

Les oligoéléments

- Cuivre
- Sélénium
- Zinc
- Lithium

Université Djilali Liabes
Faculté de médecine
2eme année de Médecine

Exploration du métabolisme de cuivre

- **Plan:**
- Introduction
- Le rôle biologique
- La répartition
- Le métabolisme
- L'exploration du métabolisme du cuivre
- Les variations pathologiques (les carences et les surcharges)

Introduction:

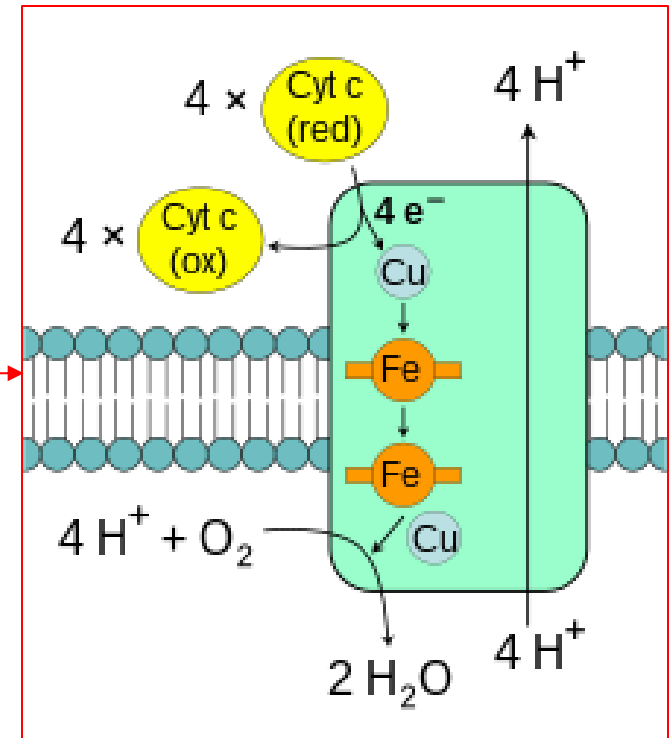
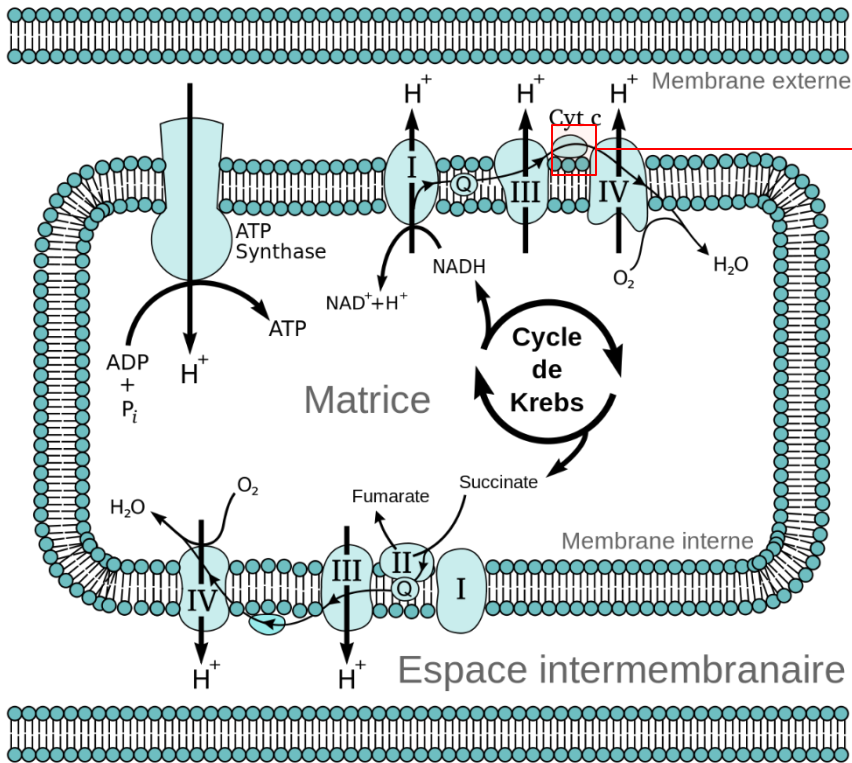
□ Le cuivre est un nutriment essentiel dont l'homéostasie est finement régulée. De multiples **enzymes**, impliquées dans la synthèse de **neurotransmetteurs**, dans la formation du **tissu conjonctif** ou dans la **chaîne respiratoire**, l'utilisent comme **cofacteur**.

□ L'excès comme la carence en cuivre est potentiellement délétère, pouvant être responsable de lésions cellulaires dans différents organes et en particulier dans le foie et le cerveau.

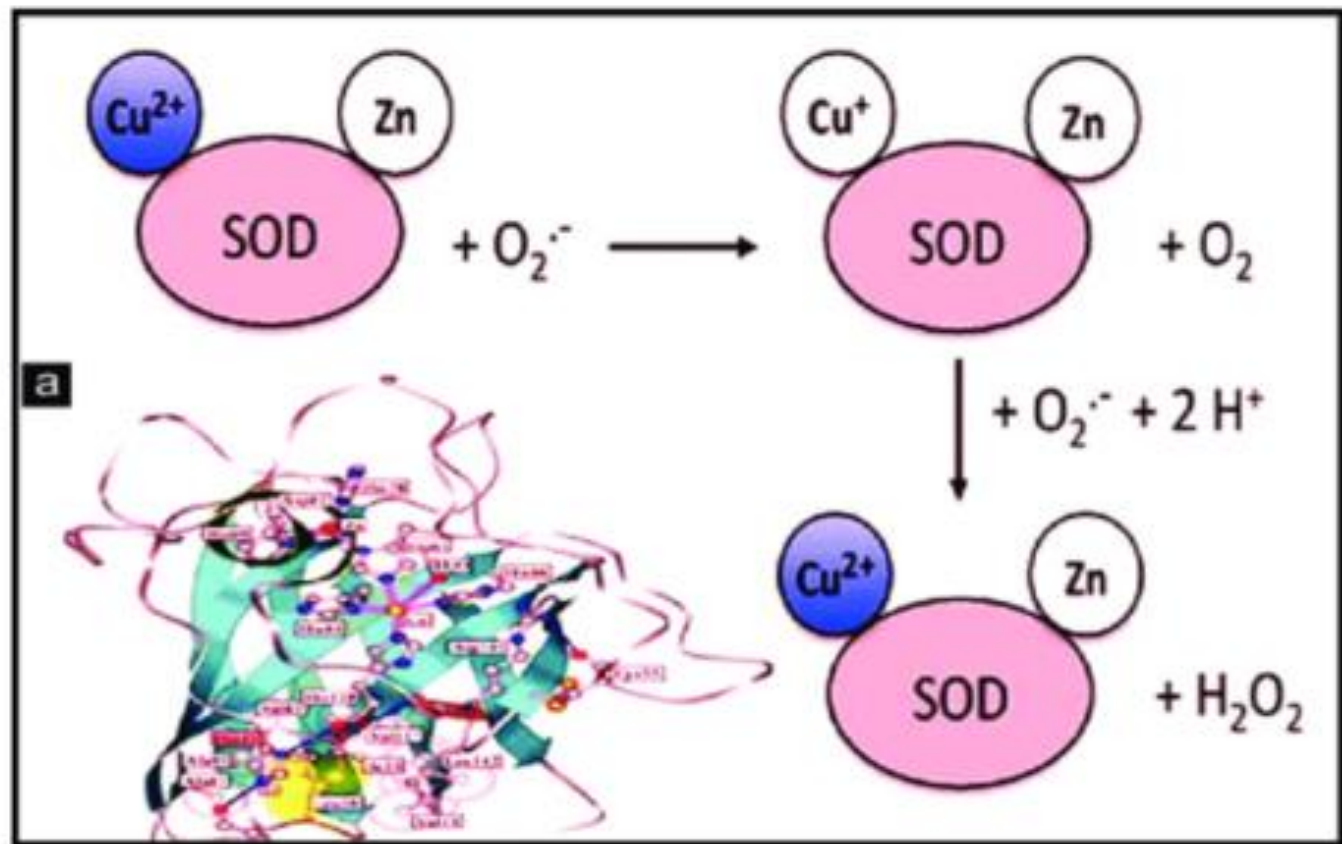
1. Rôle biologique :

- il fait partie de la structure de diverses oxydases:
 - ❖ la cytochrome C oxydase, maillon des chaînes respiratoires;
 - ❖ la superoxyde dismutase qui protège les cellules de l'effet toxique des radicaux libres;
 - ❖ la dopamine B-hydroxylase DBH enzyme clé de la biosynthèse des catécholamines;
 - ❖ Histaminase : dégradation de l'histamine.
 - ❖ La tyrosinase catalyse plusieurs étapes de la biosynthèse de la mélanine (neuromélanine);

la cytochrome C oxydase



Mécanisme d'action de la superoxyde dismutase



2. Répartition :

La répartition tissulaire du cuivre est très inégale:

- ❖ Les trois organes les plus riches en cuivre sont: le foie, le cerveau (dans les régions pigmentées), la rate.
- ❖ Dans le plasma le cuivre est lié à **95%** à la **céruloplasmine** et à **5%** à l'albumine et autres protéines.
- ❖ la fraction libre est minime.

3.Métabolisme :

3.1Besoins /apports:

- L'apport alimentaire quotidien en **cuivre** est de **3-5mg**.
- le foie, les coquillages et crustacés, les noix et le chocolat sont les aliments les plus riches en cuivre .
- Les produits laitiers et les végétaux contiennent des teneurs faibles en cuivre .

3. Métabolisme:

3.2 Absorption:

au niveau de l'intestin grêle :

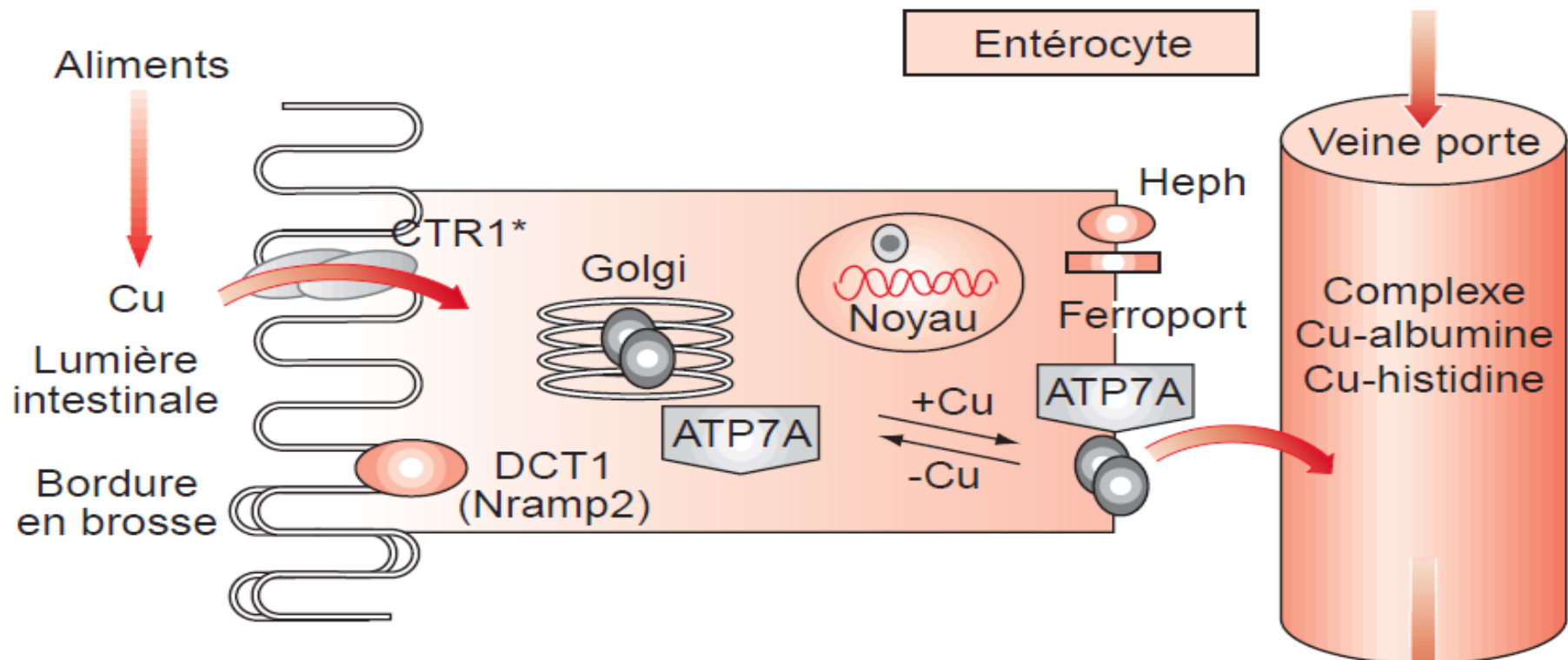
1/Passage à l'intérieur de l'entérocyte par :

