Déclaration d'intérêts de Mme Ropert-Bouchet Martine

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

  Non
- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

  Non
- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

  Non
- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

  Non
- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

  Non
- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

  Non
- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

  Non

RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE

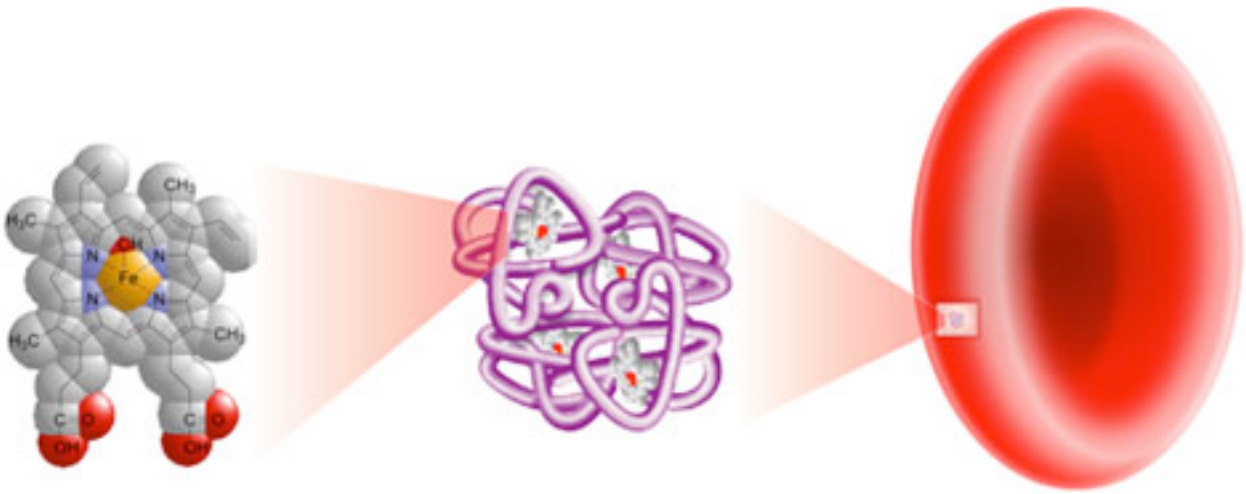
Martine Ropert-Bouchet
Laboratoire de Biochimie Spécialisée
CHU de RENNES

Le récepteur soluble de la transferrine

- Le Métabolisme du Fer
- Le récepteur de la transferrine membranaire
- Le récepteur soluble de la transferrine
  - Méthodes de dosages
  - Applications cliniques
  - Recommandations

Le FER

Elément Indispensable à la vie



Hème **Hémoglobine** **Erythrocyte**

Le FER

Elément Indispensable à la vie

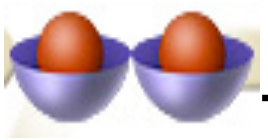
MAIS

Excès
= Toxique :
➔formation de radicaux libres
➔ lésions tissulaires

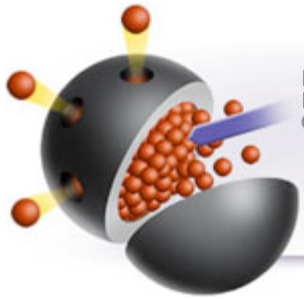
Déficitaire
➔Carence en fer cellulaire
➔ anémie

