

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Étude de la carence en fer chez une population des donneurs de sang à Tlemcen.**

Présenté par :

Mr BENBACHIR Hamza  
Mr NAAS Hichem

*Soutenu publiquement le 01/07/2017*

**Le Jury**

**Présidente :**

Dr BOUKENKOUL Wafaa

Maître Assistante en Hémobiologie et transfusion sanguine.

**Membres :**

Dr GUENDOOUZ Souaad

Maître Assistante en Pharmacologie.

Dr BAOUCH Ahmed

Assistant santé publique en Biochimie.

**Encadreur :**

Dr ADDA Fatima

Maître Assistante en Hémobiologie et transfusion sanguine.



# *Dédicace*

JE DÉDIE CE MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

À

MA CHERS MERE

EN TÉMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE ENVERS LE SOUTIEN, LES  
SACRIFICES ET TOUS LES EFFORTS QU'ELLE A FAIT POUR MON EDUCATION ET  
MA FORMATION

À

LA MÉMOIRE DE MON CHER PERE

QUE DIEU LE MISÉRICORDIEUX, VOUS ACCUEILLE DANS SON ÉTERNEL  
PARADIS

À

MES FRÈRES ET SOUEURS

QUI M'ONT ENCOURAGÉ ET SOUTENU DURANT TOUT MON CURSUS

À

TOUTE LA FAMILLE : BENBACHIR, RABAH

À

MES AMIS ET COLLÈGUES

AVEC QUI J'AI PARTAGÉ DES MOMENTS INOUBLIABLES PENDANT MES  
ÉTUDES.

HAMZA

# *Dédicace*

JE DÉDIE CE MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

À

MES CHERS PARENTS

EN TÉMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE ENVERS LE SOUTIEN, LES  
SACRIFICES ET TOUS LES EFFORTS QU'ILS ONT FAIT POUR MON EDUCATION  
ET MA FORMATION

À

MES FRÈRES AMINE ET ZAKARIA

POUR LEUR AFFECTION, COMPREHENSION ET PATIENCE

À

TOUTE LA FAMILLE :NAAS, ROKIA

À

MON MAITRE DE STAGE D'OFFICINE DOCTEUR ABDELLAH BENMANSOUR

À

MON MAITRE DE MUSIQUE MONSIEUR TALEB MILOUD

À

MES AMIS ET COUSINS QUI ME SONT CHERS

HICHEM

## *Remerciements*

*Au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions ALLAH qui nous a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

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

*A notre directrice de thèse, **Dr ADDA Fatima** Maître assistante en Hémobiologie et transfusion sanguine. Il nous est très agréable d'exprimer notre profonde gratitude et reconnaissance pour les précieux conseils qu'elle nous a transmis et pour la qualité de son suivi et du soutien qu'elle a bien voulu nous apporter.*

*A notre présidente du Jury **Dr BOUKENKOUL Wafaa** Maître assistante en Hémobiologie et les membres du jury **Dr GUENDOZ Souaad** Maître Assistante en Pharmacologie et **Dr BAUCHE Ahmed** Assistant santé publique en Biochimie d'avoir bien voulu nous faire honneur d'évaluer ce travail, et de l'enrichir par leurs propositions et remarques.*

*Au **Pr TAOULI Katia** chef de service d'Hémobiologie et transfusion sanguine.*

*Au **Dr RAMDAOUI Mourad**, vous nous avez toujours encouragés dans notre travail. Votre riche expérience et vos conseils rigoureux nous ont permis d'éclaircir nos idées. Vous nous avez orientés, corrigés. On a beaucoup appris grâce à vous. Un grand merci pour tout ce que vous avez fait pour nous.*

*Au **Pr HENNAOUI Latifa**, nous sommes très reconnaissants envers l'aide que vous nous avez fournis pour la réalisation de l'analyse statistique ainsi que pour tous les conseils que vous nous avez apportés.*

*Au **Dr MEGHILI**, de nous avoir effectué les dosages de la ferritine dans son laboratoire au service de Médecine nucléaire.*

*À **Mme MALTI Zakia** de nous avoir aidé dans les dosages de la ferritine sérique.*

*Au **Dr DEHRI et Mme Setti** ainsi qu'à tout le personnel médical et paramédical du centre de transfusion sanguine du CHU de Tlemcen pour leur aide et disponibilité.*

*Enfin, nous remercions les donateurs de sang qui ont acceptés de prendre part à notre étude avec grande patience, nous implorons le Seigneur de les récompenser le jour du jugement dernier, par son vaste jardin, le jardin d'EDEN.*

---

## Sommaire

Liste des tableaux .....	v
Liste des figures .....	.vi
Liste des abréviations .....	viii
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>REVUE BIBLIOGRPHIQUE</b> .....	<b>3</b>
Chapitre 01 : Métabolisme de fer.....	4
I. Physiologie du métabolisme de fer .....	5
1. Apports et besoins .....	5
2. Absorption intestinale de fer .....	6
2.1. Les formes chimiques de fer .....	6
2.2. Les mécanismes de l'absorption de fer .....	7
3. Érythrophagocytose et recyclage de fer héminique.....	8
4. Transport plasmatique de fer .....	9
5. Captation cellulaire de fer .....	10
6. Métabolisme intra-cellulaire de fer .....	11
6.1. Le pool de fer labile .....	11
6.2. Le Pool fonctionnel de fer .....	12
6.3. Le Pool du stockage .....	13
7. Pertes en fer .....	14
8. Homéostasie du métabolisme de fer .....	15
8.1. Régulation de l'absorption intestinale .....	15
8.2. Régulation de recyclage de fer .....	20
8.3. Régulation de la synthèse de l'hepcidine .....	20
II. Exploration du métabolisme de fer .....	23
1. Bilan hématologique .....	23
1.1. Hémogramme .....	23
1.2. Taux de réticulocytes .....	25
2. Bilan martial.....	25
2.1. La ferritine sérique .....	25

2.2.	Le fer sérique .....	26
2.3.	La transferrine et le coefficient de saturation en fer .....	27
2.4.	Le récepteur soluble de la transferrine .....	27
2.5.	La ferritine érythrocytaire .....	28
2.6.	La protoporphyrine zinc érythrocytaire .....	29
3.	Dosage de l'hepcidine .....	29
III.	Pathologies du métabolisme de fer .....	30
1.	Anémies microcytaires hypochromes .....	30
1.1.	Définition .....	30
1.2.	Classification .....	30
1.3.	Anémies microcytaires hyposidérémiques .....	31
1.4.	Anémies microcytaires normo ou hypersidérémiques .....	37
2.	Les surcharges en fer .....	38
Chapitre 02 :	Don de sang.....	39
1.	La notion de chaîne transfusionnelle .....	40
2.	La définition du don de sang .....	41
3.	Les différents types des dons .....	42
3.1.	Le don de sang total .....	42
3.2.	Les dons d'aphérèse .....	42
4.	Aspects physiologiques du don de sang .....	42
4.1.	Rappel sur le volume sanguin total .....	42
4.2.	Physiologie du don .....	42
4.3.	Conséquences du don .....	43
5.	Règles éthiques .....	44
6.	Critères d'admissibilité au don de sang.....	44
6.1.	Critères règlementaires.....	44
6.2.	Critères cliniques et biologiques .....	45
7.	Contre-indications au don du sang.....	46
7.1.	Contre-indications au don dans un souci de protection du donneur.....	46
7.2.	Contre-indications au don dans un souci de protection du receveur .....	47
7.3.	Contre-indications au don dans un souci de garantir l'efficacité des PSL .....	47

8.	Etapes de don de sang .....	47
8.1.	Information pré-don .....	47
8.2.	Sélection médicale.....	48
8.3.	Prélèvement .....	49
8.4.	Surveillance du donneur et information post-don .....	50
9.	Risque transfusionnel .....	50
9.1.	Les risques liés au donneur .....	51
9.2.	Les risques liés au don .....	51
9.3.	Les risques liés à l'acte transfusionnel.....	51
10.	Hémovigilance donneur .....	52
10.1.	Définition .....	52
10.2.	Structure générale du système de l'hémovigilance (modèle Français) .....	52
10.3.	Organisation de l'hémovigilance donneurs .....	53
10.4.	Intérêt de l'hémovigilance donneurs .....	54
	<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>55</b>
I.	Matériels et méthodes .....	57
1.	Objectifs .....	57
1.1.	Objectif principal .....	57
1.2.	Objectif secondaire .....	57
2.	Cadre d'étude .....	57
2.1.	Type de l'étude .....	57
2.2.	Lieu de l'étude .....	57
2.3.	Période de l'étude .....	57
2.4.	Population de l'étude .....	57
2.5.	Variables mesurées .....	58
2.6.	Collecte et analyse statistique des données .....	58
3.	Matériels .....	60
3.1.	Les automates .....	60
3.3.	Autres matériaux .....	65
3.4.	Réactifs et produits chimiques .....	66
3.5.	Consommables .....	67

4. Méthodes .....	68
4.1. Prélèvements et phase pré-analytique .....	68
4.2. Phase pré-analytique .....	68
4.3. Phase analytique .....	70
II. Résultats .....	81
1. Description de l'échantillon enquêté .....	81
1.1. Répartition des donneurs selon le sexe .....	81
1.2. Répartition des donneurs selon les tranches d'âge .....	81
1.3. Répartition des donneurs selon le nombre total des dons .....	82
1.4. Répartition des donneurs selon le nombre de dons effectués dans les 12 mois précédents l'inclusion .....	82
1.5. Répartition des donneurs selon l'intervalle entre les deux derniers dons .....	83
2. Description et comparaison des résultats biologiques selon le sexe .....	84
2.1. Les prévalences de la carence en fer, de l'anémie et l'anémie ferriprive dans la population étudiée .....	84
2.2. La comparaison des taux de ferritine sérique et d'hémoglobine chez les donneurs de sang en fonction de sexe .....	85
2.3. L'étude de relation entre le taux d'hémoglobine, le taux de ferritine et les différentes caractéristiques de don .....	86
III. Discussion .....	97
<b>Conclusion</b> .....	104
<b>Références bibliographiques</b> .....	107
<b>Annexes</b> .....	113

**Liste des tableaux**

Tableau I : Les aliments riches en fer .....	5
Tableau II: Apports nutritionnels conseillés en fer. ....	6
Tableau III: Constituants influençant la biodisponibilité du fer .....	6
Tableau IV : Pertes journalières de fer pour différentes catégories d'âge.....	15
Tableau V : Valeurs de référence des paramètres relatifs à l'hématimétrie en fonction de l'âge et du sexe .....	24
Tableau VI : Valeurs de référence des taux de la ferritine sérique.....	26
Tableau VII : Interprétation des taux de ferritine.....	26
Tableau VIII : Valeurs de références des taux de fer sérique.....	27
Tableau IX : Valeurs de référence de la Tf, TIBC et CST .....	27
Tableau X : Valeurs de référence des taux de récepteur soluble à la transferrine RsTf.....	28
Tableau XI : Valeurs de références des taux de ferritine érythrocytaire .....	28
Tableau XII : Valeurs de référence des taux de la protoporphyrine zinc érythrocytaire.....	29
Tableau XIII : Valeurs normales des taux de l'hepcidine dans le sérum selon les méthodes .....	29
Tableau XIV : Causes principales du déficit en fer et des anémies par carence martiale . ....	32
Tableau XV: Variation des marqueurs du métabolisme du fer .....	36
Tableau XVI : Normes physiologiques adultes concernant le volume du sang prélevé . ....	42
Tableau XVII : Pertes estimées en fer selon le type de don.....	44
Tableau XVIII : Tableau des intervalles entre deux dons .....	45
Tableau XIX : Conditions réglementaires d'aptitude au don de sang(en France) .....	46
Tableau XX : Dispositions relatives aux médicaments qui entraînent l'ajournement du don .....	47
Tableau XXI : Les résultats de contrôle qualité. ....	78
Tableau XXII : Les prévalences de la carence en fer, de l'anémie et l'anémie ferriprive dans la population étudiée .....	84
Tableau XXIII : Résultats de corrélation entre les caractéristiques de don avec les paramètres biologiques chez les femmes.....	86
Tableau XXIV : Résultats de corrélation entre les caractéristiques de don avec les paramètres biologiques chez les hommes .....	91

**Liste des figures**

Figure 1 : Mécanisme d'absorption Alimentaire par les entérocytes duodénaux .....	8
Figure 2 : Représentation schématique d'un macrophage et de différentes étapes du processus d'érythrophagocytose et de recyclage du fer héminique .....	9
Figure 3 : Représentation du récepteur de la transferrine.....	10
Figure 4: Acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques .....	11
Figure 5 : Biosynthèse de l'hème.....	13
Figure 6 : Entrée, métabolisme intracellulaire et sortie du fer dans les cellules de l'organisme.....	14
Figure 7 : Régulations de la biosynthèse de la ferritine et du RTf1 par les protéines IRPs. ....	17
Figure 8 : Homéostasie du fer .....	19
Figure 9 : Modèle de la crypte.....	20
Figure 10 : Régulation de l'hepcidine dans le foie.....	21
Figure 11 : Classification des anémies microcytaires. ....	30
Figure 12: Schéma de l'érythropoïèse .....	31
Figure 13: Répartition de la carence martiale et de l'anémie selon l'OMS .....	33
Figure 14 : Physiopathologie des anémies inflammatoires .....	34
Figure 15 : Processus de la chaîne transfusionnelle .....	41
Figure 16 : La chaîne transfusionnelle . ....	50
Figure 17 : Structure générale du système d'Hémovigilance .....	53
Figure 18 : L'automate ADVIA® 2120i.....	60
Figure 19: Système d'immunoanalyse ARCHITECT i 1000 SR.....	63
Figure 20 : Liaison analyte – microparticules.....	64
Figure 21 : Aimant attirant les microparticules paramagnétiques.....	64
Figure 22 : Ajout du conjugué marqué à l'acridinium.....	65
Figure 23 : Logigramme de procédure analytique. ....	70
Figure 24 : Illustration de la technique d'étalement.....	73
Figure 25 : Schématisation de la technique de lecture en "créneau".....	74
Figure 26 : Chargement de flacons réactifs dans le portoir réactifs. ....	75
Figure 27: Chargement des réactifs sur le passeur RSH (Robotic Sample Handler). ....	76
Figure 28: Illustration des voyants et des sections. ....	76

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 29: Emplacement des portoirs échantillons dans l'automate.....	77
Figure 30 : Répartition des donneurs selon le sexe. ....	81
Figure 31 : Répartition des donneurs selon les tranches d'âge.....	81
Figure 32 : Répartition des donneurs selon le nombre total des dons . ....	82
Figure 33 : Répartition des donneurs selon le nombre de dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion. ....	82
Figure 34 : Répartition des donneurs selon l'intervalle de deux derniers dons. ....	83
Figure 35 : Répartition des donneurs hommes et femmes selon le taux de ferritine sérique. ....	85
Figure 36 : Répartition des donneurs hommes et femmes selon le taux d'hémoglobine. ....	85
Figure 37: Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion. ....	87
Figure 38: Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction de nombre total des dons. ....	87
Figure 39 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction de l'intervalle de don. ....	88
Figure 40: Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction des tranches d'âge. .	88
Figure 41: Répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction des tranches d'âge.....	89
Figure 42 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion. ....	90
Figure 43 : la répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction de nombre total des dons . ....	90
Figure 44 : Répartition de taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion. ....	92
Figure 45 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction de nombre total des dons. ....	92
Figure 46: Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction des tranches d'âge. 93	
Figure 47 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction de l'intervalle de don. ....	93
Figure 48: Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction des tranches d'âge.....	94
Figure 49 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion. ....	95
Figure 50 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction de l'intervalle de don. .	95

**Liste des abréviations**

<b>%HYPO</b>	Pourcentage de globules rouges hypochromes
<b>AA</b>	Acide aminé
<b>ABC-B</b>	ATP binding cassette
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>BMP</b>	Bone morphogenetic protein
<b>BPT</b>	Bonnes pratiques transfusionnelles
<b>CCMH</b>	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CGA</b>	Concentré de granulocytes d'aphérèse
<b>CGR</b>	Concentré de globules rouges
<b>CHr</b>	Contenu réticulocytaire en hémoglobine
<b>CO</b>	Monoxyde de carbone
<b>CPA</b>	Concentré de plaquettes d'aphérèse
<b>CPS</b>	Concentré de plaquettes standard
<b>CPS</b>	Concentré de plaquettes standard
<b>CRP</b>	Protéine C réactive
<b>CSA</b>	Anémie sidéroblastique congénitale
<b>CST</b>	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>DCYTB</b>	Duodéal cytochrome réductase
<b>DMT</b>	Divalent metal transporter
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>ES</b>	Etablissement de soins
<b>ETS</b>	Etablissement de transfusions sanguines
<b>Fe(II)</b>	Fer ferreux
<b>Fe(III)</b>	Fer ferrique
<b>Fe-S</b>	Fer-soufre
<b>FPN</b>	Ferroportine
<b>FRT</b>	Ferritine
<b>FSP</b>	Frottis de sang périphérique
<b>GR</b>	Globule rouge
<b>HAMP</b>	Human antimicrobial peptide
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HCP</b>	Heme Carrier Protein
<b>Hct</b>	Hématocrite

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

<b>HIF</b>	Facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie
<b>HJV</b>	Hémojuvéline
<b>HO</b>	Hème oxygénase
<b>IDR</b>	Indice de distribution de volume de globules rouges
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IPD</b>	Informations post-don
<b>IRE</b>	Iron responsive element
<b>IRP</b>	Iron responsive protein
<b>IRP</b>	Iron regulatory proteins
<b>Mfrn</b>	Mitoferrine
<b>m-FRT</b>	Ferritine mitochondriale
<b>MGG</b>	May-Grünwald et Giemsa
<b>MO</b>	Moelle osseuse
<b>MT2</b>	Matriptase 2
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NTBI</b>	Non-Transferrin Bound Iron
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de santé
<b>PM</b>	Poids moléculaire
<b>PPIX</b>	Protoporphyrine IX
<b>PSL</b>	Produit sanguin labile
<b>RsTf</b>	Récepteurs solubles de la transferrine
<b>SRE</b>	Système réticulo-endothélial
<b>TCMH</b>	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>TfR</b>	Récepteur de la transferrine
<b>TGFβ</b>	Transforming growth factor β
<b>TIBC</b>	Capacité totale de fixation de la transferrine
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor
<b>VGM</b>	Volume globulaire moyen
<b>VST</b>	Volume sanguin total
<b>δ-ALA</b>	Acide delta aminolévulinique
<b>δ-ALAS</b>	Acide delta aminolévulinique synthétase

---

# ***INTRODUCTION***

---

### Introduction

Aujourd'hui encore, la transfusion reste un acte médical qui sauve des vies et permet de soutenir une médecine de pointe basée sur l'usage des produits sanguins labiles (**PSL**). Médicalement adaptée à la correction d'un ou de plusieurs déficits, la prescription d'un PSL apporte un ou plusieurs éléments thérapeutiques dont le couple fer/hémoglobine, transporteur d'oxygène pour les concentrés érythrocytaires (1).

Une augmentation franche des besoins en PSL s'explique tout d'abord par les progrès des protocoles de chimiothérapie et de l'environnement médical permettant ainsi le traitement des cancers, des anémies chroniques, des accidents hémorragiques sévères ou des transplantations d'organes (2). De même, l'allongement de l'espérance de vie entraîne une augmentation du nombre de malades nécessitant l'utilisation d'une thérapeutique transfusionnelle. Enfin, cette augmentation est également liée à une reprise de confiance des professionnels de la santé dans les produits sanguins.

Parallèlement, des millions de personnes sont des donneurs de sang (**DS**). Les prélèvements de sang tout comme le nombre ces donneurs ont tendance à évoluer encore, et ce grâce à la mission des banques de sang qui consiste à réguler la pratique du don de sang. Dans une démarche visant à augmenter le taux de fidélisation qui assurerait l'autosuffisance en PSL, il est primordial de poursuivre la politique d'amélioration de la qualité du produit et la sécurité y compris celle du donneur. Cette dernière est une source de préoccupation.

Chaque année, de vastes sommes de financement sont consacrées à la sécurité des bénéficiaires, mais l'importance de la santé des donneurs de sang est très peu prise en compte par les systèmes d'hémovigilance. L'apparition d'événements indésirables imputables au don de sang est de 1%. Généralement, les enquêtes sur les soins des donneurs ont porté sur les complications immédiates et l'équilibre du fer dans l'organisme. L'équilibre de fer chez les donneurs est une question de sécurité influente. Un don complet de sang (400-500 ml) élimine près de 250 mg de fer. Cela correspond à l'épuisement de 4 à 10% des réserves en fer. La perte de globules rouges (**GR**) et la dilution du plasma entraînent une diminution des taux d'hémoglobine (**Hb**) peu après le don, de 0,5-1,0 g / dl. Avec l'épuisement continu des stocks en fer, le corps s'adapte à des concentrations réduites de fer ou développe une carence en fer et anémie (3).

---

## INTRODUCTION

---

Ainsi, il est bien connu que l'anémie ferriprive est l'ultime stade de la carence martiale. Cette dernière, en l'absence d'une anémie peut aussi avoir des conséquences négatives, notamment une réduction des capacités physiques et des performances intellectuelles, une moindre résistance aux infections et des perturbations au cours de la grossesse. Ceci mène à pousser l'action de la prévention de l'anémie vers la prévention contre la carence martiale (4).

Aujourd'hui, les études ne cessent de démontrer que le taux de l'Hb seul est inadéquat pour détecter les donneurs de sang manifestant une carence en fer sans anémie. Les résultats peuvent être supérieurs aux valeurs pathologiques limites d'une anémie ferriprive même si les réserves en fer sont épuisées. N'étant pas corrélés avec l'état du statut martial, le taux d'Hb manifeste une sensibilité médiocre dans la détection en temps réel des répercussions des dons de sang sur les réserves en fer. Le niveau de la ferritine (**FRT**) sérique semblerait plus sensible.

Le patient souffrant d'hémochromatose secondaire bénéficie de saignées ou d'une chélation médicamenteuse tandis que le DS carencé en fer ne bénéficie même pas d'un dépistage ! En contrepartie de sa démarche solidaire, est ce que le donneur de sang pourrait bénéficier d'une prévention efficace et précoce contre l'anémie ferriprive en respectant seulement les règles actuelles d'hémovigilance ?

Etant en partie imputable à la crainte fondée de prêter l'approvisionnement en produits sanguins (2), ce manque d'initiative pourrait être infondé en considérant le DS comme un gisement de PSL dont l'usage devrait être rationnel et dont le mésusage pourrait se révéler catastrophique.

---

---

***REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE***

---

---

***CHAPITRE 01***  
***MÉTABOLISME***  
***DU FER***

---

## I. Physiologie de métabolisme du fer

Le fer est un élément indispensable à la survie des organismes, il joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques, son métabolisme se fait en cercle clos entre les différents compartiments avec des entrées et des pertes minimales et équilibrées.

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'élargir jusqu'à atteindre **3 à 4 g** chez l'adulte.

### 1. Apports et besoins

Les apports en fer de l'organisme sont alimentaires, ils dépendent de sa biodisponibilité pour l'absorption digestive, des nutriments qui l'accompagnent et de la forme moléculaire (5).

Le fer apporté par l'alimentation peut se trouver sous deux formes, le fer héminique qui se trouve dans les viandes et les poissons, et le fer non héminique qui se trouve dans les céréales, les légumes secs, les fruits, les légumes, les œufs et les produits laitiers.

Les aliments les plus riches en fer sont les abats, les viandes et les légumes secs, mais les légumes verts sont plutôt pauvres en fer (6) (**Tableau I**).

La biodisponibilité du fer dépend de la nature des substances qui sont contenues dans les aliments, certaines favorisent l'absorption d'autres la freinent. Par exemple, la vitamine C stimule l'absorption du fer, alors que le café, le thé et certaines fibres alimentaires, gênent son absorption (6) (**Tableau III**).

**Tableau I : Les aliments riches en fer (2).**

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

En effet, l'alimentation apporte environ **10 à 15 mg** de fer par jour, cependant, seule une faible fraction de cet apport est réellement absorbée, à savoir environ **1 à 2 mg/J** pour un adulte(7). Les apports nutritionnels conseillés en fer par jour sont représentés dans le **tableau II** (6).

Tableau II: Apports nutritionnels conseillés en fer (mg/jour)(6).

Catégories		Apports nutritionnels conseillés (mg/j)
Nourrissons		7
Enfants	1-9 ans	7
	10-12 ans	10
Adolescents 13-19 ans	Garçons	13
	Filles	16
Adultes	Hommes	9
	Femmes menstruées	16
	Femmes enceintes	30
	Femmes allaitants	10
	Femmes ménopausées	9

## 2. Absorption intestinale du fer

### 2.1. Les formes chimiques du fer

Le fer se présente dans l'organisme sous deux formes moléculaires :

- **Le fer héminique** : à l'état ferreux Fe(II), présent uniquement dans les aliments d'origine animale. Il correspond au fer des hémoprotéines, essentiellement de l'Hb et de la myoglobine. Sa biodisponibilité est de **25 %** (7).
- **Le fer non héminique** : à l'état ferrique Fe(III), présent à la fois dans les aliments d'origine animale et dans ceux d'origine végétale. Sa biodisponibilité est de **5 %**.

Le fer héminique est nettement mieux absorbé que le fer non héminique du fait qu'il représente environ les deux tiers du fer absorbé alors qu'il ne constitue qu'un tiers des apports (7). L'absorption du fer est influencée par d'autres constituants qui sont représentés dans le **tableau III** (8).

Tableau III: Constituants influençant la biodisponibilité du fer (8).

Interaction	Substance	Aliments	Influence sur
Inhibiteurs de l'absorption	Polyphénols	Thé, café, cacao ....	Fer non héminique.
	Phytates	Son, avoine et aliments riches en fibres....	
	Vitamine A	Viande et produit laitiers	
Activateurs de l'absorption	Calcium	Sel, fromage, lait ....	Fer héminique et non héminique.
	Vitamine C	Fruits frais : cerises, kiwi, agrumes....	
	-	Légumes frais : épinards persil....	
		Viandes, poissons et volailles....	

## 2.2. Les mécanismes de l'absorption du fer

### 2.2.1. Lieu de l'absorption

Les entérocytes des villosités du duodénum et de la partie proximale du jéjunum sont responsables de la quasi-totalité de l'absorption du fer héminique, lié au noyau hème, et non héminique (9). Ces entérocytes sont issus de la maturation et de la migration de cellules souches multipotentes situées dans les cryptes duodénales (10).

### 2.2.2. Mécanismes de l'absorption

Pour passer de la lumière intestinale au plasma, le fer doit traverser la membrane apicale, l'entérocyte lui-même puis la membrane basolatérale(10) (**Figure 1**). Il est important de bien séparer la phase de captation du fer dans la lumière digestive par l'entérocytes de celle de libération du fer dans le plasma, ces deux événements pouvant se trouver dissociés (11).

#### a. Passage du fer à travers le pôle apical

Le fer non héminique solubilisé grâce au pH acide de l'estomac, est présent dans la lumière digestive sous forme de Fe(III). Il est alors réduit sous l'action d'une réductase ancrée dans la membrane apicale de l'entérocytes le *duodéna* *cytochrome réductase* (**DCYTb**). Le Fe(II) est ensuite transporté à travers la membrane grâce au co-transporteur apical *divalent metal transporter 1*(**DMT1**)(11). Un autre mécanisme permettant l'absorption du fer non héminique ferait intervenir un complexe mucines-intégrine-mobilferrine (10).

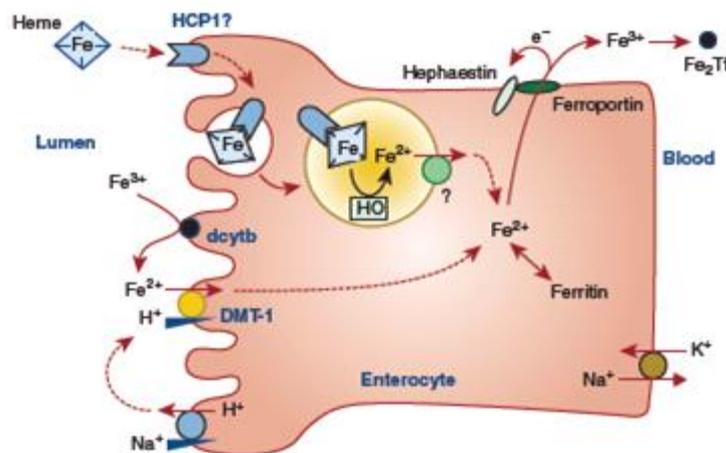
La captation du fer héminique pourrait faire intervenir **HCP1** (*Heme Carrier Protein 1*), un récepteur qui permettrait l'internalisation de l'hème. Ce dernier est clivé par une enzyme appelée hème oxygénase (**HO-1**), le fer est ensuite libéré dans l'entérocyte (11). L'absorption de l'hème est plus efficace que l'absorption du fer inorganique (12).

#### b. Transport et devenir du fer à l'intérieur de l'entérocyte

Le potentiel toxique de ce métal suggère qu'il soit complexé à de petites molécules ou à des protéines chaperonnes. Après capture, le fer peut être dirigé soit vers la *la* *FRT* ou les protéines de l'entérocyte qui l'utilisent comme cofacteur inorganique ; soit vers le pôle basal de l'entérocyte. Dans le premier cas, le fer absorbé sera perdu lors de la desquamation entérocytaire naturelle alors que dans le second, il sera disponible pour être transféré vers la circulation générale (10).

### c. Passage du fer à travers le pôle basolatérale vers le plasma

La libération du fer vers la circulation générale enrôle deux protéines (**Figure 1**). La première, nommée *ferroportine* (**FPN**), exprimée aussi dans les macrophages et responsable du transport du Fe(II). Toutefois, exprimée seule au pôle basal entérocytaire, elle ne serait pas suffisante pour assurer la sortie du fer. Ce mécanisme nécessiterait l'activité d'une seconde protéine, une ferroxidase, représentée par l'*héphaestine*, protéine membranaire indispensable pour oxyder le Fe(II) en Fe(III) avant d'être transféré et capté par la *transferrine* (Tf) plasmatique pour la distribution aux cellules de l'organisme (10).



**Figure 1 : Mécanisme d'absorption du fer alimentaire par les entérocytes duodénaux (13).**

### 3. Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique

Les érythrocytes circulants ont une demi-vie d'environ **120jours**. Chez l'homme, les érythrocytes sénescents sont éliminés par les macrophages tissulaires de la moelle osseuse (**MO**), de la rate et dans une moindre mesure par les cellules de Küpffer du foie (hémolyse physiologique). Ce processus appelé aussi érythrophagocytose, permet de recycler efficacement le fer héminique et contribue largement aux apports en fer nécessaires à l'érythropoïèse (**20 à 25 mg/j**) (14).

L'accumulation des modifications biochimiques à la membrane du GR au cours du vieillissement, sont autant des signaux qui permettent au macrophage d'identifier les GR à éliminer(15). Après cette étape de reconnaissance, le GR est internalisé par phagocytose et la maturation du phagosome va permettre la dégradation de leurs constituants (**Figure 2**). Le catabolisme intracellulaire de l'hème libère du monoxyde de carbone (**CO**), du fer et de la bilirubine, sous l'action d'un complexe enzymatique ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitué d'une *NADPH-cytochrome c réductase*, de HO-1 et de la *biliverdine réductase* (14).

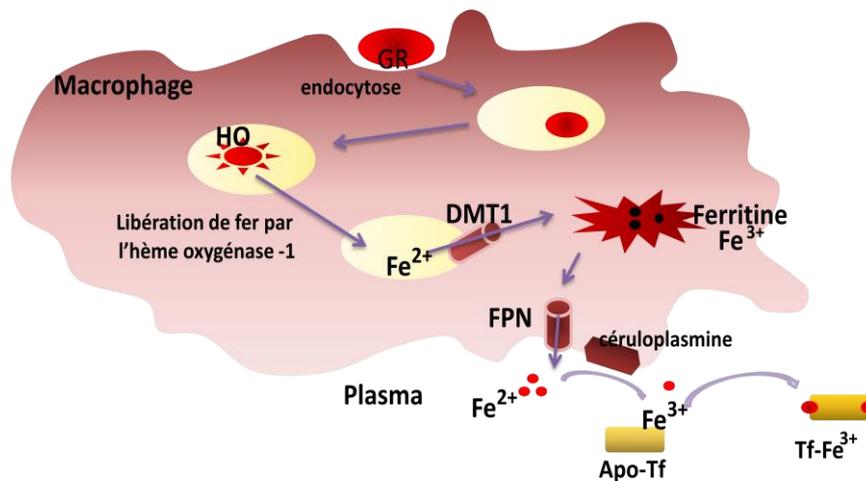


Figure 2 : Représentation schématique d'un macrophage et des différentes étapes du processus d'érythrophagocytose et de recyclage du fer hémique(10).

Le Fe(II) libéré par le catabolisme des GR sénescents va être soit recyclé vers le plasma ; soit mis en réserve dans le macrophage associé à la molécule de FRT (14).

La sortie du fer des macrophages est assurée par la FPN, cette protéine est exprimée majoritairement dans les macrophages du foie et de la rate. Le Fe(II) transporté vers le plasma par la FPN est oxydé par la *céruloplasmine*, une ferroxidase plasmatique de la classe des « multicopper oxydase ». Le Fe(III) est ensuite fixé par la Tf et redistribué dans l'organisme et en particulier dans la MO où il est capté par les érythroblastes (14).

#### 4. Transport plasmatique de fer

C'est le plasma qui apporte le fer aux cellules. Le fer y est présent sous forme liée à la Tf qui le véhicule sous forme de Fe(III). Deux atomes de fer peuvent être véhiculés par chaque molécule de Tf, glycoprotéine faite de 2 chaînes polypeptidiques de poids moléculaire (PM) de 80 KDa synthétisée sous le contrôle du gène du chromosome 3. La concentration de fer plasmatique est de **12 à 25 μM** (11)(16).

La Tf est majoritairement synthétisée par le foie sous forme d'apotransferrine, le fer étant associé à la Tf secondairement, il y aura l'apparition de Tf diférique et la Tf monoférique. Toutefois, à l'état normal, la Tf est incomplètement saturée puisque seuls **30 à 45 %** des sites potentiels de liaison au fer de la Tf plasmatique (**2 à 4 g/L**) sont occupés par du fer (11).

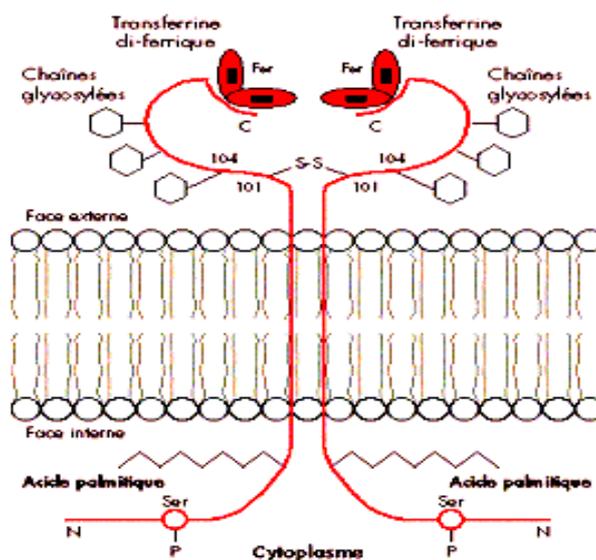
Lorsque la saturation de la Tf augmente, du fer non lié à la Tf apparaît dans le plasma(17). Il est lié à des molécules de faible PM (**citrate, ADP...**) (11).