- Simple diffusion ;
- Un transporteur aspécifique des métaux assurant un transport couplé aux protons nommé **Nramp2** ou **DCT1** ;
- La voie majoritaire est celle du transporteur **CTR1** présent dans la membrane de toutes les cellules de l'organisme +++

2/Transfert du Cu du pôle apical vers le pôle basolatéral par une protéine chaperonne , **la Atox 1**.

3/ Délivrance du cuivre vers la circulation portale à travers la protéine **Menkes (MNK) ou ATP7A** .

3. Métabolisme:



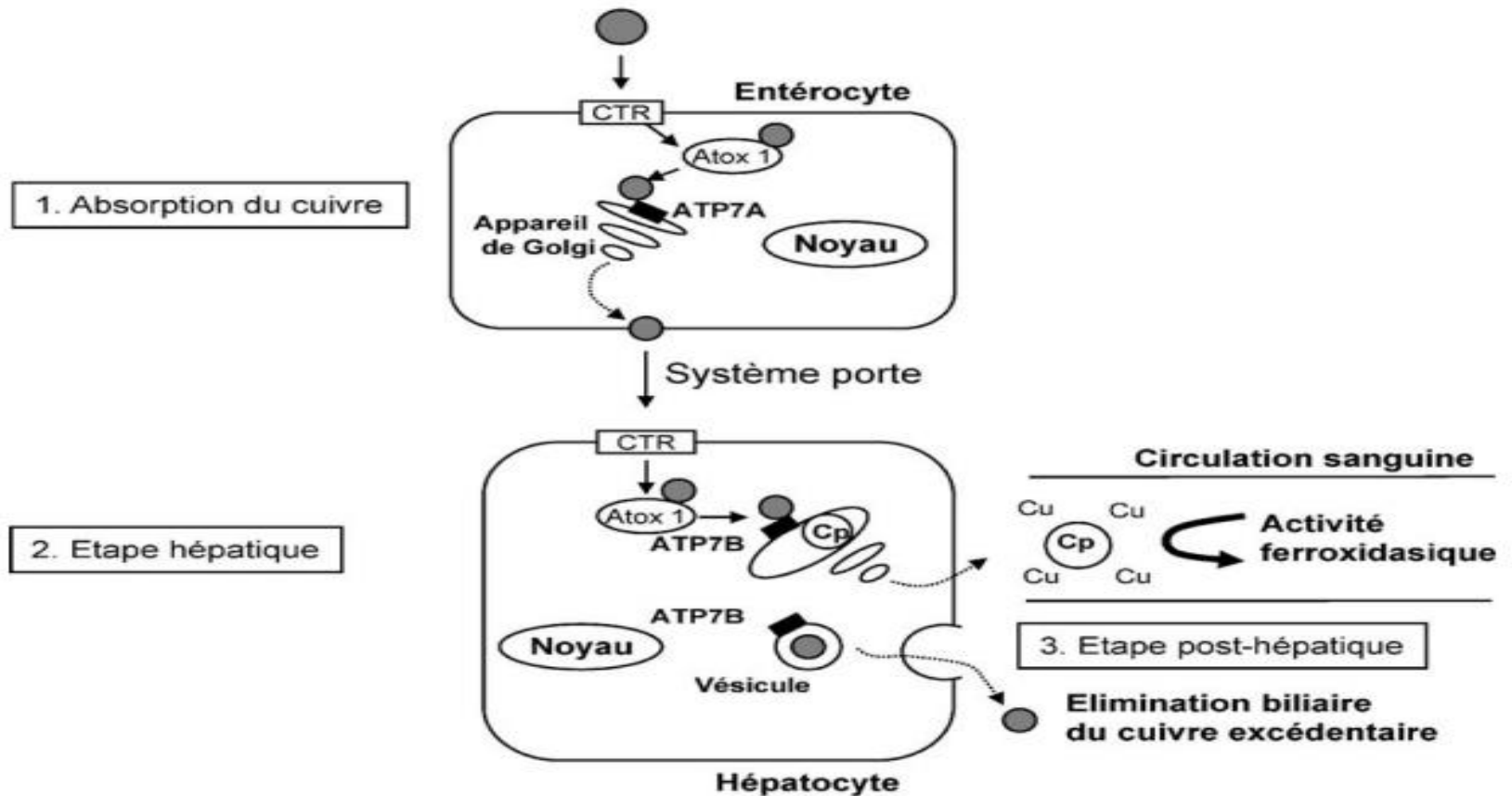
ATP7A : protéine Menkes ; CTR1 : protéine de transport du cuivre ; DCT1 : dication transporter 1 ; Heph : hephaestine ; ferroport : ferroportine.

3. Métabolisme:

3.3 Distribution/Elimination:

- Le passage dans la circulation portale, se fait par l'ATP7A où le cuivre sera principalement lié à l'albumine et à l'histidine.
- il est capté par les hépatocytes grâce au CTR1 (copper transporter 1) qui l'incorporent grâce à la protéine Wilson ou ATP7B à l'apocéruloplasmine ou aux enzymes et autres protéines endogènes et excrètent l'excès dans la bile qui est la voie principale d'élimination.
- Une partie du cuivre est ensuite retrouvée dans le sang, liée dans le plasma pour une grande part à la Cp (95%), mais aussi à l'albumine et à des acides aminés dont l'histidine (5%).
- le Cu est ensuite distribué aux tissus périphériques

Apport de cuivre par l'alimentation



CTR : transporteur du cuivre ; ATOX 1 : protéine chaperone ;

ATP7A et 7B : transporteurs du cuivre ATPase de type P ; Cp : Céruloplasmine

3. Métabolisme:

❑ **la Céruloplasmine:** protéine de transport et de redistribution du cuivre.

- C'est une α_2 -globuline (glycoprotéine), synthétisée et sécrétée au niveau hépatique sous forme d'une apoprotéine apo cp et le cuivre (6 à 8 atomes de cuivre) y est incorporé au cours de la biosynthèse;
- Protéine de la réaction inflammatoire, possède l'activité d'une **oxydase** où le **cuivre** serait le coenzyme;

La Cp plasmatique constitue un marqueur dans certaines anomalies du métabolisme du cuivre.

4.Exploration du métabolisme du cuivre:

➤ Les principaux marqueurs d'exploration sont :

❑ le dosage du cuivre plasmatique et urinaire.

❑ le dosage de la céruloplasmine .

➤ **Nature du prélèvement:**

-Le dosage est effectué sur du sang : sérum (céruloplamsine) ou plasma, non hémolysé, prélevé le matin (9h-10h max) à jeun ou les urines de 24h.

4.Exploration du métabolisme du cuivre:

4.1 Dosage du cuivre plasmatique:

Techniques colorimétriques:

- ❖ Utilisant les dérivés de l'o-phénanthroline de type: cuproine; néocuproine, bathocuproine sulfoné donnent un complexe coloré jaune ou orange rouge mesurable à 480et 540nm.

4.Exploration du métabolisme du cuivre:

4.2 Dosage de la céruloplasmine:

- ❑ Des méthodes basées sur les propriétés **oxydasiques** de la céruloplasmine.
- ❑ Des méthodes **immuno-précipitation** (néphélémétrie , turbédimétrie).

4.Exploration du métabolisme du cuivre:

4.3 Valeurs normales :

La cuprémie : 13 à 22 $\mu\text{mol/l}$

La cuprurie: < 0,8 $\mu\text{mol/24h}$

La céruloplasmine : 0,2 à 0,4 g/l.

5. Variations pathologiques:

5.1 Hypercuprémie/céruloplasmine augmentée.

- Certaines hormones ont un effet hypercuprémiant : les catécholamines, les œstrogènes (*la femme enceinte*), les androgènes, les hormones thyroïdiennes en **augmentant** la synthèse de **céruloplasmine** par le foie;
- Dans tous les états inflammatoires où il y a élévation de la céruloplasmine;
- Une hypercuprémie peut être associée à des troubles hépatiques.

5. Variations pathologiques:

5.2 Hypocuprémie/céruléoplasmine basse.

4.2.1 Carences acquises:

- Syndrome néphrotique (par fuite de céruléoplasmine);
- Syndromes de malabsorption (maladie coeliaque...);
- Dans les sévères dénutritions;

Remarque: chez le nouveau-né ,l'immaturité hépatique limite la biosynthèse de la céruloplasmine.

5. Variations pathologiques:

5.2.2 carences congénitales : « MALADIE DE MENKÉS »

1. Etiologie :

- une maladie héréditaire très rare, liée au chromosome X, seul les garçons sont atteints, les femmes sont conductrices.
- un défaut d'absorption intestinale du cuivre dû à une mutation du gène ATP7A codant pour la protéine Menkès ou protéine ATP7A.

2. Aspect clinique:

- Le tableau clinique se caractérise par une encéphalopathie qui est constante et débute vers l'âge de 3 mois, associée à un retard physique et mental sévère, une hypothermie, des altérations cutanées, vasculaires et osseuses.

5. Variations pathologiques:

5.2.2 carences congénitales : « MALADIE DE MENKÈS »

3. Diagnostic biochimique:

Basé sur:

- ☐ L'effondrement du taux plasmatique de céruloplasmine et de cuivre;
- ☐ L'élimination fécale du cuivre est augmentée;

4. Traitement:

Le traitement de la maladie de Menkès repose sur l'administration de cuivre par voie parentérale. Même instauré très précocement, l'efficacité est transitoire, sauf exceptions.

