **Tornero F, Garzón G, Rincón B, Prieto S, Usón J, Lozano L.**  
de las apolipoproteínas CIIy CIII en pacientes con insuficiencia renal crónica.  
Nefrologia 2000 ; XX : 47-53
- [29]- **Vaziri ND.**  
Dyslipidemia of chronic renal failure; the nature, mechanisms and potential  
consequences.  
Am J Physio Renal 2006; 290: 262-272
- [30]- **Onyekachi I.**  
Care of patients undergoing hemodialysis.  
N Engl J Med 1998; 339:1054-62.

- [31]- **Combe C, Vendrely B, Dubus I, Moreau K, Lasseur C, Chauveau P, Aparicio M.**  
Métabolisme protéique et insuffisance rénale chronique.  
Encyclopédie Médico-chirurgicale, *Néphrologie* 2004; 18-062-B-10.
- [32]- **Meyerier A.**  
Physiopathologie de l'urémie chronique. Encyclopédie Médico-chirurgicale,  
*Néphrologie* 1997 ; 18-062-A-10.
- [33]- **Schmidt A, Luger A, Hörl WH.**  
Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure.  
*Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:368-371.
- [34]- **Viron B, Michel C, Mignon F.**  
Complications de l'insuffisance rénale chronique (autres que cardiovasculaires et  
ostéoarticulaires).  
Encyclopédie Médico-chirurgicale, *Néphrologie* 1997; 18-062-E-10
- [35]- **Lombard, Zingraff J, Moynot A et al.**  
Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure  
and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and  
monocytes.  
*J Immunol* 1995; 154: 882-892
- [36]- **Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen et  
al.**  
Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia.  
*Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313
- [37]- **Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillere-Blandin C,  
Nguyen AT, Canteloup S et al.**  
Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and  
monocyte activation in chronic renal failure.  
*J Immunol* 1998; 161: 2524-2532
- [38]- **Descamps-Latscha B, Jungers P.**  
Dysrégulation immunitaire dans l'insuffisance rénale chronique.  
Encyclopédie Médico-chirurgicale, *Néphrologie* 2003 ; 18-060-A-10.
- [39]- **Jelkmann W.**  
Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production.  
*J Interferon Cytokine Res* 1998; 18:555-9

- [40]- **Beutler E, Waalen J.**  
The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?  
Blood 2006; 107: 1747-50
- [41]- **Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al.**  
Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure.  
Nephrol Dial Transplant 2004; 19(suppl2):ii1-ii47
- [42]- **Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC.**  
Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha.  
J Investig Med 1999; 47:204-11.
- [43]- **Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC.**  
Iron status and hemoglobin level in chronic renal insufficiency.  
J Am Soc Nephrol 2002; 13:2783-6.
- [44]- **Hsu CY, Mc Culloch CE, Curhan GC.**  
Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in JAm Soc Nephrol 2002; 13: 504-510
- [45]- **Akmal M, Sawelson S, Karubian F, Gadallah M.**  
The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure (CRF), or receiving dialytic therapy.  
Clin Nephrol 1994; 42: 198-202.
- [46]- **Sargent JA,**  
Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis.  
Blood Purif 2004; 22:112-23.
- [47]- **Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, et al.**  
Pro-hepcidin: expression and cell specific localization in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia.  
Gut 2004; 53:735-43.
- [48]- **Ali M, Rigolosi R, FayemiAO, Braun EV, Frascino J, Singer R.**  
Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy.  
Lancet 1982; 1:652-5.

- [49]- **Brown D, Giles W, Croft J.**  
Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality.  
Am Heart J 142:657–663, 2001
- [50]- **Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al:**  
The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease.  
Am J Kidney Dis 28:53–61, 1996
- [51]- **Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ.**  
Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients.  
Am Soc Nephrol 1999; 10:610-9
- [52]- **Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG.**  
A randomized controlled trial of hemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant 2003; 18:353-61
- [53]- **Roberston HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW.**  
Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients.  
Am J Kidney Dis 1990; 15:325-32
- [54]- **Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man K.**  
Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant 2001;16: 307-12.
- [55]- **Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BG.**  
Anemia, an early complication of chronic renal insufficiency.  
Am J Kidney Dis 2001; 38: 803-12.
- [56]- **Arndt DT U, Kaltwasser R., Gottschalk R., Hoelzer D., Moller B.**  
Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin.  
Ann Hematol 2005, 84, 159-166.
- [57]- **National Kidney Foundation. K/DOQI**  
Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000.  
Am J Kidney Dis. 2001; 37(supp 1):S182-S238.



- [58]- **Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al.**  
Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin.  
Nature 1985; 313: 806
- [59]- **Aronoff GR.**  
Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols.  
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 99-106
- [60]- **RefRao M, Muirhead N, Klarenbach S, Moist L, Lindsay RM.**  
Management of anemia with quotidian hemodialysis.  
Am J Kidney Dis 2003; 42 (suppl1):18-23.
- [61]- **Strippoli GF, Craig JC, Manno C et al.**  
Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta analysis of randomized , controlled trials.  
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3154-3165
- [62]- **Brimble KS, Rabbat CG, McKenna P, Lambert K, Carlisle EJ.**  
Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients: a randomized controlled trial.  
J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2654-61.
- [63]- **Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR et al.**  
Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease.  
Ann intern Med 1989; 111: 992-1000.
- [65]- **Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, Van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A.**  
Iron absorption in erythropoietin-treated hemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium.  
Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 82-8.
- [66]- **Working Party for European best Practice Guidelines for the Management of anemia in patients with chronic renal failure.**  
Nephrol Dial Transplant 1999; 14(suppl.5):1-50.
- [67]- **Besarab A, Amin N, Ahsan M et al.**  
Optimization of erythropoietin therapy with intra venous iron therapy in hemodialysis patients.  
J Am Soc Nephrol, 2000, 11, 530-538.

- [68] **Kessler M, Landais P, Canivet E, Yver L, Bataille P, Brillet G et al**  
Is the management of anemia in hemodialysis patients improving in France? Result of the DiaNE study .  
Nephrol Ther 2009; 5 ( 2): 114- 21
- [69]- **Besarab A, Coyne DW**  
Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic renal disease.  
Nat Rev Nephrol 2010; 6(12): 699- 710
- [70]- **Macdougall IC, Tucker B, Thompson J et al.**  
A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin.  
Kidney Int, 1996, 50, 1694-1699
- [71]- **Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM.**  
Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass.  
Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:6142-6
- [72]- **National kidney foundation dialysis outcomes quality initiative.**  
NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure.  
Am J Kidney Dis 1997; 4: S202-S212.
- [73]- **European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure.** Guideline 8: Administration of supplemental iron.  
Nephrol Dial Transplant, 1999; 14: S17- S18.
- [74]- **Kosch M, Bahner U, Bettger H et al.**  
A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer) vs iron gluconate in hemodialysis patients treated with rHuEpo.  
Nephrol Dial Transplant, 2001; 16: 1239-1244
- [75]- **Canadian erythropoietin Study group**  
Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis.  
BMJ 1990; 300: 573-8
- [76]- **Keown PA.**  
Quality of life in end stage renal disease patients during recombinant human erythropoietin therapy. The Canadian erythropoietin study group.  
Contrib nephrol 1991; 88: 81-6

- [77]- **Valderrabano F.**  
Quality of life benefits of early anemia treatment.  
Nephrol Dial Transplant 2000; 15 Suppl 3: 23-8
- [78]- **Moreno F, Aracil FJ, Perez R, Valderrabano F.**  
Hemodialysis patients after correcting end stage renal disease related anemia with erythropoietin.  
Am J Kidney Dis 1996; 27: 548-56.
- [79]- **Moreno F, Sanz Guajardo D, Lopez Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F.**  
Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of life Study Group of the Spanish Society of nephrology.  
J Am Soc Nephrol 2000; 11: 335-42
- [80]- **Fishbane S, Shapiro W, Dutka P et al.**  
A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2001, 60, 2406-2411
- [81]- **Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R.**  
Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in hemodialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant 2001; 16:111-4.
- [82]- **Locatelli F, Del Vecchio L.**  
Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base?  
Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (suppl8):529-535.
- [83]- **Borel J.P, Randoux A, Maquart FX, Le Peuch C, Valeyre J.**  
Biochimie dynamique.  
Maloine- Decarie- Paris, Montréal 1987, 799 pages
- [84]- **Feelders RA, Kuiper-Kramer EP, van Eijk HG.**  
Structure, function and clinical significance of transferrin receptors.  
Clin Chem Lab Med 1999; 37:1-10.
- [85]- **Lok CN, Loh TT.**  
Regulation of transferrin function and expression:  
Review and update. *Biol Signals Recept* 1998 ; 7:157-78.
- [86]- **Testa U, Pelosi E, Peschle C.**  
The transferrin receptor.  
Crit Rev Oncogen 1993; 4: 241-276

