

Octobre 2011

## Sommaire :

- Information HLA B27
- Bilan martial
- Spermogramme: nouvelles références

**Le fer sérique n'a  
d'intérêt  
que couplé  
à la mesure de la  
saturation de la  
transferrine**



## Prescription de HLA B27: deux cas

**Prescription accompagnée d'une attestation de consultation** (document nécessaire dans le cadre des examens de génétique moléculaire, disponible sur [www.biolyss.fr](http://www.biolyss.fr)) :

Dans ce cas, l'examen est réalisé par technique de biologie moléculaire, technique de référence. Le patient peut être

prélevé tous les jours de la semaine du lundi au samedi, quelle que soit l'heure.

**Prescription sans attestation de consultation :**

Dans ce cas, l'examen est réalisé par la technique de cytomé-

trie de flux, moins performante, nécessitant un échantillon sanguin de moins de 48 heures. Le patient ne peut donc pas être prélevé le samedi.

*Rappel : le groupage HLA B27 est une analyse hors nomenclature, 32 euros environ ; le prélèvement se fait sur tube EDTA (violet).*

## Bilan martial: ses difficultés d'interprétation

La carence en fer est la plus fréquente des carences nutritionnelles, et touche surtout les femmes et les nourrissons, y compris dans les pays développés. Le bilan martial est parfois difficile à interpréter.

Quelques rappels:

\* le fer est **transporté** dans le plasma par la transferrine. Un récepteur à la transferrine est largement présent dans de nombreux tissus (notamment précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse). C'est grâce à lui que les cellules peuvent internaliser le fer nécessaire à leurs besoins. En conditions physiologiques, la transferrine est saturée à hauteur d'environ 30%, ne laissant pas de fer circulant non lié à la protéine.

\* le fer est **stocké** principalement par la ferritine, protéine de localisation surtout intracellulaire (foie, rate) mais aussi circulante. Une autre protéine, l'hémosidérine, intervient à moindre degré.

\* Un système de **régulation** existe, basé sur une protéine de découverte récente et d'importance majeure, l'hepcidine. Elle a une puissante action

hyposidérémiant, en inhibant l'export de fer des entérocytes et des macrophages. Elle est maintenant reconnue comme responsable de la grande majorité des désordres du métabolisme du fer. Ainsi, les hémochromatoses sont le fait d'une carence en hepcidine, induisant une surcharge en fer (atteinte du gène de l'hepcidine ou de gènes impliqués dans sa synthèse).

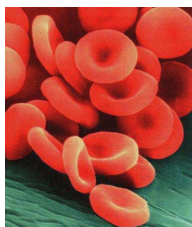
Avant de faire le point des paramètres biochimiques du bilan martial à notre disposition, il faut rappeler qu'une circonstance clinique particulière, l'inflammation, va avoir un impact important sur beaucoup de paramètres du bilan martial. En effet, on retrouve fréquemment dans ce cas un fer sérique bas, une saturation basse, associés à une ferritinémie normale ou élevée, dans un contexte inflammatoire biologique marqué, avec une élévation de la CRP. Dans ce cas, l'hyperferritinémie n'est pas liée à une augmentation des stocks de fer, mais à un impact direct des cytokines inflammatoires sur le gène de cette protéine. Le fer est lui-même stocké dans les macrophages; et tout cela, sous la

dépendance de l'hepcidine, va rendre difficile l'utilisation des paramètres habituels. Nous verrons que quelques parades existent.

Les paramètres d'exploration du bilan martial sont les suivants:

- **LE FER CIRCULANT ET LA SATURATION DE LA TRANSFERRINE:** le fer circulant résulte du fer alimentaire absorbé et du fer consommé ou libéré par les tissus. Sa mesure isolée n'a absolument aucun intérêt diagnostique et ne doit donc plus avoir cours aujourd'hui. L'exploration doit s'effectuer en dosant simultanément la transferrine, afin de calculer le coefficient de saturation (CST). Les valeurs de référence sont de 20 à 40%.

➤ Des taux augmentés au-delà de 45% orientent vers une surcharge en fer (quelle qu'en soit l'étiologie) avec une bonne fiabilité. Ainsi, le CST est en général augmenté dans les hémochromatoses génétiques et les surcharges acquises (apport excessif, syndrome métabolique, maladies chroniques du foie, maladies hématologiques).



**Une ferritine abaissée signe obligatoirement une carence martiale**

➤ Des taux diminués sont retrouvés en cas de carence en fer, ou dans les maladies inflammatoires. Le CST est cependant peu sensible et peu spécifique pour diagnostiquer une carence martiale. La figure 1 propose un schéma d'interprétation du CST.

- **LA FERRITINE** est incontournable dans l'évaluation du statut martial.

➤ Abaisée, elle signe obligatoirement une carence martiale. Il faut cependant prendre garde aux taux normaux qu'on peut retrouver chez des patients qui existe une cause associée d'hyperferritinémie, masquant ainsi la carence. Une ferritinémie normale ou augmentée ne peut donc pas éliminer le diagnostic de carence, même s'il devient fort peu probable au-delà de 200 µg/l.

