

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

الوزارة العليا للتعليم والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique

جامعة جيجل
FACULTE DES SCIENCES
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



Mémoire

de fin d'études en vue de l'obtention
du Diplôme d'Etude Universitaire Supérieur
(D.E.S)

Option : Biochimie

Thème :

Métabolisme du fer : Physiologie et pathologie

Membres du Jury :

Encadreur : Mr. LAIB Essaid

Examinateur : Mme. BENGUEDOUAR Lamia

Présenté par :

TIKOUDANE Nadia

HARRAZ Nassira

HAMMOUD Houria

Promotion : Juillet 2007



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le tout puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.

Nous remercions très sincèrement notre encadreur, Mr Laib Essaid d'avoir accepté la charge d'être rapporteur de ce mémoire, nous sommes très reconnaissantes envers lui pour sa constante disponibilité.

Nos remerciements vont également à Mme Benguedouar Lamia, d'avoir accepté de faire partie des membres de notre jury. Nous sommes très honorées de sa présence, qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Sans oublier Notre Professeur Mer Kebieche Mohamed, qui nous aidée dans la réalisation de notre Mémoire.

Un immense merci à nos familles, nos chers amis et collègues pour leurs affections, leurs amitiés et leurs fidélités.

Enfin nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Nadia Nassira Houria

== LISTE DES ABREVIATIONS ==

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
ARNm : Acide Ribonucléique Messenger
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyen d'Hémoglobine
CRP : C – Réactive Protéine
CS : Coefficient de Saturation de la Transferrine
CTF : Capacité Totale de Fixation
DMT1 : Dimetal Transporter1
eALAS : Acide δ -Aminolévulinique Synthase Erythropoïétique
EPO : Erythropoïétine
FNLT : Fer Non Lié à la Transferrine
FS : Fer Sérique
GR : Globule Rouge
Hb : Hémoglobine
His : Histidine
IRE : Iron Responsive Element
IRP : Iron Regulatory Protein
LIP : Labile Iron Pool
NADH : Nicotinamide Adénine DI – Nucléotide oxydée
FNS : Formule Numération Sanguine
Nramp : Natural Resistance Associated Macrophage Protein
BG : Porphobilino Gène
PCR : Polymérase Chain Reaction
S : Soufre
SRTF : Récepteur Soluble de la Transferrine
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TFR : Transferrin Receptor
UPG : UroporphyrinoGène
VGM : Volume Globulaire Moyen
VS : Vitesse de Sédimentation

= = GLOSSAIRE = =

- 1 **Anisocytose** : Inégalité de taille des éléments d'une population cellulaire en particulier des érythrocytes.
- 2 **Asthénie** : Diminution des forces, affaiblissement de l'état général fatigabilité.
- 3 **Dyspnée** : Gêne respiratoire ressentie par un malade, qu'elle soit constatée ou non par le médecin.
- 4 **Endométriose** : Hétérotopie de tissu endométrial se développant en dehors de la muqueuse utérine.
- 5 **Erythrocytaire** : Qui concerne les érythrocytes.
- 6 **Erythrocyte** : Cellule anucléée du sang de couleur rouge, en forme de disque biconcave, qui contient de l'hémoglobine et transporte l'oxygène nécessaire à l'organisme.
- 7 **Erythropoïèse** : Production de globules rouges dans les organes hémopoïétiques.
- 8 **Erythropoïétine** : Glycoprotéine sécrétée essentiellement par le rein et qui stimule puissamment l'érythropoïèse.
- 9 **Fébricule** : Fièvre de faible importance évoluant entre 37,2°C et 37,8°C et témoignant le plus souvent d'une infection bénigne.
- 10 **Ferreux** : Se dit des composés de fer dans les quels cet élément est bivalent (Fe^{++}).
- 11 **Ferriprive** : Qui est provoqué par le manque de fer
- 12 **Ferrique** : Se dit des composés de fer dans les quels cet élément est trivalent (Fe^{+++}).
- 13 **Ferritine** : Composé ferriprotéique formé par l'union d'hydroxyde ferrique et d'apoferritine.
- 14 **Fibromyome** : Tumeur bénigne de l'utérus de l'association d'un myome et d'un fibrome.
- 15 **Glossite** : Inflammation de la langue.
- 16 **Hémodialyse** : Technique d'épuration sanguine extra rénale au moyen d'hémodialyseur qui fonctionne sur un circuit de circulation extracorporelle.
- 17 **Hémorroïde** : Dilatation variqueuse des veines de la muqueuse anale et rectale.
- 18 **Hémosidérine** : Pigment jaune foncé qui contient du fer c'est un produit de la dégradation de l'hémoglobine.
- 19 **Hypochromie** : Diminution de la coloration normale d'un tissu ou d'un organe.
Diminution de la teneur en hémoglobine des érythrocytes.
- 20 **Kupffer** : Cellule en forme d'étoile de nature réticulo-endothéliale présente dans les parois des sinus hépatiques.
- 21 **Métrorragie** : Hémorragie utérine survenant en dehors de la période des règles.

- 22 **Microcyte** : Globule rouge d'un diamètre de 4 à 6 μm , inférieur à la moyenne et de volume globulaire inférieur à $80 \mu\text{m}^3$.
- 23 **Plexus choroïde** : Petits organes situés à l'intérieur des ventricules intra cérébraux responsables de la sécrétion du liquide céphalorachidien.
- 24 **Poïkilocytose** : Présence de poïkilocytes dans le sang
- 25 **Polychromatophile** : Qui peut se colorer par des colorants de différentes couleurs.
- 26 **Polyménorrhée** : Règles survenant à intervalles trop fréquents.
- 27 **Splénomégalie** : Augmentation de volume de la rate.
- 28 **Transferrine** : B- Globuline présente dans le plasma sanguin, qui fixe le fer et le transporte jusqu'à la moelle osseuse.

LISTE DES FIGURES

FIG N° : 1	- Etape et morphologie de l'érythropoïèse	9
FIG N° : 2	- Structure de l'hème	12
FIG N° : 3	- Biosynthèse de l'hème	14
FIG N° : 4	- Liaison hème-globine	16
FIG N° : 5	- Cycle des produits de dégradation de l'hème	17
FIG N° : 6	- Répartition de fer dans l'organisme humain	19

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU - Teneur en fer (en mg) pour 100 g de produits comestibles
N° : 1 courants..... 2

TABLEAU - Les facteurs influençant l'absorption du fer..... 7
N° : 2

1-3-Etiologie	23
1-3-1- Hémorragies génitale chez la femme.....	23
1-3-2- Hémorragies digestives	23
1-3-3- Autres causes hémorragiques plus rares	23
1-3-4-Carences d'apport	23
1-3-5- Carences d'absorption	23
1-3-6-Pertes excessives	23
1-3-7- Accroissement des besoins	23
1-3-8- Anémies microcytaires sidéropéniques primitives	24
1-4- Traitement	24
2- Surcharge en fer	24
2-1- Caractéristiques cliniques	24
2-2- Signes biologiques	24
2-3- Etiologies des surcharges en fer	25
2-3-1- Hémochromatose génétique	25
2-3-2- Hémochromatose néonatale et hémochromatose juvénile	25
2-3-3- Surcharges post-transfusionnelles	26
2-3-4- Dysérythropoïèses	26
2-3-5- Autres types d'hémochromatoses	26
3- Pathologies associées à une répartition anormale du fer	27
3-1- Anémie inflammatoire	27
3-1-1- Physiopathologie	27
3-1-2- Diagnostic clinique	27
3-1-3- Diagnostic biologique	27
3-1-4- Traitement	28
3-2- Porphyries	28
3-3- Syndrome héréditaire cataracte- hyperferritinémie	28
<i>V- Méthode d'exploration du métabolisme du fer</i>	
1- Méthode d'étude de l'absorption intestinale du fer	29
2- Méthode d'évaluation du stock martial	29
2-1- Méthodes biochimiques	29
2-2- Méthodes biophysiques	29
2-3- Méthodes histologiques	29
3- Etude isotopique de l'érythropoïèse	29
<i>VI- Discussion</i>	31
<i>VII- conclusion</i>	
Références bibliographiques	

Introduction

== SOMMAIRE ==

I- Introduction

II- Le fer et sources alimentaires et besoins en fer

1- Le fer	1
2- Sources alimentaires	1
3- Apports et besoins en fer	3
3-1-La femme enceinte et la femme allaitante	3
3-2- Le nourrisson	3
3-3- L'enfant	3
3-4- L'adolescent	3

III-Fer dans l'organisme

1- Transport plasmatique	4
1-1- Fer lié à la transferrine	4
1-2- Fer non lié à la transferrine	4
2- Le fer intracellulaire	5
2-1- Internalisation des complexes transferrine- récepteurs	5
2-2- Transport endosome	5
2-3- Pool de fer libre	5
2-4- Fer mitochondrial	5
2-5-Enzymes à fer héminique et non héminique	6
2-5-1-Les enzymes contenant du fer non héminique .	6
2-5-2- Les enzymes contenant du fer héminique	6
3- Contrôle post- transcriptionnel par le fer libre (IRE-IRP)	6
4- Absorption intestinale du fer	7
5- L'érythropoïèse	7
5-1- La lignée érythroblastique	7
5-2-Les facteurs exogènes nécessaires à l'érythropoïèse	10
5-2-1- Le fer	10
5-2-2- Vitamine B ₁₂ et acide folique	10
5-2-3- Autres vitamines nécessaires à l'érythropoïèses	10
5-3- Hémoglobine	11
5-3-1- L'hème	11
5-3-1-1- La structure de l'hème	11
5-3-1-2- La synthèse de l'hème	13
5-3-2- - La globine	15
5-3-2-1-La structure de la globine	15
5-3-2-2- La synthèse de la globine	15
5-4-Liaison hème-globine	15
5-5- Dégradation de l'hémoglobine en bilirubine	16
6- Le recyclage du fer héminique par les macrophages	18
7- Stockage du fer	18
8- Les pertes en fer	20

IV- Pathologie

1- Carence en fer	21
1-1- Physiologie de la carence en fer et de l'anémie ferriprive	21
1-2- Diagnostic de l'anémie ferriprive	21
1-2-1- Clinique	21
1-2-2- Biologique	21

1-3-Etiologie	23
1-3-1- Hémorragies génitale chez la femme.....	23
1-3-2- Hémorragies digestives	23
1-3-3- Autres causes hémorragiques plus rares	23
1-3-4-Carences d'apport	23
1-3-5- Carences d'absorption	23
1-3-6-Pertes excessives	23
1-3-7- Accroissement des besoins	23
1-3-8- Anémies microcytaires sidéropéniques primitives	24
1-4- Traitement	24
2- Surcharge en fer	24
2-1- Caractéristiques cliniques	24
2-2- Signes biologiques	24
2-3- Etiologies des surcharges en fer	25
2-3-1- Hémochromatose génétique	25
2-3-2- Hémochromatose néonatale et hémochromatose juvénile	25
2-3-3- Surcharges post-transfusionnelles	26
2-3-4- Dysérythropoïèses	26
2-3-5- Autres types d'hémochromatoses	26
3- Pathologies associées à une répartition anormale du fer	27
3-1- Anémie inflammatoire	27
3-1-1- Physiopathologie	27
3-1-2- Diagnostic clinique	27
3-1-3- Diagnostic biologique	27
3-1-4- Traitement	28
3-2- Porphyries	28
3-3- Syndrome héréditaire cataracte- hyperferritinémie	28
<i>V- Méthode d'exploration du métabolisme du fer</i>	
1- Méthode d'étude de l'absorption intestinale du fer	29
2- Méthode d'évaluation du stock martial	29
2-1- Méthodes biochimiques	29
2-2- Méthodes biophysiques	29
2-3- Méthodes histologiques	29
3- Etude isotopique de l'érythropoïèse	29
<i>VI- Discussion</i>	31
<i>VII- conclusion</i>	
Références bibliographiques	

I- Introduction

Le fer est essentiel à la vie. Il est contenu dans toutes les cellules de l'organisme et entre dans la composition de nombreuses molécules, l'hémoglobine, mais aussi la myoglobine, les cytochromes... Il sert de transporteur d'oxygène et d'électrons et intervient comme catalyseur dans des réactions d'oxygénation et d'hydroxylation [1].

L'organisme d'un être humain adulte contient environ 4g de fer, qui se répartissent essentiellement entre l'hémoglobine (2,5g), la ferritine (1 g) et les protéines à fer héminique (cytochrome, myoglobine) ou non héminique (ribonucléotide réductase). Le fer est continuellement recyclé entre ces différents compartiments de l'organisme et un même atome de fer peut participer à plusieurs cycles d'érythropoïèse. Les pertes en fer proviennent principalement de la desquamation des cellules intestinales et des cellules de la peau, et comme il n'existe aucun mécanisme actif d'excrétion du fer, seul le contrôle de l'absorption intestinale du fer permet d'éviter une surcharge de l'organisme [2].