- [87]- **Ponka P.**  
Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells.  
Blood 1997; 89: 1-25
- [88]- **Allen J and al.**  
Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults.  
Clin Chem, 1998, 44/1: 35-39
- [89]- **Chan L.N, Gerhardt E.M.**  
Transferrin receptor gene is hyperexpressed and transcriptionally regulated in differentiating erythroid cells.  
J. Biol Chem, 1992; 267(12): 8254-8259
- [90]- **Trowbridge IS, Collawn JF.**  
Structural requirements for high efficiency endocytosis of the human transferrin receptor.  
J I norg Biochem 1992; 47: 209-217
- [91]- **Dargemont C, Le Bivic A, Rothenberger S, Iacopetta B and Kuhn L.C.**  
The internalization signal and the phosphorylation site of transferring receptor are distinct from the main basolatéral sorting information.  
Embo.J.1993, 12: 1713-1721
- [92]- **Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne- hergaux F.**  
Presence of the iron exporter ferroportine at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin.  
Blood 2005; 106: 3973-84
- [93]- **Chua AC, Graham BM, Trinder D, Olynyk JK.**  
The regulation of cellular iron metabolism.  
Crit Rev Clin Lab Sci 2007; 44 ( 5 – 6 ) : 413-59
- [94]- **Hentze MW, Caughman SW, Rouault TA, Barriocanal JG, Dancis A, Harford JB et al.**  
Identification of the iron responsive element for the translational regulation of human ferritin mRNA.  
Science 1987; 238: 1570-1573

- [95]- **Klausner RD, Rouault TA, Harford JB.**  
Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism.  
Cell 1993; 72: 19-28
- [96]- **Worwood M.**  
Serum transferrin receptor assays and their application.  
Ann Clin Biochem 2002; 39:221-30.
- [97]- **Boldt DH.**  
New perspectives on iron: an introduction.  
Am J Med Sci 1999; 318:207-12
- [98]- **Baynes RD, Hudson BJ, Cook JD.**  
Characterization and quantitation of the circulating forms of serum transferrin receptor using domain specific antibodies  
Current Opin Hematol 1996; 3: 145-9
- [99]- **Klemow D, Einsphar D, Brown T.A, Flowers C.H, and Skikne B.S.**  
Serum transferrin receptor : measurements in hematologic malignancies.  
Am Journal of hematology; 1990; 34: 193-198
- [100]- **Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I.**  
Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency.  
Clin Lab Haematol. 2003;25:353–57.
- [101]- **Vernet M.**  
Le récepteur soluble de la transferrine : rôle dans le métabolisme du fer et intérêt clinique.  
Ann Biol Clin 1999; 57:9-17.
- [102]- **Albert C, Dione J-L.**  
Le récepteur de la transferrine: structure, fonction et intérêt clinique.  
Ann Biol clin Queb2007, 40 : 10-14
- [103]- **Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K.**  
Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients.  
Clin Chem 1997; 43:1641-46.
- [104]- **Vassault A, Baud M, Castanier M, Dumont G, Ingrid J, Mercier M et al.**  
Recommandations pour la comparaison des techniques.  
(document F, stade 3) ; Ann Biol Clin 50 (1990) : 727-730.

- [105]- **Raya G, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Siest G.**  
Soluble transferrin receptor: biological variations and reference limits.  
Clin Chem Lab Med 2001; 39:1162- 1168 .
- [106]- **Cooper MJ, Zlotkin SH.**  
Day to day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women.  
Am J Clin Nutr 1996; 64: 738-41.
- [107]- **Andrews NC.**  
Disorders of iron metabolism.  
N Engl J Med, 1999, 341: 1986-1995.
- [108]- **Brissot P, Deugnier Y. McIntyre, N., Benhamou J., Bircher J., Rizetto M. and Rodes J.**  
Normal iron metabolism.  
Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Oxford University Press, Oxford, 1999,  
1379-1391.
- [109]- **Simpson RJ, Konijn AM, Lombard M, Raja KB, Salisbury JR, Peters TJ.**  
Tissue iron loading and histopathological changes in hypotransferrinaemic mice.  
J Pathol 1993; 171: 237-244
- [110]- **Singh NP, Aggarwal L, Singh T, Anuradha S, Kohli R.**  
Anemia, iron studies and erythropoietin in patients of chronic renal failure.  
JAPI.1999; 47: 284-90
- [111]- **Fleming MD, Trenor CC, Su MA et al.**  
Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene.  
Nat Genet 1997; 16: 383-386
- [112]- **Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al.**  
  
Identification of an intestinal heme transporter.  
Cell 2005; 122:789-801.
- [113]- **Rouault TA.**  
The intestinal heme transporter revealed.  
Cell 2005, 122: 649-651

- [114]- **Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J.**  
Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition.  
Rev Mer Intern 2005 ; 26 : 315- 24
- [115]- **Mckie At, Barrow D, Latunde-Dada Go et al.**  
An Iron-Regulated Ferric Reductase Associated with the Absorption of Dietary Iron.  
Science, 2001, 291: 1755-1759.
- [116]- **Gunshin H, Starr CN, Drenth C et al.**  
Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice.  
Blood 2005; 106: 2879-2883
- [117]- **Gunshin H, Mackenzie B, Berger U et al.**  
Cloning and characterization of a mammalian proton coupled metal-ion transporter.  
Nature, 1997, 388: 482-488.
- [118]- **Fleming Md, Romano Ma, Su Ma et al.**  
Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in  
endosomal iron transport.  
Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95:1148-1153.
- [119]- **Tabucci M, Tanaka N, Nishida-Kitayama J et al.**  
Alternative splicing regulates the subcellular localisation of divalent metal transporter 1  
isoforms.  
Mol Biol 2002; 13: 4371-4387
- [120]- **Uzel C, Conrad ME**  
Absorption of heme iron.  
Semin Hemat 1998;35: 27-34
- [121]- **Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina M et al.**  
Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is  
defective in the sla mouse .  
Nat genet 1999; 21: 195-9.
- [122]- **Zoller H, Koch Ro, Theurl I et al.**  
Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and  
ferroportin in iron deficiency and iron overload.  
Gastroenterology, 2001, 120: 1412-1419
- [123]- **Cherukuri S, Potla R, Sarkar J, Nurko S, Harris ZL, Fox PL.**  
Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption.  
Cell metab 2005; 2: 309-19.

- [124]- **Nemeth E, Tuttle Ms, Powelson J, Vaughn Mb, Donovan A, Ward D, Ganz T, Kaplan J.**  
Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization.  
Science 2004; 306:2090–3.
- [125]- **Goncalves A, Beaumont C.**  
La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer.  
Hématologie 2005; 6 : 453-463.
- [126]- **Zimmermann MB, Hurrell RF.**  
Nutritional iron deficiency.  
Lancet 2007; 370: 511-20
- [127]- **Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B et al.**  
A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload.  
J Biol Chem, 2001, 276: 7811-7819.
- [128]- **Park C, Valore E, Waring A et al.**  
Hepcidin , a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver.  
J Biol Chem, 2001, 276: 7806-7810
- [129]- **Krause A, Neitz S, Magert Hj et al.**  
LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity.  
FEBS Lett, 2000, 480: 147-150
- [130]- **Ganz T.**  
Hepcidin a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages.  
Best Pract Res Clin hematol 2005; 18: 171-82.
- [131]- **Delaby C, Deybach J.-C, Beaumont C.**  
L'hepcidine et le métabolisme du fer.  
La Revue de médecine interne 2007 ; 28: 510–512.
- [132]- **Gomme PT, McCann KB, Bertolini J.**  
Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions.  
Drug Discov Today.  
2005 Feb 15; 10(4):267-73. Review.



- [133]- **Donovan A, Lima CA, Pinkus JS, Pinkus GS, Zou LI, Robine S, Andrews NC.**  
The iron exporter ferroportin S1c40a1 is essential for iron homeostasis  
Cell metabolism 2005; 1: 191-200
- [134]- **Harrison PM, Arosio P.**  
The ferritins : molecular properties, iron storage function and cellular regulation.  
Biochim Biophys Acta 1996; 1275: 161-203.
- [135]- **Knutson M, Wessling-Resnick M**  
Iron metabolism in the reticuloendothelial system.  
Crit Rev Biochem Mol Biol 2003; 38: 61-88
- [136]- **Levi S, Luzzago A, Cesareni G, Cozzi A, Franceschinelli F, Albertini A et al.**  
Mechanism of ferritin iron uptake: activity of the H-chain and deletion mapping of the ferro-oxidase site. A study of iron uptake and ferro-oxidase activity of human liver, recombinant H-chain ferritins, and of two H-chain deletion mutants.  
J Biol Chem 1988; 263: 18086-18092
- [137]- **Kakhlon O, Cabantchik ZI.**  
The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes.  
Free Rad Biol Med 2002; 33 : 1037-1046
- [138]- **Epsztejn S, Kakhlon O, Glickstein H, Breuer W, Cabantchik I.**  
Fluorescence analysis of the labile iron pool of mammalian cells.  
Anal Biochem 1997; 248 : 31-40
- [139]- **Meneghini R.**  
Iron homeostasis, oxidative stress, and DNA damage.  
Free Rad Biol Med 1997; 23: 783-792
- [140]- **Napier I, Ponka P, Richardson DR.**  
Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease.  
Blood.2005 Mar 1; 105(5):1867-74.
- [141]- **Rouault T, Klausner R.**  
Regulation of iron metabolism in eukaryotes.  
Curr Top Cell Regul, 1997, 35: 1-19.
- [142]- **Hetet G, Devaux I, Soufir N et al.**  
Molecular analysis of patients with hyperferritinemia and normal serum iron values reveal both L ferritin IRE and 3 new ferroportin mutations.  
Blood 2003; 102: 1904-1910

