

Évaluation de la surcharge en fer au cours de la drépanocytose : À propos de 94 cas

Raouf Hafsia, Fatma Belakhal*, Naouel Ben Salah*, Emna Gouider*, Wijdene Elborji*

Département d'Hématologie
* Service d'Hématologie Biologique. Hôpital Aziza Othmana. Tunis
Université Tunis El Manar. Tunisie

R. Hafsia, F. Belakhal, N. Ben Salah, E. Gouider, W. Elborji

R. Hafsia, F. Belakhal, N. Ben Salah, E. Gouider, W. Elborji

Évaluation de la surcharge en fer au cours de la drépanocytose :
à propos de 94 cas

Iron overload in sickle cell anemia : A study of 94 patients

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 548 - 552

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 548 - 552

R É S U M É

Prérequis : La drépanocytose est définie comme une anémie hémolytique chronique habituellement bien tolérée, peu transfusée sauf en cas de complications. Une surcharge en fer pourrait se constituer au fur et à mesure des transfusions et avoir un impact sur le pronostic de ces patients.

But : Evaluer la surcharge en fer par le dosage de la ferritinémie chez des patients drépanocytaires en fonction des besoins transfusionnels.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 94 patients: 46 drépanocytaires homozygotes, 41 drépano-thalassémiques, 4 drépanocytaires hétérozygotes composites SC et 3 drépanocytaires hétérozygotes composites SO. Chaque patient a bénéficié d'un examen clinique, d'un hémogramme, d'une ferritinémie, d'un bilan hépatique et d'échographies abdominales et cardiaques.

Résultats : 61% de nos patients étaient originaires du Nord-Ouest du pays. L'âge moyen était de 18,29 ans (2 à 62 ans) et le sex-ratio était de 0,62. La consanguinité parentale était retrouvée dans 28,72% des cas. L'hyperferritinémie était notée dans 41,5% des cas avec une ferritinémie moyenne de 660,35 ng/ml. 41,5% des patients ont une ferritinémie élevée de 521 à 3360 ng/ml. Il n'y a pas de différence significative de la ferritinémie en fonction de l'âge, du sexe et du phénotype drépanocytair. Cependant, elle est significativement élevée chez les patients transfusés au sein du même phénotype ($p < 0,05$) (surtout les drépanocytaires homozygotes suivis des drépano-thalassémiques) et elle est corrélée au nombre de concentrés de globules rouges reçus ($r = +0,74$). La splénectomie joue un rôle préventif car elle a permis d'arrêter les transfusions dans 65% des cas. L'évaluation de l'atteinte viscérale a retrouvé une hépatomégalie dans 29% des cas dont la moitié a une ferritinémie > 1000 ng/ml. Une hypertrophie ventriculaire gauche associée à une insuffisance valvulaire était répertoriée dans 10% des cas.

Conclusion : La surcharge en fer au cours de la drépanocytose, quoique transfusion dépendante, demeure modérée. Le dosage répétitif de la ferritinémie reste l'examen de choix bien qu'il n'y ait pas une valeur prédictive pour les atteintes viscérales. Pour mieux les évaluer, d'autres explorations seraient indispensables: l'imagerie par résonance magnétique et la susceptométrie magnétique.

S U M M A R Y

Background: Sickle cell disease is an autosomal, recessive hemoglobinopathy characterized by hemolytic anemia. Red blood cell transfusions are uncommon therapeutic mainstay in sickle cell disease and repeated transfusions can result in iron overload. The predicted risks of iron overload and organ failure increase with both the duration of disease requiring transfusion therapy and the number of transfusions.

Aim: To assess the state of iron overload in patients with sickle cell anemia according to their number of transfusions.

Methods: The medical records of 94 patients with sickle cell anemia (46 had homozygous sickle cell disease, 41 had sickle- β thalassemia, 7 had compound heterozygous hemoglobin: 4 SC and 3 SOArab) were retrospectively reviewed for the following: clinical exam, serum ferritin level, liver function tests, abdominal ultrasound exam and heart Doppler.