Une forme particulière de ce fer appelée fer plasmatique réactif, non encore caractérisée chimiquement, est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène susceptibles d'induire des lésions moléculaires (17).

*L'haptoglobine* et *l'hémopexine* peuvent véhiculer du fer en liant respectivement l'Hb et l'hème plasmatiques. Cette capacité permet d'éviter une toxicité liée à la présence de ces composés dans le plasma, notamment lors du phénomène d'hémolyse. La FRT plasmatique pourrait elle aussi contribuer à véhiculer le fer (11).

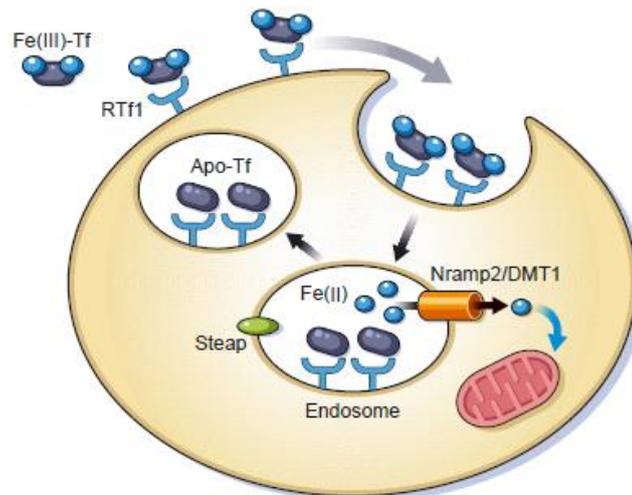
## 5. Captation cellulaire de fer

La captation du fer-Tf plasmatique par les cellules fait intervenir le *récepteur 1 de la transferrine (TfR1)*. Une glycoprotéine de 190 kDa, issue du gène *TFRc* situé sur le chromosome 3, constituée de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures et exprimée à la membrane cellulaire où elle joue le rôle de récepteur pour la Tf (**Figure 3**). Environ 70 % à 80 % des TfR1 sont situés au niveau des précurseurs médullaires érythroblastiques (11)(16).



**Figure 3 : Représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire(18).**

Le complexe Tf-TfR1 est internalisé au cours d'un processus d'endocytose, le pH abaisse au sein de vésicules et permet la libération du fer, celui-ci sera alors exporté vers le cytoplasme grâce au DMT1, cet export du fer nécessite une conversion du Fe(III) libéré de la Tf en Fe(II), celle-ci fait intervenir la protéine *Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3 (STEAP3)* qui est une ferriréductase(11). Par la suite, la vacuole d'endocytose transite vers la surface cellulaire et fusionne à nouveau avec la membrane plasmique, permettant le détachement de l'apotransferrine et le recyclage des TfR1(16) (**Figure 4**).



**Figure 4: Acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques(19).**

Le fer non lié à la Tf (*Non-Transferrin Bound Iron* [NTBI]) peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la Tf est supérieure à 80 %, et ce NTBI serait capté par une voie indépendante du TfR. Un gène candidat (*Slc39a14*) code la protéine ZIP14 qui assure cette fonction (20). Son expression hépatique prédominante pourrait participer à l'aggravation de la surcharge en fer hépatique (11).

## 6. Métabolisme intra-cellulaire de fer

Après son entrée dans la cellule, le fer est dirigé vers différents sites cellulaires dont la mitochondrie. Cette dernière représente la principale destinée du fer dans les cellules érythroïdes (16). On distingue trois compartiments du fer intra-cellulaire : le pool labile, le pool fonctionnel et le pool de stockage.

### 6.1. Le pool du fer labile

Dans les cellules non érythroïdes, le fer rejoint le pool cytoplasmique labile (ou pool transitoire). Ce pool, constitué de plusieurs substances de faible PM telles que les citrates, des nucléotides, des acides aminés (AA) et des oses (16).

À partir de ce pool, le fer peut rejoindre le pool fonctionnel ou le pool de stockage ou quitter la cellule pour rejoindre l'apotransferrine extracellulaire (16) (**Figure 6**).

La teneur du pool labile en fer contribue à la régulation du pool cellulaire total en fer. Son augmentation favorise le stockage intracellulaire et sa diminution stimule la captation du fer extracellulaire. Ceci permet d'assurer un approvisionnement cellulaire adéquat en fer et surtout d'éviter que du fer en excès ne participe à la genèse d'espèces réactives de l'oxygène (16).

## 6.2. Le Pool fonctionnel du fer

Il correspond au fer associé aux différentes protéines nécessitant sa présence comme cofacteur pour assurer les différentes voies métaboliques indispensables à la survie propre des cellules (21). Les protéines associées au fer comprennent les protéines héminiques et les protéines non héminiques.

**Protéines héminiques** : la majorité du fer fonctionnel est incorporée dans l'hème de l'Hb où le fer participe à la fixation et à la libération d'oxygène. Les autres protéines héminiques sont la *myoglobine* qui assure une réserve en oxygène pour le muscle squelettique, les *catalases*, ainsi que les *peroxydases* qui jouent un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres et les différents *cytochromes* impliqués dans la respiration cellulaire ou le métabolisme cellulaire (16).

**Protéines non héminiques** : les principales protéines non héminiques sont les protéines à centre fer-soufre (**Fe-S**), les enzymes ferro-dépendantes telles que la *prolylhydroxylase* (biosynthèse du collagène), la *ribonucléotide réductase* (synthèse de l'ADN) et la *xanthine oxydase* (oxydation des purines en acide urique et réoxydation de la céruloplasmine), ainsi que la *cyclo-oxygénase* et la *lipo-oxygénase*, impliquées dans la synthèse des eicosanoïdes (16).

### 6.2.1. Fer mitochondrial

La mitochondrie joue un rôle fondamental dans le métabolisme du fer. L'entrée mitochondriale implique une protéine appelée *mitoferrine* (**Mfrn**), protéine de la famille *Solute Carrier Proteins*, exprimée au niveau de la membrane mitochondriale interne, particulièrement dans les tissus hématopoïétiques (16).

Au sein de la mitochondrie, le fer peut s'incorporer dans la *protoporphyrine IX* (**PPIX**) pour former l'hème, servir à la synthèse des groupements fer-soufre ou être stocké dans la *ferritine mitochondriale* (**m-FRT**) (16).

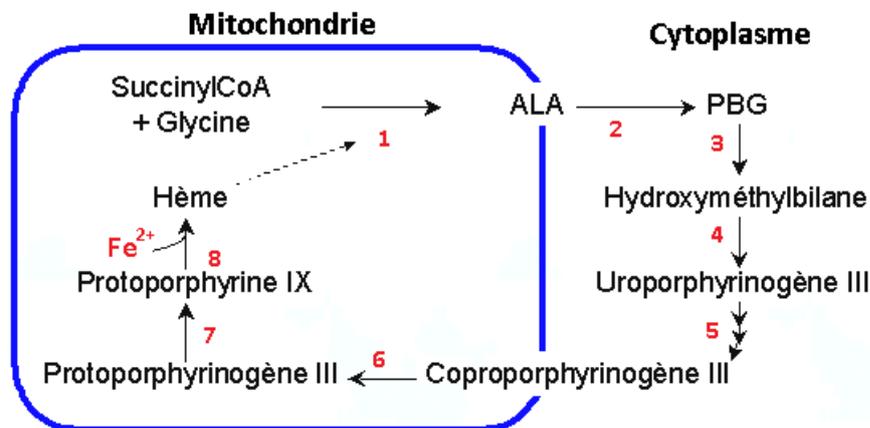
La chaîne de biosynthèse de l'hème comporte huit étapes enzymatiques, qui sont successivement mitochondriale, cytosolique puis de nouveau mitochondriale (19) (**Figure 5**).

Deux réactions sont importantes dans cette biosynthèse :

- La première étape implique l'*acide delta aminolévulinique synthétase* ( **$\delta$ -ALAS**) qui catalyse la condensation d'une glycine et du succinyl-CoA pour former l'acide delta aminolévulinique ( **$\delta$ -ALA**). Cette enzyme est codée par deux gènes

différents, l'ALAS 1, d'expression ubiquitaire et l'ALAS 2, exprimés uniquement dans les cellules érythroïdes (19).

- La dernière étape est catalysée par la *ferrochelatase* mitochondriale qui insère l'ion ferreux dans la molécule de PPIX pour former l'hème (19).



**Figure 5 : Biosynthèse de l'hème(22).**

1 .ALA-synthase, 2.Porphobilinogen(PBG)-synthase (ALA désydratase), 3.PBG-désaminase, 4.uroporphyrinogène III synthase, 5. Uroporphyrinogène décarboxylase, 6.coproporphyrinogène oxydase, 7.protoporphyrinogène oxydase, 8.ferrochélatase.

Les centres fer-soufre (2Fe-2S) ou (4Fe-4S) sont assemblés au sein de la mitochondrie et servent à la synthèse de protéines à centre Fe-S. Il s'agit d'enzymes ou de protéines de régulation mitochondriales (complexe I et III de la chaîne respiratoire, *aconitase*, *succinyl déshydrogénase* et *ferrochélatase*), cytoplasmiques (*Iron Responsif Protein* IRP-1) ou nucléaires (Human Endonuclease III Homolog-1) (16).

L'assemblage des groupements Fe-S fait intervenir *la frataxine* alors que leur export vers le cytosol implique *l'ATP binding cassette 7(ABC-B7)* (19).

Il existe une m-FRT, distincte de FRT cytosolique. La m-FRT présentant une activité ferroxidasique et permettant le stockage du fer mitochondrial excédentaire à l'état ferrique. Le stockage du fer dans la m-FRT prévient la surcharge martiale au sein de la mitochondrie(16) (**Figure 6**).

### 6.3. Le Pool du stockage

Dès que la teneur en fer du pool labile augmente, la fonction de stockage est immédiatement sollicitée afin d'éviter les effets proradicalaires du fer en excès(16).

Le stockage du fer est assuré par la FRT (**Figure 6**), il s'agit d'une protéine de PM variant de 430 à 460 kDa, constituée de 24 sous-unités disposées de façon radiaire. Il existe deux types de sous-unités : type **L** (hépatique) de 19 kDa et type **H** (cardiaque) de 21 kDa, dont

la séquence présente une homologie de 50 % et dont les gènes codants sont situés respectivement sur les chromosomes 19 et 11. La proportion de ces deux types de chaînes diffère selon la localisation tissulaire. La FRT peut incorporer en son centre jusqu'à environ 4 500 atomes de fer doublant ainsi son PM à 900 kDa (16).

Le Fe(II) issu du pool labile pénètre dans la molécule de FRT à travers des canaux situés entre les sous-unités, où il subit une oxydation par les chaînes **H**. Puis les atomes de Fe(III) subissent une nucléation par les chaînes **L** avec formation de cristaux d'oxyhydroxyde phosphate ferrique (16).

En cas de surcharge cellulaire en fer, les molécules de FRT en excès sont captées par les lysosomes qui assurent leur dégradation partielle en un composé amorphe insoluble nommé *hémosidérine* (16).

À l'opposé, lorsque la teneur du pool labile en fer diminue, la FRT relargue son fer, qui passe à l'état ferreux grâce à des agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, le glutathion et les flavoprotéines (16).

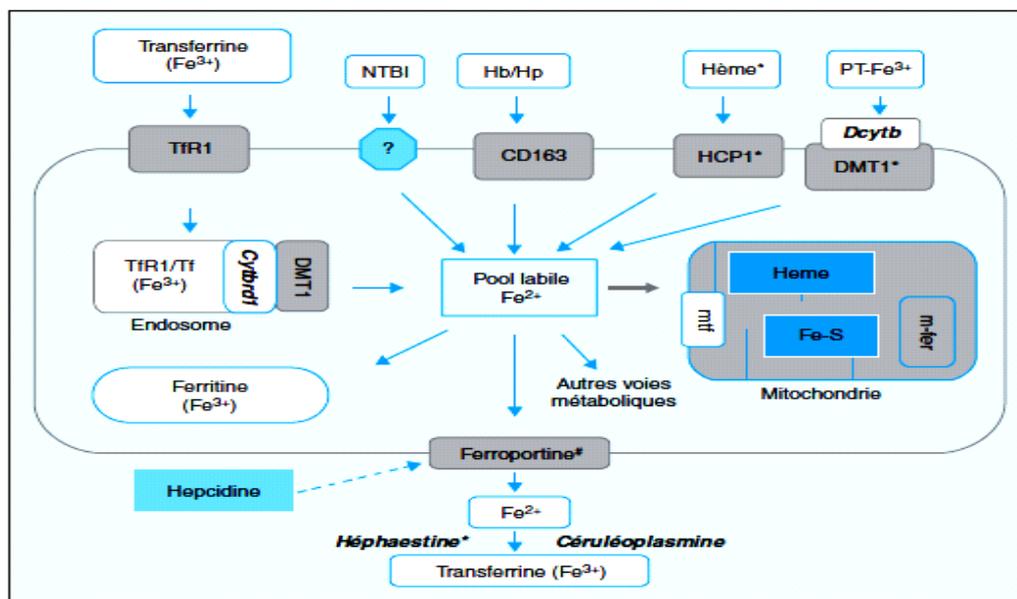


Figure 6 : Entrée, métabolisme intracellulaire et sortie du fer dans les cellules de l'organisme(12).

## 7. Pertes en fer

Les mouvements du fer dans l'organisme se font selon des voies qui ont peu d'échanges avec le milieu extérieur. Seuls 1 à 2 mg sont absorbés et excrétés chaque jour. Les pertes sont pour les deux tiers liées à la desquamation des cellules du tractus gastro-intestinal. Pour le reste, de la desquamation des cellules de l'épiderme. L'élimination urinaire est très faible ; l'élimination sudorale est négligeable (5).

Chez l'homme, les pertes sont estimées à environ 1 mg/j; chez la femme, elles sont plus élevées du fait des hémorragies menstruelles: 35 mg/cycle. Tout saignement chronique majore les pertes en fer puisqu'un millilitre de sang total contient 0,5 mg de fer. Chez l'adulte, la principale cause des anémies par carence en fer est due à un saignement chronique, soit d'origine gynécologique soit d'origine digestive (**Tableau IV**).

Considéré depuis longtemps comme un don de fer, le don de sang est l'une des causes de pertes considérables en fer.

**Tableau IV : Pertes journalières de fer (mg) pour différentes catégories d'âge (8).**

Catégorie	Age (ans)	mg/jour	Catégorie	mg/jour
Enfants	0.25-1	0.77	Homme adulte	0.98
	1-2	0.49	Femme adulte	
	2-6	0.56	- Menstruation	1.36
	6-12	0.94	- Ménopausée	0.77
Garçons	12-16	1.46	- Allaitantes	1.05
Filles	12-16	1.73		

## 8. Homéostasie du métabolisme du fer

L'organisme ne possède pas de voies physiologiques d'excrétion du fer en excès. Le capital ferrique de l'organisme est essentiellement régulé au niveau de l'absorption intestinale, afin d'assurer la stabilité du stock en fer de l'organisme. Cependant, les mécanismes de régulation sont différents selon qu'il s'agit de tissu qui assure le stockage, tel que le tissu hépatique, ou d'un tissu hautement utilisateur du fer, tel que la MO (16).

### 8.1. Régulation de l'absorption intestinale

Le contrôle de l'absorption intestinale s'exerce soit d'une façon directe, par action sur les entérocytes villositaires matures qui implique deux niveaux, intracellulaire et systémique; soit indirectement, par programmation des entérocytes immatures de la crypte selon le statut en fer.

#### 8.1.1. Au niveau intracellulaire : régulation post-transcriptionnelle par les systèmes IRP/IRE

L'identification des protéines de transport, notamment DMT1, Dcytb et FPN, a été d'une grande importance pour les études de la régulation de l'absorption du fer à l'échelle cellulaire et moléculaire. Le niveau d'expression de chacune d'elles est contrôlé par de multiples voies, dépendant de la composition en fer du régime alimentaire et des besoins en fer de l'organisme (20).

Les données actuelles montrent que *le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF)* et *le système iron responsive element/iron regulatory proteins (IRE/IRP)* sont des acteurs principaux dans les processus de régulation intracellulaire (20).

En effet, il a été démontré que la carence en fer induit l'expression simultanée de ces trois protéines par l'intermédiaire de l'isoforme HIF-2 et augmente ainsi l'absorption intestinale du fer(20).

Cependant, le système IRE/IRP est la voie qui a été la plus étudiée. Les IRE sont des motifs nucléotidiques en forme de tige-boucle situés sur certains ARN<sub>m</sub> dans l'extrémité non codante « 5' ou 3' » UTR et reconnus par des protéines régulatrices IRP, qui jouent le rôle de senseurs du fer (20).

Le mode d'interaction le mieux décrit entre les IRP et les IRE est celui de la sous-classe IRP-1. Les IRP-1 possèdent en leur centre un groupement fer-soufre [4Fe-4S]. La présence ou l'absence du fer dans le centre Fe-S de l'IRP-1 conditionne sa fixation sur les IRE (16) :

- Lorsque la teneur en fer du pool labile est faible, les IRP-1 perdent leur centre Fe-S et se fixent sur les IRE(16). Les ARNm du DMT1 et du TfR1 possèdent, respectivement une et cinq séquences(s) IRE dans leur région 3', alors que les ARNm des chaînes L et H de la FRT et de la FPN, de *δ-ALA synthase*, de l'aconitase mitochondriale présentent un IRE dans leur région 5' non-traduite (5'UTR) (10).

En effet, la liaison de l'IRP à l'IRE en région 3'UTR, empêche la dégradation de l'ARNm considéré et permet, du fait de l'allongement de sa durée de vie, une traduction et donc une production protéique plus importante. Si l'IRE est situé en 5' UTR, la liaison IRP-IRE empêche la traduction de l'ARNm considéré(10).

- Lorsque la concentration cellulaire en fer est augmentée, les IRP perdent leur affinité pour les IRE, ce qui favorise les effets inverses (**Figure 7**).

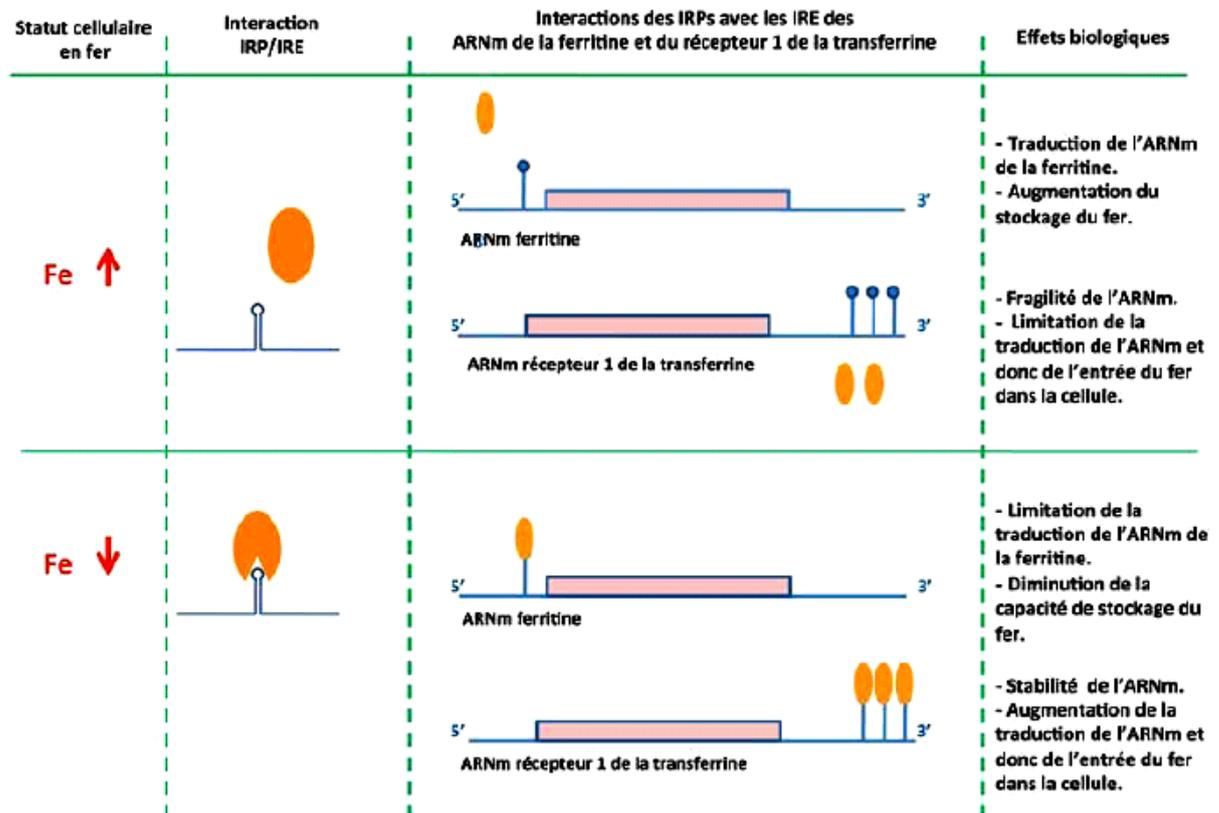


Figure 7 : Régulation de la biosynthèse de la ferritine et du RTf1 par les protéines IRPs (11).

Le fonctionnement du système IRP/IRE au niveau des entérocytes est partiellement différent par rapport aux autres cellules non érythrocytaires, dans la mesure où l'expression de la FPN et de la DMT1 se fait dans le même sens, bien que leurs IRE soient situées respectivement en 5' et 3'. De même, l'effet de l'interaction des IRP en région 5' de la FRT et de la FPN n'est pas le même (16) :

- Lorsque la teneur en fer intracellulaire est faible, l'interaction IRP/IRE en 5' aboutit à l'arrêt de la traduction de l'ARN<sub>m</sub> de la FRT, sans affecter celle de la FPN. Ceci a été attribué au fait que la distance séparant l'IRE du site de transcription de l'ARN<sub>m</sub> est supérieure de 67 nucléotides pour la FPN comparativement à la FRT. Parallèlement, l'interaction IRP/IRE en région 3' stabilise l'ARN<sub>m</sub> du DMT1 et stimule une entrée apicale du fer, qui sera suivie de sa sortie basale vers le pool circulant.
- Quand la teneur en fer cytoplasmique est augmenté ou normale, et de façon identique aux autres cellules de l'organisme, les IRP ne se fixent pas aux IRE. Ceci implique la dégradation de l'ARN<sub>m</sub> de DMT1 (type 3') et la traduction de l'ARN<sub>m</sub> des protéines de type 5' à savoir la FRT et la FPN. Cependant, la sortie

basolatérale du fer n'augmente pas car l'expression de FPN à la surface de la membrane basolatérale est régulée par l'*hepcidine*. Ainsi, l'entérocyte non déficitaire en fer, favorise naturellement le stockage et réduit simultanément l'entrée apicale et la sortie basolatérale du fer.

Par ailleurs, l'ARN<sub>m</sub> du DMT1 est exprimé sous de multiples isoformes avec et sans l'élément 3'UTR non codant. Récemment, une nouvelle isoforme de FPN dépourvue d'IRE a été également identifiée dans l'intestin. Ces isoformes «non-IRE» doivent jouer un rôle important dans l'homéostasie générale du fer puisqu'elles peuvent permettre aux cellules intestinales d'absorber le fer indépendamment de leur propre contenu en fer en cas de carence (20).

### **8.1.2. Au niveau systémique : régulation via l'*hepcidine***

L'absorption intestinale du fer est surtout régulée négativement par l'*hepcidine* (20), un peptide de 25 AA, codé par le gène *human antimicrobial peptide (HAMP)*, situé sur le chromosome 19 (16), sécrété majoritairement par les hépatocytes.

Le mécanisme par lequel l'*hepcidine* régulant négativement la sortie du fer de la cellule vers le plasma a été bien étudié dans les macrophages, où l'*hepcidine* se fixe sur la FPN et entraîne son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes (**Figure 8**). Dans les cellules duodénales, plusieurs travaux récents ont fait état d'un mécanisme différent où l'*hepcidine* entraînerait dans un premier temps une diminution d'expression de DMT1 plutôt que celle de la FPN. En revanche, une augmentation permanente de l'*hepcidine*, finit par induire une disparition complète de FPN à la membrane entérocytaire (20).

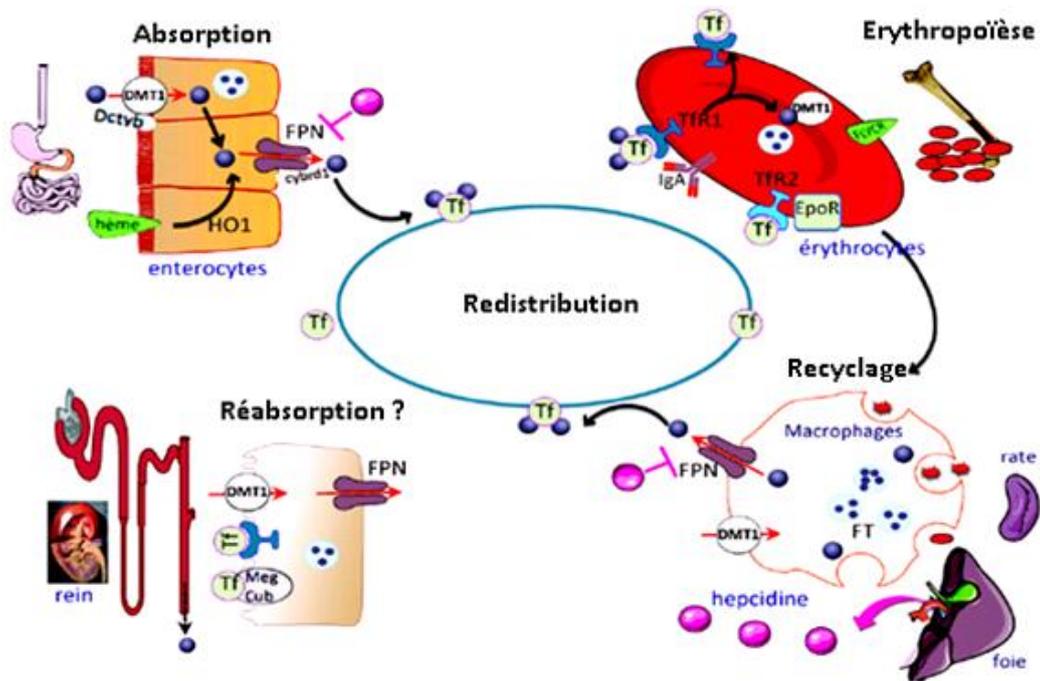


Figure 8 : Homéostasie du fer (20).

cybrd1 : Hephaestine ; DMT1 : co-transporteur Fe(II)-proton ; Dcyt B : duodénil cytochrome B ; EpoR : récepteur de l'érythropoïétine ; FPN : ferroportine ; FT : ferritine ; HO-1 : hème oxygénase 1 ; Meg/Cub : le complexe mégaline/cubuline ; Tf : transferrine ; TFR1/2 : récepteur de la transferrine 1/2.

### 8.1.3. Le modèle de la crypte

Ce modèle permet une programmation du taux d'absorption du fer au niveau des entérocytes par la régulation de l'expression des protéines d'absorption. Ceci en fonction de leur taux en fer proportionnel au degré de saturation de la Tf circulante, qui sera internalisé grâce au complexe HFE- $\beta$ 2microglobuline-TfR1 (10)(12).

Ce processus se déroulerait sur une période de 2 à 3 jours, délai correspondant à la maturation et à la migration des entérocytes au niveau des villosités intestinales, siège de l'absorption du fer.

La molécule HFE est la protéine clé dans cette régulation. C'est une glycoprotéine membranaire HLAI-like, exprimée au pôle basolatérale des entérocytes. Dans la membrane elle interagit avec la  $\beta$ 2-microglobuline et le TfR1 pour former le complexe HFE- $\beta$ 2-microglobuline-TfR1, ce qui entrainera une augmentation de l'affinité de la Tf pour le TfR1. Elle permet la capture du fer au niveau de l'entérocyte de la crypte, 2 cas à envisager (10) (**Figure 9**) :

- Si le taux de fer intracellulaire atteint un certain seuil : il va entrainer un contrôle négatif de l'expression des transporteurs du fer, DMT1 et FPN.
- Si le taux du fer intracellulaire est bas : il va entrainer un contrôle positif de l'expression des transporteurs du fer, DMT1 et FPN.

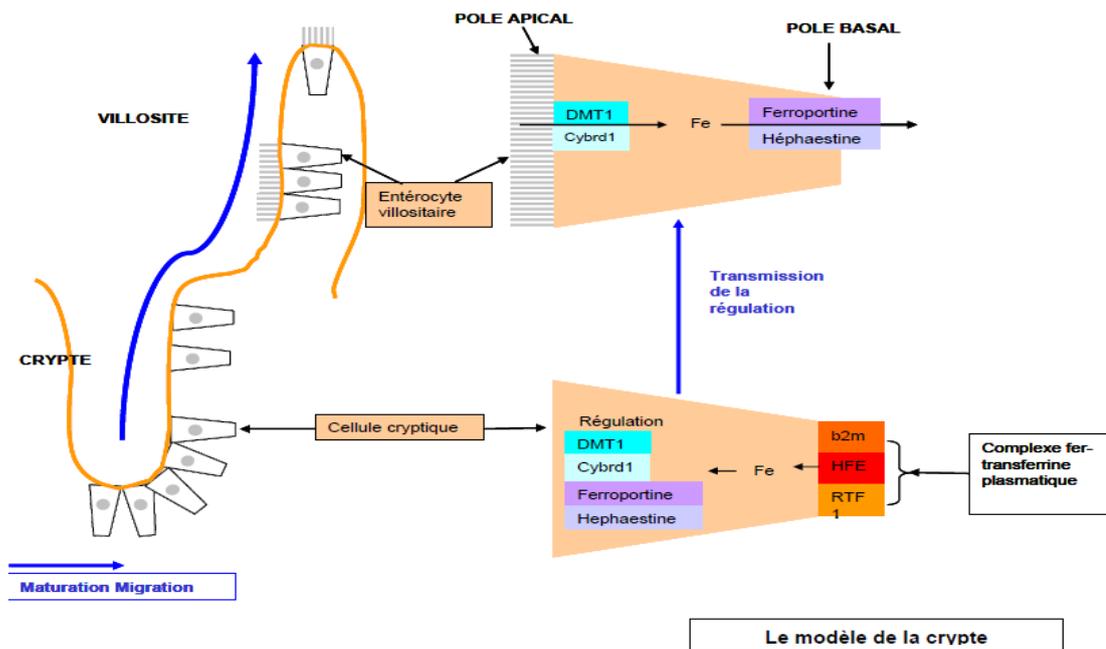


Figure 9 : Modèle de la crypte(23).

## 8.2. Régulation de recyclage de fer

La quantité de FPN présente à la surface des macrophages dépend de nombreuses régulations intra et extracellulaires et contrôle directement le recyclage du fer héminique.

En effet, la synthèse de FPN dans le macrophage est stimulée au niveau transcriptionnel par l'hème, à travers la voie Bach1-Nrf2, parallèlement à l'activation de HO-1, en particulier au cours du processus d'érythrophagocytose (20).

Ensuite, le fer libéré de la dégradation de l'hème stimule la synthèse de FPN en inactivant les IRP-1 (20).

Enfin, la quantité de FPN à la membrane du macrophage est contrôlée de façon systémique par l'hepcidine circulante. La fixation de l'hepcidine sur FPN entraîne son internalisation et dégradation par les lysosomes. La quantité de FPN à la membrane des macrophages joue donc un rôle majeur dans le contrôle de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse (20) (**Figure 8**).

## 8.3. Régulation de la synthèse de l'hepcidine

Le niveau d'expression de l'hepcidine et son niveau plasmatique sont régulés par des facteurs multiples (**Figure 10**). Une grande partie de cette régulation s'effectue lors de la transcription du gène. Cependant, il n'est pas exclu que les processus de traduction et de maturation puissent aussi être régulés lors de la synthèse du peptide (11).

### a. Rôle du Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)

L'expression de l'hepcidine dans le foie est dépendante d'une protéine appelée *hémoujuvéline* (HJV) qui appartient à la famille des *Repulsive Guidance Molecules*(20). L'HJV est un corécepteur des BMPs et elle active la transcription du gène *hepcidine* par une voie Smad4 dépendante, en réponse à la fixation d'une BMP sur son récepteur, le BMP6 produit par les cellules hépatocytes agirait de façons autocrine (11)(19)(20).

L'HJV existe sous deux formes moléculaires distinctes, une forme insérée dans la membrane par une ancre GPI et qui stimule la signalisation induite par BMP et une forme circulante soluble qui agit comme un antagoniste de la signalisation BMP. Produite par un clivage réalisé par la furine dans le réticulum endoplasmique (19).

### b. Rôle de l'HFE-TfR2

L'augmentation de la saturation de la Tf est détectée par l'association HFE-TfR2 à la membrane de l'hépatocyte, ce système jouant le rôle d'*Iron Sensor* qui stimule la synthèse de l'hepcidine via la voie Erk/MAPK (20).

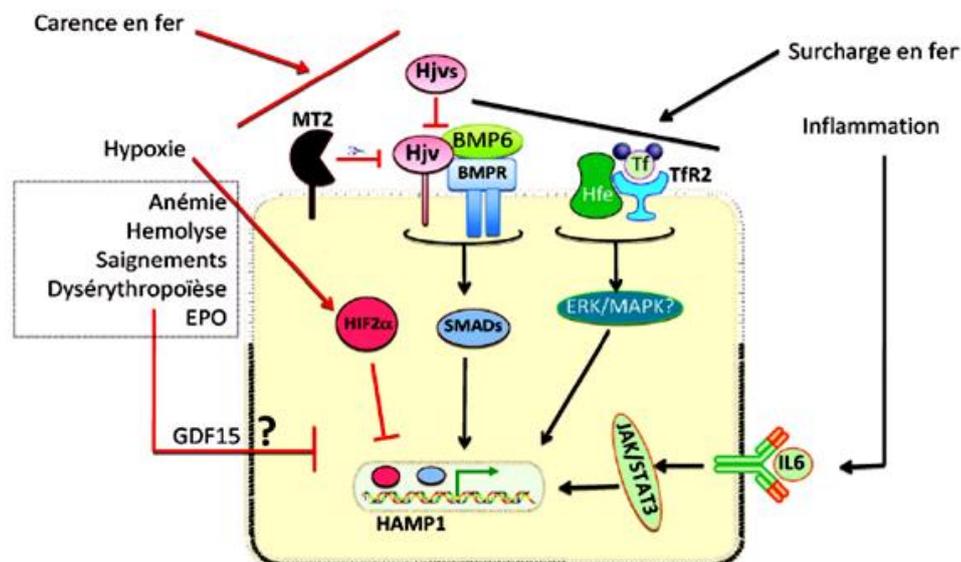


Figure 10 : Régulation de l'hepcidine dans le foie (20).

