

2ème Année Médecine  
2023-2024

# Oligo-éléments

Fer Sérique – Cuivre - Zinc

Biochimie Clinique



Pr S. KENDRI  
UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS (SÉTIF)



## Table des matières

Introduction.....	3
I. Répartition du fer dans l'organisme.....	3
1. Le compartiment fonctionnel.....	3
2. Le compartiment de transport.....	3
3. Le compartiment de réserve.....	3
II. Métabolisme du fer.....	3
1. Le cycle du fer.....	3
2. Apport, besoins et élimination.....	3
a. Les pertes.....	3
b. Les besoins.....	4
c. Les apports.....	4
3. Absorption intestinale du fer.....	4
a. La phase intraluminale (estomac, duodénum).....	4
b. Incorporation dans l'entérocyte.....	4
c. Sortie basolatérale du fer.....	4
4. Transport plasmatique du fer.....	5
5. Captation du fer par le récepteur de la transferrine.....	5
6. Métabolisme intracellulaire du fer.....	6
a. utilisation métabolique (pool fonctionnel).....	6
b. Stockage du fer.....	6
7. Recyclage du fer hémique (erythrophagocytose).....	7
8. élimination du fer.....	7
III. Maintien de l'homéostasie du fer.....	7
1. Le rôle de l'hépcidine.....	7
2. La protéine HFE.....	8
3. La régulation intracellulaire par le système IRE-IRP.....	9
IV. exploration du métabolisme du fer.....	11
1. Prélèvement.....	11
2. Dosage du fer sérique.....	11
a. techniques physiques.....	11
b. Méthodes colorimétriques.....	11
c. valeurs normales.....	11
3. Dosage de la transferrine.....	11

a.	Méthodes .....	11
b.	Valeurs normales.....	11
4.	Calcul de la capacité totale de fixation de la transferrine.....	11
a.	Calcul .....	11
b.	Valeurs normales.....	11
5.	Calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CS) .....	12
a.	Calcul .....	12
b.	Valeur normale .....	12
6.	Dosage de la ferritine .....	12
a.	Méthodes .....	12
b.	Valeurs normales.....	12
7.	Dosage des récepteurs solubles de la transferrine .....	12
V.	Variations pathologiques.....	12
1.	Les hémochromatoses héréditaires .....	12
a.	Hémochromatose HFE de type I.....	12
b.	Hémochromatose non HFE de type II, III et IV .....	13
2.	Les surcharges en fer non hémochromatosique .....	13
a.	Avec un coefficient de saturation normal .....	13
b.	Avec un coefficient de saturation augmenté .....	13
3.	Les carences martiales.....	14
a.	Anémies.....	14
b.	Anémies ferriprives .....	14
c.	Anémies inflammatoires .....	15
VI.	Conclusion .....	16
I.	introduction.....	17
II.	Bilan du cuivre dans l'organisme.....	17
III.	Pathologies du cuivre .....	18
1.	La maladie de Wilson.....	18
a.	Physiopathologie .....	18
b.	Clinique.....	18
c.	Biologie .....	19
d.	TRT.....	19
2.	La maladie de Menkès.....	19

## INTRODUCTION

Le fer est un véritable paradoxe étant d'une part indispensable à notre organisme et pouvant de l'autre lui être nocif. Il participe au transport d'oxygène, c'est un constituant de l'hème et d'enzymes variées telle que catalases, cytochromes et peroxydases. Il intervient également dans le transfert d'électrons. Paradoxalement, le fer est aussi un élément toxique, le  $\text{Fe}^{2+}$  joue un rôle catalytique majeur dans la formation des radicaux libres oxygénés ayant des effets délétères.

## I. REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME

La quantité du fer dans l'organisme est de 3 à 4 g chez l'adulte. Il se répartit en plusieurs compartiments quantitativement inégaux.

### 1. LE COMPARTIMENT FONCTIONNEL

70% du fer total (soit 2,8g). C'est le fer ferreux contenu dans les protéines à structure héminique essentiellement l'hémoglobine. Une faible quantité se trouve dans la myoglobine et dans certains enzymes cellulaires du métabolisme oxydatif (catalase, cytochrome).

### 2. LE COMPARTIMENT DE TRANSPORT

0,1% du fer total (4mg). C'est le fer non héminique ou ferrique présent dans le plasma sous forme liée à la transferrine.

### 3. LE COMPARTIMENT DE RESERVE

25% du fer total (1g). Ce fer est stocké dans les cellules du système des phagocytes mononuclées (du foie, de la rate et de la MO) et dans les hépatocytes sous deux formes différentes :

- Ferritine : protéine hydrosoluble constituant une forme de réserve mobilisable.
- Hémosidérine : protéine insoluble contenant une fraction plus importante en fer. Ses réserves sont difficilement mobilisables.

## II. METABOLISME DU FER

### 1. LE CYCLE DU FER

L'organisme est avare de son fer. L'originalité du métabolisme du fer tient au fait qu'il s'effectue quasiment en circuit fermé. Le pool de fer de l'organisme est en renouvellement permanent : le fer ayant servi à la synthèse d'hémoglobine est récupéré après la destruction des GR et est réutilisé. Les quantités quotidiennement éliminées sont très faibles. L'absorption digestive vise uniquement à compenser les pertes physiologiques et les éventuelles pertes excessives.

### 2. APPORT, BESOINS ET ELIMINATION

#### a. LES PERTES

D'environ 1mg/j, les pertes sont régulières pour 65% par voie digestive (sécrétion, desquamation) et pour 35% par desquamation cutanée, perte des phanères et élimination urinaire. Chez la femme ces pertes sont augmentées du fait des menstruations, des grossesses et de l'allaitement.

Il n'y a pas de régulation de l'élimination.

**b. LES BESOINS**

Ils sont de 1mg chez l'homme et 2mg chez la femme. Ils sont majorés au cours de la grossesse, l'allaitement et chez l'enfant et l'adolescent.

**c. LES APPORTS**

Sous forme de fer héminique ou non héminique, les apports alimentaires couvrent généralement les besoins quotidiens. Ils doivent être de l'ordre de 10-20mg /j.

Citons certains aliments contenant le fer : levure de bière, cacao, lentilles, soja, jaune d'œuf, fruits secs, haricot, épinard, laitue ...

**3. ABSORPTION INTESTINALE DU FER**

Seulement 5 à 10% des apports quotidiens sont absorbés pour ne couvrir que les pertes.

L'absorption intestinale est maximale au niveau du duodénum et du haut jéjunum. Elle est assurée par les entérocytes matures présents au sommet de la villosité.

Le fer ferreux (héminique) est mieux absorbé que le fer ferrique.

Le fer absorbé sera exporté vers le plasma. Une partie reste dans l'entérocyte associée à la ferritine et va être éliminée lors de la desquamation des cellules.