Cependant, les mécanismes moléculaires qui gouvernent le métabolisme du fer ne restaient que très partiellement identifiés. C'est la notion de quantité totale de fer présent dans l'organisme qui était au centre des préoccupations. Aujourd'hui, ce paramètre, qui reste très important, n'est plus isolé puisqu'il apparait clairement que le fer doit aussi être correctement distribué non seulement entre les différents compartiments de l'organisme mais aussi entre les différents secteurs cellulaires.

Depuis 1996, l'analyse de situations pathologiques a permis, notamment par l'étude de modèles animaux, de mettre au jour de nouveaux gènes impliqués dans le métabolisme du fer et d'avoir ainsi une meilleure compréhension de ce métabolisme.

Les anomalies de son métabolisme conduisent à l'apparition de situations de carence ou bien de surcharge en fer qui entraînent l'apparition de symptomatologies variées [3].

I- Le fer et sources alimentaires et besoins en fer

1- Le fer

Oligo-élément indispensable à l'organisme, qui intervient dans de nombreuses réactions chimiques et permet notamment le transport de l'oxygène par l'hémoglobine des globules rouges.

L'atome de fer (Fe), est intégré dans de nombreuses protéines, souvent au sein d'une structure moléculaire particulière appelée hème. On distingue les protéines porteuses d'hème, ou héminique, comme l'hémoglobine la myoglobine, les cytochromes, les peroxydase ou les catalases des enzymes, et les protéines non héminique comme la ferritine et l'hémosidérine, chez l'adulte l'organisme contient habituellement entre 2,5 et 5 gramme de fer, essentiellement contenu dans l'hémoglobine et la myoglobine [4].

2- Sources alimentaires

L'origine du fer de l'organisme dépend exclusivement des apports alimentaires, il dépend aussi de la biodisponibilité du fer pour son absorption digestive, qui varie selon sa forme moléculaire et les nutriments qui l'accompagne. Le tableau I donne la teneur en fer de quelques aliments usuels, ainsi, plus que la quantité de fer présent dans les apports alimentaires c'est sa qualité de fer héminique ou non héminique et les facteurs extrinsèque régulant son absorption qui déterminent la couverture de besoins en fer [2].

Tableau I –teneur en fer (en mg) pour 100 g de produits comestibles courants [2]

Aliments	Teneur en fer (mg / 100 g)
Pomme	0,3
Orange	0,4
Brocoli	1,1
Lentilles	8,6
Epinards	3,1
Tomate	0,6
Maïs	1,4
Nouilles	2,1
Pain	0,7
Chocolat à croquer	1,4
Vin	0,3 à 5
Beurre	0,2
œuf (1 œuf de 48g)	1,3
Lait de vache pasteurisé	0,04
Lait maternel	0,05
Camembert	0,5
Cote de bœuf	3,1
Foie de bœuf	6,5
Foie de veau	15
Foie de porc	19
Carpe	1,0
Hareng	1,1
maquereau	1,0

3- Apports et besoins en fer

Le contenu en fer des aliments est variable, il n'existe pas de corrélation entre les besoins énergétiques et les besoins en fer mais une alimentation équilibrée apporte 4 à 12 mg par jour de fer environ pour 1000 calories, une alimentation pauvre en calories sera pauvre en fer, tels que farineux [5].

3-1- La femme enceinte et la femme allaitante

Chez la femme enceinte, il existe un accroissement des besoins liés à l'augmentation de la masse érythrocytaires maternelle (environ 500 mg), la constitution des réserves de fer du fœtus (environ 300 mg) et du placenta (environ 25 mg).

Il est donc nécessaire que la femme dispose en début de grossesse de réserves en fer importantes pour éviter la constitution d'une carence. Cette éventuelle carence affecte plus la mère que l'enfant, puisque les taux d'hémoglobine, les ferritinémies des nouveau-nés des mères carencées ou non carencées sont similaire. Cette priorité accordée à l'enfant est maintenue au cours de l'allaitement comme l'atteste la faible variabilité de la concentration en fer du lait en fonction des réserves martiales de la mère. On estime à 20 mg les besoins quotidiens en fer de la femme enceinte et de la femme allaitante. Ces besoins sont majorés à 30 mg en cas de carence martiale avérée [1].

3-2- Le nourrisson

Le nourrisson né à terme a un stock en fer d'environ 300 mg. Ces besoins sont couverts par l'allaitement au sein ou artificiel pendant les 8 premières semaines de vie en raison du ralentissement de l'érythropoïèse de cette période par rapport à l'érythropoïèse fœtale. Il n'y a donc pas d'indication à supplémenter en fer l'enfant pendant les 2 premiers mois de vie

A la fin du 2^{ème} mois de vie, en réponse à la chute du taux d'hémoglobine, l'érythropoïèse s'accroît et majore donc les besoins en fer. Les besoins quotidiens sont donc de l'ordre de 1 mg, cette valeur pouvant être supérieur chez les enfants nourris au lait de vache, qui n'apporte que 0,4 à 0,5 mg/j dans la ration de lait de l'enfant de cet âge, dont simplement 10 à 35 % sont absorbés. Il importe donc de fournir une supplémentation en fer dès l'âge de 3 à 4 mois. Pour assurer un apport réel en fer de 1 mg/j, une supplémentation de 10 à 15 mg/j de fer est souhaitable, la supplémentation du lait par des sels ferreux avec l'objectif d'apporter 0,7 mg/100 ml est la méthode la plus simple et la plus efficaces. Chez les prématurés, la supplémentation en fer est effectuée dès l'âge de 2 mois. Les enfants nourris au sein ou par des laits artificiels non enrichis en fer doivent recevoir 2 à 2,5 mg/Kg/j sans dépasser 15 mg/j [1].

3-3- L'enfant

Des apports en fer de 10 mg/j sont recommandés chez les enfants de 12 mois jusqu'à l'adolescence. Il n'est pas rare que ces apports fassent défaut, notamment dans les pays en voie de développement où le fer est surtout fourni par les céréales, sans apport conjoint de viande, volaille ou poisson [6].

3-4- L'adolescent

Les besoins en fer sont plus importants pendant toute la période de croissance et plus particulièrement pendant la période de croissance accélérée de l'adolescence qui coïncide en outre avec l'établissement des règles chez la fille. La microcytose fréquemment observé au cours de la croissance, témoigne probablement d'une "carence fonctionnelle en fer" [6].

II- le fer dans l'organisme

1- Transport plasmatique

1-1- Le fer lié à la transferrine

Les échanges de fer entre les sites d'absorption (duodénum) de stockage (foie et rate) et d'utilisation (moelle osseuse) se font par l'intermédiaire de la transferrine [7].

La transferrine ou sidérophiline, β -glycoprotéine du plasma chargée du transport du fer est une globine de masse moléculaire d'environ 90 000 [8], et est une glycoprotéine monocaténaire de 679 acides aminés dont les extrémités terminales portent chacune un site de fixation pour un ion ferrique. Ainsi, chaque molécule de transferrine peut capter deux atomes de fer [1]. La transferrine est une molécule bilobée, chaque lobe pouvant fixer un atome de fer, les deux lobes présentent une forte homologie interne et il est probable que le gène de la transferrine a évolué par duplication d'un gène ancestral. Dans les conditions normales, la saturation de la transferrine est de l'ordre de 30 % et quatre formes moléculaires ayant fixé deux atomes de fer et aux deux formes monoferrique avec seulement un atome de fer par molécule, à l'extrémité C – terminale ou à l'extrémité N – terminale.

La transferrine est synthétisée et sécrétée principalement par le foie, et dans une moindre mesure par les cellules de sertoli, les oligodendrocytes, le plexus Choroïde et les cellules neuronales. Il existe une forme soluble de récepteur à la transferrine (SRTF) qui est une forme tronquée du récepteur. Les précurseurs érythropoïétiques et la moelle osseuse constituée la source principale de SRTF. Un état férriprime peut augmenter le nombre des récepteurs de la transferrine à la surface des érythroblastes. Ces deux conditions entraînent une augmentation du nombre des RSTF, et de se fait le dosage des RSTF est proposé en clinique comme un moyen dévalué de fer fonctionnelle dans l'organisme [2].

Fonction de la transferrine

Le rôle essentiel de la transferrine est le transport du fer, cette fonction n'est normalement utilisée qu'à 30 % de sa capacité maximale, ce qui signifie que dans les conditions normales, il existe un équilibre de deux molécules d'apotransferrine.

On estime que chez l'adulte un pool plasmatique de transferrine de 8 à 9 g véhicule près de 3,5 mg de fer et que le transit plasmatique quotidien de fer est de l'ordre de 35 mg dont 30 mg sont destinés à la moelle érythropoïétique. Ainsi, le pool plasmatique de transferrine doit être recyclé une dizaine de fois par jour, pour être capté par les cellules, le fer doit être sous forme liée uniquement à la transferrine, il se fixe au récepteur spécifique de la transferrine [1].

1-2- Le fer non lié à la transferrine

On appelle généralement ainsi une forme de fer (II) faiblement associée aux protéines plasmatiques, et qui se rencontre dans des conditions pathologiques particulières. [7].

En effet, dans les fortes surcharges en fer, qu'elles soient d'origine héréditaire ou acquise, du fer peut être présent dans le plasma en excès de la capacité de fixation de la transferrine. [7].

Lorsque, du fer non lié à la transferrine est présent dans le plasma, il est capté essentiellement par le foie qui extrait 70 % du FNLT dès le premier passage portal. Cette forme de fer jouerait donc un rôle important dans l'aggravation de la surcharge en fer hépatique et ce d'autant qu'il n'existe pas de régulation négative de sa captation et que la surcharge hépatocyttaire diminuerait la capacité d'excrétion biliaire du fer [3].

2- Le fer intracellulaire

2-1- Internalisation des complexes transferrine - Récepteurs

Lorsque le fer est lié à la transferrine, la captation s'effectue le plus souvent par le récepteur de la transferrine 1 qui lie les molécules de transferrine diferrique [3].

Ce récepteur est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités identiques de 95 000 daltons liées par un pont disulfure. Le nombre de TFR varie d'une cellule à l'autre, pour le fer. Les globules rouges matures sont dépourvus de TFR. La synthèse du fer est régulée par le stock en fer du sujet [1].

La fixation de la transferrine sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'entocytose, l'endosome, et l'internalisation du complexe. La maturation de l'endosome s'accompagne d'une acidification progressive permettant la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine et sa réduction à l'état de Fe^{+1} [9].

2-2- Transport endosome

Plusieurs études récentes suggèrent que les protéines de la famille "natural resistance associated macrophage, protein" (Nramp), qui constituent une nouvelle classe de transporteurs ou échangeurs de cations divalents, pourraient transporter le fer de l'endosome vers le cytoplasme. La protéine Nramp₂, aussi appelé DMT1, est un transporteur membranaire des cations divalents et plus probablement du Fe^{2+} . La protéine Nramp₂/DMT1 permet le passage du fer de l'intérieur de l'endosome vers le cytoplasme. Ce transport est facilité par un cotransport des ions H^+ aussi présents dans l'endosome suite à son acidification. [2].

2-3- Pool de fer libre

Encore appelé pool de fer « bas poids moléculaire » ou pool de fer labile, ce dernier constitue une plaque tournante à partir de laquelle le fer est adressé soit vers le pool fonctionnel, soit vers le pool de stockage. Il s'agit plus précisément du fer présent dans le cytosol sous forme ferrique et/ou ferreux lié à des espèces chimiques, probablement de bas poids moléculaire, dont la caractérisation reste à effectuer [9].

Le fer qu'il contient provient soit du fer qui vient de rester dans la cellule sous forme liée à la transferrine ou non. Il s'agit donc en fait, d'un compartiment en équilibre entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire, ce qui justifie l'appellation de pool de fer labile intracellulaire (LIP) qui lui est associée. Elle a pu être approchée en utilisant la calcéine, molécule fluorescente dont la fluorescence diminue lorsqu'elle est associée au fer, et la concentration de fer dans ce pool serait d'environ $1\mu M$, la valeur réelle variant probablement selon la nature de la cellule considérée, il a été clairement montré, que les conditions de charge en fer du milieu extracellulaire pouvaient moduler les valeurs du LIP.

La présence d'un excès de fer dans ce pool pourrait favoriser l'apparition de radicaux libres, qui sont à l'origine d'une réaction de peroxydation pouvant toucher notamment les lipides et l'ADN, générant ainsi des lésions cellulaires potentiellement graves [3].

2-4- Le fer mitochondrial

Le fer doit être adressé dans la mitochondrie pour permettre d'une part, la synthèse de l'hème et d'autre part la constitution des centres fer-soufre nécessaire à l'activité d'un certain nombre d'enzymes de la chaîne de biosynthèse de l'hème sont localisées dans la mitochondrie, en association avec la membrane interne et cet arrangement a permis de proposer l'existence d'un complexe multienzymatique permettant le transfert de substrat d'une enzyme à l'autre à travers les membranes de la mitochondrie. La dernière étape, qui

réalise l'insertion de l'ion Fe^{2+} dans la molécule de protoporphyrine, est catalysée par la ferrochélatase. Cette enzyme, qui a donc deux substrats, le fer et la protoporphyrine, est encrée dans la membrane interne de la mitochondrie et possède un centre $2 Fe - 2s$ à son site actif.

