

Lundi 17 janvier 2011

15h30-17h30

Ron ótypeuse: Kitking WU

Ron ólectrice : Alyssa FARADJI, Corien F.

# Hématologie Cours n °1

## Les Facteurs de l' érythropo ièse

Professeur H. Puy

**Pour info....**

**Il est indispensable de connaître les cours avant la première séance d'APP.**

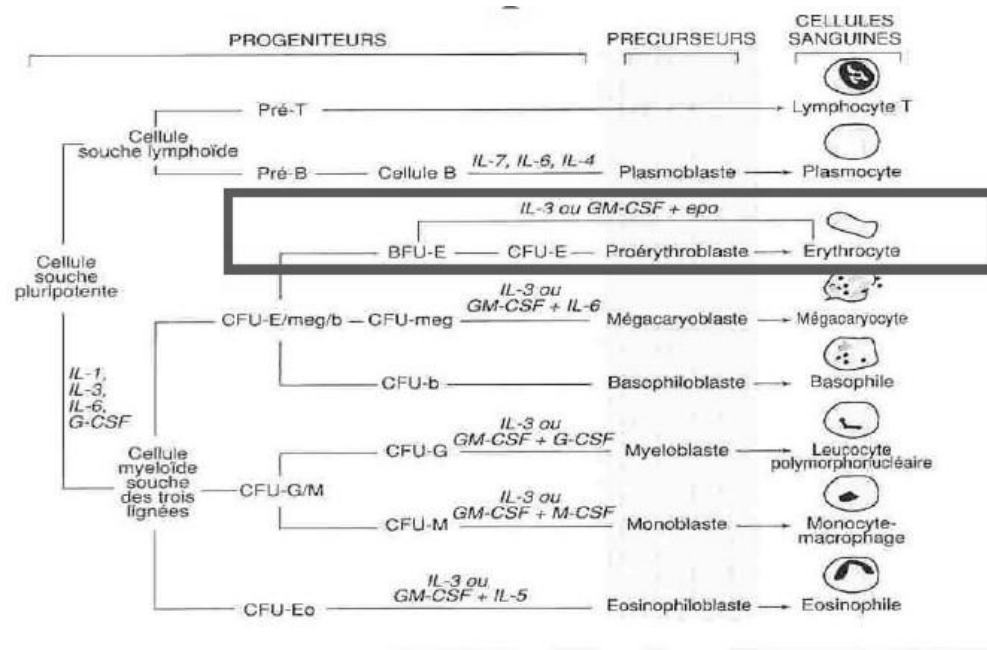
**Les séances d'APP portent sur :**

- les an émie r ég ériatives
- les an émie ar ég ériatives
- la leucop énie et la thrombop énie
- le syndrome h émorragique
- l'h émostase



# I. ERYTHROPOIESE

## a) Introduction



### Schéma du processus hématopoïétique

BFU : Burst Forming Unit. CFU : Colony Forming Unit. Epo : Erythropoïétine

IL : Interleukine. GM-CSF : Granulocyte Megacaryocyte-Colony Stimulating Factor.

#### ※ La lignée érythroïde :

- Les cellules souches pluripotentes, sous l'action de différents facteurs (notamment les interleukines), se différencient en cellules souches lymphoïdes (dont on ne parlera pas dans ce cours) ou en cellules souches myéloïdes (qui sont à l'origine de 3 lignées, dont **CFU-E/meg/b**). Cette **origine commune mégacaryocytaire et érythroïde** explique que dans certains syndromes myéloïdes classiques, on voit souvent des atteintes associées des globules rouges et des plaquettes.
- Dans la lignée érythroïde, **BFU-E** se différencie en **CFU-E**, puis en **pro-érythroblaste**, ensuite en **érythroblaste**, et finalement en **érythrocyte** (ou cellule érythroïde). Les facteurs de différenciation spécifiques de la lignée érythroïde sont **l'interleukine 3, GM-CSF, et l'érythropoïétine**.

#### ※ Définition de l'érythropoïèse:

**Phénomène de multiplication et différenciation d'une unité érythroïde à caractère prolifératif (Unité Fonctionnelle = «érythron») jusqu'au stade hématie (GR)**

- ※ Le **stimulus primaire** de l'érythropoïèse est le **degré d'oxygénation des tissus**. L'hypoxie est un stimulant fort et est véhiculée par des facteurs HIF. L'effecteur central de la régulation est **l'érythropoïétine (EPO)**, quasi exclusivement fabriqué par le **rein**).

- ※ *Ceci explique pourquoi en cas d'insuffisance rénale, une des complications associées est l'anémie. L'insuffisance rénale entraîne une absence de réponse à l'hypoxie par la synthèse d'érythropoïétine, et donc une absence de stimuli pour la différenciation de la moëlle osseuse dans la lignée érythroïde.*

- ※ **Le tissu rouge est en remodelage permanent et se caractérise par une réplication intense.**  
*La durée de vie d'un GR est de 120 jours dans la circulation générale, avant de connaître la sénescence et l'érytose (mort programmée des GR). A l'âge adulte, le tissu érythroïde est un des tissus qui se renouvellent le plus à l'état physiologique.*
- ※ *Or, une des particularités des cellules cancéreuses est la dérégulation de la réplication. Les traitements anti-cancéreux comme les chimiothérapies reposent sur l'inhibition de cette capacité répllicative. Un des effets secondaires de ces chimiothérapies est donc l'inhibition de la réplication physiologique des tissus à renouvellement permanent (notamment le tissu érythroïde), qui entraîne l'aplasie et des anémies.*
- ※ La réplication (synthèse d'ADN) nécessite des bases puriques et pyrimidiques, en particulier des **thymines** (qui se différencient de l'uracile de l'ARN par un groupement méthyle CH<sub>3</sub>). Un grand nombre de chimiothérapies empêchent le passage de l'uracile en thymine en bloquant la biodisponibilité du méthyle, pour arrêter la réplication des cellules. Ce système est sous la dépendance de la **vitamine B12** et des **folates**, couplés à la méthionine et des donneurs de méthyle de l'organisme.