5. Variations pathologiques:

5.2.3 Surcharge en cuivre: La maladie de Wilson

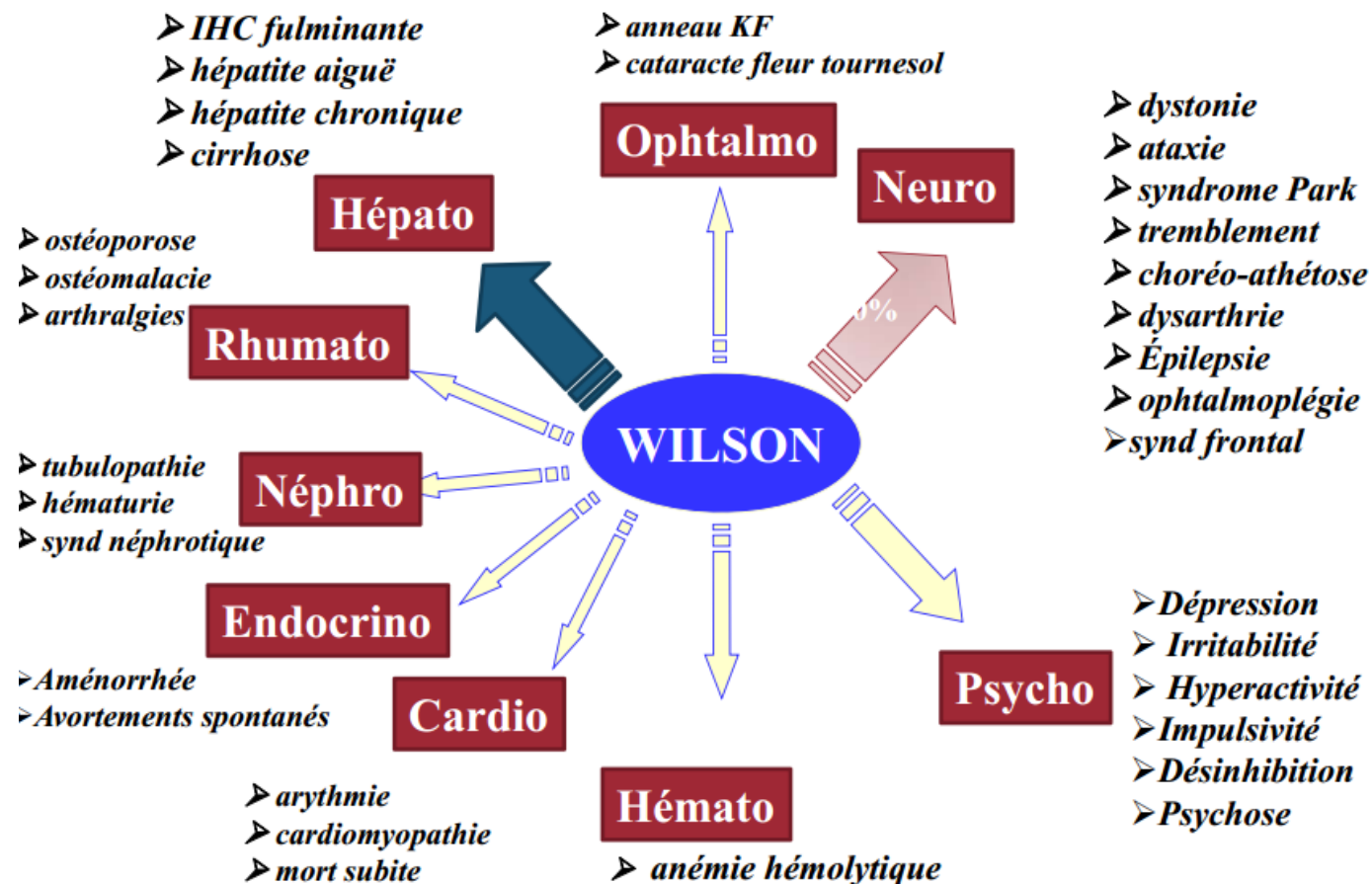
1. Etiologie:

- Une maladie héréditaire rare, de transmission autosomique récessive.
- Elle correspond à un trouble de l'excrétion du cuivre dû à une mutation du gène ATP7B codant pour la protéine Wilson ou protéine ATP7B.
- Responsable d'une accumulation progressive du cuivre dans l'organisme et principalement dans le foie, le système nerveux central et la cornée.

5. Variations pathologiques:

5.2.3 Surcharge en cuivre: La maladie de Wilson

2. Aspect clinique :



apparaît ++ lors d'atteinte du SN
c'est un signe pathognomonique

Kayser-Fleischer rings



Figure 2. Fading Kayser-Fleischer rings appear as a broad crescent occupying about one half of the corneal radius in the superior quadrant, about one sixth of the corneal radius in somewhat more than the inferior quadrant, with no evidence of the ring laterally or medially. The patient, F10, is a 33-year-old man who has been treated with penicillamine since the diagnosis of Wilson's disease was made 16 years ago, at which time his rings were completely circumferential.

5. Variations pathologiques:

5.2.3 Surcharge en cuivre: La maladie de Wilson

3.Aspect biochimique:

Urinaire: la cupriurie est augmentée systématiquement ;

Sanguin : la cuprémie et la céruloplasminémie sont basses dans 90 % des cas

Intestinal: l'élimination fécale du cuivre est diminuée ;

Tissulaire: surcharge en cuivre au niveau hépatique, cérébral et parfois rénal.

5. Variations pathologiques:

5.2.3 Surcharge en cuivre: La maladie de Wilson

4. Traitement :

Le TRT initial le plus efficace est:

- L'administration d'un chélateur du cuivre , associé à un régime alimentaire pauvre en cuivre.
- Actuellement, la trientine et le tétrathiomolybdate sont les plus employés

Le sélénium « Se »

Le sélénium

- Un métalloïde dont les propriétés physicochimiques sont proches de celles du soufre.

1. Rôle du sélénium

- **Anti- inflammatoire et immunomodulateur:**

régulation de la concentration en peroxydes au site inflammatoire, en diminuant la production des leucotriènes et en stimulant l'immunité cellulaire

- **Anti-oxydant grâce à la *Glutathion peroxydases*:**

enzyme antioxydant, agit contre les effets néfastes des radicaux libres donc action anti-cancer et antiviellissement .

- **Le sélénium intervient dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes** par l'intermédiaire d'une **désiodase** qui est une **sélénoprotéine**.

2.Pool du sélénium dans l'organisme:

- La teneur en sélénium du corps humain varie de **3 à 14,6 mg** ;
- Le foie, Le muscle squelettique : organes de **stockage** du sélénium (**45 %** du Se corporel total).

Le zinc « Zn »

1. Rôle du Zinc dans l'organisme:

- Il contribue à la structure et participe au bon fonctionnement cérébral;
- Le zinc est un important facteur de développement et de croissance foétale, puisqu'il intervient dans la synthèse protéique et le métabolisme des acides nucléiques impliqués dans la division cellulaire;

2. Répartition dans l'organisme:

Le contenu du corps en zinc est d'environ **2,5 g** :

- ❑ 30 % sont présents dans les os.
- ❑ 60 % dans les muscles.
- ❑ d'autres tissus riches en **zinc** sont : **la prostate, les cheveux et l'œil.**
- ❑ Les éléments figurés du sang étant bien plus riches que le plasma dans lequel le **zinc** étant essentiellement lié à des **protéines.**
- ❑ Les sécrétions biliaires et pancréatiques sont également riches en **zinc.**

Le lithium « Li »

1. Rôle du lithium:

- Régulateur du système nerveux et il agit sur l'humeur;
- Utilisé en thérapeutique dans le TRT des psychoses maniaco-dépressives pour leurs propriétés anti-agressives et sédatives et à titre prophylactique dans les dépressions récurrentes.
- Les sels de lithium, (carbonate ou gluconate) sont commercialisés respectivement sous les noms de Téralithe® et Neurolithium® .

Conclusion:

- Les déficits d'apports en éléments-trace accroissent le risque d'infections, de maladies cardiovasculaires, de cancers, de maladies inflammatoires (Se, Zn, Fe), de maladies neurodégénératives (Se, Zn) ou de diabètes .
- Maintenir les statuts optimaux par des apports suffisants est un objectif important de santé publique. Pour y parvenir, **la diversification de l'alimentation reste le moyen à privilégier.**
- Les compléments alimentaires, doivent être réservés à la compensation de l'insuffisance d'apport et toute supplémentation systématique en dehors d'une justification biologique de déficit est à éviter.

BILAN MARTIAL : FER, TRANSFERRINE, FERRITINE

Mesure et variations
physiopathologiques

Présenté par : Dr Zidour Nabil Mehdi

PLAN DU COURS

- Introduction
- Rôle du fer dans l'organisme
- Métabolisme du fer
 - ✓ Absorption
 - ✓ Transport
 - ✓ Utilisation
 - ✓ Stockage
 - ✓ Elimination
- Exploration du métabolisme du fer
- Variations pathologiques
 - ✓ Carence
 - ✓ Surcharge

Introduction

Les oligo-éléments :

- ⌘ Les **oligo-éléments** sont une classe de nutriments, éléments minéraux purs nécessaires à la vie d'un organisme, mais en quantités très faibles. On appelle oligo-éléments les éléments chimiques qui représentent une masse inférieure à **1 mg/kg**.
- ⌘ Les oligo-éléments possèdent également une toxicité pour l'organisme lorsqu'ils sont présents à des taux trop élevés. L'effet d'un oligo-élément dépend de la dose d'apport.

Introduction

- ⌘ L'importance du **fer** dans l'organisme est liée essentiellement à sa présence dans **la molécule d'hémoglobine**, mais le fer intervient également dans de nombreuses **réactions métaboliques**.
- ⌘ La carence en fer (ou carence martiale) est l'une des pathologies les plus fréquentes dans le monde (plus de 1 milliard d'individus concernés).
- ⌘ A l'opposé, la surcharge en fer est toxique, avec des conséquences pathologiques importantes (hémochromatose)

Rôle du fer dans l'organisme

- ⌘ Du fait de sa capacité à accepter ou donner des électrons en fonction de son degré d'oxydation, le fer est un métal d'importance vitale pour l'homme (oligoélément essentiel).
- ⌘ Ses fonctions sont la conséquence de sa liaison à de nombreuses protéines : on distingue 2 catégories :
 - ✗ Le fer héminique .
 - ✗ Le fer non héminique .

Le fer héminique

le fer est lié à une molécule de porphyrine (hème) comprenant:

- ⌘ l'hémoglobine (65 % du fer total) servant au transport d'O² vers les cellules
- ⌘ la myoglobine (4 % du fer total) servant à la respiration musculaire
- ⌘ des enzymes (0,3 % du fer total) servant à des réactions d'oxydo-réduction

Le fer non héminique

- ⌘ **la transferrine** (0,1 % du fer total) servant au **transport** extracellulaire du fer
- ⌘ **la ferritine et l'hémosidérine** (30 % du fer total) servant à **stocker** le fer de réserve

Remarque :

- ⌘ dans l'organisme, le fer n'est normalement pas présent à l'état libre ionisé car il induit la formation de radicaux libres toxiques.

MÉTABOLISME DU FER

L'organisme contient de 3 à 5 g. de fer au total mais son métabolisme l'économise au maximum, fonctionnant quasiment en circuit fermé.

Distribution du fer de l'organisme

	Homme adulte de 70 kg	Femme adulte de 60 kg
Fer actif -hémoglobine (= 70% du fer) -myoglobine (= 6% du fer) -enzymes (peroxydases, catalases), cytochromes	3 g 0.3 g 0.3 g	2.5 g 0.2 g 0.3 g
Transport plasmatique : transferrine	4 mg	4 mg
Stockage : ferritine + hémosidérine	0.8 - 1g	0.4 - 0.5 g
Total du fer	50-60 mg/kg	40-50 mg/kg

Apports et besoins

- ⌘ Le fer est apporté sous deux formes :
 - ⌘ fer hémique : hémoglobine, myoglobine (viande)
 - ⌘ fer non hémique : végétaux, oeufs, fruits secs

Une ration calorique de 1000 calories apporte en moyenne 6 mg de fer.

