

Sophie Waldvogel<sup>1</sup>

# Un don de sang est un don de fer

**Aujourd'hui encore, la transfusion reste un acte médical qui sauve des vies et permet de soutenir une médecine de pointe. Des transfusions de concentrés érythrocytaires se réalisent par dizaines dans le cadre d'un traitement oncologique intensif, une anémie chronique, un accident hémorragique sévère ou une transplantation d'organe. En un an, quelques centaines de milliers de donateurs se mobilisent pour un à quatre dons et c'est autant de produits sanguins qui sont délivrés aux hôpitaux ou services de soins suisses.**

L'hémoglobine, qui par son rôle de transporteur d'oxygène est salutaire pour le malade, est en soi vectrice d'une quantité de fer importante pour l'organisme: 1 g d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer, retenus dans l'organisme lorsque les globules rouges transfusés sont sénescents. Ce transfert déséquilibré de fer, du donneur vers le patient, est biologiquement manifeste, mais ne semble pas susciter le même intérêt clinique dans les deux partis. Le patient souffrant d'hémochromatose secondaire bénéficie de saignées ou d'une chélation médicamenteuse tandis que le donneur de sang carencé en fer ne bénéficie pas même d'un dépistage. Ce manque d'initiative est en partie imputable à la crainte fondée de prêter l'approvisionnement en produits sanguins.

## Métabolisme du fer

Le fer est essentiel à l'organisme de par sa liaison avec l'hème de l'hémoglobine, la myoglobine et des cytochromes, et son implication dans des réactions physiologiques majeures, telles que la libération de neurotransmetteurs ou la synthèse d'acides nucléiques. L'organisme est conçu pour conserver le fer. Seulement 1–2 mg de fer sont éliminés par desquamation ou pertes mineures de sang et ces pertes sont équilibrées par l'apport alimentaire. La quantité de fer nécessaire pour soutenir l'hématopoïèse quotidienne (environ 25 mg/j) provient donc essentiellement du système réticulo-endothélial qui recycle le fer.

L'élimination du fer n'étant pas un processus physiologiquement contrôlable, l'absorption digestive est ainsi la variable déterminante du contenu en fer de l'organisme. Cette absorption au niveau duodénal est rigoureusement contrôlée par l'hepcidine. C'est donc uniquement dans des conditions pathologiques, où l'expression d'hepcidine est inadéquatement basse, que l'absorption est excessive et peut conduire à une surcharge en fer (hémochromatose primaire, dysérythropoïèse). Les comprimés de fer disponibles sur le marché contiennent globalement 50 à 120 mg de fer élément. En dépit du fait qu'une substitution médicamenteuse réduit le taux d'absorption digestive [1], son efficacité est clairement supérieure à un régime alimentaire. Une étude de 12 semaines, randomisant des sujets carencés en fer, a montré que même un régime alimentaire assidu et soutenu par des conseils diététiques n'était pas aussi efficace qu'une substitution médicamenteuse orale: ferritinémie augmentée de 3 ng/ml dans le premier groupe contre 15 ng/ml dans le groupe substitué (105 mg/j) [2]. Ces données, appliquées aux donateurs de sang, suggèrent qu'un intervalle de 3 et 4 mois entre 2 dons, respectivement pour les femmes et les hommes selon les prescriptions nationales, est insuffisant pour compenser la perte de fer. La question est maintenant de savoir si le métabolisme du donneur de sang, juste après une phlébotomie de ½ litre, est comparable à celui d'un sujet en carence nutritionnelle pure.