### b) Le globule rouge, un sac vieillissant bourré d'O<sub>2</sub>

- ※ Le GR contient des **hémoglobines**, constituées d'une partie protéique constituée de 4 chaînes de **globines** qui portent chacune un groupement prosthétique, l'**hème** (= une **porphyrine** avec un ion **fer** au centre).
- ※ Comme il n'y a pas de mitochondries, le **métabolisme** privilégié de production d'**énergie** est le shunt des pentoses. Cette énergie est nécessaire pour activer les mécanismes de **protection antiradicalaire** (système du glutathion), contre le stress oxydant permanent et fort (lié à la cytotoxicité d'O<sub>2</sub>)
- ※ Au niveau de la **membrane, des maladies génétiques peuvent rendre le GR**
  - **plus ou moins déformable**  
(**spectrine; ankyrine.....** → donnent des GR de formes différentes, de moindre déformabilité)
  - **plus ou moins fragilisable (autoimmunité)**  
(des déterminants antigéniques sont reconnus par des auto-anticorps comme étrangers à soi et entraînent la dégradation des GR → hémolyse autoimmune / anémie autoimmune)

### c) Prolongements cliniques

L'**érythropénie** est un **déficit en GR**.

Elle est due à

- ※ un manque de production (= carence arégénérative), lié à une carence en **EPO** (insuffisance rénale par exemple) ou en **Vit B12 / Folates**
- ※ l'**hémolyse tissulaire** = dégradation accrue des GR notamment par les macrophages spléniques et les macrophages hépatiques (= cellules de Kupfer)  
Il s'agit alors d'une carence arégénérative : les GR circulants meurent trop précocément, la moelle osseuse n'arrive pas à compenser les pertes malgré une augmentation de production

Différentes anomalies sont à l'origine de l'hémolyse tissulaire :

※ **Anomalies corpusculaires congénitales :**

- 1) de la **membrane GR** (normalement en disque biconcave):  
**sphérocytose** (GR en sphère), **elliptocytose** (GR en ellipse)
- 2) **enzymatique énergétique**:  
 - **G6PdH** (Glucose-6-Phosphate déshydrogénase) → favisme  
 - **Pyruvate kinase, glutathion synthétase**
- 3) de l'**Hb** :  
 - **globine** → **hémoglobinopathies : drépanocytose, thalassémies**  
 - **hème** → **porphyries, carence martiale**

※ **Anomalies extracorporelles acquises :**

**infections parasitaires (paludisme)**  
**immunologique (AHAI = anémie hémolytique auto-immune)**

*L'hémolyse peut aussi être intra-vasculaire.*

*d) Facteurs limitants de l'érythropoïèse (Hors Erythropoïétine)*

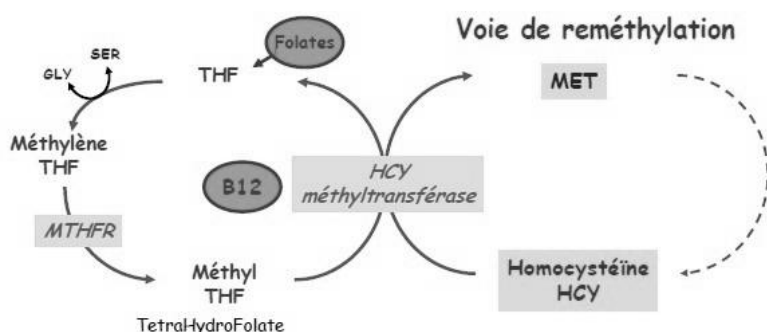
- ※ Synthèse d'ADN → dTTP → *Thymidylate Kinase* → **Vit B12 et Acide Folique (Folates)**
- ※ Hémoglobine → *Globine (non traité) + Hème*
- ※ Hème → *protoporphyrine + Fe<sup>2+</sup>* → **Fer**
- ※ **Métabolisme, membrane** (non traité)

Dans une NFS, lorsque le taux d'Hb est faible (en générale <12g/dl), on regarde le VGM (volume globulaire moyen).

**Carence Vit B12 et Folates → anémie macrocytaire**  
**Carence en fer → anémie microcytaire**

※ Rappel sur le METABOLISME DE LA METHIONINE

C'est un **AA essentiel, donneur de méthyle (CH<sub>3</sub>)** qui est essentiel pour la **synthèse des bases**.



Le passage de Met en **homocystéine (HCY)** est réversible en présence de **HCY méthyltransférase**

→ la **voie de reméthylation**

La vitamine B12 est un cofacteur de cette HCY méthyltransférase.

Le **méthyl-THF** (méthyl-tétrahydrofolate) est le substrat de cette enzyme. Les folates fournissent la source de THF.

D'où l'importance des apports alimentaires en vitamine B12 et en folates.

