

FER SÉRIQUE

Le fer est un métal qui, bien que présent en traces dans l'organisme, est essentiel à la vie. Il est un constituant de l'hémoglobine, de la myoglobine et de plusieurs enzymes (peroxydases et cytochromes) qui possèdent une liaison avec une molécule appelée hème. Le fer, qui se situe au cœur de l'hème, a la capacité de se lier à une molécule d'oxygène et d'agir ainsi, en tant que constituant de l'hémoglobine, comme transporteur sanguin de l'oxygène. Le fer est aussi le cofacteur de nombreux enzymes. Ce métal étant essentiel à la vie, l'organisme dispose de nombreux mécanismes pour le stocker et le conserver. Le fer, en provenance de l'alimentation, est entreposé dans l'organisme au niveau de deux protéines tissulaires, la ferritine et l'hémosidérine. Il est transporté dans le sérum lié à la transferrine. Très peu de fer est normalement perdu par l'organisme et l'apport alimentaire compense les pertes. Si la réserve de fer diminue, l'organisme va synthétiser davantage de transferrine afin d'augmenter l'absorption intestinale du fer. Si la déficience en fer devient sévère, la synthèse de l'hémoglobine en sera affectée et une anémie dite ferriprive va s'installer. La concentration sérique du fer est soumise à une variation intra-individuelle importante, circadienne et quotidienne. La restriction fréquente du prélèvement avant 9 h du matin pour un dosage de fer n'est pas appuyée par la littérature récente (9,10). Tout processus infectieux est associé à une chute rapide de la concentration du fer sérique. Comme il est impossible d'interpréter un résultat de fer sérique isolé, on ajoute à ce dosage celui de la transferrine ou de sa mesure indirecte, UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity) représentant la capacité latente de fixation du fer ou TIBC (fer + UIBC) représentant la capacité totale de fixation du fer. La déficience en fer est très fréquente, notamment chez les femmes qui peuvent perdre d'importantes quantités de sang lors des menstruations. La surcharge en fer, qui est toxique, est caractéristique d'une maladie génétique appelée hémochromatose, où le fer est absorbé en trop grandes quantités et s'accumule de façon anormale dans les tissus.

DIMINUTION (1-8)

- Variation circadienne (après-midi vs avant-midi).
- Menstruations.
- Grossesse 3^e trimestre.
- Exercice violent.
- Enfance.
- Don de sang.
- Malnutrition protéique sévère.
- Syndrome inflammatoire aigu ou chronique.
- Fièvre, choc, traumatisme, chirurgie.
- Infections virales, bactériennes ou parasitaires.
- Maladie néoplasique (tumeur solide ou hémopathie maligne).
- Maladie de Hodgkin.
- Lymphome non hodgkinien.
- Tumeur bénigne de l'estomac.
- Polyglobulie primitive.
- Déficit héréditaire en céruloplasmine.
- Rémission d'une anémie pernicieuse.
- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Maladie de Gaucher.
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Infarctus aigu du myocarde.
- Syndrome de Goodpasture.
- Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
- Ulcère gastrique.
- Entérite ou iléite régionale.
- Colite ulcéreuse.
- Postgastrectomie.
- Maladie coéliqua.
- Malabsorption.
- Syndrome néphrotique.
- Déficience en fer.
- Anémie ferriprive.

AUGMENTATION (1-8)

- Moyenne ou forte hémolyse du spécimen.
- Contamination du spécimen par le fer de l'environnement.
- Nouveau-né.
- Présence d'une protéine monoclonale (interférence analytique).
- Cécité (perte de la variation diurne).
- Prise d'un repas.
- Contraceptifs oraux.
- Ménopause.
- Prise de suppléments ou traitement excessif.
- Transfusions sanguines massives.
- Injection de dextrane de fer.
- Hémochromatose secondaire : thalassémie majeure et mineure, anémies hémolytiques, myélodysplasies acquises, déficience en pyruvate kinase, désordres acquis de l'érythroïèse.
- Anémie aplasique, mégaloblastique.
- Néphrite.
- Hépatite virale aiguë, nécrose hépatique aiguë ou subaiguë.
- Cirrhose hépatique sévère.
- Anastomose porto-cave.
- Empoisonnement aigu au fer.
- Hémosidérose.
- Leucémies.
- Porphyrie cutanée tardive.
- Coproporphyrine héréditaire.
- Déficience en folates, vitamine B6 ou B12.
- Syndrome GRACILE.
- Sphérocytose héréditaire.
- Désordres du métabolisme du glutathion.
- Effet toxique du plomb et de ses composés.
- Hémochromatose héréditaire (types 1 à 4).