**a. LA PHASE INTRALUMINALE (ESTOMAC, DUODENUM)****▪ LE FER HEMINIQUE**

Il y a scission de l'hémoglobine et la myoglobine au niveau du pylore en hème et en globine. La globine libère les acides aminés qui favorisent la solubilisation de l'hème dont l'absorption est rapide.

**▪ LE FER NON HEMINIQUE**

Il doit être solubilisé grâce à la mucine et au PH acide avant d'être absorbé.

**b. INCORPORATION DANS L'ENTEROCYTE****▪ LE FER HEMINIQUE**

L'hème traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique HCP<sub>1</sub>. Dans le cytosol, l'hème subit l'action d'une hème oxygénase libérant le Fe<sup>2+</sup>.

**▪ LE FER NON HEMINIQUE**

Le fer ferrique (Fe<sup>3+</sup>) intraluminal subit une réduction en fer ferreux (Fe<sup>2+</sup>) par une ferriréductase **Dcytb** puis transporté à travers la membrane luminale par un transporteur de cations divalents **DMT<sub>1</sub>**.

**c. SORTIE BASOLATERALE DU FER**

Le passage de l'entérocyte vers le plasma fait intervenir deux protéines :

- La ferroportine : transporteur du Fe<sup>2+</sup> au pôle basal de l'entérocyte permettant sa sortie. C'est la seule protéine d'export du fer. Son expression est contrôlée par l'hépcidine.
- Héphaestine : à activité ferroxidase, elle catalyse l'oxydation du Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> qui sera pris en charge par la transferrine. Elle appartient à la famille des oxydases cuprodépendantes.

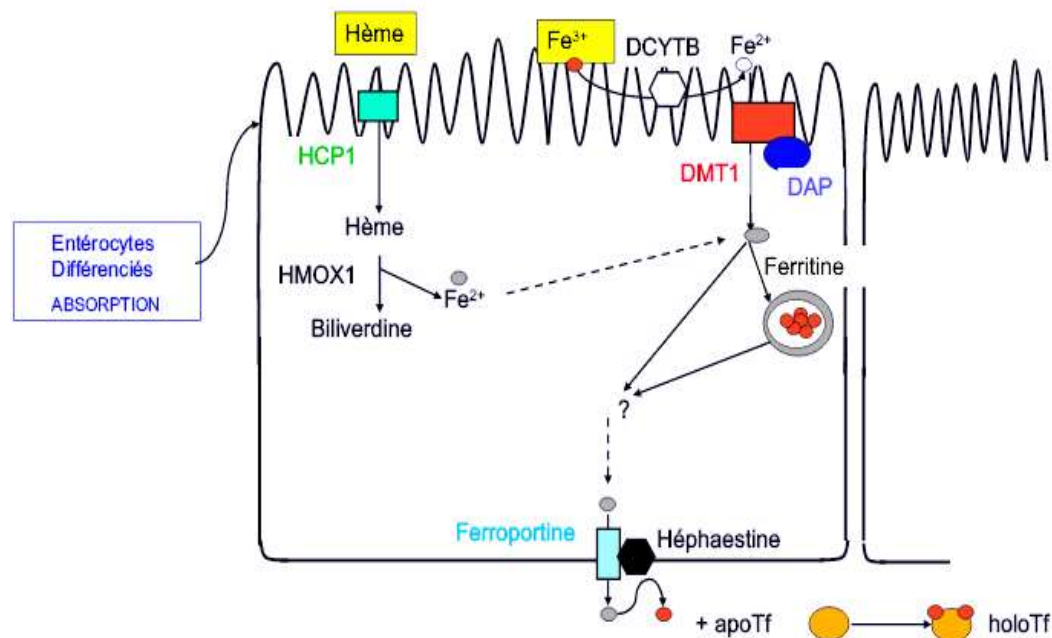


Figure1 : L'absorption intestinale du fer.

#### 4. TRANSPORT PLASMATIQUE DU FER

Le fer intracellulaire libéré de l'épithélium intestinal, des hépatocytes ou des macrophages est transporté par la transferrine. Celle-ci possède deux sites de liaisons captant chacun un atome de Fe<sup>3+</sup>. Elle est sécrétée activement par l'hépatocyte, maintient la solubilité du fer et le libère dans les tissus.

#### 5. CAPTATION DU FER PAR LE RECEPTEUR DE LA TRANSFERRINE

Le fer lié à la transferrine est capté par les cellules via le récepteur de la transferrine RTF dont on connaît deux types :

- **RTF<sub>1</sub>** : glycoprotéine homodimérique transmembranaire présente à la surface de tous les types cellulaires. Elle fixe deux molécules de transferrines.
- **RTF<sub>2</sub>** : présente 66% d'homologie structurale avec RTF<sub>1</sub>, il est exprimé principalement dans le foie.

Le nombre de récepteurs RTF présents à la surface des cellules dépend du contenu intracellulaire en fer. Dans le sérum, le récepteur RTF circule sous une forme tronquée du domaine extracellulaire : c'est le récepteur soluble de la transferrine **Rs-TF** dont la concentration plasmatique est étroitement corrélée au nombre des récepteurs membranaires donc au statut en fer.

Le complexe TF/RTF pénètre dans la cellule par endocytose, le fer est libéré du complexe dans l'endosome tardif à la faveur d'un PH acide, puis il est transféré de l'endosome vers le cytosol grâce au DMT<sub>1</sub>. La transferrine libérée de son fer et son récepteur sont ensuite tous deux recyclés.

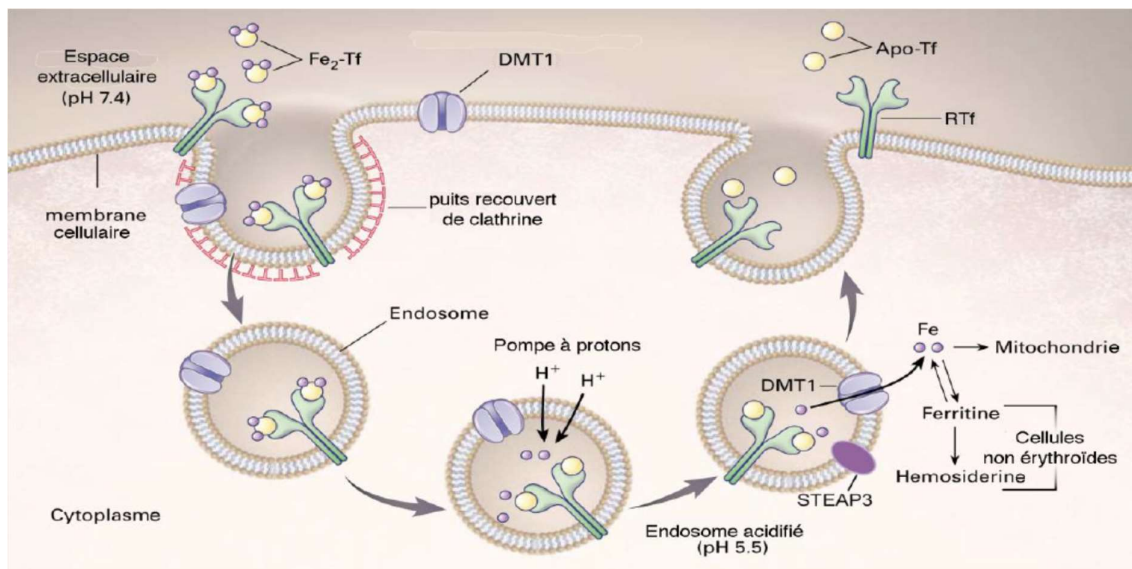


Figure2 : endocytose du complexe TF/RTF.

