



## EVALUATION DU STATUT MARTIAL DES HEMODIALYSES SUIVIS AU CNHU-HKM DE COTONOU

AGBOTON L Bruno<sup>1</sup>, BAGLO Tatiana<sup>2</sup>, VIGAN Jacques<sup>1</sup>, AGBODANDE Anthelme<sup>3</sup>, HAZOUME Rodrigue<sup>1</sup>, AHOUI Séraphin<sup>4</sup>, ANANI Ludovic<sup>2</sup>.

- (1) Clinique Universitaire de Néphrologie Hémodialyse du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert K Maga (CNHU-HKM)
  - (2) Laboratoire d'Hématologie du CNHU-HKM
  - (3) Clinique Universitaire de médecine interne CNHU HKM Cotonou Bénin
  - (4) Clinique Universitaire de Néphrologie et Hémodialyse Centre Hospitalier Départemental du Borgou
- Correspondant** : AGBOTON L Bruno, Clinique Universitaire de Néphrologie Hémodialyse du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert K Maga. Email : [bruno\\_agboton02@yahoo.fr](mailto:bruno_agboton02@yahoo.fr)

### RESUME

**Introduction** : Le but de ce travail est d'évaluer l'état martial des hémodialisés du CNHU-HKM de Cotonou. **Patient et Méthodes** : Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, réalisée en janvier 2017 dans l'Unité d'Hémodialyse du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM). Ont été inclus, les patients hémodialisés chroniques, en dialyse de plus de 3 mois et âgés d'au moins 18 ans, sans pathologie intercurrente et non hospitalisés dans les 4 dernières semaines. L'évaluation de l'anémie a porté sur l'hémoglobine (g/dl), la ferritinémie (ng/ml) et le coefficient de saturation de la transferrine (CST). L'analyse des données a été faite au moyen des logiciels Excel 2013 et SPSS ver 8.0. **Résultats** : Au total, 190 hémodialisés ont été retenus, l'âge moyen était de  $48,81 \pm 12,7$  avec un sex-ratio de 1,71 et une ancienneté en dialyse de  $68,25 \pm 59,5$  mois. Le taux moyen d'hémoglobine était de  $8,6 \pm 1,8$  g/dl avec une ferritinémie moyenne de  $1056,60 \pm 1388,60$  µg/l. La prévalence de l'anémie était de 91,6%. Parmi les patients, 23,7% avaient une ferritinémie entre 300 et 500 ng/dl et 66,8% avaient une ferritinémie élevée. Le CST était bas chez 69 patients soit 36,3%. Tous nos patients étaient sous EPO 4000 ui/semaine et la plupart ont une supplémentation en fer. **Discussion et Conclusion** : Le pourcentage de nos patients répondant aux recommandations concernant l'anémie chez les hémodialisés est strictement inférieur aux données de la littérature. La ferritinémie de la moyenne de nos patients est supérieur aux normes, ce qui pourrait les exposer aux complications d'une surcharge ferrique.

**Mots clés** : Etat martial, Hémodialyse, Ferritinémie, Hémoglobine.

### ABSTRACT

#### Assessment of martial status of hemodialysis patients at CNHU-HKM of Cotonou

**Objective**: The aim of this work is to evaluate martial status of CNHU-HKM hemodialysis patients of Cotonou. **Patients and Methods** : It is a cross-sectional study with a descriptive and analytical aim, carried out in January 2017 in the Hemodialysis Unit of National Hospital (CNHU-HKM). Were Included chronic hemodialysis patients aged 18 years or older, hemodialysed for at least 3 months without intercurrent disease and not hospitalized in the last 4 weeks. The anemia was evaluated for hemoglobin (g / dl), ferritin (ng / ml), and transferrin saturation coefficient (CST). The analysis of the data was done by the software Excel 2013 and SPSS ver 8.0. **Outcomes**: A total of 190 hemodialysis patients were retained, with an average age of  $48.81 \pm 12.7$  with a sex ratio of 1.71 and an age of dialysis of  $68.25 \pm 59.5$  months. The mean hemoglobin was  $8.6 \pm 1.8$  g / dl with an average ferritinemia of  $1056,60 \pm 1388,60$ . The prevalence of anemia was 91.6%. Of the patients, 23.7% had ferritinemia between 300 and 500 ng / dl and 66.8% had high ferritinemia. The CST was low in 69 patients (36.3%). All our patients were under EPO 4000 ui / week and most of them had iron supplementation. **Discussion and Conclusion**: The percentage of our patients meeting the recommendations for anemia is strictly inferior to the data in the literature. The ferritinemia of our patients is higher than normal , which could expose them to the complications of a Ferric overload.