Le **THF**, produit par **HCY méthyltransférase** à partir du méthyl-THF, se reméthyle avec la **sérine** pour donner le **méthylène-THF**, qui se transforme en **méthyl-THF** sous l'action de **MTHFR (méthylène THF réductase)**

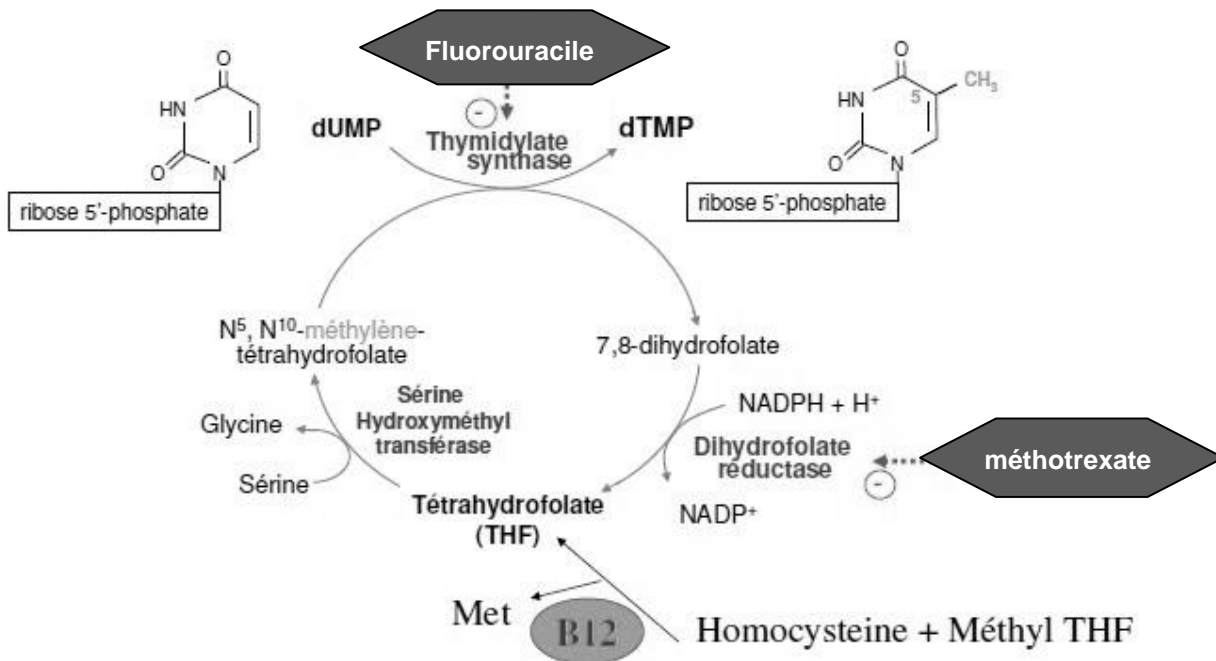
## II. LES FOLATE

### a) Le THF

- ※ Les **dihydrofolates (DHF)** sont transformés en **tétrahydrofolates (THF)** par la **dihydrofolate réductase (DHFR)**
  - ※ **Forme circulante : 5-méthyl-THF**
  - ※ **Forme active : le THF polyglutamate (Vit B12 dépendant)**
  - ※ **Transport de radicaux monocarbonés sur les azotes 5 et 10 du THF**
  - ※ (le prof a passé sur ce point, je le mets ici pour info)
- Cofacteur des réactions enzymatiques de transfert des groupements monocarbonés dont trois pour la synthèse de l'ADN : 2 réactions pour la synthèse des Purines, 1 pour la synthèse des Pyrimidines

### b) Biosynthèse de la (désoxy)thymidine par apport de CH<sub>3</sub> par le THF sur le

#### dUMP et anticancéreux ++



Le **THF** donne **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-méthylène-THF** par la **sérine hydroxyméthyl transférase**.

Le **dTMP** se forme grâce à la **thymidylate synthase**, qui transfère le radical méthyle fourni par le **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-méthylène-THF** sur le **dUMP**.

Le système régénère : le **N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-méthylène-THF**, après avoir donné son méthyle, devient le **DHF**. Le **DHF** redonne du **THF** par la **DHF réductase**.

2 substances thérapeutiques sont utilisées dans les chimiothérapies:

- le **5-fluorouracile (5FU)**, analogue de base qui bloque la thymidylate synthase
- le **méthotrexate**, qui bloque la DHF réductase.

### c) Sources, transport et réserves

- ※ **Besoins quotidiens : 100 µg**
- ※ **Apports : 400 µg** essentiellement dans les **tissus animaux (foie) ou végétaux**.  
La **flore intestinale** contribue également à la fabrication des folates
- ※ **Absorption duodéno-jéjunale** sous forme de **méthyl-THF transporté par l'albumine** (*de manière non spécifique*)
- ※ **Réserves (Foie +++): 10-20 mg (facteur 100 par rapport aux besoins quotidiens)**  
**épuisement rapide si carence d'apport ou excès d'utilisation**

### d) Carences en folates

- ※ **Déficits d'apports :**
  - **maladies coeliaques** : *accélération de transit, l'absorption n'a pas le temps de se faire*
  - **grossesse** : *besoin quotidien augmenté*
  - **alcoolisme chronique** : *l'absorption est perturbée par l'alcool*
- ※ **Excès d'utilisation :**
  - **états inflammatoires chroniques** (*turnover cellulaire augmenté*)
  - **anémies hémolytiques**
  - **états prolifératifs** (*cancer..*)
- ※ **Iatrogéniques :**
  - **oestroprogestatifs** (*gêne l'absorption*)
  - **antimitotiques** (*Inhibiteur DHFR*)