### c. Rôle de la matriptase 2

La carence en fer est aussi détectée par le foie. Une nouvelle protéine impliquée dans cette régulation a été mise en évidence, il s'agit de la *Matriptase 2* (MT2), une sérine protéase membranaire exprimée à la membrane de l'hépatocyte. La MT2 clive l'HJV membranaire entraînant une répression de la synthèse d'hepcidine de façon à augmenter l'absorption intestinale du fer (19)(20).

**d. Hepcidine et inflammation**

Un autre régulateur majeur de la régulation de l'hepcidine est l'interleukine 6 (**IL6**). Son interaction avec son récepteur à la membrane des hépatocytes provoque l'activation de la voie STAT3 qui stimule la transcription du gène codant l'hepcidine. C'est la raison de l'hyperhepcidinémie observée lors des états inflammatoires (11).

**e. Hepcidine et érythropoïèse**

Toutes les situations qui augmentent les besoins en fer, et en particulier la stimulation de l'érythropoïèse, répriment l'expression du gène de l'hepcidine. L'hypoxie réprime l'hepcidine, en partie grâce à un site de fixation de HIF1-alpha dans le promoteur.

Il a été proposé que GDF 15, cytokine appartenant à la famille du *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (**TGF $\beta$** ) et synthétisée par les érythroblastes matures, puisse réprimer l'expression de l'hepcidine (11)(19).

La répression de l'hepcidine dans les dysérythropoïèses est à l'origine d'une augmentation de l'absorption intestinale et du développement d'une surcharge en fer(19).

## II. Exploration du métabolisme du fer

Les différents paramètres utilisés pour l'évaluation du statut martial et son retentissement sur l'hématopoïèse explorent le fer dans les différents compartiments. Le choix et l'interprétation des paramètres mesurés doivent être murement réfléchis car ce sont les déterminants de la qualité du diagnostic.

### 1. Bilan hématologique

#### 1.1. Hémogramme

L'hémogramme est un examen permettant de dépister, explorer et assurer le suivi de la plupart des anomalies des lignées sanguines. Il repose sur l'étude quantitative et qualitative des trois lignées cellulaires du sang. Il comporte : la numération formule sanguine (NFS) et le frottis de sang périphérique (FSP) (24).

##### 1.1.1. Numération formule sanguine

Repose sur l'évaluation quantitative des trois lignées cellulaires du sang dont ceux relatives à l'hématimétrie (24).

- a. **Numération des globules rouges (en T/L) :** réalisée manuellement sur cellule de Malassez ou par technique automatique (24).
- b. **Taux d'hémoglobine (en g/dL) :** mesuré par dosage spectrophotométrique à 540 nm après hémolyse et transformation en cyanméthémoglobine (technique de DRABKIN) (25).
- c. **Taux d'hématocrite (en %) :** mesuré par la technique manuelle de microhématocrite (Hct) ou calculé par l'automate de numération sanguine selon la formule :  $\text{Hct} = \text{VGM} \times \text{GR}$ . Certains automates mesurent l'Hct (26).
- d. **Volume globulaire moyen ou VGM (en fL) :** mesuré par les automates de formule sanguines ou calculé dans les techniques manuelles selon la formule :  $\text{VGM} = \text{Hct} / \text{GR}$  (26).
- e. **Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ou TCMH (en pg) :** calculée selon la formule :  $\text{TCMH} = \text{Hb} / \text{GR}$  (27).
- f. **Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ou CCMH (en %) :** calculée selon la formule :  $\text{CCMH} = \text{Hb} / \text{Hct}$  ou mesurée directement par certains automates de numération sanguine (26).

- g. Indice de distribution de volume de globules rouges ou IDR** : représente le coefficient de variation du volume des GR, déterminé à partir de l'histogramme correspondant (25).
- h. Le pourcentage d'hématies hypochromes (% HYPO)** : représente le pourcentage de GR ayant une concentration en Hb inférieure à 28 g/dL. Il est déterminé à partir de l'histogramme correspondant (27).

**Tableau V : Valeurs de référence des paramètres relatifs à l'hématimétrie en fonction de l'âge et du sexe (27) (24) (25) (28) (29).**

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

Lors des anémies par carence martiale, la TCMH est le premier paramètre à s'abaisser, suivi par le VGM puis par le taux d'Hb. Ces paramètres se corrigent dans le sens inverse après un traitement martial. Les autres paramètres hématimétriques sont abaissés sauf l'IDR qui est augmenté. Ces résultats indiquent une diminution de la livraison du fer aux érythroblastes mais ne signifient pas obligatoirement qu'il n'existe plus de réserves en fer.

### **1.1.2. Frottis de sang périphérique**

Repose sur l'étude quantitative et qualitative des trois lignées cellulaires de sang après étalement d'une goutte de sang et coloration par la technique de May-Grünwald et Giemsa (**MGG**). Il permet de confirmer les résultats de la NFS et de rechercher les anomalies morphologiques des GR (taille, forme, coloration et inclusions intra-érythrocytaires) (30).

### **1.2. Taux de réticulocytes**

Repose sur la mise en évidence et le dénombrement des réticulocytes après coloration dite vitale au bleu de crésyl brillant qui colore les fragments d'ARN sous forme de substance granulofilamenteuse.

Les résultats sont donnés en pourcentage et en valeurs absolues par les techniques automatiques ou les techniques manuelles.

Le taux de réticulocytes permet de saisir le mécanisme de l'anémie :

- Taux de réticulocytes inférieur à 120 G/L : anémie arégénérative.
- Taux de réticulocytes supérieur à 120 G/L : anémie régénérative (31).

D'autres paramètres réticulocytaires sont donnés par les automates de numération sanguines tel que : VGM des réticulocytes, CCMH des réticulocytes et le contenu en Hb des réticulocytes (**CHr**). Ce dernier est égal au produit du volume cellulaire par la concentration en Hb au sein de chaque cellule et détecte précocement une érythropoïèse ferriprive (48 heures) en étudiant les cellules déficientes en fer dès qu'elles sont libérées dans la circulation sous forme de réticulocytes (27).

## **2. Bilan martial**

Différents paramètres biochimiques sont disponibles pour évaluer le métabolisme du fer. Le fer stocké dans le système réticulo-endothélial (**SRE**) est mesuré par la FRT sérique ou apprécié d'une manière semi-quantitative sur un prélèvement de MO par une coloration de Perls. La quantité de fer circulant est déterminée par le fer sérique, la transferrinémie et le coefficient de saturation de la Tf (**CST**). La manière dont le fer est distribué à la MO est appréciée par le dosage des récepteurs solubles à la transferrine RsTf, la FRT érythrocytaire et le dosage de zinc protoporphyrine érythrocytaire (32).

### **2.1. La ferritine sérique**

Initialement dosée par des méthodes radio-immunologiques. La FRT est maintenant dosée par des méthodes immuno-enzymatiques à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline, ou bien par une méthode fluoro-immuno-enzymatiques (25).

Les valeurs normales des taux de FRT plasmatiques sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau VI : Valeurs de référence des taux de la ferritine sérique (33)(63).**

Catégorie	Valeurs
Homme adulte	15 à 300 ng/mL
Femme adulte	15 à 200 ng/mL
Nouveau-né	50 à 600 ng/mL
Nourrisson 1 à 3 mois	140 à 400 ng/mL
Nourrisson 3 à 6 mois	40 à 220 ng/mL
Nourrisson > 6 mois et enfant jusqu'à 15 ans	15 à 100 ng/mL

Chez le sujet sain, la concentration en FRT plasmatique ou érythrocytaire est corrélée à la FRT tissulaire et donc au fer de réserve. L'augmentation d'1 µg/L de la concentration en FRT correspond au stockage de 8 mg de fer (n'est plus valable au-delà de 1000 µg/L). La diminution de la concentration en FRT plasmatique et/ou érythrocytaire est pathognomonique de la carence en fer (27).

Une FRT plasmatique < 12 ng/mL est le reflet de réserves en fer épuisées et une FRT plasmatique < 30 ng/mL témoigne des réserves insuffisantes (34). Une FRT basse prouve donc que le fer en réserve est insuffisant mais pas que l'érythropoïèse est concernée. De ce fait, elle ne permet pas de dire si une anémie est imputable à une carence martiale ou non. Des augmentations de la concentration de FRT, indépendantes des réserves de fer, sont fréquentes et peuvent masquer une carence martiale. Etant une protéine de la phase aiguë, des augmentations de la concentration de FRT, indépendantes des réserves de fer, sont fréquentes et peuvent masquer une carence martiale (27).

**Tableau VII : Interprétation des taux de ferritine(35) (63).**

Taux de ferritine (ng/mL)	Réserves de fer
>50	Suffisantes
30 à 50	Faibles
12 à 29	Très faibles
<12	Epuisées

## 2.2. Le fer sérique

Le prélèvement pour dosage du fer sérique doit être réalisé entre 8 h et 10 h du matin puisqu'il présente d'importantes variations nyctémérales (25).

Toutes les techniques courantes de dosage du fer sérique procèdent par colorimétrie. Elles sont de deux sortes, selon que l'on procède, comme dans la méthode manuelle de référence, à une déprotéinisation en milieu acide suivie d'une centrifugation qui permet

d'éliminer les substances interférentes (bilirubine, hémoglobine, médicaments, cuivre) ou que l'on évite cette étape, comme dans les automates de mesure (25).

**Tableau VIII : Valeurs de références des taux de fer sérique [ $\mu\text{mol/l}$ =17.92 x mg/l](25).**

Homme	Femme	Enfant d'un an à l'âge de puberté
10 - 30 $\mu\text{mol/l}$ (0,55 - 1,65 mg/l)	8-28 $\mu\text{mol/l}$ (0,46 - 1,62 mg/l)	11 - 23 $\mu\text{mol/l}$ (0,61 - 1,33 mg/l)

### 2.3. La transferrine et le coefficient de saturation en fer

Le dosage préconisé pour la Tf est un dosage immunochimique direct par immunoprécipitation en veine liquide (immuno-néphélométrie, immuno-turbidimétrie). Un simple calcul permet d'en déduire la capacité totale de saturation en fer de la transferrine (TIBC) selon la formule :  $\text{TIBC } (\mu\text{mol/L}) = [\text{Tf}] (\text{g/L}) \times 25$  (25).

Le CST est calculé selon la formule  $\text{CST} = \text{fer sérique}/\text{TIBC}$ . C'est un bon indicateur du transport du fer et de son alimentation tissulaire. Toute diminution de ce coefficient au-dessous de 15 % traduit sans aucun doute une diminution de la livraison du fer à l'érythropoïèse. A l'opposé, toute augmentation de ce coefficient au-delà de 55 % témoigne d'un danger de surcharge tissulaire en fer du type hémochromatose (25).

**Tableau IX : Valeurs de référence de la Tf, TIBC et CST (25).**

<b>Tf</b>	Adulte (H ou F)	2,4 - 3,8 g/l
	Enfant (1 an → puberté)	2,2 - 4,0 g/l
<b>TIBC</b>	Adulte (H ou F)	60 - 95 $\mu\text{mol/l}$ (3,5 - 5,5 mg/l)
	Enfant (1 an → puberté)	55 - 100 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 - 5,8 mg/l)
<b>CST</b>	Homme	20 - 40 %
	Femme	15 - 35 %
	Enfant (1an → puberté)	15 - 40 %

### 2.4. Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf)

Le RsTf est la forme monomérique circulante du récepteur cellulaire. Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires qui dépend quant à elle du nombre de précurseurs érythrocytaires et de l'apport de fer à l'organisme. La déterminante la plus importante de la concentration de RsTf est l'activité érythropoïétique médullaire (27).

Le dosage du RsTf est réalisé par une méthode immuno-enzymatique (ELISA). L'intérêt du RsTf est que sa concentration n'est pas modifiée par l'existence d'un syndrome inflammatoire. L'inconvénient du dosage du RsTf est que malgré le développement d'un

standard de référence, les réactifs commercialisés ne sont actuellement pas standardisés et les valeurs usuelles diffèrent du simple au double d'un réactif à l'autre, ce qui impose d'utiliser le même réactif pour le suivi d'un patient (27).

Le RsTf n'est un paramètre de l'activité érythropoïétique que lorsque les réserves de fer sont suffisantes. Si elles sont épuisées et s'il n'y a plus assez de fer disponible pour l'érythropoïèse, l'expression du récepteur de la Tf est augmentée, tout comme la densité des récepteurs sur les précurseurs érythrocytaires. C'est ainsi que le RsTf augmente proportionnellement aux besoins en fer.

**Tableau X : Valeurs de référence des taux du récepteur soluble à la transferrine RsTf (36).**

<b>Valeurs de référence H et F</b>	0.76 - 1.76 mg/l
------------------------------------	------------------

## 2.5. La ferritine érythrocytaire

Ce paramètre reflète l'équilibre entre les entrées de fer dans la moelle érythropoïétique, c'est à dire les apports de fer sous forme de Tf diférique essentiellement, et les sorties, c'est à dire la synthèse de l'Hb (25).

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

- Elimination des leucocytes (très riches en FRT).
- Obtention d'un hémolysât de sang total par sonication.
- Numération érythrocytaire et taux d'Hb sur le sang total initial.
- Taux d'Hb sur l'hémolysât (pour apprécier le taux de dilution).
- Dosage de la FRT sur l'hémolysât.
- Application d'une formule donnant la quantité de FRT par GR (en attog/GR = 10.18 g/GR).

Ce dosage est rarement pratiqué en l'absence d'automatisation de la phase de lavage des érythrocytes (25).

**Tableau XI : Valeurs de références des taux de ferritine érythrocytaire (25).**

<b>Homme ou femme</b>	<b>Enfant masculin de 1 à 12 ans</b>
5 - 40 attog/GR	2,8 - 24 attog/GR

La FRT érythrocytaire 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 FRT érythrocytaire abaissée, alors que la FRT sérique peut être normale ou même augmentée. Elle présente par ailleurs un certain intérêt dans le diagnostic de l'hémochromatose génétique, où elle est très élevée (jusqu'à 60 fois la

normale), alors que dans l'hémochromatose secondaire, elle l'est beaucoup moins et parfois pas du tout. Enfin, en matière de surcharge en fer, c'est surtout dans la surveillance du traitement de l'hémochromatose par des saignées que la FRT érythrocytaire est utile : elle diminue en effet beaucoup plus lentement que la FRT plasmatique (la quelle est très sensible aux saignées) et sa normalisation signe indubitablement la désaturation en fer du patient (25).

### 2.6. La protoporphyrine zinc érythrocytaire

La protoporphyrine à zinc peut être dosée par une méthode fluorométrique simple, rapide et très peu onéreuse. Une protoporphyrine à zinc augmentée signale qu'il n'y a pas assez de fer pour la synthèse de l'hème. Elle témoigne ainsi d'une érythropoïèse ferriprive, c'est-à-dire d'un manque de fer fonctionnel (27).

**Tableau XII : Valeurs de référence des taux de la protoporphyrine zinc érythrocytaire (37).**

<b>Valeurs de référence H et F</b>	< 40µmole/mole hème
------------------------------------	---------------------

### 3. Dosage de l'hepcidine

Quatre méthodes sont actuellement disponibles : radio-immunologique (RIA), immuno-enzymatiques (ELISA), Ligand Binding Assay (LBA) et spectrométrie de masse(38).

**Tableau XIII : Valeurs normales des taux de l'hepcidine dans le sérum selon les méthodes(38).**

<b>Méthode</b>	<b>Valeurs normales dans le sérum</b>
<b>ELISA</b>	29 – 254 µg /L (Hommes)
	17 – 286 µg /L (Femmes)
<b>RIA</b>	2 – 55 µg /L (Moyenne 15.3 µg /L)

Le dosage de l'hepcidine est vraisemblablement amené à se développer mais son intérêt clinique reste à évaluer. Plusieurs études récentes ont montré une forte corrélation de l'hepcidine avec la FRT et concluent donc que son dosage isolé est inutile. Le dosage de l'hepcidine pourrait être utile en association avec le CHr, en remplacement du rapport RsTf/Log FRT. Enfin, les dosages d'hepcidine pourraient s'avérer utiles si l'hepcidine était utilisée en thérapeutique (27).

### III. Pathologies du métabolisme du fer

L'altération du métabolisme du fer conduit soit à des déficits menant à des anémies microcytaires ; soit à des surcharges donnant des hémochromatoses.

#### 1. Anémies microcytaires hypochromes

##### 1.1. Définition

Selon l'organisation mondiale de santé (OMS) l'anémie est définie comme diminution de la quantité d'Hb au-dessous de :

- 13 g/dl chez l'homme ;
- 12 g/dl chez la femme adulte ;
- 11 g/dl chez la femme enceinte.

Elle est dite microcytaire lorsque le VGM < 80 fL chez l'adulte ; dans la plupart des cas ce type d'anémie est hypochrome : TCMH < 27 pg et CCMH < 32 %(39).

##### 1.2. Classification

En se basant sur les résultats du bilan martial, on distingue plusieurs types d'anémies microcytaires, qui sont classées selon le logigramme suivant (40):

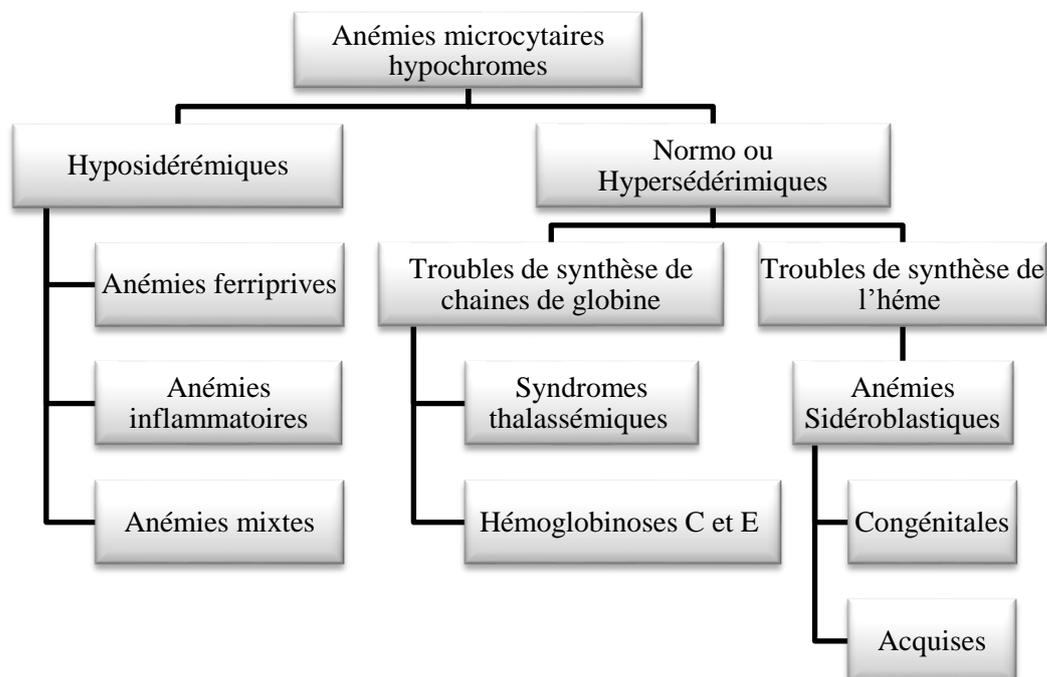


Figure 11 : Classification des anémies microcytaires.

### 1.3. Anémies microcytaires hyposidérémiques

#### 1.3.1. Anémie ferriprive : par carence martiale vraie

##### a. Mécanismes

Cette anémie s'installe très lentement et progressivement, souvent sur plusieurs mois. Elle est longtemps bien tolérée (40).

La carence en fer se traduit d'abord par : une diminution des réserves, donc par une diminution de la FRT. L'épuisement des réserves est suivi de la baisse du taux de fer sérique, l'augmentation compensatrice de la Tf et la diminution de son coefficient de saturation (39) (**Tableau XV**).

Quand le fer délivré aux érythroblastes devient insuffisant, on constate une diminution progressive de la synthèse de l'Hb. En conséquence, l'expression membranaire des RsTf augmente afin d'optimiser la captation du fer (39).

Le contenu en Hb est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues jusqu'à l'obtention d'une concentration critique en Hb de 20 %. Les GR produits contiennent donc de moins en moins d'Hb (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose) (39; 40) (**Figure 12**).

Enfin, s'installe l'anémie microcytaire et hypochrome.

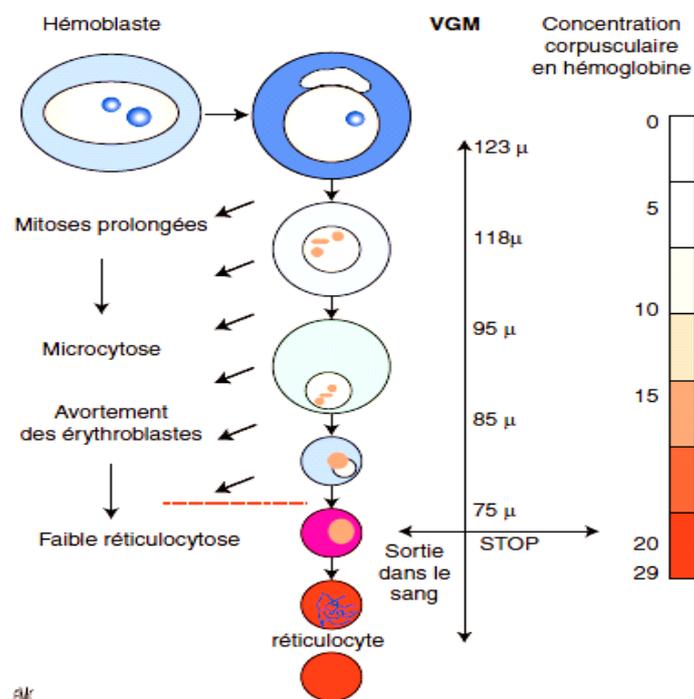


Figure 12: Schéma de l'érythropoïèse(40).

**b. Etiologies**

La carence martiale résulte d'une balance négative du métabolisme du fer par :

- **Déperditions sanguines** : l'étiologie la plus fréquente, elle résulte d'hémorragies minimes et chroniques (mésestimées ou méconnues). Elle peut être soit gynécologique chez la femme en activité génitale ; soit digestives chez l'homme et la femme après ménopause ou bien par les épistaxis récidivantes et les dons de sang rapprochés (39; 40) (**Tableau XIV**).
- **Défaut d'apport en fer** : par insuffisance d'apports alimentaires, par augmentation des besoins (croissance, grossesse, grossesses rapprochées, régimes inappropriés, dons du sang) ou par malabsorption digestive (comme dans la maladie cœliaque) (39; 40) (**Tableau XIV**).
- **Anomalies congénitales ou acquises du métabolisme du fer** : peuvent résulter d'un (19; 20) :
  - défaut de transport : hypo- ou atranferrinémie congénitale ou hypotransferrinémie acquise ;
  - défaut de la voie d'acquisition du fer par les érythroblastes : déficit en TfR ou déficit en DMT1 ;
  - défaut de régulation de l'hepcidine (IRIDA) : déficit en MT-2.

**Tableau XIV : Causes principales du déficit en fer et des anémies par carence martiale(41).**

<b>Excès de pertes de fer</b>
<i>Saignement</i>
Hernie hiatale
Hémorroïdes
Prise de salicylés ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens
Ulcère gastroduodéal
Rectocolite hémorragique
<i>Ménométrorragies</i>
Fibrome
Stérilet
Déséquilibre hormonal (insuffisance lutéale)
Endométriose
<i>Dons de sang ou excès de prises de sang</i>
<b>Perturbation de l'absorption intestinale</b>
Achlorhydrie par atrophie gastrique
Maladie cœliaques
Réséction du grêle
Consommation excessive de thé (au-delà de 1 à 2 L/j)
Anomalies congénitales de l'absorption du fer
<b>Alimentation carencée en fer ou inférieure aux besoins</b>
Accroissement des besoins : grossesses (multiples et/ou rapprochées), allaitement, adolescence, prématurité
Nourrissons (régime lactofarineux prolongé, prématurité, gémellité)
Régimes restrictifs chez l'adolescent et l'adulte.

**c. Caractéristiques cliniques**

L'anémie ferriprive associe des signes cliniques propres à l'anémie : signes d'hypoxie tissulaire (asthénie, dyspnée, vertiges, pâleur) liés aux mécanismes compensatoires (tachycardie), et des signes plus spécifiques de la carence en fer comme les troubles des phanères, des fissures, des commissures labiales, la glossite et la possible modification du goût (39).

La carence en fer, outre l'anémie, pourrait être associée à une baisse des performances intellectuelles et de la productivité, une fatigabilité à l'effort, une altération des fonctions immunitaires avec augmentation de la susceptibilité aux infections, des troubles de la croissance staturo-pondérale, une alopecie, une asthénie, une anorexie (39; 41).

La symptomatologie dépend de la vitesse de l'installation de l'anémie.

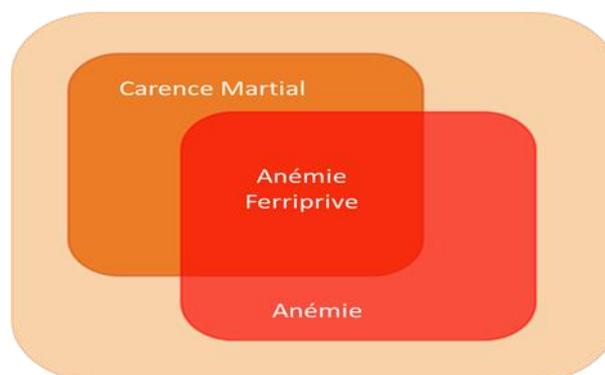
**d. Caractéristiques biologiques**

Le tableau biologique théorique d'une anémie ferriprive associe (39; 40):

- En termes de marqueurs hématologiques on note : une anémie (qui peut aller jusqu'à 7 g/dL) microcytaire (jusqu'à 60 fL) et hypochrome, arégénérative. Le CHr diminuée et % HYPO augmentées.
- En ce qui concerne le bilan martial on note : une FRT sérique basse, un fer sérique bas, une Tf augmentée, une TIBC augmentée et un CST très abaissé. Le taux RsTf augmenté (**Tableau XV**).

**NB**

- Dans l'anémie ferriprive on note une augmentation de la protoporphyrine zinc.
- Il existe des déficits en fer permettant néanmoins de conserver le niveau de l'érythropoïèse, et ne générant pas d'anémie (**Figure 13**).
- L'anémie est le stade ultime de la carence en fer.



**Figure 13: Répartition de la carence martiale et de l'anémie selon l'OMS(39).**

### 1.3.2. Anémies inflammatoires

Les anémies inflammatoires sont appelées aussi anémies des maladies chroniques. Elles résultent des différents mécanismes et sont caractérisées par un profil biologique caractéristique et un tableau clinique spécifique de la maladie causale(41).

#### a. Mécanismes

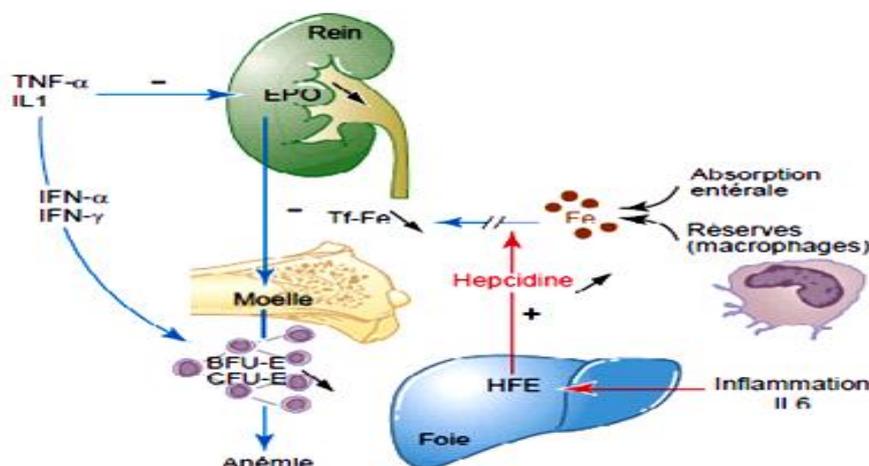
L'anémie inflammatoire survient dans les situations d'activation du système immunitaire (**Figure 14**). Dans ces situations, les médiateurs de l'inflammation surtout les IL1, IL6 et le *Tumor Necrosis Factor* (**TNF $\alpha$** ) qui peuvent (39; 41) :

- Inhiber les précurseurs de l'érythropoïèse, raccourcir la durée de vie des GR et perturber la synthèse et l'action de l'érythropoïétine (**EPO**), c'est le mécanisme initial.
- Altérer le métabolisme du fer par séquestration du fer libéré par l'hémolyse dans le SRE. Les réserves en fer sont donc normales ou augmentées mais le fer sérique et le fer directement disponible pour l'érythropoïèse sont diminués. Ce mécanisme implique l'hepcidine qui empêche l'export du fer hors des cellules duodénales et du SRE.

Par ailleurs, la synthèse de la FRT sérique est directement augmentée par l'inflammation, ce indépendamment et au-delà du niveau de réserves en fer (39).

La diminution du taux de la Tf est liée à son hypercatabolisme dans le foyer inflammatoire et à la diminution de sa synthèse (39).

Cette difficulté de mobilisation du fer à partir des réserves entraîne une diminution du fer disponible pour la synthèse de l'Hb, d'où une augmentation réactionnelle du nombre de mitoses responsables d'une microcytose, voire d'une hypochromie dans un second temps (39).



**Figure 14 : Physiopathologie des anémies inflammatoires(41);**

EPO: Érythropoïétine; BFU: Burst Forming Unit.

**b. Caractéristiques biologiques**

Le tableau biologique d'une anémie inflammatoire associée (39; 41):

- Des marqueurs hématologiques :  
Une anémie souvent modérée (Hb : 9-10 g/dL) d'abord normocytaire et normochrome arégénérative (réticulocytes < 120 G/L). Elle évolue vers une anémie un peu microcytaire et hypochrome si l'inflammation persiste.
- Des marqueurs du statut martial :  
Une FRT plasmatique normale ou élevée ; un fer sérique bas ; une Tf ou une TIBC diminuée ; un CST normal ou diminué (mais moindre qu'en cas de carence martiale). Les RsTf sont normaux (**Tableau XV**).
- Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont augmentés en particulier : la protéine C réactive (**CRP**), taux de fibrinogène et vitesse de sédimentation.

**c. Etiologies**

Les principales affections associées à ce type d'anémie sont(39) :

- Les maladies inflammatoires de l'intestin.
- Les infections aiguës et chroniques qu'elles soient virales (VIH), bactériennes, parasitaires ou mycosiques.
- Les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, les connectivites, les vascularites, la sarcoïdose, etc.
- Les cancers tels que les tumeurs solides ou les atteintes hématologiques.
- L'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique pourrait être rapprochée de cette catégorie d'anémie. Le mécanisme principal est une diminution de la synthèse d'EPO par le rein et un effet antiprolifératif des toxines urémiques.

**1.3.3. Anémie mixte (ferriprive dans un contexte inflammatoire)**

Dans une situation inflammatoire, il se peut qu'un saignement coexiste menant à une carence martiale. Ceci peut être observé en cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales, d'ulcère secondaire au stress d'une pathologie inflammatoire (inflammation et saignements digestifs) ou d'insuffisance rénale chronique (pertes sanguines dans les filtres et les cathéters d'hémodialyse, besoins accrus en fer lors de traitement par EPO) (39).

La population âgée est singulièrement exposée à ces situations en raison du contexte polyopathologique lié à l'âge (42).

Les anomalies biologiques attendues dans la situation de carence martiale peuvent être dissimulées par les effets spécifiques et parfois contraires de l'inflammation (39):

- La diminution de la FRT est contrée par l'augmentation de sa synthèse comme protéine de l'inflammation.
- L'augmentation de la Tf peut être atténuée par son hypercatabolisme.
- La diminution du fer sérique n'est pas discriminante puisqu'il est abaissé en situation de carence et d'inflammation.

Dans cette situation difficile du diagnostic, l'utilisation de marqueurs de la carence en fer comme RsTf restent indicatifs malgré l'inflammation (39).

Le tableau biologique théorique d'une anémie mixte associée (39) (**Tableau XV**):

- Des marqueurs hématologiques :  
Une anémie plus microcytaire que l'anémie inflammatoire seule, normochrome puis hypochrome. Le taux d'Hb est plus bas que les anémies inflammatoires seules. Le taux de réticulocytes est bas (anémie arégénérative).
- Des marqueurs du statut martial :  
La FRT n'est pas nécessairement diminuée, voire même augmentée. Le fer sérique est bas. La Tf, la TIBC et le CST sont diminués. Le taux de RsTf est élevé ou normal avec un ratio RsTf/log FRT élevé.

**Tableau XV: Variation des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive, inflammatoire et mixte(39; 42).**

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
<b>Paramètres hématologiques</b>			
Hb	↓↓	↓	↓
VGM	↓↓	→ ou modérément ↓	↓
TCMH	↓	↓ ou →	↓ ou →
Réticulocytes	→	→	→
<b>Marqueurs du bilan du fer</b>			
Fer sérique	↓	↓	↓
Tf	↑	↓ ou →	↓ ou → ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
FRT	↓	↑ ou →	↓ ou → ou ↑
RsTf	↑	→	↑
Ratio RsTf/Log ferritine	↑ >2	↓ (< 1)	↑ (>2)
Marqueurs inflammatoire	→	↑	↑

## 1.4. Anémies microcytaires normo ou hypersidérémiques

### 1.4.1. Anémie par trouble de synthèse des chaînes de globines

#### a. Syndrome thalassémique

L'anémie liée à une thalassémie peut avoir une présentation hématologique proche de l'anémie ferriprive. Les thalassémies ( $\alpha$  et  $\beta$ ) sont des pathologies de l'Hb, autosomiques récessives fréquentes (39).

La confirmation du diagnostic repose sur l'électrophorèse et le dosage chromatographique des différentes fractions de l'Hb (39).

Les formes mineures des thalassémies sont en règle générale asymptomatiques et dépistées sur hémogramme qui peut révéler (39):

- Une microcytose isolée.
- Une pseudopolyglobulie microcytaire.
- Une anémie microcytaire modérée peu régénérative.

Il n'y a aucune anomalie de marqueurs explorant le métabolisme du fer dans les thalassémies, en dehors des situations de surcharge martiale induite par d'éventuelles transfusions ou surcharges secondaires à des poussées d'hémolyse(39).

#### b. Hémoglobinoses C et E

- Dans les hémoglobinoses E et C, la diminution de synthèse des chaînes  $\beta$ -globines et la formation d'Hb instable sont responsables d'une hémolyse discrète et d'une microcytose.
- Les molécules d'Hb C entraînent une perturbation d'un canal K/Cl avec une fuite d'eau du GR, ce qui provoque une déshydratation cellulaire et une augmentation de la concentration d'Hb donnant une CCMH élevée et un VGM abaissé.

### 1.4.2. Anémie par trouble de synthèse de l'hème : anémie sidéroblastique

Les anémies sidéroblastiques congénitales (CSA) ou acquises sont un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par un défaut d'incorporation du fer au sein de mitochondries et la présence de sidéroblastes en couronne (20).

#### a. Les formes génétiques

Elles peuvent être dues soit à des anomalies de la synthèse d'hème soit de l'assemblage des centres Fe-S.