## 6. METABOLISME INTRACELLULAIRE DU FER

### a. UTILISATION METABOLIQUE (POOL FONCTIONNEL)

75% du fer servent à la synthèse de l'hémoglobine. Une autre part est destinée à la synthèse des autres protéines héminiques et non héminiques.

### b. STOCKAGE DU FER

Dès que sa concentration cytoplasmique augmente, le fer est stocké pour ne pas être toxique. Les réserves sont localisées principalement dans le foie et la rate au sein de deux protéines qui sont la ferritine et l'hémosidérine.

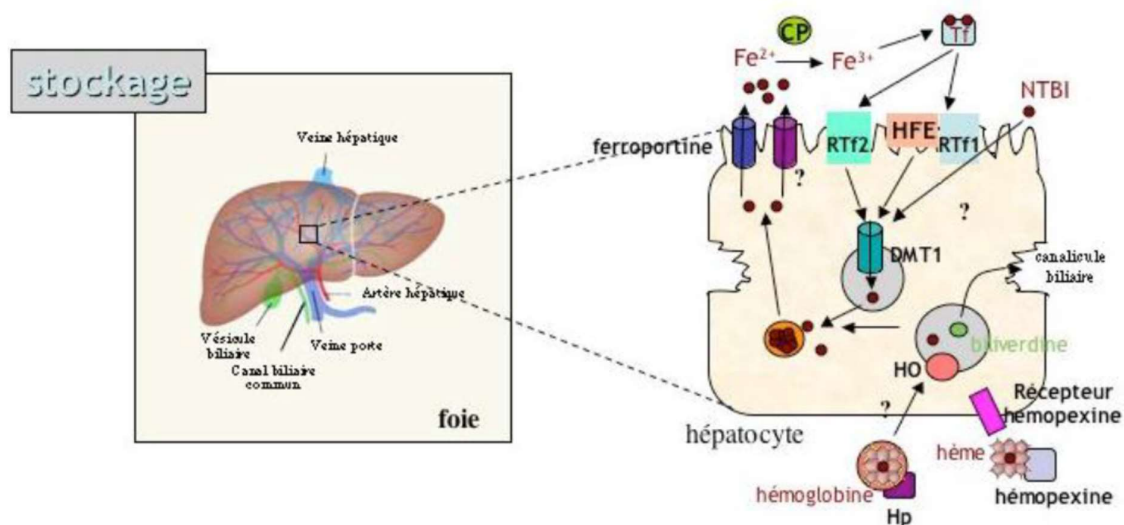


Figure 3: Stockage du fer.

## 7. RECYCLAGE DU FER HEMINIQUE (ERYTHROPHAGOCYTOSE)

L'essentiel du fer utilisé pour la production quotidienne des GR provient du recyclage du fer libéré par les GR sénescents : c'est l'érythrophagocytose.

Les GR sénescents sont phagocytés par le macrophage. Ils sont dégradés et, à l'aide de l'hème oxygénase (HO), le fer est libéré de l'hémoglobine.

D'autres voies possibles d'entrée du fer dans le macrophage impliquent le complexe HFE- $\beta$ 2m-RTf1 et le complexe haptoglobine-hémoglobine. L'hémoglobine est dégradée par HO pour libérer le fer. Le fer est alors, soit stocké dans la ferritine, soit recyclé. Il est ainsi exporté par la ferroportine puis oxydé par la céruloplasmine circulante avant d'être pris en charge par la transferrine circulante.

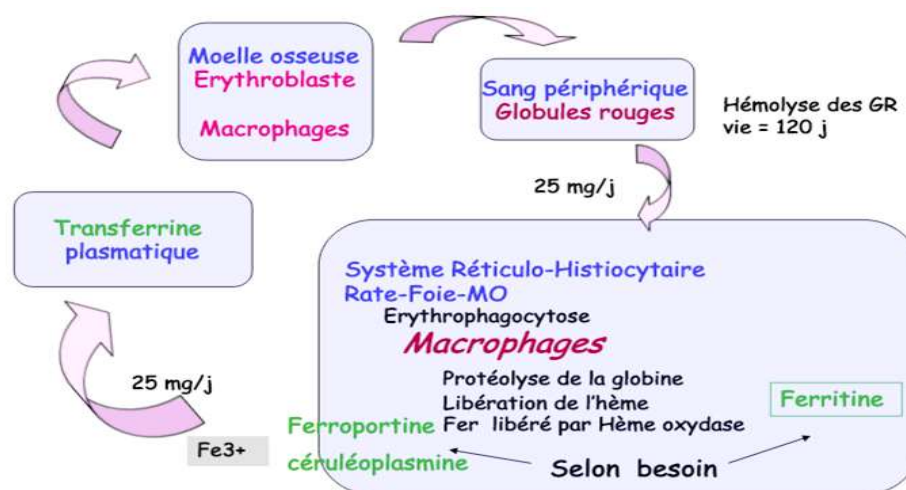


Figure 4 : Recyclage du fer et érythrophagocytose.

## 8. ELIMINATION DU FER

Il n'existe pas de système actif d'excrétion mais le fer fait l'objet d'une élimination par les voies digestives, cutanée, urinaire et biliaire. Les pertes quotidiennes sont de 1 à 2 mg.

## III. MAINTIEN DE L'HOMEOSTASIE DU FER

Il fait appel à trois acteurs ayant pour cibles le taux d'absorption intestinale du fer et son relargage par les macrophages.

### 1. LE ROLE DE L'HEPCIDINE

C'est élément clé du contrôle de l'homéostasie du fer. C'est un petit peptide hormonal produit par le foie. Elle est considérée comme une hormone hyposidérémiant en limitant l'apport endogène et exogène du fer par internalisation de la ferroportine. C'est un régulateur négatif de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer hémique par les macrophages.

En cas de besoins en fer, la synthèse de l'hépcidine est fortement réprimée, ainsi l'absorption intestinale et la mobilisation des réserves provenant des macrophages sont stimulées.



A l'inverse, les situations inflammatoires entraînent le plus souvent une hausse de la synthèse de l'hépcidine responsable de la diminution de l'absorption intestinale du fer et un blocage de son recyclage par les macrophages.