Le fer est aussi toxique pour l'organisme de par sa capacité de générer

## Eine Blutspende ist eine Eisenspende

Während der Körper mit der Nahrung pro Tag lediglich 2 bis 5 mg Eisen aufnimmt, enthält ein Erythrozytenkonzentrat zwischen 200 und 230 mg Eisen in Form von Hämoglobin. Diese Menge entspricht annähernd dem grössten Teil der Eisenreserven einer jungen Frau und kann sich nach und nach in den Organen eines Patienten, der regelmässig Bluttransfusionen erhält, anhäufen und zu Schädigungen führen. Die Transfusion roter Blutkörperchen geht allerdings untrennbar mit einer derartigen Übertragung von Eisen vom Spender auf den Patienten durch den Arzt einher. Auf diesem Weg kommt es einerseits zu einem schleichenden Mangel, andererseits zu einem allmählichen Überschuss. Diese klinischen Komplikationen haben den Vorteil, relativ vorhersehbar und gut messbar zu sein. Im Falle von Patienten, die an sekundärer Hämochromatose leiden, sind die einschlägigen Untersuchungen und Behandlungen zwar üblich und weitverbreitet, dem Eisenmangel der Spender ist indes nicht genauso viel medizinische Aufmerksamkeit gewidmet.

Vor dem Hintergrund der jüngsten klinischen Studien und wissenschaftlichen Errungenschaften wird in diesem Artikel der Eisenstoffwechsel in der Transfusionsmedizin erörtert und besonderes Augenmerk auf die Gesundheit der Spender gelegt.

des radicaux libres responsables des lésions d'organes observées dans des situations d'hémochromatose. Au niveau circulant, il est lié à la transferrine et, intracellulaire, il est stocké dans les molécules sphériques de ferritine. Ces protéines associées au fer sont des marqueurs biologiques du bilan martial. Une saturation élevée de la transferrine et une hyperferritinémie évoquent une surcharge martiale et une hypoferritinémie évoque une carence en fer. Le récepteur de la transferrine, particulièrement exprimé à la surface des précurseurs érythroïdes, permet le passage intra-cellulaire du fer. Sa forme tronquée est dosable dans le sérum et aide à discriminer une carence en fer fonctionnelle (ex: inflammatoire) d'une carence en fer vraie avec des répercussions sur l'érythropoïèse.

L'identification récente de deux molécules régulatrices essentielles, l'hepcidine en 2001 [3] puis l'érythroferrone (ERFE) en 2014 [4], représente une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de contrôle du métabolisme du fer et offre des perspectives diagnostiques et thérapeutiques très motivantes.

L'hepcidine est le principal régulateur du métabolisme du fer. Cette hormone limite l'absorption intestinale et

<sup>1</sup> Dr Sophie Waldvogel-Abramowski, Médecin responsable du Laboratoire Immunohématologie Transfusionnelle, Hôpitaux Universtaires de Genève

la libération du fer par le système réticulo-endothélial en interagissant notamment avec la ferroportine, protéine membranaire permettant le passage du fer dans le plasma. Son activité est hypodérémiant, dans le sens qu'elle contrôle précisément les taux de fer circulant. La synthèse de l'hepcidine est augmentée par la surcharge en fer et l'inflammation, et diminuée par la carence en fer, l'hypoxie et une stimulation de l'hématopoïèse, dysérythropoïèse incluse. Cette petite molécule de 24 acides aminés, pliée sur elle-même par des ponts disulfures et peu immunogène, se prête particulièrement mal à un dosage standardisé. Elle est actuellement dosée dans différents laboratoires de recherche par sérologie ou spectrométrie de masse. Bien que les valeurs obtenues lors de contrôles inter-laboratoires soient satisfaisantes en terme de reproductibilité interne, elles restent très hétérogènes [5, 6].

Les travaux scientifiques qui ont suivi la purification de l'hepcidine ont souvent suggéré qu'une stimulation de l'érythropoïèse réprimait l'expression de l'hepcidine de façon particulièrement efficace. Ce phénomène était cliniquement confirmé dans les situations de thalassémie intermédiaire non transfusée et ne semblait pas directement lié à l'érythropoïétine. L'identification de l'érythroferrone (ERFE) chez les souris, en étudiant dans les heures suivant une phlébotomie le profilage d'expression génique par bio-puce au niveau médullaire, a permis d'expliquer ce lien et de démontrer ce qui suit [4]. L'ERFE est effectivement produite par les précurseurs érythroïdes après stimulation d'érythropoïétine. Cette molécule induit une diminution de la transcription de l'hepcidine. Les souris déficientes en ERFE (knockout) compensent de façon retardée une perte sanguine. Il s'agit d'une modulation de l'hepcidine qui est indépendante de la voie de transcription qui dépend du stock de fer (bone morphogenic protein pathway, BMP-SMAD). Le gène de cette molécule (*Fam132b*) existe dans le génome humain et un clonage dans des érythroblastes fœtaux a permis de mettre en évidence une protéine humaine partageant 71% de similitude avec la forme murine. Cette protéine met donc en