Results: 61% of our patients are from the Northern- west of the country. The average age is 18.29 years (2 to 62 years) and the sex-ratio is 0.62. In addition to parental consanguinity which is found in 28.72% of the cases. The average level of ferritin is 660.35 ng/ml. 41.5% of the patients have a high status of ferritin witch ranged from 521.4 to 3360 ng/ml. There is not a significant difference of ferritin level according to age, sex and a phenotype of sickle cell anemia. However, it is higher among the transfused patients with a same phenotype ($p < 0.05$). We found a correlation between serum ferritin levels and the number of transfusions ($r = +0.74$). Splenectomy has a preventive role because it allowed stopping the transfusion in 65% of the cases. The evaluation of organ dysfunction has found a hepatomegaly in 29% of the cases, half of witch were have a high status of serumferritin (> 1000 ng/ml). Left ventricular hypertrophy associated to valvulopathy was classified in 10 % of the cases.

Conclusion: Iron overload in sickle cell anemia, though relying on transfusion, remains moderate. The repetitive assessment of serum ferritin level is considered as the best test though it does not evaluate an organic dysfunction. To evaluate them better, other tests are requiring: magnetic resonance imaging and Tc-Squid biosusceptometers.

Mots-clés

Hémochromatose ; ferritine ; drépanocytose ; transfusion

Key - words

Hemochromatosis; ferritin; sickle cell anemia; transfusion

La drépanocytose, ou anémie à hématies falciformes est l'hémoglobinopathie la plus répandue dans le monde. Sa fréquence en Tunisie est de 1,9 %. Elle est de transmission autosomale récessive et résulte d'une mutation ponctuelle du 6ème codon du gène β globine (GAG \rightarrow GTG) situé sur le chromosome 11, entraînant la substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 sur le segment A de la chaîne β (HbS : $\alpha_2 \beta_2^{S6 \text{ (Glu} \rightarrow \text{Val)}}$) (1, 2).

Elle est asymptomatique à l'état hétérozygote. Son expression clinique est variable à l'état homozygote ou hétérozygote composite (3,4). Le tableau hématologique est caractérisé par une anémie hémolytique chronique nécessitant peu ou pas de transfusions. Certaines situations constituent des indications transfusionnelles occasionnelles ou au long cours exposant aux risques de l'hémochromatose (5).

Le but de ce travail est d'évaluer la surcharge en fer chez des patients drépanocytaires en fonction des besoins transfusionnels.

PATIENTS ET METHODES

1) Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique concernant 94 patients suivis à l'Hôpital Aziza Othmana pour un syndrome drépanocytaire majeur : 46 drépanocytaires homozygotes S/S et 48 drépanocytaires hétérozygotes (HTZ) composites dont : 41 drépano- β thalassémiques (S/ β), 4 SC et 3 SO_{Arab.}

Les patients sont répartis en deux groupes, selon les besoins transfusionnels:

- Groupe I : Les patients jamais transfusés.
- Groupe II : Les patients peu transfusés (4 concentrés de globules rouges)
- Groupe III : Les patients moyennement transfusés (14 concentrés de globules rouges)

2) Méthodes

Pour chaque patient, on a noté des paramètres épidémiologiques (origine géographique, âge actuel, sexe, consanguinité parentale) ; cliniques (hépatomégalie, splénomégalie, retard staturo-pondéral, faciès mongoloïde) ; biologiques (NFS, bilirubine totale et directe, transaminases, phosphatases alcalines, ferritinémie) ; radiologiques (échographies abdominale et cardiaque) et des paramètres thérapeutiques (nombre de CGR, transfusés, chélation, martiale, splénectomie).

L'évaluation de l'hémochromatose est réalisée par le dosage de la ferritine sérique par méthode immunoenzymatique. Les valeurs normales de la ferritinémie sont de 15 à 100 ng/ml chez l'enfant et de 20 à 300 ng/ml chez l'adulte (8). La surcharge en fer est retenue à partir de 500 ng/ml. Le retentissement sur le foie est apprécié par les paramètres suivants : bilirubinémies totale et directe, transaminases [aspartate amino-transférase (ASAT), alanine amino-transférase (ALAT)] et les phosphatases alcalines et par l'échographie abdominale. La fonction cardiaque est évaluée par l'auscultation, l'ECG et l'échodoppler annuel.