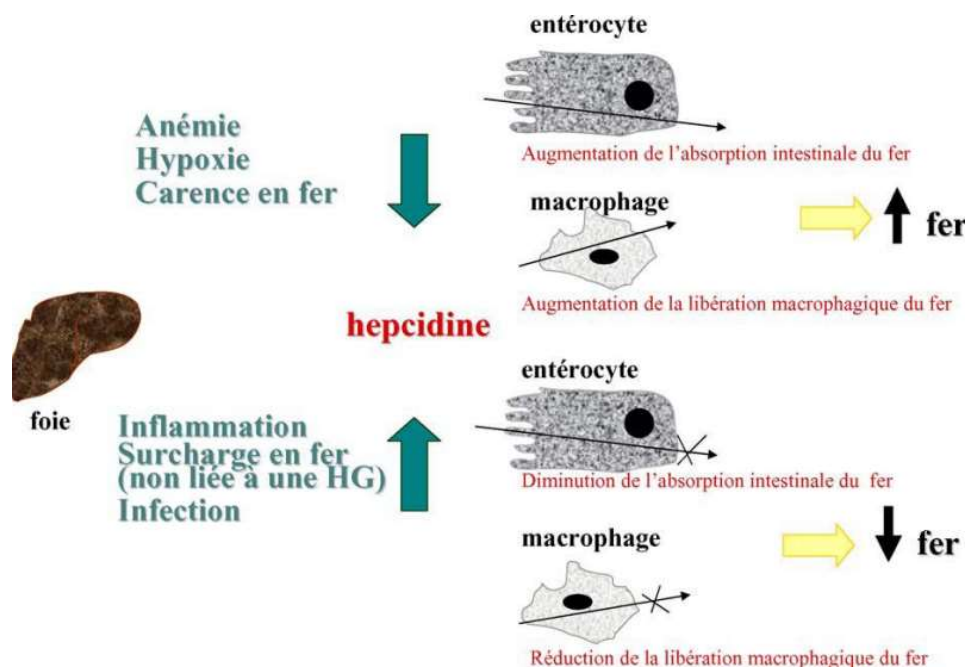


Figure 5 : Rôle de l'hépcidine.

## 2. LA PROTEINE HFE

La protéine HFE est une molécule HLA de classe I, exprimée au niveau des entérocytes et des macrophages. Elle capture le fer via le complexe transferrine/RTf1/B2microglobuline.

Le modèle de la crypte attribue aux cellules cryptiques un rôle d'évaluation du statut en fer de l'organisme via le degré de saturation de la transferrine circulante. Cette information serait transmise à la cellule cryptique par l'intermédiaire du complexe que forme la protéine HFE avec la bêta2 microglobuline et le récepteur de la transferrine au pôle basal de la cellule entérocytaire non mature du fond des cryptes intestinales et faciliterait l'entrée du fer. En retour, ces cellules programmerait le degré d'absorption du fer alimentaire au niveau des cellules matures des villosités en intervenant sur le niveau d'expression des transporteurs du fer, DMT1 et ferroportine en fonction du contenu en fer dans les cellules de la crypte.

### 3. LA REGULATION INTRACELLULAIRE PAR LE SYSTEME IRE-IRP

Le contrôle de la quantité intracellulaire du fer repose sur la maîtrise de l'entrée du fer dans la cellule et sur ses capacités de stockage. Ceci se fait grâce au système IRE-IRP.

La régulation de l'apport intracellulaire en fer s'exerce par un contrôle de la synthèse de la ferritine et du récepteur à la transferrine. Les ARN messagers de ces protéines possèdent, sur leur partie non traduite, des structures en boucles appelées IRE (*iron regulatory element*). Des IRP (*iron regulatory proteins*) cytoplasmiques peuvent se fixer sur ces structures et moduler ainsi la synthèse de la ferritine et du récepteur à la transferrine.

L'IRP est un facteur de régulation de la traduction ou une enzyme (aconitase), en fonction de la présence ou de l'absence d'un centre fer-soufre. Lorsqu'il est présent, la protéine a une activité aconitase. Lorsqu'il est absent, la protéine peut se fixer sur l'IRE des ARN messagers de la ferritine et du récepteur de la transferrine.

Lorsque le pool de fer labile augmente, l'IRP garde son centre fer-soufre et ne se lie pas aux IRE des ARN messagers. L'ARNm de la ferritine peut donc être traduit et des molécules de ferritine sont synthétisées, tandis que l'ARNm du récepteur à la transferrine est rapidement détruit. Le résultat est une mise en réserve du fer intracellulaire dans la ferritine, tandis que la captation du fer est limitée par la diminution du nombre de récepteurs à la transferrine.

Lorsque la cellule manque de fer, l'IRP perd son centre fer-soufre et se fixe sur les IRE des ARN messagers. Cela empêche la traduction de l'ARNm de la ferritine mais stabilise celui du récepteur à la transferrine en le protégeant de l'action de la ribonucléase. En situation de carence martiale, la cellule accroît donc sa captation du fer en augmentant son expression du récepteur de la transferrine et limite son stockage en fer sous forme de ferritine.