La forme la plus fréquente de CSA est une forme liée à l’X, due à des mutations des gènes ALAS2. Un autre gène impliqué est SLC25A38 qui est muté dans 15 % des cas. Ce gène est de transmission autosomale récessive et code pour un transporteur de glycine mitochondriale et ses mutations sont responsables d’une forme sévère d’anémie sidéroblastique transfusion dépendante (19; 20).

Quelques formes rares de CSA associées à une ataxie résultent d’une mutation de ABCB7. Une protéine de la membrane externe de la mitochondrie et qui exporte des constituants des centres Fe-S vers le cytosol (19; 20).

**b. Les formes acquises**

Ils font partie des myélodysplasies qui peuvent être secondaire à des toxiques comme : l’isoniaside, le plomb ...

Les anémies sidéroblastiques rentrent dans la catégorie des *iron-loading anemia* et s’accompagnent d’une surcharge en fer sévère, en dehors de toute transfusion (20) (sidérémie et la ferritinémie sont élevés).

**2. Les surcharges en fer**

On distingue les hémochromatoses génétiques et les hémochromatoses associées aux maladies hématologiques. Dans les maladies hématologiques, deux mécanismes sont à l’origine d’une surcharge en fer :

- Les surcharges en fer induites par une hyperabsorption digestive du fer chez les patients non transfusés (surcharge non transfusionnelle).
- Les surcharges secondaires aux apports de concentrés érythrocytaires (surcharge post-transfusionnelle) (19).

Dans les hémochromatoses génétiques comme dans les maladies hématologiques se compliquant d’une surcharge non transfusionnelle, la surcharge résulte d’une hyperabsorption intestinale du fer. Celle-ci est due en partie à la répression de la synthèse d’hepcidine sous l’effet de la dysérythropoïèse, qui perdure malgré la constitution d’une surcharge en fer(19).

---

***CHAPITRE 02***  
***DON DE SANG***

---

La transfusion sanguine est une activité qui consiste à administrer un ou plusieurs composants sanguins (GR, plaquettes, granulocytes, plasma), provenant d'un ou de plusieurs sujets sains, à un ou plusieurs sujets malades. L'équilibre entre le nombre et les caractéristiques de la population des donneurs et la population des receveurs est l'objet d'un enjeu, aussi fondamental que vital, qui est à la fois humain et éthique. C'est toute la problématique de l'autosuffisance (43).

### **1. La notion de chaîne transfusionnelle**

Afin d'optimiser la mise à disposition de cette thérapeutique, la transfusion sanguine répond à une répartition clairement définie des tâches et séparant:

- Le producteur de PSL : ce rôle est dévolu au centre de transfusion sanguine qui a le monopole du prélèvement, de la préparation, de la qualification, la conservation et de la distribution des PSL.
- L'utilisateur des PSL : ce sont les établissements qui transfusent ces produits au bénéfice des malades.

La thérapeutique transfusionnelle est une chaîne constituée des processus suivants (**Figure15**):

- la collecte : première étape « officielle » de cette chaîne, mais en réalité précédée par des différentes actions de promotion du don auprès du public ;
- la préparation : permettant le passage indispensable de la « matière première » au produit fini ;
- la qualification biologique des dons : étape concomitante à la précédente, permettant la caractérisation microbiologique, hématologique et immuno-hématologique du don;
- le stockage: étape qui consiste à gérer l'ensemble des stocks de produits finis et les conserver selon les exigences des produits afin de conserver leurs propriétés ;
- la distribution-délivrance : possible sous prescription nominative où le PSL est sélectionné pour un patient sur prescription médicale ou bien non nominative destinée pour approvisionner un stock à distance ;
- le transport: il est primordial que le transport soit sécurisé, ceci en respectant l'isothermie, l'étanchéité, la protection contre les chocs et le délai d'acheminement à l'établissement de soin (44) ;

- l'acte transfusionnel : il s'agit d'un acte engageant la responsabilité médicale et qui consiste à administrer le produit sélectionné en respectant les examens pré-transfusionnels du patient et le contrôle de concordance (43).

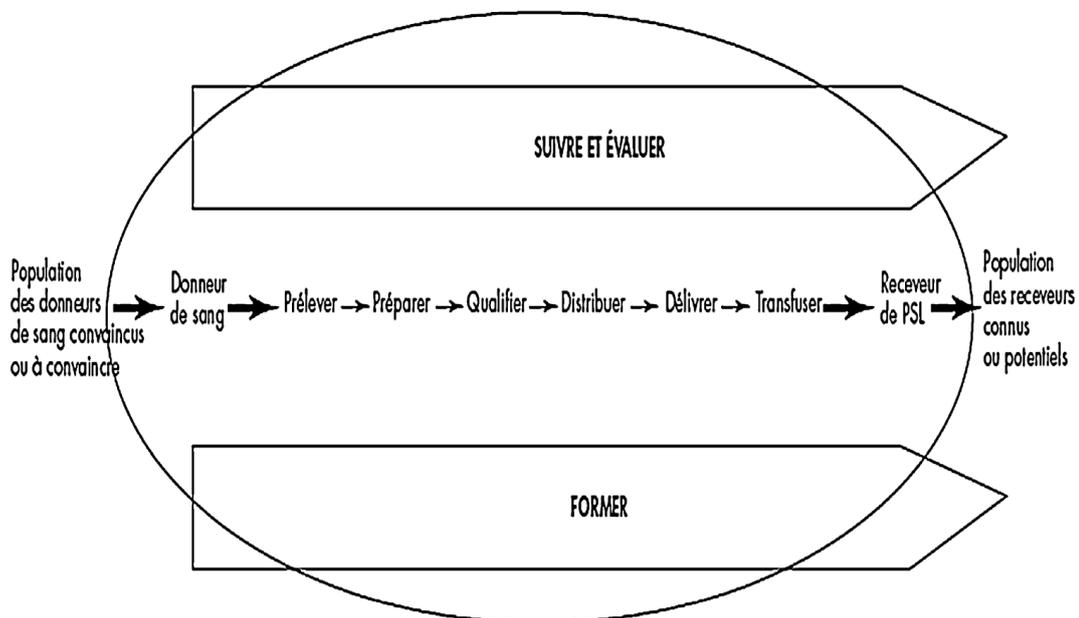


Figure 15 : Processus de la chaîne transfusionnelle (44).

## 2. La définition du don de sang

Le don de sang est une démarche d'assistance à autrui, qui fait appel à la solidarité interhumaine, mais il nécessite la connaissance et le respect de certaines règles de sécurité, dans un souci de responsabilité vis-à-vis des malades (45).

C'est une procédure par laquelle un individu adulte sain et civilement responsable consent à donner volontairement une quantité déterminée de sang pour l'utilisation thérapeutique, biologique et d'analyse de qualification biologiques.

Le don répond aux considérations éthiques de : bénévolat, volontariat, anonymat, neutralité (sexe et race) et d'absence de profit (46).

Le don de sang peut être :

- un don normal de sang (don de sang total) ou un don d'aphérèse (sélectif et automatisé) ;
- un don allogénique (homologue) ou autologue (issu de la personne elle-même) ;
- un don bénévole, familial ou dirigé.

### 3. Les différents types des dons

On distingue deux types de dons de sang :

#### 3.1. Le don de sang total

Qui correspond au prélèvement aseptique de 400 à 500 mL de sang veineux, et qui permet la préparation d'un concentré de globules rouges (**CGR**), d'une unité de plasma, et éventuellement d'un concentré de plaquettes standard (**CPS**).

#### 3.2. Les dons d'aphérèse

Permettant le prélèvement direct d'un ou plusieurs produits sanguins (CGR, concentré de plaquettes d'aphérèse CPA, concentré de granulocytes d'aphérèse CGA, plasma d'aphérèse PA).

L'utilisation de séparateurs cellulaires automatisés permet de prélever un (aphérèse simple) ou deux produits différents (aphérèse combinée) (47; 48).

### 4. Aspects physiologiques du don de sang

#### 4.1. Rappel sur le volume sanguin total

Le volume sanguin circulant physiologique varie en fonction du poids, du sexe et de la répartition des tissus gras et non gras. Il constitue en moyenne 1/13 du poids corporel d'un individu.

Le don de sang a été universellement décidé à 8 mL/Kg avec des limites de 450-500 mL en France et 600 mL aux états unis. Les normes physiologiques adultes concernant le volume sanguin total (**VST**) sont répertoriées sur le tableau suivant :

**Tableau XVI : Normes physiologiques adultes concernant le volume du sang prélevé(49).**

Sujets	État	VST (mL/Kg)
<b>Homme</b>	Obèse	65
	Maigre	70
	Normale	75
	Athlétique	80
<b>Femme</b>	Obèse	60
	Maigre	65
	Normale	70
	Athlétique	75

#### 4.2. Physiologie du don

- A la suite d'un don de sang, le maintien d'un débit sanguin suffisant pour assurer une oxygénation satisfaisante de tous les tissus et organes est physiologiquement assuré.

- Pour ce faire, l'organisme met en œuvre des mécanismes de régulation faisant intervenir la balance sympathique/parasympathique, les hormones et le baroréflexe (50).

### **4.3. Conséquences du don**

#### **4.3.1. Conséquences immédiates**

##### **a. Après un don de sang total**

Un don de 500mL de sang total correspond à une réduction d'environ 10% du VST. Par conséquent les apports en oxygène et la perfusion des tissus seront réduites (50).

Suite à cette baisse du volume sanguin, le système sympathique s'active modérément avec une augmentation des catécholamines et de pression artérielle systolique. Cependant il n'y a pas de variation de rythme et de fréquence cardiaque car le réajustement du baroréflexe se fait rapidement en 90 secondes(50).

Les mouvements hydro-électrolytiques et transfert hydrique du secteur extracellulaire vers le secteur intra-vasculaire grâce à la réponse du système rénine angiotensine à effet antidiurétique permettant de rétablir rapidement le volume plasmatique (40 à 80 mL/heure) (50).

##### **b. Après un don de plasma d'aphérèse**

La perte volumique est de 600 mL de plasma soit une soustraction d'environ 45 g de protéines totales dont :

- 25 à 30 g d'albumine rapidement compensée, au rythme de 0,3 g/kg/jour.
- 20 g d'autres protéines dont les Immunoglobulines (**Ig**) qui sont compensées par la production des cellules lymphocytaires B.

##### **c. Après un don de plaquettes d'aphérèse**

La perte volumique est de 200 à 600 mL de plasma soit :

- Une chute de la numération plaquettaire : 20 à 40 % normalisation en 24 heures par mobilisation des réserves.
- Une perte de 45 g de protéines.
- Une perte 10 à 12 % du taux initial de calcium qui est rapidement récupéré.

##### **d. Après un don de granulocytes d'aphérèse**

On note chute de la numération avec une normalisation en 24 heures.

### 4.3.2. Conséquences tardives

Après un don normal de sang, la perte volumique est d'environ 500 mL soit :

- Une soustraction de 250 à 280 mL de plasma correspondant à 20 g de protéines dont 12 g d'albumine (compensation en 24 à 48 heures).
- Perte de 1 à 2 g/dL d'Hb (compensation en 3 à 4 semaines).
- Perte d'environ 250 mg de fer (compensation en 2 à 3 mois) (50).

**NB :** Les pertes en fer lors d'un don de sang varient selon les types de dons. Ainsi les valeurs sont représentées dans le tableau suivant (51) :

**Tableau XVII : Pertes estimées en fer selon le type de don.**

Type de don	Volume approximatif	Perte estimée en fer
Sang total	500 mL	250 mg
Plaquettes d'aphérèse	80 mL	35 mg
Plasma d'aphérèse	40 mL	18 mg

## 5. Règles éthiques

Les associations et les organisations non gouvernementales nationales et mondiales fixent les règles de don suivantes :

- **Bénévolat :** le donneur ne perçoit ni rétribution ni gratification du fait de son don.
- **Volontariat :** le donneur effectue librement son don et ne doit subir aucune contrainte entravant cette liberté, le prélèvement ne peut être fait qu'avec son consentement.
- **Anonymat :** le donneur et le receveur doivent rester mutuellement inconnus, seul l'établissement les connaît.
- **Absence du profit :** la collecte du sang ne peut être faite que par des établissements de transfusions sanguines agréés.
- **Engagement :** le don de sang est un acte responsable. La sécurité du receveur dépend de la sincérité des réponses lors de l'entretien médicale et la qualification biologique du don (52).

## 6. Critères d'admissibilité au don de sang

Les établissements de transfusion sanguine s'assurent que les donneurs de sang total satisfont aux critères d'admissibilité (53).

### 6.1. Critères règlementaires

- Âge entre 18 et 60 ans pour les nouveaux donneurs et jusqu'à 65 ans pour les donneurs réguliers.

- Intervalle entre les dons: varie selon le don considéré. L'intervalle minimal entre deux dons de sang total est de huit semaines.
- Fréquence des prélèvements : le nombre d'unités de CGR prélevés en sang total est inférieur ou égal à cinq par an pour les hommes et trois par an pour les femmes. Le nombre de don après 60 ans est de 3 pour les deux sexes.
- Volume de prélèvement : varie selon le type de don. Ainsi lors d'un prélèvement de sang total, le volume total des constituants sanguins prélevés (hors échantillons et anticoagulants) est inférieur ou égal à 13 % du VST estimé du donneur, sans toutefois dépasser 500 mL.

**Tableau XVIII : Tableau des intervalles entre deux dons (semaines) (54).**

Don précédent \ Don suivant		Sang total	Aphérèse simple				Aphérèse combinée			
			Plaquettes	Plasma	Granulocytes	GR	Plaquettes	Plasma	Plaquettes GR	Plasma GR
Sang total		8	4	2	4	8	4	8	8	
Aphérèse Simple	Plaquettes	4	4	2	4	4	4	4	4	
	Plasma	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Granulocytes	4	4	2	4	4	4	4		
	GR	16	4	2	4	16	4	16	16	
Aphérèse combinée	Plaquettes	4	4	2	4	4	4	4	4	
	Plasma									
	Plaquettes GR	8	4	2	4	8	4	8	8	
	Plasma GR	8	4	2	4	8	4	8	8	

## 6.2. Critères cliniques et biologiques

- Poids : une masse minimum de 50 kg est requise pour un don de sang. Lors d'un don d'aphérèse la masse minimale requise est de 65 Kg et la taille supérieur à 1,65 m.
- Tension artérielle (TA):
  - La pression systolique doit être  $\leq 140$  mm d'Hg et  $> 100$  mm d'Hg.
  - La pression diastolique doit être  $< 90$  mm d'Hg et  $\geq 60$  mm d'Hg.
- Le taux d'Hb est au minimum de : 120 g/L pour les femmes et 130 g/L pour les hommes.

Tableau XIX : Conditions réglementaires d'aptitude au don de sang(en France) (54).

Type de don	Âges limites (ans)	Nombre maximal de dons / an	Volume maximal	Caractéristiques du donneur	
				Cliniques	Biologiques
Sang total	18-70	H : 6 F : 4	13% du VST sans dépasser 500 mL	Poids corporel $\geq$ 50 kg	Hb $\geq$ 12 g/dL (F) ou $\geq$ 13 g/dL (H)
Aphérèse simple de plasma	18-65	H et F : 24	16% du VST sans dépasser 750 mL		Hb $\geq$ 12 g/dL (F) ou $\geq$ 13 g/dL (H) Protides $\geq$ 60 g/L
Aphérèse simple de plaquettes Aphérèse combinée de plaquettes et de plasma	18-65	H et F : 12	13% du VST sans dépasser 650 mL		Hb $\geq$ 12 g/dL (F) ou $\geq$ 13 g/dL (H) Protides $\geq$ 60 g/L Plaquettes $\geq$ 150 G/L
Aphérèse simple de granulocytes	18-50	H et F : 2 4 si nécessité thérapeutique			Hb $\geq$ 12 g/dL (F) ou $\geq$ 13 g/dL (H)
Aphérèse simple de GR	18-65	H : 3 F : 2			VST $\geq$ 5L Hb $\geq$ 14 g/dL (H et F) Ferritinémie > 20 ng/mL au 1 <sup>er</sup> don
Aphérèse combinée de GR et de plaquettes	18-65	H : 6 F : 4	Poids corporel $\geq$ 50 kg		Hb $\geq$ 12 g/dL (F) ou 13 g/dL (H) Protides $\geq$ 60 g/L Plaquettes $\geq$ 150 G/L
Aphérèse combinée de GR et de plasma	18-65	H : 6 F : 4			Hb $\geq$ 12 g/dL (F) ou 13 g/dL (H) Protides $\geq$ 60 g/L Plaquettes $\geq$ 150 G/L

## 7. Contre-indications au don du sang

Les contre-indications doivent être envisagées dans la double perspective de :

- ne pas nuire au donneur ;
- ne pas nuire au receveur.

Si elles peuvent être temporaires dans les deux cas ; c'est surtout dans le premier cas qu'elles seront définitives (**Annexe VI**).

### 7.1. Contre-indications au don dans un souci de protection du donneur

Les critères d'exclusion du don sont définis sur des arguments cliniques et épidémiologiques (47). Ce volet a pour objectif la :

- prévention d'une mauvaise tolérance liée au volume prélevé ;
- prévention de l'aggravation d'une anémie ;
- prévention d'une décompensation cardiocirculatoire.

### 7.2. Contre-indications au don dans un souci de protection du receveur

L'enjeu de la sélection des candidats au don consiste à maîtriser le risque infectieux résiduel provoqué par les agents pathogènes connus, risque lié à la période de mutité biologique des contaminations récentes (47). Ce volet a pour objectif la :

- prévention de la transmission d'agents bactériens ;
- prévention de la transmission d'agents viraux ;
- prévention de la transmission d'agents parasitaires ;
- prévention de la transmission de prions ;
- prévention de la transmission d'agents émergents.

### 7.3. Contre-indications au don dans un souci de garantir l'efficacité des PSL

L'établissement français de sang (EFS) a précisé des contre-indications au don de sang entraînant l'ajournement notamment celles liées à la prise de certains médicaments. La durée de ces ajournements est en fonction du principe actif en cause (53).

Voici une liste non exhaustive des médicaments et des délais des exclusions temporaires :

**Tableau XX : Dispositions relatives aux médicaments qui entraînent l'ajournement du don (53).**

Médicament	Durée de CI	Médicament	Durée de CI
Misoprostol	1 jour	Isotrétinoïne	1 mois
Thalidomide	3 jours	Dutastéride	6 mois
Valproate de sodium, Finastéride, Carbimazole, Méthotrexate, Sels de lithium	7 jours	Etrétinate, Vismodegib	2 ans

## 8. Etapes de don du sang

Quels que soit le lieu et le type de don, quatre étapes sont nécessaires à sa réalisation.

### 8.1. Information pré-don

C'est la phase d'enregistrement du donneur et de préparation à l'entretien pré-don. La réglementation impose la lecture d'un certain nombre d'informations visant à porter à la connaissance du candidat au don les éléments nécessaires à un consentement éclairé, mais également à la compréhension des enjeux de sécurité transfusionnelle liés à la qualité des données de l'entretien pré-don (54).

**8.1.1. Accueil et information pré-don**

Tout donneur doit bénéficier d'une prise en charge rigoureuse et bienveillante par le personnel (46).

L'accueil est destiné à informer le donneur avant le don et à permettre son identification et la constitution ou la mise à jour des documents médico-administratifs.

L'information pré-don consiste à tirer l'attention du donneur sur :

- les règles principales du don en termes de limites d'âge et de fréquence ;
- l'importance de la validité des réponses du donneur aux questions du médecin lors de l'entretien médical face à la nature des enjeux en termes de sécurité ;
- les principaux facteurs de risque associés aux maladies transmissibles par la transfusion sanguine (46).

**8.1.2. Identification du donneur**

La fiche du donneur doit contenir les informations permettant d'identifier le donneur à l'accueil (**Annexe II**).

Une procédure doit préciser les moyens mis en œuvre pour recueillir et vérifier les informations saisies dans la fiche du donneur dans la perspective de permettre :

- une convocation pour un don ultérieur ;
- une mise en évidence d'une anomalie biologique détectée lors des analyses et tests de dépistage effectués sur chaque don ;
- une convocation pour des contrôles biologiques complémentaires à l'occasion d'une enquête transfusionnelle ascendante ou descendante (46).

**8.2. Sélection médicale****8.2.1. Entretien pré-don**

L'entretien pré-don est réalisé par un médecin qualifié. L'objectif de cet entretien est de cibler les situations présentant un risque de mauvaise tolérance du prélèvement (pour la sécurité du donneur) ou un risque transfusionnel (pour la sécurité du receveur). La prévention d'un risque transfusionnel concerne surtout la réduction des infections post-transfusionnelles. Cette étape demeure importante pour garantir le plus haut niveau de sécurité des PSL (46).

**8.2.2. Examen clinique**

L'examen clinique est strictement confidentiel pour avoir la confiance du donneur. Il comporte l'appréciation de : l'état général, la TA, le pouls et la masse corporelle.

Le don par aphérèse implique l'exécution des examens complémentaires suivants : électrocardiogramme, la radio pulmonaire et la recherche particulière des contre-indications à l'aphérèse notamment dans le domaine cardio-vasculaire, digestif et hématologique.

Dans tous les cas, le médecin responsable du prélèvement reste seul juge de la possibilité du don (46).

**8.3. Prélèvement****8.3.1. Installation du donneur**

L'installation du donneur commence par son identification faite par un numéro unique du dispositif de prélèvement et des tubes associés destinés à la qualification biologique. Ensuite un contrôle de l'identité du donneur et de la consolidation du lien donneur-poche-tubes.

Afin de prévenir l'introduction de bactéries de la flore cutanée au moment de la ponction, une désinfection doit être réalisée rigoureusement (46).

**8.3.2. Le prélèvement****a. Don normal du sang**

Le sang veineux prélevé aseptiquement est recueilli dans un récipient autorisé, clos, contenant un volume approprié de solution anticoagulante et de conservation stérile et apyrogène et maintenu sous agitation continue.

Les tubes destinés à la qualification biologique du don sont remplis à partir du bras du donneur pendant le prélèvement (46).

**b. Don par aphérèse**

Le prélèvement par aphérèse permet d'obtenir un produit sanguin à l'aide d'un séparateur de cellules sanguines par centrifugation à flux continu ou discontinu ou par filtration.

Le prélèvement est arrêté lorsque le volume désiré est atteint ou en cas d'un malaise ou d'un incident (46).

#### 8.4. Surveillance du donneur et information post-don

Après le prélèvement, le donneur doit observer un temps de repos en fonction du type de don qu'il a effectué et au cours duquel une collation lui est offerte. Ce délai est destiné à garder le donneur dans une atmosphère conviviale afin de le surveiller et de prendre en charge un éventuel incident post-don. Ce moment est également propice pour l'information post-don et la promotion du don de sang (54).

Un document post-don doit être remis au donneur indiquant les moyens de contact de l'établissement et le service à contacter. Il doit attirer l'attention du donneur sur son devoir d'informer l'établissement de transfusion sanguine dans les plus brefs délais en cas de :

- Remise en cause de réponses apportées aux questions posées lors de l'entretien pré-don.
- Survenue de symptômes évoquant une maladie.
- Toute information susceptible d'être utile.

### 9. Risque transfusionnel

Comme l'objectif de toute thérapeutique, celui de la transfusion sanguine est d'apporter un bénéfice au patient tout en étant dénuée de risques. Ces derniers sont liés au fait qu'il s'agit de produits thérapeutiques d'origine humaine et découlent de la complexité de la chaîne transfusionnelle reliant le donneur en amont au receveur en aval. Cette chaîne passe par un don qui subit systématiquement un ensemble d'examen et de transformations pour donner un produit sanguin (**Figure 16**). Le couple produit/receveur mis dans son environnement contribue à l'existence d'un risque associé à tout acte transfusionnel (55).

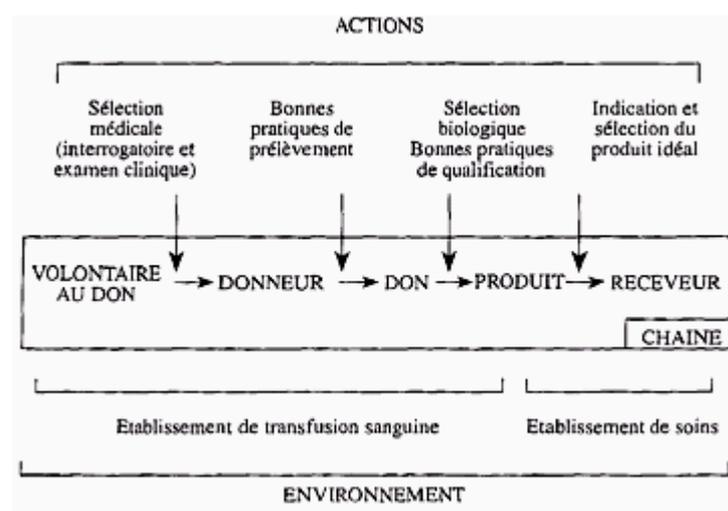


Figure 16 : La chaîne transfusionnelle (55).

Les risques transfusionnels peuvent être liés au donneur, au don ou à l'acte transfusionnel.

### **9.1. Les risques liés au donneur**

Certains événements indésirables peuvent survenir au cours ou au décours d'un don. Ils sont de deux types :

- Ceux ayant un retentissement sur l'état de santé du donneur ;
- Ceux pouvant porter atteinte au receveur.

Pour les premiers, ils peuvent être locaux : hématome, lésion nerveuse, ponction artérielle, plus exceptionnellement veinite ou thrombose ; ou généraux s'agissant le plus souvent de syndromes vagues. Il s'y ajoute parfois des phénomènes convulsifs résultant essentiellement d'une hypocalcémie, conséquence d'une alcalose par hyperventilation et des syncopes avec risque traumatique (54).

Le prélèvement par aphaérèse peut être à l'origine d'incidents spécifiques. Il peut s'agir de tétanie, signe clinique d'hypocalcémie secondaire à l'action des anticoagulants utilisés pendant le prélèvement de plaquettes (43; 54).

Pour les seconds, ils sont dus aux risques médicamenteux et ceux des transmissions infectieuses de bactéries, parasites ou virus (**Annexe VII**).

Tous ces risques sont dus à une mauvaise sélection médicale des candidats au don, notamment à un interrogatoire insuffisant ou un examen clinique mal réalisé ou en absence d'examens biologiques (55).

### **9.2. Les risques liés au don**

Ces risques dépendent essentiellement de la performance des tests de dépistage bactériologiques et virologiques utilisés qui laissent passer des unités faussement négatives et potentiellement infectantes.

L'intervention de l'environnement se limite aux contaminations bactériennes au moment du prélèvement ou lors de certaines étapes de préparation (55).

### **9.3. Les risques liés à l'acte transfusionnel**

Ils concernent le couple produit/receveur. Ils dépendent de la nature des PSL et du terrain du receveur.

Les risques liés au produit sont dus le plus souvent aux conflits immunologiques. Ces derniers dépendent essentiellement du terrain car certaines catégories de receveurs (nouveau-nés, femmes enceintes, immunodéprimés, états hémolytiques chroniques, polytransfusés...) sont plus susceptibles que d'autres.

L'environnement peut être un facteur favorisant. Il représente l'ensemble des structures matérielles et humaines interagissant autour du couple produit/receveur et intervient dans les modalités de conservation, la prescription, ou l'application des règles élémentaires de bonnes pratiques transfusionnelles (**BPT**) (55).

## **10.Hémovigilance donneur**

### **10.1. Définition**

Selon l'ordonnance N° 2005-1087 du 1er septembre 2005 (France) : l'hémovigilance est définie comme l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de PSL. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des PSL jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs (56).

Dans le contexte historique de leur mise en place, les systèmes d'hémovigilance se limitaient initialement au versant «receveur». Cependant, au cours de la dernière décennie, et conformément à la directive 2002/98/CE du parlement européen ces systèmes ont élargis leur champ d'action couvrant ainsi l'hémovigilance donneurs (57).

La composante « donneur », bien qu'elle indique que cette hémovigilance est ciblée sur l'amélioration de la sécurité du donneur, recouvre les deux extrémités de la chaîne transfusionnelle en fournissant des informations utiles qui permettent l'amélioration de la prise en charge du donneur de sang, mais aussi du receveur des PSL issus des dons (58).

### **10.2. Structure générale du système de l'hémovigilance (modèle Français)**

Le système d'hémovigilance est structuré à partir d'un réseau d'acteurs qui fonctionne à trois niveaux (59):

#### **a. Niveau local :** comprend

- Le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de transfusions sanguines (**ETS**).
- Le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins (**ES**).
- Le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance.
- Tout professionnel de santé.

#### **b. Niveau régional :** comprend

- Le coordonnateur régional d'hémovigilance.

**c. Niveau national :** comprend

- L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (**ANSM**).
- L'institut de veille sanitaire (**InVS**).
- L'établissement français du sang (**EFS**).
- La commission nationale d'hémovigilance (**CNH**).

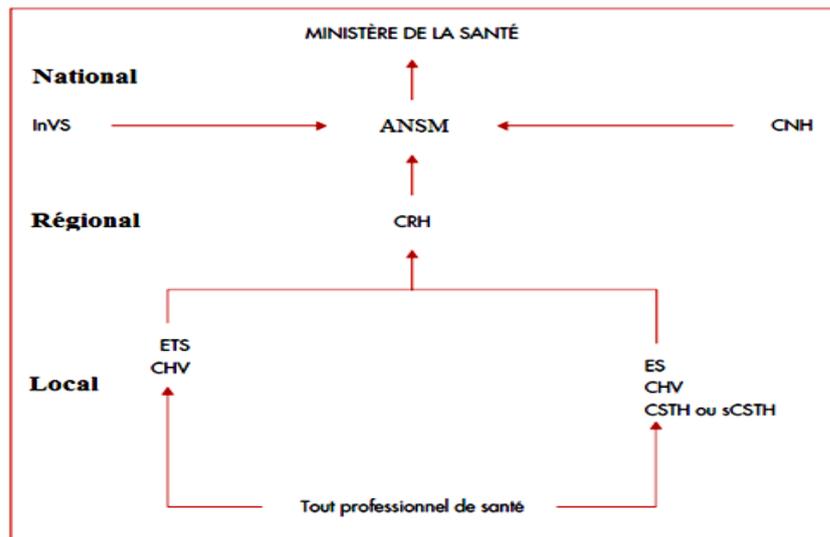


Figure 17 : Structure générale du système d'Hémovigilance(60).

### 10.3. Organisation de l'hémovigilance donneurs

Selon le modèle français, l'hémovigilance donneur comprend plusieurs versants :

- a.** Un versant « vigilance sur les effets indésirables graves survenant chez le donneur (**EIGD**) » auquel participe l'ensemble des acteurs de la chaîne du don : le donneur, son entourage et les opérateurs. Malgré toute la rigueur entourant la sélection des donneurs de sang et la réalisation des prélèvements, le don de sang est un acte médico-technique, qui en tant que tel, peut être à l'origine de la survenue de certaines manifestations cliniques au cours ou au décours du don (61).
- b.** Un versant « incident de la chaîne transfusionnelle survenant dans les étapes de prélèvement et n'entraînant pas d'effet indésirable chez le donneur » (61).
- c.** Un versant informations post-don (**IPD**) défini comme toute information concernant un (ou des) PSL issu(s) d'un donneur ayant quitté l'ETS et comportant un risque sanitaire potentiel ou avéré pour le ou les receveurs de PSL issus de ce(s) don(s). Les IPD proviennent du donneur lui-même, des laboratoires de qualification biologique du don des ETS ou de toute autre origine. Elles sont transmises à l'ETS où le don a été effectué. Elles sont déclarées par l'ETS à ANSM lorsqu'elles répondent à la définition des IPD devant être déclarées (61).

- d. Un versant « épidémiologie » qui concerne essentiellement le risque infectieux résiduel. La surveillance épidémiologique contribue à l'évaluation de la sélection des donneurs et de façon indirecte des politiques de prévention. Ce versant est effectué par l'institut de veille sanitaire (**InVS**) qui coordonne la surveillance épidémiologique des donneurs de sang en partenariat avec l'EFS (61).

#### **10.4. Intérêt de l'Hémovigilance donneurs**

En élargissant son champ d'action, l'hémovigilance a contribué non seulement à promouvoir la qualité et la sécurité du PSL mais aussi à la sécurité des donneurs car l'analyse des informations fournies permet une mise en place de mesures correctives et préventives afin d'acquérir la confiance du public (62).

---

***PARTIE***

***PRATIQUE***

---

---

***MATÉRIELS  
ET MÉTHODES***

---

**I. Matériels et méthodes****1. Objectifs****1.1. Objectif principal**

Evaluer la prévalence de la carence martiale chez une population des donneurs de sang.

**1.2. Objectif secondaire**

Etudier l'influence des caractéristiques de don sur les réserves en fer.

**2. Cadre d'étude****2.1. Type de l'étude**

L'étude que nous avons menée est une étude transversale, à visée analytique qui a concerné une population de donneur de sang total.

**2.2. Lieu de l'étude**

Notre étude s'est déroulée au Service d'Hémodiagnostic et Banque de Sang du Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerджи de Tlemcen (CHUT).

**2.3. Période de l'étude**

C'est une étude étalée sur une durée de 6 mois, durant la période allant du mois de décembre 2016 au mois de mai 2017.

**2.4. Population de l'étude**

Notre étude a concerné des sujets qui sont venus donner volontairement leur sang et qui ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude.

**2.4.1. Critères d'inclusion**

Pour être inclus dans cette étude il faut :

- Répondre aux critères de sélection des DS (**Annexe V**).
- Avoir donné son consentement éclairé pour participer à l'étude.

**2.4.2. Critères de non-inclusion**

Étaient non inclus dans notre étude :

- Tous les DS ne remplissant pas les conditions du don de sang.
- Les DS n'ayant pas l'historique de leur don du sang.
- Les sujets ayant reçu un traitement martial au cours des six mois précédents.

### **2.4.3. Echantillonnage**

L'échantillonnage a été exhaustif, les sujets concernés ont été sélectionnés après avoir effectué un interrogatoire et un examen clinique pré-don. Aucun bilan biologique pré don n'a été utilisé pour la sélection des donneurs.

De ce fait, 101 donneurs de sang ont été recrutés dans cette étude et ont bénéficié des bilans hématologiques et martiaux. Par la suite, 10 donneurs ont été exclus et 91 donneurs ont fait l'objet de l'analyse statistique.

### **2.4.4. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de cette étude les sujets ayant présenté :

- Une pseudo-polyglobulie microcytaire à l'hémogramme.
- Une microcytose avec hypochromie, sans anémie et avec des réserves en fer normaux.

## **2.5. Variables mesurées**

### **2.5.1. Paramètres caractéristiques du don**

- Âge, sexe.
- Nombre total des dons.
- Nombre des dons durant les 12 derniers mois précédents l'inclusion.
- Intervalle entre le don effectué lors de l'inclusion et le don précédent.

### **2.5.2. Paramètres biologiques**

- Hémogramme.
- Taux de réticulocytes.
- Taux de FRT sérique.

## **2.6. Collecte et analyse statistique des données**

### **2.6.1. Collecte des données**

#### **a. Source des données**

Le recueil a été effectué manuellement, quotidiennement et au même temps que la réalisation du don de sang total à partir de :

- Notre questionnaire (**Annexe I**).
- Fiches d'identification des DS (FIDS) (**Annexe II**).
- Cartes de donneurs réguliers du sang (**Annexe III**).
- Fiches du prélèvement des DS (**Annexe IV**).