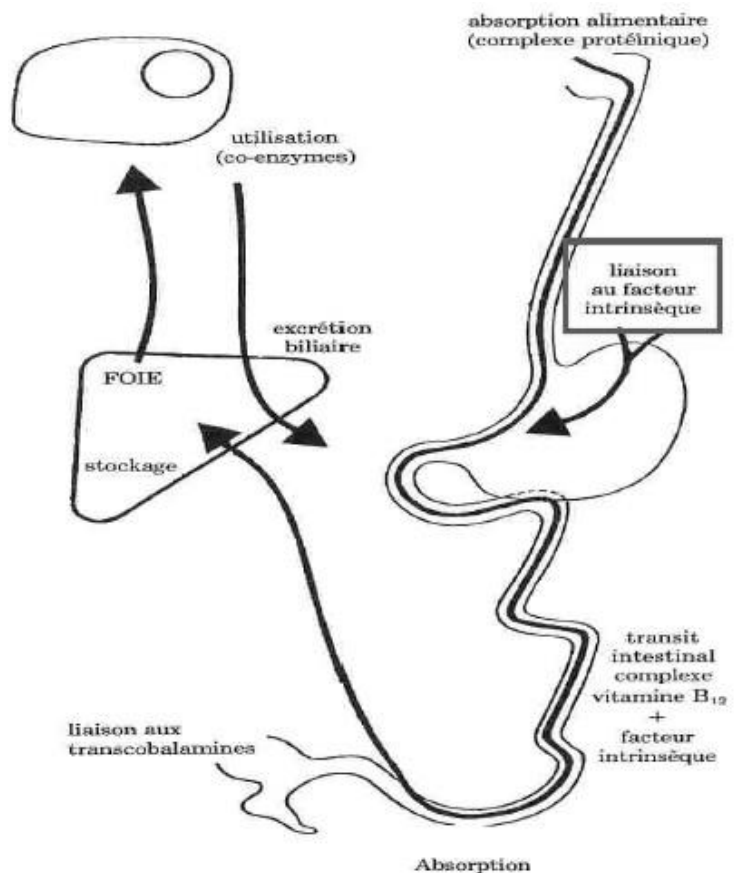
## III. LA VITAMINE B12

### a) Constitution de la vitamine B12

- ※ La vitamine B12 existe sous 4 formes différentes dont **une forme mitochondriale et une forme circulante**.
- ※ Elle est constituée d'une **porphyrine avec un cobalte au centre**, donc a une structure similaire à l'hème (*fer à la place du cobalte*)

## b) Besoins, sources, transport et réserves

- ※ **Besoins quotidiens : 2 µg**
- ※ **Apports : 5-30 µg**  
**tissus animaux (foie) ou végétaux + flore intestinale (mêmes origines que les folates)**
- ※ **Absorption dans l'iléon terminal après liaison dans l'estomac au Facteur Intrinsèque (FI) glycoprotéine secrétée par la muqueuse gastrique qui protège la vit B12 de la dégradation**
- ※ *En cas de carence de vitamine B12, ceci peut être dû à une vraie carence d'apport en vitamine B12, ou une carence en facteurs intrinsèques (ce qui explique la résistance au traitement par administration de vit B12)*
- ※ **Endocytose puis transport plasmatique par Transcobalamine II (Tc II)**
- ※ **Réserves : Foie + réserve circulante sur Transcobalamine I (Tc I)**



## c) Pathologies associées : Les anémies mégalo-blastiques

- ※ **Dans la moelle : mégalo-blastose (mégalo- = grand ; -blaste = élément immature)**
- ※ **Dans le sang : macrocytose**
- ※ **Quel que soit le mécanisme (déficiences vitaminiques, produits chimiques, drogues, erreurs innées du métabolisme...), on a une inhibition de la synthèse d'ADN.**

## d) Les déficits en Vit B12

(=cofacteur d'enzyme, pas d'effet direct, mais effet indirect sur folates)

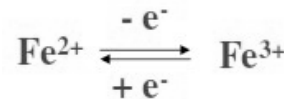
- ※ **Déficit auto-immun en facteur intrinsèque : maladie de Biermer.**  
C'est une immunité cellulaire dirigée contre le Facteur Intrinsèque et la muqueuse gastrique  
→ Gastrite atrophique, anémie macrocytaire, hypergastrinémie, tumeurs endocrines, adénocarcinomes, neuropathie
- ※ **Déficit congénital en Facteur Intrinsèque**
- ※ **Gastrectomie totale, résection grêle étendue**
- ※ **Très rares carences alimentaires**



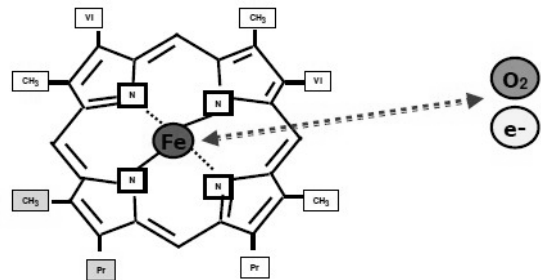
## IV. LE FER

### a) Rôles du fer

- ※ Le fer est **un facteur limitant de l'érythropoïèse**. Une carence en fer **entraîne une anémie microcytaire**
- ※ Il est **indispensable à toute forme de vie pour**
  - le transport d'oxygène
  - les réactions de transfert d'électrons
  - la synthèse d'ADN, d'ARN, des protéines
- ※ Le fer existe sous 2 formes :
  - $\text{Fe}^{2+}$ , ferreux (réduit, héminique)
  - $\text{Fe}^{3+}$ , ferrique (oxydé non héminique)**!! Le fer ne passe les membranes cellulaires que sous forme  $\text{Fe}^{++}$ , ferreux**



- ※ Le fer est constituant
  - des protéines à centre fer/soufre (avec 1/2/4 fer) qui sont cofacteurs des nombreuses enzymes:
    - Ribonucléotid réductases
    - Aconitases
  - De l'Hème = porphyrine + Fer



*Les anomalies d'enzymes de production de l'hème, dans la majorité ne se traduisent pas par des signes hématologiques. L'hème est capitale dans toutes les cellules, dans tous les métabolismes (notamment dans les réactions d'oxydo-réduction). Les carences en hème sont essentiellement métaboliques au niveau du foie.*