CONTRÔLE STRICT

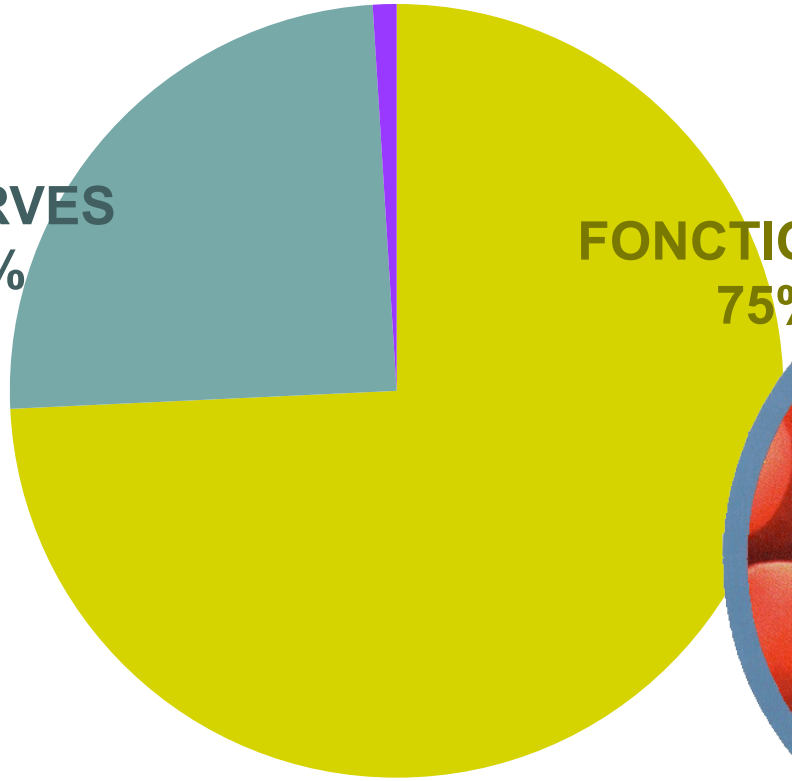
Répartition du fer

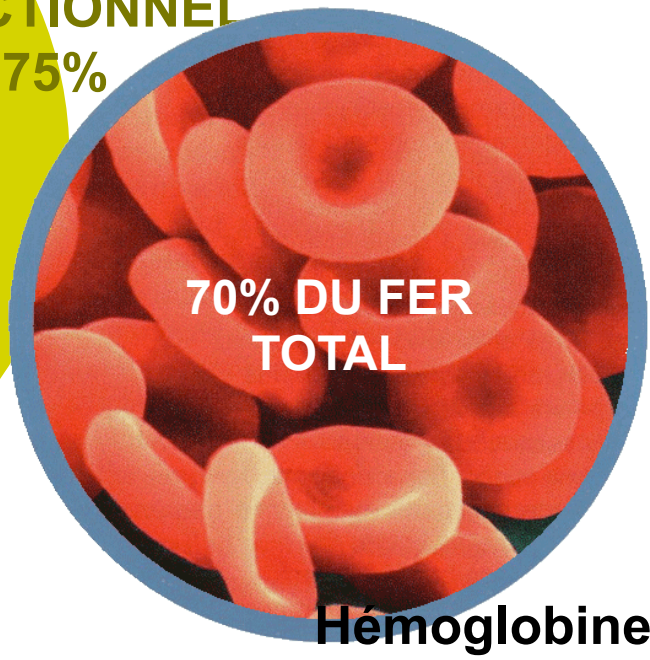


Transferrine



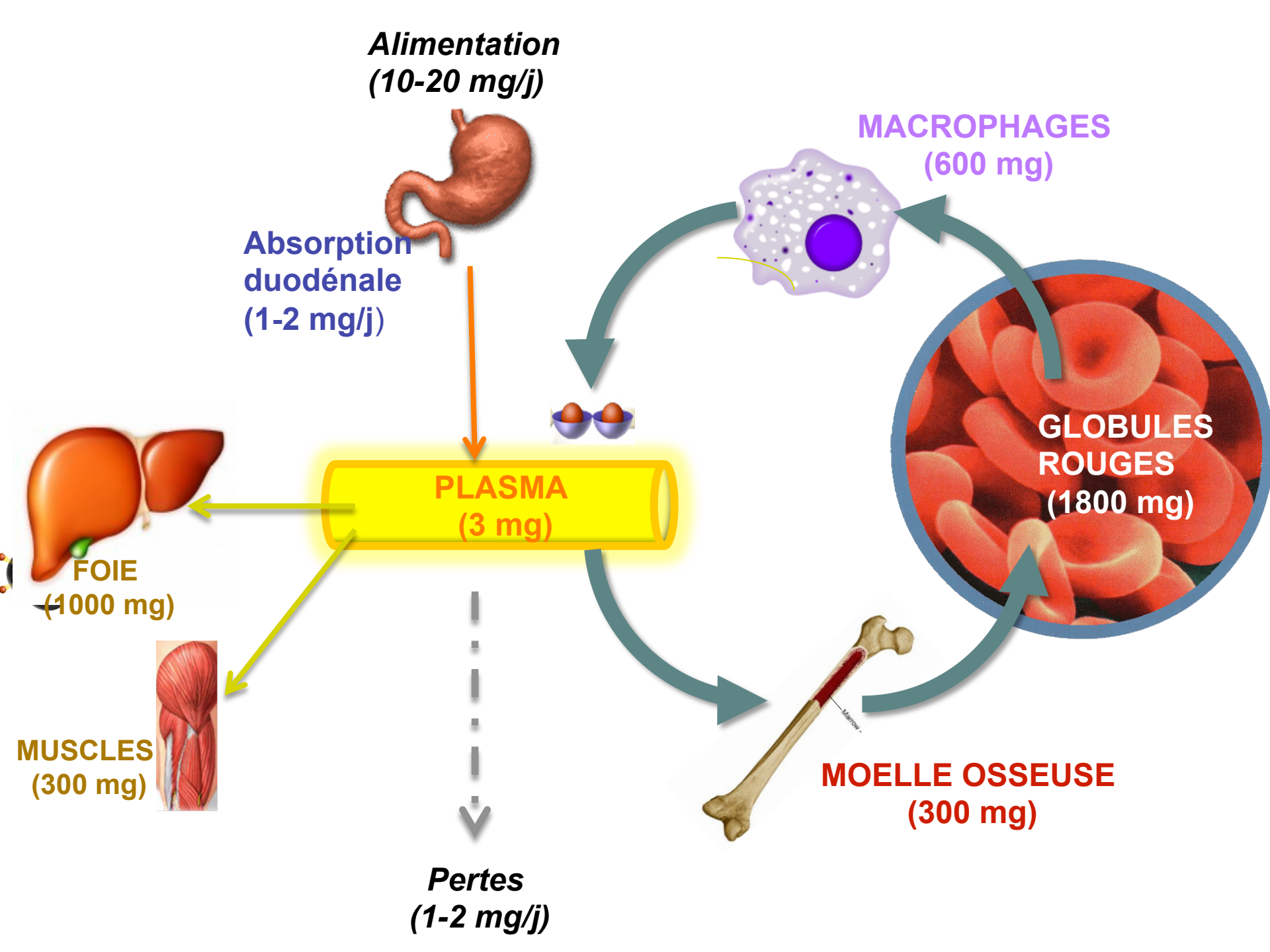
Ferritine



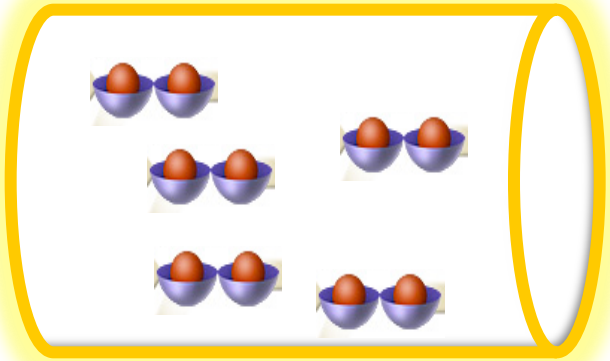


Hémoglobine

FER DE L'ORGANISME CHEZ L'ADULTE = 4g

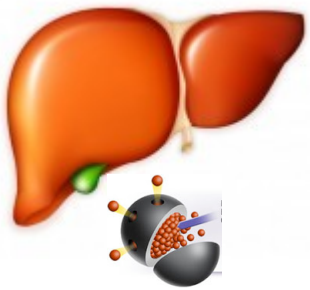

Alimentation
(10-20 mg/j)
Absorption
duodénale
(1-2 mg/j)
MACROPHAGES
(600 mg)
GLOBULES
ROUGES
(1800 mg)
PLASMA
(3 mg)
FOIE
(1000 mg)
MUSCLES
(300 mg)
MOELLE OSSEUSE
(300 mg)
Pertes
(1-2 mg/j)