**b. Technique de collecte des données**

Pour les caractéristiques du don on a procédé au remplissage du questionnaire établis à l'aide d'un interrogatoire. Puis on a confirmé et complété les informations à partir des FIDS.

Pour les paramètres hématologiques on a procédé à l'analyse des résultats de la NFS et du taux de réticulocytes donnés sous forme d'une fiche par l'**ADVIA 2120 i**.

Les concentrations de la FRT sérique ont été recueillies à partir d'une fiche récapitulative des résultats données par l'automate **ARCHITECT i 1000 SR**.

**2.6.2. Analyse statistique des données**

Les données biologiques et ceux en relation avec les caractéristiques de don ont été saisies sur le logiciel Excel 2007. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciel IBM SPSS statistics 20.

L'analyse statistique bivarié a été réalisée selon le teste Khi-deux ( $\chi^2$ ) au seuil de significativité de 5%, pour étudier la relation entre le taux d'Hb, la ferritinémie et les différents facteurs d'intérêt dans leur aspect qualitative.

En outre, le coefficient de Pearson a également été appliqué pour étudier les corrélations possibles entre les différents variables quantitatives.

Les variables en rapport avec les caractéristiques du don de sang ont fait l'objet d'un codage:

- Le nombre total de don a été regroupé en 4 groupes: 1<sup>er</sup> don, 1 à 4, 5 à 8, 9 à 12 et plus de 12 dons.
- Les intervalles entre les deux derniers dons ont été regroupé en 5 classes: aucun (premier don), 3 mois, 4 mois, 5 à 6 mois et plus de 6 mois.
- Le nombre de dons des 12 mois précédents l'inclusion regroupée en 5 catégories : 0, 1, 2 ; 3, 4 dons.

Pour l'interprétation des résultats on s'est référé aux valeurs seuil de l'OMS (63):

- L'anémie a été définie par un taux d'Hb <13 g/dL chez les hommes et <12 g/dL chez les femmes.
- La carence en fer a été définie par un taux de FRT sérique < 12 ng/mL, une FRT sérique < 30 ng/mL témoigne des réserves diminuées.
- La présence simultanée d'anémie, avec une carence en fer et un taux de réticulocytes < 120 G a été considérée comme anémie ferriprive.

### 3. Matériels

#### 3.1. Les automates

##### 3.1.1. Automate ADVIA® 2120i

###### a. Description de l'instrument

L'ADVIA® 2120i est un appareil de cytologie hématologique qui peut exécuter 5 types d'analyses sanguines :

- La numération cellulaire complète : érythrocytes, leucocytes, plaquettes.
- La numération cellulaire / formule sanguine avec différenciation des leucocytes.
- La numération cellulaire / formule sanguine / numération de réticulocytes.
- La numération cellulaire complète / numération de réticulocytes.
- La numération de réticulocytes seuls.



**Figure 18 : l'automate ADVIA® 2120i.**

Ceci permet de donner les paramètres suivants :

✓ **Les paramètres érythrocytaires qui comprennent :**

- Nombre d'érythrocytes,
- Taux d'hémoglobine,
- Taux d'hématocrite,
- Volume globulaire moyen,
- Teneur corpusculaire moyenne en Hb,
- Concentration corpusculaire moyenne en Hb calculée,
- Concentration corpusculaire moyenne en Hb mesurée,

- Indice de distribution de volumes d'érythrocytes,
  - Indice de distribution des concentrations en Hb,
  - Contenu cellulaire en Hb,
  - Indice de distribution de contenu cellulaire en Hb.
- ✓ **Les paramètres réticulocytaires qui comprennent :**
- Taux de réticulocytes en pourcentage,
  - Taux de réticulocytes en valeur absolue,
  - Volume corpusculaire moyen de réticulocytes,
  - Teneur corpusculaire moyenne en Hb de réticulocytes,
  - Concentration corpusculaire moyenne en Hb de réticulocytes,
  - Indice de distribution de volumes des réticulocytes,
  - Indice de distribution des concentrations en Hb de réticulocytes,
  - Contenu cellulaire en Hb de réticulocytes,
  - Indice de distribution de contenu cellulaire en Hb des réticulocytes.
- ✓ **Les paramètres leucocytaires qui comprennent :**
- Nombre de leucocytes,
  - Taux de granulocytes neutrophiles en pourcentage,
  - Taux de granulocytes neutrophiles en valeurs absolue,
  - Taux de granulocytes éosinophiles en pourcentage,
  - Taux de granulocytes éosinophiles et en valeur absolue,
  - Taux de granulocytes basophiles en pourcentage,
  - Taux de granulocytes basophiles en valeur absolue,
  - Taux de lymphocytes en pourcentage,
  - Taux de lymphocytes en valeur absolue,
  - Taux de monocytes en pourcentage,
  - Taux de monocytes en valeur absolue,
  - Taux de « grandes cellules non identifiées-péroxydase négatives ».
- ✓ **Les paramètres plaquettaires comprennent :**
- Nombre de plaquettes,
  - Volume plaquettaire moyen,
  - Indice de distribution de volume de plaquettes,
  - Plaquétochrome.

**b. Principe de fonctionnement**

L'ADVIA® 2120i est un cymomètre en flux qui utilise la diffraction lumineuse sous 2 angles : la lyse différentielle des leucocytes et la coloration de la myéloperoxydase pour caractériser les cellules. Il utilise 5 canaux :

- Le canal de l'Hb.
- Le canal des érythrocytes et des plaquettes.
- Le canal des réticulocytes.
- Le canal de peroxydase.
- Le canal de basophile.

Pour la numération des érythrocytes et de plaquettes : après une sphérisation isovolumétrique, les érythrocytes et les plaquettes sont comptés, leur taille est mesurée lors de leur passage individuel devant un faisceau Laser. La lumière diffractée est mesurée sous 2 angles, celle à petit angle étant indicative du volume cellulaire et celle à grand angle indiquant l'indice de réfraction reflétant la concentration interne en Hb.

Les réticulocytes sont colorés à l'oxazine 750 et sont mesurés selon le même principe que les érythrocytes et les plaquettes.

Le dosage de l'Hb consiste en une modification de la technique classique de la cyanméthémoglobine avec l'utilisation d'un réactif sans cyanure : le sodium dodécyl sulfate — l'Hb un dérivé sulfaté dont la DO est mesurée à 546 nm.

La numération des leucocytes nécessite au préalable la lyse des hématies. Ainsi, les leucocytes sont comptés et analysés sur 2 canaux : peroxydase et basophile :

- Le canal peroxydase réalise la numération des leucocytes totaux ainsi que le compte différentiel sur la base d'un diagramme taille/intensité de coloration.

Le compte différentiel est livré en 5 populations : granulocytes neutrophiles, lymphocytes, monocytes, granulocytes éosinophiles et les grandes cellules non identifiées-peroxydase négatives.

- Le canal basophile mesure les leucocytes totaux par un canal laser après immersion des cellules dans un réactif de perforation auquel les basophiles résistent, ce qui permet leur numération. Il réalise également l'analyse des noyaux de leucocytes en les répartissant en cellules mononuclées (lymphocytes, monocytes, granulocytes immatures et blastes) et cellules polymorphonucléaires (NEUT et EOS). Les érythroblastes sont également identifiés dans ce canal.

### 3.1.2. Automate ARCHITECT *i* 1000 SR

#### a. Description de l'instrument

Le système ARCHITECT *i* 1000 SR est un automate d'immuno-analyse adapté aux volumes moyens d'activité. Caractérisé par un temps d'analyse courts et un large menu de tests sur un seul poste de travail, y compris l'immuno-dosage de la FRT sérique, utilisé dans l'étude de l'anémie et de métabolisme du fer.

L'automate possède un accès continu qui permet un chargement des échantillons, des réactifs et des consommables, sans interruption du flux d'analyse. Il utilise des embouts à usage unique pour le prélèvement des échantillons, avec contrôle des volumes d'échantillon et de réactif prélevés (détection de caillot et de bulles)

Il présente une interface utilisateur pour la programmation des temps d'incubation en fonction des paramètres, des dilutions, contrôles, procédure de maintenance quotidienne.



Figure 19: Système d'immunoanalyse ARCHITECT *i* 1000 SR.

#### b. Principe de fonctionnement

Le système utilise la technique de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence basée sur la technologie des **acridiniums**.

La chimiluminescence est une réaction chimique qui émet de l'énergie sous forme de lumière, utilisée dans les immunodosages, la lumière émise traduit la quantité d'analyte présente dans l'échantillon.

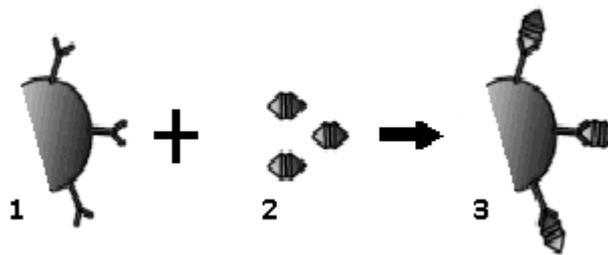
Cette technique utilise : des microparticules paramagnétiques recouvertes d'une molécule de capture (antigène, anticorps) spécifique de la substance à analyser, un

conjugué marqué à l'acridinium, une solution de préactivation et une solution d'activation.

Une séquence de réactions est l'ordre dans lequel se déroulent les interactions entre l'analyte présent dans l'échantillon et les différents réactifs.

La séquence de réactions en deux étapes décrite ci-dessous illustre le principe de base :

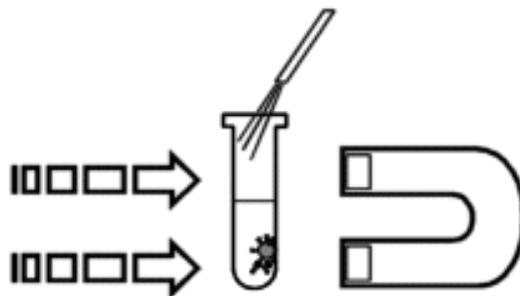
- Le pipeteur ajoute les microparticules (microparticules paramagnétiques recouvertes de molécules de capture) à l'échantillon dans la cupule réactionnelle. L'agitateur homogénéise le mélange réactionnel.



**Figure 20 : Liaison analyte– microparticules.**

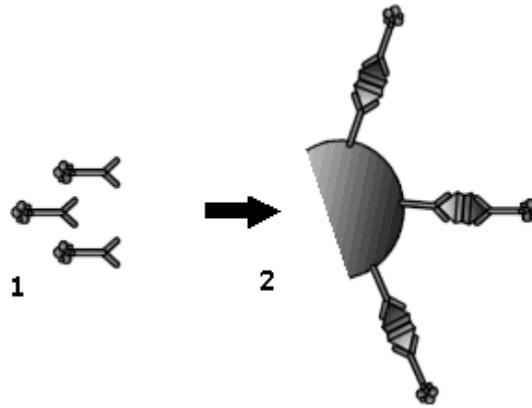
1 : Microparticule anti-analyte, 2 : Substance mesurée dans l'échantillon, 3 : complexe.

- Le mélange réactionnel incubé et la substance à doser présente dans l'échantillon se lie aux molécules de capture correspondantes sur les microparticules pour former ainsi le complexe immun.
- Un aimant attire les microparticules paramagnétiques (liées à la substance spécifique à analyser) sur une paroi de la cupule réactionnelle. Le distributeur de la zone de lavage lave le mélange réactionnel pour éliminer toutes particules non liées.



**Figure 21 : Aimant attirant les microparticules paramagnétiques.**

- Le pipeteur distribue un conjugué chimiluminescent marqué à l'acridinium. Le conjugué se lie au complexe immun pour compléter le mélange réactionnel.



**Figure 22: Ajout du conjugué marqué à l'acridinium**

1 : Ac conjugué couplé à l'acridinium, 2 : complexe immun.

- Après incubation, le distributeur de la zone de lavage lave le mélange réactionnel pour éliminer toutes particules non liées.
- La buse de solution de préactivation distribue une solution de peroxyde d'hydrogène et le système optique effectue une lecture de bruit de fond.

La solution de préactivation sert à :

- créer un environnement acide pour éviter le dégagement précoce de l'énergie (émission de lumière) ;
- empêcher la formation d'agrégats de microparticules et préparer ainsi l'acridinium à l'étape suivante.
- Le distributeur de solution d'activation distribue une solution hydroxyde de sodium dans le mélange réactionnel, une réaction d'oxydation se produit au moment où l'acridinium est exposé au peroxyde et à la solution alcaline, cette réaction déclenche la réaction chimiluminescente, le N-méthylacridone se forme et émet de l'énergie (émission de lumière) au fur et à mesure qu'il retourne à son état de base.
- Le système optique mesure l'émission chimiluminescente (lecture activée) pendant une période définie pour une détermination quantitative de la concentration de la substance à doser

### 3.3. Autres matériaux

- Centrifugeuse de paillasse avec nacelles pour tubes à hémolyse.
- Congélateur réglable à une température de  $-30^{\circ}\text{C}$ .
- Microscope optique.
- Pipettes automatiques fixes : 1000  $\mu\text{L}$ , 500  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{L}$ , 50  $\mu\text{L}$ .

### 3.4. Réactifs et produits chimiques

#### 3.4.1. Réactifs pour l'automate ADVIA® 2120i

- Pack GR/Plaquettes,
- Pack Hb sans CN,
- Pack Auto rétic,
- Manchon Perox,
- Pack PEROX,
- Pack basophiles,
- Pack Anti-mousse,
- Manchon rinçage.

#### 3.4.2. Réactifs pour la coloration MGG

Deux solutions sont utilisées pour la coloration MGG, à savoir :

- Le colorant May-Grünwald : contenant un colorant acide, l'éosine, et un colorant basique, le bleu de méthylène.
- Le colorant Giemsa : contenant lui aussi de l'éosine, et un colorant basique, l'azur de méthylène, qui serait dilué au 1/10<sup>ème</sup>.

#### 3.4.3. Réactifs pour l'automate ARCHITECT i 1000 SR

##### a. Kit réactif ferritine

Le dosage ARCHITECT Ferritine est un dosage immunologique en deux étapes (sandwich) pour la détermination de la concentration de la FRT sérique selon la technique de chimiluminescence, utilisant des quantités constantes de deux anticorps anti-FRT.

Les ingrédients réactifs pour l'essai ARCHITECT Ferritine sont les suivants:

- **Phase solide** (Pack prêt) : 1 flacon (6,6 mL) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-ferritine (souris, monoclonal) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (de souris et de bœuf). Concentration minimal : 0,125% de particules solides. Conservateur : agent antimicrobien.
- **Réactif conjugué** (Pack prêt) : 1 flacon (5,9 mL) de conjugué d'anticorps anti-ferritine (lapin, polyclonal) marqué à l'acridinium dans du tampon MES contenant des stabilisants de protéines (bovines). Concentration minimale : 75 ng/mL. Conservateur : agent antimicrobien.

**b. Autres**

- **Multi-diluent** : solution salin tamponnée au phosphate. Conservateur : agent antimicrobien.
- **Solution de préactivation** : solution contenant 1.32% (m/v) d'eau oxygénée.
- **Solution d'activation** : solution contenant de l'hydroxyde de sodium à 0.35 N.

**3.5. Consommables**

- Poche de prélèvement de sang, type CPD SAG-mannitol.
- Tubes de prélèvement avec anticoagulant  $K_3$  EDTA système sous vide (Vacutainer®).
- Tubes à hémolyse de 5 mL.
- Microtubes Eppendorf.
- Portoirs à tubes.
- Sérum physiologique : solution de Na Cl 0,9 %.
- Etiquettes.
- Alcool 70°, coton, seringue, gants, compresses, embouts.

## 4. Méthodes

### 4.1. Prélèvements et phase pré-analytique

#### 4.1.1. Prélèvements

Les échantillons ont été étiquetés au cours du prélèvement en mentionnant l'identité et le code de la fiche du prélèvement.

Les prélèvements ont été réalisés sur des sujets qui ne sont pas à jeun. L'échantillon sanguin est obtenu par remplissage des tubes au cours du don de sang à partir de la poche attenante. Le sang a été recueilli sous vide dans deux tubes contenant le K<sub>3</sub> EDTA.

Les tubes ont été bien remplis et homogénéiser par cinq à dix retournements lents. Ainsi, le volume de sang recueilli dans chacun des deux tubes était de 3 à 4mL. La somme d'environ 10mL de sang nous permettra de réaliser l'ensemble des bilans : hématologique et martial.

#### 4.1.2. Phase pré-analytique

##### a. Bilan hématologique

Un des deux tubes EDTA de sang total prélevé est enregistré sur fichier Excel mentionnant la date et l'heure du prélèvement ainsi que le numéro du donneur pour être acheminé au service d'hémo-biologie.

##### b. Bilan biochimique

Le tube destiné pour doser la FRT sérique va subir un traitement préalable en vue d'analyses ultérieures.

##### ✓ Centrifugation

Pour la séparation de phases. On procède à une double centrifugation comme suit :

- Mise en marche de la centrifugeuse.
- Ouverture du couvercle en appuyant sur le bouton latéral d'ouverture.
- Veiller ce qu'il n'y ait aucun objet dans la zone d'ouverture.
- Veiller à ce que les tubes soient bien fermés.
- Disposition des tubes dans le rotor de façon à éviter tout déséquilibre. Ainsi les poids des tubes qui se font face dans le rotor sont identiques.

- Dans les cas où le nombre de tubes à centrifuger était impair, on placera en face du tube unique un tube contenant le volume d'eau nécessaire pour obtenir un poids identique.
- Fermeture du couvercle en appuyant légèrement au centre du couvercle pour l'abaisser sur les deux côtés. Le couvercle de la centrifugeuse s'encliquette et se verrouille.
- On programme la centrifugeuse à 3000 tr/ min pendant 5 minutes à température ambiante.
- On appuie sur le bouton de démarrage, ainsi le couvercle est verrouillé et la centrifugation démarre.
- Enfin de centrifugation, un signal sonore est émis permettant l'ouverture du couvercle.
- Récupération des tubes soigneusement en les maintenant en position verticale.
- Finalement le sérum est récupéré à l'aide de micropipettes 100µL est mis dans des tubes Eppendorf étiquetés.

✓ **Conservation par congélation**

Les dosages étaient prévus en différé sur les plasmas contenus dans les tubes Eppendorf,

Les plasmas des tubes Eppendorf ont été mis en position verticale dans les portoirs adéquats.

Par la suite, on a procédé à la phase de congélation à basse température dans un congélateur programmé à -30°C pour une conservation maximale de 6 mois.

Chaque échantillon de plasma a fait l'objet d'un enregistrement sur fichier Excel, en mentionnant la date et l'heure de la congélation ainsi que le numéro du donneur pour être acheminé après la décongélation au service de médecine nucléaire le jour de dosage.

✓ **Décongélation**

On procède à une phase de décongélation lente au réfrigérateur à 5±3°C pendant 8h.

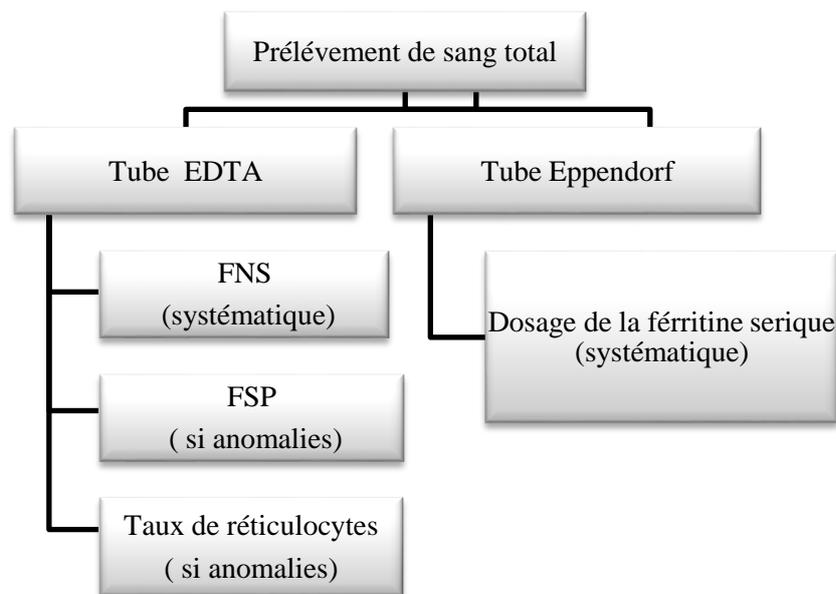
On effectue une homogénéisation des tubes Eppendorf par 5 à 10 retournements lents afin d'éviter les gradients de concentration.

On passe l'échantillon dans un bain thermostaté à 37°C pour éliminer toute éventuelle présence de protéines restées à l'état solide.

L'analyse des échantillons a été réalisée immédiatement après la décongélation.

#### 4.2. Phase analytique

Au cours de la phase analytique nous avons réalisé les bilans suivants : bilan hématologique et bilan martial.



**Figure 23: Logigramme de procédure analytique.**

##### 4.2.1. Bilan hématologique

Le bilan hématologique comprend une NFS et si nécessaire une mesure du taux de réticulocytes, réalisées sur l'automate ADVIA® 2120/2120i. Par la suite, chez les donneurs présentant des anomalies, on a été amené à réaliser des FSP.

Ces tests sont réalisés immédiatement après prélèvement de sang total.

##### a. Numération formule sanguine

L'automate ADVIA 20120i a été calibré par le fournisseur.

Pour exécuter une NFS sur cet appareil on procède selon les étapes suivantes :

##### Etape 1 : Mettre le système en marche

- On vérifie que l'interrupteur principal d'alimentation est activé.
- On met l'ordinateur en marche puis on ouvre une session. Ainsi le logiciel ADVIA 2120/2120i démarre.

- Après lancement du logiciel, on met en marche l'analyseur. Ce dernier préparera le système en :
  - o effectuant des contrôles internes de diagnostic ;
  - o préparant le système hydraulique ;
  - o apprêtant les lignes de réactifs ;
  - o commençant le processus de démarrage.
- Par la suite, le système ouvre automatiquement l'onglet «Démarrage».
- On procède soit au mode d'auto échantillonnage à tube fermé ou au mode d'échantillonnage manuel à tube ouvert. On attendra une stabilisation de l'analyseur pendant une période qui varie selon le mode choisis : quatre minutes lors de l'usage du mode d'échantillonnage automatique et deux minutes et demi lors de l'usage de l'échantillonnage manuel à tube ouvert.

**Etape 2 : Sélectionner le type de test**

Le système ADVIA 2120 / 2120i peut exécuter plusieurs types de tests, dans notre cas on sélectionne le type «CBC».

Dans le mode d'échantillonnage automatique, la sélectivité du test est défini par défaut avant l'exécution. Cependant, dans les modes d'échantillonnages manuels à tube ouvert on peut sélectionner la sélectivité du test jusqu'au moment de l'aspiration.

**Etape 3 : Traitement des échantillons****- Création d'une liste d'échantillon**

On sélectionne sur le menu d'accès le mode SID (sample ID number) pour créer une liste de tâche par numéro d'identification de l'échantillon.

**- Exécution des échantillons****o Mode d'échantillonnage automatique**

- On charge les échantillons de donneurs au portoir.
- On insère les tubes dans le portoir en maintenant les étiquette face à l'avant de l'analyseur.
- On charge le portoir sur la file d'attente d'entrée avec les étiquettes.
- Sur le pavé tactile, on sélectionne «Démarrer l'échantillonneur» ainsi les indicateurs «Start and Rack in Sampler» sont allumés.

○ **Mode d'échantillonnage manuel à tube ouvert**

- On numérise l'étiquette du tube où on saisit les informations d'échantillon dans l'ID d'échantillon manuel.
- On homogénéise le contenu du tube par des retournements lents.
- On place le tube pour que l'immersion de la sonde d'échantillonnage soit suffisamment profonde (environ 6 mm) dans l'échantillon pour assurer l'aspiration.
- On appuie sur la plaque à aspirer. La lumière d'échantillonnage clignote pendant l'aspiration.
- Lorsque la lampe d'échantillonnage cesse de clignoter, on retire le tube.

**Etape 4 : Validation des résultats**

- On sélectionne «Review / Edit» dans le menu du gestionnaire des données.
- On défile l'ensemble des résultats.
- Une fois jugés acceptables, on valide les résultats en appuyant sur «OK».

**b. Taux de réticulocytes**

Pour ce dosage, la procédure diffère de la précédente seulement la deuxième étape qui consiste à choisir le type de test. Cette fois-ci on sélectionne le type «Retic».

**c. Frottis sanguin périphérique (FSP)**

Après la réalisation du NFS et la détermination du taux des réticulocytes, le tube sera destiné dans un second temps à la réalisation d'un frottis sanguin.

✓ **Etallement**

- On met une lame dégraissée sur un plan dur parfaitement horizontal.
- A environ un centimètre de l'une des extrémités de la lame, on dépose une petite goutte de sang frais de deux millimètres de diamètre.
- On place et on glisse une lamelle sur la lame jusqu'à ce qu'elle rentre en contact avec la goutte de sang tout en maintenant un angle de 45°. La goutte s'étale par capillarité tout au long de l'arête.
- On pousse par un mouvement uniforme la lamelle vers l'autre extrémité de la lame sans l'atteindre. Ainsi le sang s'épuise progressivement tout au long du frottis à une longueur d'environ deux tiers de la lame.

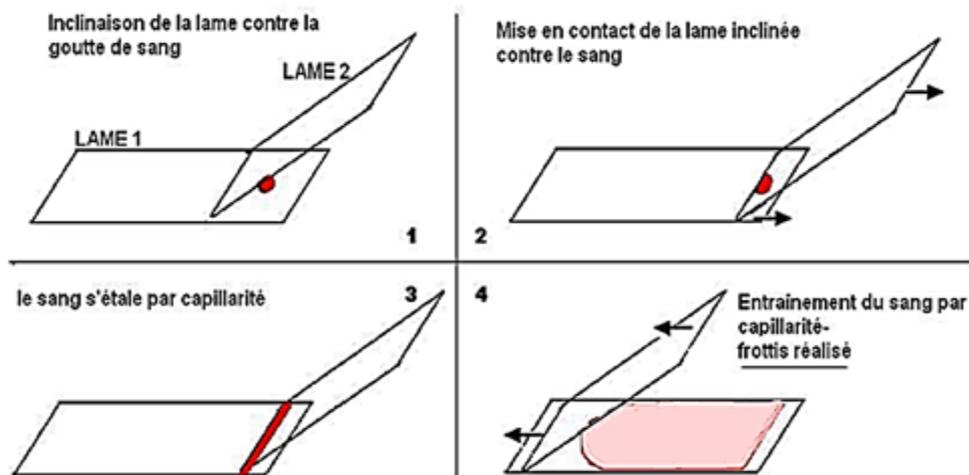


Figure 24 : Illustration de la technique d'étalement.

✓ **Séchage**

Le frottis est séché librement et rapidement par agitation à l'air.

✓ **Identification**

On effectue cette étape en mentionnant le numéro du donneur sur la tête du frottis avec un crayon à papier résistant aux réactifs de fixation et de coloration.

✓ **Coloration**

On était amené à utiliser la méthode manuelle de coloration.

- **Fixation et coloration par le May-Grünwald**

On dépose 10 à 15 gouttes d'une solution alcoolique de May-Grünwald pur, pendant 3 à 5 minutes.

- **Rinçage à l'eau tamponnée pH= 7**

On ajoute autant d'eau tamponnée de pH=7 qu'on a utilisé de May-Grünwald (10 à 15 gouttes) et on mélange par rotation de la lame pendant 2 à 3 minutes.

- **coloration par le Giemsa dilué**

On recouvre la lame par la suite de solution Giemsa dilué au 1/10 de dans l'eau tamponnée pH=7 pendant 15 à 30 mn.

- **Rinçage à l'eau tamponnée à pH=7**

On lave de nouveau le frottis à l'eau tamponnée à pH=7.

- **Séchage à l'air libre**

Les lames colorées sont égouttées et séchées à l'air libre. Il faut attendre au moins 5 minutes avant de les lire.

**✓ Lecture microscopique des frottis**

On a placé la lame sur la platine du microscope en gardant le frottis sur la face supérieure.

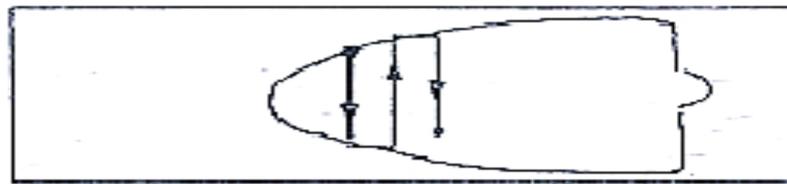
On contrôle tout d'abord le frottis à faible grossissement de manière à déterminer la distribution des cellules ainsi que la qualité de l'étalement et de la coloration.

On dépose une petite goutte de l'huile à immersion sur l'étalement puis on met en place l'objectif à immersion.

On observe les hématies dans la zone extrême de l'étalement après mise au point à l'objectif x 100 à immersion dans la zone illuminée.

La lecture s'est effectuée selon le trajet de créneau (**Figure 25**).

L'étude de la morphologie des GR : taille, couleur, forme, inclusions, formations de rouleaux et agglutinations. Les contours des hématies apparaît régulier et leur coloration rosée.



**Figure 25:**Schématisation de la technique de lecture en "créneau".

**4.2.2. Bilan martial**

Immédiatement après décongélation, les plasmas contenus dans les tubes Eppendorf sont destinés à la mesure de la FRT plasmatique.

**a. Gestion du réactif****✓ Préparation des nouveaux flacons réactifs**

- On vérifie que tous les réactifs du dosage sont présents.
- On note les numéros de lots de réactifs.
- On s'assure que les flacons réactifs ne fuient pas.
- On retourne le flacon de microparticules doucement 30 fois pour remettre en suspension les microparticules qui peuvent s'être déposées au cours du transport tout en inspectant le flacon pour s'assurer que les microparticules sont bien remises en suspension.

- On vérifie que les flacons ne contiennent pas de bulles d'air. S'il y en a, on les élimine à l'aide d'un bâtonnet propre.
- On utilise des septums pour empêcher l'évaporation et la contamination des réactifs et pour garantir leur intégrité. Les flacons réactifs équipés de septums doivent être conservés en position verticale afin d'éviter toute fuite de réactif pouvant compromettre l'exactitude des résultats d'analyse.

✓ **Chargement de flacons réactifs dans le portoir réactifs**

Pour charger les flacons réactifs dans le portoir réactifs :

- On place un portoir réactifs sur un plan de travail en orientant la poignée vers la gauche.



**Figure 26 : Chargement de flacons réactifs dans le portoir réactifs.**

- On place le flacon avec la bande de couleur jaune dans le portoir, à l'emplacement doté d'un support jaune, le flacon avec la bande de couleur rose à l'emplacement doté d'un support rose.
- On s'assure que le flacon est bien droit et que les codes-barres des flacons soient visibles.



**Figure 27: Chargement des réactifs sur le passeur RSH (RoboticSample Handler).**

Pour charger des portoirs réactifs sur certaines rangées du passeur RSH :

- On vérifie que les voyants situés sous la section concernée sont bien éteints, ce qui signifie que celle-ci est disponible.



**Figure 28: Illustration des voyants et des sections.**

- On charge le portoir réactifs dans la rangée puis on le pousse jusqu'à ce que le voyant s'allume.



Figure 29: Emplacement des portoirs échantillons dans l'automate.

### b. Préparation des échantillons pour l'analyse

Pour obtenir des résultats optimaux :

- On vérifie dans tous les échantillons l'absence de bulles.
- On élimine les bulles à l'aide d'un bâtonnet avant l'analyse.
- On utilise un bâtonnet différent pour chaque échantillon afin d'éviter toute contamination croisée.
- On code manuellement par numérotation chaque microtube de sérum avant de le passer à l'analyse.

### c. Calibration des dosages

Les méthodes de calibration sont des méthodes de calcul des données utilisées par les ARCHITECT i pour mesurer les valeurs URL (unités relatives de lumière) et pour tracer une courbe de calibration.

La méthode mathématique utilisée est la méthode 4PLC (calibration logistique à quatre paramètres) basée sur la différence entre la concentration prévue et la concentration mesurée du calibre pour générer une courbe de calibration permettant d'évaluer les échantillons donneurs.

La calibration du dosage ARCHITECT Ferritine se fait en deux points et consiste à analyser les calibreurs ARCHITECT Ferritine 1 et 2. Ces derniers doivent être chargés en priorité.

### d. Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité des dosages ARCHITECT Ferritine comprend trois niveaux de contrôle (bas, moyen, haut), la concentration de FRT pour chaque niveau est analysée tous les 24 h d'utilisation, afin de s'assurer que les valeurs des contrôles

du dosage se trouvent dans les intervalles de concentration définies dans la notice de contrôle.

Dans notre étude les résultats de contrôle ont été conformes aux exigences du dosage :

**Tableau XXI : Les résultats du contrôle qualité (ng/mL).**

Niveau de contrôle	Valeur de contrôle	Limites spécifiées
<b>Bas</b>	21.59	14.1-26.2
<b>Moyen</b>	161.76	140-210
<b>Haut</b>	325.34	288-433

#### e. Procédure du dosage

- Demander les analyses.
- On charge le kit de réactifs ARCHITECT Ferritine sur l'ARCHITECT i1000.
- L'échantillon est analysé dans les 3 heures qui suivent le chargement dans l'appareil. De ce fait le volume adéquat de l'échantillon présent dans le godet-échantillon est de 150 µl pour le premier dosage.
- Avant l'analyse, on homogénéise les calibreurs ARCHITECT Ferritine et les contrôles ARCHITECT Ferritine en les retournant délicatement.
- Pour obtenir les volumes requis des calibreurs ARCHITECT Ferritine et des contrôles ARCHITECT Ferritine, on tient les flacons verticalement et on distribue 4 gouttes de chacun des calibreurs ou 03 gouttes de chacun des contrôles dans les godets-échantillons respectifs.
- On charge les échantillons avec codes-barres pour des dosages en série :
  - On prend le portoir qui contient l'échantillon avec le premier IDE (identification échantillon) saisi dans la demande de série.
  - On positionne le portoir de manière à orienter l'étiquette ID du portoir vers l'avant du passeur RSH.
  - On vérifie que les voyants lumineux situés le plus à gauche sous la section de routine sont tous les deux éteints, ce qui signifie que la rangée est disponible.
  - On charge le portoir dans la section de routine située le plus à gauche et on le pousse jusqu'à ce que le voyant s'allume.

- On ajoute les autres portoirs de la gauche vers la droite, de manière à charger tous les échantillons.
- On s'assure que l'échantillon portant le dernier IDE est bien chargé à la fin de tous les échantillons de la série.
- On appuie sur la touche «**LANCER**». L'ARCHITECT i procède aux étapes suivantes :
  - Déplace l'échantillon vers le point d'aspiration.
  - Charge une cupule réactionnelle dans la couronne réactionnelle.
  - Aspire et distribue l'échantillon dans la cupule réactionnelle.
  - Déplace la cupule réactionnelle d'une position et distribue les microparticules dans la cupule réactionnelle.
  - Homogénéise, incube et lave le mélange réactionnel.
  - Ajoute-le conjugué dans la cupule réactionnelle.
  - Homogénéise, incube et lave le mélange réactionnel.
  - Ajoute les solutions de réactivation et d'activation.
  - Mesure l'émission chimiluminescente pour déterminer la quantité de ferritine de l'échantillon.
  - Evacue le contenu de la cupule réactionnelle dans la poubelle pour déchets liquides et décharge la cupule réactionnelle dans la poubelle pour déchets solides.
  - Calcule du résultat.