adéquation l'activité érythropoïétique et les besoins en fer, ce qui explique son nom : érythroferrone.

Appliquée au contexte transfusionnel, cette découverte suggère qu'un don de sang pourrait stimuler cette voie de signalisation liée à l'ERFE. La répression d'hepcidine favoriserait l'absorption et la mobilisation des réserves réticulo-endothéliales de fer du donneur après le don. Ainsi, après avoir été soumise à l'équivalent d'une hémorragie, l'ERFE favoriserait la mobilisation du fer afin de soutenir la synthèse de globules rouges. En comparant très sommairement l'effet d'un traitement oral de fer dans des essais randomisés, il semble effectivement que les donneurs augmentent plus rapidement la ferritine et l'hémoglobine après une phlébotomie [7], que les sujets carencés sans notion d'hémorragie aiguë [2, 8]. Il est certain que l'acquisition future d'outils diagnostiques, permettant d'explorer cliniquement l'expression de l'ERFE et de l'hepcidine dans le contexte du don de sang, apportera des informations précieuses pour mettre en place une prise en charge optimale de la carence en fer des donneurs : savoir quand et comment substituer le don.

L'identification, parmi les donneurs, de prédispositions génétiques à développer une carence en fer pourrait être une approche du futur. Des études d'associations pangénomiques ont permis de mettre en évidence des polymorphismes génétiques liés à une diminution du fer sérique. Parmi ces polymorphismes, les variants du gène *TMPRSS6* sont encore les seuls dont l'association avec la carence en fer et l'anémie ferriprive a été démontrée [9]. A titre de rappel, les sujets homozygotes pour la forme mutée du gène *TMPRSS6*, codant pour une matriptase transmembranaire, expriment l'hepcidine de façon constitutive, ce qui entrave la mobilisation et l'absorption de fer et conduit à une anémie résistante au traitement de fer (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia, IRIDA). Ce polymorphisme est cependant encore trop complexe pour justifier un dépistage systématique parmi les donneurs.

#### Carence en fer clinique

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus répandu dans le

monde. Une carence en fer peut être à l'origine d'une anémie ayant de multiples répercussions cliniques en relation avec la diminution du transport d'oxygène dans l'organisme. La carence en fer peut également induire des symptômes cliniques, avant même d'atteindre le seuil de l'anémie : effets extra-hématologiques. Beutler [10], a démontré ce phénomène clinique il y a déjà plus de 50 ans dans le cadre d'une étude randomisée. Un traitement de fer oral avait permis de réduire des symptômes de fatigue, céphalée ou vertige. Cette constatation a été confirmée par des médecins généralistes lors d'essais cliniques randomisés et contrôlés (placebo) à double insu, en 2003 en Suisse [11] puis en 2012 en France [8]. Ces études sur la carence en fer mènent à la conclusion qu'une femme souffrant de fatigue avec une ferritine inférieure à 50 ng/ml bénéficie d'un traitement de fer oral. Des données scientifiques semblables ne sont pas disponibles pour les hommes.

Dans le milieu sportif, la carence en fer sans anémie est couramment dépistée et traitée, car son traitement améliore la performance physique d'athlètes [12] et de femmes non entraînées [13]. Une étude, publiée en 1996, a aussi montré que le traitement oral d'une carence en fer sans anémie améliorait les fonctions cognitives des jeunes filles [14]. Cet effet a été confirmé ultérieurement [15]. Les études portant sur les jambes impatientes ou l'alopécie apportent moins d'évidence, mais suggèrent encore que le traitement d'une carence en fer reste une option thérapeutique défendable [16, 17], à confirmer dans des essais cliniques futurs.