LE PLASMA, CARREFOUR CENTRAL DU METABOLISME DU FER

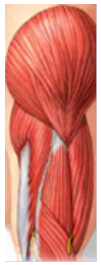


PLASMA

SITES D'UTILISATION

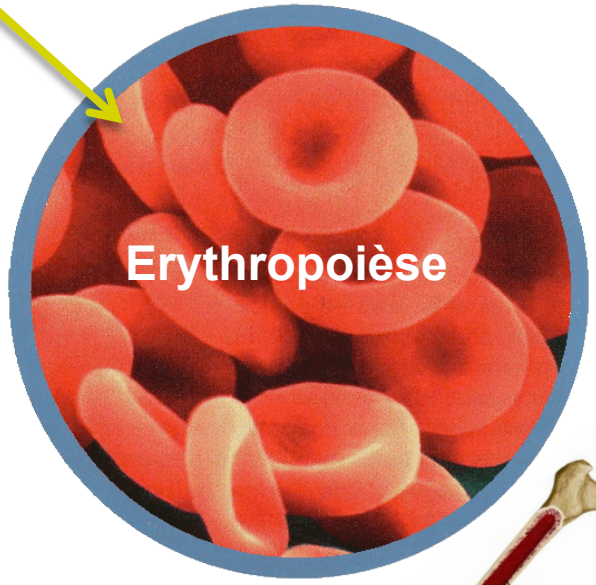


FOIE



MUSCLES

Autres tissus



Distribution du fer aux cellules

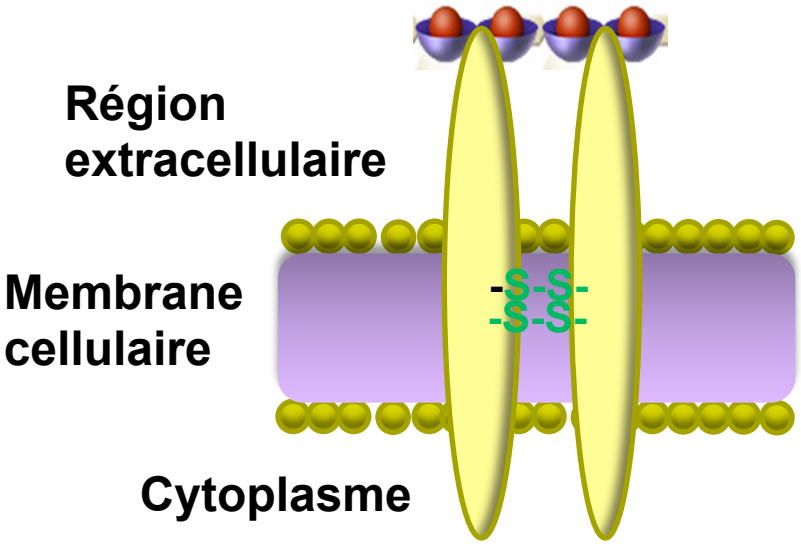
Captation du fer plasmatique associé à la transferrine

↓

Récepteur de la transferrine

Le récepteur de la transferrine

- Glycoprotéine de transport formée de 2 sous unités identiques de 95 Kda reliées par des ponts disulfures
- Chaque sous-unité est capable de lié une molécule de transferrine à la surface des cellules