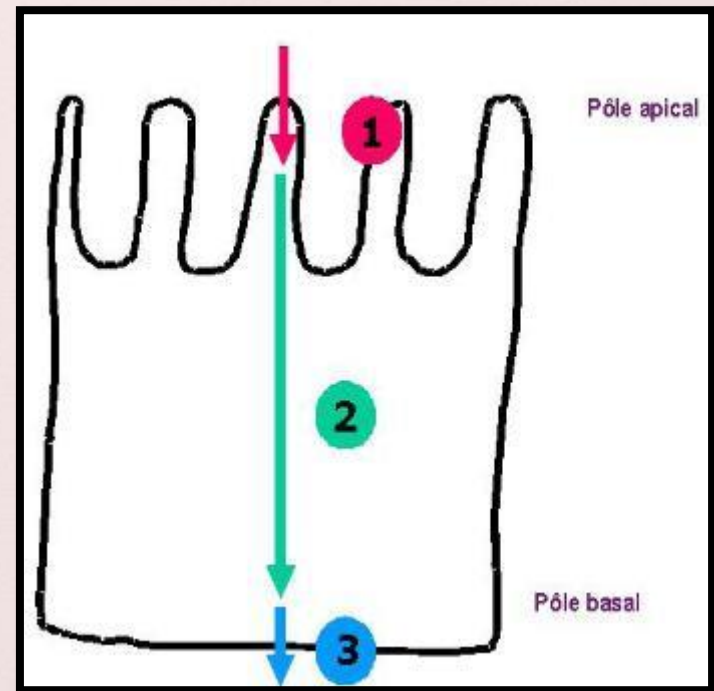
- ⌘ Les besoins quotidiens compensent les pertes physiologiques : urines , sueur, desquamation des cellules cutanées, de l'épithélium digestif , des phanères :
 - ⌘ homme : 1 à 2 mg
 - ⌘ femme en activité génitale ou allaitante : 2 à 4 mg
 - ⌘ femme enceinte : 6 mg

Absorption

⌘ Se fait au niveau des entérocytes des villosités du duodénum et de la partie proximale du jéjunum

⌘ 3 étapes :

- 1) Franchissement de la membrane apicale (de la lumière digestive vers l'entérocyte)
- 2) Transport à l'intérieur de l'entérocyte (de la membrane apicale vers la membrane basolatérale)
- 3) Passage de la membrane basolatérale (de l'entérocyte vers le plasma)



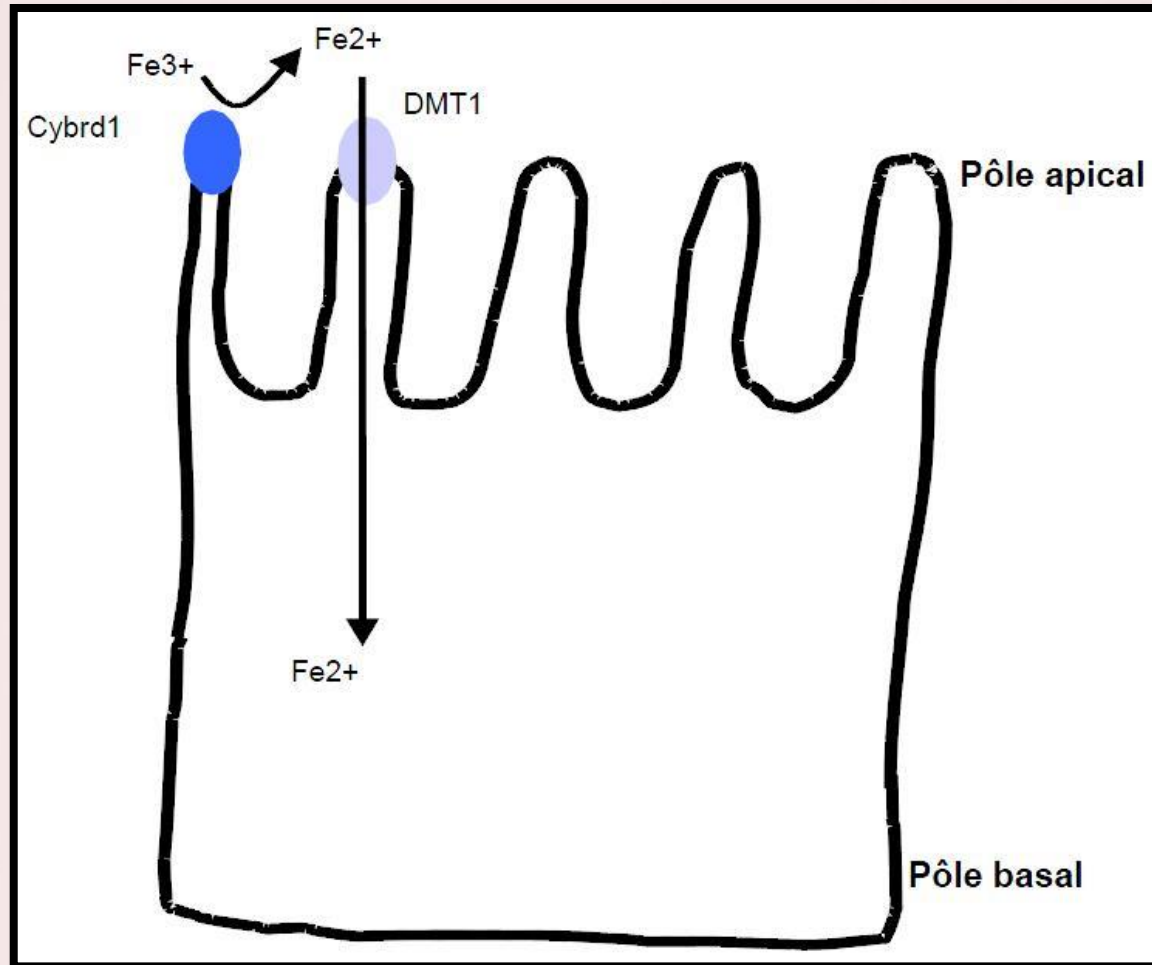
1ère étape : franchissement de la membrane apicale

- ⌘ Le fer hémique est mieux absorbé (10-20 %) que le fer non hémique (1-5 %).

1) Absorption du fer non hémique

- ⌘ **Réduction** : le fer ferrique, insoluble pour des pH supérieurs à 3, doit être réduit par la ferriréductase Cybrd1 (Cytochrome b réductase 1)
- ⌘ **Absorption** : elle met en jeu principalement un transporteur actuellement appelé DMT1 (DiMetal Transporter 1). Il n'est pas spécifique du fer puisqu'il peut également intervenir dans le transport d'autres cations divalents (Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+}).

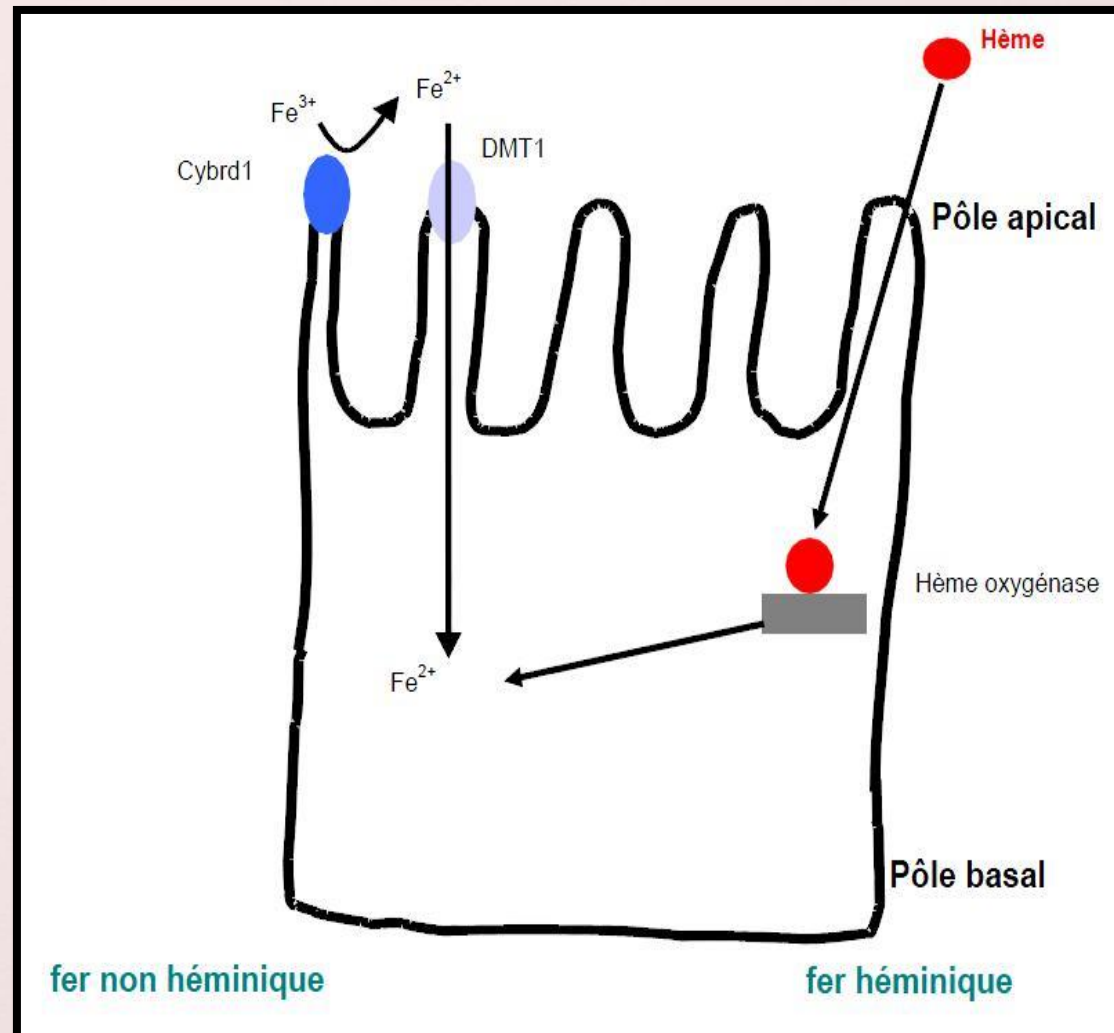
1ère étape : franchissement de la membrane apicale



1ère étape : franchissement de la membrane apicale

2) Absorption du fer héminique :

- ⌘ La molécule d'hème est endocytée puis le fer ferreux est libéré grâce à l'action de l'hème oxygénase



2ème étape : Devenir du fer à l'intérieur de l'entérocyte

- ⌘ Le transport du fer à l'intérieur de l'entérocyte est mal connu.
- ⌘ Le fer ferreux, quelque soit le mécanisme d'absorption, peut avoir plusieurs destinations ,soit :
 1. **Rester dans l'entérocyte .**
 2. **Etre exporté vers le compartiment plasmaticque et gagner la circulation générale .**