Les analyses des données ont été réalisées par les logiciels

Excel et SPSS. Les études statistiques ont été effectuées au moyen du test t de Student par le test d'Anova et le test de Chi-deux de Pearson.

RESULTATS

La majorité des patients est originaire du Nord-Ouest du pays (61%). L'âge des patients varie de 2 à 62 ans avec une moyenne de 18,29 ans. Le sex-ratio (M/F) était de 0,62 avec une prédominance féminine et la consanguinité parentale est retrouvée dans 28,72% des cas. Sur le plan clinique, l'anémie est modérée avec une hémoglobine moyenne de 9 g/dl (5,7-12,1g/dl). La splénomégalie est essentiellement notée chez les drépano-thalassémiques 58,53% versus 6,52% chez les drépanocytaires homozygotes. L'hépatomégalie est plus fréquente chez les SS 32,6% versus 21,95% chez les drépano-thalassémiques. La majorité des patients (66%) a bénéficié d'une ou plusieurs transfusions essentiellement les SS suivis par les S β (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients répartis en fonction du statut transfusionnel

Phénotypes Hb	Groupe I		Groupe II		Groupe III		Total	%
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
SS	9	9.5	15	16	22	23.4	46	49
S β	18	19.2	9	9.6	14	14.9	41	43.7
SC	3	3.2	1	1.05	0		4	4.2
SO	2	2.1	1	1.05	0		3	3.1
Total	32	34	26	27.7	36	38.3	94	100
CGR (Moyenne)	0		4		14			
Ferritinémie (ng/ml)								
Moyenne	205.3		385.3		1275			
Extrêmes	(4.8-1816)		(26- 2534)		(70.6 -3360)			

Les indications les plus fréquentes étaient : une hyper hémolyse (54,34% des SS versus 21,95% des S β), des crises vaso-occlusives (17,39% des SS versus 9,75% des S β) et des séquestrations aiguës (19,51% des S β). A noter, que la splénectomie réalisée chez 14 patients avait permis d'arrêter les transfusions dans 2/3 des cas. Le taux moyen de la ferritinémie, fait à distance des crises vaso-occlusives et des transfusions est de 660,35 ng/ml (4,89 – 3360 ng/ml). Il est normal (< 500 ng/ml) dans 58,5% des cas (figure 1).

Par ailleurs, on a noté que la ferritinémie augmente d'une façon significative (p= 0.0018) au fur et à mesure que les patients sont transfusés (figure 1). Par contre, il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe, de l'âge et des phénotypes drépanocytaires. La transfusion serait le facteur déterminant de la surcharge en fer chez les drépanocytaires vu la forte corrélation (r =+ 0,74) entre la ferritinémie et le nombre de CGR reçus (figure 2).

Figure 1 : Répartition des patients selon le taux de la ferritinémie

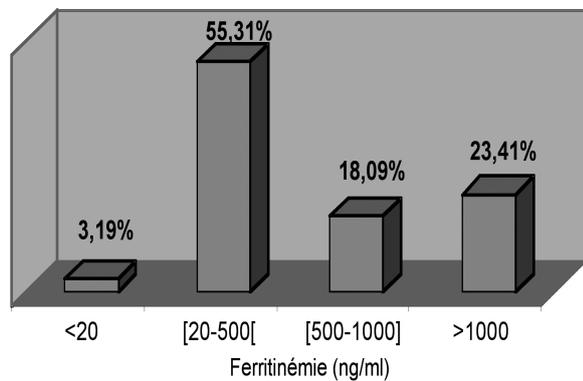
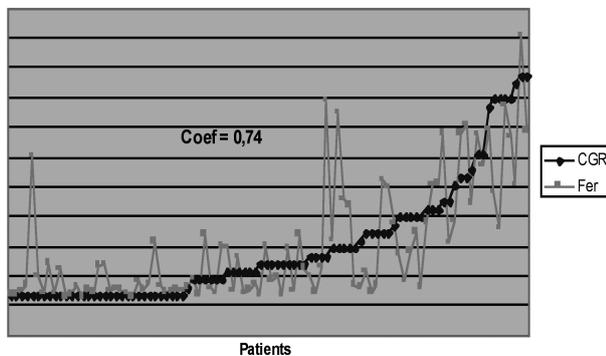


Figure 2 : Etude de la corrélation entre les concentrés de globules rouges (CGR) et la ferritinémie (Fer)



La chélation du fer, indiquée chez 20 patients, a permis une diminution importante de la ferritinémie de 1353 ng/ml avant chélation à 321 ng/ml après chélation ($p < 0,05$).