Il est important de préciser que toutes ces études interventionnelles précitées sont réalisées avec des préparations de fer oral. Même si les études utilisant du fer oral sont contestables au niveau méthodologique, le caractère aveugle étant perturbé par les effets indésirables et la coloration des selles, elles sont très intéressantes en médecine transfusionnelle. Une approche par substitution orale, plutôt qu'intraveineuse, serait beaucoup plus pragmatique pour soigner des donneurs.

### **Le métabolisme du fer appliqué à la médecine transfusionnelle**

Le volume cible d'un don de sang complet étant de 450 +/- 50 ml en Suisse, son contenu en hémoglobine et en fer est de 63 +/- 7 g et 214 +/- 24 mg, respectivement, pour un taux d'hémoglobine d'un donneur à 140 g/l. Le fer contenu dans un prélèvement de sang d'un donneur se trouve essentiellement dans les érythrocytes et, comparativement, sa quantité plasmatique est dérisoire (~1 mg).

Le contrôle du capital de fer dans l'organisme étant exclusivement effectif au niveau digestif, par le biais de l'hepcidine, une administration intraveineuse par transfusion d'une charge de fer de l'ordre de 200 mg est forcément disproportionnée sur le plan physiologique en l'absence d'hémorragie. Le contrôle de l'hepcidine est contourné et les pertes insensibles inefficaces. C'est ainsi que survient inévitablement l'hémochromatose secondaire.

En médecine transfusionnelle, les conséquences sont les suivantes: aucun mécanisme physiologique ne permet de rétablir rapidement le déséquilibre martial induit par un don de sang ou une transfusion, puisque ces actes médicaux dominant ou contournent l'action de l'hepcidine. En conséquence, lorsque les prélèvements ou les transfusions se suivent de façon rapprochée, le déficit ou la surcharge progresse.

### **Le paradigme actuel de la carence en fer des donneurs**

Aborder le problème de la carence en fer des donneurs, c'est engager un débat qui dérange. L'approvisionnement adéquat en sang d'une région est une gageure. Il s'agit de soutenir sans faillir en produits labiles, les aplasies, les chirurgies à risque hémorragique et les urgences, tout en assumant les aléas des donneurs. Les méfaits cliniques de la carence en fer du donneur semblent ici malvenus.

Selon la loi sur les produits thérapeutiques, le don de sang ne doit pas altérer la santé du donneur. La question est maintenant de savoir si la carence en fer des donneurs affecte la santé ou le bien-être.

En Suisse, comme ailleurs dans le monde, l'aptitude au don est déter-

minée par le dosage isolé de l'hémoglobine avant le don. Le contrôle des réserves en fer n'est pas requis. En conséquence, le prélèvement ne peut pas aggraver une anémie préexistante, mais peut l'induire. Il peut, en revanche, induire et aggraver une carence en fer sans anémie. Les donneurs masculins réguliers sont moins vulnérables au risque de carence en fer ou anémie (proportion d'hémoglobine prélevée moins importante, pas de besoin accru), mais leur bilan biologique martial est typiquement hors des valeurs attendues. Une étude transversale du taux de ferritine lors d'un don montre un taux médian de ferritine de 108 ng/ml et 25 ng/ml chez des donneurs masculins naïfs et réguliers respectivement [18]. Ces résultats anormaux peuvent orienter à tort un médecin vers des examens gastro-entérologiques injustifiés.

Le rapport d'hémovigilance, couvrant les effets indésirables du don à la transfusion, ne fait pas état de la carence ou de la surcharge en fer. La déplétion en fer semble être considérée comme un désagrément acceptable du don de sang, comme le serait la brèche cutanée liée à la ponction et la surcharge après transfusion chronique une évidence.