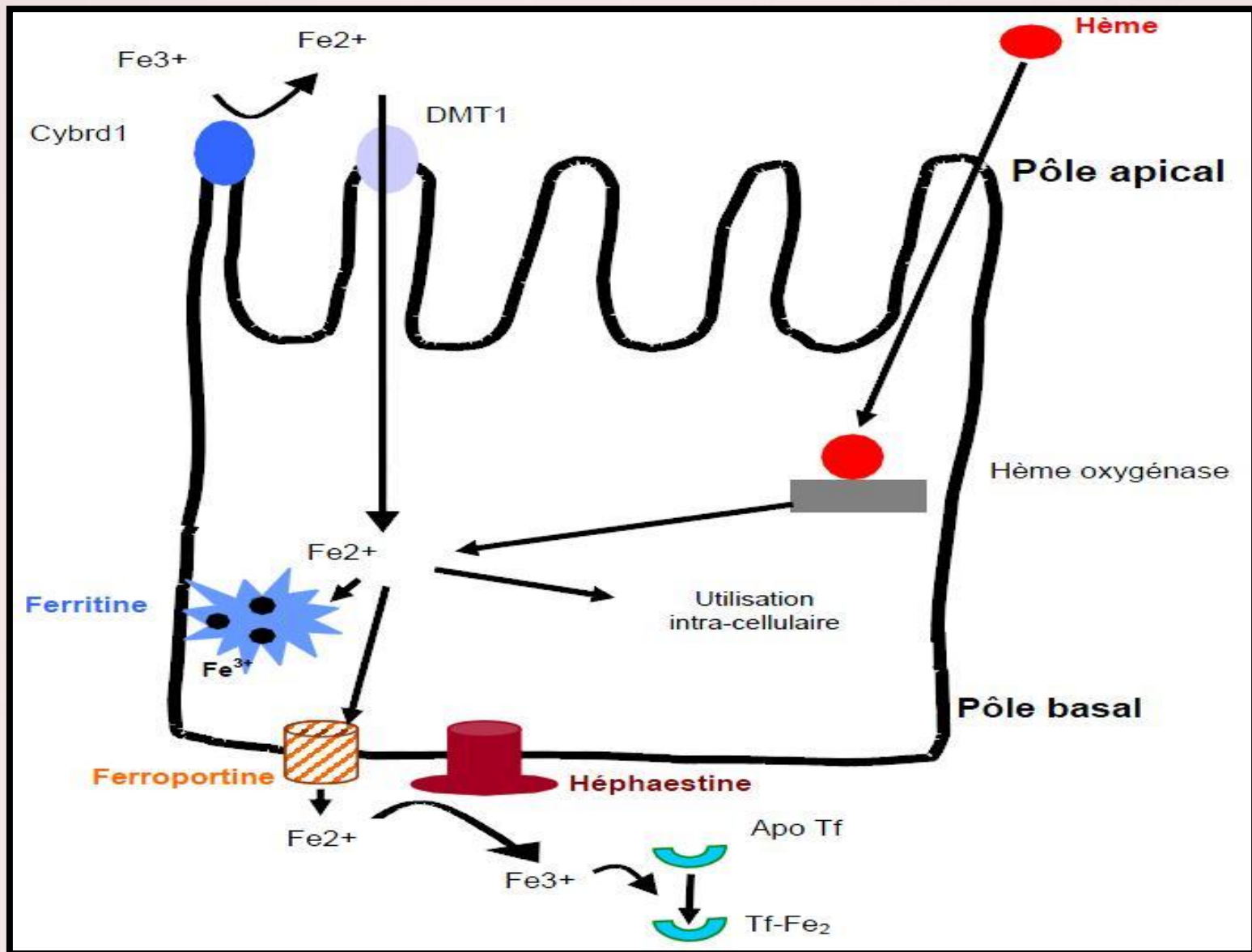
2ème étape : Devenir du fer à l'intérieur de l'entérocyte

Rester dans l'entérocyte :

- soit pour le métabolisme cellulaire interne
- soit pour s'intégrer dans le compartiment de stockage représenté par la ferritine.
- ❑ *Dans ces deux cas, le fer sera éliminé lors de la desquamation de ces cellules.*

Etre exporté vers le compartiment plasmatique et gagner la circulation générale .

- ⌘ Au moins deux protéines sont impliquées dans ce transport : **la ferroportine** et **l'héphaestine**.
- ⌘ **La ferroportine** assure le transport du fer ferreux de l'intérieur de la cellule vers la circulation générale.
- ⌘ **L'héphaestine** permet l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique qui sera pris en charge par la transferrine, principale protéine de transport plasmatique du fer.



Facteurs influençant l'absorption intestinale

⌘ Primordiaux

- ⌘ Réserves en fer : déficit favorise l'absorption
- ⌘ Rapidité érythropoïèse : favorise l'absorption

⌘ Digestifs

- ⌘ Acidité gastrique : favorise solubilisation de Fe^{2+}

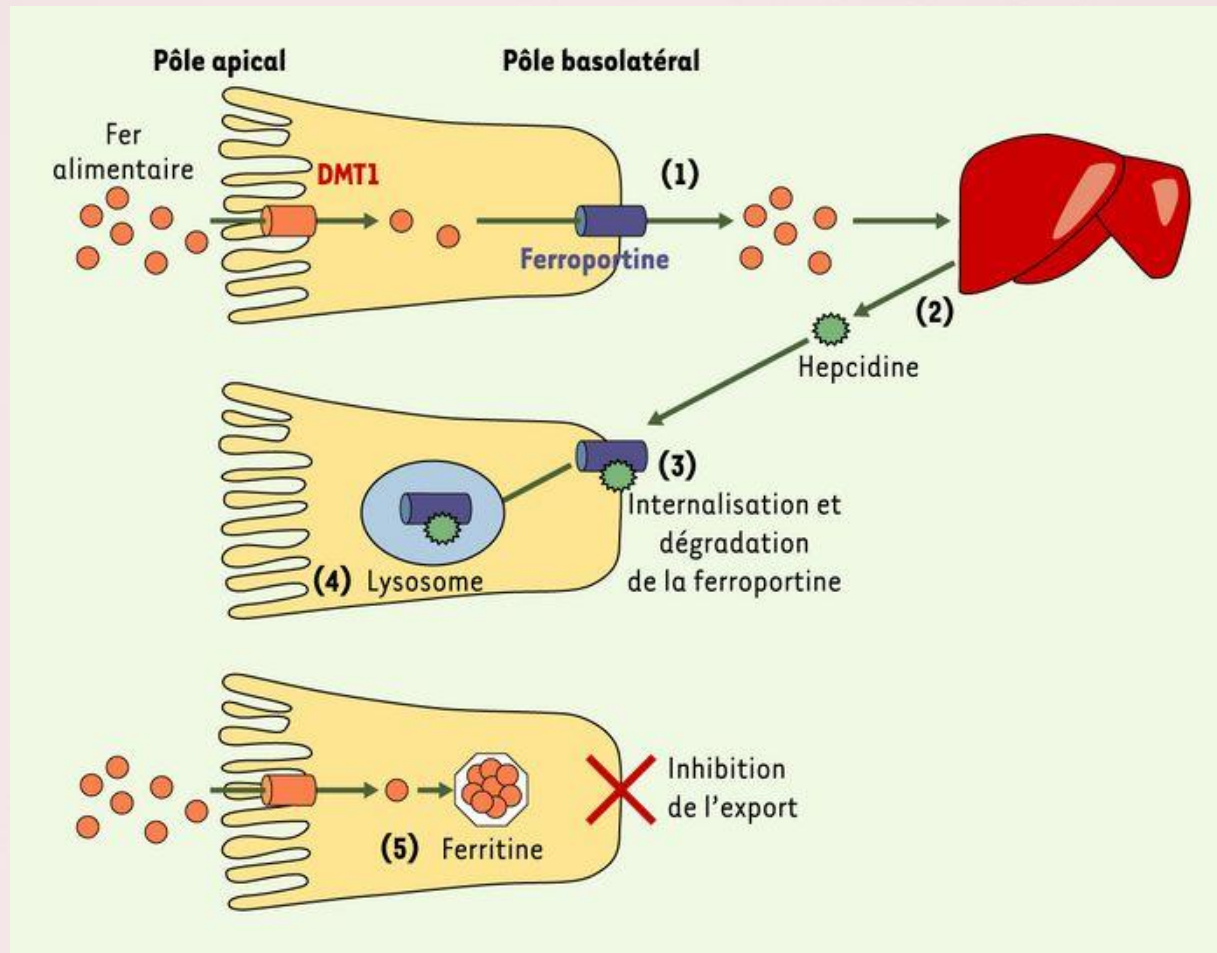
⌘ Chimiques

- ⌘ Forme du fer : héminique mieux absorbé
- ⌘ Activateurs : ac. Citrique , ac. Ascorbique
- ⌘ Inhibiteurs : phytates , phosphoprotéines , lait , fibres
- ...

Régulation de l'absorption du fer

- ⌘ Le centre de control du niveau du fer dans l'organisme est situé dans l'hépatocyte, qui en cas d'excès de fer produit une hormone appelée l'hepcidine.
- ⌘ L'hepcidine bloque l'absorption du fer en se liant à la ferroportine et en l'internalisant dans l'enterocyte, freinant ainsi l'absorption intestinale du fer apporté par l'alimentation.

Régulation de l'absorption du fer



Le transport plasmatique du fer

Le fer circulant

⌘ Il provient :

- ✖ pour 5%, de l'absorption intestinale (entérocytes)
- ✖ pour 95%, du recyclage du fer provenant des érythrocytes sénescents (en très large majorité) mais également des autres sites de stockage.

⌘ Il est normalement dirigé :

- ✖ principalement vers le compartiment médullaire où il est utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine
- ✖ pour le reste, vers les autres sites d'utilisation (myoglobine....) et sites de stockage (macrophages et hépatocytes).

Le transport plasmatique du fer

La Transferrine ou Sidérophilline :

- ⌘ β globuline assure **le transport** du fer dans le plasma: c'est une glycoprotéine de 80000 daltons synthétisée par les hépatocytes.
- ⌘ Le fer lié à la transferrine est le Fe^{+++}
- ⌘ Le fer est lié à la molécule au taux maximum de 2 Fe^{+++} par molécule.
- ⌘ La saturation en Fer de la Transferrine est de 30%