Le récepteur de la transferrine

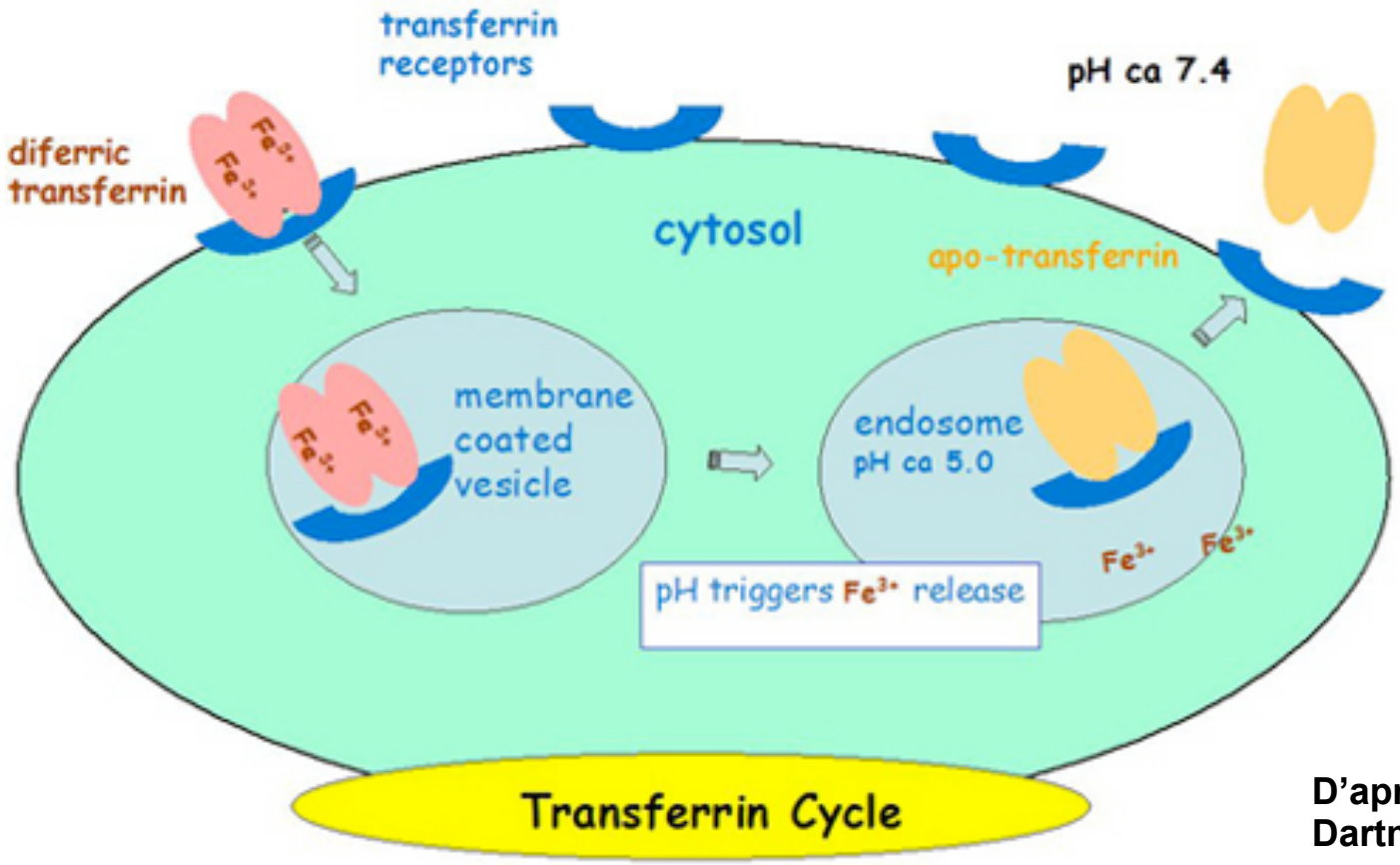
- Présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme (sauf érythrocytes matures)

- Nombre de récepteurs d'une cellule
  - Directement proportionnel aux besoins en fer
  - Diminue avec la maturation cellulaire

- Tissus riches:
  - Précurseurs érythropoiétiques = 70 à 80% de l'ensemble des R-Tf (synthése de l'hémoglobine)
  - Autres : placenta, tissus néoplasiques, foie,