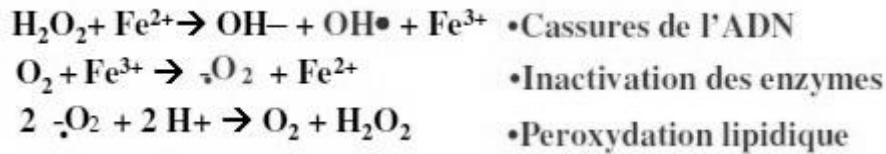
### b) Les hémoprotéines

- ※ **Hème : transport d'O<sub>2</sub>**
- ※ **Myoglobine : stockage d'O<sub>2</sub> au niveau des muscles**
- ※ **Catalase, peroxydase**
- ※ **Cyclooxygénase : l'aspirine fonctionne en bloquant la fixation de l'hème sur la cyclooxygénase → la cyclooxygénase ne fonctionne plus → effet anti-inflammatoire**
- ※ **Tryptophane dioxygénase : intervient dans le métabolisme du tryptophane**
- ※ **Oxyde nitrique synthase, guanylate soluble cyclase : second messagers de la signalisation cellulaire**
- ※ **Cytochromes mitochondriaux, Cytochromes P450 microsomaux : transfert d'e<sup>-</sup>**

### c) Effet nocif du fer

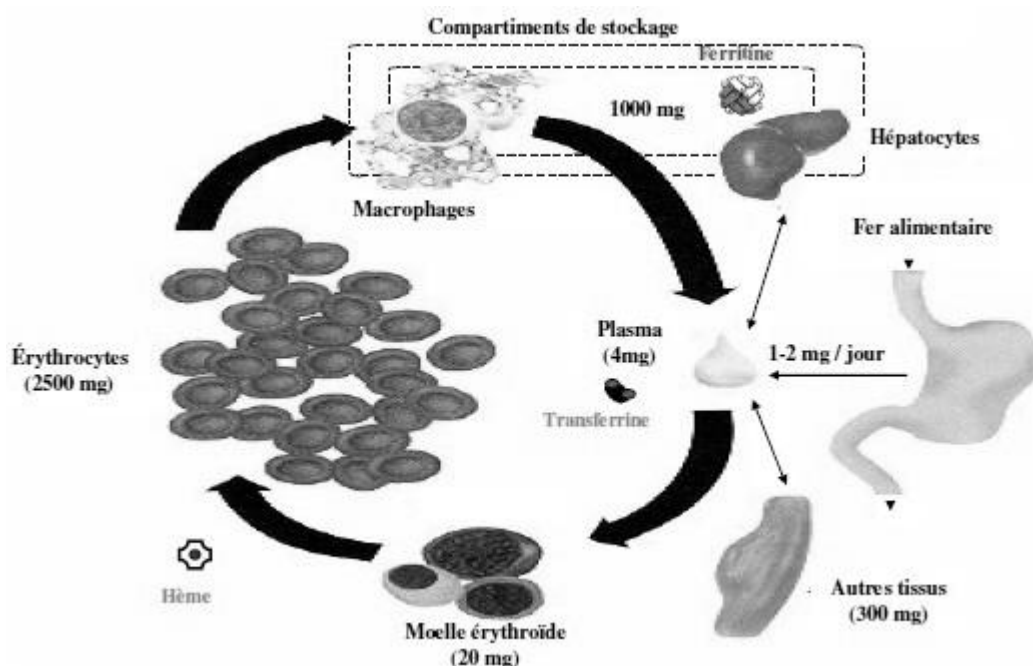
- ※ *Physiologiquement, on n'élimine pas le fer (sauf saignements ou pertes menstruelles des femmes). Ainsi en vieillissant, on a tendance à s'intoxiquer avec le fer.*
- ※ *Contrairement à ce que l'on pense, on tolère bien mieux la carence en fer que la surcharge en fer.*

- ※ *Le fer en excès est nocif pour la santé car très pro-oxydant (Il catalyse la production de formes radicalaires de l'oxygène, qui sont responsables du vieillissement, de l'inflammation, de l'infection et du cancer)*



Une des complications majeures de la transfusion chronique est l'intoxication par le fer → la surcharge martiale.

#### d) Métabolisme du fer



- ※ La carence en fer conduit à une carence en hème, ensuite à une anémie
- ※ La surcharge en fer conduit à une hémochromatose
- ※ **L'absorption alimentaire quotidien en fer est de 1 à 2 mg par jour** (très faible par rapport aux stocks). Le turn-over quotidien est très faible, puisque que l'on n'a pas de sortie clairement identifiée.
- ※ *Le fer est essentiellement stocké dans les érythrocytes (2500 mg). Ces GR sont reconnus comme vieillissants par les macrophages et sont phagocytés. L'hème est détruit pour reformer du fer. Le fer stocké quitte ensuite les macrophages pour rejoindre la circulation, et est recapturé par la moelle osseuse, le muscle ou le foie pour reformer des molécules d'hème.*
- ※ *On a besoin de très peu de fer quotidiennement mais le fer est en grande quantité dans notre alimentation. Physiologiquement, il existe des stimuli en permanence qui commandent l'inhibition de l'absorption de fer.*
- ※ *Une des premières causes d'hémochromatose est la dérégulation de ce frein qui conduit à une surcharge.*

※ Les différentes étapes du métabolisme du fer :

- **Absorption intestinale : 2<sup>e</sup> duodénum**
- **Stockage & tour de contrôle : Foie**
- **Utilisateur principal : Moelle Osseuse**
- **Recyclage : Macrophage**

※ Le fer ne circule pas à l'état libre dans la circulation, il est transporté ou stocké dans des protéines qui lui sont dédiées, soit

- **La Transferrine : protéines de transport de fer dans le sang**
- **La Ferritine (cytosol), mitoferrine (mitochondrie) : protéines de stockage dans le cytoplasme**
- **HFE, DMT1, ferroportine, Rtf.....: protéines de transport transmembranaire**

### *i. Absorption intestinale du fer*

※ **Le fer hémérique Fe<sup>2+</sup> (ferreux, réduit) représente 10% du bol alimentaire mais 1/3 du fer absorbé (essentiellement dans la viande)**

※ **Le fer non-hémérique Fe<sup>3+</sup> (ferrique, oxydé inorganique) représente 90% des apports mais uniquement 2/3 fer absorbé (essentiellement dans les végétaux)**

※ L'absorption intestinale du fer se fait au niveau du 2<sup>e</sup> duodénum.