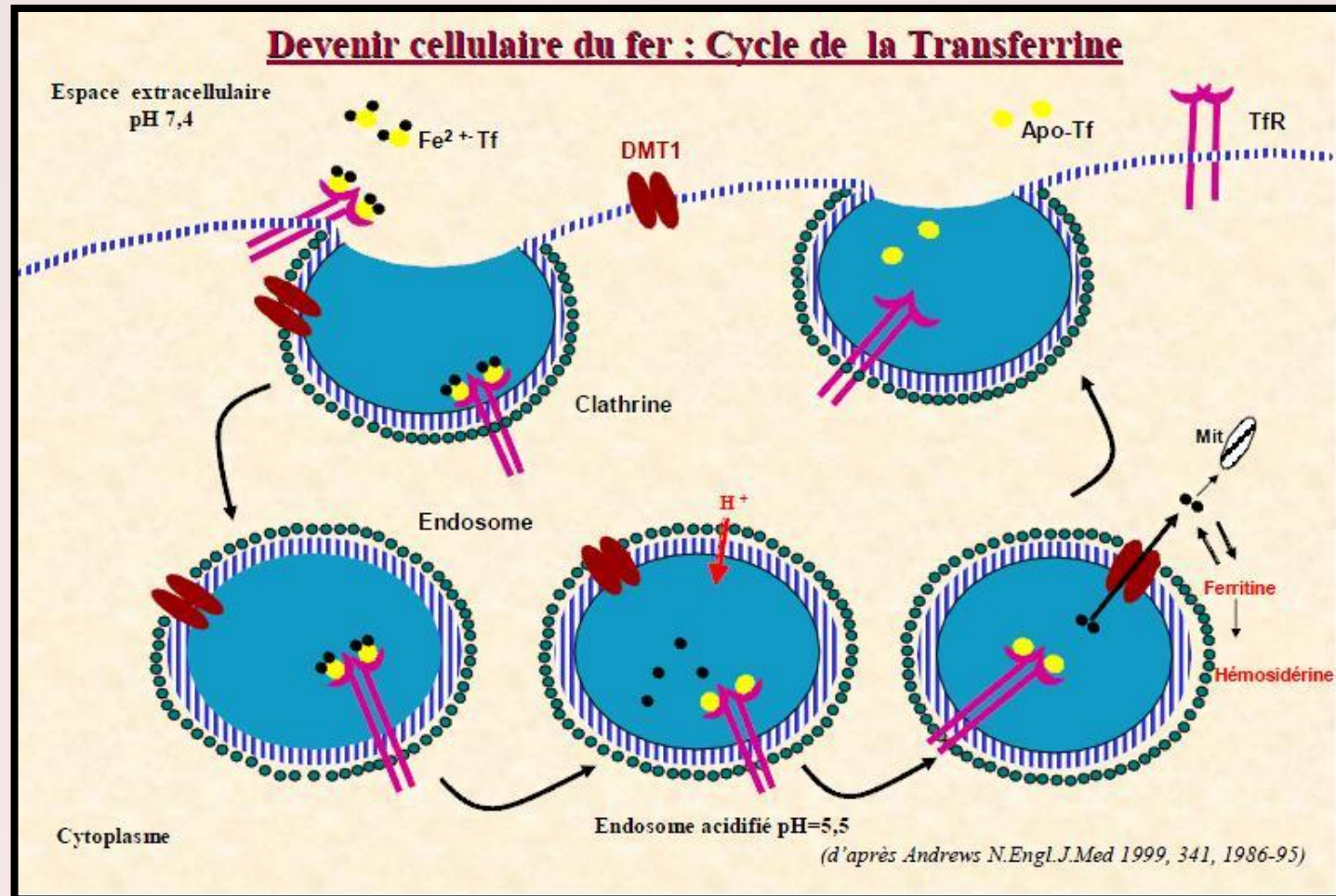
Utilisation cellulaire du fer

Pénétration cellulaire du fer

1)Fer lié à la transferrine

- ⌘ Le complexe fer-transferrine est capté par les cellules de différents organes, en particulier le foie et les cellules érythropoïétiques, via le récepteur 1 de la transferrine (RTf1). Son rôle principal est de favoriser l'absorption du fer lié à la transferrine. Il fixe le complexe fer-transferrine. L'ensemble RTf1- fer-transferrine est inclus après invagination de la membrane dans une vésicule d'endocytose incluant DMT1, qui assure la pénétration du fer dans la cellule. Après passage du fer dans le cytosol, la vésicule d'endocytose s'ouvre en se fusionnant avec la membrane, libérant la transferrine dans la circulation générale.

Utilisation cellulaire du fer

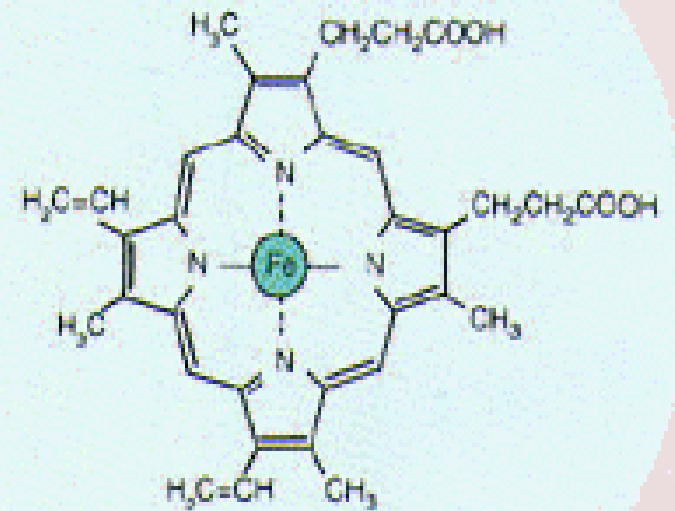
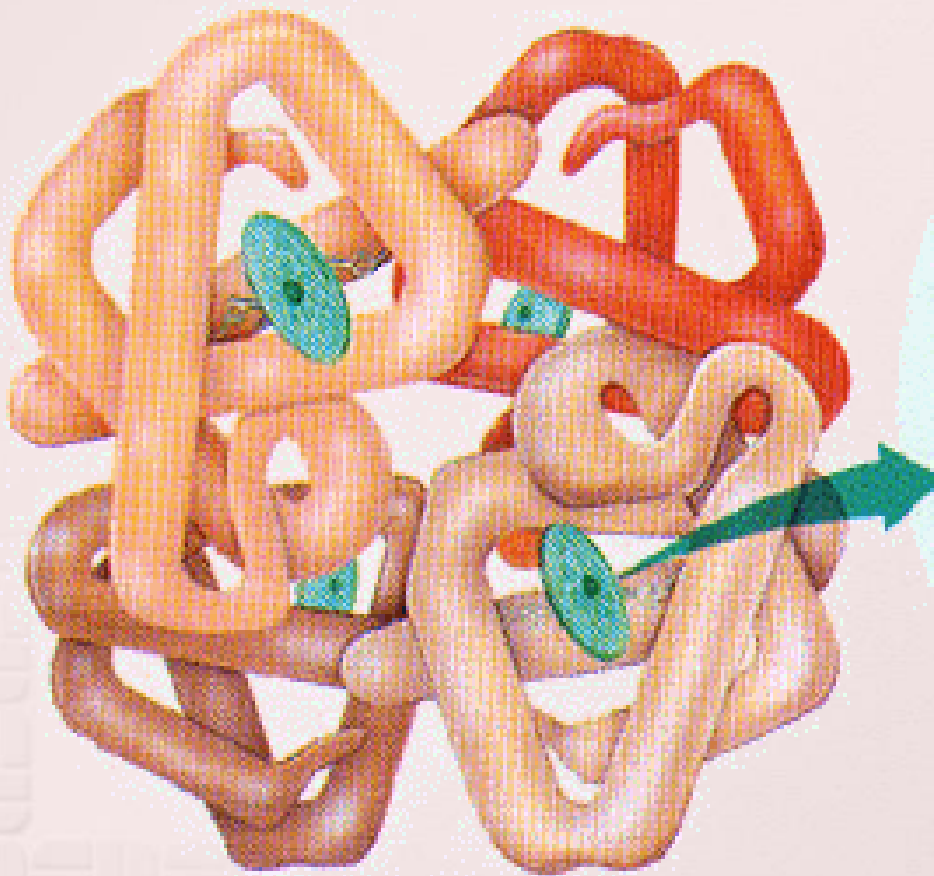


Utilisation cellulaire du fer

2)Fer provenant des érythrocytes sénescents

- ⌘ Les érythrocytes sénescents subissent une érythrophagocytose par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse, et dans une moindre mesure par les cellules de Kupffer.

Hémoglobine



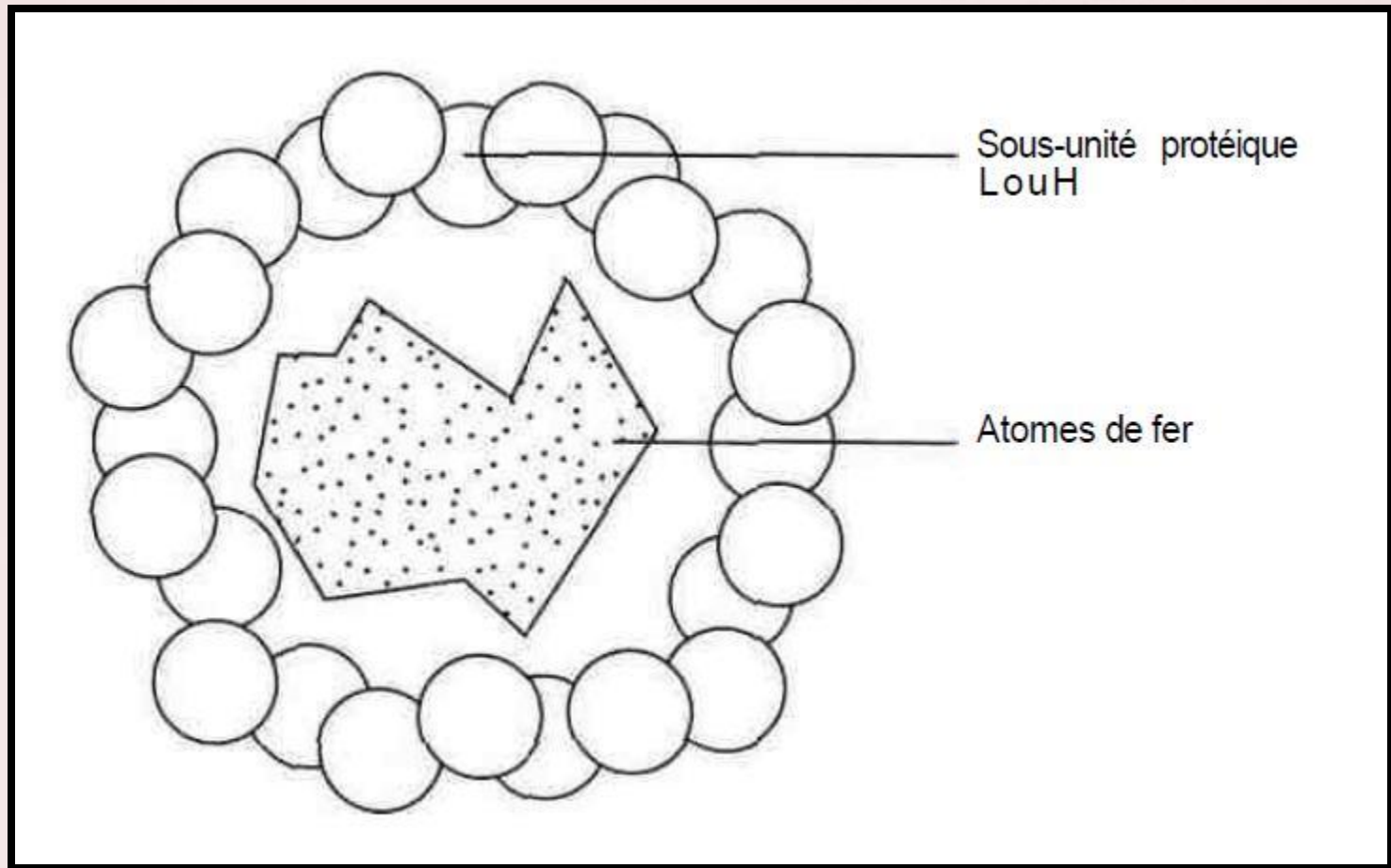
Stockage du fer

- ⌘ Il est assuré au niveau cellulaire par les :
 - × Hépatocytes
 - × Macrophages
 - × Monocytes
- ⌘ Le fer de réserve existe sous deux formes:
 - × **la ferritine** : forme de réserve labile : fer facilement échangeable avec la transferrine
 - × **l'hémosidérine** : forme de réserve fixe : fer difficilement échangeable avec la transferrine

la Ferritine :

- ⌘ 15 à 30% du Fer total = réserve très rapidement mobilisable
- ⌘ **Très faible quantité plasmatique reflète exactement l'état des réserves +++**
- ⌘ PM = 480 000 dalton Fixe 4500 atomes de Fer
- ⌘ Valeurs normales :
 - ✖ Homme 50 à 350 ng / ml (ou μg / l)
 - ✖ Femme 30 à 120 ng / ml (ou μg / l).