Le récepteur de la transferrine

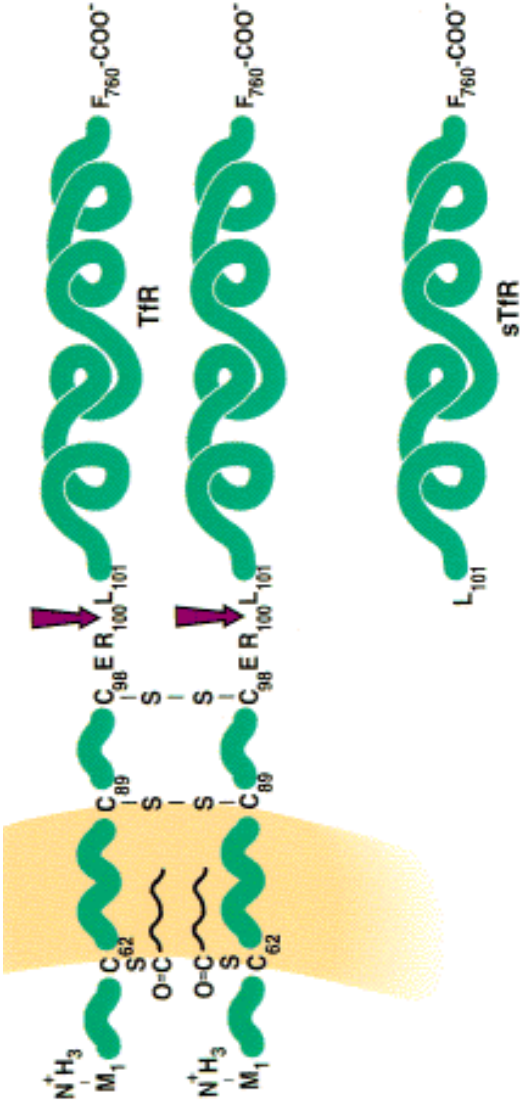
- Permet le passage transmembranaire du fer lié à la transferrine : fourni le fer aux cellules



D'après UMass Dartmouth

Récepteur SOLUBLE de la transferrine:
Forme Tronquée du récepteur membranaire

- Clivage au niveau du domaine extracellulaire
- Perte:
  - des domaines cytoplasmiques, transmembranaires
  - des ponts disulfures
- Rs-Tf = protéine monomérique de 85kDa



Le récepteur SOLUBLE de la transferrine

Rs-Tf sérique proportionnelle à TfR tissulaire et au besoin en fer de la cellule

95% Rs-Tf ➡ cellules érythroïdes de la moelle osseuse

⬇

la concentration de Rs-Tf = reflet du comportement fonctionnel du fer de l'organisme

Le récepteur SOLUBLE de la transferrine

Expression dépend du contenu intra-cellulaire en fer :

- ↗ par un mécanisme de régulation post-transcriptionnelle
  - en cas de carence martiale
  - lors de la stimulation de l'érythropoïèse

- ↘ par surcharge martiale

Mesure du Récepteur soluble de la transferrine

- 1963: Présence du TfR sur les membranes (Jandl et al.)

- 1986: Rs-Tf mis en évidence pour la 1ère fois (Kohgo et al.) en immunoradiométrie.

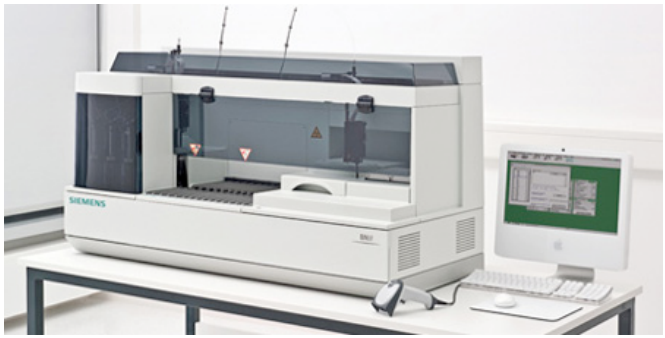
- Nombreuses techniques développées: simplification des méthodes de dosage