France Desjarlais, biochimiste clinique
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

TRANSFERRINE OU TIBC OU (UIBC + FER)

Le fer est transporté dans le sérum lié à une protéine de transport, la transferrine aussi nommée sidérophiline. La transferrine est une glycoprotéine synthétisée principalement par le foie. Chaque molécule de transferrine peut transporter 2 ions ferriques (Fe^{3+}). La demi-vie de la transferrine est de l'ordre de 8 à 12 jours. La transferrine est la principale protéine migrant au niveau de la zone bêta à l'électrophorèse des protéines du sérum. Il est possible de mesurer la concentration sérique de la transferrine, soit directement par immunoessai (néphélométrie ou turbidimétrie) ou indirectement en mesurant la capacité totale de liaison du fer, abrégée TIBC (Total Iron Binding Capacity) ou la capacité latente de liaison du fer, abrégée UIBC (Unbound Iron Binding Capacity). La TIBC = fer sérique + UIBC. Il existe une relation entre les différentes méthodes de mesure de la transferrine.

En théorie : $TIBC (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 22,5$.

La transferrine est une protéine de phase réactionnelle aiguë négative, c'est-à-dire que sa concentration sérique diminue lors des processus infectieux ou inflammatoires. En cas de déficience en fer, l'organisme réagit en augmentant la synthèse hépatique de la transferrine dans le but d'augmenter l'absorption intestinale du fer. Le dosage de la transferrine (de la UIBC ou de la TIBC) est utile notamment dans le diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire hypochrome. En cas d'anémie par manque de fer (anémie ferriprive), une concentration basse de fer sérique et une concentration élevée de transferrine conduisent à une saturation abaissée de la transferrine. Par contre, si l'anémie est due à un défaut d'incorporation du fer dans les érythrocytes, comme en présence d'un syndrome inflammatoire, la transferrine sérique sera normale ou abaissée et le % de saturation normal. Une saturation élevée de la transferrine (> 50 %) caractérise les états de surcharge en fer qui peuvent être acquis ou héréditaires (hémochromatose). La transferrine étant synthétisée au niveau du foie, les atteintes hépatiques sévères conduisent à un défaut de synthèse.

DIMINUTION (1-8)

- Hémodilution.
- Moyenne ou forte hémolyse (UIBC/TIBC) (interférence analytique).
- Nouveau-né à terme.
- Nouveau-né prématuré < terme.
- Malnutrition protéique sévère.
- Choc, traumatisme, chirurgie.
- Brûlures sévères.
- Atteintes hépatocellulaires : hépatite virale, cirrhose alcoolique, cancer du foie.
- Déficit héréditaire en transferrine (rare).
- Transfusions sanguines répétées.
- Entéropathie exsudative.
- Empoisonnement au plomb.
- Déficience en vitamine B6.
- Insuffisance rénale.
- Infections aiguës ou chroniques.
- Surcharge en fer (ingestion ou supplémentation alimentaire excessive).
- Anémie hémolytique.
- Anémie mégaloblastique.
- Anémie aplasique.
- Thalassémie.
- Désordres de l'érythropoïèse.
- Syndrome néphrotique.
- Myélome multiple.
- Plusieurs cancers.
- Syndrome inflammatoire aigu ou chronique.
- Hémochromatose héréditaire (types 1 à 4).

AUGMENTATION (1-8)

- Hémococoncentration.
- Altitude élevée.
- Grossesse 3^e trimestre.
- Injection de dextrane de fer (TIBC augmentée) (interférence analytique).
- Contraceptifs oraux.
- Administration d'oestrogènes.
- Parasitose.
- Cancer si pertes sanguines.
- Pertes sanguines, hémorragie aiguë.
- Maladie cœliaque.
- Maladie de Whipple.
- Sphérocytose héréditaire.
- Hémophilie.
- Syndrome de Goodpasture.
- Ulcère peptique.
- Gastrite, entérite régionale.
- Syndrome de malabsorption.
- Déficience en fer.
- Anémie ferriprive.