※ **Besoins:**

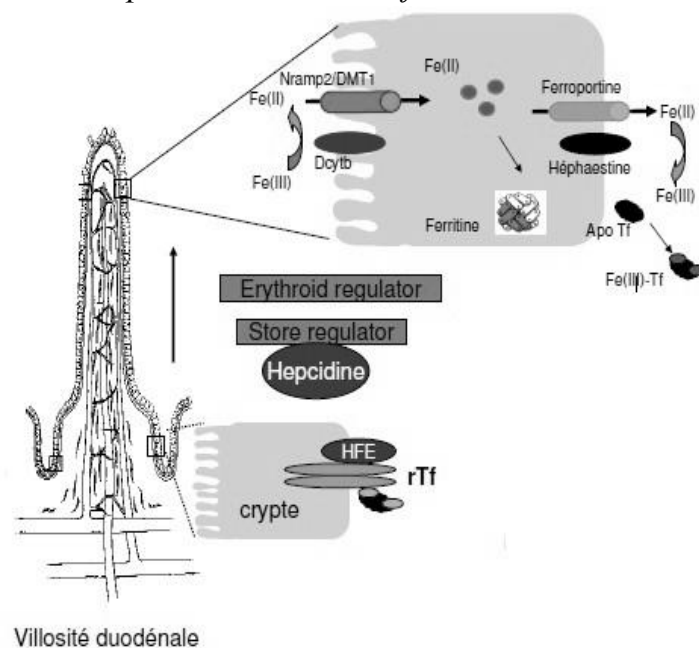
- **Homme et Femme ménopausée: 1mg/j**
- **Femme jeune: 2mg/j**
- **Femme enceinte: 3mg/j**

※ **Apports: 10 à 15mg/j**

※ En cas de carence, il faut privilégier les **vian**des plus que les **légumes**

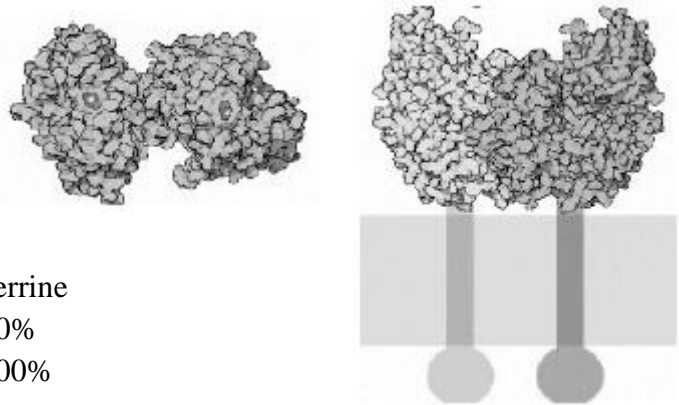
※ L'**acide ascorbique**++ facilite l'absorption intestinale de fer

### *ii. Régulation de l'absorption intestinale du fer*



- ※ Les cellules épithéliales sont polarisées : un pôle vers la lumière, et un pôle vasculaire.
  - ※ Au niveau de l'intestin, la muqueuse est en permanence régénérée car les cellules de l'apex des villosités intestinales (→ cellules matures et différenciées) sont arrachées en permanence par la progression du bol alimentaire. La régénération se fait à partir des cellules cryptiques (crypte = repli) qui sont des cellules jeunes. Au cours du temps, ces **cellules cryptiques vont migrer vers l'apex en se différenciant, et en exprimant ou non les protéines de l'absorption du fer en fonction des besoins de l'organisme** (*HFE et rTF exprimés sur le pôle vasculaire des cellules cryptiques*)
  - ※ L'**hepcidine** est l'hormone centrale du métabolisme du fer. Elle est **fabriquée par le foie**. Elle **freine en permanence l'absorption intestinale du fer**, couplée à la perception de la transferrine circulante.
    - En cas d'excès en fer, le taux d'hepcidine est élevé. Les cellules cryptiques migrent vers l'apex sans se différencier.
    - En cas de besoin en fer (saignement, carence..), le taux d'hepcidine diminue, les cellules cryptiques migrent en se différenciant et en exprimant des protéines particulières. Deux protéines s'expriment et se colocalisent au pôle de la lumière intestinale:
      - la **cytochrome r éductase** (réduire le  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$ )
      - la **DMT1 ++** (*divalent metal transporter 1*) permet à  $Fe^{2+}$  de rentrer dans la cellule.
  - ※ Comme le  $Fe^{2+}$  est très toxique,
    - soit on le **stocke dans les ferritines**,
    - soit on le **fait sortir par la ferroportine au pôle vasculaire sous forme de  $Fe^{2+}$** .
- Le  $Fe^{2+}$  est **oxydé en  $Fe^{3+}$**  par l'héphaestine.  
 Le  $Fe^{3+}$  **se fixe sur l'apo-transferrine**.
- ※ Contrairement à  $Fe^{3+}$ , le **fer hémique ( $Fe^{2+}$ ) diffuse dans la membrane et est absorbé de façon non spécifique et non régulée, indépendamment du système de frein de l'hepcidine** (ce qui explique que le fer hémique représente 1/3 des apports)