- [143]- **Stenvinkel P.**  
Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist?  
Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (suppl8):viii17-viii22.
- [144]- **Frazer DM, Anderson GJ.**  
The orchestration of body iron intake: how and where do entérocytes receive their cues?  
Blood Cells Mol Dis 2003; 30: 288-297
- [145]- **Camaschella C.**  
Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders.  
Blood 2005; 106: 3710-3717
- [146]- **Feder Jn, Gnirke A, Thomas W et al.**  
A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis.  
Nat Genet, 1996, 13: 399-408.
- [147]- **Zhou Xy, Tomatsu S, Fleming RE et al.**  
HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis.  
Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 2492-2497.
- [148]- **Beaumont C.**  
Molecular mechanisms of iron homeostasis.  
Med Sci (Paris) 2004; 20: 68-72
- [149]- **Hercberg S.**  
La carence en fer en nutrition humaine.  
Paris : Editions médicales internationales, 1985
- [150]- **Leporrier M, Seguin A.**  
Iron deficiency anemia.  
Rev Prat 2004; 54: 217-23
- [151]- **Rochant H, Beguin Y, Casadevall N, Varet B.**  
Anémie et inflammation chronique.  
Hématologie 2002;8:1-19.
- [152]- **Wians FH Jr., Urban JE, Keffer JH, Kroft SH.**  
Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration.  
Am J Clin Pathol 2001; 115:112-118

- [153]- **Rymer JC.**  
Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration.  
Hématologie 1996; 2: 45-56.
- [154]- **Sébahoun G.**  
Anémies : caractérisation, mécanismes, orientation diagnostique.  
Hématologie clinique et biologique. Arnette, Paris, 1998 : 45-8.
- [155]- **Mario N, Pernet P.**  
Quels marqueurs pour le bilan martial.  
Spect Biol 2007; 163: 48-53
- [156]- **Dézier J.F, Vernet M.**  
Détermination de la ferritine sérique; Intérêt et limites.  
Presse médicale, 1992, 21: 1283-1286
- [157]- **Van den Bosch G, Van den Bossche J, Wagner C, De Schouwer P, Van De Vyvere M, Neels H.**  
Determination of iron metabolism-related reference values in a healthy adult population.  
Clin Chem 2001;47:1465-1467
- [158]- **Kariger PK, Stoltzfus RJ, Olney D, Sazawal S, Black R, Tielsch JM, Frongillo EA,**  
Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibari infants.  
J Nutr 2005; 135:814-9
- [159]- **R'Zik S, Beguin Y.**  
Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass tissue receptors.  
Exp.Hemat 2001; 29: 677-685
- [160]- **Thomas C, Thomas L.**  
Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of fonctionnal iron deficiency.  
Clin chem. 2002; 48:1066-76
- [161]- **David O, Grillo A, Ceoloni B., Cavallo F, Podda G, Bergamo D, Canavese C.**  
Analysis of Red Cell Parameters On The Sysmex Xe 2100 And Advia 120 In iron deficiency and in uremic chronic disease.  
Scand J Clin Lab. Invest 2006; 66: 113-120

- [162]- **Kaufman Js, Reda Jd, Fye CL et al.**  
Diagnostic value of iron indices in hemodialysis patients receiving epoetin.  
Kidney Int, 2001, 60, 300-308
- [163]- **GanzT, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M.**  
Immunoassay for human serum hepcidin.  
Blood 2008; 112: 4292-7
- [164]- **Wish JB.**  
Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation.  
Clin J Am Soc Nephrol 2006: 1 Suppl1: S4-8.
- [165]- **Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R.**  
Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the anemia working group of European renal Best practice (ERBP).  
Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 348-54
- [166]- **Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure.**  
Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1512–3.
- [167]- **Sunder-Plassmann G , Spitzauer S, Horl WH.**  
The dilemma of evaluating iron status in dialysis patients—limitations of available diagnostic procedures.  
Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1575–1580
- [168]- **Handelma GJ, Levin NW.**  
Iron and anemia in human biology. A review of mechanisms.  
Heart Fail Rev 2008; 13: 393- 404
- [169]- **Malszko J, Malszko JS, Mysliwiec M.**  
Serum pro hepcidine and hepcidine in hemodialysis patients undergoing iron therapy.  
Kidney Blood Press Res 2009; 32 (4): 235-8
- [170]- **Burtis CA, Ashwood ER, Saunders WB.**  
Textbook of clinical chemistry 1990 ; 3 rd edition.
- [171]- **Schumann G, Dati F.**  
Laboratoriums medizin 1995 ; 19 : 401
- [172]- **Samama M, Conard J, Horellou M.H, Lecompte T.**  
Physiologie et exploration de l'hémostase.  
Paris : Doin , 1990.

- [173]- **Lehmann P, Roediger R, Lotz J, Hafner G.**  
Transferrin- receptor and ferritin als diagnostische marker der anamien.  
Kongress fur laboratorium medizine 2000 der Deutschen Gesellschaft fur laboratorium medezine und der Deutschen Gesellschaft fur Klinische chemie.
- [174]- **Callahan J.H, Cook K.O.**  
Anal. Chem 1982; 54: 59- 62
- [175]- **Starr R.T.**  
Clin. Chem 1980; (1): 156
- [176]- **Bouyer J.**  
Méthodes statistiques  
Medecine – biologie: INSERM; Paris 1996 :69-95
- [177]- **Bezzaoucha A.**  
Epidémiologie et biostatistique  
OPU, Alger 2005 : 137-159
- [178]- **Cook JD, Skikne BS, Baynes RD.**  
Iron deficiency. The global perspective. Progress in iron research.  
Plenium press 1994: 219- 228
- [179]- **Almone-Gastin I**  
Biochemical markers of iron status  
Nephrol Ther 2006; 2 suppl 5: S321-6
- [180]- **Vasquez Lopez MA, Carracedo A, Lendinez F, Munoz FJ, Lopez J, Munoz A**  
The use fulness of serum transferrin receptor for discriminating iron deficiency without anemia in children.  
Hematologica 2006; 91: 264- 5
- [181]- **Beguín Y, Huebers HA, Josephson B, Finch CA.**  
Transferrin receptor in rat plasma.  
Proc Nati Acad Sci USA 1988; 85:637-640
- [182]- **Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA.**  
Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis.  
Blood 1990;75: 102-7
- [183]- **Kulper-Kramer EPA, Van Raan J, Van Eijk H.G.**  
A new assay for soluble transferrin receptors in serum: time for standardization.  
Eur.J.Clin.Chem 1997; 35:793

- [184]- **Vermet M, Doyen C.**  
Assessment of iron status with a new fully automated assay for transferrin receptor in human serum.  
Clin Chem. Lab Med 2000; 38: 437-442
- [185]- **Young G.S, Kjarsgaard J.C, Ziotkin S.H.**  
Disparity of serum transferrin receptor measurements among different assay methods.  
Eur.J.Clin.Nutr 1998; 52: 801-804
- [186]- **Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Majuri R, Hänninen V, Irjala, K.**  
Automated immunoturbidimetric method for measuring serum transferrin receptor.  
Clin Chem 2000; 45:1302-04.
- [187]- **Cotton F, Thiry P, Boeynaems JM.**  
Measurement of soluble transferrin receptor by immunoturbidimétry.  
Clin Biochem 2000; 33: 263-267
- [188]- **Vassaul A, Grafmeyer D, Naudin C, Dumont G, Bailly M, Henry J.**  
Protocole de validation de techniques (document B stade 3),  
Ann Biol Clin, 1996 ; 44 : 686-745
- [189]- **Tessitore N, Solero GP, Lippi G et al.**  
The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in hémodialysis patients on maintenance erythropoietin.  
Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1416-23
- [190]- **Zweig MH, Campbell G.**  
Receiver operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evolution tool in clinical medicine.  
Clin Chem 1993; 39: 561-77.
- [191]- **Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi J.F, Ramirez J.M**  
La courbe ROC ( receiver operating characteristic ) : principes et principales applications en biologie clinique.  
Ann Biol Clin 2005. 63(2) : 145- 54
- [192]- **Gale E, Torrence J, Bothwell TH**  
The quantitative estimation of iron stores in human bone marrow  
J Clin Invest 1963; 42: 1076- 81

- [193]- **Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR.**  
Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels.  
Am J Clin Pathol. 2002; 117(5):802-8.
- [194]- **Drouillard I, Ould Ahmed M, Adam F, Corbé H.**  
Evaluation du réactif Tina Quant\* Récepteur soluble de la transferrine sur l'analyseur Cobas Intégra 700.  
Revue française des laboratoires 2002 N°347
- [195]- **Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Rebeschini M, Amici G, Gallieni M, et al.**  
Soluble transferrin receptors and reticulocytes hemoglobin concentration in the assessment of iron deficiency in hemodialysis patients.  
J Nephrol . 2005; 18:72–9.
- [196]- **Tarng DC, Huang TP.**  
Determinants of circulating soluble transferrin receptor level in chronic hemodialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1063–9.
- [197]- **Fernandez-Rodriguez AM, Guinedo-Casasus MC, Molero-Labarta T, Cabrera C, Hortal-Casc n L, Pérez-Borges P, et al.**  
Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure.  
Am J Kidney Dis. 1999:508–13.
- [198]- **Gupta S, Uppal B, Pawar B.**  
Is soluble receptor a good marker of iron deficiency anemia in chronic kidney disease patients?  
Indian Journal Nephrology 2009; 19 (3): 96-100
- [199]- **Ruivard M, Boursiac M, Mareynat G, Sapin A.F, Gerbaud L, Derumeaux H, Fouilhoux A.C et al.**  
Diagnostic de la carence en fer: evaluation du rapport récepteur soluble de la transferrine/ferritine.  
Rev Med int 2000; 21: 837-43
- [200]- **Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A.**  
Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency.  
Blood 1997; 89: 1052-7