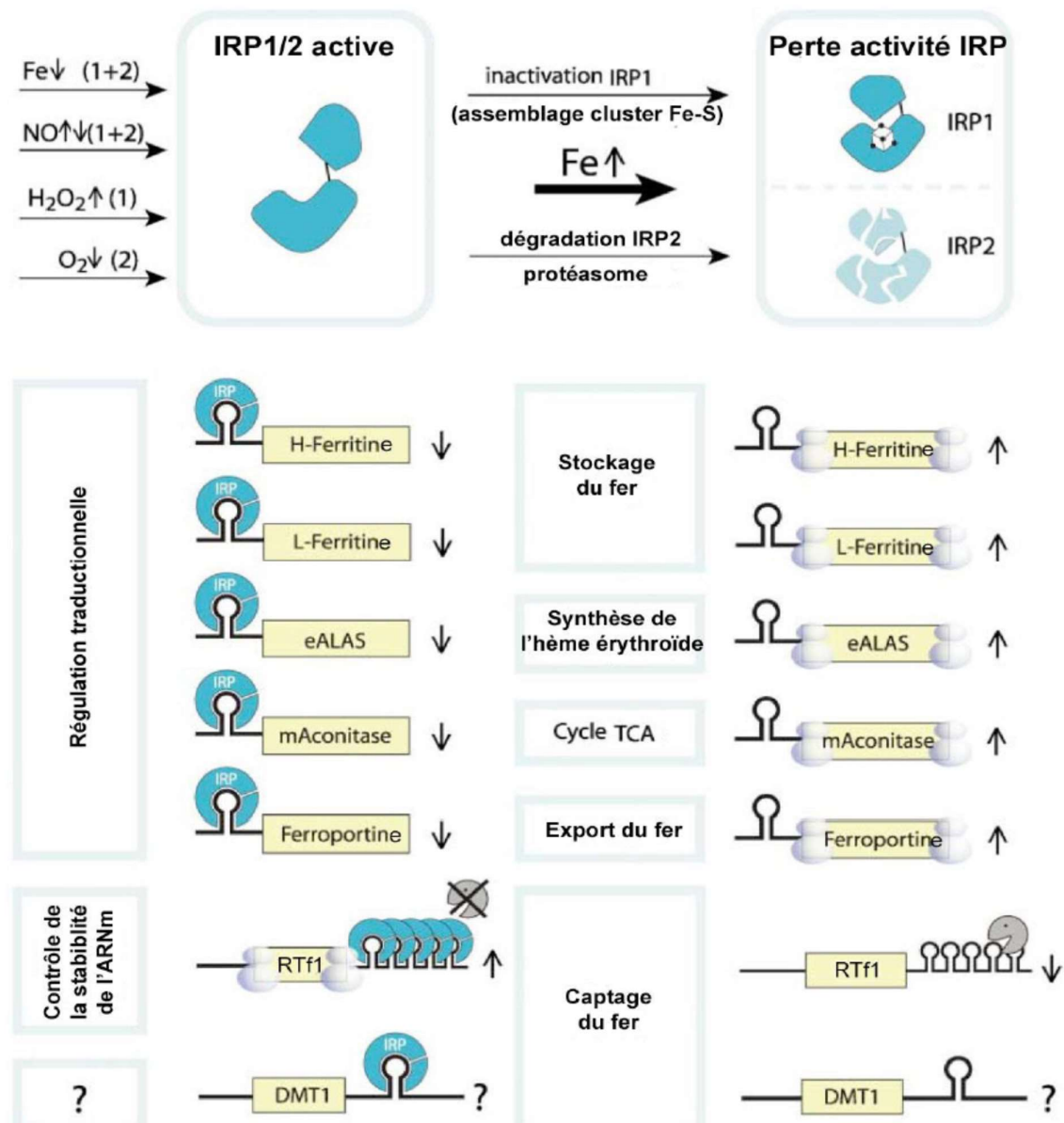


Figure 6 : homéostasie du fer intracellulaire.

## IV. EXPLORATION DU METABOLISME DU FER

On utilise en pratique les examens accessibles par un prélèvement veineux.

### 1. PRELEVEMENT

- Sur tube sec ou hépariné.
- Entre 8h et 10h du matin et toujours à la même heure s'il s'agit d'un suivi. Le fer sérique présente d'importantes variations nyctémérales.
- Eviter l'hémolyse.

### 2. DOSAGE DU FER SERIQUE

#### a. TECHNIQUES PHYSIQUES

La photométrie d'absorption atomique est la méthode de référence mais son utilisation est très restreinte.

#### b. METHODES COLORIMETRIQUES

Reposent toutes sur le même principe :

- Libération du fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ) de son transporteur par une acidification (tampon acide),
- Réduction du  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  (par un réducteur : vitamine C),
- Réaction du  $\text{Fe}^{2+}$  avec un chromogène pour donner un dérivé coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration du fer dans l'échantillon. Différents chromogènes sont utilisés : triazines, férèneS, ferrozine.

#### c. VALEURS NORMALES

- 10 – 30  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme,
- 6 – 26  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme,
- 11 – 24  $\mu\text{mol/l}$  chez l'enfant.

**L'intérêt du dosage du fer sérique réalisé isolément est nul en raison des variations nyctémérales.**

### 3. DOSAGE DE LA TRANSFERRINE

Il existe une corrélation inverse entre la TRF circulante et l'état des réserves.

#### a. METHODES

- Techniques immuno-chimiques (immuno-turbidimétriques +++)

#### b. VALEURS NORMALES

- 2 – 4 g/l

### 4. CALCUL DE LA CAPACITE TOTALE DE FIXATION DE LA TRANSFERRINE

#### a. CALCUL

La CTF est la capacité maximale de transport du fer par la transferrine, déterminée par calcul à partir du dosage de la transferrine.

$$\text{CTF } \mu\text{mol/l} = \text{TRF (g/l)} \times 25$$

#### b. VALEURS NORMALES

- 200-400  $\mu\text{g/dl}$ ,
- 50-90  $\mu\text{mol/l}$ .

## 5. CALCUL DU COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE (CS)

### a. CALCUL

$$CS = \text{fer sérique} / \text{CTF} \times 100$$

### b. VALEUR NORMALE

- 20- 40%

## 6. DOSAGE DE LA FERRITINE

### a. METHODES

Ce sont les méthodes immunochimiques, il n'y a pas de méthode de référence

### b. VALEURS NORMALES

Elles varient en fonction de l'âge et du sexe

- Homme: 30–300 µg/l,
- Femme: 15–150 µg/l avant ménopause,
- Femme: 20–200 µg/l après ménopause,
- Enfant: 15–80 µg/l.

## 7. DOSAGE DES RECEPTEURS SOLUBLES DE LA TRANSFERRINE

Le Rstf est une forme tronquée du domaine extracellulaire du récepteur membranaire. C'est une forme monomérique circulante ayant toujours la capacité de lier une molécule de transferrine.

Sa concentration plasmatique est corrélée au nombre de récepteurs de transferrine donc au statut en fer. Son dosage permet l'évaluation du statut en fer et de l'érythropoïèse, il se fait soit par ELISA (rarement utilisée) soit par immunoturbidimétrie/néphélométrie.

## V. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

### 1. LES HEMOCHROMATOSES HEREDITAIRES

#### a. HEMOCHROMATOSE HFE DE TYPE I

De transmission autosomique récessive, caractérisée par une surcharge en fer, qui est due à une hyperabsorption du fer d'où son accumulation.

Plusieurs mutations peuvent affectées le gène HFE situé sur le chromosome 6

- **Mutation C282Y** : substitution de l'acide aminé cystéine par une tyrosine en position 282, empêchant ainsi l'adressage de la protéine HFE à la membrane et sa fixation sur RTF1. C'est la mutation la fréquente.
- **Mutation H63D** : substitution de l'acide aminé histidine par aspartate en position 63.

#### i. HISTOIRE NATURELLE

- Accumulation progressive du fer dans l'organisme,
- Phase de latence (15-20 ans),
- Expression biologique :
  - Fer sérique ↗
  - CS ↗
  - Ferritine ↗
- Maladie clinique 30-40 ans chez l'homme.

**ii. TABLEAU CLINIQUE**

- Atteinte cutanée : mélanodermie,
- Atteinte hépatique : HPM, augmentation légère des transaminases, risque de carcinome hépatocellulaire,
- Atteinte endocrinienne : diabète, hypogonadisme,
- Autres : atteintes cardiaque, ostéoarticulaire...

**iii. BIOLOGIE**

- Fer sérique augmenté,
- Ferritine augmentée (très sensible, peu spécifique),
- CS supérieur à 45%,
- Autres : glycémie et transaminases augmentés,
- Diagnostic moléculaire : Le test génétique (recherche de la mutation) est l'examen clé pour confirmer le diagnostic.