**Key words**: Martial status, Hemodialysis, Ferritinemia, Hemoglobin.

### INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à la perte progressive et irréversible des fonctions rénales. Elle résulte de la réduction du parenchyme rénal fonctionnel. Son diagnostic repose sur la diminution du débit de

filtration glomérulaire (DFG), qui se traduit par une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de la créatinine [1]. L'anémie est fréquente dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) et débute bien avant le stade terminale qui nécessite un traitement de

substitution. Cette anémie est classiquement mise en relation avec une déficience relative en érythropoïétine (EPO). Cependant la carence en fer est limitante dans le traitement à base d'EPO chez les patients hémodialysés [2]. Les patients en hémodialyse perdent en moyenne 2 à 6 g de fer par an [3]. Les recommandations internationales préconisent un taux d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dl chez les patients hémodialysés chroniques. Cependant, seulement 35 à 55 % des patients atteignent cet objectif. Le patient en hémodialyse peut néanmoins développer des anémies d'autres étiologies et la surcharge ferrique peut entraîner des effets secondaires [4]. Le but de ce travail est d'évaluer l'état martial des hémodialysés chroniques du CNHU-HKM de Cotonou.

### PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive analytique, réalisée en janvier 2017 dans l'Unité d'Hémodialyse du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM) de Cotonou. La méthode utilisée était non probabiliste avec un recensement exhaustif des patients.

Ont été inclus les patients âgés d'au moins 18 ans, hémodialysés depuis au moins 3 mois sans pathologie intercurrente et non hospitalisés dans les 4 dernières semaines. Ces patients sont régulièrement suivis dans le service et bénéficient mensuellement d'un bilan systématique et d'un traitement hebdomadaire de 4000 UI d'érythropoïétine (Epo) par semaine. Les prélèvements de sang veineux ont été faits avant les séances de dialyse. Aucun patient ne présentait de signes d'hémolyse et une fenêtre thérapeutique d'une semaine a été respectée pour les patients qui sont sous un traitement martial.

Ont été exclus, tous les patients ayant bénéficié d'une transfusion sanguine dans les 3 derniers mois avant le début de l'étude.

Les variables étudiées sont :

- les caractéristiques sociodémographiques : l'âge, le sexe
- les caractéristiques cliniques : le type d'abord vasculaire, la néphropathie initiale, le nombre de séances d'hémodialyse par semaine; l'ancienneté en hémodialyse
- les anomalies biologiques comme l'hémoglobine, le volume globulaire moyen, le nombre de plaquettes, la Protéine C Réactive (CRP), la ferritinémie, le fer sérique, la capacité de fixation de la

transferrine, le pourcentage de saturation de la transferrine et le dosage des transaminases.

Une fiche d'enquête standardisée a permis l'enregistrement des données relatives à l'interrogatoire des patients, les données de l'examen physique et des examens paracliniques.

La ferritinémie est considérée basse lorsqu'elle est inférieure à 30µg/l et élevée, lorsqu'elle est supérieure à 500µg/l. Quant au coefficient de saturation (CST), il est dit bas lorsqu'il est < 20% et élevé lorsqu'il est supérieur à 45%.

La carence martiale relative étant définie comme une diminution du coefficient de saturation associée à une ferritinémie normale ou élevée [5].

Les données ont été saisies et analysées grâce au logiciel SPSS version 18.0.

Le test statistique de Khi carré est utilisé pour comparer les proportions avec un seuil de significativité de 5%.