Certains auteurs ont proposé un passage direct du Fe^{2+} de l'endosome vers la mitochondrie, sans transition par le cytoplasme. Ce mécanisme serait particulièrement important dans les cellules de la lignée rouge où l'activité de synthèse d'hème est très élevée. D'autres études suggèrent un transport du Fe^{3+} suivie d'une réduction grâce à des équivalents réducteurs apportés par la chaîne respiratoire. Les dépôts de fer observés dans les mitochondries dans certains cas d'anémies sidéroblastiques acquises seraient la conséquence d'un défaut de la chaîne respiratoire qui empêcherait la réduction du fer et son incorporation dans la protoporphyrine IX.

Enfin, le fer mitochondrial permet aussi l'assemblage des centres fer-soufre nécessaires à l'activité enzymatique de certaines enzymes à fer non hémique [2].

2-5- Enzymes à fer hémique et non hémique

2-5-1- Les enzymes contenant du fer non hémique

Le fer non hémique participe à la structure de différentes enzymes, notamment diverses flavoprotéines (cytochrome, c réductase, succinate-déshydrogénase, NADH déshydrogénase, acylcoenzyme A déshydrogénase, xanthine oxydase).

2-5-2- Les enzymes contenant du fer hémique

Les cytochromes, cytochromes oxydases, peroxydases, catalases, ne représentent qu'une partie infime du stock martial, mais leur rôle est capital car elle interviennent dans le transport cellulaire des électrons [10].

3- Contrôle post transcriptionnel par le fer libre (IRE-IRP)

Un des acteurs le mieux connu de la régulation post transcriptionnelle chez les eucaryotes est le système IRE / IRP (ion responsive élément/iron regulatory protein). C'est en clonant les cDNAs du récepteur de la transferrine et des chaînes de la ferritine que des éléments Cis, impliqués dans la régulation fer-dépendante de la traduction de ces protéines ont pu être identifiés. Cette régulation s'exerce principalement dans les cellules non érythrocytaires par un contrôle de la synthèse de la ferritine et du RTF_1 .

Les ARNm des chaînes L et H de la ferritine, mais aussi de l'acide δ -aminolévulinique synthase érythropoïétique (eALAs), de l'aconitase mitochondriale et de la ferroportine présentent un IRE dans leur région 5' non-traduite (5'UTR). Les ARNm de DMT1 et de la transferrine possèdent, quand à eux, respectivement une et cinq séquences IRE dans leur région 3' non-traduite (3' UTR). L'effet de la liaison IRP - IRE est différent selon que la séquence IRE est localisée en 5' et 3' UTR. En effet, la liaison de l'IRP à l'IRE en région 5'UTR empêche la traduction de l'ARNm considéré, alors que, si l'IRE est situé en 3' UTR. La liaison IRP - IRE empêche la dégradation de cette ARNm et permet, du fait de l'allongement de sa durée de vie, une traduction et donc une production protéique plus importante.

Le rôle des IREs dans le contrôle de l'expression de la ferroportine et de DMT1 par des concentrations intracellulaires en fer reste, en revanche, discuté [9].

4- Absorption intestinale du fer

Elle a lieu principalement dans le duodénum et la partie proximale du jéjunum.

Les sels inorganiques du fer existent sous deux formes en fonction de leur valence, fer (ferreux) ou Fe^{+3} (ferrique), l'absorption est facilitée par l'acidité gastrique, qui maintient le fer ferrique sous forme soluble. [11].

Physiologiquement, environ 10 % des 10 à 20 ml de fer apporté quotidiennement par une alimentation standard sont absorbés. L'hème est beaucoup plus facilement absorbé que le fer inorganique.

Les mécanismes métaboliques impliqués dans l'absorption du fer sont les mêmes que ceux qui sont impliqués dans l'absorption de plusieurs métaux lourds, notamment le plomb, le cadmium, le strontium. Une augmentation des absorptions du fer, telle qu'on l'observe par exemple dans les carences martiales, augmente la captation de ces éléments [11, 12].

Tableau II : Les facteurs influençant l'absorption du fer : [13].

Facteurs augmentant l'absorption	Facteurs diminuant l'absorption
Fer héminique	Fer héminique
Fer ferreux	Fer ferrique
Acidité gastrique	Anti-acides
Acide ascorbique	Thé
Réserves diminuées	Argile (géophagie)
	Hémochromatose (réserves augmentées)

5- l'érythroïèse

Elle est définie comme l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la formation des globules rouges et c'est un phénomène permanent puisque chaque jour 1/120, des globules rouges arrivent au terme de leur vie normale et sont détruits. Elle est considérée comme un phénomène adaptatif qui peut, en cas de besoin accru, être multiplié par 7 ou 8.

L'érythroïèse normale comprend :

- une réduction de taille de l'érythroblaste.
- une diminution du rapport nucléo cytoplasmique.
- une synthèse progressive de l'hémoglobine.
- une expulsion de noyau.
- une mort intra médullaire de 5 à 10 % des érythroblastes c'est l'érythroïèse inefficace physiologique [14] (fig. 1).

5-1- La lignée érythroblastique

C'est l'ensemble des cellules qui se différencient vers la synthèse de l'hémoglobine aboutissent au globule rouge, on distingue selon la figure 2 ce sont successivement :

- le proérythroblaste

- l'érythroblaste basophile
- l'érythroblaste polychromatophile
- l'érythroblaste acidophile
- le réticulocyte
- l'hématie ou globule rouge, ou érythrocyte. [16].

Les différents types d'érythroblastes sont reconnus par les caractères du noyau et du cytoplasme. En effet plus les cellules sont avancées dans la lignée plus leurs taille diminue, plus le cytoplasme initialement basophile et riche en ARN devient acidophile et riche en hémoglobine alors que le noyau se condense jusqu'à son expulsion qui transforme l'érythroblaste acidophile en réticulocyte [17].

5-2- Les facteurs exogènes nécessaires à l'érythropoïèse

L'érythropoïèse nécessite simultanément la synthèse d'ADN et la synthèse d'hémoglobine. Pour le premier processus l'organisme doit disposer d'une quantité suffisante de vitamine B₁₂ et d'acide folique, pour la synthèse d'hémoglobine, il consomme du fer et accessoirement le besoin en vitamine B₆ pour la synthèse de l'hème [18].

5-2-1- le fer

Le fer est le principal constituant de l'hémoglobine sa carence entrave sa synthèse d'où hypochromie et les mitoses sont nombreuses aboutissant à des globules rouges de petites tailles (microcytose) [19].

Quantitativement, la partie la plus importante du fer de l'organisme est contenue dans les globules rouges. Ainsi, chez l'homme, jusqu'à 3g de fer environ sont présents en permanence dans les globules rouges sous la forme de fer hémoglobinique. Chaque jour 1/120^e de la masse globulaire est détruite et remplacée par une quantité équivalente de globules rouges jeunes. Par conséquent, chaque jour, 10 à 30 mg de fer environ sont libérés de l'hémoglobine, et la même quantité de fer réintroduite dans de nouveaux globules.

Il existe un circuit presque fermé du fer de l'érythropoïèse, qui est réutilisé en grande majorité pour l'érythropoïèse. La destruction normale des globules rouges a lieu au sein du cytoplasme des macrophages de la moelle et beaucoup plus accessoirement du foie ou de la rate. Le fer récupéré par ces cellules est retransmis aux érythroblastes, essentiellement par l'intermédiaire de la sidérophiline qui vient s'accoler à son récepteur spécifique (le TFR, pour récepteur de la transferrine, présent à la membrane des cellules érythropoïétiques. Elle libère les deux atomes de fer qu'elle porte, puis repart désaturée [16].

5-2-2- Vitamine B₁₂ et acide folique

La vitamine B₁₂ et l'acide folique sont nécessaires à la synthèse du DNA, répliqué dans la phase prolifératrice de l'érythropoïèse plus précisément les deux molécules assurent ensemble au titre de cofacteurs à la synthèse de la thymidine. [20].

La vitamine B₁₂ a un mode d'action complexe imparfaitement élucidé, elle interviendrait soit dans la régénération de la forme active des folates (FH₄), soit dans leur pénétration, dans les cellules soit, encore leur transformation en formes active à partir des formes de transport qui entrent dans la cellule. D'où en cas de carence en vitamine B₁₂ des conséquences identiques à celles d'une carence en acide folique. Les mêmes phénomènes existent au niveau de tous les tissus en division active [16].

5-2-3- Autres vitamines nécessaires à l'hématopoïèse

Une carence peut accompagner diverses carences vitaminiques, notamment le scorbut. Toutefois son mécanisme est indirect, complexe, et il ne semble pas que la vitamine C joue un rôle majeur au cours de l'hématopoïèse. Il en est de même de la vitamine E, de l'acide nicotinique et de l'acide pantothénique.

La riboflavine est probablement plus importante mais son mode d'action est inconnu. La vitamine B₆ en fin de compte joue un rôle majeur dans la biosynthèse de l'hème, comme coenzyme de l'ALA-synthétase en début de chaîne et de l'hème-synthétase en fin de chaîne. Toutefois les carences en vitamine B₆ avec anomalies d'hématopoïèse sont exceptionnelles, si elles existent chez l'homme, un trouble d'utilisation dû à l'alcool serait par contre relativement fréquent. [18].

5-3- Hémoglobine

C'est le constituant essentiel de l'hématie : elle assure la fixation, le transport et le relargage de l'oxygène.

La molécule d'hémoglobine (Hb) est un tétramère ; les 4 sous-unités contiennent chacune :

- une molécule d'hème;
- une molécule de globine [18].

5-3-1- L'hème

L'hème donne la couleur rouge caractéristique du sang, il est le site sur lequel chaque monomère de globine lie une molécule d'oxygène. [21].

5-3-1-1- La structure de l'hème

-L'hème dérive d'une porphyrine formée de quatre noyaux pyrrole.

-La porphyrine de l'hème, avec son arrangement spécifique de quatre méthyles, deux propionates, et deux vinyles substitués, est appelée protoporphyrine IX. L'hème est donc une protoporphyrine. [22].

-Que la molécule d'Hb soit oxygénée (oxyhémoglobine) ou désoxygénée (désoxyhémoglobine), le fer reste sous forme réduite Fe^{2+} . Dans l'oxyhémoglobine l'atome de fer présente six liaisons de coordinence : quatre interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amasse l'hème à la globine au niveau de l'histidine (His) F8 (Histidine proximale) et la sixième fixe une petite molécule tel l'oxygène, appelé « Ligand », ce ligand est en rapport avec l'histidine E7 (histidine distale). Dans la désoxyhémoglobine, où aucun ligand n'occupe la face distale de l'hème, le fer est pentacoordonné [23].

-Par suite d'une distribution différente des électrons dans les couches périphériques, le volume de cet atome augmente. Ces changements de taille sont à la base même des mécanismes de modification de configuration de la structure protéique accompagnant la fixation d'oxygène [24] (fig.2).

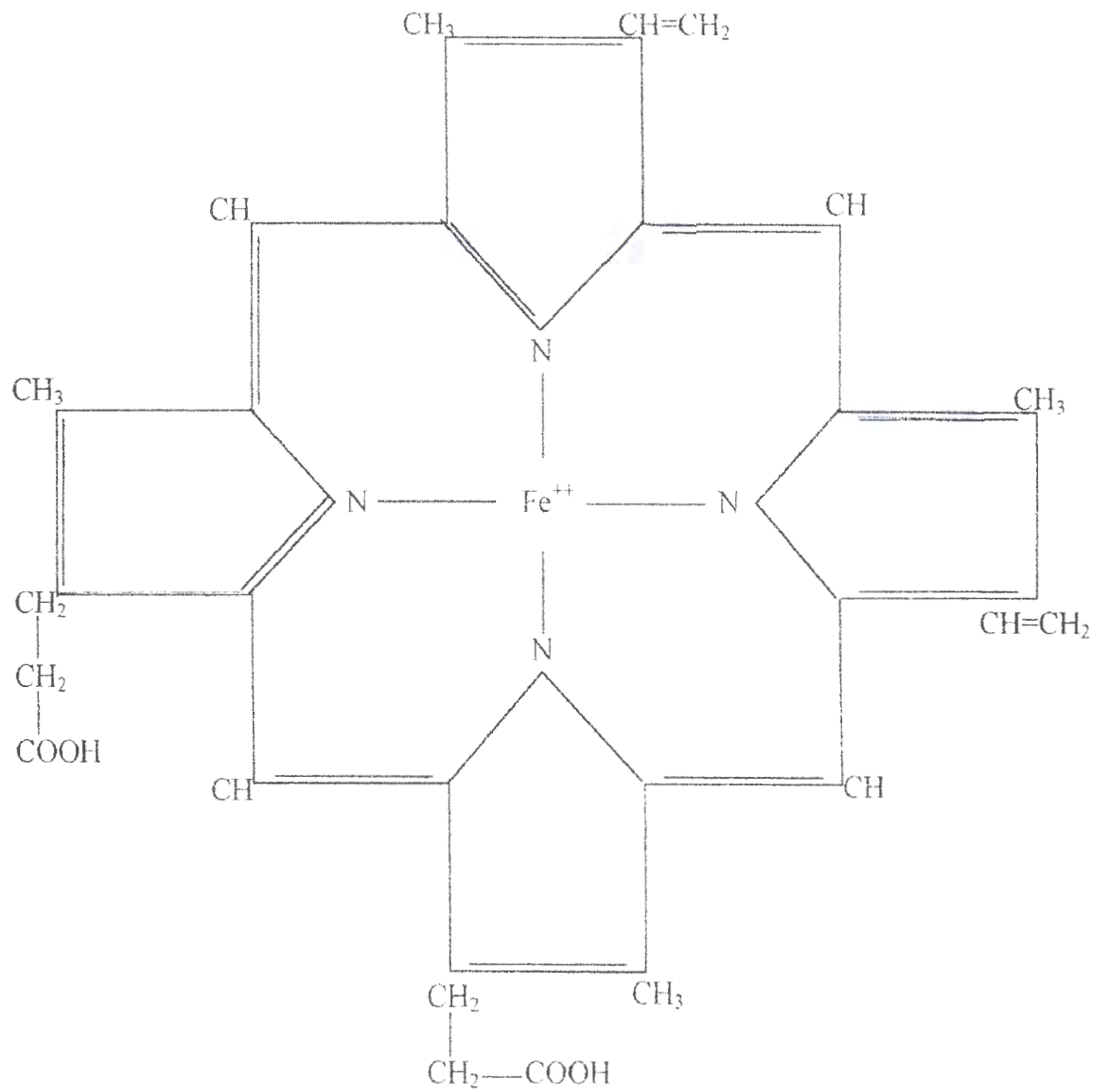


Figure. 2 Structure de l'hème [25].