Schéma de la Ferritine



L'hémossidérine :

- ⌘ Représente une forme de stockage insoluble, de mobilisation plus lente.
- ⌘ Localisée à l'intérieur des macrophages.

Élimination

- ⌘ Les pertes physiologiques journalières de fer sont d'environ 1,5 mg, essentiellement digestives par les selles. L'élimination urinaire ainsi que l'élimination désquamative de la peau et des muqueuses sont très faibles.

Fer alimentaire
10 à 20 mg/jour

Duodénum

Absorption
1 à 2 mg/jour

STOCKAGE

FOIE (1000 mg)

Macrophages
(600 mg)

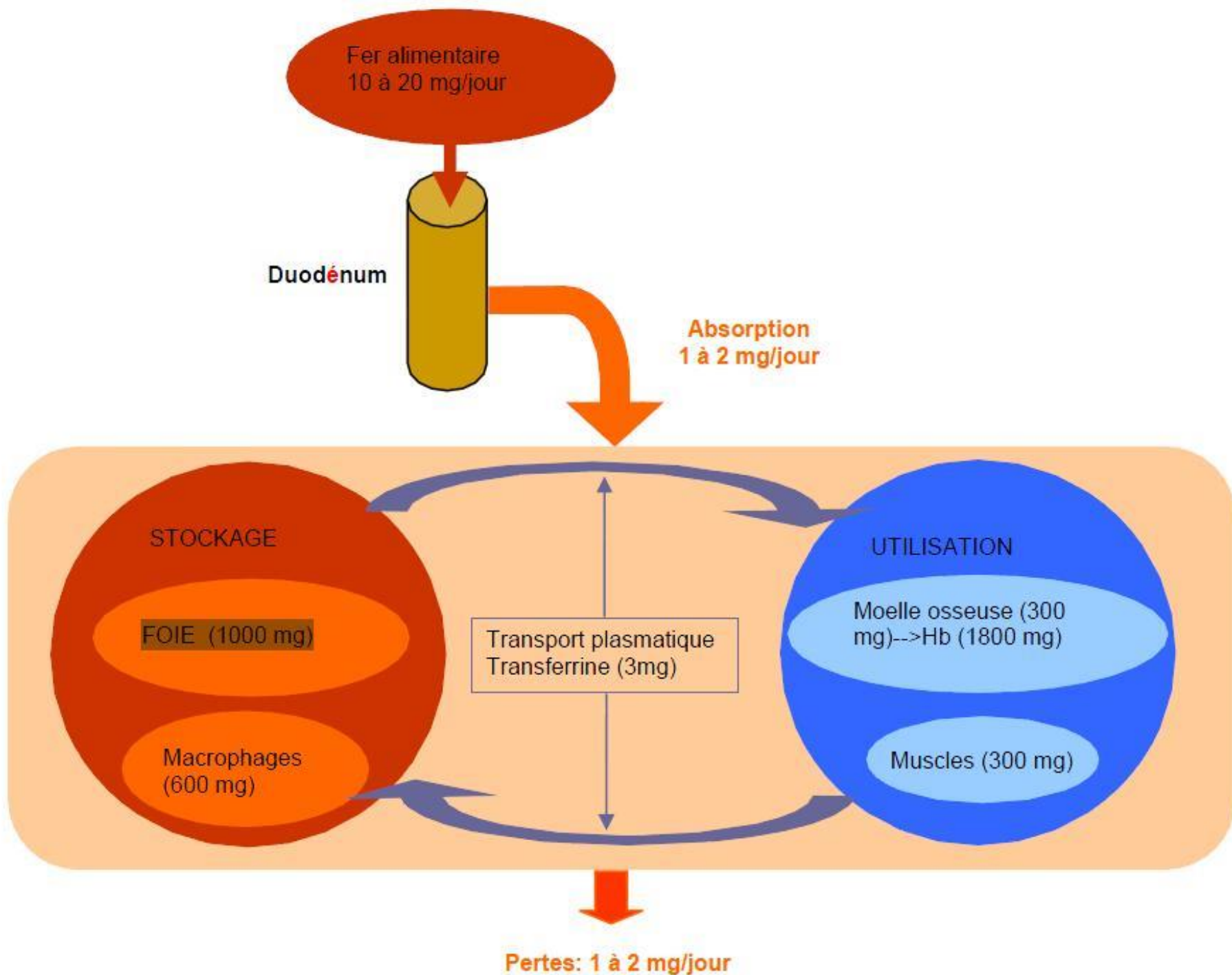
Transport plasmatique
Transferrine (3mg)

UTILISATION

Moelle osseuse (300 mg)
-->Hb (1800 mg)

Muscles (300 mg)

Pertes: 1 à 2 mg/jour



EXPLORATION DU MÉTABOLISME DU FER

1. Dosage du fer sérique : sidérémie
2. Capacité totale de fixation de la transferrine (CTF)
3. Capacité latente de fixation (CLF)
4. Coefficient de saturation de la transferrine (CS)
5. Dosage de la transferrine
6. Dosage de la ferritine plasmatique : ferritinémie
7. Dosage des récepteurs solubles de la transferrine (RsTf)
8. Les études ferrocinétiques

1)Dosage du fer sérique : sidérémie

- ⌘ *A l'état normal ce dosage correspond à la détermination :*
 - ✖ du fer lié à la transferrine (pour plus de 95 %)
 - ✖ du fer non lié à la transferrine (pour moins de 5 %)
- ⌘ *A l'état pathologique le dosage peut inclure en plus :*
 - ✖ le fer hémoglobinique (hémolyse)
 - ✖ le fer fixé sur d'autres protéines de transport que la transferrine (hémochromatose)
 - ✖ le fer ferritinémique (nécrose cellulaire intense).

1) Dosage du fer sérique : sidérémie

- ⌘ Prélèvement : le matin à jeun sur tube non hemolysé
- ⌘ Le dosage se fait par colorimétrie , délicat en raison des interférences .
- ⌘ Isolé n'a aucune valeur .
- ⌘ adulte :
 - × homme 10 à 30 $\mu\text{mol/L}$
 - × femme 8 à 28 $\mu\text{mol/L}$
- ⌘ Enfants : 11 à 23 $\mu\text{mol/L}$

2) Capacité totale de fixation de la transferrine (CTF)

- ⌘ Cet examen consiste à mesurer la **quantité maximale de fer que la transferrine** peut transporter. Pour cela on sature complètement la transferrine de l'échantillon par le rajout d'un excès de fer. Lorsque la transferrine est saturée (après une certaine incubation) le fer excédentaire non fixé est retiré du milieu. Un nouveau dosage du fer de l'échantillon permet alors de connaître la CTF.
- ⌘ **Valeurs de référence : 45 à 65 $\mu\text{mol/l}$**

3) Capacité latente de fixation (CLF)

- ⌘ C'est un calcul qui permet de connaître la quantité de fer que la transferrine est capable de transporter en sus de la sidérémie. Il correspond à la différence suivante :
- ⌘ **$CLF = CTF - \text{fer sérique}$**

4) Coefficient de saturation de la transferrine (CS)

- ⌘ $CS = \text{Fer} / \text{CFT}$
- ⌘ Valeurs de référence : de 25 à 35 %

5) Dosage de la transferrine

- ⌘ Prélèvement : tube sec
- ⌘ Dosage : méthodes immunologiques
- ⌘ L'intérêt est double :
 - ⌘ apprécier la capacité de synthèse du foie, en rapport avec les réserves de fer de l'organisme
 - ⌘ calculer d'une façon plus correcte la capacité totale de fixation et le coefficient de saturation.
 - ⌘ **CTF $\mu\text{mol/L}$ = X g/L de transferrine x 25**
- ⌘ Valeurs de référence : ***de 2 à 4 g/l***

6) Dosage de la ferritine plasmatique : ferritinémie

- ⌘ Prélèvement : tube sec
- ⌘ Dosage : méthodes immunologique
- ⌘ En moyenne :
 - ✖ Homme : **50 à 350 ug/L**
 - ✖ Femme : **30 à 120 ug/L**
- ⌘ ***Hypoferritinémie***
- ⌘ ***Hyper ferritinémie***

Hypoferritinémie

- ⌘ C'est actuellement le **meilleur marqueur des carences martiales**.
- ⌘ En cas de manque de fer l'hypoferritinémie est le signe le plus précoce, bien avant l'hyposidérémie ou le retentissement érythropoïétique. C'est aussi un signe particulièrement sensible car *il n'existe pas d'autre pathologie induisant une hypoferritinémie*.

Hyper ferritinémie

⌘ Surcharge en fer : Hémochromatose

Mais aussi

⌘ au cours des inflammations

⌘ au cours de l'alcoolisme chronique

⌘ au cours des cytolyses hépatiques (hépatites)

⌘ au cours de certaines néoplasies (cancer du sein, des poumons, des ovaires, leucémies)

7) Dosage des récepteurs solubles de la transferrine (RsTf)

- ⌘ Le récepteur membranaire de la transferrine (RTf) porté par presque toutes les cellules (sauf les erythrocyte mais surtout les erythroblastes) peut subir une protéolyse donnant naissance à des formes tronquées qui passent dans le plasma. Ces structures plasmiques, appelées récepteurs solubles de la transferrine (RsTf), peuvent être dosées par des **techniques immunoanalytiques**.
- ⌘ La source principale des RsTf étant représentée par les RTf des cellules érythroïdes on peut constater qu'il existe une bonne corrélation entre l'activité proliférative de la moelle et la concentration sérique des RsTf.

7) Dosage des récepteurs solubles de la transferrine (RsTf)

- ⌘ Prélèvement : tube sec ou EDTA
- ⌘ Dosage : méthode immunologiques
- ⌘ Variations :
 - ⌘ Indépendamment du sexe , l'inflammation , et du statut hormonal
 - ⌘ Proportionnel au nmbr de R memb. Des érythroblaste .
- ⌘ Valeurs usuelles :
 - ⌘ adulte : 0,85 – 1,75 mg/L

8)Les études ferrocinétiques

- ⌘ Elles consistent à injecter par voie intraveineuse du ^{59}Fe radioactif lié à la transferrine, et à mesurer les cinétiques de sa disparition plasmatique et de son incorporation dans l'hémoglobine des GR circulants.
- ⌘ Ce test apporte des informations sur l'efficacité et le siège de l'érythropoïèse.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