**iv. TRAITEMENT**

- Saignées : désaturation par érythropoïèse réactionnelle,
- Chélateurs de fer si saignées contre indiquées,
- Enquête familiale phénotypique et génotypique.

**b. HEMOCHROMATOSE NON HFE DE TYPE II, III ET IV**

- Hémochromatoses juvéniles, Type II (transmission autosomique récessive)
  - Type II A: gène HJV codant l'**hémoujuvéline**,
  - Type II B: gène HAMP codant l'**hepcidine**.
- Hémochromatose type III (transmission autosomique récessive)
  - gène **RTf2**.
- Hémochromatose type IV (transmission autosomique dominante)
  - gène de la **ferroportine**.

**2. LES SURCHARGES EN FER NON HEMOCHROMATOSIQUE****a. AVEC UN COEFFICIENT DE SATURATION NORMAL**

- Hépatosidérose dysmétabolique: surcharge hépatique en fer accompagnant un syndrome métabolique avec une insulino-résistance.
- Acéruloplasminémie héréditaire.

**b. AVEC UN COEFFICIENT DE SATURATION AUGMENTE**

- Hépatopathies
  - Hépatite virale,
  - Hépatite alcoolique,
  - Stéato-hépatite non alcoolique,
  - Porphyrie cutanée tardive,
  - Cirrhose,
  - Carcinome hépatocellulaire (CHC).
- Anémie secondaire à une dysérythropoïèse → ↑absorption intestinale du fer
  - Thalassémie,
  - Anémie sidéroblastique.

- Apport parentéral en fer très excessif
  - Transfusions multiples,
  - Hémodialyse et transfusion.
- Prise orale excessive de fer

### 3. LES CARENCES MARTIALES

#### a. ANEMIES

- Baisse du taux d'hémoglobine
  - Inférieur à 13 g/dl chez l'homme,
  - Inférieur à 12 g/dl chez la femme,
  - Inférieur à 14 g/dl chez le nouveau-né.
- Causes d'erreurs
  - Fausse anémie par hémodilution : Augmentation volume plasmatique → dilution de l'hémoglobine. Ex: grossesse, insuffisance rénale et cardiaque.
  - Anémie masquée par hemoconcentration. Ex: déshydratation, brûlures étendues

#### b. ANEMIES FERRIPRIVES

##### i. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Carence pré latente: diminution des réserves tissulaires en fer → ↓ferritine,
2. Carence latente: épuisement des réserves → ↓fer sérique, ↑transferrine, ↑CTF, ↓CS, ↑RsTf,
3. Carence manifeste: atteinte de l'érythropoïèse → ↓Hb, microcytose (↓VGM), hypochromie (↓TCMH).

##### ii. CLINIQUE

- 4 signes cardinaux
  - Pâleur,
  - Asthénie,
  - Tachycardie,
  - Dyspnée d'effort.
- Autres
  - Polypnée,
  - Souffle systolique anorganique,
  - Hypotension artérielle,
  - Troubles des phanères.

##### iii. BIOLOGIE

#### **Tests actuellement utilisés en pratique médicale courante : recommandations HAS**

- Dosage de **Ferritine** sérique (↓)
  - Plus sensible,
  - Peu spécifique (dosage de CRP utile pour déceler un syndrome inflammatoire).

#### **Ou**

- Détermination du **coefficient de saturation de la transferrine** ↓ (dosage du **fer sérique** ↓ et **CTF** ↑)

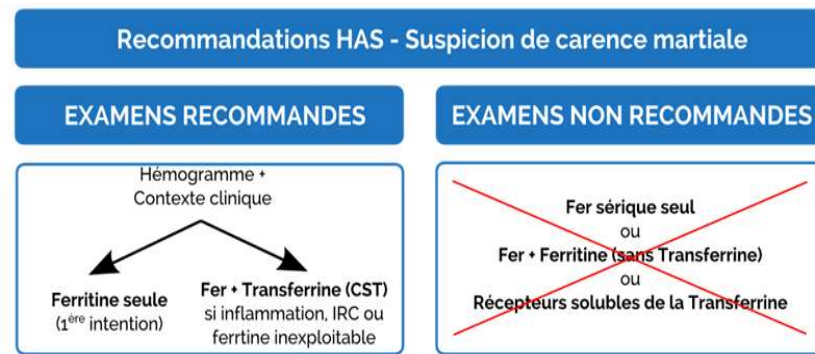


Figure 7 : Recommandation HAS.

#### iv. ETIOLOGIES

- Augmentation des pertes en fer :
  - saignements digestifs ou génitaux
- Augmentation des besoins en fer
  - Croissance, grossesse, dons de sang
- Diminution des apports en fer
  - défaut d'apport alimentaire
- Malabsorption
  - maladie cœliaque, diminution de l'acidité gastrique
  - médicaments (antisécrétoires gastriques)

#### c. ANEMIES INFLAMMATOIRES

##### i. PHYSIOPATHOLOGIE

L'anémie inflammatoire survient dans les situations d'activation du système immunitaire et inflammatoire, au cours desquelles les médiateurs de l'inflammation peuvent :

- Inhiber les précurseurs de l'érythropoïèse, raccourcir la durée de vie des GR et perturber la synthèse et l'action de l'érythropoïétine. C'est le mécanisme initial,
- Altérer le métabolisme du fer par séquestration du fer libéré par l'hémolyse dans le système réticulo-endothélial (rôle de l'hepcidine). Les réserves (ferritine) sont donc normales ou augmentées, mais le fer sérique et le fer disponible à l'érythropoïèse sont diminués. La synthèse de la ferritine est directement augmentée par l'inflammation.

##### ii. BIOLOGIE

**En cas d'inflammation : La ferritine n'est plus un bon marqueur du bilan martial**

- ❖ Il faut utiliser les marqueurs du fer de transport : **Dosage du fer sérique et de la transferrine**

Ces dosages permettent de **calculer le CS** (CS < 20%).

- Bilan martial :
  - Fer sérique ↘,
  - CS de TRF ↘,
  - Ferritine ↗.



- Syndrome inflammatoire biologique :
  - Hyperleucocytose,
  - VS accélérée,
  - Protéines de l'inflammation dont CRP.

### iii. ETIOLOGIES

- Pathologies inflammatoires,
- Insuffisance rénale chronique,
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- Cancers,
- Maladies autoimmunes.

	<b>Anémie ferriprive</b>	<b>Anémie inflammatoire</b>	<b>Anémie mixte</b>
<b>Hémoglobine</b>	Diminué	Diminué	Diminué
<b>CS</b>	Diminué	Diminué	Diminué
<b>Ferritine</b>	Diminuée	Augmentée	Normale/ Diminuée
<b>RsT</b>	Augmentés	Normaux	Augmentés

Tableau 1 : principales perturbations biologiques dans les différents types d'anémies

## VI. CONCLUSION

Les connaissances sur l'homéostasie du fer ont considérablement progressé ces dernières années.