- [201]- **Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, Chonko A.**  
Markers of marked iron deficiency and effectiveness of RHuEPO therapy in chronic renal failure.  
Am J Kidney Dis 1997; 30: 532-541
- [202]- **Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski JM et Beguin Y.**  
Mature erythrocytes parameters: new markers of iron functional deficiency in hemodialysis sensitivity and specificity.  
Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1156-1162
- [203]- **Beguin Y, Loo m, R'Zik S et al.**  
Quantitative assessment of erythropoiesis in hemodialysis patients demonstrates gradual expansion of erythroblasts during constant with recombinant human erythropoietin.  
Br J hematol 1995; 89: 17- 23
- [204]- **Maiz HB, Abderrahim E, Zouaghi K.**  
Anemia and end stage renal disease in the developing world.  
Artif Organs.2002; 26:760-4
- [205]- **Talwar VK, Gupta HL.,**  
Clinico haematological profile in chronic renal failure.  
J Assoc Physician India.2002; 50:228-33
- [206]- **Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Heish BS.**  
Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin treated chronic hemodialysis patients.  
Clin Nephrol 2002; 58: 363-9
- [207]- **Lorenzo JD, Rodriguez MM, Martin SS, Romo JM.**  
Assessment of erythropoiesis activity during hemodialysis therapy by soluble transferrin receptor levels and ferrokinetic measurement.  
Am J Kid Dis 2001; 37: 550-6
- [208]- **Tonbul HZ, Kaya H, Selkuk NY, Tekin SB et al.**  
The importance of serum transferrin receptor level in diagnosis of functional iron deficiency due to recombinant human erythropoietin treatment in hemodialysis patients.  
Int Uro Nephrol 1998; 30: 645-51
- [209]- **Cook JD, Finch CA.**  
Assessing iron status of a population.  
Am J Clin Nutr 1979; 32: 2115-9



- [210]- **Baynes RD.**  
Assessment of iron status.  
Clin Biochem 1996; 29: 209-215
- [211]- **Freedman MH, Cattran DC, Saunders EF.**  
Anemia of chronic renal failure: inhibition of erythropoiesis by uremic serum.  
Nephron 1983; 35:15-9.
- [212]- **Joosten E, Dereymeker L, Pelemans W, Hiele M.**  
Significance of a low serum ferritin level in elderly in patients.  
Post Grad Med J 1993; 69: 397-400
- [213]- **Ahluwalia N, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR.**  
Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women for differentiation.  
Am J Nutr 1995; 61: 590- 6
- [214]- **Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B.**  
Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients.  
Am J Clin Pathol 1990; 93:240-5
- [215]- **Talbi A, Souttou N, Zenati A.**  
Apport de la ferritinémie dans la prise en charge de l'anémie et de la surcharge en fer chez les hémodialysés.  
Société Algérienne de biologie clinique. Alger Mai 2010.
- [216]- **Van den Bosch G, Wagner C, De Shower P, Van de Vyvere M, Neels H.**  
Determination of iron metabolism related reference values in a healthy population.  
Clin Chem 2001; 47: 1465-67
- [217]- **Thompson WG, Meola T, Lipkin M, Freedman ML.**  
Red cell distribution Width, mean corpuscular volume, and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency.  
Arch Intern Med 1988; 148: 2128-30
- [218]- **Romsio I, Talstad I.**  
Day to day variation in serum iron, serum iron binding capacity, serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin concentrations in anemic subjects.  
Eur J Hematol 1988; 40: 79-82
- [219]- **Fishbane S, Galgano C, Langley RC et al.**  
Reticulocytes hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients.  
Kidney Int 197; 52: 217-222.

- [220]- **Mittman N, Sreedhara R, Mushnisk R.**  
Reticulocytes hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving erythropoietin.  
Am J KidneyDis 1997; 30: 912- 922
- [221]- **Silva J, Andrade S, Ventura H et al.**  
Iron supplementation in hemodialysis patients.Practical clinical guidelines.  
Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2572-2577
- [222]- **Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ et al.**  
The evaluation of iron status en hemodialysis patients.  
J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2654-2657
- [223]- **Kalantar -Zadeh K , Hoffken B, Wunsch H et al.**  
Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post erythropoietin era.  
Am J Kidney Dis 1995; 26: 292-299
- [224]- **Mac Dougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, Mc Gregor E.**  
Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment:a new approach.  
BMJ 1992; 304: 225-6
- [225]- **Schaeffer RM, Schaeffer L.**  
The hypochromic red cell: a new parameter monitoring of iron supplementation during erythropoietin therapy.  
J Perinat Med 1995; 23: 83-88
- [226]- **Braun J, Lindner K, Schreiber M, Heidler RA, Horl WH.**  
Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after i.v iron supplementation in maintenance hemodialysis patients.  
Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1173- 1181
- [227]- **Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Rebeschini M, AmiciI G, Gallieni M, Piccoli A.**  
Soluble transferrin receptors and reticulocyte hemoglobin concentration in the assessment of iron defi ciency in hemodialysis patients.  
J Nephrol 2005; 18:72-79.
- [228]- **Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG.**  
Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations.  
Clin Chem 1998; 44:45-51.

- [229]- **Owen W F.C.**  
C Reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients.  
Kidney Int 1998; 54: 627-35
- [230]- **Cherifi M.**  
Contribution à l'étude de l'hyperhomocystéinémie, dyslipidémie et inflammation dans l'athéromatose des hémodialysés.  
Thèse de DESM 2008
- [231]- **Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA, C.**  
C Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients.  
Am J Kidney Dis 2000; 35:469-76
- [232]- **Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al.**  
Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients. A cross sectional study.  
Kidney Int 1998; 53: 773-82
- [233]- **Zimmermann J, Herlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C.**  
Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients.  
Kidney Int 1999; 55: 648-58
- [234]- **Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA.**  
A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores.  
N Engl J Med 1974; 290: 1213-6
- [235]- **Skikne BS, Flowers CH, Cook JD.**  
Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency.  
Blood 1990; 75: 1870-6.
- [236]- **Pertosa G, Simone S, Corsiulo R, Pontrelli P, Dalfino G.**  
Hepcidin serum levels, functional iron deficiency and erythropoietin hyporesponsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis.  
Am Soc of Nephrol 2005; 16: 476A
- [237]- **Soininen K, Punnonen K, Matinlahti I, Karhapää P, Réhu M.**  
L'expression du récepteur de la transferrine sur les réticulocytes comme un marqueur de statut en fer chez des patients dialysés.  
Clin Chem Lab Med. 2010 Sep; 48 (9):1239-45.
- [238]- **Brunet P., Faure V., Burtey S., Sichez H., Berland Y.**  
Anémie de l'insuffisance rénale chronique.  
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-062-C-10, 2006

- [239]- **Skikne B, Baynes RD, Brock JM, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW.**  
Iron metabolism in health and disease.  
London WB Saunders 1994; 151-87
- [240]- **Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE et al.**  
An evaluation of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant erythropoietin.  
Clin Nephrol 1997; 48: 34-40
- [241]- **Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F.**  
Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial.  
J Nephrol 2000; 13: 444-9.
- [242]- **Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC.**  
Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia.  
Kidney Int 1999; 55: 2477-86.
- [243]- **Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S.**  
Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients.  
Am J Kidney Dis 2003; 41:1233-9.
- [244]- **Ono K, Hisasue Y. Ono Geka Clinic, Fukuoka, Japan.**  
Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy.  
Clin Nephrol 1992; 38: 290-2.
- [245]- **Besarab A, Kaiser JW, Frinak S.**  
A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients.  
Am J Kidney Dis 1999; 34: 21-28
- [246]- **Fishbane S, Kalantar-Zadeh K, Nissenson AR.**  
Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment.  
Semin Dial 2004; 17: 336-41.
- [247]- **Drueke T.B, Barany P, Cazzola M.**  
Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin treated patients.  
Clinical nephrology 1997, 48:1-8

- [248]- **Fishbane S, Maesaka J.K.**  
Iron management in end stage renal disease.  
Am J of Kidney Diseases 1997; 29:319-33
- [249]- **Horl W.H.**  
How to diagnose and correct iron deficiency during erythropoietin therapy.  
A consensus report.  
Nephrol Dial Transplant.1996, 11: 296-50
- [250]- **Mac Dougall I.C.**  
How to get the best out of erythropoietin.  
Nephrol Dial Transplant 1995, 10 (suppl 2): 85-91
- [251]- **Fudin R, Jaichenko J, Shostak A et al.**  
Correction of uremic iron deficiency anemia in hem dialyzed patients: a prospective study.  
Nephron, 1998, 79, 299-305.
- [252]- **Rozen-Zvi B, Gafter Gvili A, Paul M, Leibovici L, Gafter U et al.**  
Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis.  
Am J Kidney Dis 2008; 52:897-906
- [253]- **Lim Ps, Wei Yh, Yu Yl, et al.**  
Enhanced oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy.  
Nephrol Dial Transplant, 1999, **14**, 2680-2687.
- [254]- **Chertow GM, Mason PD, Vaage Nilsen O, Ahlmen J.**  
Update on adverse drug events associated with parenteral iron.  
Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 378-82
- [255]- **Eshbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC et al.**  
Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end stage renal disease: Results of a phase III multicenter clinical trial.  
Ann intern Med 111: 992-1000
- [256]- **Fishbane S, Lynn RI.**  
The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients.  
Clin Nephrol 1995; 44: 238-40

- [257]- **Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C.**  
Use of erythropoietin outside the setting of uremia.  
Blood 1997, 89:4248-4267
- [258]- **Scheashaa H, Abdel-Razek W, El Hussein A et al.**  
Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis.  
Nephron Clin Pract 2005; 99: c102-c106
- [259]- **Beguin Y.**  
Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer.  
Hématologie 2001; 7: 161-169
- [260]- **Gaillard T. Fontan E. Civadier C. Emile L.**  
Pratique d'un nouveau marqueur du diagnostic des déficits martiaux : le récepteur soluble de la transferrine.  
Ann Biol Clin 2001 ; 59 : 632- 5
- [261]- **Bauduer F.**  
Anémies par troubles du métabolisme du fer.  
EMC, Hématologie 2009 ; 13- 006- D-50
- [262]- **Noel C.**  
Correction de l'anémie des patients au cours de l'insuffisance rénale chronique.  
CERM 2008 (Lille)

# ANNEXES

---

## ANNEXE I

### Glossaire

La sensibilité d'un test diagnostique est la probabilité que ce test soit positif lorsque le patient est atteint de la maladie recherchée.