5-3-1-2- Synthèse de l'hème

La synthèse se fait dans les mitochondries des érythroblastes qui contiennent tous les enzymes nécessaires à partir de la glycine et de l'acide succinique et une série de précurseurs intermédiaires.

Les porphyrines, l'incorporation du fer et la protoporphyrine III réalisent l'hème [24].

1^{ère} étape

Deux molécules, le succinyl COA et la glycine, se combinent en δ -aminolevulinate sous l'action d'une enzyme mitochondriale. Le δ -aminolevulinate synthétase (à la synthétase) qui nécessite la présence d'un coenzyme, le pyridoxales 5'- phosphate (dérivé de la vitamine B6) dont l'activité est contrôlée par l'hème lors de la porphyrinogénèse [24].

2^{ème} étape

Deux molécules de δ -aminolevulinate sont condensées par le δ -aminolevulinate déshydratase pour former le porphobilinogène [24].

3^{ème} étape

Quatre porphobilinogène (PBG) condensés par la porphobilinogène- desaminase ce qui donne l'hydroxy-méthylbilane [24].

4^{ème} étape

L'uroporphyrinogène III cosynthétase convertit l'hydroxy-méthylbilane (UPG) [24].

5^{ème} étape

L'uroporphyrinogène, décarboxylé en coproporphyrinogène [24].

6^{ème} étape

Le coproporphyrinogène III est converti en protoporphyrinogène III par la coporphyrinogène- oxydase [24].

7^{ème} étape

Une autre oxydase transforme le protoporphyrinogène III en protoporphyrine IX [24].

8^{ème} étape

Dans cette ultime étape, la ferrochelatase (hème synthétase) a pour effet d'incorporer le fer dans la protoporphyrine IX. Le fer doit être sous forme ferreux (Fe^{+2}) pour pouvoir transporter l'oxygène. La ferrochelatase, enzyme mitochondriale du foie, de la moelle osseuse, et des érythroblastes, est activée par l'oxorbate la cystéine, le glutathion est inactivée par le plomb [24] (fig. 3).

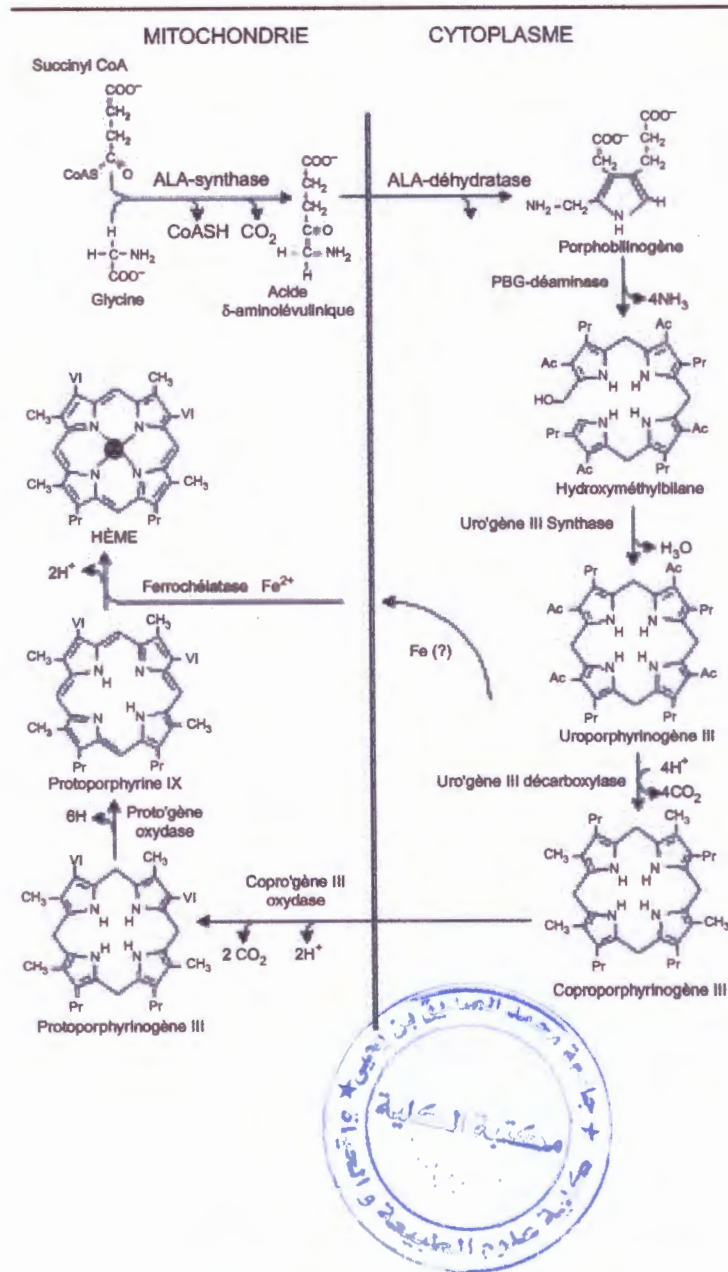


Figure. 3 Biosynthèse de l'hème [2].

5-3-2- la globine

C'est la partie protéique de la chromoprotéine ; on peut l'obtenir aisément en traitant l'hémoglobine par l'acétone contenant 5 % de HCl (la globine précipitée). La globine est la partie spécifique de l'hémoglobine, c'est elle qui varie selon l'âge, l'espèce, et dans certaines maladies [26].

5-3-2-1- La structure de la globine

Elle est composée de :

- 4 chaînes de polypeptides (2 chaînes α et 2 chaînes β soit $\alpha_2 \beta_2$).
- la chaîne α a 141 acides aminés et la chaîne β en a 146 et elles sont reliées par des liaisons peptidiques et forment une spirale, c'est la structure secondaire en hélice. Cette spirale prend une forme complexe et stable par liaison entre différents acides aminés et réalise la structure tertiaire. La structure quaternaire correspond à la réunion des 2 chaînes α et des 2 chaînes β réalisant une molécule à 2 axes de symétrie déterminés par les 4 molécules d'hème [27].

5-3-2-2- Synthèse de la globine

Elle se fait dans les polysomes selon le même schéma que les autres protéines. Les chaînes α , synthétisée, et libérée des ribosomes puis va se combiner avec la chaîne β formée pour qu'elle puisse se détacher des ribosomes. Le dimère $\alpha \beta$ crée s'unit alors à un autre $\alpha \beta$ pour former la structure quaternaire $\alpha_2 \beta_2$. Le mode de liaison finale entre l'hème et la globine est assez mal connu [13].

5-4- Liaison hème-globine

La structure tertiaire de chaque chaîne de globine ménage un repli dans lequel une molécule d'hème s'insère. D'une part, la liaison entre la globine et l'hème se fait par des liaisons propioniques de l'hème et de la globine. D'autre part, le fer de l'hème présente six liaisons de coordinence, dont quatre interviennent dans la structure de l'hème. Les deux autres valences libres interviennent de la façon suivante : l'une des deux valences fixe le fer directement à la globine avec l'histidine dite « proximale », l'autre forme une liaison avec l'histidine dite « distale » de la globine par l'intermédiaire d'une molécule d'oxygène.

Les sous-unités réunies par de nombreuses liaisons. Il apparaît qu'il a des liaisons fortes et stable entre les chaînes $\alpha_1 \beta_1$ et $\alpha_2 \beta_2$ et des liaisons plus lâches entre les chaînes $\alpha_1 \beta_2$ et $\alpha_2 \beta_1$ [28,24] (fig. 4).

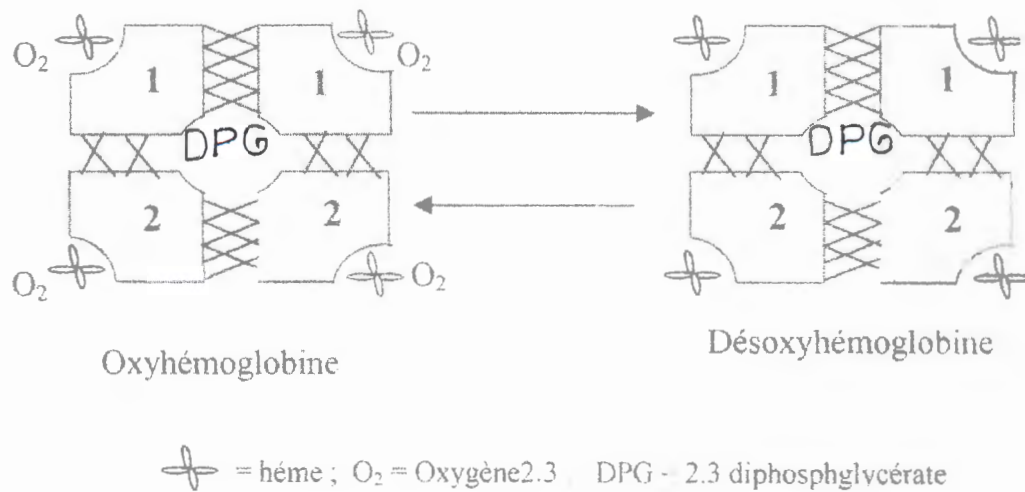


Figure. 4 Liaison hème-globine [24]

5-5- Dégradation de l'hémoglobine en bilirubine

Le globule rouge à maturité, parvenu dans le sang circulant, survit encore 120 jours environ, pendant les quels son hémoglobine ne subit pas de modification. Puis, le pigment des hématies circulantes se dégrade au niveau du système réticulo-endothélial (rate, foie, moelle osseuse) en se transformant en bilirubine, pigment biliaire rouge orangé, qui sera ensuite excrétée par le foie. Les porphyrines libres ne sont pas transformées en pigment biliaire et sont excrétées telles quelles.

Le passage de l'hémoglobine à la bilirubine se fait essentiellement par ouverture du cycle tétrapyrrolique consécutive à l'oxydation de Ca éliminé sous forme d'oxyde de carbone. L'agent oxydant est l'ion superoxyde O_2^- , qui peut être formé par l'activité de la xanthine oxydase, ou d'une superoxyde de synthétase. Il est possible que cette oxydation puisse se produire après ou avant la séparation du groupement prothétique et de la globine ; quand elle se produit avant, il se forme intermédiairement de la cholé globine, puis de la verdoglobine. De toute façon, l'étape suivante consiste en la perte du fer, préalablement transformé en Fe^{+3} trivalent, et la libération de la biliverdine, réduite en bilirubine par la biliverdine- réductase. La bilirubine formée par la rate est transportée par le sang vers le foie [23] (fig. 6).