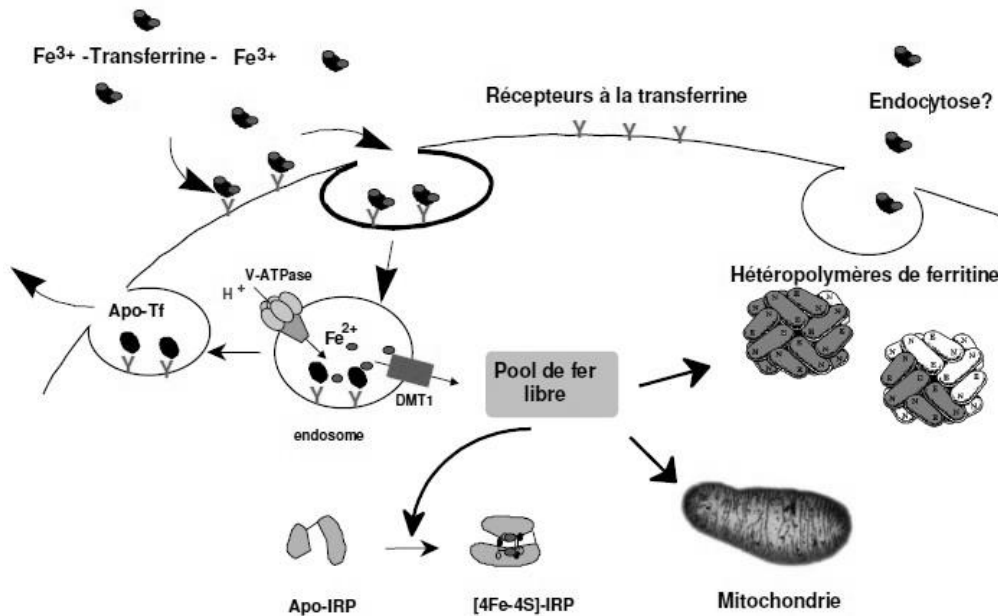
### iii. Le transport plasmatique du fer



- ※ La transferrine est **fabriquée par le foie**
- ※ Elle a **deux sites de liaison du  $Fe^{3+}$** 
  - Elle peut ne pas fixer de fer → apo-transferrine
  - Elle peut fixer 1 fer → elle est saturée à 50%
  - Elle peut fixer 2 fer → elle est saturée à 100%
- ※ **Le taux plasmatique de transferrine est soumis à de nombreuses variations :**
  - Il **augmente si le taux de Fe diminue, et inversement**
  - Il **augmente avec l'augmentation du taux des œstrogènes (grossesse, estroprogestatifs -pillule/THS-, ménopause)**
  - Il **diminue en cas d'infections, inflammations, cancers**
- ※ Le récepteur à la transferrine (rTF) est exprimé à la membrane plasmique des cellules qui manquent de fer. C'est un récepteur transmembranaire dimérique.

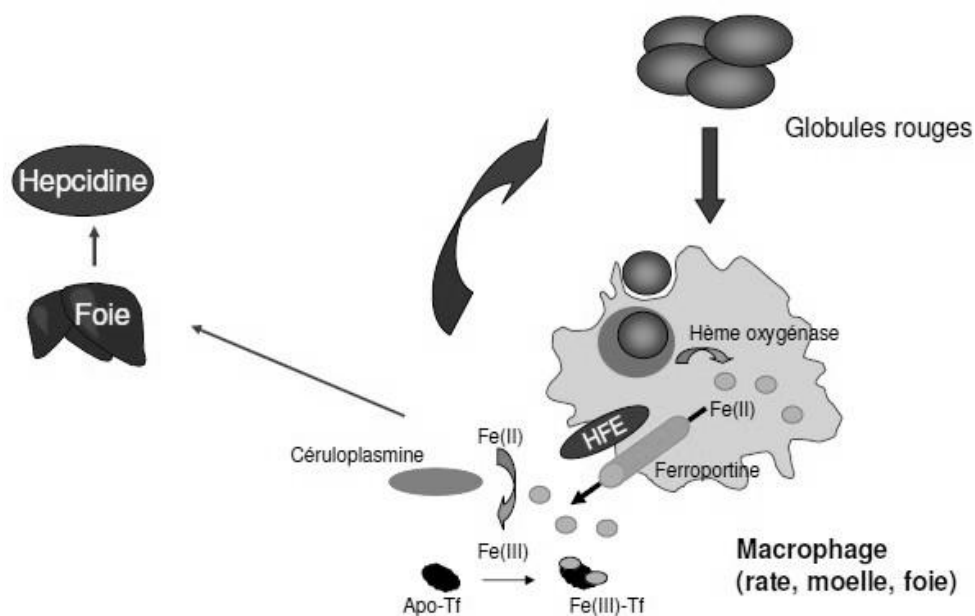
- ※ La transferrine saturée a l'affinité la plus élevée pour le rTF, tandis que l'apo-transferrine a une affinité très faible pour le récepteur.
- ※ Si la **carence martiale est forte et devient non compensée**, les récepteurs à la transferrine vont rester longtemps à la membrane plasmique des cellules. Ils vont être clivés pour donner des **récepteurs solubles à la transferrine** (qu'on dose régulièrement dans le bilan en fer des patients).