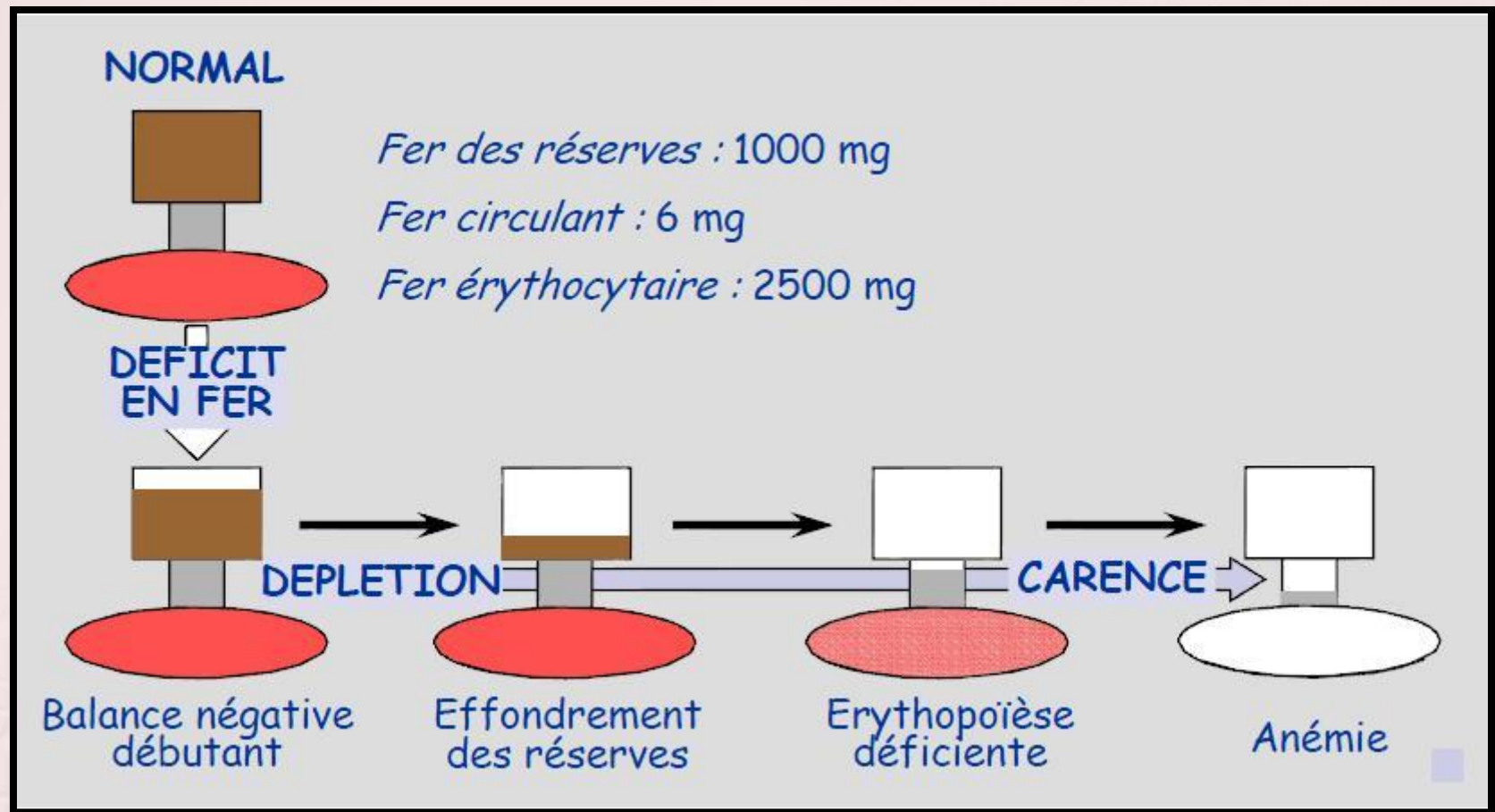
Etat carentiel ou hyposidérose

Surcharge ou hypersidérose

Etat carentiel ou hyposidérose

- ⌘ Hyposidérose = balance négative
- ⌘ 4 périodes critiques dans la vie
 - × Nourrisson et petite enfance
 - × Adolescence (croissance musculaire et sanguine)
 - × Vie reproductive chez la femme
 - × Personnes âgées (régime déséquilibré)
- ⌘ Causes :
 - × Apport insuffisant (nourrisson)
 - × Pertes excessives +++ (saignement gynécologiques , digestifs)
 - × Besoins accrus non couverts (grossesse)
 - × Malabsorption intestinale

Evolution de l'hyposidérose



Anémie microcytaire hypochrome

- ⌘ **Anémie** : Diminution de la quantité d'hémoglobine circulante
- ⌘ **Microcytaire** : Les GR ont un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à la normale
- ⌘ **Hypochrome** : La teneur globulaire moyenne en Hb (TGMH) est inférieure à la normale
- ⌘ **Il est très important de dépister une carence martiale avant son terme, qui est l'anémie.**

Évolution biologique au cours de la carence martiale

	Carence latente	Carence installée	Anémie
Ferritine	Abaissée	Très abaissée	Très abaissée
Transferrine	N	Augmentée	Augmentée
CS de la transferrine	N	Abaissé	Très abaissé
Fer sérique	N	N	Abaissé
Hémoglobine	N	N	Abaissée
Microcytose	N	N	Oui
Hypochromie	N	N	Oui

Cas particulier des « anémies inflammatoires »

- ⌘ Fréquemment chez des sujets présentant un syndrome infectieux sévère, un syndrome inflammatoire ou une néoplasie, une anémie se développe. Celle-ci est au début normochrome normocytaire mais évolue bientôt vers une *anémie hypochrome microcytaire faisant intervenir une carence martiale*.
- ⌘ *Le taux plasmatique de ferritine est normal voir élevé → intérêt du dosage du fer*

Surcharge ou hypersidérose

⌘ Hypersidérose = balance positive

⌘ Causes :

- ⌘ Hyperabsorption intestinale :

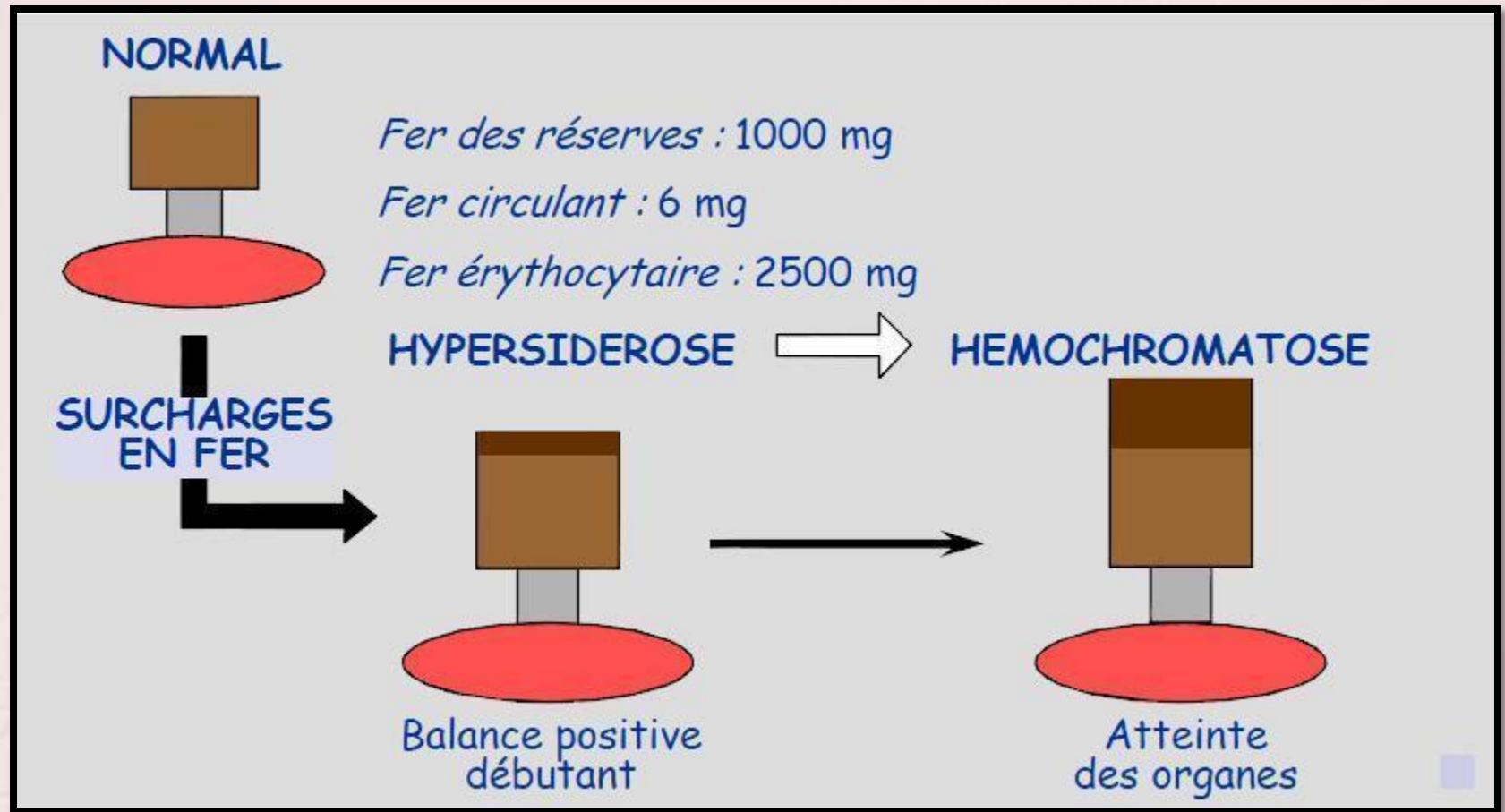
 - Hémochromatose génétique

- ⌘ Apport excessif

- ⌘ Administration parentérale

- ⌘ Divers

Evolution de l'hypersidérose



Hémochromatose génétique

- ⌘ C'est une *maladie héréditaire transmise sur le mode récessif*.
- ⌘ Se traduit par une *surcharge en fer due à une augmentation de l'absorption (hepcidine) sans lien avec les besoins de l'organisme*.
- ⌘ Le fer va s'accumuler tout au long de la vie dans de nombreux tissus, notamment le foie, entraînant un tableau clinique et biologique particulier

Hémochromatose génétique

Clinique

- ⌘ ***Mélanodermie***
- ⌘ **Hépatomégalie** : L'évolution se fait vers la cirrhose
- ⌘ ***Diabète*** : (atteinte du pancréas et du foie)
- ⌘ Des signes endocriniens dominés par une ***insuffisance gonadique d'origine*** hypophysaire
- ⌘ Des manifestations cardiaques avec des troubles du rythme et parfois une **insuffisance cardiaque**
- ⌘ Des manifestations osseuses et articulaires (déminéralisation,...)

Hémochromatose génétique

Biologie

- ⌘ Le fer s'accumule d'abord beaucoup plus dans le foie que dans les macrophages du SRH ce qui permet d'expliquer le tableau biologique :
 - ✗ le fer sérique est très augmenté ;
 - ✗ le CS *de la transferrine* est très élevé ;
 - ✗ la *transferrine* est diminuée ;
 - ✗ la *ferritine plasmatique* n'est augmentée que dans les stades évolués de la maladie
- ⌘ Ces malades relèvent d'une thérapeutique qui consiste à effectuer des saignées fréquentes qui éliminent du fer, en surveillant la ferritine qui doit rester basse.

Hémochromatose génétique

Génétique

- ⌘ Le gène impliqué dans le déterminisme de la maladie est **le gène HFE localisé sur le bras court du chromosome 6**
- ⌘ 2 principales mutations :
 - ✖ la mutation 845A ou bien encore Cyst282Tyr ou C282Y
 - ✖ la mutation H63D
- ⌘ Le génotype C282Y homozygote est **largement majoritaire**

Conclusion

⌘ Prescription biologique

✖ Diagnostic biologique

Des hyposidéroses : la ferritine est le bon test

Des hémochromatose : CS (coefficient de saturation de la transferrine)

✖ Surveillance biologique

Du traitement d'une anémie ferriprive : ferritine

Du traitement d'une hémochromatose : ferritine

✖ Seule la biopsie permet de mesurer l'étendue exacte des lésions de surcharge

✖ Le fer isolé n'a aucune utilité

✖ Tous les paramètres simultanément sont rarement utiles .