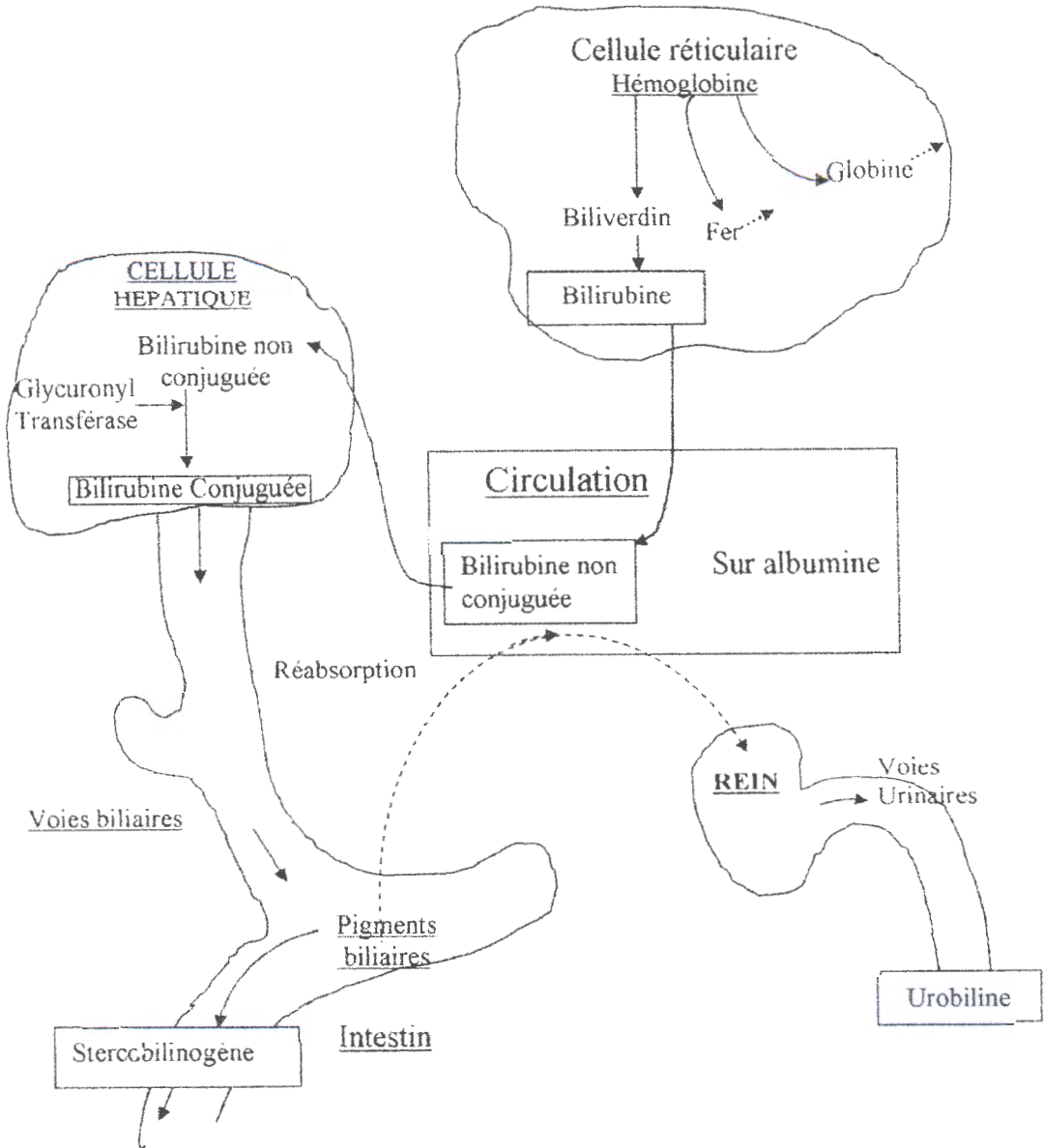


Figure. 5 cycle des produits de dégradation de l'hème [16].

6- Le recyclage du fer hémérique par les macrophages

A la fin de la durée de vie des érythrocytes, le fer est recyclé après phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure par les cellules du Kupffer. Le catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase du macrophage permet une réutilisation efficace du fer pour l'érythropoïèse.

Le mécanisme permettant au fer libéré par le catabolisme des globules rouges sénescents dans les macrophages d'être recyclé vers le plasma se fait par la ferroportine. On conçoit que des mutations de cette protéine puissent être à l'origine de la rétention de fer au sein des macrophages [7] (fig. 6).

7- Stockage du fer

La ferritine est la protéine chargée d'assurer le stockage en fer dans les cellules. La ferritine a une capacité de stockage pouvant aller jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule. La ferritine est une protéine hétérogène constituée d'une coquille protéique creuse de diamètre extérieur de 12 à 13nm et d'un noyau ferrique qui s'accumule au sein de la cavité centrale. La coquille protéique est un hétéro polymère de 24 sous-unités réalisé par l'assemblage en proportion variable de deux sous-unités différentes appelées H et L dans les conditions normales, la saturation de la ferritine est rarement atteinte et ne dépasse pas 30%. dans les tissus surchargés en fer, la ferritine peut se dégrader pour former l'hémosidérine. [7] (fig. 6).

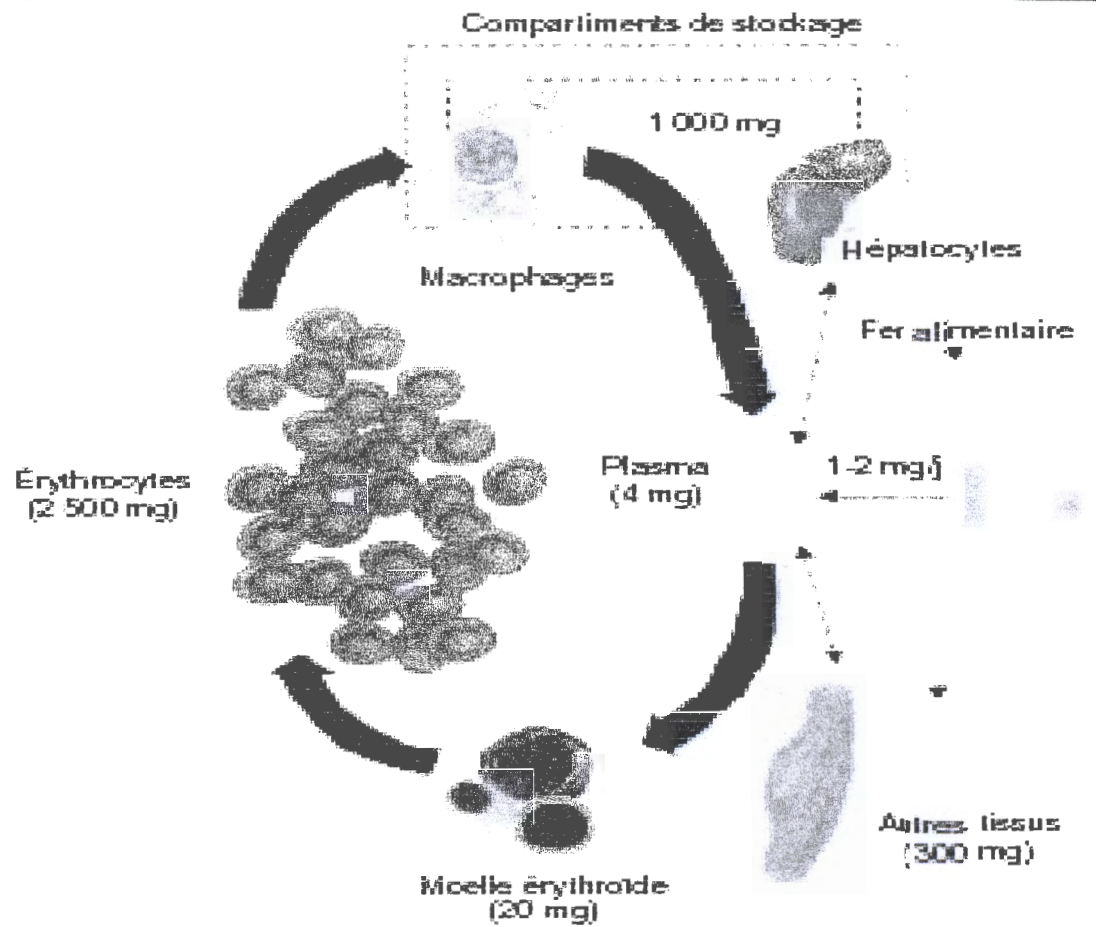


Figure. 6 répartitions de fer dans l'organisme humain [2].

8- Les pertes en fer

Les mouvements du fer dans l'organisme se font selon des voies qui ont peu d'échanges avec le milieu extérieur, seuls un à deux milligrammes sont absorbés et excrétés chaque jour. Les pertes sont pour les deux tiers liées à la desquamation des cellules du tractus gastro-intestinal, pour le reste à la desquamation des cellules de l'épiderme [7].

Les pertes sont d'environ 1 mg/jour chez l'homme, dont 50% se font par les fèces- excrétion biliaire et desquamation des cellules de la muqueuse de l'intestin et 50 % par les urines.

A ces pertes constantes se rajoutent chez la femme :

- les pertes menstruelles : environ 70 ml du sang, soit 35 mg de fer par mois.
- La grossesse, représente, malgré l'épargne des règles, une perte totale de 700 mg au profit du fœtus, au cours du troisième trimestre essentiellement, perte à laquelle viennent s'ajouter les hémorragies de la délivrance.
- L'allaitement : environ 1 mg/jour [12].

III- Pathologie

1- Carence en fer

La carence martiale est la cause numéro 1 des anémies de l'adulte, et les anémies par carence martiale sont, dans tous les pays et sous toutes les latitudes, les plus fréquentes des anémies [6].

1-1-physiopathologie de la carence en fer et de l'anémie ferriprive

- La déplétion se fait d'abord aux dépens des réserves : elle se manifeste par une baisse progressive du taux de ferritine plasmatique, anomalie la plus précoce d'une carence martiale débutante. Puis, par réaction à l'épuisement des réserves, le taux plasmatique de transferrine (dont la synthèse est stimulée par un rétrocontrôle négatif du fer sérique abaissé) augmente. Puis le fer sérique chute. Le fer sérique dosé est le fer lié à la transferrine (et non pas du fer à l'état libre dans le plasma, qui est présent seulement en quantité « infinitésimale » et par conséquent jamais dosé).
- Le déficit en fer (qui est le principal constituant de l'hème) induit une diminution de synthèse de l'hémoglobine dans l'érythroblaste, qui est responsable d'une augmentation du nombre de mitoses érythroblastiques, d'où apparition d'une microcytose, suivie par l'hypochromie (et enfin l'anémie).
- Une anémie microcytaire apparaît quand la carence est devenue importante (c'est donc une anémie centrale par insuffisance médullaire qualitative), s'y rajoute une note hémolytique liée à l'avortement précoce de certaines hématies.
- La cinétique des anomalies observées est ainsi la suivante : baisse de la ferritine, augmentation de la capacité totale de fixation (CTF) de la sidérophiline, baisse du fer sérique apparition de la microcytose, puis hypochromie et baisse du taux d'hémoglobine. Le traitement martial corrigera toutes les anomalies, dans la séquence inverse de leur apparition [29].

1-2- Diagnostic de l'anémie ferriprive

1-2-1- Clinique

L'anémie est souvent bien supportée, car elle s'est installée progressivement (elle peut ainsi être révélée par un bilan systématique). Elle peut parfois avoir un retentissement plus important et révélateur : asthénie, dyspnée d'effort, tachycardie, voire lipothymies.

- La symptomatologie liée à la carence en fer elle-même (indépendamment de l'anémie) est souvent modérée ou absente : fragilité des phanères (ongle mou, cassants et concaves, cheveux secs et cassants) ; dans une forme plus évoluée, peau sèche, fissure des commissures labiales (perlèche), signes d'atrophie muqueuse digestive (glossite, dysphagie, brûlures œsophagiennes et gastriques). Chez l'enfant surtout, la carence peut être responsable d'une tendance aux infections, d'une fébricule, d'une splénomégalie discrète.
- L'examen note la pâleur de la peau et des muqueuses et constate parfois les signes de fragilité de la peau et des phanères.
- Troubles du comportement alimentaire (la pica) induits par la carence en fer (et non le contraire) : consommation de terre, de craie, de glaçon ... qui disparaîtront après le traitement martial [29].

1-2-2- Biologique

- frottis : microcytose, anisocytose, polychromatophile, poïkilocytose, hypochromie, cellule en cible.
 - NFS : thrombocytose fréquente :

- **Marqueurs disponibles :**

- Ferritinémie : meilleur marqueur du stock martial. C'est le premier élément à diminuer lors d'une carence et le dernier à se corriger sous traitement :
- Transferrine : augmente (4 g/l) pour essayer de compenser une carence. La transferrine augmente :
 - Pendant la grossesse
 - Sous contraception orale
 - Sous tamoxifène
- Récepteurs soluble de la transferrine : augmente .Examen plus sensible que le dosage de la transferrine, mais effectué dans des laboratoires spécialisés.

Faux positifs : hémolyse, carence en B₁₂ / folates, myélodysplasie, leucémie lymphoïde chronique, vaquez, moyélofibrose.

- Capacité de fixation de la transferrine (CTF) : correspond à la quantité de fer que l'on peut fixer à la transferrine. La transferrine étant augmentée et le fer diminué : la CTF est augmentée, CTF et transferrine sont reliées :

$$\text{CTF } (\mu\text{ M}) = 25 \times \text{transferrine (g/l):}$$

- Coefficient de saturation de la transferrine (CS) correspond à la quantité de fer présente sur la transferrine par rapport à la place disponible. La transferrine est augmentée et il existe peu de fer : le CS est abaissé (< 20 %). $\text{CS} = \text{fer}/\text{CTF}$:
- Fer sérique (FS) : sa diminution (<10 μM) apparaît lorsque l'augmentation de la transferrine n'a pas suffit.