En dehors de la Suisse, les débats sont aussi ouverts [19, 20]. Si chacun semble accepter le fait que les dons fréquents conduisent à un bilan martial négatif, aucune attitude commune ne fait jour. Certains spécialistes préconisent un traitement substitutif systématique après le don [19]. D'autres s'y opposent craignant de masquer une carence en fer non liée au don, d'aggraver une hémochromatose méconnue ou simplement de se substituer au médecin traitant du donneur [20]. S'agissant de l'hémochromatose, dont la prévalence de mutation homozygote est de l'ordre de 5/1000 et la pénétrance relativement faible, aucune étude interventionnelle n'a encore eu un collectif suffisant pour démontrer un effet aggravant de la substitution après le don [21].

### **Etudes descriptives de population de donneurs**

Actuellement, les marqueurs biologiques pertinents pour explorer le mé-

tabolisme du fer sont: la ferritine, la saturation de la transferrine, le récepteur soluble de la transferrine. Les indices érythrocytaires tels que le volume corpusculaire moyen (MCV) et la distribution de taille des érythrocytes (RDW) sont également utilisables, mais ont une valeur prédictive inférieure à la ferritine [22]. La concentration d'hémoglobine réticulocytaire (CHR) et le pourcentage de réticulocytes hypochromes, sont également des analyses intéressantes, mais encore peu testées dans le contexte des donneurs. Une étude, testant différents marqueurs en lien avec le métabolisme du fer, a montré que la CHR était la variable la plus précoce pour étudier l'effet d'un traitement de fer après le don [21].

Selon une cohorte de donneurs réguliers aux Etats-Unis (RISE study), 16% d'hommes et 27% de femmes ont une ferritine <12 ng/ml [18]. Selon une évaluation transversale de 2007 réalisée au service régional de transfusion sanguine de Lausanne sur 699 donneuses de moins de 50 ans, la ferritine est inférieure à 16 ng/ml dans 9%, 19% et 35% des cas, après 1, 2 et 3 dons dans l'année courante respectivement. Il est important de préciser que ces données transversales sur les réserves en fer des donneurs sont obtenues sur les premiers millilitres du don de sang.

Une semaine après le don de sang, l'hémoglobine et la ferritine d'une donneuse de moins de 50 ans diminue de 10 g/l et 20 ng/ml, respectivement [7]. Selon une observation longitudinale de l'étude RISE, un délai minimum de 24 semaines est nécessaire pour récupérer le taux antérieur au don de l'hémoglobine et de la ferritine [23]. Des dons réguliers, selon les pratiques courantes en Europe comme aux Etats-Unis, conduisent donc à une diminution de l'hémoglobine et de la ferritine. Ce suivi de donneurs sur plusieurs dons a également permis de montrer que l'hepcidine, dosée avant le don, pouvait dans certaines circonstances biologiques, avoir une valeur prédictive sur la valeur de la diminution de l'hémoglobine entre 2 dons [23].

Sur le plan purement clinique, une étude américaine a montré que la fatigue était, en fréquence, le 3<sup>e</sup> effet indésirable lié au don, après l'hématome et la douleur résiduelle liée à la ponc-

tion, et qu'elle était responsable d'une réduction de 20% de taux de retour des donneurs [19]. Concernant le syndrome des jambes impatientes, évalué selon un questionnaire d'experts (international RLS study group, 1995) auprès des donneuses de <50 ans une semaine après un don, la prévalence est de 7% [24].

### Etudes d'intervention randomisées de population de donneurs

Une étude norvégienne a montré qu'un traitement de 7 jours de fer, introduit directement après le don, permettait d'atténuer l'influence négative du don sur le bilan martial. Cette étude avait également l'intérêt d'étudier le métabolisme du fer de 113 donneurs, masculins et féminins, portant un allèle muté hétérozygote pour l'hémochromatose (C282Y, H63D ou C282Y/H63D). Le traitement de fer n'avait qu'un effet marginal sur la CHR [21].

Une étude pilote suisse, non randomisée, a évalué cliniquement des donneurs carencés en fer durant un traitement substitutif de 16 semaines. Un effet positif sur la fatigue, la prostration, la concentration, la chute de cheveux, la cassure d'ongles et les céphalées a été rapporté, uniquement après 6 mois [25].