La spécificité est la probabilité que le test soit négatif lorsque le patient n'est pas atteint de cette maladie.

La VPP est la probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif.

La VPN est la probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif.

La courbe ROC est un moyen d'exprimer la relation entre la sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique.

Son interprétation est en fonction de l'aire sous la courbe.



## ANNEXE II

### FICHE DE RENSEIGNEMENT

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse :

Téléphone :

Date du diagnostic de l'insuffisance rénale chronique terminale et de la 1<sup>ère</sup> séance de dialyse :

Antécédents personnels :

1- Diabète

2- HTA

3- Hépatite récente ou autre maladie hépatique

4- Autre maladie inflammatoire

5- Antécédents de transfusion sanguine récente (préciser la date)

#### Type de traitement :

##### 1- Hémodialyse :

- Nombre de séances d'hémodialyse par semaine

- Durée de la séance

##### 2- Dialyse péritonéale :

- Nombre de séances de dialyse péritonéale par jour :

- Nombre de séances de dialyse péritonéale par semaine :

- Volume du dialysat par séance :

##### 3- Autres traitements :

###### 1- **Erythropoïétine $\alpha$ ou autre:** préciser le nom

- Date de début du traitement :

- Voie d'administration :

s/ cutanée : IV :

- Dose injectée :

- Nombres d'unités injectées :

###### 2- **Traitement martial :**

-Type de fer utilisé :

- Posologie :

**Prélèvements effectués:**

**a-Pour les patients :** avant la séance de dialyse.

Paramètres : FNS- créatinine sanguine- Fer sérique-TIBC-Coefficient de saturation-Ferritine-récepteurs solubles de la transferrine.

**b- Pour la population de référence :** avant le don de sang.

Paramètres : tous les paramètres sus-cités à l'exception de la créatinine sanguine.

**c- Pour la catégorie de patients sous EPO :** avant l'injection de l'EPO

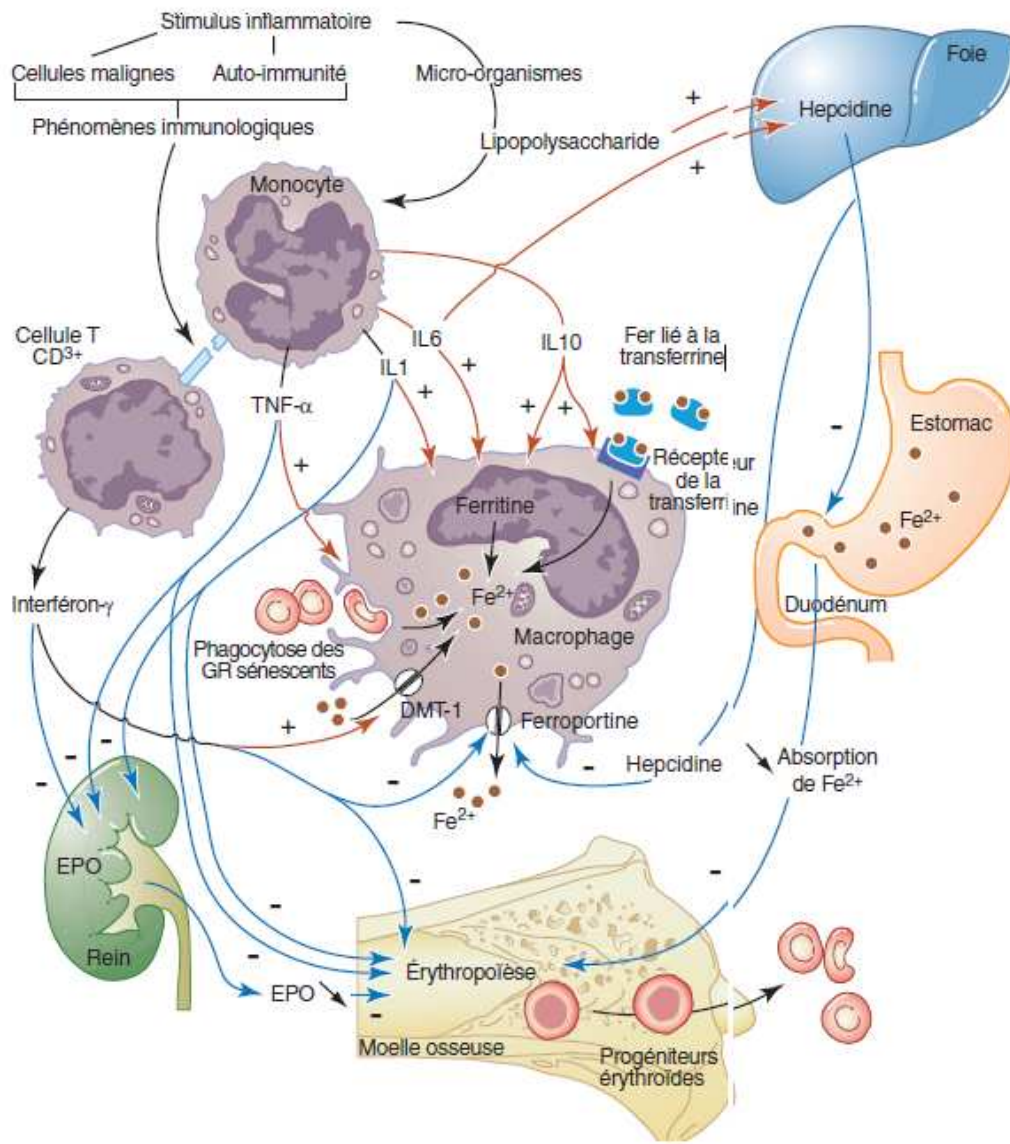
Paramètres : sont ceux de la population malade associés au bilan inflammatoire comprenant le dosage du fibrinogène et le dosage de la CRPus.

- Moment du prélèvement

Date du prélèvement/ au TRT par EPO	Hémogramme complet	Exploration de la fonction rénale	Bilan inflammatoire	Bilan martial
J0 (avant TRT)	FNS	Créatinine sérique	CRP- Fibrinogène	Fer sérique- TIBC- CS- Ferritine- sTfR
J30	FNS			Fer sérique- TIBC- CS- Ferritine- sTfR
J90	FNS			Fer sérique- TIBC- CS- Ferritine- sTfR
J180	FNS			Fer sérique- TIBC- CS- Ferritine- sTfR