---

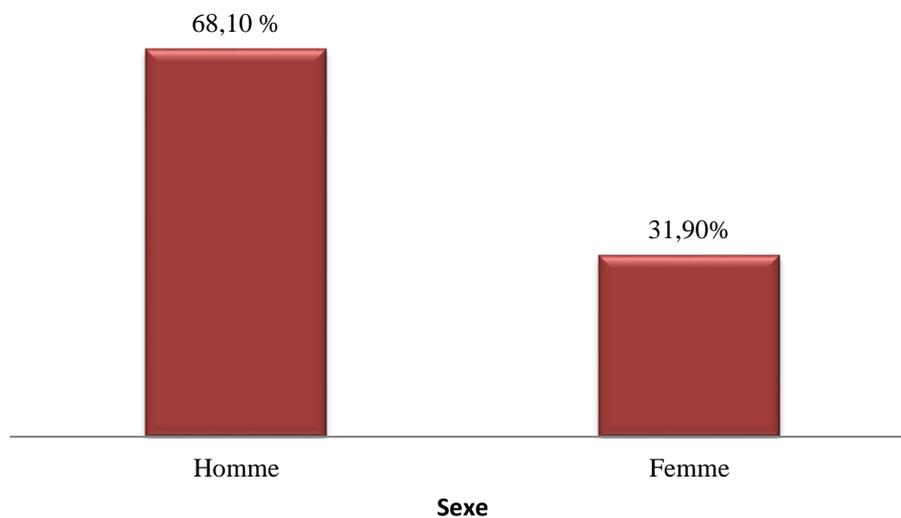
# ***RÉSULTATS***

---

## II. Résultats

### 1. Description de l'échantillon enquêté

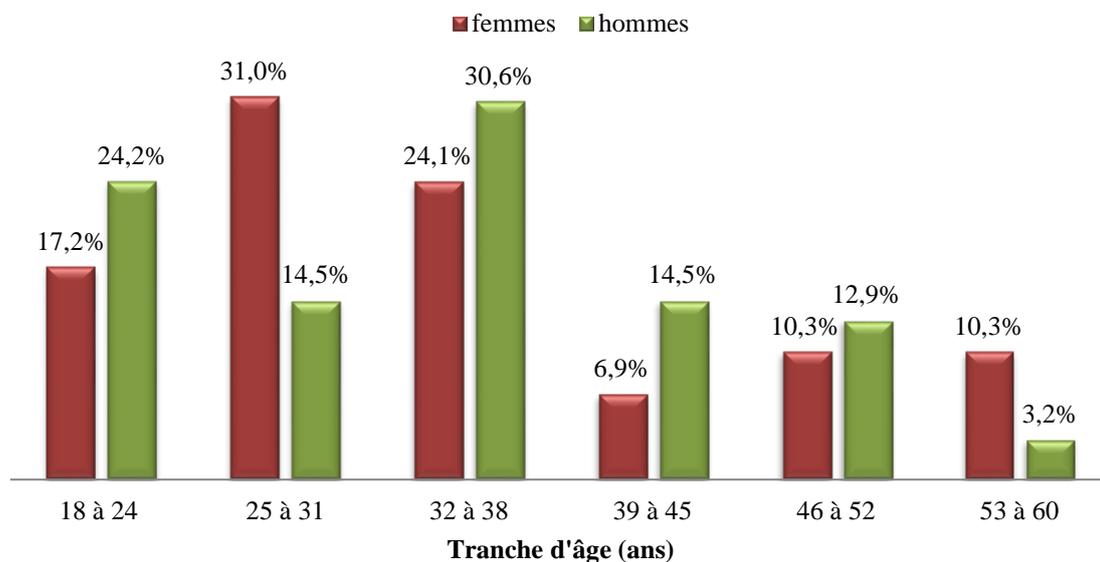
#### 1.1. Répartition des donneurs selon le sexe



**Figure 30 : Répartition des donneurs selon le sexe.**

La population étudiée incluait 91 DS dont 62 sujets de sexe masculin et 29 de sexe féminin, soit respectivement 68,1 % et 31,9 % (ratio H/F = 2,13) (**Figure 30**).

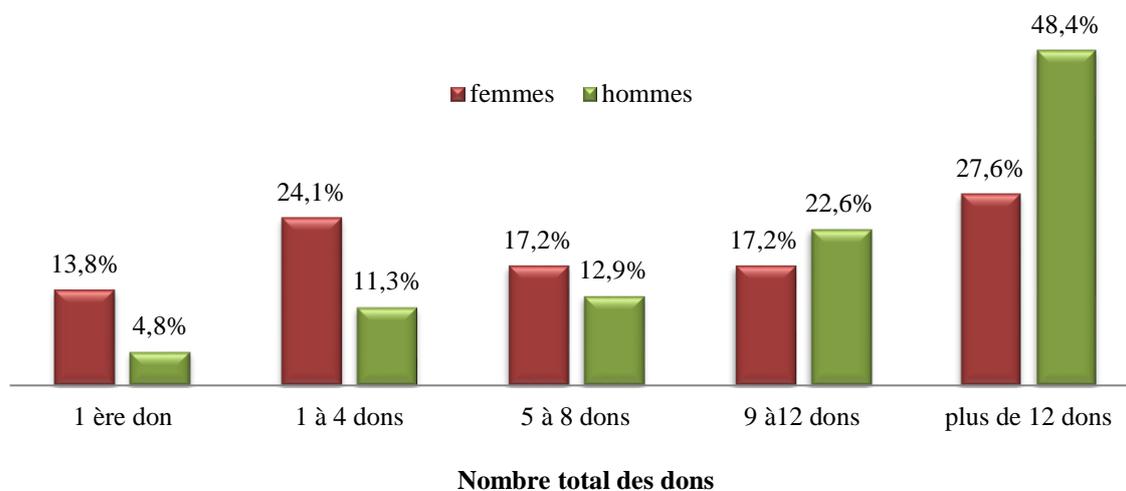
#### 1.2. Répartition des donneurs selon les tranches d'âge



**Figure 31 : Répartition des donneurs selon les tranches d'âge.**

Pour les tranches d'âge 25 à 31 ans et 53 à 60 ans c'est la femme qui prédomine, par contre pour les autres tranches d'âge c'est toujours l'homme qui prédomine (**Figure 31**).

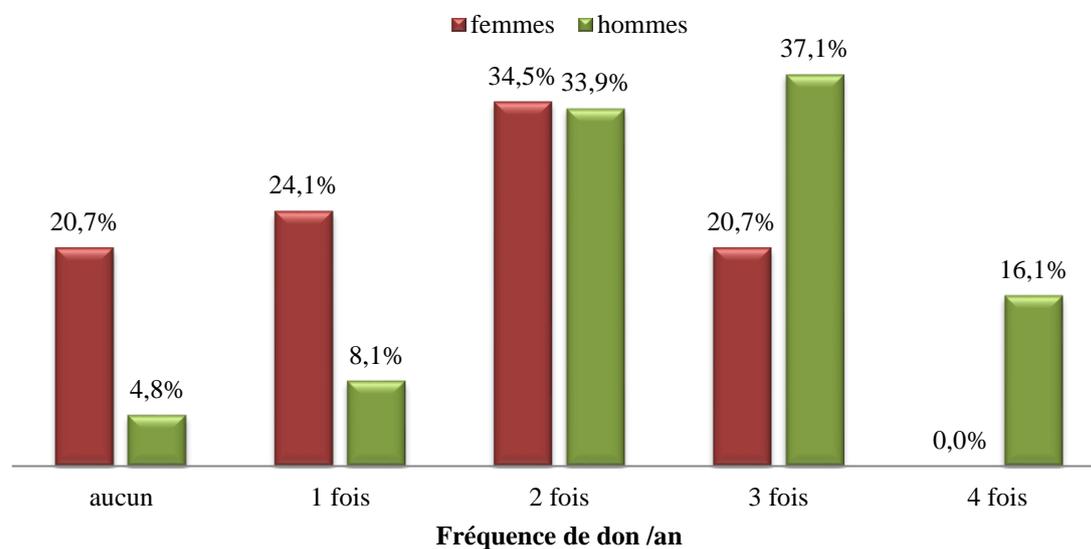
### 1.3. Répartition des donneurs selon le nombre total des dons



**Figure 32 : Répartition des donneurs selon le nombre total des dons.**

On remarque que pour un nombre total de plus de 8 dons c'est l'homme qui prédomine (Figure 32).

### 1.4. Répartition des donneurs selon le nombre des dons effectués dans les 12 mois précédents l'inclusion

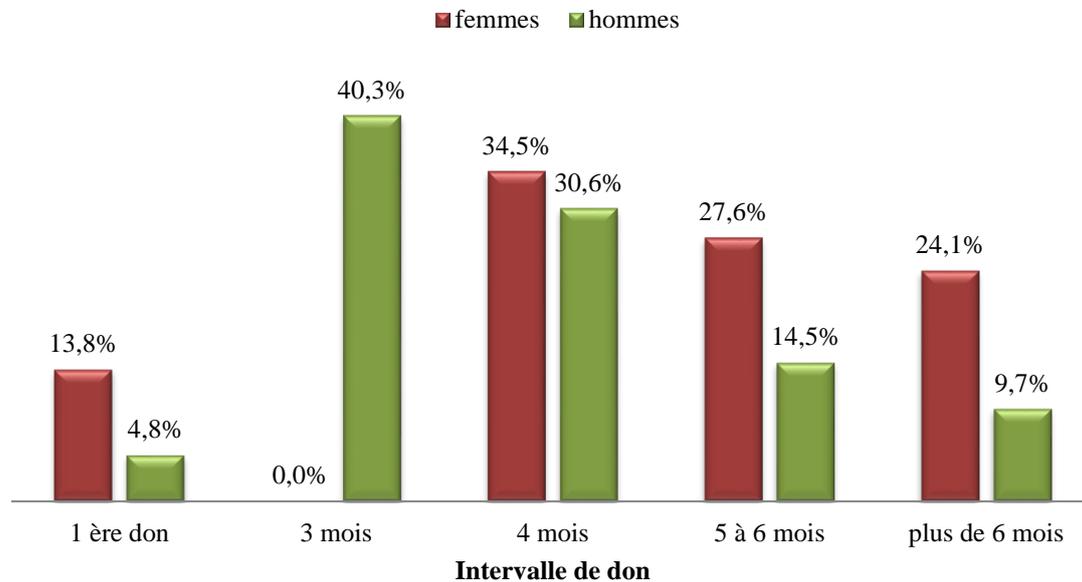


**Figure 33 : Répartition des donneurs selon le nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion.**

La fréquence de don varie de 0 à 4 fois/an pour les hommes et de 0 à 3 fois/an pour les femmes, ce qui nous a permis de distinguer 5 catégories.

Le sexe masculin prédomine pour un nombre de don de 3 fois /an ou plus. En outre, la répartition est presque égale entre les deux sexes pour une fréquence de 2 fois /an (Figure 33).

### 1.5. Répartition des donneurs selon l'intervalle entre les deux derniers dons



**Figure 34 : Répartition des donneurs selon l'intervalle entre les deux derniers dons.**

On remarque que les donneurs de sexe féminin sont plus rencontrés pour les intervalles de don de 5 à 6 mois et de plus 6 mois, alors que la répartition est presque égale pour un intervalle de 4 mois (Figure 34).

## 2. Description et comparaison des résultats biologiques selon le sexe

### 2.1. Les prévalences de la carence en fer, de l'anémie et l'anémie ferriprive dans la population étudiée

Tableau XXII : Les prévalences de la carence en fer, de l'anémie et l'anémie ferriprive dans la population étudiée

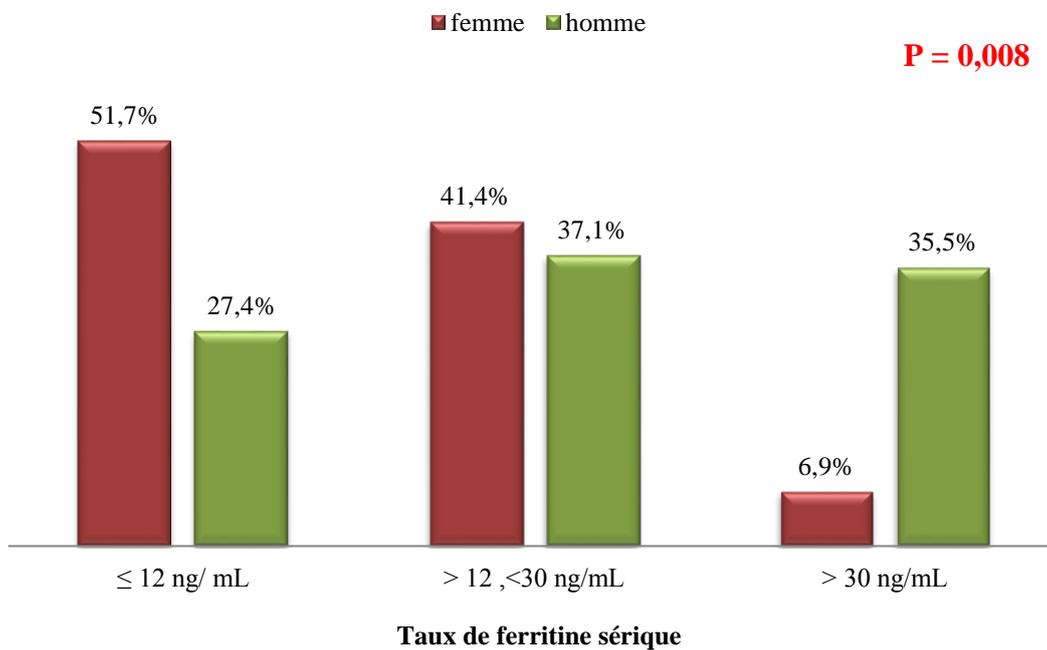
Catégorie	Prévalence %		
	Carence en fer	Anémie	Anémie ferriprive
<b>Population d'étude (91)</b>	<b>35,2 % (32)</b>	<b>22 % (20)</b>	<b>17,4 % (16)</b>
<b>Sexe</b>			
Homme (62)	27,4 % (17)	16,1 % (10)	11,29 % (7)
Femme (29)	51,7 % (15)	34,5 % (10)	31,03 % (9)

Le tableau I montre que la prévalence de la carence en fer était de 35,2% (32/91), celle de l'anémie était de 22 % (20/91) et celle de l'anémie ferriprive était de 17,4% (16/91) dans la population étudiée des DS.

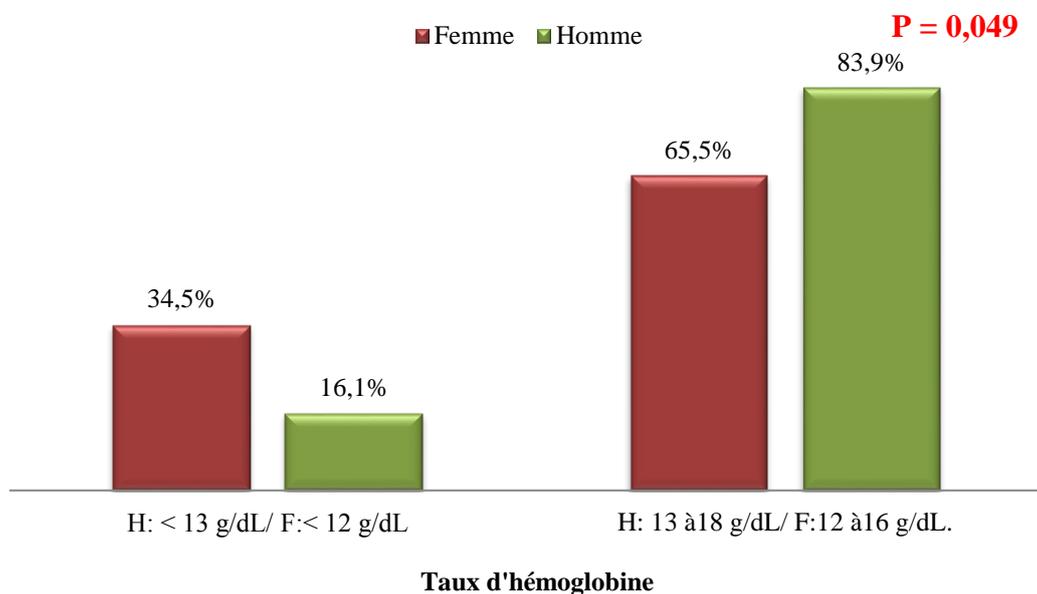
La répartition de ces prévalences selon le sexe montre que :

- Chez les hommes, la prévalence de la carence en fer était de 27,4 % (17/62), celle de l'anémie était de 16,1% (10/62) et celle de l'anémie ferriprive était de 11,29 % (7/62).
- Chez les femmes, les prévalences ont été respectivement : 51,7% (15/29), de 34,5 % (10/29) et 31,03 % (9/29).

## 2.2. La comparaison des taux de ferritine sérique et d'hémoglobine chez les donneurs de sang en fonction de sexe



**Figure 35 : Répartition des donneurs hommes et femmes selon le taux de ferritine sérique.**  
P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).



**Figure 36 : Répartition des donneurs hommes et femmes selon le taux d'hémoglobine.**  
P : P value (test de Khi<sup>2</sup>).

Les femmes étaient significativement plus exposées à la carence en fer (**P = 0,008**) et à l'anémie (**P = 0,049**) par rapport aux hommes (**Figures : 35-36**).

### 2.3. L'étude de relation entre le taux d'hémoglobine, le taux de ferritine et les différentes caractéristiques de don

Les caractéristiques du don étudiées sont : l'âge, le nombre total de don, l'intervalle entre les deux derniers dons, le nombre de don durant les 12 mois précédents l'inclusion (fréquence de don).

Le taux d'Hb ainsi que la concentration de FRT sérique ont été évaluée chez tous les DS.

#### 2.3.1. Chez les femmes

##### a. Le taux de ferritine sérique

La concentration moyenne de FRT sérique chez les femmes était de 14,58 ng/mL (SD = 10,29),

L'âge moyen était de 34,07 ans (SD = 11,6),

Le nombre total moyen de don était de 8,4 dons (SD = 6,96).

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
<b>Ferritine sérique (ng/mL)</b>	14,58	10,29	3,72	42,79
<b>Age (ans)</b>	34,07	11,36	18	59
<b>Fréquence de don (don/an)</b>	1,55	1,055	0	3
<b>Nombre de don total</b>	8,38	6,94	0	24
<b>Hb (g/dL)</b>	12,172	1,22	9,0	13,7

L'étude de corrélation entre la concentration de FRT sérique et les différents facteurs d'intérêt a montré que la ferritinémie était :

- ✓ Significativement et inversement liée avec :
  - le don total de sang ( $r = -0,49$  ;  $p = 0,006$ ) ;
  - la fréquence de don ( $r = -0,57$  ;  $p = 0,001$ ).
- ✓ Non significativement liée avec l'âge ( $r = 0,21$  ;  $p = 0,28$ ).

**Tableau XXIII : Résultats de corrélation entre les caractéristiques de don avec les paramètres biologiques chez les femmes.**

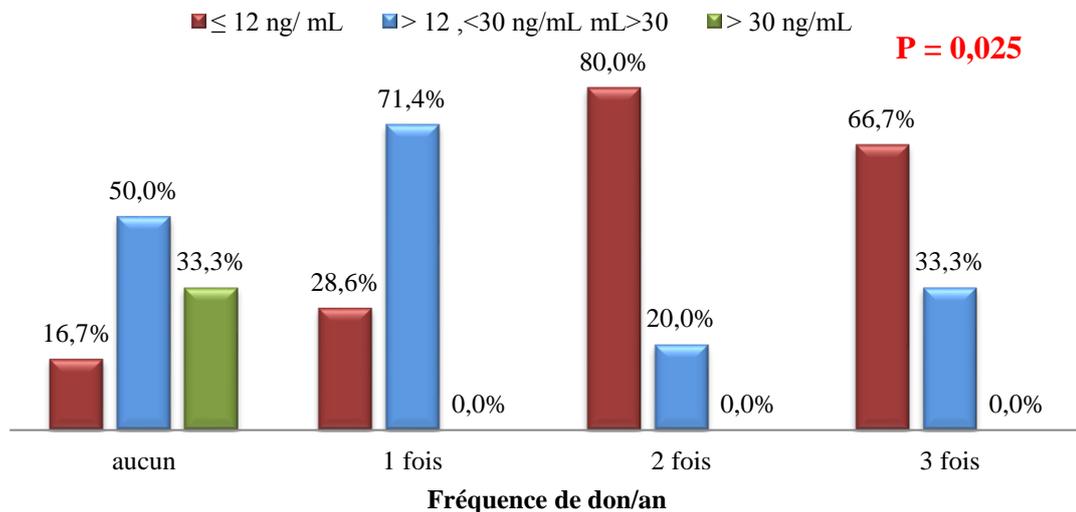
		Age	La fréquence de don/an	nombre de don total
<b>Hémoglobine</b>	<b>R</b>	<b>0,415*</b>	-0,310	-0,258
	<b>P</b>	<b>0,025</b>	0,102	0,177
<b>Ferritine sérique</b>	<b>R</b>	0,207	<b>-0,577-**</b>	<b>-0,494-**</b>
	<b>P</b>	0,280	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>

$r$  : coefficient de corrélation,  $p$  : P value (corrélation de Pearson).

\*\* . La corrélation est significative au niveau 0.01 /\*. La corrélation est significative au niveau 0.05

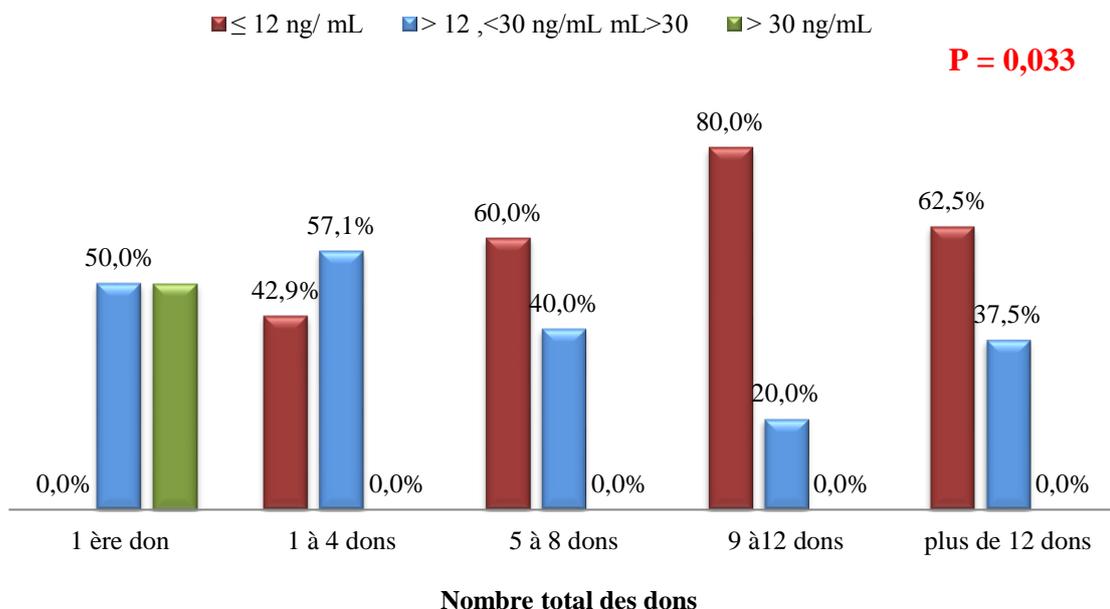
La transformation des variables (âge, nombre total de don, nombre de dons des 12 mois) en classes et l'étude de leurs relations a permis d'observer les résultats suivants :

- ✓ la prévalence de la carence en fer augmente significativement avec la fréquence du don ( $P=0,025$ ) et avec le nombre de don total ( $P=0,033$ ) (Figures : 37-38).



**Figure 37: Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion.**

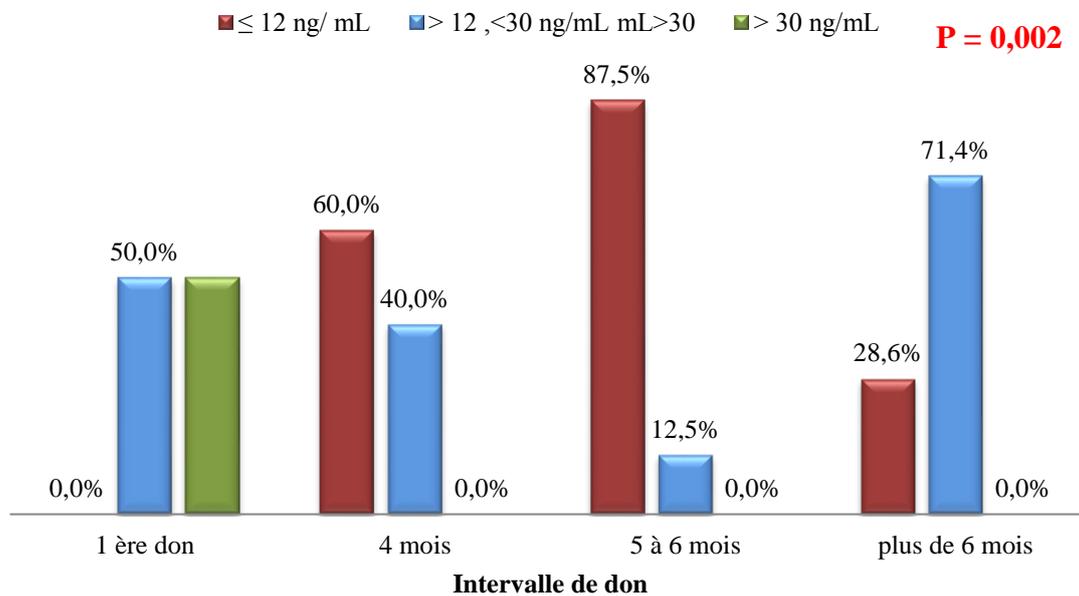
P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).



**Figure 38: Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction de nombre total des dons.**

P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).

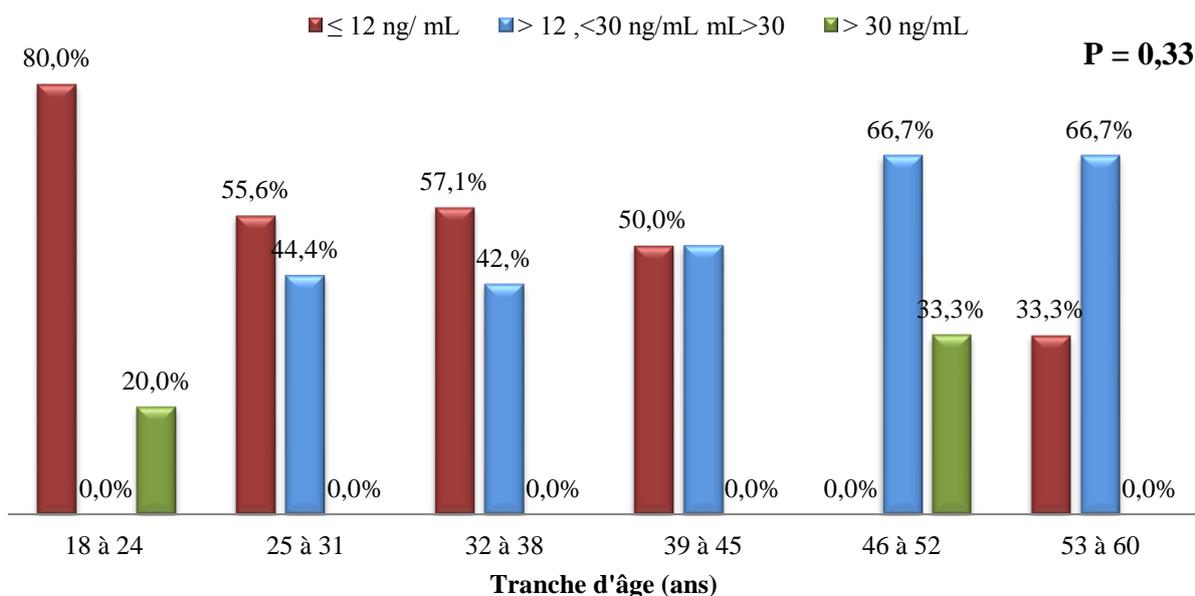
- ✓ la prévalence de la carence en fer est significativement plus élevée ( $P = 0,002$ ) avec le raccourcissement de l'intervalle de don (**Figure 39**).



**Figure39 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction de l'intervalle de don.**

P: P value (test de khi<sup>2</sup>).

- ✓ La prévalence de la carence en fer était plus importante pour les tranches d'âge < 45 ans (**Figure 40**).



**Figure 40: Répartition des taux de ferritine sérique chez les femmes en fonction des tranches d'âge.**

P: P value (test de khi<sup>2</sup>)

### b. Le taux d'hémoglobine

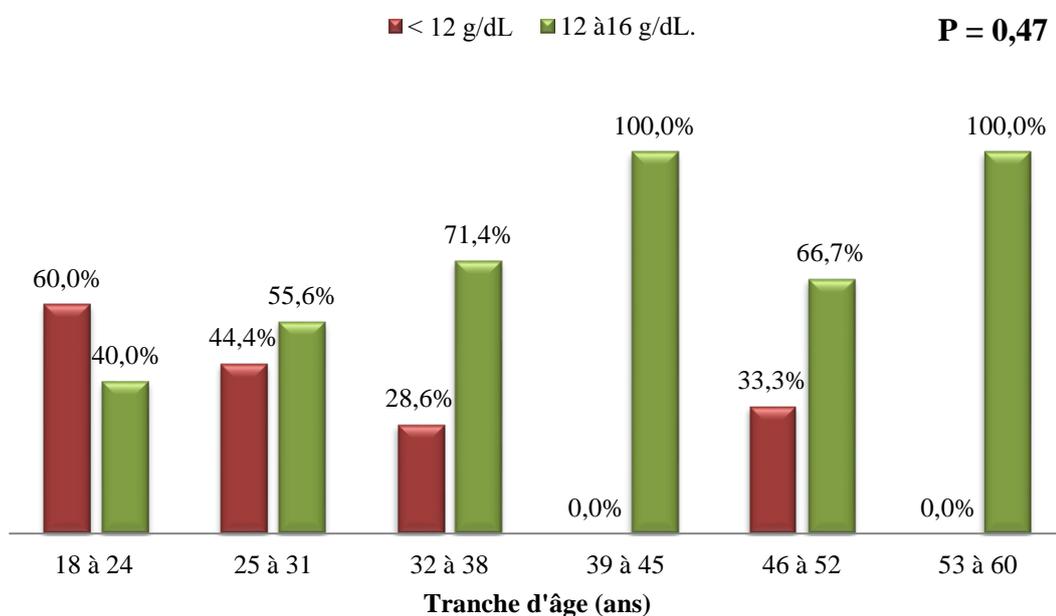
Le taux moyen d'Hb était de 12,17 g/dL (SD =1,23)

L'étude de corrélation a montré que le taux d'Hb était :

- ✓ Significativement et directement lié avec l'âge ( $r = +0,415$  ;  $p = 0,025$ ).
- ✓ Non significativement liée aux autres caractéristiques de don (**Tableau XXIII**).

La transformation des variables spécifiques de don et l'étude de leur relation avec le niveau d'Hb a permis :

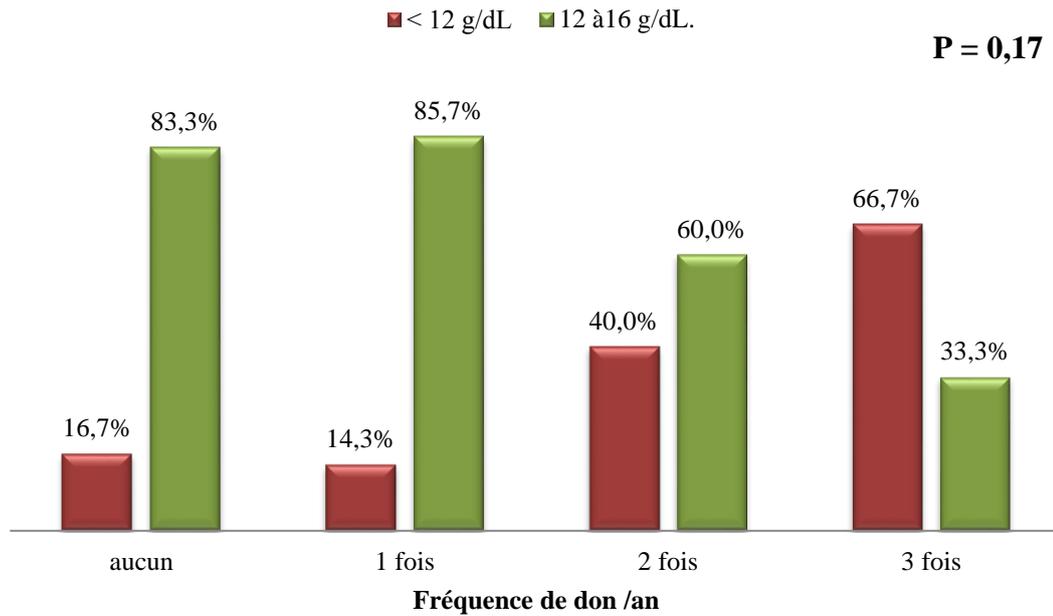
- ✓ D'observer que les femmes en activité génitale ont été plus susceptibles de développer une anémie par rapport aux femmes ménopausées (**Figure 41**).



**Figure 41: Répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction des tranches d'âge.**

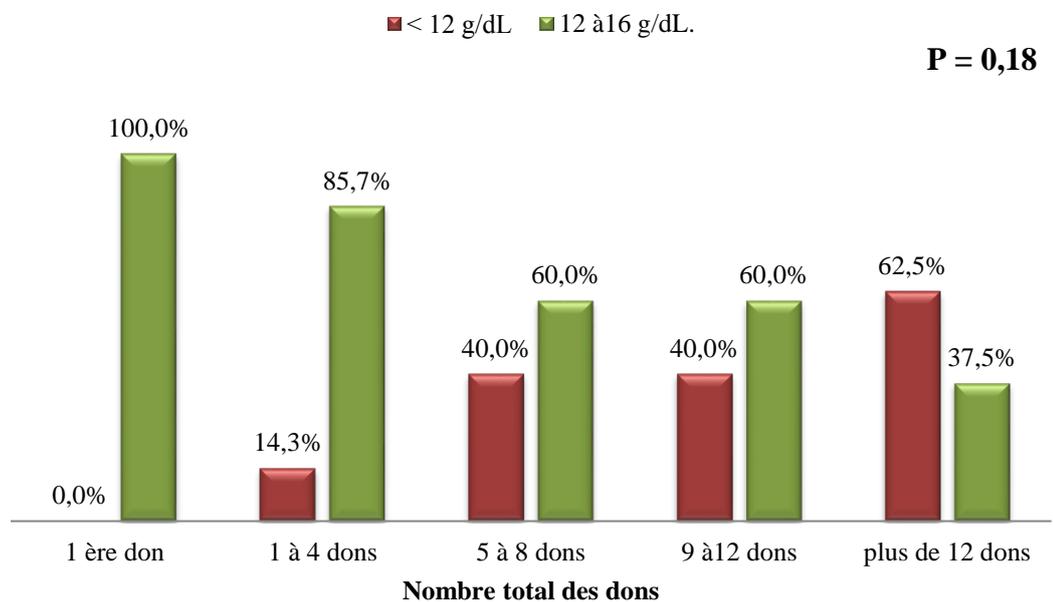
P : P value (test de khi<sup>2</sup>).