Si des avancées importantes ont été faites dans :

- La compréhension du métabolisme du fer
- Le démantèlement des surcharges en fer

De nombreuses questions concernant les relations entre les protéines intervenant dans l'homéostasie du fer restent encore sans réponse.

# METABOLISME DU CUIVRE

---

## I. INTRODUCTION

Le cuivre est un élément trace essentiel apporté par l'alimentation. Il est incorporé dans différents enzymes qui agissent au niveau de la régulation du métabolisme du fer, de la formation du tissu conjonctif, de la production d'énergie au niveau cellulaire, de la balance anti-oxydante, de la production de mélanine et sur les fonctions neurologiques.

## II. BILAN DU CUIVRE DANS L'ORGANISME

Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau gastrique et duodéal.

Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A. Il est acheminé vers le foie via le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faibles poids moléculaires.

Dans le foie, le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur l'ATP7B. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine.

Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyperphosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile.

L'élimination urinaire ne joue qu'un rôle mineur dans la clairance du cuivre et la principale voie d'excrétion est la bile. Parmi les autres voies mineures d'excrétion, on compte la salive, la sueur, l'écoulement menstruel et l'excrétion dans l'intestin à partir du sang.

### ➤ La céruléoplasmine

- Glycoprotéine transportant plus de 95% du Cu circulant
- Apo (sans cuivre), holocéruléoplasmine (avec cuivre)
- Elle permet, par oxydation, la fixation du fer à la transferrine pour protéger les tissus de sa toxicité
- Doit être liée au cuivre pour avoir son activité ferroxidasique
- Augmentation : Grossesse, prise d'oestrogènes, Syndrome inflammatoire
- Diminution : Syndrome néphrotique, Malnutrition

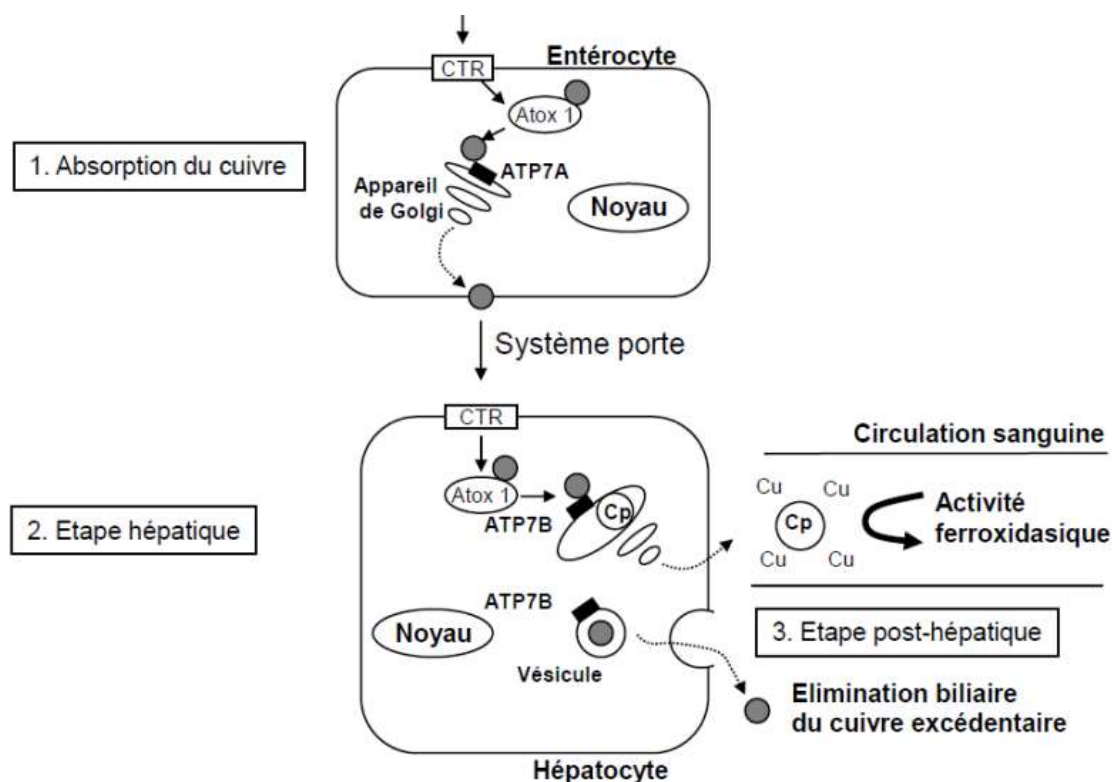


Figure1 : Métabolisme du cuivre.

### III. PATHOLOGIES DU CUIVRE

#### 1. LA MALADIE DE WILSON

La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépto-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne. Cette maladie résulte de mutations du gène **ATP7B** porté par le chromosome 13 ; la protéine **ATP7B** assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte.

##### a. PHYSIOPATHOLOGIE

Le déficit fonctionnel en **ATP7B** caractérise la maladie de Wilson, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique.

##### b. CLINIQUE

L'organisme accumule progressivement du cuivre, d'abord dans le foie puis dans tous les organes. Elle se manifeste le plus souvent vers 20 ans par des troubles hépatiques et/ou neurologiques. Il est retrouvé fréquemment des troubles psychiatriques.

Les atteintes ophtalmologiques (anneau de Kayser-Fleischer) sont rencontrées dans 80 % des cas. **L'anneau de Kayser-Fleischer** est un signe pathognomonique de la maladie de Wilson, mais son absence ne peut exclure la maladie.

**c. BIOLOGIE**

- Céruloplasminémie diminuée,
- Cuprémie totale diminuée,
- Cuprémie libre augmentée (La cuprémie libre= cuivre total - cuivre fixé à la céruloplasmine),
- Cuprurie des 24h augmentée,
- Cuivre hépatique (ponction biopsie hépatique : PBH) augmenté,
- Diagnostic moléculaire : recherche de la mutation du gène codant ATP7B.

**d. TRT**

- Régime pauvre en cuivre,
- D-penicillamine,
- Zinc.

**2. LA MALADIE DE MENKES**

La maladie de Menkès est une maladie récessive liée à l'X, caractérisée par une anomalie du transport du cuivre intestinal, en rapport avec une mutation du gène de L'ATP7A localisé sur le chromosome X.

Elle se manifeste par un retard de croissance intra-utérin, qui persiste après la naissance.

La détérioration neurologique est progressive.

La cuprémie, la cuprurie et la céruloplasminémie sont effondrées.

## METABOLISME DU ZINC

---

L'organisme contient 2-3 g stockés dans : 50% muscles, 25% os et le reste : prostate, cheveux, surrénale, rétine, cerveau.

Les besoins : Enfants : 3 à 10 mg/j, Adultes : 15-20 mg/j

Il est le catalyseur de plus de 300 enzymes métalloactivées (oxydoreductases, hydrolases, lyases, ...)