La présente étude, réalisée dans le cadre des travaux académiques, a été conduite dans le strict respect des règles de bonnes pratiques cliniques (GCP). Le consentement libre et éclairé des patients a été obtenu par écrit. La confidentialité a été rigoureusement respectée au cours de la collecte des données. Les informations obtenues dans le cadre de cette étude ont été traitées dans l'anonymat. Les résultats issus des différentes analyses ont été communiqués au médecin traitant au profit des patients.

### RESULTATS

#### Caractéristiques générales

Au cours de notre étude, 190 patients hémodialysés ont été inclus parmi lesquels 120 hommes et 70 femmes (sex-ratio de 1,71). Ces patients avaient un âge moyen de 48,81±12,7ans avec des extrêmes de 21 ans et 84 ans et sont dialysés depuis en moyenne 68,25± 59,5 mois à raison de 2 à 3 séances par semaine. Il y avait 173 patients (92,02%) anémiés avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl. Le dosage de la Protéine C Réactive révèle la présence d'une inflammation biologique chez 36 personnes soit 18,9% de notre population d'étude. L'administration de fer injectable est réalisée chez 35 patients (18,42%) sur les 190 inclus dans notre étude. La répartition des patients en fonction des causes de l'insuffisance rénale est présentée dans le tableau I.

**Tableau I** : répartition des patients en fonction des causes de l'insuffisance rénale

Causes	Prévalence
HTA	147 (77,4%)
Diabète	22 (11,6%)
HTA et Diabète	1 (0,5%)
PKAD	4 (2,1%)
Hémoglobinopathie SS	2 (1,1)
PVVIH	3 (1,6%)
Syndrome Néphrotique	7 (3,7%)
Néphrectomie iatrogène	1 (0,5%)
Cause indéterminée	3 (1,6%)
Total	190 (100%)

**Caractéristiques biologiques**Dosage de la ferritinémie

Le dosage de la ferritinémie montre que 16 patients soit 8,5% de notre population d'étude avaient leur réserve en fer effondrée. La répartition des patients présentant une hypoferritinémie en fonction du sexe montre une prédominance masculine sans différence statistiquement significative ( $p=0,417$ ). L'hémogramme réalisé chez les patients ayant une hypoferritinémie montre que 13 patients sur les 16, avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl ( $p=0,120$ ) dont 04 cas d'anémie microcytaire. Un traitement martial par des injections hebdomadaires de fer injectable est réalisé chez 7 (43,75%) des 16 patients ayant une hypoferritinémie.

Le nombre de séances de dialyse, la cytolysé hépatique, ainsi que les différentes étiologies d'insuffisance rénale n'influencent pas la survenue d'une hypoferritinémie.

Quant à l'hyperferritinémie, elle est présente chez 127 patients sur les 190 inclus soit 66,84%. La ferritinémie maximale est retrouvée chez un patient drépanocytaire SS et s'élève à 15678,76  $\mu\text{g/L}$ . Par ailleurs, l'hémogramme réalisé sur les 127, montre un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl sans différence statistiquement significative chez 121 patients. Ni le sexe, ni une hypertransaminémie et ni l'inflammation, n'est associée à la survenue de cette hyperferritinémie. La répartition des patients présentant une hyperferritinémie est représentée dans le tableau II.

**Tableau II** : répartition des patients présentant une hyperferritinémie

Ferritinémie	Effectif	Pourcentage
500 – 800 $\mu\text{g/l}$	57	44,88%
>800 $\mu\text{g/l}$	70	55,12%
Total	127	100%

Coefficient de saturation de la transferrine

Sur les 190 patients, le calcul du coefficient de saturation de la transferrine montre que 69 patients soit 36,3% des patients avait un CST bas. Parmi ces derniers, 14 patients présentaient une anémie microcytaire, 44 une anémie normocytaire et 11 patients présentaient une anémie macrocytaire. La répartition des patients ayant un coefficient de saturation à la transferrine basse en fonction du fer sérique révèle que 15 patients avaient simultanément le fer sérique et le CST diminués ( $p=0,001$ ).

La prévalence de la carence martiale relative au cours de notre étude est estimée à 33,68%.