- Cinétique d'apparition :



En dehors de tout traitement, si le fer sérique est normal dans le bilan d'une anémie microcytaire, il ne s'agit pas d'une " anémie ferriprive ", même si la ferritinémie est basse... A l'inverse, la présence d'une ferritine basse , même en l'absence d'anémie ou de FS bas , correspond à une carence martiale et doit déboucher sur les mêmes explorations et thérapeutiques, il s'agit simplement alors d'un diagnostic précoce.

- Cinétique de correction. Sous traitement : inverse de la cinétique d'apparition.
- Tout traitement martial ou transfusion modifie les dosages (FS, CTF, CS, VGM et transferrine).

Devant une anémie microcytaire il faut toujours prélever un bilan martial avant traitement [30].

1-3-8- Anémies microcytaires sidéropéniques primitives

Elles ont surtout un intérêt historique (chlorose des jeunes filles, anémie avec gastrite atrophique post-ménopausique) et ne doivent être admises qu'après recherche assidue d'une cause [31].

1-4- Traitement

- Fer par la voie orale, la meilleure forme est le sulfate de fer (200mg, 67 mg de fer élément par comprimé) administré avant les repas trois fois par jour.
- Une réaction réticulocytaire débute après 7 jours, mais le traitement doit continuer pendant 4 – 6 mois pour reconstituer les réserves.
- En cas d'effets secondaire (par exemple: douleur abdominale, diarrhée ou constipation), il faut diminuer la dose, prendre le fer avec de la nourriture ou utiliser une autre forme (par exemple: gluconate de fer 300 mg ,37 mg de fer par comprimé)
- Une réaction insuffisante au traitement peut résulter de la persistance de l'hémorragie, d'une erreur de diagnostic – d'une malabsorption ou d'une mauvaise observance du traitement.
- En cas de grossesse, du fer, souvent associé à de l'acide folique, est administré préventivement.
- Le fer est administré par la voie intramusculaire aux patients atteints de malabsorption ou incapables de prendre du fer par la voie orale.
- L'administration intraveineuse de fer peut provoquer une réaction anaphylactique mais elle est utile pour reconstituer les réserves de fer dans de rares cas et chez les patients dialysés recevant de l'érythropoïétine [32].

2- surcharge en fer

La surcharge en fer est l'état pathologique dans lequel les réserves totales en fer de l'organisme sont augmentées et s'accompagne souvent d'un dysfonctionnement de certains organes provoqué par une accumulation de fer [32].

2-1- Caractéristique cliniques

- Elles résultent principalement d'un dysfonctionnement organique provoqué par une accumulation de fer.
- La cardiomyopathie provoque des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque œdémateuse : cause de mortalité importante.
- La croissance/ le développement sexuel sont ralentis chez l'enfant :
- On observe souvent un retard pubertaire, un diabète sucré, une hypothyroïdie et une hypoparathroïdie .
- Le foie peut être le siège d'une hémosidérose et d'une cirrhose. L'anomalie hépatique de la surcharge en fer transfusionnelle résulte souvent, cependant, d'une hépatite B ou C.
- Pigmentation excessive de la peau [32].
- Une hépatomégalie globale, lisse, ferme, à bord antérieur renchant, isolée, sans signe d'hypertension portale ni d'insuffisance hépato-cellulaire, sauf alcoolisme associé et à une phase tardive.
- Des manifestations articulaires douloureuses par chondro-calcinose [31].

2-2- Signes biologiques

- augmentation du fer sérique et de la saturation de la transferrine.
- Augmentation de la ferritine sérique.
- Diminution des récepteurs sériques solubles de la transferrine.
- Augmentation du fer dans le foie (surcharge en fer transfusionnelle) et dans la moelle.

- Augmentation de l'excrétion urinaire du fer en réponse à un traitement chélateur du fer.
- Anomalies des tests fonctionnelles hépatiques.
- Anomalies endocriniennes, par exemple augmentation de la glycémie [32].

2-3-Etiologie des surcharges en fer

Outre l'hémochromatose génétique, maladie héréditaire récessive fréquente dans les pays occidentaux, la surcharge en fer survient principalement chez les malades recevant des transfusions répétées de concentrés érythrocytaires pour le traitement d'une anémie chronique. Elle est aussi observée dans des circonstances plus rares telles l'acéruplasminémie et l'atransferrinémie [2].

2-3-1- Hémochromatose génétique

C'est une maladie congénitale relativement fréquente, caractérisée par une absorption accrue du fer, ce qui entraîne le dépôt de fer dans divers organes. La quantité totale de fer dans l'organisme peut être multipliée par dix. L'excès de fer conduit à la formation de radicaux libres, une fibrose et des défaillances organiques. La mutation la plus fréquente (C282 Y) concerne le gène HFE qui code pour une glycoprotéine membranaire qui se lie à la B-2- microglobuline. Ce complexe se lie alors au récepteur de la transferrine (TFR) et l'ensemble contrôle la captation du fer [33]. Cette mutation empêche la formation d'un pont disulfure dont l'intégrité est nécessaire à la structure secondaire et tertiaire du domaine d'interaction avec la B-2- microglobuline et ne permet pas l'adressage de la protéine à la membrane plasmique. Une deuxième mutation ponctuelle entraînant le remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63 (H63D) a aussi été identifiée, avec une fréquence relativement importante chez des sujets normaux (17 %). Le rôle de cette mutation dans le développement de la maladie et particulièrement chez des hétérozygote composites, n'est pas encore clair. Bien que le rôle de la protéine HFE dans le contrôle de l'absorption intestinale du fer ne soit pas encore parfaitement élucidé, il est intéressant de constater que des souris ayant une inactivation des gènes de la B-2- microglobuline par recombinaison homologe ont une accumulation progressive de fer dans les hépatocytes et ont perdu la capacité de réduire l'absorption intestinale du fer lorsque les réserves en fer sont augmentées [2].

Le traitement

Le traitement de l'hémochromatose génétique repose sur la pratique de saignées régulières, dont le rythme et l'abondances sont déterminés par l'état générale du patient, la tolérance aux saignées et l'importance de la surcharge en fer, corrélée aux taux de ferritine sérique. Le traitement initial comporte des saignées hebdomadaires. La fréquence des saignées dépend de la vitesse de normalisation de la ferritinémie, du FS et de la saturation de la transferrine. Lorsque la déplétion sérique a été obtenue, le traitement d'entretien est déterminé par l'état clinique et l'évolution des paramètres biologiques (FS et ferritine sérique) [2].

2-3-2- Hémochromatose néonatale et hémochromatose juvénile

Il s'agit de formes rares d'hémochromatose, qui ne sont pas liées aux gènes HFE. L'hémochromatose néonatale se caractérise par une surcharge en fer massive du foie et du muscle cardiaque et le pronostic est généralement rapidement fatal. Il s'agit probablement d'une anomalie du transport placentaire du fer. Les symptômes de l'hémochromatose juvénile sont très comparables à ceux de l'hémochromatose génétique liée à HFE, mais l'évolution clinique est beaucoup plus sévère. Elle se caractérise par une apparition plus précoce, avant l'âge de 30 ans, et s'accompagne d'hypogonadisme et de troubles cardiaques

sévères. En l'absence de traitement, les malades meurent le plus souvent d'insuffisance cardiaque [2].

2-3-3- Surcharges post-transfusionnelles

Tous les malades atteints d'affections hématologiques traitées par la transfusion sanguine régulière de concentrés érythrocytaires sont exposés aux risques de surcharge martiale transfusionnelle. Il s'agit principalement de la thalassémie majeure et de certaines formes de myélodysplasies, en particulier les anémies sidéroblastiques acquises idiopathiques et les anémies réfractaires simples. Chez les malades atteints d'affection hématologique, transfusés abondamment avant et pendant la réalisation d'une transplantation médullaire allogénique. Chez ces derniers patients, lorsque la transplantation permet d'obtenir un taux d'hémoglobine suffisant, il est recommandé de faire des saignées régulières pour réduire la surcharge en fer.

Tous les patients polytransfusés doivent recevoir un traitement chélateur du fer. Actuellement, le seul médicament actif qui peut et doit être utilisé est la déferoxamine (désféral). La chélation du fer est commencée lorsque la ferritine sérique s'élève aux alentours de 1000 µg/l [2].

2-3-4- Dysérythropoïèses

L'anémie sidéroblastique est une anémie réfractaire dans laquelle la moelle présente une augmentation du fer sous forme de granules disposés en anneau autour du noyau des érythroblastes. Au moins 15 % des érythroblastes prennent cet aspect dans les formes primitives. Il existe une anomalie de la synthèse de l'hème. Celle-ci se déroule à la fois dans les mitochondries et dans le cytoplasme cellulaire.

- La forme la plus courante est la forme primitive acquise.
- Une anomalie génétique de la synthèse de l'hème liée au chromosome X (due habituellement à une mutation de la δ-amino lévulinate synthétase, ALA-S), une enzyme jouant un rôle clé dans la synthèse de l'hème, est à l'origine de certaines formes congénitales, rencontrées habituellement dans le sexe masculin [32].

Traitement

Habituellement symptomatique. Des transfusions sanguines et des traitements chélateur, du fer sont souvent nécessaires, les patients atteints de formes héréditaires peuvent réagir à la pyridoxine (vitamine B₆), un cofacteur de l'ALA-S.

2-3-5- Autres types d'hémochromatoses

L'hémochromatose africaine est fréquente dans certaines populations bantoues d'Afrique du Sud et n'est pas liée au gène HFE. Elle pourrait être favorisée par un facteur de prédisposition génétique et par des apports de fer excessifs chez les buveurs de bière. Les atteintes organiques de cette surcharge en fer sont rares ; en revanche, les complications infectieuses, notamment la tuberculose, sont plus fréquentes.

L'atransferrinémie est une maladie autosomique récessive exceptionnelle caractérisée par un défaut de synthèse de transferrine, à l'origine d'une anémie microcytaire hypochrome nécessitant des transfusions itératives qui aggravent la surcharge en fer tissulaire.

L'acéruplasminémie est une maladie autosomique récessive exceptionnelle liée à une mutation de gène de la céruloplasmine. Cette protéine, principalement impliquée dans le métabolisme du cuivre, permet, par son activité ferroxidasique, la sortie du fer des cellules. En son absence, le fer s'accumule dans les différents tissus où il participe aux lésions responsables de la présentation clinique : diabète, surcharge hépatique en particulier [2].

3- Pathologie associées à une répartition anormale du fer

3-1- Anémies inflammatoires

On regroupe sous ce terme les cas d'anémie où la diminution du fer sérique ne résulte pas d'une carence mais d'une séquestration au sein des macrophages. Le fer est présent mais non utilisable, cela est habituel au cours des infections, de processus toxiques, des maladies auto-immunes et des tumeurs. Ce type d'anémie est désigné en France par le terme d'anémie inflammatoire, et dans les pays anglo-saxons sous celui d'«anémie des maladies chroniques». L'anémie est normochrome au début progressivement hypochrome mais l'abaissement du VGM n'y est jamais aussi important que dans les carences en fer ou dans les thalassémies [34].

3-1-1- Physiopathologie

La physiopathologie des anémies inflammatoires est complexe et mal comprise :

- Augmentation des réserves : par synthèse de ferritine.
- Diminution du pool circulant de fer : par baisse de la transferrine et compétition par la lactoferrine.
- Diminution du pool fonctionnel du fer : par séquestration du fer dans les macrophages.
- Diminution de la durée de vie des globules rouges : par hyperhémolyse dans les macrophages.
- Baisse de la synthèse d'érythropoïétine (EPO) et de la sensibilité des cellules souches à l'EPO.
- Hypothyroïdie fonctionnelle (baisse de la transformation T3→T4) [30].

3-1-2- Diagnostic clinique

Cliniquement, elle est en générale, limitée et les symptômes dont se plaint le malade se plaignent dominés par la cause du syndrome inflammatoire [6].

3-1-3- Diagnostic biologique

• si l'anémie est microcytaire : FS bas, mais CS normale, transferrine diminuée, ferritine élevée.

• Syndrome inflammatoire :

Elévation possible de :

- VS ;
- CRP ;
- Orosomucoïde ;
- La patoglobine ;
- Fibrinogène ;
- α_2 – globuline et γ -globuline ;
- plaquettes et neutrophiles ;

Diminution de :

- albumine
- transferrine

• en cas d'association carence martiale/syndrome inflammatoire :

FS bas, CS bas, ferritine normale ou élevée, transferrine normale ou diminuée. Le meilleur examen est alors le profil inflammatoire, comparant les taux de ferritine, orosomucoïde, CRP et haptoglobine [30].

3-1-4- traitement

Les anémies sidéropéniques de type inflammatoire ne répondent qu'au traitement étiologique, la correction de la sidéropénie étant aussi rapide en cas de traitement efficace que le ralentissement de la VS.

Le traitement martial est inefficace et inutile. Il est rare que, dans des cas douteux, on soit amené à recourir à un traitement d'épreuve, qui ne plaidera pour une carence martiale vraie que s'il corrige franchement l'anémie, en quelques semaines, en l'absence de tout traitement anti-inflammatoire. En cas d'échec, le traitement martial ne devra pas être poursuivi [35].