iv. Capture, transport et stockage du fer

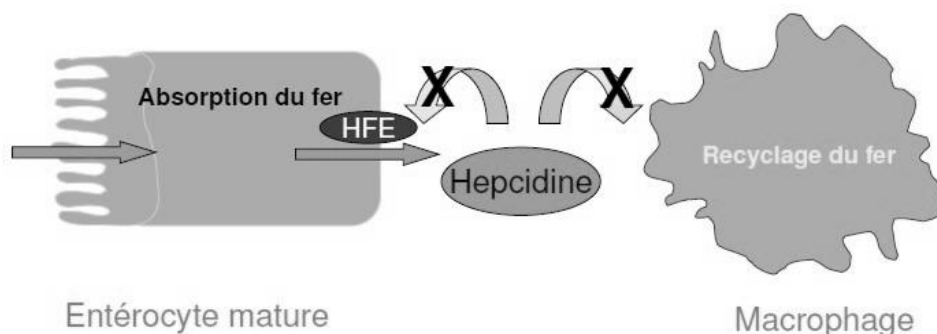


- ※ Une fois que les transferrines saturées sont fixées sur leurs récepteurs, on a une **endocytose** et formation d'**endosome**.
- ※ Cet endosome va **s'acidifier** en faisant entrer des protons grâce à des **pompes à protons (V-ATPase)**. **A partir de pH=5, le Fe<sup>3+</sup> se transforme en Fe<sup>2+</sup> et se détache de la transferrine.**
- ※ Ensuite, le Fe<sup>2+</sup> sort de l'endosome par le **transporteur DMT1** et constitue un **pool de fer libre** cellulaire.
- ※ Ce pool de fer libre est utilisé par la cellule pour
  - faire des **centres fer/soufre** (dans les cellules hépatiques)
  - former des **cytochromes** (chaîne respiratoire) ou de l'**hème** dans la **mitochondrie**
  - être **stocké dans le ferritine**
- ※ La transferrine redevenue apo-transferrine regagne la circulation générale par exocytose.

v. Recyclage du fer par les macrophages



- ※ Les GR s'échoués sont reconnus et **phagocytés par les macrophages**.
- ※ Cette phagocytose s'accompagne de l'enclenchement de l'enzyme, l'**hème oxygénase**, qui **ouvre la molécule d'hème pour libérer le fer, la biliverdine, la bilirubine et du monoxyde de carbone**.
- ※ Le fer peut être
  - **stocké dans les macrophages (rétention macrophagique)**
  - **pris en charge par la transferrine et relargué dans la circulation**
- ※ Ces macrophages se trouvent essentiellement à deux niveaux : **la rate, ou le foie (cellule de Kupfer)**.
- ※ Le fer dans les cellules de Kupfer est un **signal pour la production hépatique de l'hépcidine**.
  - *Si les réserves en fer diminuent dans le foie, le taux d'hépcidine diminue et l'absorption intestinale du fer est facilitée.*
  - *Inversement, si les réserves en fer augmentent dans le foie, le taux d'hépcidine augmente et l'absorption intestinale du fer est freinée.*



vi. Rôle de l'hepcidine

- ※ **Hepcidine est un senseur des réserves en fer, dont l'expression est activée par la surcharge en fer**
- ※ Elle a 2 sites d'action
  - Elle réprime l'absorption intestinale du Fer
  - Elle bloque la sortie cellulaire du fer par interaction avec la ferroportine (blocage du recyclage, séquestration macrophagique du fer)
- ※ **Le déficit complet en hepcidine conduit à**
  - Une surcharge en fer tissulaire (foie, pancréas, cœur)
  - Une déplétion des réserves en fer macrophagiques

vii. Stockage cellulaire du fer : la ferritine

Quand on a trop de fer dans la cellule, la ferritine se retrouve de manière anormale dans le lit vasculaire.  
**L'hyperferritinémie est le reflet de la surcharge cellulaire en fer.**

e) Fer et pathologie

Les pathologies liées au fer peuvent être

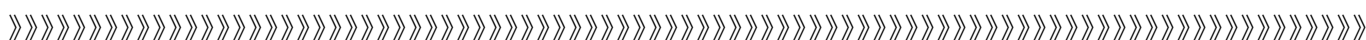
- ※ **Des défauts « quantitatifs »**
  - Anémies ferriprives
  - Surcharges en fer secondaires (souvent intraveineuses)
- ※ **Défauts génétiques**

i. Les carences martiales

- ※ **ETIOLOGIES**
  - Mal absorption
  - Fuite (saignements du tube digestif (ulcère de l'estomac, hémorroïdes fibro-coloscopie), reins (hématurie microscopique), métrorragies (bilan gynécologie)
  - Inflammation (hypersynthèse d'hepcidine)
- ※ **BIOLOGIE**
  - Carence martiale décompensée: anémie ferriprive microcytaire
  - Carence martiale compensée :  
ferritine basse, CTF (coefficient de saturation de la transferrine) bas, rsTf (récepteur soluble à la transferrine) élevé  
→ intérêt des rsTf en cas d'inflammation  
(en cas d'inflammation, on a un taux augmenté de ferritine et un taux de rTfs plus ou moins constant)

ii. Bilan d'exploration du métabolisme du fer

- ※ **Ferritine**
- ※ **Transferrine**
- ※ **CTF (coefficient de saturation de la transferrine)**
- ※ **rsTF (récepteur soluble à la transferrine)** → traduit une carence périphérique en fer
- ※ **IRM** (en cas de surcharge)
- ※ Sur des ponctions biopsiques du foie : on réalise des explorations **histologiques : coloration de Perls** (spécifique du fer) , **sidéroblastes** (érythroblaste dont le cytoplasme contient un ou plusieurs grains bleu-vert par la coloration de Perls), **ME**



Petit tableau récapitulatif :

	Folates	Vitamine B12	Fer
Besoins quotidiens	100 µg	2 µg	H/ F ménopausée : 1mg F jeune : 2 mg F enceinte : 3 mg
Apports	400 µg	5 – 30 µg	10 – 15 mg
Absorption	Duodéno-jujunale	Iléon terminal après liaison au FI dans l'estomac	2 <sup>e</sup> duodénum
Réserves	10 – 20 mg (foie++)	Foie + réserve circulante sur transcobalamine I	2500 mg dans les érythrocyte 1000 mg dans le foie