- ✓ La prévalence de l'anémie augmente avec l'importance de : (**Figures : 42-43**)
  - Nombre de don des 12 mois précédents.
  - Nombre de don total.



**Figure 42 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion.**

P : P value (test de Khi<sup>2</sup>).



**Figure 43 : la répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction de nombre total des dons.**

P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).

### 2.3.2. Chez les hommes

#### a. Le taux de ferritine sérique

La concentration moyenne de FRT sérique chez les hommes était de 29,55ng/mL (SD = 26,75).

L'âge moyen était de 34,52 ans (SD =10,08).

Le nombre totale moyen était de 18,5 dons (SD = 16,17).

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Ferritine sérique (ng/mL)	29,56	26,75	1,96	136,3
Age (ans)	34,52	10,08	19	60
Fréquence de don/an	2,52	1,02	0	4
Nombre total de don	18,55	16,17	0	62
Hb (g/dL)	14,173	1,47	8,4	16,9

L'étude de corrélation entre la concentration de FRT sérique chez les hommes et les différentes caractéristiques de don a montré que la ferritinémie était:

- ✓ Significativement et inversement liée avec la fréquence de don ( $r = -0,354$  ;  $p = 0,005$ ).
- ✓ Non corrélée ni avec l'âge, ni avec les nombre total de don, respectivement ( $r = 0,19$  ;  $p = 0,125$ ) ; ( $r = -0,10$  ;  $p = 0,4$ ).

**Tableau XXIV : Résultats de corrélation entre les caractéristiques de don et les paramètres biologiques chez les hommes.**

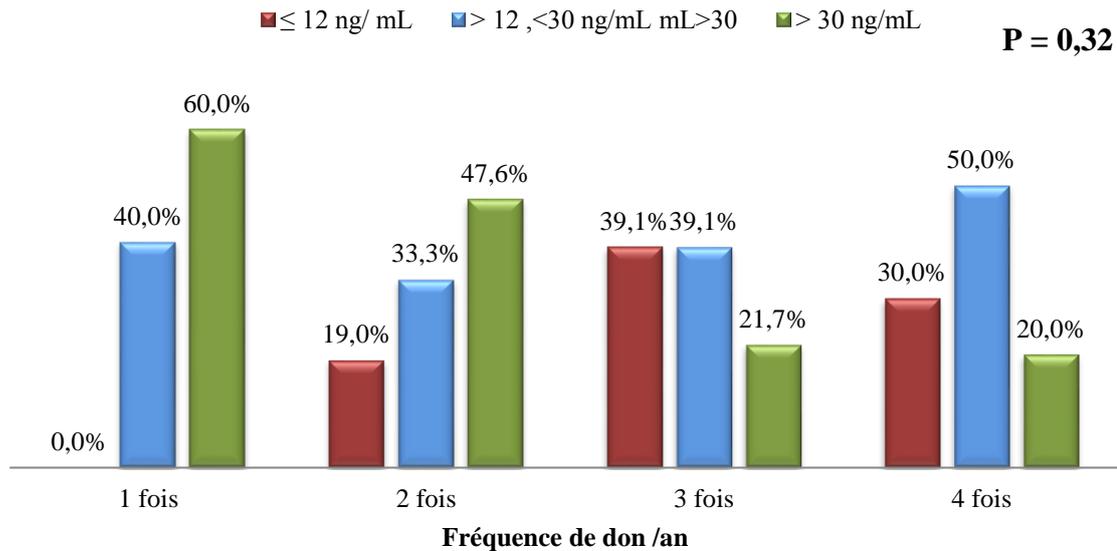
		Âge	Fréquence de don/an	Nombre de don total
Hémoglobine	<i>r</i>	0.055	-0.184	<b>-0.250*</b>
	<i>p</i>	0.671	0.152	<b>0.050</b>
Ferritine sérique	<i>r</i>	0.197	<b>-0.354**</b>	-0.109
	<i>p</i>	0.125	<b>0.005</b>	0.400

*r* : coefficient de corrélation, *p* : P value (corrélation de Pearson)

\*\* : La corrélation est significative au niveau 0.01 /\* : La corrélation est significative au niveau 0.05

La transformation des variables en classes et l'étude de leurs combinaisons ont montré chez les donneurs fréquents :

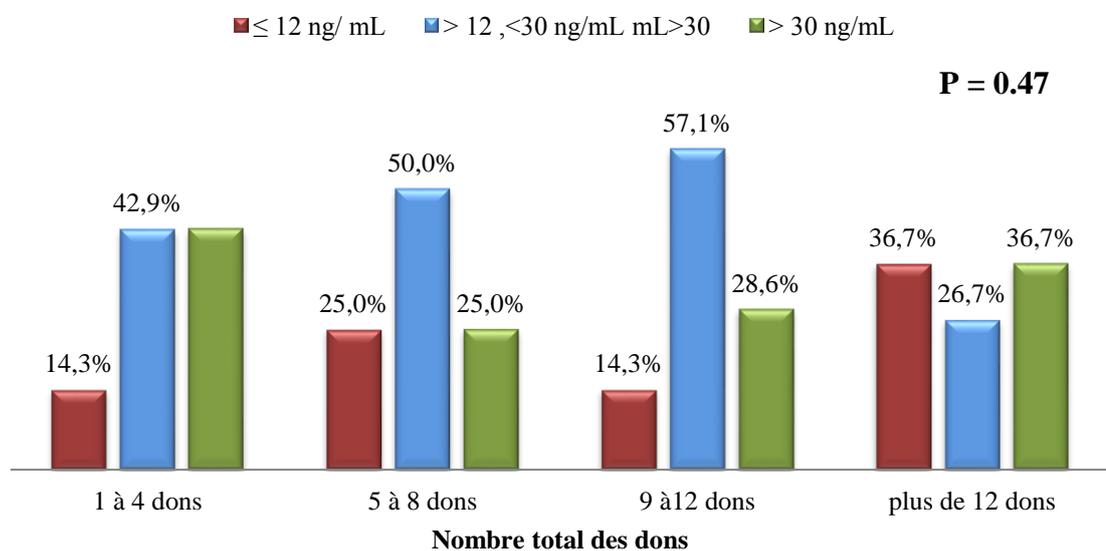
- ✓ Une augmentation de prévalence de la carence en fer pour une fréquence de 3 à 4 fois/an (**Figure 44**).



**Figure 44 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion.**

P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).

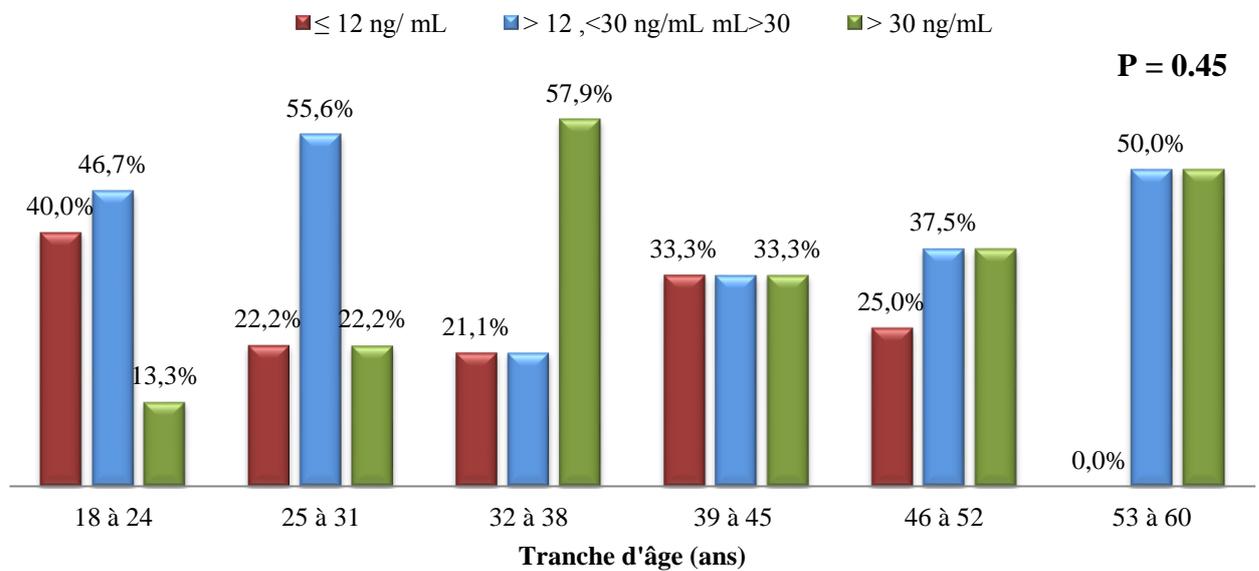
- ✓ Les hommes avec un don total de plus de 12 fois ont été plus exposés à l'épuisement des réserves en fer 36,7 % (11/30) (**Figure 45**).



**Figure 45 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction de nombre total des dons.**

P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).

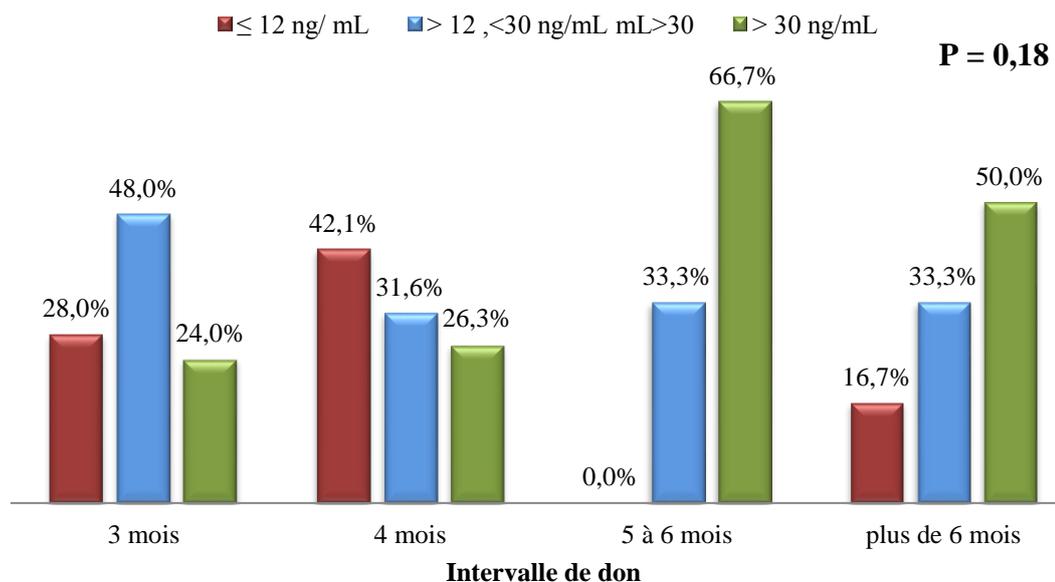
- ✓ la carence en fer était plus fréquente pour la tranche d'âge 18 à 24 ans (Figure 46).



**Figure 46: Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction des tranches d'âge.**

P : P value (test de Khi<sup>2</sup>).

- ✓ Pour un intervalle de don de 3 ou 4 mois, les donneurs de sang ont été plus exposés à la carence en fer par rapport à ceux qui avaient un intervalle de 5 à 6 mois ou plus (Figure 47).



**Figure 47 : Répartition des taux de ferritine sérique chez les hommes en fonction de l'intervalle de don.**

P : P value (test de Khi<sup>2</sup>).

### b. Le taux d'hémoglobine

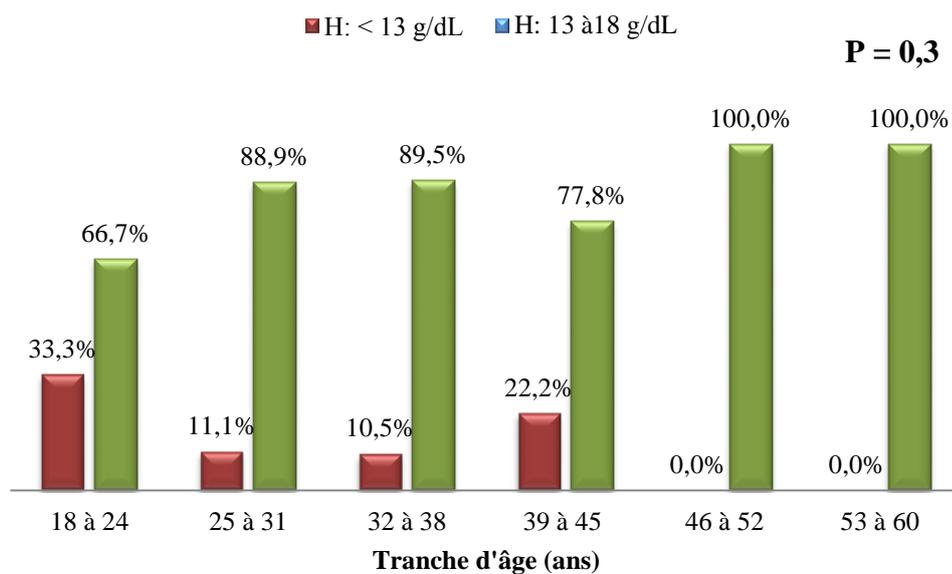
Le taux moyen d'Hb était de 14,17 g/dL (SD =1,15).

L'étude de corrélation a montré que le taux d'Hb était :

- ✓ Significativement et inversement lié avec le nombre total de don ( $r = - 0,25$  ;  $p = 0,05$ ).
- ✓ Non significativement liée avec l'âge et la fréquence de don respectivement ( $r = 0,05$  ;  $p = 0,67$ ) ; ( $r = - 0,18$  ;  $p = 0,5$ ) (Tableau XXIV).

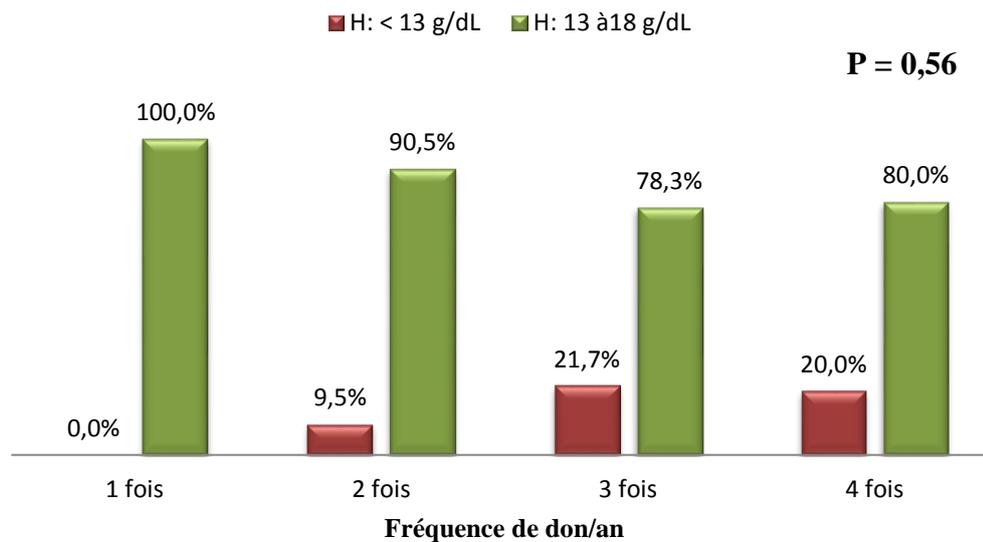
La transformation des différentes variables en classes et l'étude de leur relation avec le niveau d'Hb ont permis d'observer que:

- ✓ L'anémie était plus fréquente pour la tranche d'âge de 18 à 24 ans par rapport aux autres tranches d'âge (Figure 48).



**Figure 48: Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction des tranches d'âge.**  
P : P value (test de  $\chi^2$ ).

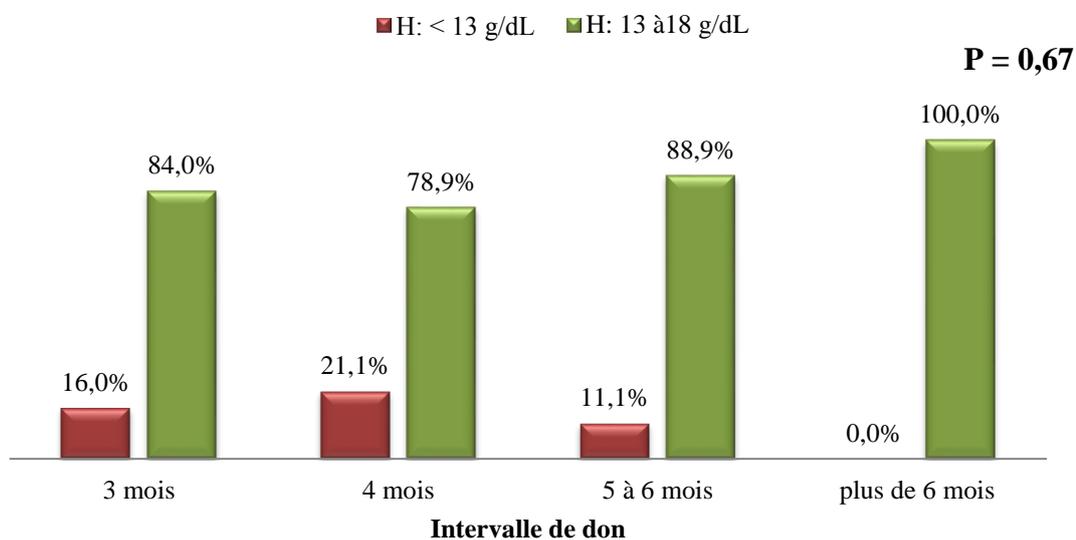
- ✓ Les donneurs de sang ayant donné leur sang avec une fréquence de 3 ou 4 fois durant les 12 mois précédents l'inclusion ont été plus exposés à l'anémie que les autres (Figure 49).



**Figure 49 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction de nombre des dons pendant les 12 mois précédents l'inclusion.**

P: P value (test de Khi<sup>2</sup>).

- ✓ Pour un intervalle de don de 3 ou 4 mois, les DS ont été plus exposés à l'anémie, respectivement 16 % et 21,1 % (**Figure 50**).



**Figure 50 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction de l'intervalle de don.**

P : P value (test de Khi<sup>2</sup>).

---

# ***DISCUSSION***

---

### III. Discussion

Notre étude transversale a visée analytique rapporte les résultats observés chez les DS consultant le service d'Hémodiologie et Banque de Sang du CHU de la wilaya de Tlemcen afin d'évaluer l'impact du don de sang total sur le statut martial de la population étudiée. En l'absence d'une définition standardisée de la régularité du don, les composants de cette dernière ont été adoptés comme facteurs d'intérêt. Ceci est dû au fait que la majorité des DS inclus présentait une certaine régularité et pour donner plus de précision à nos résultats.

A notre connaissance, c'est la première étude qui rapporte des informations sur la carence en fer chez les DS au CHU de Tlemcen. Elle donne un aperçu sur un problème d'ordre carenciel que pose le don de sang dans notre pays chez les DS. Ces résultats pourraient être utilisés par les centres des transfusions dans l'optique d'améliorer les conditions de recrutement des DS.

Notre population présente une nette prédominance des hommes sur la population des DS avec un ratio H/F = 2,13. C'est d'ailleurs une tendance qui a disparu dans certains pays notamment la France qui est arrivée à instaurer un équilibre entre les deux sexes (64). La prédominance des hommes est dû au fait qu'ils manifestent plus de mobilité et une plus forte motivation au don. Aussi, c'est la résultante des multiples contre-indications au don de sang chez les femmes (pré-ménopausées) notamment l'allaitement, la grossesse et la menstruation. Par ailleurs, l'âge moyen du don est de 34.4 ans dans une population des DS majoritairement d'âge inférieur à 38 ans contrairement aux donneurs seniors qui se manifestent de moins en moins.

La répartition de notre échantillon selon le nombre des dons cumulés a montré une prédominance de plus en plus nette des donneurs ayant un nombre important de dons. Ceci est dû à notre méthodologie d'échantillonnage qui consistait à cibler beaucoup plus ces donneurs.

La fréquence du don de la dernière année, couplée à l'intervalle entre les deux derniers dons confirme qu'une bonne partie de la population des DS présentent une certaine régularité de don sans toutefois dépasser les recommandations précisées dans les règles de BPT Algériennes.

Dans notre étude, 22% des sujets présentaient une anémie dont l'origine a été majoritairement ferriprive, ce qui est comparable à la prévalence mondiale des anémies (65). En outre, il ressort que la prévalence de la carence en fer (35.2%) est d'environ deux fois plus élevée que celle de l'anémie ferriprive (17.4%). Cette situation est due à la diminution retardée de l'Hb par rapport à l'épuisement des réserves en fer. Ces résultats extrapolent sur la population

d'étude ceux de **Boyeldieu et coll** (France), qui se sont limités à prouver ceci chez le sexe féminin seulement (66).

Avec des pertes supérieures aux fractions absorbées, la carence en fer s'installe progressivement, commençant par la réduction progressive du fer de stockage, suivie par le développement d'une érythropoïèse déficiente en fer et aboutissant à une anémie ferriprive. De ce fait, le taux d'Hb est un mauvais indicateur de la diminution des réserves en fer et de l'érythropoïèse déficiente en fer car l'anémie apparaît comme la dernière étape de cette séquence.

Les prévalences diffèrent d'une étude à l'autre, elles sont parfois plus élevées que les nôtres et parfois plus basses :

- Les prévalences rapportées dans notre étude sont plus élevées que celle de l'étude de **Jerimeah et coll** (Nigéria) (67). Les prévalences de carence en fer, anémie et anémie ferriprive sont respectivement de 20.6%, 13.7% et 12%.
- Les prévalences rapportées dans notre étude sont plus basse que celle de l'étude de **Nzengu-Lukusa et coll** (RDC) (68). Cette dernière a révélé une carence en fer chez 63.2% des DS, 36.5% d'anémiques et 25.9% chez qui l'anémie était ferriprive.

La divergence des résultats s'explique par des différences d'ordre méthodologique dont le type et les critères d'inclusion de DS considérés, la taille des échantillons qui a été plus importante que celle du notre ainsi que les valeurs seuils adoptées pour le taux d'Hb et celui de la FRT sérique.

La comparaison entre les deux sexes montre que la prévalence de la carence martiale est significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes (environ le double), de même pour l'anémie. Ceci rejoint les résultats de l'étude de **RISE** (USA) qui montrent que 2/3 des femmes et la moitié des hommes souffraient d'une carence martiale (4). De même **Lee et coll** (Hong Kong) ont trouvé chez les donneurs réguliers ajournés en raison d'un faible taux d'Hb, une prévalence de la carence en fer de 35.1 % pour les hommes contre 65.3 % chez les femmes(69). Il est tout à fait logique que ça soit dû à la différence physiologique, d'abord parce que les besoins en fer chez les femmes sont plus élevés (1.5 mg contre 1 mg chez l'homme) du fait des pertes sanguines excessives et des besoins accrus (menstruation, grossesses...) (4). Aussi, car la teneur totale en fer corporelle chez les hommes est en moyenne d'environ 50 mg / kg (~ 3500 mg) tandis que chez les femmes qui ont des niveaux d'Hb inférieurs et moins de volume sanguin en proportion du poids, la moyenne est environ

35 mg / kg (~ 2100 mg) sachant que 70% à 80% du fer corporel existe dans les GR sous forme d'Hb(70). **Cook, et coll** (Jamaïque) (71), ont estimé les stocks moyens de fer dans les tissus de seulement  $776 \pm 313$  mg chez les hommes et  $309 \pm 346$  mg chez les femmes. Ainsi, il n'est pas surprenant que la perte d'environ 250 mg de fer avec chaque don de sang total avec la capacité limitée d'absorption conduit à une incidence élevée de carence en fer en particulier chez les donneuses régulières (70).

**Chez les femmes**, une corrélation significative et inverse existe entre la fréquence de don le nombre total de don d'une part et la ferritinémie d'autre part .Ceci se manifeste par une augmentation de la carence en fer avec l'augmentation de ces deux caractéristiques relatives au don.

D'autre part, on a trouvé une relation significative entre la carence en fer et l'intervalle de don, du fait que la restauration des pertes dure beaucoup plus longtemps que les intervalles sont raccourcis.

Selon l'âge, les femmes pré ménopausées (<45 ans) sont plus exposées à la carence en fer, ce qui est appuyé par une corrélation significative et directe entre l'Hb et l'âge.

De multiples études sont en concordance avec la nôtre :

- **Lee et coll** ont trouvé une relation significative et inverse entre le niveau de ferritine et le nombre de dons au cours des 12 mois précédents chez les deux sexes. La proportion des donneuses déficientes en fer qui augmente avec la fréquence de don, passant 5,8 % chez les femmes ayant effectué au maximum un don au cours des 12 mois précédents à 29,5% chez les donneuses qui ont réalisé deux dons de sang total ou plus au cours de la même période (69).
- **Boulahriss** (Maroc) a trouvé également que la concentration en FRT sérique, était significativement plus faibles chez les donneuses de sang à raison de 3 à 4 fois par an avec au moins dix dons cumulés, comparés aux mêmes paramètres chez les donneuses de sang ayant donné pour la première fois (72). Les fréquences étaient respectivement de 62% et 14%. A ceci vient s'ajouter l'étude de **H. Javadzadehb** (Iran) qui montre que 77.8% des femmes du groupe des donneuses régulières sont carencées en fer alors que seulement 12.5% le sont dans le groupe des donneuses récentes (73); la régularité ici est définie comme la moyenne de 2 à 3 dons par an ce qui va en parfaite concordance avec nos résultats. Par ailleurs, cette étude montre une diminution significative de la concentration

en FRT sérique de 38.1 ng/mL chez les femmes lors de leur premier don contre 13,4 ng/mL chez les femmes présentant un nombre total des dons situé entre 5 et 10.

- En Australie, **Hannah et coll** (Australie) ont confirmé la présence de la carence en fer chez les nouveaux donneurs de l'ordre de 12% chez les femmes. Cette carence était de 26,4% chez les femmes ayant l'antécédent d'au moins un don au cours de 24 mois précédents. Dans cette population des DS féminins, la carence augmentait avec une fréquence de don croissante et diminuait avec l'âge (74).
- En partie similaire avec notre étude, **Rosvik** (Norvège) (75) a constaté chez les femmes une interaction significative entre le nombre de dons et le temps écoulé depuis le don précédent sur la FRT sérique et sur l'Hb. L'âge était positivement lié à la FRT sérique, mais pas à Hb. La diminution de FRT sérique ainsi que d'Hb, avec le nombre de don annuel était moins importante pour des intervalles plus longs.
- De même **Milman** (Danemark), dans une étude portée sur 1359 femmes (76), a trouvé que le don de sang avait une influence profonde sur le statut martial et en particulier chez les femmes donneuses pré-ménopausées. Chez ces dernières, la carence en fer a été de 31.7 % contre 15,2% des non-donneuses et chez 7% des donneuses post-ménopausées contre 2,9% des non-donneuses. Notre étude est en accord avec celle **H.javadzadeh** (Iran) 2003 où la carence en fer était présente chez 5% des femmes donneuses post-ménopausées, ce qui était significativement plus faible que chez les femmes donneuses en âge de procréer où la carence en fer était de 43% (73).

Même si le taux d'Hb était indépendant des autres caractéristiques du don chez les femmes, il est important de signaler que la prévalence de l'anémie augmente avec la croissance du nombre des dons cumulés et de la fréquence annuelle.

- Les résultats de l'étude de **Goldman** (Canada) montrent une augmentation de la fréquence de l'anémie entre les nouveaux donneurs et ceux ayant plus de deux dons. Chez les femmes elle passe de 3,8% à 10.2% (77).
- De même **Boulahriss** a montré une relation significative et inverse entre les concentrations en Hb et le nombre de dons (72).

**Chez les DS de sexe masculin**, on trouve des concentrations en FRT sérique inversement liées à la fréquence de don, ainsi que des prévalences de carences en fer plus exprimées au-

delà des 12 dons cumulés. Simultanément, une corrélation significative et négative existe entre le niveau d'Hb et le nombre total des dons cumulés.

De nombreux travaux ont été réalisés afin d'évaluer l'impact de la fréquence du don de sang au cours de l'année qui précède l'inclusion sur les niveaux de FRT sérique et d'Hb, les résultats trouvés divergent d'une étude à l'autre :

- Les enquêtes **d'A.M. Moghadamet Coll (3) et Yousefinejad et coll (Iran) (78)**, menées sur les sujets de sexe masculin en Iran est en partielle concordance à nos résultats. Les taux de FRT sérique et d'Hb ont été significativement et inversement corrélés avec la fréquence annuelle du don.
- De même, dans une étude réalisée aux USA par **Câble et coll (79)** regroupant les DS au premier don et DS réguliers, les taux d'Hb sont presque dix fois plus élevés chez les DS avec plus de 10 dons (31%) comparés à ceux au premier don (3,6%).
- Les résultats des études de **S.M. Abdullah (Arabie Saoudite) (80)** et de **Milman N (Danemark) (81)** réalisées sur des DS masculin, sont venus appuyer les nôtres en montrant effectivement que la ferritinémie diminuait nettement suite aux dons de sang répétés.
- Parallèlement à nos résultats, Les études de **C. T. Terada et coll (Brésil) (82)**, **Milman et coll (Danemark) (83)**, **Rosvik (75)**, n'ont observé aucune corrélation entre les niveaux de Hb et la fréquence de don chez les DS masculins. La fréquence des dons par année était plus prédictive pour la diminution des réserves en fer.

La différence partielle entre la présente étude et les autres recherches peut être expliquée par des différences dans les valeurs basiques de l'Hb, la sensibilité et la spécificité des mesures du laboratoire, l'intervalle minimum de dons, les fourchettes des âges, les habitudes alimentaires et les types ethniques des participants aux enquêtes ainsi que les critères de recrutement.

La carence en fer était liée à la fréquence des dons. La ferritinémie est liée aux besoins en fer qui représentent chez l'homme 2.8 mg par jour pour 3 dons par an et 3.5 mg pour 4 dons par ans. Ces besoins ne peuvent être assouvis par l'absorption journalière moyenne en fer. Cependant la prévalence de l'anémie était significativement liée au nombre total des dons. Ce dernier, n'étant pas lié au temps, peut permettre à l'organisme de restaurer les réserves martiales simultanément aux processus de compensation qui maintiendra les taux d'Hb au-dessus de la normale.

Il est intéressant de noter que les donneurs appartenant à la tranche d'âge de 18 à 24 ans dans notre étude étaient plus exposés à la carence en fer et à l'anémie par comparaison à ceux appartenant aux autres tranches d'âge. De même, dans l'enquête menée par **Mittal et al** (Inde) (84), chez les individus qui avaient donné leur sang une fois l'année précédente, les donneurs masculins plus jeunes (<30 ans) avaient des concentrations de FRT sérique plus faibles que celles de plus de 50 ans.

Ceci est dû au fait que la FRT sérique chez le sexe masculin soit relativement stable dès la fin de l'enfance jusqu'à l'adolescence. Lorsque la poussée de croissance chez l'adolescent cesse, une augmentation progressive de la FRT sérique est observée à partir de l'âge d'environ 16 ans jusqu'à 35 ans, âge où les niveaux de FRT se stabilisent. Le taux de FRT sérique chez les hommes en bonne santé demeure relativement constant dans la vieillesse (81).

---

# ***CONCLUSION***

---

### Conclusion

La carence martiale a une importante prévalence chez les DS. Dans cette étude, la moitié des femmes donneuses et le tiers des hommes donneurs présentent une carence en fer. L'étroite liaison avec les caractéristiques du don fait que le déficit progresse lorsque les prélèvements se cumulent et de façon rapprochée.

Plusieurs groupes de travail ont montrés que la carence en fer en dehors de l'anémie est un véritable problème de santé publique. La carence en fer sans anémie et l'anémie secondaire au don échappent à la pratique actuelle du prélèvement de sang total. Leur effet potentiel sur le bien-être et la performance physique ou cognitive n'est pas clairement annoncé au moment du don car face à un défi permanent de l'approvisionnement en sang, il n'est pas évident d'aborder le problème et d'aboutir à un consensus.

Dans plusieurs pays, l'aptitude au don est déterminée par le dosage isolé de l'Hb avant le don. A partir des preuves cumulés, il est bien évident que ce paramètre est insuffisant pour détecter les DS présentant une déficience en fer, il s'ensuit que les individus à risque ne peuvent être dépistés que par l'estimation des taux de FRT sérique, ce qui impose aux systèmes d'hémovigilance donneurs de s'orienter de la protection contre l'anémie ferriprive vers une protection contre la carence martiale qui est précoce, efficace et surtout radicale. Une telle réorientation contribuera sans doute à une réduction remarquable du nombre d'ajournement de prélèvement pour cause d'anémie.

En Algérie dans le cadre de don de sang total, la sélection des DS est basée sur un simple examen clinique, sans recours à l'évaluation d'Hb et des réserves en fer (bilan biologique pré don). En absence d'un système d'hémovigilance donneur, la pratique actuelle de collecte de sang ne protège pas les DS engagés contre l'anémie ferriprive et la carence en fer. Ce qui pourrait affecter l'assouvissement des besoins en sang à long terme.

Face au défi national visant à fidéliser les DS, et suivant les résultats de notre étude il est recommandé d'instaurer un système de surveillance biologique des DS par un bilan pré-don incluant:

- D'abord, la réalisation systématique d'un dosage d'Hb comme test de dépistage pour l'éligibilité au don de sang, en vue de protéger les DS contre l'anémie.

- Le dosage de FRT sérique pour évaluer les réserves en fer en vue d'une protection précoce des DS contre la carence en fer. Il est préférable de réaliser le dosage de ce paramètre en premier lieu chez les groupes à haut risque, notamment :
  - o Chez toutes les femmes en âge de procréer souhaitant donner leur sang pour la première fois.
  - o Chez les donneurs réguliers : de sexe féminin au moins un dosage par an, de sexe masculin en raison d'une fréquence de 3 à 4 dons par an, au moins un dosage par an.

Les DS réguliers avec des stocks en fer épuisés (<12 ng/dL) ou diminués (< 30 ng/dL) peuvent soit:

- Bénéficier d'une supplémentation en fer par voie orale (substitutive ou préventive). Dans ce contexte le rôle du traitement en fer chez cette population mérite une étude plus approfondie.
- Modifier leur rythme des dons (prolongation des intervalles des dons) tout en adoptant un régime alimentaire riche en fer.

Le DS se présente aux centres de collecte en manifestant un acte généreux et un esprit altruiste et ne croyant avoir aucun effet sournois sur sa santé. Ainsi, l'offre d'un suivi clinique et biologique ne pourrait être perçue que comme une valorisation de son acte et une expression de gratitude.