Par ailleurs, le CST est élevé chez 29 patients soit 15,26% de notre population d'étude parmi lesquels on note 6 cas de microcytose et 06 autres cas de macrocytose. La valeur maximale de coefficient de saturation de la transferrine retrouvée au cours de notre étude est de 87,11% et 01 patient avait un CST < 10%.

Dosage du fer sérique

Le dosage du fer sérique au cours de l'étude montre que 23 patients (12,1%) présentaient une anémie hyposidérémique. Parmi ces derniers, 02 patients avaient une anémie microcytaire et 15, une anémie normocytaire ( $p=0,208$ ). Cependant 05 patients parmi les 23 patients ayant une hyposidérémie faisaient des injections régulières de fer.

Sur les 190 patients inclus au cours de l'étude, 10 avaient une hypersidérémie parmi lesquels 5 patients avaient une cytolysé hépatique ( $p=0,265$ ) et 01 seul faisait des injections de fer injectable.

L'interprétation des résultats des dosages de fer sérique, n'ayant de valeur que couplée à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine ou à la capacité de fixation de la transferrine, la capacité de fixation de la transferrine est élevé chez 14 patients. Aussi, 15 patients sur les 23, possèdent aussi un CST bas avec une différence statistiquement significative ( $p=0,001$ ).

**DISCUSSION**

L'anémie est un symptôme fréquent chez les patients présentant une maladie rénale chronique [5]. Elle est susceptible d'être corrigée par un apport de fer et d'agent stimulant l'érythropoïèse [6].

Le dosage de la ferritinémie dans notre population d'étude montre que 16 patients soit 8,47% avaient leur réserve en fer effondrée.

En effet, la carence martiale absolue correspond à une situation où les réserves en fer, essentiellement représentées par la ferritinémie, sont basses [7]. Dans la cohorte Nephrotest, seuls 6% des patients avaient une carence martiale absolue [8]. Par ailleurs, l'étude CKD Route réalisée par SOICHIRO IIMORI et al au Japon a permis de retrouver 42% de carence martiale absolue [9]. Cette différence avec notre résultat pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients sont sous fer oral et 18,42% sous fer injectable. Les mécanismes entraînant cette déficience en fer chez les hémodialysés sont multiples. Il s'agit des saignements gastro-intestinaux, des prélèvements sanguins répétés, et des pertes sanguines dues à la technique d'hémodialyse [10], mais aussi à une augmentation de la synthèse de l'hepcidine chez les hémodialysés qui diminue la captation et la libération du fer au niveau des entérocytes des macrophages [11-12].

La ferritinémie diminue au stade de carence infraclinique de l'anémie alors que les paramètres érythrocytaires sont encore normaux. Cette affirmation a été vérifiée au cours de notre étude car sur les 16 patients ayant une carence martiale absolue, 03 avait encore un taux d'hémoglobine supérieur à 11g/dl et la microcytose n'est présente que chez 04 patients. Aussi, sur les 16 patients ayant une hypoferritinémie, 05 patients présentaient un coefficient de saturation bas et 02, une hyposidérémie. Ce qui confirme le caractère le plus sensible de la ferritinémie pour la détection d'une carence martiale.

De plus, une ferritinémie normale, voire augmentée, pourrait cacher une carence martiale en cas de syndrome inflammatoire, de cytolysé hépatique ou d'insuffisance rénale chronique. Les résultats des dosages de la ferritine sérique doivent être interprétés avec ceux des déterminations d'autres protéines de l'inflammation.