Une hépatomégalie homogène, confirmée à l'échographie, est présente dans 29% des cas dont la moitié présente une hyperferritinémie > 1000 ng/ml. Les enzymes hépatiques sont normales dans 92% des cas et non corrélées avec la ferritinémie ($r = 0,13$). La répercussion de la surcharge en fer sur le cœur est minime. L'échographie cardiaque, réalisée chez 28 patients moyennement transfusés ayant une ferritinémie augmentée, n'a pas montré d'hypertension artérielle pulmonaire ($PAP < 30$ mmHg) ni d'anomalies de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Cependant, une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et des anomalies valvulaires minimes sont retrouvées dans 10% des cas.

DISCUSSION

A la différence de la thalassémie majeure, l'anémie au cours de la drépanocytose est mieux tolérée et nécessite peu de transfusions. Les transfusions n'étaient indiquées qu'en cas d'aggravation de l'anémie secondaire à une complication aiguë

(hémolyse aiguë, hypersplénisme, séquestration aiguë) ou chroniques (récurrence des accidents vasculaires cérébraux ou cardiopathie).

Les hémolyses chroniques ne sont pas des causes habituelles de surcharge en fer cliniquement significatives, sauf si elles sont associées à une hyper absorption digestive du fer ou une dysérythropoïèse notées dans les thalassémies intermédiaires. C'est l'apport transfusionnel qui contribuerait à majorer cette surcharge. Cependant une surcharge en fer importante doit faire rechercher une association avec le gène de l'hémochromatose héréditaire HFE ou H63D plus fréquente en Tunisie (15.17% vs 0.17%). (6).

La ferritine est la principale protéine assurant le stockage du fer dans les tissus de réserve (foie, rate) et dans les tissus permettant le recyclage rapide du fer (érythroblastes). La ferritinémie est un bon reflet du statut martial (7). Elle est hautement spécifique mais pas suffisamment sensible. En effet, elle peut être augmentée en cas de prélèvements hémolysés de traitement martial ou de transfusions (8). De plus, certaines situations pathologiques peuvent entraîner une augmentation non spécifique de la ferritinémie tels qu'un syndrome inflammatoire ou infectieux ou une cytolysé hépatique

Dans notre série, la ferritinémie est en moyenne de 660,35 ng/ml (4,89 – 3360 ng/ml) et dans 41.5% des cas supérieure à 500 ng/ml. La drépanocytose, assez particulière par la coexistence d'un syndrome inflammatoire chronique, d'infarctissements, de crises vaso-occlusives et d'infections pourrait entraîner une augmentation non spécifique de la ferritinémie (9) d'où la nécessité de refaire les dosages. Une étude anglaise (10) portant sur 12 patients drépanocytaires a montré que la ferritinémie est significativement augmentée pendant les crises vaso-occlusives (1979 ng/ml versus 109 ng/ml) indépendamment des transfusions. Dans notre série, il existe une forte corrélation entre la ferritinémie et le nombre de CGR reçus ($r = +0,74$), faisant avancer l'hypothèse que le nombre de CGR reçus serait le facteur déterminant de la surcharge en fer chez les drépanocytaires.

Une étude récente élaborée par Fung et al (11) concernant 199 drépanocytaires transfusés et 64 drépanocytaires non transfusés a noté une différence significative de la ferritinémie (3459 ng/ml dans le premier groupe versus 90 ng/ml chez les non transfusés). De même, dans une étude anglaise (12) faite chez 37 patients drépanocytaires (SS, SC, S β), le coefficient de corrélation entre la ferritinémie et le nombre de CGR reçus est significatif ($r = +0,86$). Il n'y a pas de corrélation, comme c'est le cas dans notre série, avec le phénotype drépanocytaire et l'âge. Davies et al (13), en évaluant la ferritinémie chez 31 patients drépanocytaires homozygotes, ont montré que celle-ci est significativement plus importante chez les patients polytransfusés ($p < 0,05$). Peu d'études ont contredit cette relation étroite entre la ferritinémie et le nombre de CGR reçus (14). La transfusion au long cours, pourrait être à l'origine d'une élévation de la fraction libre non lié à la transferrine (FNLT), et très cytotoxique, qui s'accumule dans de nombreux organes : le foie, le cœur, l'hypophyse, la peau, le tissu endocrinien, et le cerveau. Ces atteintes, fréquentes chez les thalassémiques, sont rares chez les drépanocytaires : l'atteinte