---

***RÉFÉRENCES***

***BIBLIOGRAPHIQUES***

### Références bibliographiques

1. **O, Garraud.** La transfusion sanguine : une thérapie de paradoxes. Presse Med, 2015.
2. **S, Waldvogel.** Un don de sang est un don de fer. [éd.] pipette – swiss laboratory medicine. februar 2015, 1, pp. 11-14.
3. **A.M. Moghadam et al.** Relationship between blood donors' iron status and their age, body mass index and donation frequency. *Sao Paulo Med J.* 2013, Vol. 131(6), pp. 377-83.
4. **Brittenham, Gary M.** Iron deficiency in whole blood donors. [éd.] NIH Public Access. *Transfusion.* March 2011, Vol. 51, 3, pp. 458–461.
5. **R, Girot.** Données récentes sur le métabolisme du fer normal et pathologique. *Revue Française Des Laboratoires.* [éd.] Elsevier. janvier 2005, 369, pp. 8-9.
6. **B, Baudin.** Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue Francophone Des Laboratoires.* [éd.] Elsevier Masson. mai 2012, 442, pp. 55-59.
7. **Y, Baguin.** Le métabolisme du fer. *Mini-revue Hématologie.* mars 2002, Vol. 8, spécial, pp. 7-11.
8. **Itske M, Korver O, Lilian B.M.** Effect of Tea and Other Dietary Factors on Iron Absorption. *Critica Reviews in Food Science and Nutrition.* 2000, Vol. 40, 5, pp. 371-398.
9. **Morgan EH, Oates PS.** Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis.* 2002, Vol. 29, pp. 384–399.
10. **E.Cadet, M.Gadenne, D.Capron, J.rpchette.** Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. *La revue de médecine interne.* 2005, Vol. 26, pp. 315-324.
11. **Olivier L, Martine R, Mathilde D, Marie-Laure I, et al.** Métabolisme du fer. *Reveu Froncophone des laboratoires.* mai 2012, 442, pp. 31-37.
12. **G.Nicolas, S.Vaulont, C.Beaumont.** mécanismes impliqués dans la régulation de l'absorbction intestinale du fer. *cah nutr diét.* 2004, Vol. 39, 3, pp. 195-201.
13. **Kenneth K, Marshall A. L, Joseph T. P, Marcel L, et al.** *Williams Hematology.* 9 ed. s.l. : McGraw-Hill Education, 2016. Vol. 2528.
14. **C.beaumont.** Actualités du métabolisme du fer. *La Reveu de médecine interne.* 2009, Vol. 30S, pp. 307-310.
15. **C. Beaumont, F. Canonne-Hergaux.** Erythrophagocytose et recyclage du fer héminique dans les conditions normales et pathologiques, régulation par l'hepcidine. *Transfusion Clinique et Biologique.* mai 2005, Vol. 12, pp. 123-130.
16. **S. Omar, M. Feki, N. Kaabachi.** Le métabolisme du fer : Revue générale et récents développements. *Ann Biol Clin.* 2006, Vol. 64, 6, pp. 523-534.
17. **Brissot.P, Ropert.M, Le Lan.C, Loréal.O.** *Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity.* *Biochimie et Biophys Acta.* Rennes : Elsevier B.V., 2012. pp. 403-410. Vol. 1820 (3).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

18. Hématologie, Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration. *John Libbey*. [En ligne] Février 1996. [Citation : 05 mai 2017.] <https://lc.cx/TJ6D>.
19. **C.Beaumont, R.Girot.** *Métabolisme du fer : physiologie et pathologie*. EMC Hématologie. s.l. : Elsevier Masson, 2010. pp. 131-146. Vol. 13-000-P-20.
20. **C.beaumont, Karim.Z.** Actualité du métabolisme du fer. *La Reveu de médecine interne*. 2013, Vol. 34, pp. 17-25.
21. **R.Crichton.** The importance of iron in biological systems. *Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. 3, 2009, pp. 17–58.
22. Biosynthèse de l'hème. *Bruxelles Globule Rouge*. [En ligne] 2001. <https://lc.cx/TEiB>.
23. **L Viatte, S Vaulont.** L'hépcidine un nouveau regard sur le métabolisme du fer. *Mini reveu : Hépto-Gastro*. mai-juin 2005, Vol. 12, 3.
24. **Berthélémy, S.** L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques*. Septembre 2014, Vol. 538, pp. 53-55.
25. **Wagner, A.** Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Revue de l'Acomen*. 2000, Vol. 6, 1, pp. 23-27.
26. **Godon A, Genevieve F, Marteau-Tessier A, Zandecki M.** Anomalies et erreurs de détermination de l'hémogramme avec les automates d'hématologie cellulaire Partie 3. Hémoglobine, hématies, indices érythrocytaires, réticulocytes. *Ann Biol Clin*. 2010, Vol. 68, 4, pp. 393-407.
27. **Mario, N.** Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone Des Labpratoires*. 2012, 442, pp. 39-48.
28. **G SCHAISON et coll.** Valeurs de référence en hématologie pédiatrique. *Hématologie de l'enfant*. 2004, Vol. 297d.
29. **Laboratoires d'Hématologie du CHU d'Angers.** Hémogramme selon l'âge. *hematocell*. [En ligne] 09 avril 2016. <https://lc.cx/wDS8>.
30. **M, Münster.** Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex. *SEED Hématologie*. 2012, 5, pp. 1-6.
31. **Barro J, Casini A, Samii K.** *Anémie*. *Revue Hopitaux universitaire de Geneve*. 2013.
32. **Nathanson S, Deschênes G, Bensman A.** Les outils biochimiques et hématologiques de l'exploration du métabolisme du fer. *Arch Pédiatr*. [éd.] Elsevier SAS. 1999, Vol. 6, pp. 1199-1203.
33. **Maachi M, Fellahi S, Puy H, Bastard JP.** *Difficultés d'interprétation d'un résultat de ferritine en 2004*. *Revue Francaise des Laboratoires*. 2005. pp. 21-24. Vol. 371.
34. **Christine A, Northrop C.** *The interpretation of indicators of iron status during an acute phase response*. In : *World Health Organization. Assessing the iron status of populations report*. 2eme édition. *Geneve*. 2004. pp. 97-108.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

35. **Arnaud P et al.** Fatigue, Epuisement, manque d'énergie- Carence en fer? [éd.] Mediscope AG. Vol. 28.
36. **Schmidt M, Viette V.** Nouveau dosage : Récepteur soluble de la transferrine (RsTrf). Laboratoires ADMED. 2007, 32, pp. 1-2.
37. **EFSA, NDA (European Food Safety Authority, Nutrition and Allergies).** Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Journal. 2015, Vol. 13(10), 4254.
38. **Delaby C, Beaumont C.** Dosage de l'hépcidine sérique. Ann Biol Clin. [éd.] John Libbey. 2012, Vol. 70, 4, pp. 377-386.
39. **Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels.** Examen du métabolisme du fer dans les carences-Rapport d'évaluation. mars 2011. pp. 8-24.
40. **P.Casassus.** Diagnostic des anémies microcytaires. EMC - Traité de Médecine Akos. octobre 2015, Vol. 10, 4.
41. **Bauduer, F.** Anémies par troubles du métabolisme du fer. EMC Hématologie. 2009, Vol. 13-006-D-50.
42. **Gavazzi.G.** métabolisme du fer: physiopathologie et biomarqueurs chez le sujet âgé. Geriatr Psychol Neuropsychiatr vieil. 2014, Vol. 12, pp. 5-10.
43. **Lefrère JJ, Rouge P.** Abrégés : Pratiques nouvelles de la transfusion sanguine. 2, 2006.
44. **Quaranta J-F, et al.** *Transfusion sanguine : la sécurité de la chaîne.* 2015.
45. **EFS: Établissement français de sang.** Les contre-indications au don de sang. 2012.
46. **Agence Nationale du Sang. Algérie.** Bonnes pratiques transfusionnelles. 2005.
47. **B.Danic.** Énoncer les conditions d'un don du sang standard et les motifs d'exclusion. *Transfusion Clinique et Biologique.* s.l. : Elsevier, 2005. pp. 287-289. Vol. 12. doi:10.1016/S1246-7820(05)00056-X.
48. **B.Danic.** La sélection des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle. *Revue Française des Laboratoires.* 2003. Septembre 2003, 355, pp. 29-32.
49. **Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.** Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. août 2002, p. 77.
50. **Melton S, Ochoa J.** The effect of blood donation frequency and gender on physiological response to blood loss. Department of Biological Science Saddleback College. 2009.
51. **Australian RedCross : Blood service.** Anaemia and iron deficiency in blood donors. [En ligne] 2015. [Citation : 29 avril 2017.] <https://lc.cx/wDCc>.
52. **Établissement français de sang .**

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

53. **JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE.** Arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Journal Officiel de la République Française.N°0085 du 10 avril 2016.Texte n° 8.
54. **Lefrère JJ, Rouge P.***Abrégés : Transfusion sanguine.5ème édition.* Paris : ELSEVIER MASSON, 2015.
55. **Salamon R, Lawson-Ayayi S, Salmi L.R.** Les risques transfusionnels: hémovigilance et intérêt d'une hémovigilance. Département d'Epidémiologie, Biostatistiques et Informatique Médicale, Université de Bordeaux II. 1994, Vol. 5, pp. 373-378.
56. **Journal Officiel République Française n°204 du 2 septembre 2005.** page14262, texte n°25.Article10premier alinéa de l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine.
57. **Journal officiel de l'Union européenne.** Directive 2002/98/CE du parlement Européen et du conseil du 27 janvier 2003.
58. **Carlier M et coll.** Dix-sept ans d'hémovigilance en France : bilan , perspectives. Transfusion clinique et biologique. 2011, Vol. 18, pp. 140-150.
59. **J, C . Faber.** Revue des principaux systèmes d'hémovigilance dans le monde. Transfusion Clinique et Biologique. 2009, Vol. 16, pp. 86–92.
60. **Rémi.C, Jean.F.** La gestion des effes indésirables des incidents graves de la chaine transfusionelle. Septembre 2009, Vol. 15, 5.
61. **Ounnoughene N, Sandid I, Carlier M, Joussemet M, Ferry N.** L'hémovigilance des donneurs de sang en France. Transfusion Clinique et Biologique. 2013, Vol. 20, pp. 182–192.
62. **Rebibo D, Danic B.** Hémovigilance donneurs : modalités et résultats. Transfusion Clinique et Biologique. 2007, Vol. 14, pp. 142–146.
63. **World Health Organisation, Department og Nutrition for Health and Development.**Assessing the Iron Status of populations. 2, 2007.
64. **D, Luc.** Le donneur de sang bénévole. [éd.] Service hématologique-biologie.
65. **E McLean, I Egli, M Cogswell.** Worldwide prevalence of anaemia,WHO Global Database on Anaemia. [éd.] World Health Organization. 1993–2005.
66. **D. Boyeldieu, A.M. Rouquette, R.Donsimoni et C.Poyau le maux.** Fer et Ferritine chez 102 donneurs de sang de l'Est parisien. *Reveu Francaise de Transfusion et Immuno-hématologie.* Tome XXXI, 1988, 5.
67. **Jeremiah ZA et al.**Anaemia, iron deficiency and iron deficiency anaemia among blood donors in Port Harcourt, Nigeria. [éd.] Blood Transfus. 2010, Vol. 8, pp. 113-7.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

68. **F. Nzengu-Lukusa et coll.** Carence en fer, anémie et anémie ferriprive chez les donneurs de sang à Kinshasa, République Démocratique du Congo. *PanAfrican Medical Journal*. 2016, Vol. 23:174.
69. **C.K. Lee et coll.** A study of the predonation hemoglobin and iron status among Hong Kong Chinese blood donors. *Transfusion*. 2012.
70. **Kiss, J. E.** Laboratory and Genetic Assessment of Iron Deficiency in Blood Donors. [éd.] *Clin Lab Med*. 2015, Vol. 35, pp. 73-91.
71. **J. D. Cook et al.** The quantitative assessment of body iron. [éd.] The American Society of Hematology. *BLOOD*. 2003, Vol. 101, 9.
72. **M. Boulahriss, N. Benchemsi.** IRON DEFICIENCY IN FREQUENT AND FIRST TIME FEMALE BLOOD DONORS. *East African Journal of Public Health*. December 2008, Vol. 5.
73. **H. J. Shahshahani et al.** A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003. *Transfusion Medicine*. 2005, Vol. 15, pp. 287-293.
74. **Hannah E. Salvin et al.** Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. [éd.] The Australian Red Cross Blood Service. *Transfusion*. 2014, Vol. \*\*.
75. **A.S. Røsvik, R.J. Ulvik, T. Wentzel-Larsen, T. Hervig, .** The effect of blood donation frequency on iron status. [éd.] ELSEVIER. *Transfusion and Apheresis Science*. 2009, Vol. 41, pp. 165-169.
76. **Milman N, Kirchoff M, Jørgensen T.** Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and postmenopausal hormone treatment. *Ann Hematol*. 1992 Aug, Vol. 65(2), pp. 96-102.
77. **Goldman, M.** Iron deficiency in Canadian blood donors. [éd.] Canadian Blood Services. *TRANSFUSION* 2014;54:775-779. 2014, Vol. 54, pp. 775-779.
78. **Yousefinejad V, Darvishi N, Arabzadeh M, et al.** The evaluation of iron deficiency and anemia in male blood donors with other related factors. *Asian J Transfus Sci*. 2010, Vol. 4 (2), pp. 123-7.
79. **Cable RG etcoll.** Iron deficiency in blood donors: The REDS-II Donor Iron Status Evaluation study. [éd.] PubMed | Google Scholar. *Transfusion*. 2012, Vol. 52(4), pp. 702-11.
80. **Abdullah, Saleh M.** The effect of repeated blood donations on the iron status of male Saudi blood donors. *Blood Transfus*. 2011, Vol. 9, pp. 167-71.
81. **Milman N, Ovesen L, Byg K, Graudal N.** Iron status in Danes updated 1994. I: prevalence of iron deficiency and iron overload in 1332 men aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. *Ann Hematol*. 1999, Vol. 78 (9), pp. 393-400.
82. **C. T. Terada, PC Santos, RD Cançado et.** Iron deficiency and frequency of HFE C282Y gene mutation in Brazilian blood donors. *Transfusion Medicine*. 2009, Vol. 19, pp. 245-251.
83. **Milman N, Søndergaard M.** Iron stores in male blood donors evaluated by serum ferritin. *Transfusion*. 24 (6), 1984, Vol. 464-8.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

84. **Mittal R, Marwaha N, Basu S et al.** .Evaluation of iron stores in blood donors by serum ferritin. PubMed | Google Scholar. *Indian J Med Res.* 2006, Vol. 124 (6), pp. 641-6.

85. **Le Ministre de la Santé et de la Population.** Arrêté du 24 Mai 1998 fixant les règles régissant le don du sang et de ses composants.

86. **européenne, Journal officiel de l'Union.** DIRECTIVE 2004/33/CE DE LA COMMISSION du 22 mars 2004.

---

# ***ANNEXES***

---

**Annexe I : Questionnaire établi dans le cadre d'une enquête portée sur le statu martial  
chez les DS de Tlemcen.**

**Centre Hospitalo-Universitaire Dr TidjaniDamerdji de Tlemcen (CHUT).**



**Service d'Hémobiologie et Banque de Sang**

**FICHE D'INTERROGATION**

Numéro de don :

La date :

Nom et prénom :

Tel :

Sexe H/F :

Age :

Groupe de sang :

Date de naissance :

Adresse :

**Caractéristiques de don :**

- Date de dernier don :
- Date de premier don :
- Nombre des dons dans les 12 mois précédents :
- Nombre total des don :

**Bilan hématologique :**

**NFS :**

-Hb (g/dL) :

-Hct % :

- VGM (fL) :

-TCMH (pg) :

**Taux de réti :**

**FSP :**

**Bilan martial :**

**Ferritine sérique (ng/dl) :**



## Annexe III : Fiche de prélèvement du donneur de sang(85; 46).

**FICHE DE PRELEVEMENT DU DONNEUR DE SANG**

STRUCTURE CHARGEE DE LA TRANSFUSION SANGUINE :.....

Date : ..... N° du Don : .....

NOM : .....

PRENOMS : ..... SEXE : M/F : .....

NE (E) : LE : ..... à .....

ADRESSE : .....

TEL : .....

ETAT CIVIL : M - C - D-V Nombre d'enfants : .....

Profession : ..... TEL : .....

DONNEURS : Type : CP ..... OCC ..... Régulier .....

TA : ..... Poids ..... Date du dernier DON.....

Volume à prélever : ..... ml, Support S/D/T/Q/.....

TUBES : GS : ..... Sérologie : ..... Hémolysines : ..... autres .....

Heure du prélèvement : ..... h ..... min : .....

Réactions au cours du don : .....

Nom qualité et signature du préleveur : .....

Bon de Collation Pour économat	Bon de Collation	Prélèvement de Mr/Mme
N° : Date : .....	N° : Date : .....	N° : Date : .....
N° : Date : .....	N° : Date : .....	N° : Date : .....
N° : Date : .....	N° : Date : .....	N° : Date : .....



## Annexe V : CRITERES D'ADMISSIBILITE POUR LES DONNEURS DE SANG TOTAL OU DE COMPOSANTS SANGUINS(86).

### 1. CRITERES D'ACCEPTATION DES DONNEURS DE SANG TOTAL OU DE COMPOSANTS SANGUINS

Les critères ci-dessous ne s'appliquent pas aux prélèvements autologues.

#### 1.1. Âge et poids des donneurs

Âge	de 18 à 65 ans	
	de 17 à 18 ans	— sauf si considéré juridiquement comme mineur, ou moyennant le consentement écrit d'un parent ou d'un tuteur légal selon les termes de la loi
	Premier don après 60 ans	— à la discrétion du médecin de l'établissement de transfusion sanguine
	Plus de 65 ans	— moyennant l'autorisation du médecin de l'établissement de transfusion sanguine, renouvelée chaque année
Poids	≥ 50 kg pour les donneurs de sang total ou de composants sanguins par aphérèse	

#### 1.2. Taux d'hémoglobine du sang du donneur

Hémoglobine	pour les femmes ≥ 125 g/l	pour les hommes ≥ 135 g/l	pour les donneurs homologues de sang total et de composants cellulaires
-------------	------------------------------	------------------------------	---

#### 1.3. Taux de protéines du sang du donneur

Protéines	≥ 60 g/l	<i>Le dosage des protéines doit être effectué au moins une fois par an pour les dons de plasma par aphérèse</i>
-----------	----------	---

#### 1.4. Taux de plaquettes du sang du donneur

Plaquettes	Nombre de plaquettes supérieur ou égal à 150 x 10 <sup>9</sup> /l	Nombre requis, pour les donneurs de plaquettes d'aphérèse
------------	---	---

### 2. CRITERES D'EXCLUSION DES DONNEURS DE SANG TOTAL ET DE COMPOSANTS SANGUINS

Lorsque le sang est exclusivement utilisé pour le plasma destiné au fractionnement, les tests et périodes d'exclusion indiqués par un astérisque (\*) ne sont pas applicables.

#### 2.1. Critères d'exclusion permanente pour les candidats à des dons homologues

<i>Maladies cardio-vasculaires</i>	Candidats au don ayant une maladie cardio-vasculaire grave ou présentant des antécédents à cet égard, sauf les cas d'anomalies congénitales avec guérison complète
<i>Maladies du système nerveux central</i>	Antécédents d'une maladie grave du système nerveux central
<i>Tendance anormale aux hémorragies</i>	Candidats au don présentant des antécédents d'une coagulopathie

<b>Épisodes répétés de syncope, ou antécédents de convulsions</b>	Autres que les convulsions infantiles ou après que trois ans au minimum sans convulsions se sont écoulés depuis la date de la dernière prise de médicaments antiépileptiques
<b>Maladies des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire, hématologique, immunologique, métabolique, rénal ou respiratoire</b>	Candidats au don présentant une maladie grave active, chronique ou à rechute
<b>Diabète</b>	Si le sujet est traité à l'insuline
<b>Maladies infectieuses</b>	Hépatite B, à l'exception des personnes AgHBs négatives dont l'immunité est démontrée
	Hépatite C
	VIH 1/2
	HTLV I/II
	Babésiose(*)
	Kala-azar (leishmaniose viscérale)(*)
	Trypanosomiase américaine (maladie de Chagas)
<b>Maladies malignes</b>	À l'exception d'un cancer <i>in situ</i> avec guérison complète
<b>Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), par exemple maladie de Creutzfeldt-Jakob, variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob</b>	Sujets ayant des antécédents familiaux qui les exposent au risque de développer une EST, ou sujets qui ont reçu des greffons de dure-mère ou de cornée ou qui ont été traités par le passé avec des extraits de glandes hypophysaires d'origine humaine. En ce qui concerne la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des mesures de précaution supplémentaires peuvent être recommandées
<b>Consommation de drogue par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM)</b>	Tout antécédent de consommation de drogue par voie IV ou IM sans prescription, y compris des hormones ou des stéroïdes anabolisants
<b>Receveurs d'une xénogreffe</b>	
<b>Comportement sexuel</b>	Sujets dont le comportement sexuel les expose au risque de contracter des maladies infectieuses graves transmissibles par le sang

## 2.2. Critères d'exclusion temporaire pour les candidats à des dons homologues

### 2.2.1. Infections

#### Durée de la période d'exclusion

Après une maladie infectieuse, les candidats au don seront exclus pour une durée de deux semaines au minimum après constatation clinique de la guérison complète.

Cependant, les périodes d'exclusion suivantes s'appliquent aux infections figurant dans le tableau ci-dessous:

Brucellose(*)	2 ans après la date de la guérison complète
Ostéomyélite	2 ans après que la personne a été déclarée guérie
Fièvre Q(*)	2 ans après la date à laquelle la personne a été déclarée guérie
Syphilis(*)	1 an après la date à laquelle la personne a été déclarée guérie
Toxoplasmose(*)	6 mois après la date de la guérison complète
Tuberculose	2 ans après la date à laquelle la personne a été déclarée guérie

Rhumatisme articulaire aigu	2 ans après la date de disparition des symptômes, en l'absence de preuve de maladie cardiaque chronique
Fièvre supérieure à 38 °C	2 semaines après la date de disparition des symptômes
Maladies de type grippal	2 semaines après disparition des symptômes
Paludisme(*)	
— Personnes qui ont vécu dans des régions à paludisme endémique pendant leurs cinq premières années	3 ans après la fin du dernier séjour dans une région endémique, pour autant que le sujet ne présente pas de symptômes; cette période peut être réduite à 4 mois si, lors de chaque don, un test immunologique ou génomique moléculaire est négatif
— Personnes ayant des antécédents de paludisme	3 ans après la fin du traitement et en l'absence de symptômes. Passé cette période, les dons sont acceptés uniquement si un test immunologique ou génomique moléculaire est négatif
— Visiteurs asymptomatiques dans les régions endémiques	6 mois après avoir quitté la région endémique, ou moins si un test immunologique ou génomique moléculaire est négatif
— Personnes ayant des antécédents de maladie fébrile non diagnostiquée pendant un séjour dans une région endémique ou dans les six mois suivants	3 ans après la disparition des symptômes; cette période peut être réduite à 4 mois si un test immunologique ou génomique moléculaire est négatif
Virus du Nil occidental (VNO)(*)	28 jours après avoir quitté une région présentant des cas actuels de transmission du VNO à l'homme

### 2.2.2. Exposition au risque d'infection transmissible par transfusion

<ul style="list-style-type: none"> <li>— examen endoscopique au moyen d'instruments souples</li> <li>— projection de sang sur une muqueuse ou piqûre avec une aiguille</li> <li>— transfusion de composants sanguins</li> <li>— greffe de tissus ou de cellules d'origine humaine</li> <li>— opération chirurgicale importante</li> <li>— tatouage ou «body piercing»</li> <li>— acupuncture (si elle n'a pas été pratiquée par un praticien qualifié et au moyen d'aiguilles stériles à usage unique)</li> <li>— personnes à risque en raison de contacts intimes avec une personne présentant une hépatite B</li> </ul>	Exclusion pour 6 mois, ou pour 4 mois ou moins si le test NAT pour l'hépatite C est négatif.
Individus dont le comportement sexuel ou l'activité professionnelle les expose au risque de contracter des maladies infectieuses graves transmissibles par le sang	Exclusion après la fin du comportement à risque pendant une période dont la durée dépend de la maladie en question et de la disponibilité de tests adéquats

## 2.2.3. Vaccination

Virus ou bactéries atténués	4 semaines
Vaccins viraux, bactériens ou rickettsiens tués ou inactivés	Pas d'exclusion si l'état est satisfaisant
Anatoxines	Pas d'exclusion si l'état est satisfaisant
Hépatite A ou B	Pas d'exclusion si l'état est satisfaisant et en l'absence d'exposition au virus
Rage	Pas d'exclusion si l'état est satisfaisant et en l'absence d'exposition au virus Exclusion d'un an si la vaccination est administrée après l'exposition au virus
Encéphalite transmise par les tiques	Pas d'exclusion si l'état est satisfaisant et en l'absence d'exposition au virus

## 2.2.4. Autres exclusions temporaires

Grossesse	6 mois après l'accouchement ou la fin de la grossesse, sauf dans certains cas exceptionnels et à la discrétion d'un médecin.
Opération chirurgicale mineure	1 semaine
Traitement dentaire	Traitement mineur par un dentiste ou un hygiéniste bucco-dentaire: exclusion jusqu'au lendemain (NB: les extractions, les obturations radiculaires et traitements analogues sont considérés comme des opérations chirurgicales mineures)
Médication	En fonction de la nature du médicament prescrit, de son mode d'action et de la maladie traitée

.(53)Annexe VI : Tableaux des contre indications, risques pour le donneur

RISQUE CIBLÉ	SITUATIONS À RISQUE	CONDUITE À TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATIONS (CI) en fonction des réponses et de la situation à risque
Altération de la santé du donneur	Maladies des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire, hématologique, immunologique, neurologique, métabolique, rénal ou respiratoire, diabète insulino-dépendant	CI permanente lorsque la maladie est grave active, chronique ou à rechute susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion d'un don
	Toute pathologie révélée par un traitement médicamenteux et susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion du don	La personne habilitée à procéder à l'entretien pré-don apprécie la possibilité d'un don en fonction du contexte clinique du candidat au don
	Maladies malignes	CI permanente sauf cancer <i>in situ</i> après guérison complète
RISQUE CIBLÉ	SITUATIONS À RISQUE	CONDUITE À TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATIONS (CI) en fonction des réponses et de la situation à risque
Mauvaise tolérance ou incidence hémodynamique (tolérance au don)	Risque d'incident hémodynamique (notamment prise d'antihypertenseurs dont les bêtabloquants)	<p>La personne habilitée à procéder à l'entretien pré-don apprécie la possibilité d'un don en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'état général avant le don ;</li> <li>- du poids ;</li> <li>- des activités physiques avant et après le don ;</li> <li>- du taux d'hémoglobine ;</li> <li>- du volume extracorporel induit par la procédure ;</li> <li>- de la valeur des constantes cardiovasculaires (FC et TA) ;</li> <li>- de la tolérance à un éventuel traitement antihypertenseur ;</li> <li>- du déroulement des dons antérieurs et notamment de la survenue d'effets indésirables au cours de dons précédents.</li> </ul> <p>CI temporaire le jour du don lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TA SYS au repos <math>\geq</math> 180 mm Hg</li> <li>- TA DIA au repos <math>\geq</math> 100 mm Hg</li> </ul> <p>Si TA &gt; 160/90, le don est possible selon l'appréciation du médecin de l'établissement de transfusion sanguine.</p>

RISQUE CIBLÉ	SITUATIONS À RISQUE	CONDUITE À TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATIONS (CI) en fonction des réponses et de la situation à risque
Risque obstétrical	Grossesse en cours	CI pendant la grossesse
	Post-accouchement	CI de six mois après l'accouchement Déroptions pour indications particulières - plasmaphérese pour recueil de plasma anti-D; - aphérese plaquettaire pour recueil de CPA phénotypé HPA. Le prélèvement des donneuses dont la concentration en hémoglobine est inférieure à 120g/L est laissé à l'appréciation du médecin de l'établissement de transfusion sanguine
Réaction allergique	Asthme grave	CI permanente
	Antécédent de réaction anaphylactique	La personne habilitée à procéder à l'entretien pré-don apprécie la possibilité d'un don en fonction du contexte clinique du candidat au don
	Antécédent d'allergie avérée à un allergène susceptible d'être utilisé lors du prélèvement	La personne habilitée à procéder à l'entretien pré-don apprécie la possibilité d'un don en fonction du contexte clinique du candidat au don
Anémie		CI jusqu'à retour aux valeurs de référence du taux d'hémoglobine (cf. art. 1 <sup>er</sup> [V, 2] de l'arrêté)
Pathologie d'hémostase et coagulopathie		CI permanente
Affection cardio-vasculaire	Valvulopathie, troubles du rythme de conduction, insuffisance vasculaire artérielle, anomalies congénitales	CI permanente sauf les cas d'anomalies congénitales avec guérison complète
RISQUE CIBLÉ	SITUATIONS À RISQUE	CONDUITE À TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATIONS (CI) en fonction des réponses et de la situation à risque
Décompensation d'une affection neurologique	Antécédent d'accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, épisodes répétés de syncope	CI permanente
	Antécédent de convulsion et épilepsie	CI permanente sauf antécédents de convulsions infantiles Pour épilepsie traitée : CI de trois ans après l'arrêt du traitement en l'absence de crise

.(55)Annexe VII: Risques liés au don de sang

<i>Mécanismes</i>	<i>Manifestations</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Causes</i>	<i>Mesures spécifiques*</i>
<i>Infectieux</i>				
• Bactérien				
- tréponème	syphilis	1,3/10 000 dons	Limites de la technique de dépistage	Dépistage sérologique de la syphilis (1947)
- yersinia	choc septique	} 1/10 000 transfusions }		Contamination bactérienne lors du prélèvement
- listeria	choc septique			
- pseudomonas	choc septique			
- brucella	choc septique			
...				
• Viral				
- VHA	hépatite	?	} Sélection biologique absente ou mauvaise	} Aucune Dépistage de l'antigène Hbs (1971) Dépistage des anticorps anti-HBc (1988) Dépistage de l'hypertransaminasémie ALT (1988) Dépistage des anticorps anti-VHC (1990)
- VHB	hépatite	?		
- VHC	hépatite	?		
- VHnAnB	hépatite	?		
- CMV	hépatite	1/200 transfusions	} Limite des techniques de dépistage	} Sélection de dons anti-CMV négatif Aucune Dépistage des anticorps anti-VIH (1985) Dépistage des anticorps anti-HTLV aux Caraïbes (1989) en Métropole (1991) Aucune
- EBV	hépatite	1/200 transfusions		
- VIH	immunodépression/SIDA	1/580 000 transfusions		
- HTLV	paresthésies spastiques et myélopathies	?		
- parvovirus B19	parvovirose	1/100 000-1/500 000 transfusions		
• Parasitaire				
- plasmodium	paludisme	?	} Sélection biologique absente ou mauvaise } Limite des techniques de dépistage	Recherche des anticorps dirigés contre les parasites (dans certains cas)
- trypanosome	trypanosomiase	?		
<i>Médicamenteux</i>				
médicaments tératogènes, hépatotoxiques, à toxicité hématologique, à visée endocrinologique, ... automédication	} Toxicité tissulaire	?	} Sélection biologique absente ou mauvaise	Aucune

\* Mesures auxquelles s'ajoutent diverses techniques de prévention (viro-atténuation, déleucocytation, déplasmatisation, sécurisation, ...).

\*\* Techniques préventives.

## Résumé

La transfusion sanguine est une thérapeutique substitutive essentielle dont bénéficient de nombreux malades. Pour réduire les risques infectieux liés à la transfusion, l'OMS recommande le recours aux donneurs de sang réguliers. Cependant, ces donneurs constituent une population à risque d'anémie fréquemment due à une carence martiale. Cette dernière est non couverte par la quasi-totalité des systèmes hémovigilance donneurs. Ainsi, la présente étude se donne pour fin de déterminer la prévalence de la carence chez les donneurs de sang total de Tlemcen, Algérie.

Cette étude transversale a visée analytique concerne les 91 donneurs de sang total. Ces derniers ont été retenus pour effectuer un hémogramme et un dosage de la ferritinémie. Les analyses statistiques ont été faites à l'aide des logiciels SPSS, Excel en appliquant la corrélation de Pearson et le test de  $\chi^2$ . La prévalence de la carence martiale était de 35.2%, celle des anémies était de 22%. La ferritinémie était fortement liée aux différentes caractéristiques du don essentiellement chez les femmes.

Les systèmes hémovigilance donneur doivent orienter leurs efforts vers la protection contre la carence martiale. Contrairement à l'Hb, la ferritine sérique demeure le marqueur le plus sensible et le plus précoce pour protection donneur contre cette carence.

**Mots clés :** carence martiale, donneur de sang, ferritine sérique, anémie, hémoglobine.

## Abstract

Blood transfusion is an essential substitutive therapy for many patients. To reduce the risk of infectious transfusion, WHO recommends the use of regular blood donors. However, these donors constitute a population at risk of anemia due to iron deficiency. This latter is not covered by almost all haemovigilance donor systems. Thus, the aim of the present study is a determination of the prevalence of the care among donors of whole blood from Tlemcen, Algeria.

This analytical cross-sectional study concerns the 91 donors of whole blood. These were selected to perform a blood count and a dosage of ferritinemia. Statistics analyzed using SPSS software, Excel by applying the Pearson correlation and the prevalence of iron deficiency was 35.2%, anemia was 22%. Ferritinemia was strongly related to the different characteristics of the donation, mainly in women. Haemovigilance systems focus their efforts on protection against iron deficiency. Unlike Hb, serum ferritin remains the most sensitive and early marker for donor protection against this deficiency.

**Keywords:** iron deficiency, blood donor, serum ferritin, anemia, hemoglobin.

## ملخص

نقل الدم هو العلاج البديل الضروري للعديد من المرضى. للحد من المخاطر المعدية من نقل الدم، توصي منظمة الصحة العالمية بالاعتماد على المتبرعين المنتظمين بالدم. لكن، هؤلاء المتبرعون معرضون لخطر فقر الدم بسبب عدم تغطية نقص الحديد الناجم. هذا النقص في الحديد يشهد حالياً حالة من التجاهل من طرف غالبية أنظمة سلامة الدم. وبالتالي، فإن هذه الدراسة قد تمت لغرض تحديد مدى انتشار نقص الحديد عند المتبرعين بالدم الكامل في تلمسان، الجزائر. شهدت هذه الدراسة العرضية لغاية تحليلية مشاركة 91 متبرع بالدم لإجراء تعداد الدم الكامل وتحديد مدى تخزين الحديد. التحليلات الإحصائية أجريت باستخدام SPSS، Excel باستخدام ارتباط بيرسون واختبار  $\chi^2$ . مدى نقص الحديد 35.2٪، وفقر الدم 22٪. وفيريتين المصل مرتبط بقوة بخصائص التبرع المختلفة خصوصاً عند النساء.

وجب على أنظمة سلامة الدم توجيه جهودها نحو الحماية ضد نقص الحديد. على عكس الهيموغلوبين، لا تزال فيريتين المصل العلامة الأكثر حساسية لحماية المتبرعين في وقت مبكر.

**كلمات مفتاحية :** نقص الحديد، متبرع بالدم، فيريتين المصل، فقر الدم، هيموغلوبين.