La ferritinémie a une valeur limitée chez l'IRC car si la ferritine est un marqueur des réserves en fer de l'organisme, elle ne donne que peu d'informations sur la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse. Elle est donc peu utile pour détecter une carence relative chez les patients traités par Epo [13]. Ainsi, le calcul du coefficient de saturation de la transferrine donne une idée approximative de la quantité de fer circulant dans le compartiment plasmatique. En effet, la détermination du coefficient de saturation de la transferrine dans notre population d'étude révèle 33,68% des patients

inclus avaient une carence martiale relative alors que ce taux était de 24,2% dans l'étude CKD-ROUTE [9] et 25% dans la cohorte Nephrotest [8]. Cependant, le coefficient de saturation de la transferrine, résultant du rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine, est très variable d'un jour à l'autre en raison de la grande variabilité de la concentration du fer sérique. De plus, la technique du dosage fonctionnel de la capacité totale de fixation de la transferrine utilisée au cours de notre étude, rend des résultats faussement élevés car d'autres protéines sériques peuvent fixer le fer de manière non spécifique [13]. Aussi, dans ce contexte, une inflammation peut être présente et entraîner une synthèse hépatique accrue d'hepcidine qui va dégrader la ferroprotéine dans les macrophages et les entérocytes empêchant ainsi l'externalisation et l'absorption de fer [12].

Le ferritinémie et le CST étant tous deux des marqueurs de sensibilité et de spécificité médiocre pour évaluer une carence en fer, le dosage du fer intramédullaire est de plus en plus considéré comme le gold standard pour le diagnostic de la carence martiale chez les insuffisants rénaux [7]. Par ailleurs, le pourcentage de globules rouges hypochromes et la teneur des réticulocytes en hémoglobine (CHR) sont des tests assez sensibles permettant de mesurer la capacité de l'organisme à délivrer du fer au tissu érythroïde [13].

L'hyperferritinémie, pathognomonique d'une surcharge en fer, est présente chez 127 patients sur les 190 inclus soit 66,84%. Toute inflammation, qu'elle soit générale ou tissulaire, est susceptible d'élever la ferritinémie. Compte tenu de la présence fréquente d'un syndrome inflammatoire chez le dialysé et de son influence sur le taux de ferritine, on peut admettre 800 µg/l comme seuil à ne pas dépasser [14]. Ceci implique que 70 patients sur les 127 soit 55,12% ont une importante surcharge en fer. En effet, les insuffisants rénaux sont le plus souvent, sujets à une polytransfusion associée à un traitement martial par voie injectable et à une insuffisance en EPO, ce qui favoriserait une surcharge importante en fer.

#### **CONCLUSION**

Le fer est un élément indispensable de notre organisme et de l'érythropoïèse. La carence martiale peut être aussi bien fonctionnelle qu'acquise. Des taux très élevés de ferritinémie ont été retrouvées d'où l'intérêt de surveiller le bilan martial, l'apport en fer chez les insuffisants rénaux et de rendre plus disponible les chélateurs de fer au Bénin.

**REFERENCES**

1. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;451:59-73
2. Pierre-Yves Martin. Carence en fer chez le patient insuffisant rénal. Service de néphrologie, HUG, Genève. 7<sup>th</sup> IRON ACADEMY.
3. Sargent JA, Acchiardo SR, Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif*. 2004;22(1):112-23.
4. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1346-59
5. Rottembourg J, Sonigo Y, Dansaert A, Diaconita M, Guerin A. La prise en charge de l'anémie et de ses conséquences chez les patients débutant l'hémodialyse : importance du fer intraveineux en pré-dialyse. *Néphrologie et Thérapeutique*. 2013;9(7):486-493
6. KDIGO. Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:280-335
7. Hummel A, Fiévet P, Joly D. Carence martiale : quoi de neuf en 2012 ? *Néphrologie et Thérapeutique*. 2012;8:15-19
8. Mercadal L, Metzger M, Casadevall N, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ et al. Timing and determinants of erythropoietin deficiency in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:25-42.
9. Limori S, Naito S, Noda Y, Nishida H, Kihira H, Yuin et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. *Nephrology*. 2015 20(9):601-8
10. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):610-19.
11. Gantz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009;46(4):387-93
12. Coyne DW. Heparin clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *kidney int*. 2011;80(3):240-4.
13. Kessler M. Traitement martiale du patient en insuffisance rénale chronique terminale in *Actualités néphrologiques* édition Flammarion Médecine-Sciences. 2004 :215-226.
14. Yves Deugnier. Hyperferritinémies. *Revue Francophone des laboratoires*. 2009;409:6-8