## ANNEXE III

### Physiopathologie des anémies associées aux maladies chroniques ( d'après référence [4] )

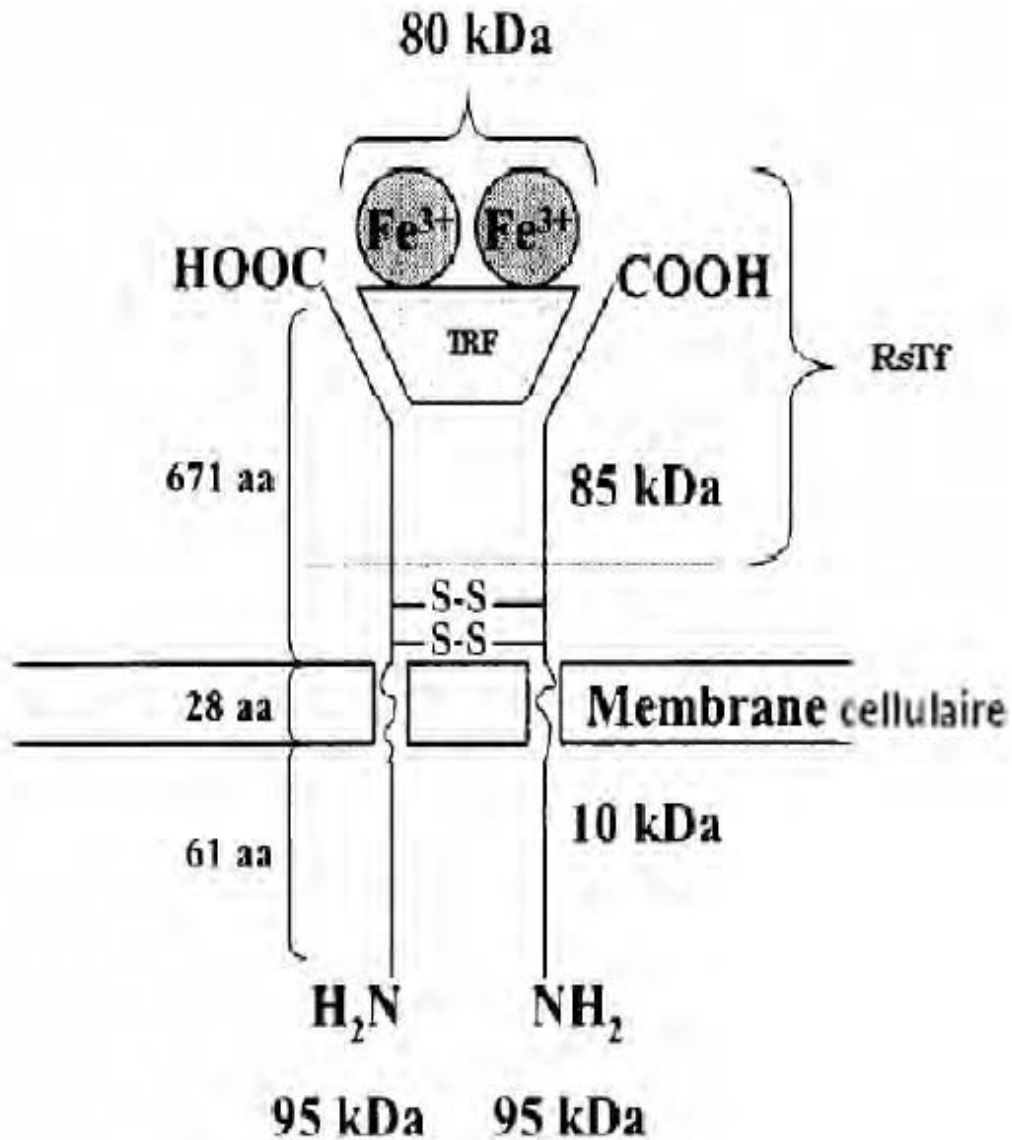


TNF  $\alpha$  : Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; IL1: Interleukine1; IL6:Interleukine6;IL10 :Interleukine10 ; DMT1 : Divalent metal transporter1 ; Fe<sup>2+</sup> : Fer à l'état réduit ; EPO : Erythropoïétine ; Cellule T CD3+ : Cluster de différenciation des lymphocytes T ;

Weiss G et al N Eng J Med 2005 ; 352 : 1011-23

## ANNEXE IV

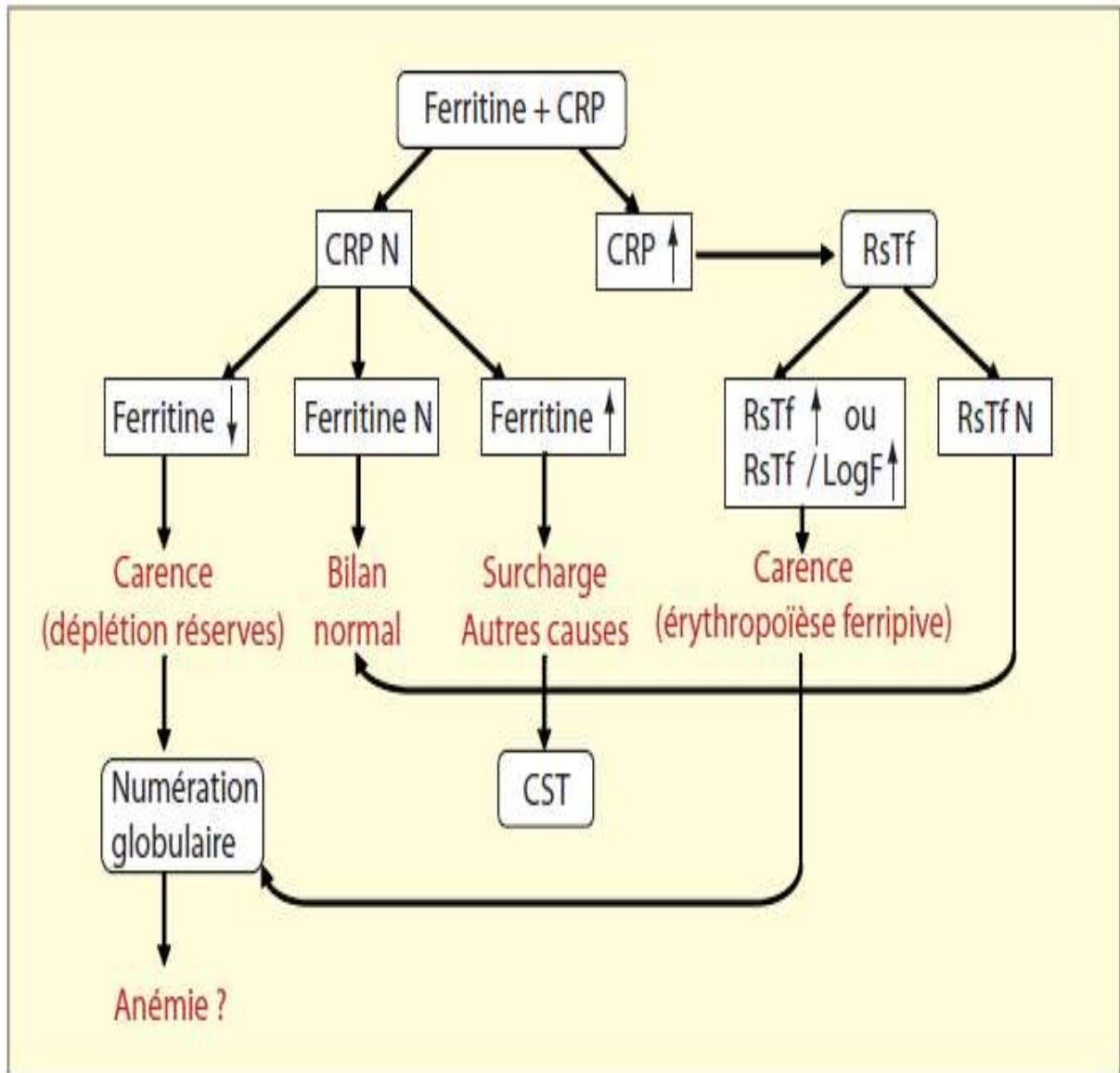
### Représentation schématique du récepteur membranaire de la transferrine (D'après référence <sup>[260]</sup>)



TRF : Transferrine ; RsTf : Récepteur soluble de la transferrine ; aa : Acides aminés ;  $Fe^{3+}$  :  
Forme oxydée du fer

## ANNEXE V

### Schéma général du diagnostic de la carence en fer (d'après référence <sup>[151]</sup>)

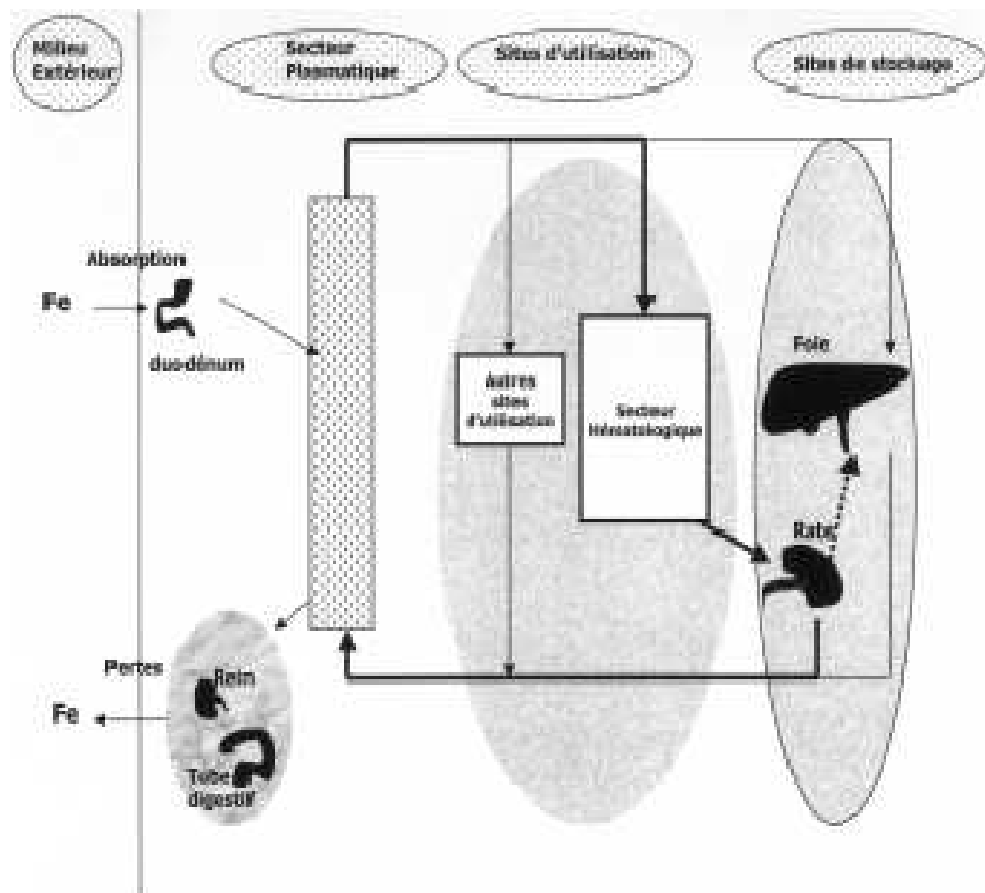


N : normale ; ↓ : diminué ; ↑ : augmenté ; RsTf : Récepteur soluble de la transferrine ; Log F : Log ferritine ; CRP : C Réactive protéine ; CST : Coefficient de saturation.

Mario N et al. Spect Biol 2007; 163: 48- 53

## ANNEXE VI

### Représentation schématique des différents compartiments intervenant dans le métabolisme du fer (d'après références [102 ; 103] )



Fe : Fer

Noter que la majorité du fer utilisé chaque jour provient essentiellement de la réutilisation du fer contenu dans le secteur hématologique après avoir été recyclé au niveau des macrophages spléniques.