Ces résultats prometteurs contrastent avec ceux d'un autre essai suisse, randomisé et contrôlé en double aveugle, comptant 140 donneuses non ménopausées et présentant une carence en fer sans anémie suite à un don de sang [7]. Dans ce contexte méthodologique, le bénéfice du traitement de fer sur la fatigue et la performance physique n'est pas retrouvé, en dépit d'un bénéfice biologique marqué: dif-

férence entre le groupe placebo et le groupe traité de 5,2 g/l d'hémoglobine et 14,2 ng/ml de ferritine. La conclusion, quelque peu provocatrice, serait qu'une substitution de fer apporte un bénéfice sur l'aptitude au don suivant, mais ne garantit pas une amélioration clinique. Il est cependant important de préciser que nous ne disposons pas de données cliniques semblables sur les donneurs devenus anémiques après le don. Cette population de donneurs non évaluée, représentant 44% de la cohorte, était exclue de la randomisation et traitée en fer [7].

Les effets secondaires liés à la substitution de fer chez donneurs sont en général mineurs et essentiellement gastro-intestinaux. Il faut néanmoins les prévoir puisque même dans une population de donneurs relativement jeunes et en bonne santé, l'incidence était de 16% après un traitement d'une semaine [21] et 22% (prévalence du groupe placebo déduit) après un traitement de 4 semaines [7].

Afin de prévenir ou gérer la carence en fer induite par le don, les possibilités sont donc les suivantes: prolonger l'intervalle entre les dons, dépister la carence en fer sans anémie avant le don (dosage de la ferritine), substituer systématiquement le don en fer, offrir un suivi clinique au donneur.

### Conclusion

La carence en fer sans anémie et l'anémie secondaire au don échappent à la pratique actuelle du prélèvement de sang complet. Ces complications touchent particulièrement les jeunes femmes. Leur effet potentiel sur le bien-être et la performance physique ou cognitive n'est pas clairement an-

noncé au moment du don. Face au défi permanent de l'approvisionnement en sang, il n'est pas évident d'aborder le problème de front et d'aboutir à un consensus. Pourtant les donneurs, classiquement issus d'une population active, ne seraient sûrement pas insensibles à une attention clinique particulière leur assurant que leur acte généreux n'a pas d'effets sournois sur leur santé. Cela pourrait s'assimiler à une valorisation du don et une expression de gratitude. Enfin, une prévention ou un soutien clinique permettrait également de diminuer les ajournements du prélèvement de sang pour cause d'anémie.

La découverte de l'hepcidine et de l'ERFE va permettre de mieux explorer le métabolisme du fer des donneurs de sang et certainement de savoir comment mieux agir sur la prise en charge de leur carence en fer. Des essais cliniques, réellement axés sur la santé des donneurs, sont encore nécessaires pour mieux connaître l'étendue du problème.

Correspondance:  
Sophie.WaldvogelAbramowski@hcuge.ch

### Références

Vous trouverez les références complètes en ligne sous: [www.sulm.ch/f/pipette](http://www.sulm.ch/f/pipette) → Numéro actuel (n° 1-2015).

## Swiss eHealth Forum

Intégrierte Versorgungsmodelle – Rahmen, Erfolgsfaktoren und Umsetzung

5. & 6. März 2015 | BERNEXPO Freitag: Spezieller IHE-Thementrack

Welches sind die strategischen Erfolgsfaktoren? Welches sind fortschrittliche Modelle und welchen Beitrag kann eHealth leisten? Welche Leitplanken bietet das Bundesgesetz über das elektronische Patientendossier? Wie können Prozesse und Nahtstellen optimiert werden? Besuchen Sie das Swiss eHealth Forum und erfahren Sie die Antworten.

Weitere Informationen unter [www.infosocietdays.ch/eHealth](http://www.infosocietdays.ch/eHealth)

 @ISD\_eHealth

2015 info  
society  
days