cardiaque (20% versus 0%), le dysfonctionnement hépatique (37% versus 7%), la fibrose hépatique (81% versus 39%) et l'atteinte endocrinienne (37% versus 0%) (15).

L'atteinte hépatique chronique, au cours de la drépanocytose, n'est pas rare. Elle serait d'étiologies diverses : hépatite C, hépatite B, plus rarement une hépatite secondaire aux crises vaso-occlusives spécifiques de la maladie ou foie de surcharge martiale. L'hépatomégalie n'est pas constante. Dans notre série elle est plus notée chez les homozygotes SS que chez les drépano-thalassémiques SB. En effet, une hépatomégalie homogène a été objectivée à l'échographie abdominale dans 29% des cas, dont la moitié avait un taux de ferritine sérique supérieur à 1000 ng/ml. Les transaminases sont normales dans 92% des cas. Une étude américaine (16), évaluant l'atteinte hépatique chez 127 drépanocytaires (97SS, 17SC, 12SB, 1SO), a montré que celle-ci est modérée chez les homozygotes asymptomatiques et qu'elle devient sévère pendant les crises vaso-occlusives. La majorité des homozygotes a un bilan hépatique normal avec un taux normal d'ALAT dans 86,74% des cas, des phosphatases alcalines normales dans 81,57% des cas et un taux normal de bilirubine directe chez 97,59% des patients. En comparant les tests hépatiques à la valeur de la ferritinémie, seule l'ALAT y est corrélée: les patients ayant une ferritinémie < 500 ng/ml ont des ALAT = 88,3 UI/L et ceux ayant une ferritinémie > 1000 ng/ml ont des ALAT = 140,9 UI/L. Un bilan hépatique anormal associé à une hyperferritinémie est surtout noté chez les patients polytransfusés. Harmatz et al (17) ont noté, chez 20 drépanocytaires homozygotes transfusés pendant 36 mois, une augmentation de l'ALAT de 22 U/l à 170 U/l et une forte corrélation entre la quantité de fer intra-hépatique et la durée transfusionnelle ($r = 0,795$).

L'évaluation de la surcharge en fer est encore un sujet de débat. Le dysfonctionnement hépatique, qu'il soit aigu ou chronique, peut augmenter faussement la ferritinémie et expose à la surestimation de la charge en fer. La biopsie hépatique est la méthode de référence pour l'appréciation de la charge hépatique en fer (18). Elle permet la détermination de la concentration hépatique en fer qui est étroitement corrélée avec les réserves en fer (>7mg/g de tissu sec dans les surcharges). Le fer accumulé au niveau des cellules de Küpffer et des cellules sinusoidales, est responsable de la fibrose portale et péri-portale (14). La corrélation de la ferritinémie à la quantité de fer intrahépatique est encore incertaine. Une étude faite en 2007 (19) chez 39 patients drépanocytaires polytransfusés (38 SS, 1 SB), a montré qu'il existe une corrélation modérée entre la ferritinémie et le fer intra-hépatique ($r = +0,41$). Cependant, une ferritinémie \geq

2500 ng/ml pourrait faire suspecter une surcharge en fer intra-hépatique (≥ 7 mg/g de tissu sec) avec une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 77,8%. Une étude américaine (18) a montré que la ferritinémie était de 3459 ng/ml est associée à un fer intra-hépatique à 21,6 mg/g de tissu sec chez des drépanocytaires transfusés ($n = 199$). En absence de transfusion, elle est de 90 ng/ml avec une quantité de fer intra-hépatique non significative

Vu les risques inhérents à la biopsie hépatique, d'autres techniques ont été développées (IRM, TDM, SQUID) (28). Brittenham et al (19) ont objectivé dans une étude chez 37 drépanocytaires polytransfusés, une corrélation positive entre la ferritinémie et la valeur de fer hépatique par résonance magnétique ($r = +0,75$). Gardon et al ont trouvé dans une étude de 174 patients, une corrélation positive entre le fer intra-hépatique par biopsie hépatique et par l'IRM. Ils ont conclu que l'IRM quoique coûteuse, demeure un examen rapide, simple et non invasif (18).