3-2- Porphyrries

Les porphyries sont des maladies métaboliques dues à un déficit de la chaîne de synthèse d'hème. Chaque porphyrie correspond à une réduction de l'activité enzymatique d'une des enzymes et le phénotype clinique dépend des précurseurs de l'hème qui s'accumulent et de l'organe où a lieu l'excès de production.

Les porphyries hépatiques se manifestent le plus souvent sous forme de crises aiguës avec des symptômes neurologiques plus ou moins graves, à l'exception de la porphyrie cutanée symptomatique. La porphyrie cutanée, qui est la forme la plus fréquente de porphyrie, représente un groupe hétérogène, incluant des formes sporadiques de survenue généralement tardive (40-50 ans), et des formes familiales qui se développent plutôt, souvent autour ou même avant la puberté. L'activité de l'uroporphyrinogène de carboxylase est déficitaire seulement dans le foie, alors que dans la forme familiale un déficit de 50 % s'observe dans tous les tissus.

Un traitement par saignées entraîne toujours une amélioration clinique, même en l'absence de surcharge en fer initial. L'inhibition de l'uroporphyrinogène décarboxylase pourrait être due à des formes radicalaires de l'oxygène dont la production est catalysée par le fer libre intracellulaire [2].

3-3- Syndrome héréditaire cataracte – hyperferritinémie

Le syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie a été identifié pour la première fois en 1995, simultanément en France et en Italie, par la découverte fortuite de deux familles présentant, sur plusieurs générations, des individus associant une cataracte de développement précoce et une élévation persistante du taux de ferritine sérique, en l'absence de surcharge en fer. Dans ces deux familles, la cataracte et l'hyperferritinémie étaient transmises de façons autosomiques dominantes et, dans chaque cas, une mutation a été identifiée dans le motif IRE présent dans la partie 5' non codante de l'ARNm de la sous-unité L- ferritine.

L'augmentation de ferritine tissulaire se traduit par une élévation des taux de ferritine sérique. L'origine de la ferritine sérique a fait l'objet de nombreuses controverses et certains auteurs ont proposé que cette ferritine soit synthétisée à partir d'un gène différent de celui codant la sous-unité L. Cependant, dans le cas du syndrome cataracte-hyperferritinémie, il ne fait pas de doute que la ferritine sérique et la sous-unité L- ferritine tissulaire sont issus d'un seul et même gène. Il ne semble pas y avoir de corrélation directe entre une mutation donnée et l'élévation de la ferritine sérique ni chez les individus porteurs d'une même mutation au sein d'une famille ni entre des individus non apparentés porteurs d'une même mutation il ne faut donc pas confondre le syndrome héréditaire cataracte hyperferritinémie avec une hémochromatose génétique, dans la mesure où les malades n'ont pas de surcharge en fer et donc ne doivent pas subir de thérapie par phlébotomie [2].

V- Méthode d'exploration du métabolisme du fer

1-Méthode d'étude de l'absorption intestinale du fer

Trois méthodes permettent une quantification précise de l'absorption intestinale du fer. Elles utilisent toutes une dose traceuse de fer radioactif. Il s'agit :

- de la comparaison de la dose absorbée à la dose éliminée dans les selles.
- De la comparaison de l'incorporation in vivo dans les globules rouges des deux isotopes de fer 55 et 59, d'un injectée par voie veineuse, l'autre donnée par per os:
- Du comptage global mesurant la radioactivité du sujet après ingestion d'un repas contenant le fer marqué et après son élimination digestive [1].

2- Méthode d'évaluation du stock martial

2-1- Méthode biochimique

Les méthodes courantes font appel à la mesure du fer sérique, de la capacité total de la fixation de la transferrine du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine sérique. Les valeurs normales du fer sérique sont de $18 \pm 16 \mu \text{ mol/l}$. La capacité totale de fixation de la transferrine est un dosage fonctionnel de la transferrine : sa valeur normale est de $55 \pm 10 \mu \text{ mol/l}$. le coefficient de saturation de la transferrine correspond au rapport du fer sérique sur la capacité total de fixation de la transferrine ; ses valeurs normale sont de 15 à 40 % et des taux dépassant 50 % chez la femme et 55 % chez l'homme, sont des bons indicateurs d'une surcharge en fer. La mesure de la ferritine sérique par dosage immunocnzymatique a des valeurs normales de 20 à 280 $\mu \text{g/l}$. les chiffres étant un peu plus bas chez la femme que chez l'homme [2].

Les paramètres biochimiques utilisés pour évaluer le bilan martial ne permettent pas toujours de distinguer entre une anémie par carence en fer et une anémie associée à un état inflammatoire, ou infectieux. Le dosage de la sRTF a donc été proposé comme outil de diagnostic permettant d'identifier une carence en fer « fonctionnel », reflétant une diminution des réserves en fer ou une rétention anormale du fer dans le système réticuloendothélial associé à une érythropoïèse accrue. L'association d'une élévation des taux de sRTF et d'un hématocrite inférieur à 40% reflète un véritable déficit en fer, même en présence de taux de ferritine sérique élevés. Les valeurs normales du SRTF varient suivant les troussees commerciales mais sont de l'ordre de 5 à 25 μM . [1, 2].

2-2- Méthodes biophysiques

Des méthodes de mesure directes non invasives sont actuellement l'objet d'évaluation. Il s'agit de techniques utilisant la résonance magnétique nucléaire, des techniques tomodynamométriques et de biomagnétométrie. Le coefficient d'atténuation hépatique fourni par tomodynamométrie ou résonance magnétique nucléaire du foie, peut apprécier de façon spécifique l'importance de la surcharge en fer. Cependant, la mise au point de ces techniques est délicate et l'appareillage coûteux, ce qui rend la réalisation de ces méthodes peu utilisée en pratique clinique. [1, 2].

2-3- Méthodes histologiques

La biopsie hépatique permet de déterminer la quantité de fer par gramme de tissu sec. Ce test est volontiers utilisé en hépatologie pour affirmer le diagnostic d'hemosidrose génétique. [1, 2].

3-Etude isotopique de l'érythropoïèse

L'utilisation du fer pour étudier l'érythropoïèse et les mouvements du fer vers les réserves est bien explorée par le fer 59. L'étude de la cinétique au fer 59 dure 14 jours et

nécessite un laboratoire entraîné, mais donne des renseignements précieux en cas d'anomalies complexes de l'érythropoïèse. Trois données sont fournies par cette épreuve :

- le taux de renouvellement du fer plasmatique qui mesure la capacité de la moelle, et donc des érythroblastes, à fixer le fer.
- La courbe d'incorporation du fer ⁵⁹ dans les globules rouges circulants qui donne une idée quantitative de l'érythropoïèse dans le pourcentage maximum retrouvé dans les globules rouges et une idée qualitative (dysérythropoïèse étudiée par la forme de la courbe d'incorporation).
- Le siège de l'érythropoïèse et la mise en réserve par les comptages externes. [1, 2].

VI-Discussion

Le fer est présent et nécessaire dans toutes les cellules de l'organisme. Les échanges entre les différents compartiments du fer sont très actifs; en revanche, les échanges avec le milieu extérieur sont faibles, de l'ordre du mg/j.

L'organisme d'un adulte contient environ 4g de fer qui se répartissent essentiellement entre l'hémoglobine (2,5g), la ferritine 1g et les protéines à fer héminique (cytochrome, myoglobine..) ou non héminique (ribonucléotide réductase..). Les sources en fer sont alimentaires [7].

Le Fe^{+3} est véhiculé dans le plasma associé à la transferrine et internalisé dans les cellules par interaction avec des récepteurs membranaires spécifiques. La majorité du fer plasmatique est utilisé pour la synthèse d'hémoglobine dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse, le fer de l'hémoglobine étant recyclé après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages et catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase.

Le Fe^{+2} traverse les membranes grâce à des transporteurs comme « naturel résistance associated macrophage protein » (Nramp)₂ / DMT1 au pôle apical des anthérocytes ou la ferroportine au pôle basolatéral. Le fer intracellulaire se répartit entre le compartiment de réserve, associé à la ferritine, et la mitochondrie où il participe à la synthèse de l'hème. Le niveau d'expression des protéines de transport et de stockage du fer dépend de régulations post-transcriptionnelles fer- dépendantes [2].

La quantité totale de fer de l'organisme est extrêmement stable et résulte d'un équilibre entre les entrées et les sorties de ce métal. Les mécanismes de régulation des mouvements du fer sont restés très longtemps méconnus. Ces dernières années, plusieurs protéines d'intérêt majeur ont été découvertes [9].

L'exploration du métabolisme du fer est fondée sur la mesure du fer sérique, de la capacité totale de fixation de la transferrine et de la ferritine sérique. La plupart des hémochromatoses héréditaires sont dues à des mutations du gène HFE ; de nouveaux gènes, de découverte récente, sont impliqués dans d'autres formes d'hémochromatose [7].

D'après J. Furioli, la carence en fer est le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde, il constitue la première cause d'anémie. Elle reste très fréquente dans les pays industrialisés et continue à poser un problème de santé publique. Les jeunes enfants notamment les femmes enceintes, sont les plus touchés par cette carence [36].

Sanae Bouhsain et ses collaborateurs ont réalisé un travail prospectif sur l'anémie ferriprive durant une période de quatre mois, à partir d'échantillons de sérum prélevés chez trois groupes de sujets :

Le premier groupe correspond 20 témoins. Ils sont tous de sexe masculin et sont âgés de 18 à 22 ans. Ces jeunes sont inclus dans l'étude à raison de leur bonne santé apparente.

Le deuxième groupe inclus 20 patientes ayant une anémie ferriprive, il s'agit de jeunes femmes âgées de 20 à 45 ans.

Le troisième groupe correspond à 12 patients hospitalisés pour des pathologies inflammatoires chroniques, et ils ont obtenu comme résultats :

Pour le groupe témoin, les valeurs extrêmes du RsTF sont comprises entre 0,85 et 1,52 mg/l, avec une moyenne de 1,18 mg/l. Quant à la moyenne de l'index du RsTF, elle est de 0,49 avec des valeurs situées entre 0,39 et 0,62.

Le taux moyen de fer sérique dans ce groupe est de 0,7 mg/l, et transferrine 2 g/l

Dans le deuxième groupe, des patientes présentant une anémie ferriprive, toutes présentent des taux élevés de RsTF allant de 2,05 à 4,16 mg/l avec une valeur moyenne de RsTF de 2,86 mg/l, et un index RsTF de 3,21.

Le taux moyen de fer sérique dans ce groupe est de 0,9 mg/l, transferrine 2,8 g/l.

L'objectif de cette étude prospective est d'évaluer l'intérêt du dosage du RsTF dans le diagnostic de carence martiale chez des patients hospitalisés pour des pathologies inflammatoires chroniques, dans le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Maroc) [37].

Cette étude a montré que le récepteur soluble de transferrine est un bon critère dans le diagnostic de la carence martiale, puisque on a remarqué que le taux de RsTF est élevé chez les patients qui souffrent d'anémie ferriprive par contre, il est abaissé dans les cas normaux.

Selon l'étude prospective réalisée par M. Ruivard et ses collaborateurs durant huit mois à partir d'échantillons de sérum et de moelle osseuse prélevés chez des patients hospitalisés dans le service de médecine interne et d'hématologie clinique, les prélèvements sanguins et modulaires sont nécessaires aux soins des patients et n'ont donc pas été réalisés pour les besoins de l'étude, l'absence de fer extracellulaire ou dans les macrophages médullaires caractérisent les patients du groupe « carence en fer » [38].

La présence d'au moins un amas de fer extracellulaire par grain ou d'au moins un macrophage chargé de fer par lame caractérisent les patients sans carence en fer. Les patients du groupe témoin sont ensuite sélectionnés dont l'âge et le sexe est le plus proche du groupe « carence en fer », et les résultats obtenus sont les suivants :

Sur les 103 prélèvements médullaires observés, 28 sont exclus. Sur les 82 prélèvements restants, 21 patients constituent le groupe « carence en fer ». Parmi les 61 patients sans carence en fer, 33 patients, dont l'âge est le plus proche possible du premier groupe, constituent le groupe témoin. Une anémie est trouvée chez 73 % des patients du groupe témoin (taux d'hémoglobine moyen à 10,7 g/dl). Et chez 29 % de patients du groupe « carence en fer » (taux d'hémoglobine moyen à 12,4 g/dl). Cinq patients (24 %) du groupe « carence en fer » et 16 patients (48 %) du groupe témoin présentent un syndrome inflammatoire biologique (protéine C réactive supérieure à 10 mg/l). Les taux de ferritine sérique se situent au-delà de 100 µg / l chez cinq patients du groupe « carence en fer » et quatre d'entre eux présentent un syndrome inflammatoire biologique.

L'analyse du fer médullaire, utilisée dans cette étude pour définir les patients du groupe « carence en fer », est considérée comme la méthode de référence pour évaluer les réserves en fer, particulièrement chez les patients hospitalisés. Le dosage de la ferritine sérique permet en pratique une approche très satisfaisante des réserves en fer. Les valeurs de la ferritine varient de façons parallèles au fer médullaire, mais sont plus élevées chez les patients présentant une maladie hépatique un syndrome inflammatoire biologique.