France Desjarlais, biochimiste clinique
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

SATURATION DE LA TRANSFERRINE

Pour interpréter les dosages de fer sérique et de transferrine (ou UIBC ou TIBC), on calcule le % de saturation de la transferrine :

% Saturation de la transferrine = $[\text{fer} / (\text{fer} + \text{UIBC})] \times 100$; ou $(\text{fer}/\text{TIBC}) \times 100$

TIBC = transferrine (g/L) x 22,5 = $\mu\text{mol Fe/L}$; ou transferrine (g/L) = TIBC ($\mu\text{mol/L}$) x 0,044

$10^6 \times 2/89000 = 22,5$

La masse moléculaire de la transferrine est de 89 kDa et il y a 2 atomes de fer par molécule de transferrine.

Une saturation abaissée (< 15 %) de la transferrine caractérise les déficiences en fer, alors qu'un % de saturation élevé (> 50 %) caractérise les états de surcharge en fer, qui peuvent être acquis (désordres de l'érythroïèse, anémie hémolytique, traitement intraveineux ou intramusculaire avec du fer, ingestion excessive de fer ou transfusions sanguines répétées) ou héréditaires (hémochromatose).

L'hémochromatose est une des maladies génétiques les plus fréquentes parmi les descendants des Caucasiens originaires d'Europe septentrionale (homozygote 5:1000 ; hétérozygote 1:8-10) et une des 10 maladies les plus fréquemment mal diagnostiquées. L'hémochromatose est causée principalement par une mutation dans le gène codant pour la protéine HFE (type 1) (80 % des cas), mais peut aussi provenir de mutations dans les gènes codant pour l'hémojuvéline (type 2A), l'hepcidine (type 2B), le récepteur 2 de la transferrine (type 3) ou la ferroportine (type 4). La mutation C282Y du gène *HFE* est la cause la plus fréquente de l'hémochromatose. Un fer sérique, un % de saturation de la transferrine et un taux sérique de ferritine augmentés caractérisent l'hémochromatose.

Une surcharge hépatique en fer associée à un % de saturation de la transferrine normal ou peu augmenté peut s'observer en présence d'un syndrome inflammatoire (fer et transferrine abaissés), d'une hépatosidérose dysmétabolique, d'une surcharge en fer issue d'une mutation du gène de la ferroportine (HFE type 4), d'une hépatopathie chronique non cirrhotique ou de la porphyrie cutanée tardive. L'association d'une surcharge hépatique en fer avec un % de saturation abaissé évoque un déficit héréditaire en céruloplasmine.

DIMINUTION (1-8)

- Grossesse 3^e trimestre.
- Malnutrition sévère.
- Infection aiguë.
- Chirurgie.
- Cancer de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- Dommages tissulaires (cytolyse).
- Déficit héréditaire en céruloplasmine.
- Déficience en fer.
- Anémie ferriprive.

AUGMENTATION (1-8)

- Moyenne ou forte hémolyse du spécimen.
- Contamination du spécimen par le fer de l'environnement.
- Empoisonnement au plomb.
- Ingestion excessive de fer.
- Déficit héréditaire en transferrine (rare).
- Cirrhose.
- Désordres de l'érythroïèse.
- Thalassémie.
- Anémie hémolytique.
- Traitement intraveineux ou intramusculaire avec du fer.
- Transfusions sanguines répétées.
- Anémie mégaloblastique.
- Anémie sidéroblastique.
- Anémie aplasique.
- Déficience en vitamine B6, B12 ou folates.
- Anastomose porto-cave.
- Hémochromatose héréditaire (types 1 à 4).

France Desjarlais, biochimiste clinique

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

FERRITINE

La ferritine est, avec l'hémosidérine, une des protéines d'entreposage du fer au niveau des tissus. Cette protéine se retrouve dans presque tous les tissus de l'organisme, mais en concentration particulièrement élevée dans les hépatocytes et les cellules du système réticulo-endothélial. De petites quantités de ferritine sont constamment relâchées des tissus dans la circulation sanguine. Chez les sujets sains et chez les patients souffrant d'une déficience ou d'un excès de fer, la concentration de la ferritine dans le sérum est proportionnelle à la quantité de fer disponible dans les réserves. Une concentration sérique très basse de ferritine est diagnostique d'une déficience en fer pouvant entraîner une anémie ferriprive. Cependant une concentration normale ou élevée de ferritine ne permet pas d'exclure une déficience en fer puisque la ferritine est aussi une protéine de phase réactionnelle aiguë qui augmente dans le sérum suite à tout processus inflammatoire, infectieux, traumatique ou néoplasique. Une concentration sérique élevée de ferritine peut être associée à une surcharge en fer (hémochromatose), à des dommages tissulaires ou à un processus malin ou inflammatoire. Des concentrations très élevées de ferritine sérique, sans surcharge en fer, ont été associées à des maladies hépatiques ou rénales sévères, des infections systémiques, le SIDA, des cancers, des transfusions sanguines massives et à l'anémie à cellules falciformes (11). Il existe une relation entre la concentration sérique de ferritine et le pronostic de certains cancers (12,13).