Ses principales fonctions sont :

- Synthèse des acides nucléiques
- Synthèse des protéines et des acides aminés
- Métabolisme des acides gras polyinsaturés
- Synthèse des hormones
- Immunité
- Vision

Les carences en zinc se manifestent par :

- Ongles cassants, dédoublés, tâchés
- Augmentation de la vulnérabilité aux infections
- Ralentissement de la croissance chez l'enfant
- Baisse de la fertilité chez l'homme
- Complication de la grossesse chez la femme enceinte.

Une supplémentation en zinc est indiquée chez :

- ❖ Femmes enceintes et allaitantes : risque faible poids de naissance, malformation du tube nerveux et troubles développement psychomoteur
- ❖ Végétariens, personnes âgées, enfants en croissance
- ❖ Opérés, traumatisés, diabétiques, alcooliques chroniques
- ❖ Les sujets qui prennent du fer ou de l'aspirine : sont de puissants inhibiteurs de l'absorption du zinc



Université Ferhat Abbas Sétif 1



# OLIGO-ELEMENTS

Dr. Sara KENDRI  
Maître assistante en Biochimie  
Médicale

Université de Sétif  
Faculté de Médecine  
Laboratoire de biochimie  
2<sup>ème</sup> Année de Médecine

# 1. INTRODUCTION / DEFINITION

- « Oligos » du grec: « petit », « peu abondant »
- Corps simples,
- Inorganiques,
- Appartenant aux métaux ou aux métalloïdes,
- Nécessaires en toute très petite quantité,
- « éléments traces essentiels »:
  - carence: trouble fonctionnel,
  - apport à doses physio: prévient ou guérit ce trouble.
- Doivent être apportés par l'alimentation,
- 15 OE ou ET « essentiels »:
  - 4 métalloïdes: fluor (F), iode (I), sélénium (Se), silicium (Si).
  - 11 métaux de transition: chrome (Cr), cobalt (Co), cuivre (Cu), étain (Sn), fer (Fe), lithium (Li), manganèse (Mn), molybdène (Mo), nickel (Ni), vanadium (V), zinc (Zn).

## 2. Mode d'action

### 1. Action enzymatique: Biocatalyseur (cofacteur)

Association à des enzymes: accélérer la réaction sans modifier son équilibre,

➤ **Métallo-enzyme:** OE fait partie intégrante de l'enzyme. Liaison forte stable et spécifique

→ Les cupro-enzymes : cytochrome C-oxydase, superoxyde dismutase 1 et 3...

→ Les zinco-enzymes : anhydrase carbonique, carboxypeptidase ...



## 2. Mode d'action

### 1. Action enzymatique: Biocatalyseur (cofacteur)

- Enzyme métallo-activée ou enzyme à activateur métallique: OE cofacteur de l'enzyme, il se lie à l'enzyme. Liaison faible et peu spécifique. Change sa forme et lui permet d'être active .
  - ➔ Le zinc: cofacteur de la 5- $\alpha$  réductase: conversion de la testostérone en dihydrotestostérone
  - ➔ Manganèse: cofacteur des glycosyltransférases, (production du cartilage articulaire)

## 2. Mode d'action

### 2. Structure des vitamines

- Sont intégrés dans la composition de vitamines,
  - Nécessaires à leur activité,
    - ➔ cobalt du cycle corrinique de la vitamine B 12.
- B 12 coenzyme de réactions de transméthylation et d'isomérisation

## 2. Mode d'action

### 3. Action hormonale

- ✓ Cofacteurs de l'enzyme nécessaire à la synthèse de l'hormone,
  - Zinc: cofacteur de delta-5 réductase produisant la dihydrotestostérone.
- ✓ Peuvent être intégrés dans la structure moléculaire de l'hormone :
  - \* faire partie intégrante de cette structure:
    - l'iode des hormones thyroïdiennes,
  - \* liaison à l'hormone, engendrant une modification de sa forme spatiale la rendant active et reconnaissable par son récepteur.
    - zinc intervient dans la structure tertiaire de l'insuline.

## 2. Mode d'action

### 3. Action hormonale

- ✓ **Action directe sur des récepteurs hormonaux**  
facilitant ou inhibant la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire.

## 2. Mode d'action

### 5. Défense de l'organisme

#### ✓ Défense immunitaire (fer, zinc, sélénium)

→ Zinc: régulateur de l'immunité cellulaire

synthèse d'interféron gamma qui active les cellules NK, les macrophages et les LT cytotoxiques.

#### ✓ Activation des systèmes anti-oxydatifs protecteurs: face au stress oxydatif qui est un déséquilibre entre la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les défenses antioxydantes de l'organisme.

→ cuivre, zinc, manganèse et sélénium (oligo-éléments antioxydants)

- superoxydes dismutases à cuivre et à zinc, ou à manganèse
- les glutathion peroxydases séléno-dépendantes.

## 2. Mode d'action

### 6. Action plastique (structural)

- ➔ Zinc: synthèse de kératine, (peau et phanères) par la formation de ponts disulfures.
- ➔ Silicium: stades précoces de minéralisation osseuse
- ➔ Fluor: renforce la solidité des os et des dents

# 3. Métabolisme

## 1. Absorption

- Dans l'alimentation, un OE se présente s/f:
  - \* libre: ionisé ou non;
  - \* Lié à de petites molécules  $\pm$  solubles;
  - \* Lié à des protéines spécifiques ou non spécifiques.

# 3. Métabolisme

## 1. Absorption

- Processus de résorption selon les formes chimiques OE.

### 1.1 Simple diffusion:

Passive selon un gradient de concentration

### 1.2 Transport passif:

Transporteurs transmembranaires, ( $\pm$  spécifiques)

### 1.3 Transport actif:

Contre un gradient de concentration par de pompes ioniques avec consommation d'ATP



# 3. Métabolisme

## 2. Distribution

Pas OE s/f d'ions libres dans le sang. Liés à différents transporteurs

- Petites molécules (AA ou vit = complexe)
- Protéines aspécifiques telle l'albumine
- Protéines spécifiques: transferrine (fer), transcobalamine (cobalt), céruléoplasmine (cuivre)

# 3. Métabolisme

## 3. Stockage

- Foie +++, rein++, tissu osseux+, intestin+
- Protéines de stockage:
  - \* Spécifiques: ferritine,
  - \* Non spécifiques: métallothionéines (Cu, Zn, Mn)

# 3. Métabolisme

## 4. Utilisation cellulaire

- Incorporés dans des enzymes = rôle majeur ;
- Mis en réserve par incorporation dans des protéines de stockage ;
- Métabolisés: oxydation, réduction ou méthylation (enzymes spécifiques)

# 3. Métabolisme

## 5. Elimination

- Foie: bile (essentiellement) : Cu, Fe, Mn, Ni ;
- Rein: urines (majoritairement): Cr, Co, se, Mo, I et F ;
- Sueur (possible) : Cr, Cu, Fe, Se et Zn.