Mesure du Rs-Tf

ImmunoRadiométrie

ELISA

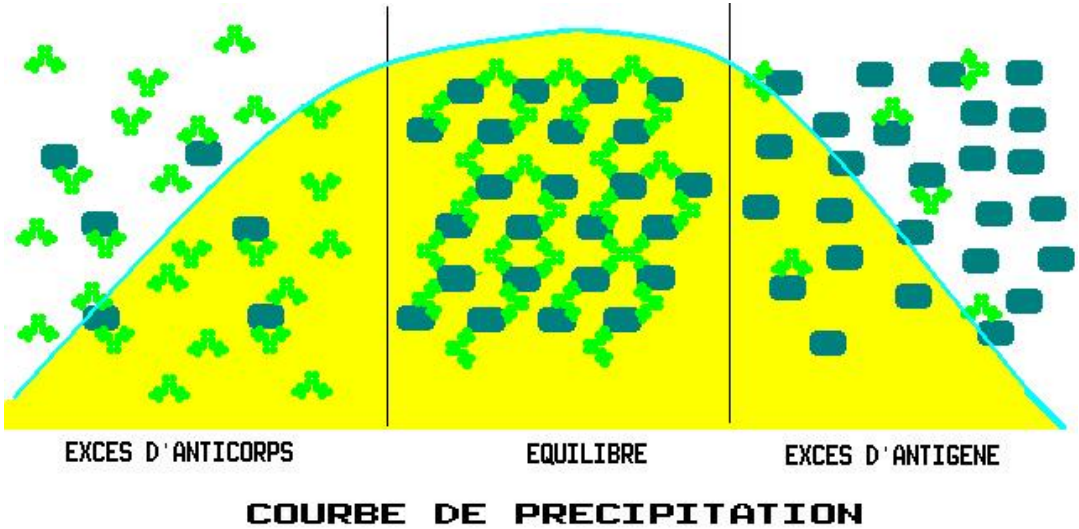
Techniques automatisées (néphélémétrie turbidimétrie)

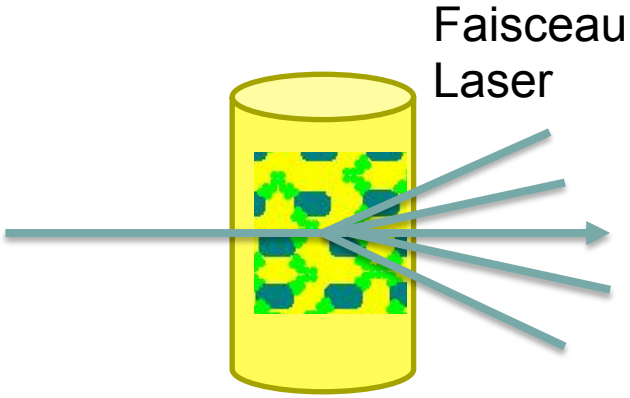


Méthodes de dosage

Néphélémétrie et turbidimétrie:

Techniques d'immunoprécipitation:





Dosage: Etape pré-analytique

- Peu de précautions spécifiques
- Prélèvement sur tube sec ou sur tube hépariné
- Après centrifugation, dosage sur sérum ou plasma

Dosage: Etape analytique

- Technique automatisées
- Rapide, répétable, reproductible

Dosage: Etape Analytique

- Principale difficulté: absence de standardisation
  - Pas de standard international
  - Hétérogénéité des résultats
  - Valeurs de références variables selon la technique utilisée
  - Même technique pour le suivi d'un patient

- Unités d'expression variables (mg/l, nmol/l, U/l)

Nomenclature actes biologie

- Acte 1822, B60 soit 16,2 €

Prescriptions annuelle en France

- Récepteur solubles et autres marqueurs du métabolisme du fer (données de 2008 – Rapport HAS mars 2011)

Fer	Saturation de la transferrine	Ferritine	Rs-Tf
3 381 642	663 522	5 436 022	4 791

Variation physiologiques

- Valeurs de référence :
  - Variables selon les techniques, allant de 0,83 à 7 mg/l
  - Les plus communément utilisées:
    0,83 – 1,76 mg/l (Néphélémétrie)

- Pas influencées pas le sexe, le nycthémère ou l'état hormonal

- Age:
  - Nouveau-né: concentration doublée par rapport à l'adulte (reflet de l'activité érythropoïétique)

- Variation intra-individuelle faible

Applications Cliniques

Evaluation:

- Du Statut en Fer
  - Carence martiale
  - Surcharge en fer
- De l'Erythropoïèse
  - Hyper et hypo érythropoiëse

Anémie par carence martial
Anémie inflammatoire

- Carence en fer et anémie ferriprive:
  - déficit nutritionnel le plus fréquent (défaut d'apport, d'absorption, demande accrue, excès de perte).
  - Résulte d'une **carence absolue en fer**
- Anémie inflammatoire
  - Tout état inflammatoire qui se prolonge (maladie infectieuse, néoplasique, systémique)
  - L'anémie inflammatoire est liée à **l'indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse** mais sans vrai déficit.

Diagnostic de la déplétion en fer

- 1- ↗ Transferrine
- 2- ↘ Ferritine
- 3- ↗ Rs-Tf
- 4- Hypochromie
- 5- Anémie

Meilleur marqueur = ferritinémie

Carence en fer lors d'une pathologie inflammatoire

- Coexistence des 2 composantes = complexe

- Fer sérique ↘
- Transferrine ↘
- Ferritine ↗

INFLAMMATION

- **Rs-Tf ↗ : pas d'influence de l'inflammation**

Carence en fer lors d'une pathologie inflammatoire

- Ratio Rs-Tf / ferritine ou Rs-Tf / log ferritine

augmentation de l'efficacité diagnostic, spécificité et sensibilité

- R>2: coexistence d'un état inflammatoire et d'un manque de fer
- R<1: état inflammatoire isolé

Carence en fer chez l'enfant, les adolescents

- Réserve en fer faible: ferritine peu informatives

➡ Intérêt du Rs-Tf

Evaluation du statut en fer

Indications	Fer	Sat Tf	Ferritine	Rs-Tf
Anémie par carence martiale	↘	↘	↘	↗
Anémie par maladies chroniques (inflammatoire)	↘ ou normal	↘ ou normal	↗ ou normal	Normal
Carence en fer et maladie chronique	↘ ou normal	↘ ou normal	↗ ou normal	↗
Surcharge en fer	↗	↗ ou normal	↗	↘

Evaluation de l'érythropoïèse

- **Hyper – érythropoïèse : Rs-Tf ↗**
  - **Lors des maladies hémolytiques** (drépanocytose, anémies auto-immunes, thalassémies…): 3 à 10 fois la normale
  - **Erythropoïèse inefficace** (carence en vitamine B12, folates)

Evaluation de l'érythropoïèse

- **Hypo – érythropoïèse : Rs-Tf ↘**

  - Insuffisance rénale avec déficit en érythropoïétine

  <u>Suivi de la réponse au TRT par EPO recombinante</u>

  - Aplasie médullaire

Intérêt du dosage, recommandations

- Mars 2011: rapport HAS sur le choix des examens du métabolisme du fer en cas de carence martiale

- Etude de la littérature concernant le Rs-Tf (articles publiés entre 1991 et 2010)

Indications du dosage, recommandations

- **Conclusion du groupe de travail:**
  - Littérature = faible niveau de preuve (faiblesse méthodologique) - Résultats très hétérogènes
  - Pas d'indication dans l'exploration d'une carence martiale; la ferritine est le marqueur à doser
  - L'index Récepteur soluble/log ferritine pour identifier une carence martiale dans un contexte inflammatoire
  - Réservé à des indications spécialisées

Conclusion (1)

- Rs-Tf: Forme monomérique circulante du Récepteur Cellulaire
- Concentration plasmatique proportionnelle à la quantité de Récepteurs présents sur les cellules hématopoïétiques

Conclusion (2)

- Augmente en cas de carence en fer
- N'est pas modifié par l'inflammation : intérêt dans le diagnostic des carences en fer associées à une inflammation
- Corrélé à l'intensité de l'érythropoïèse: pour appréciation de l'efficacité de l'érythropoïèse dans certaines pathologies hématologiques

Conclusion (3)

- Problème:

Absence de standardisation: valeurs usuelles variable d’un laboratoire à l’autre

- Recommandation HAS :

Pas en pratique courante: réservé à des indications spécialisées