De même l'étude par susceptométrie magnétique (Tc-SQUID) a permis d'objectiver une forte corrélation à la quantité de fer intra-hépatique mais son application générale demeure limitée vu qu'il est très coûteux et peu disponible (trois centres dans le monde : Oakland, Torino et Hambourg) (18).

L'atteinte cardiaque au cours de la drépanocytose peut se traduire par une cardiomyopathie au doppler cardiaque et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyarythmie auriculaire, extrasystole et tachycardie ventriculaire) à l'électrocardiogramme. L'insuffisance cardiaque congestive est rare mais peut être fatale (19).

Dans notre série, l'échographie cardiaque a noté une hypertrophie ventriculaire gauche dans 10% des cas. Comparativement à la thalassémie, l'atteinte cardiaque au cours de la drépanocytose est très peu décrite vu que ces patients sont transfusés tardivement.

Si l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM T2*) est actuellement la meilleure technique permettant d'évaluer le dépôt de fer cardiaque, elle n'est pas pour autant corrélée avec la surcharge en fer hépatique.

CONCLUSION

La surcharge en fer au cours de la drépanocytose demeure rare et modérée. La ferritinémie quoique peu sensible et peu spécifique, reste l'examen de choix pour apprécier le statut martial. Toutefois, comme elle n'est pas corrélée aux autres atteintes viscérales, l'échographie doppler et l'IRM T2* seront indispensables.

Références

1. Franklin H, Eptein E. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Eng J Med* 1997; 337:792-99.
2. Slah A. Hemoglobinopathies and other congenital haemolytic anemia. *Indian J of Med Sci* 2004; 58:490-93.
3. Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *Encyclopédie médicale de*

- Chirurgie. Paris: Elsevier Hematology 2005: 13-000-S-10,15p.
4. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. *Lancet* 2004; 364:1343-60.
5. Bachir D. L'hémochromatose post-transfusionnelle : est-elle moins grave chez les drépanocytaires. *Hématologie* 2000; 6:54-58.

6. Mellouli F, El Borgi W, Kaabi H, et al. HFE gene mutations in Tunisian major beta-Thalassemia and iron overload *Transfus. Clin Biol.* 2006; 13: 353-7.
7. Cadet E, Granaderme M, Capron D. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. *Rev Med Interne* 2005; 26:315-24.
8. Gaillard O. La ferritine. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2003;18:23-24.
9. Hpcidin, haemoglobin and ferritin levels in sickle cell anaemia. *Eur J Haematol.* 2005; 74:86-88.
10. Rogers J, Durmowicz G, Kasschau K et al. A motif within the 5' non-coding regions of acute phase mRNA mediates control of ferritin translation by Il 1 and may contribute to the anemia of chronic disease. *Blood* 1991; 78:361a.
11. Fung EB, Harmatz P, Milet M. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematology* 2007; 82:255-65.
12. Porter JB, Huehns ER. Transfusion and exchange transfusion in sickle cell anaemia, with particular reference to iron metabolism. *Acta Haematol* 1987; 78:198-205.
13. Davies S, Henthorn JS, Win A. Effect of blood transfusion on iron status in sickle cell anaemia. *Clin Lab Haematol* 1984; 6:17-22.
14. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96:76-79.
15. Vichinsky E, Butensky E, Fung E et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or β thalassemia. *Am. J. of Hematol.* 2005; 80:70-74.
16. Richard S, Billet H. Liver function tests in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:21-27.
17. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96:76-79.
18. Karam LB, Disco D, Jackson SM et al. Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: Poor correlation with ferritin levels. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 24:520-25.
19. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42:81-5.