La fréquence des syndromes inflammatoires biologique et des maladies hématologiques explique l'élévation des valeurs moyennes de la ferritine (85 µg/l dans le groupe « carence en fer », 778 µg / l dans le groupe témoin). La meilleure efficacité diagnostique de la ferritine est obtenue pour une valeur seuil de 60 µg/l [38].

La surcharge en fer importe de corrélér le niveau de la ferritine au taux de saturation de la transferrine pour apprécier la réalité physiopathologique. Ces deux tests peuvent être perturbé, de manière parallèle ou décalée, dans les pathologies de surcharges en fer en particulier secondaires. On rencontre des surcharge en fer lors des cirrhoses évoluées, ou décours des transfusions chroniques quelques soit l'indication, après la prise excessive de fer per os ou l'utilisation intempestive du fer injectable [39].

L'hémochromatose est une maladie de surcharges en fer, très fréquente chez les Européens, et à déterminisme génétique récessif autosomique. En 1996 le gène de l'hémochromatose héréditaire (HFE) a été identifiée, avec une mutation majeurs (nommée C282Y) parce que 85 à 90 % des malades atteints d'hémochromatose héréditaire typique sont homozygotes. Une seconde mutation du gène HFE (nommée H63D), dans ce sens que les hétérozygotes composites entre la première mutation et la deuxième (de génotype HFE : C282Y/H63D) sont plus fréquentes chez les malades que dans la population générale.

Selon l'étude de G.Lucotte et T.Champenois, leur résultats été sur 1615 patients consécutifs, prélevées sur une période de 10 mois (entre décembre 1999 et septembre 2000). Il s'agit de patients caucasiens adultes, des deux sexes (de l'ordre de cinq hommes pour une femme), non- apparentés entre eux. Chaque patient était adressé au laboratoire avec au moins une valeur élevée du bilan martial : fer sérique supérieur à 35 $\mu\text{mol/l}$, ferritinémie supérieure à 200 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme et à 110 $\mu\text{g/l}$ chez la femme, coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 50 %.

L'ADN génomique des patients a été extraits à partir du sang total des patients. La mutation C282Y du gène HFE à été détectée par PCR de l'ADN génomique avec des amorces spécifiques, suivie d'une digestion du produit d'amplification obtenu par l'enzyme de restriction RsaI de même pour la mutation H63D, après restriction par MboI. Dans les deux cas l'examen des profils de restriction sur minigel d'agarose permettait pour chacun des patients le typage des trois génotypes possibles à chaque mutation.

Les résultats obtenus concernant les deux mutations C282Y et H63D, étudiées simultanément chez les 1615 patients; les proportions des neuf génotypes possibles y sont données par ordre d'importance décroissante. Pour ce qui concerne la première mutation C282Y, 1057 patients (65,44 %) ne la présentent pas; 558 patients (34,55 %) ont au moins un allèle C282Y muté, 401 d'entre eux (24,83 %) étant hétérozygote, et 157 (9,72 %) étant homozygotes. Parmi les hétérozygotes C282Y, 141 (35,16 %) sont hétérozygotes composites avec la deuxième mutation H63D. Dans l'ensemble, des patients, la proportion d'hétérozygotes composites est de 8,73 %.

Cette étude consiste à déterminer le génotype simultané à ces deux mutations du gène HFE dans une nouvelle série de 1615 patients surchargés en fer, afin de préciser l'influence séparée de C282Y et de H63D ainsi que leur interactions. En présence d'un bilan élevée en fer sérique, l'étude ultérieure des mutations du gène de l'hémochromatose permet l'établissement du statut génétique des patients correspondants [40].

Conclusion



Conclusion

Le fer est présent et nécessaire dans toutes les cellules de l'organisme. Son origine dans l'organisme dépend exclusivement des apports alimentaires, les échanges entre les différents compartiments du fer sont très actifs ; en revanche, les échanges avec le milieu extérieur sont faibles, de l'ordre du mg/j.

Un certain nombre de protéines régule ces flux de fer à travers les membranes, comme HFE qui interagit avec les récepteurs à la transferrine au niveau des cellules de la crypte dans le duodénum et régule l'absorption intestinale du fer, ou la frataxine qui joue un rôle dans le passage du fer mitochondrial.

Enfin, des protéines avec une activité ferroxidase cuivre-dépendante comme l'héphaestine ou la céruloplasmine, sont impliquées dans le passage du fer du milieu intracellulaire vers le plasma.

La carence en fer affecte un pourcentage important de la population mondiale et conduit, dans les formes les plus sévères, à une anémie microcytaire. Les causes les plus fréquentes de carence en fer sont l'insuffisance d'apports nutritionnels dans l'enfance. Chez l'adulte, elle est plus généralement en rapport avec des hémorragies chroniques. Les principales causes de surcharge en fer sont l'hémochromatose génétique et les surcharges martiales post-transfusionnelles.

L'exploration du métabolisme du fer est fondée sur la mesure du fer sérique, de la capacité totale de fixation, de la transferrine, étroitement liée à l'état des réserves martiales et indispensable à l'appréciation du degré de carence en fer, de la ferritine érythrocytaire, témoin des apports de fer, à la moelle et du bon fonctionnement de l'érythropoïèse, du récepteur soluble de la transferrine considéré comme l'un des éléments les plus fiables du diagnostic précoce de la carence en fer, et du gène responsable de l'hémochromatose génétique, qui représente une étape extrêmement importante.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **R. Girot**, Le métabolisme du fer, Service d'hématologie biologique, hôpital Tenon, Paris. (1997) 10-14.
- [2] **C. Beaumont ; R. Girot**, Métamilsem du fer : physiologie et pathologie, Elsevier SAS, Paris. (2000) 1-5,7-11.
- [3] **O. Loréal , M.B. Troadec , B.Courselaud , P. brissot**, Le métabolisme du fer : de nouveaux gènes pour des Pathologies historiques, flammarion médecines sciences – journées de diabétologie. (2002) 43,46.
- [4] **Larousse médical**, Impression Graficoed Toriale Printing Bologne, imprimé en Italie. (2000) 391.
- [5] **B. Dora , S. Belabes , F. Smaili, K. Bouzid**, Hématologie, 1, place centrale de Ben Aknoun, Alger. (1989) 36-37.
- [6] **J-P Lévy , B. Varet , J-P. Clauvel , F. Lefrere , A. Bezeaud , C.Guilin**, Hématologie et transfusion, Masson, paris. (2001) 33,37,69.
- [7] **R. Girot**, Données récentes sur le métabolisme du fer normal et pathologique, Elseier SAS, Paris(2005) 8-9.
- [8] **P. Métais , J. Agnery, G. Féraud, J-C. Fruchart**, Biochimie clinique, SimepSA. (1985)182.
- [9] **E.cadet , M. gadenne , D. Capron , J. Rochette**, Données récentes sur le métabolisme du fer : un état d transition, Elsevier SAS. (2004)317,320_322.
- [10] **P. Bonizegaréne , M.P. Couhlon , J.C. Deybach , D. Techernichko, J. Lamoril**, Les hémochromatoses héréditaires, Elsevier SAS.(2006) 67-68.
- [11] **H.F.Brunn**, médecine interne, 3^{ème} édition, tome 2. (1995)30.
- [12] **R. Zittoun , B. Alain , S. Meyer**, Manuel d'hématologie, Maloine, Paris. (1992).
- [13] **Ph. Colombat , Ch. Binet , J. desbois , J.P. Lamagnése**, Hématologie pratique, doin éditeur, Paris. (1991) 16-17
- [14] **J.P. Levy , J.P. Clauvel , F. Lefrere , A. Bezaud, M.C. Guillin**, hématologie et transfusion, Edition Masson. (2004) 30-49.
- [15] **C. Sultan, G. Heilman, M. Imbert**, Aide mémoire d'hématologie, Edition, paris. (1996) 16.
- [16] **J. Bernard , J.P. Levy**, Abrégé d'hématologie, Masson, Paris. (1976) 26.
- [17] **J. Bernard , J.P. Levy , B. Varet , J.P. Clauvel**, Hématologie, Masson, Paris. (1990) 30-31.
- [18] **Ph. Meyer**, Physiologie humaine, lammarion, Paris. (1983) 831-832
- [19] **F. Smaili**, Abrégé d'hématologie Edition O.P.U , (2003) 18.
- [20] **W. Samson**, Physiologie appliqué à la médecine, 2^{ème} édition, 3^{ème} tirage. (1989) 15-16.
- [21] **S. Lubert , S. Weinman , P. Kamoun**, la biochimie, Flammarion, Paris. (1992) 156-157.
- [22] **V. Donald , G.V. Judith , D. Hubert, L. Norbert,W. Jean**, Biochimie, Simep 2ème edition, Paris. (1998) 216-217.
- [23] **P. Boulanger, G. Biserte, J. Polonovsky , M. Dautrevaux**, abrège de biochimie médicale, masson, Paris . (1981) 289.
- [24] **R. Zittoun , B. Alain , S. Meyer**, manuel d'hématologie, Maloine, Paris. (1984) 97-100.
- [25] **H. Wajcman , R. Brigitte , G. Robert**, les maladies du globules rouges, Iserm, paris. (1992) 31-33.
- [26] **J.H. Well**, biochimie générale, Masson, Paris. (1979) 55.
- [27] **G. Auclerc**, Hématologie, Maloine S.A Edition, Paris. (1980) 26,30-31.
- [28] **M. Belabbassi**, Contribution à l'étude de la Béta-thalassémie, Mémoire D.E.S, Université de Constantine. (1999) 1-2.

Date de soutenance : 21/06/2007

Heure : 10 : 00

Présenté par :

* Tikoudane Nadia

* Harratz Nassira

* Hammoud Houria

Thème : Métabolisme du fer : Physiologie et pathologie

ملخص

يوجد عند الإنسان مثل باقي الثدييات، عنصر الحديد الذي يوجد بشكل أثار يتمركز بالدرجة الأولى في شكل هيموبروتين مثل الهيموغلوبين والميوغلوبين وينقل في مصل الدم بواسطة الترونسفيرين ويخزن في الأعضاء خاصة في الكبد بواسطة الفيريتين. جزء فقط من الحديد يبقى حرا يشارك في المبادلات، وهذا يحد من إمكانيات التسمم بهذا العنصر، الذي يؤدي إلى تشكيل جنور حرة المشتقة من الأكسجين. نقص الحديد يصيب نسبة كبيرة من شعوب العالم، ويؤدي إلى الأشكال الخطيرة من فقر الدم الميكروسيطار. الأسباب الأكثر شيوعا للعجز في الحديد هي نقص الغذاء عند الأطفال وعند البالغين، وعموما النزيف المزمن. الأسباب الرئيسية للإفراط في الحديد هي الهيموكروماتوز الوراثي و بعد حقن الدم. وغالبا ما يطبق للكشف عن الحديد قياس الحديد المصلي، مع عامل تشبع الترونسفيرين والفيريتين المصلي.

Résumé

Chez l'être humain, comme les autres mammifères, le fer est un élément trace localisé principalement dans les hémoprotéines comme l'hémoglobine et la myoglobine. Il est transporté dans le plasma par la transferrine et stocké dans les organes, principalement dans le foie, par la ferritine. Seule une très faible fraction du fer reste libre, participant aux échanges, ce qui limite les possibilités de toxicité de cet élément qui favorise la formation radicaux libres dérivés de l'oxygène. La carence en fer affecte un pourcentage important de la population mondiale et conduit, dans les formes les plus sévères, à une anémie microcytaire. Les causes les plus fréquentes de carence en fer sont l'insuffisance d'apports nutritionnels dans l'enfance. Chez l'adulte, elle est plus généralement en rapport avec des hémorragies chroniques. Les principales causes de surcharge en fer sont l'hémochromatose génétique et les surcharges martiales post-transfusionnelles. En pratique courante, l'exploration du métabolisme du fer fait appel à la mesure du fer sérique, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine sérique.

Abstract :

At the human being, like the other mammals, iron is an element draws localized mainly in hemoproteins as hemoglobin and the myoglobin. it is transported in plasma by the transferrin and is stocked in organs, mainly in the liver, by the ferritin. Along a very weak fraction of iron remains free, participant to exchanges, what limits possibilities of toxicity of this element that encourage the formation of derivative free radicals of the oxygen.

The defaulting in iron affects a percentage important of the worldwide population and conduit, in the severe shapes, to an anemia microcytic. The most frequent reasons of defaulting in iron are the insufficiency of contributions nutritionnels in the childhood. At the adult, she is generally in report with the chronic hemorrhages. The main reasons of overcharge in iron are the genetic hemochromatose and overcharges martial post-transfusional.

In current practice, the exploration of the iron metabolism made worthy of call iron seric, of the coefficient of saturation of the transferrin and ferritin seric.

Mots clés : Anémie microcytaire, transferrine, ferritine, hémochromatose, Hémoglobine.

Encadreur : Mr. Laib Essaid