Andrews NC. N Eng J Med 1999; 341: 1986 – 1995  
Brissot P et al. Oxford textbook of clinical pathology 1999: 1379- 1391

## ANNEXE VII

### Diagnostic différentiel entre anémie associée aux maladies chroniques et anémie ferriprive d'après les paramètres biologiques du statut martial (d'après référence <sup>[261]</sup>)

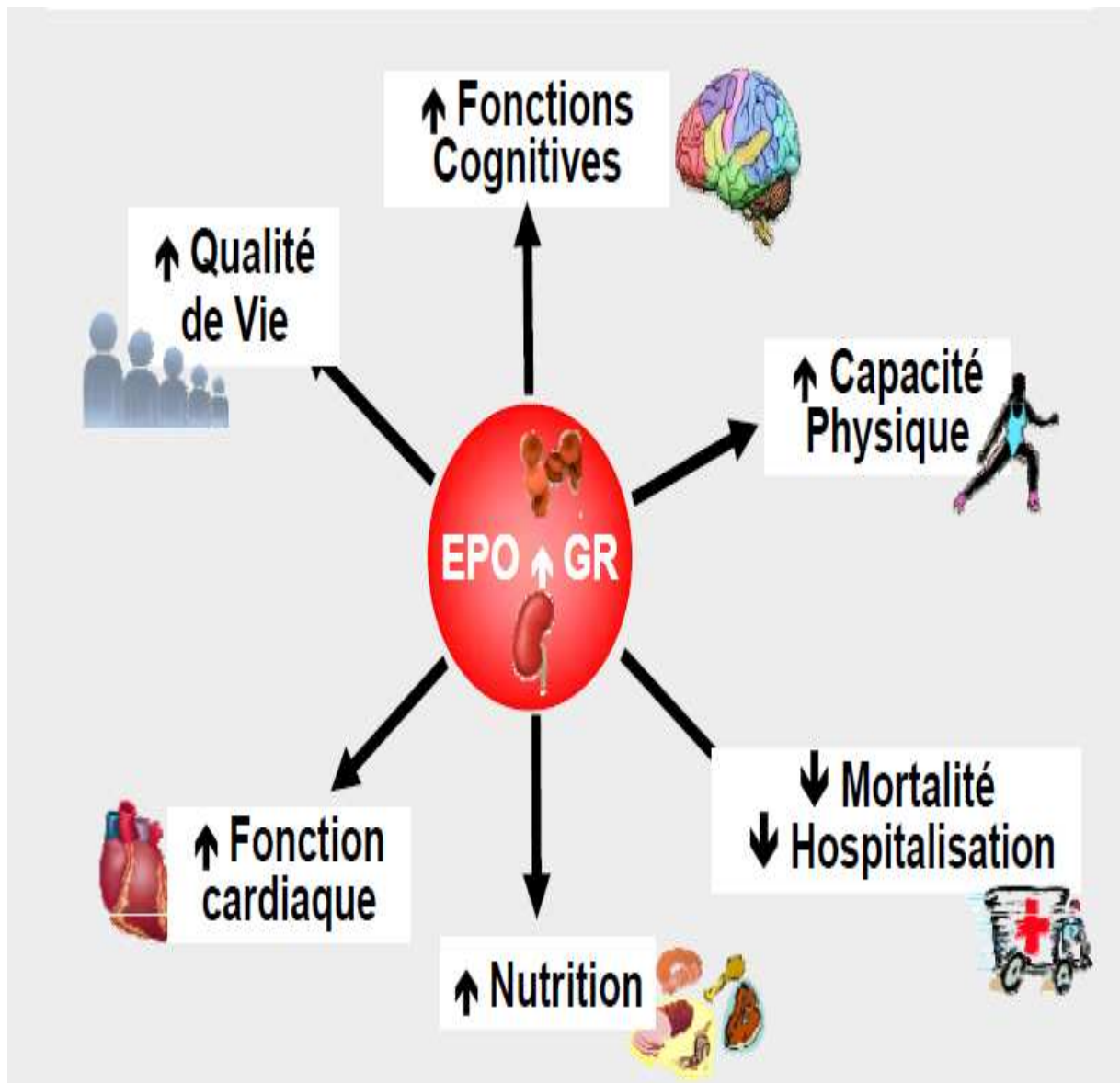
Paramètre	Signification biologique	AF	AMC	AF+AMC
Hb	Pool métabolique	↓	↓	↓
Ferritine	Pool de réserve	↓	↑	→ ou ↑
CTF	Pool de transit	↑	↓	↑ ou →
Sidérémie	Pool de transit	↓	↓	↓
rs-TF	Pool fonctionnel	↑	→	↑

AF : Anémie ferriprive ; AMC : Anémie des maladies chroniques ; Hb : Hémoglobine ; CTF : capacité totale de fixation de la transferrine ; rs-TF : Récepteur soluble de la transferrine ; ↓ : Taux abaissé ; → : Taux normal ; ↑ : Taux augmenté.

Bauduer F. EMC Hématologie 2009 ; 13- 006- D- 50

## ANNEXE VIII

### Effets bénéfiques de l'EPO chez les dialysés (d'après référence <sup>[262]</sup>)



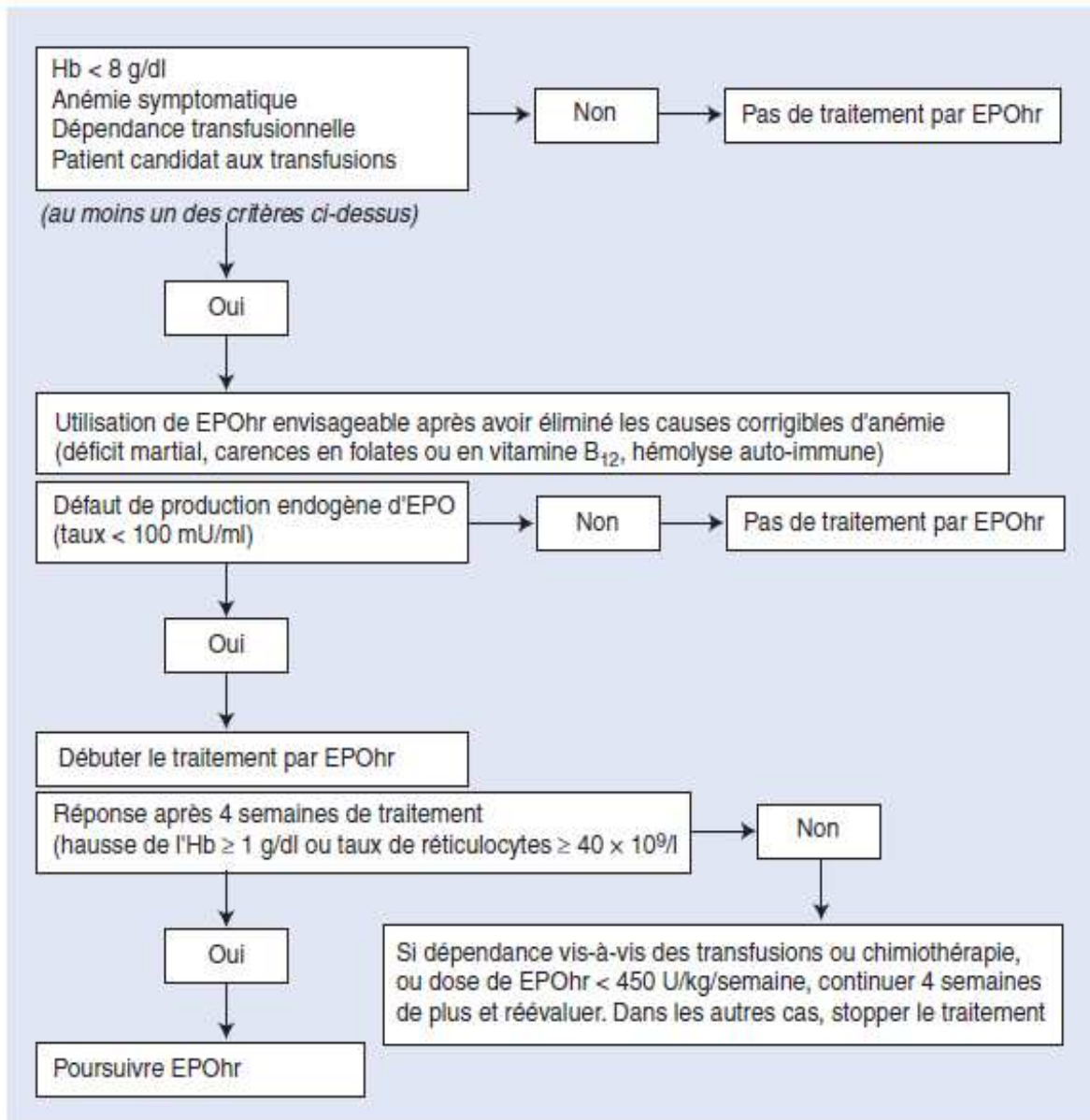
EPO : Erythropoïétine ; GR : Globule rouge

Noel C. CERM 2008 (Lille)



## ANNEXE IX

### Arbre décisionnel. Critères guidant l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante en pratique clinique (d'après référence <sup>[257]</sup>)



Hb : Hémoglobine ; EPO : Erythropoïétine ; EPOhr : Erythropoïétine recombinante

Cazzola M et al. Blood 1997 ; 89 : 4248- 4267

## **Summary:**

### Introduction:

Iron deficiency is the most common nutritional deficiency and the most common cause of anemia worldwide. The diagnosis is more or less complex depending on the context and its prevalence is not easy to measure. Apart from an inflammatory situation, the diagnosis of certainty is based on low serum ferritin below 15 ug / L regardless of sex. As part of anemia associated with chronic diseases, it is often underestimated as difficult to diagnose because ferritin is a protein of inflammation and of which the synthesis increases in this context.