DIMINUTION (1-8)

- Hémodilution.
- Enfance (6 mois-15 ans).
- Végétarisme.
- Grossesse 3^e trimestre.
- Malnutrition sévère.
- Dons chroniques de sang.
- Dialyse péritonéale ambulatoire chronique.
- Maladie coéliquaue.
- Pertes sanguines chroniques.
- Période post-opératoire.
- Déficience en fer.
- Anémie ferriprive.

AUGMENTATION (1-8)

- Hémococoncentration.
- Hommes versus femmes.
- Nouveau-né et nourrisson (< 6 mois).
- Consommation importante de viande.
- Grossesse (maximum à 12 semaines).
- Ménopause.
- Ingestion excessive de fer.
- Consommation excessive d'alcool, alcoolisme.
- Stéatose hépatique non alcoolique reliée au syndrome métabolique.
- Chirurgie, traumatisme.
- Acidocétose diabétique.
- Maladie néoplasique (tumeur solide ou hémopathie maligne).
- Connectivite.
- Anémies hémolytiques.
- Thalassémie majeure.
- Porphyrie cutanée tardive.
- Maladie de Gaucher.
- Nécrose hépatique aiguë et subaiguë.
- Infection virale (hépatite, SIDA, herpès), bactérienne ou parasitaire.
- Insuffisance rénale chronique.
- Maladie de Still.
- Infarctus du myocarde.
- Arthrite rhumatoïde juvénile.
- Syndrome Inflammatoire aigu ou chronique (protéine de phase réactionnelle aiguë).
- Transfusions sanguines massives.
- Déficit héréditaire en céruloplasmine.
- Syndrome hémophagocytaire (RHPS).
- Syndrome hyperferritinémie cataracte héréditaire (HHCS) (14).
- Hémosidérose.
- Hémochromatose primaire (types 1 à 4) (15).

France Desjarlais, biochimiste clinique
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

RÉFÉRENCES

1. Alan H. B. Wu. Teitz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition. Saunders Elsevier, St-Louis, Missouri; 2006.
2. Richard Ravel. In: Manning S, editor. Clinical Laboratory Medicine. Clinical Application of Laboratory Data. Sixth Edition. St-Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995.
3. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis. Fourth edition. Saunders Elsevier, St-Louis, Missouri; 2006.
4. Michael L. Bishop, Janet L. Duben-Engelkirk, Edward P. Fody, editors. Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations. Second Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992.
5. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press; 1993.
6. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. AACC Press; 1990, p. 3-19-3-25; 1991.
7. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. AACC Press; 1989.
8. Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques. S. Karger AG, Basel, 1981.
9. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. Am J Clin Pathol 2002;117:802-8.
10. Third JL, Ryan MD, Sothorn RB, Dawson S, McCormick JB, Hoffman HS, et al. Circadian distribution of iron and ferritin in serum of healthy and type 2 diabetic males. Clin Ter 2006;157:35-40.
11. Lee MH, Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a University hospital: associated diseases and clinical significance. Am J Med 1995;98:566-571.
12. Cindolo L, Cantile M, Galasso R, Marsicano M, Napodano G, Altieri V. Not traditional prognostic factors in human conventional renal carcinoma. Minerva Urol Nefrol 2001;53:211-9.
13. Milman N, Pedersen LM. The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer. Oncol Rep 2002;9:193-8.
14. Simsek S, Nanayakkara PW, Keek JM, Faber LM, Bruin KF, Pals G. Two Dutch families with hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome and heterozygosity for an HFE-related haemochromatosis gene mutation. Neth J Med 2003;61:291-5.
15. Meeker JA, Miller SM. Hereditary hemochromatosis. MLO 2005;37:14-8.