### Objectives:

- To describe the parameters of the dosage of soluble transferrin receptor.
- To determine the iron status of two categories of chronic renal failure patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis.
- To evaluate the response of treatment with EPO and establish the predictive role of soluble transferrin receptor in the therapeutic response.

### Subjects and methods:

For this prospective study 145 patients were retained in chronic renal terminal failure undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis from the wilaya of Tlemcen . These patients are recruited from different hemodialysis centers: A university hospital centre, in this case, the renal-dialysis CHU DR TIDJANI DAMERDJI and 3 private clinics in the wilaya of Tlemcen. The study began in March 2007 with a follow-up of 30 months.

To answer all the objectives, three categories of subjects were separated:

- The first class of patients according to the method of an extra-renal purification.
- The second corresponds to patients treated with EPO and accessorially with iron.
- The third class considered as the reference population corresponding to blood donors.

The statistical analysis was performed using Epi Info 6.04 and SPSS.

### Results:

Our results showed that the sTfR is a diagnosis test which has a sensitivity and specificity of the respective average efficiency of 65% and 54.5%. The ROC curve analysis of sTfR reached a fairly high optimal threshold (cut off: 9.3 mg / l), which is twice the value found in our reference population.

The absolute or functional iron deficiency is present in 37.6%. It is consistent with most studies, however, the functional deficit remains underestimated.

The predictive role of sTfR in the therapeutic response to EPO evaluate sTfR increasing more than 30% after 1 month and its comparison with the basal rate is not proved in our series.

### Conclusion:

Our study has confirmed that sTfR has a mean efficacy diagnosis. It remains surely insufficient for the diagnosis of functional iron deficiency in chronic renal failure. It is the same that its ability to predict therapeutic response to EPO.

**Key words:** Iron deficiency, Iron deficiency anemia, soluble transferrin receptor, hemodialysis., chronic renal failure, ferritin

## Résumé

### Introduction

La carence martiale représente la carence nutritive la plus répandue et la cause la plus fréquente d'anémie dans le monde. Son diagnostic est plus ou moins complexe en fonction du contexte et sa prévalence n'est donc pas facile à mesurer. En dehors d'une situation inflammatoire, le diagnostic de certitude repose sur une ferritinémie basse inférieure à 15 µg/L quelque soit le sexe. Dans le cadre des anémies associées aux maladies chroniques, elle est souvent sous estimée, car difficile à diagnostiquer du fait que la ferritine soit une protéine de l'inflammation et dont la synthèse augmente dans ce contexte.

### Objectifs

- Décrire les paramètres de dosage du récepteur soluble de la transferrine.
- Déterminer le statut martial de 2 catégories de patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.
- Evaluer la réponse au traitement à l'EPO et établir le rôle prédictif du récepteur soluble de la transferrine dans la réponse thérapeutique.

### Patients et méthodes

Pour cette étude prospective ont été retenus 145 patients en insuffisance rénale chronique terminale traités par hémodialyse de suppléance ou par dialyse péritonéale et provenant de la wilaya de Tlemcen. Ces patients sont recrutés à partir de différents centres d'hémodialyse : Un centre hospitalo-universitaire, en l'occurrence, le service de néphrologie- hémodialyse du CHU DR TIDJANI DAMERDJI ainsi que 3 cliniques privées de la Wilaya de Tlemcen. L'étude a débuté en Mars 2007 avec une durée de suivi de 30 mois.

Pour répondre à tous les objectifs, trois catégories de sujets ont été départagés :

- La 1<sup>ère</sup> classe des patients selon le mode d'épuration extrarénale.
- La seconde correspond aux patients mis sous EPO et accessoirement sous fer.
- La troisième considérée comme population de référence correspond aux donneurs de sang.

L'exploitation statistique a été faite grâce aux logiciels EPI info 6.0 et SPSS.

### Résultats

Nos résultats ont montré que le sTfR est un test diagnostique qui présente une sensibilité et une spécificité d'efficacité moyenne respectives de 65% et 54,5%.

L'analyse de la courbe ROC du sTfR a dégagé un seuil optimal assez élevé (cut off : 9,3mg/l), qui représente le double de la valeur retrouvée dans notre population de référence.

La carence martiale absolue ou fonctionnelle est présente chez 37,6%. Elle concorde avec la plupart des études, cependant le déficit fonctionnel reste sous estimé.

Le caractère prédictif du sTfR dans la réponse thérapeutique à l'EPO évalué sur l'augmentation du sTfR de plus de 30% à J30 et sa comparaison avec son taux basal n'est pas prouvé dans notre série.

### Conclusion

Notre travail nous a permis de confirmer que le sTfR est un test d'efficacité diagnostique moyenne Il demeure certainement insuffisant pour le diagnostic du déficit fonctionnel en fer dans l'insuffisance rénale chronique. Il en est de même quant à sa capacité de prédire la réponse au traitement à l'EPO.

**Mots clés :** Carence martiale, anémie ferriprive, récepteur soluble de la transferrine, hémodialysés, insuffisance rénale chronique, ferritine.

## الملخص:

### المقدمة:

يمثل نقص الحديد مرض نقص التغذية الأكثر انتشارا ، كما يعتبر أهم سبب في مرض فقر الدم الأكثر شيوعا في جميع أنحاء العالم و تشخيصه أكثر أو أقل تعقيدا بحسب السياق ، كما أن انتشاره من الصعب قياسه ؛ فبغض النظر عن حالة الالتهابات فإن تشخيص التأكد يعتمد على المصل Ferritine أقل من 15 جم لتر أيا كان جنس المريض - وفي حالة ترافق فقر الدم مع الأمراض المزمنة - والتي كثيرا ما كانت مستبعدة - يصبح التشخيص أصعب بسبب كون la ferritine تمثل بروتين الالتهاب وعندئذ يزداد التركيب (التوليف) ضمن هذا السياق.

### الأهداف:

- توصيف جرعات الكميات المتغيرة القيمة لتحديد مستقبلات الذوبان Récepteur soluble de la transferrine
- تحديد نسبة الحديد في الدم لفئتين من المصابين بالفشل الكلوي المزمن المعالجين إما بتصفية الدم أو بالفسيل الكلوي.
- تقسيم الاستجابة للعلاج ب EPO وإقامة أو تأسيس الدور التنبؤي sTfR في الاستجابة العلاجية مرضى وطرائق:

في هذه الدراسة الاستطلاعية تم الإبقاء على 145 مريضا بالفشل الكلوي المزمن المعالجين إما بتصفية الدم (Hémodialyse) أو بالفسيل الكلوي البريتوني (Dialyse péritonéale) في ولاية تلمسان. هؤلاء المرضى تم انتقاؤهم من مختلف المراكز الصحية المتخصصة بالفسيل الكلوي ؛ مركز المستشفى الجامعي ، وتحديدًا مصلحة الطب الكلوي - الفسيل الكلوي التابعة لمستشفى دكتور تيجاني دمرجي بالإضافة إلى ثلاث عيادات خاصة في ولاية تلمسان. الدراسة بدأت في مارس 2007 ودامت 30 شهرا. بغية الإجابة عن جميع الأهداف المسطرة تمت مفصلة ثلاث فئات من الموضوعات:

- الفئة الأولى من المرضى وفقا لنمط العلاج بالتصفية الكلوية.
- الفئة الثانية متناسبة مع المرضى الموضوعين تحت EPO و الزودين بالحديد.
- الفئة الثالثة المعتبرة كفئة سكان مرجعية هم المتبرعون بالدم.

### النتائج:

النتائج المحصل عليها أيا كانت أن STfR عبارة عن رانز (فحص أو اختبار) تشخيصي يمثل حساسية خصوصية في التحليل العالية الخاصة ب65% و 54.50% .  
التحليل courbe ROC du sTfR أظهر عتبة عالية نسبيا ، حيث مثل ضعف القيمة المحصل عليها عند مجموعة السكان المتخذين عندنا كمرجع.  
إن نقص الحديد المطلق أو الوظيفي موجود عند 37.6% وهي نتيجة متفقة مع غالبية الدراسات ؛ في المقابل يبقى النقص الوظيفي بلا تقييم (أو غير مأخوذ في الاعتبار).  
القدرة التنبؤية sTfR في الاستجابة العلاجية ل EPO والمقدرة بزيادة 30% لمدة 30 يوم ومقارنتها مع معدلها القاعدي غير مبرهنة في هذه السلسلة.

### الخلاصة:

إن عملنا هذا قد مكنتنا من تأكيد أن STfR هو رانز تشخيصي متوسط الفعالية ، فهو بالتأكيد أقل فعالية في تشخيص النقص الوظيفي للحديد عند المرضى المصابين بالنقص الكلوي المزمن ، ولكنه بالمقابل يملك القدرة على التنبؤ بالاستجابة للعلاج ب EPO .

### كلمات مفتاحية:

- نقص الحديد - فقر الدم الحديدي - مستقبل الترانسفيرين القابل للذوبان - الفسيل الكلوي.