➤ Elle est augmentée dans un grand nombre de circonstances pathologiques, notamment toutes les inflammations (cf tableau 1). Une ferritinémie isolée ne peut donc pas servir au diagnostic des surcharges martiales, mais est utile à leur suivi. En cas de traitement de surcharges par saignée, on cherche en effet à obtenir des concentrations < 50 µg/l, sans anémie. Dans un contexte inflammatoire, le dosage conjoint de la CRP aidera à l'interprétation de la ferritine. Si la CRP est inférieure à 30 mg/l, l'influence de l'inflammation sur la ferritinémie est négligeable, tandis qu'au-delà de ce seuil, la ferritinémie est impactée. Comme le problème posé est souvent

dans ce cas la recherche d'une composante ferriprive de l'anémie, d'autres paramètres sont utilisables.

La figure 2 propose un schéma d'interprétation de la ferritinémie

- **LA FERRITINE ÉRYTHROCYTAIRE:** elle a l'avantage majeur de ne pas être influencée par les états inflammatoires. Sa technique de dosage nécessite une étape de prétraitement, plus complexe que la ferritine totale, ce qui limite son utilisation. Les diagnostics difficiles font cependant appel à elle. On la retrouve abaissée dans les états carenciels, et augmentée en cas de surcharge martiale.

- **LE RÉCEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE (RsTf):** Le récepteur de la transferrine est présent à la surface des érythroblastes notamment. Une faible proportion est cependant relarguée dans la circulation, sous forme soluble, le RsTf. La carence en fer stimulant la synthèse du RTf, et la surcharge ayant l'effet inverse, on retrouve des variations parallèles du RsTf dans ces mêmes situations. Le RsTf est donc un bon témoin des variations du métabolisme du fer, qui est également non influencé par les états inflammatoires, ce qui en fait l'intérêt. Il est un bon candidat pour évaluer la composante ferriprive des anémies inflammatoires.

- **L'HEPCIDINE:** les dosages sont pour l'instant réservés aux laboratoires spé-

cialisés, mais il est probable que ce paramètre devienne de pratique courante dans l'avenir. L'hepcidine est augmentée en cas de surcharges en fer non génétiques, et d'inflammation; et diminuée en cas de carence martiale, d'érythropoïèse accélérée, d'hypoxie, d'hémochromatose génétique.

Pour terminer, il est utile de préciser une conduite à tenir pour l'interprétation du bilan martial en cas de syndrome inflammatoire associé, résumé dans la figure 3.

Le bilan martial revêt une importance particulière dans des situations cliniques de fréquence élevée. Des difficultés d'interprétation peuvent survenir, qu'il est en général possible de lever grâce à l'utilisation conjointe de plusieurs marqueurs, ou à celle de paramètres plus récents. Les biologistes du groupe Biolys sont à votre disposition pour en parler.

#### RÉFÉRENCES:

Métabolisme du fer: physiologie et pathologie, Beaumont C, Girot R, Encyclopédie médico chirurgicale Hématologie, 2010  
Difficultés d'interprétation du bilan martial, Mario N, Pernet P, Revue francophone des laboratoires, 2008  
Hyperferritinémies 2009, Deugnier Y, Revue francophone des laboratoires, 2009  
Métabolisme du fer, physiologie et pathologie, cahier de formation Bioforma, 2011

Causes d'hyperferritinémie	Examens utiles
Syndrome inflammatoire	CRP, VS
Cytolyse (hépatique, hémolyse, médullaire, musculaire)	Transa, NFS, rétic, bilirubine, CPK
Alcoolisme	Test de sevrage
Syndrome dysmétabolique	Lipides, glycémie
Hyperthyroïdie	Bilan thyroïdien
Tumeurs malignes, maladies onco-hémato	
Maladie de Gaucher	Activité b-glucocérébrosidase leucocytes
Syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie	Génétique

Tableau 1: Causes d'hyperferritinémie en dehors d'une surcharge en fer

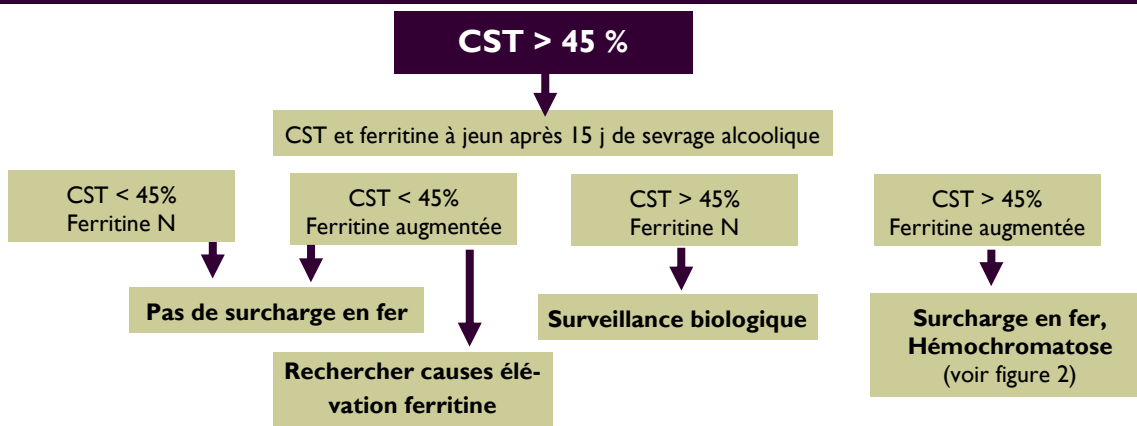


Figure 1: Interprétation du CST

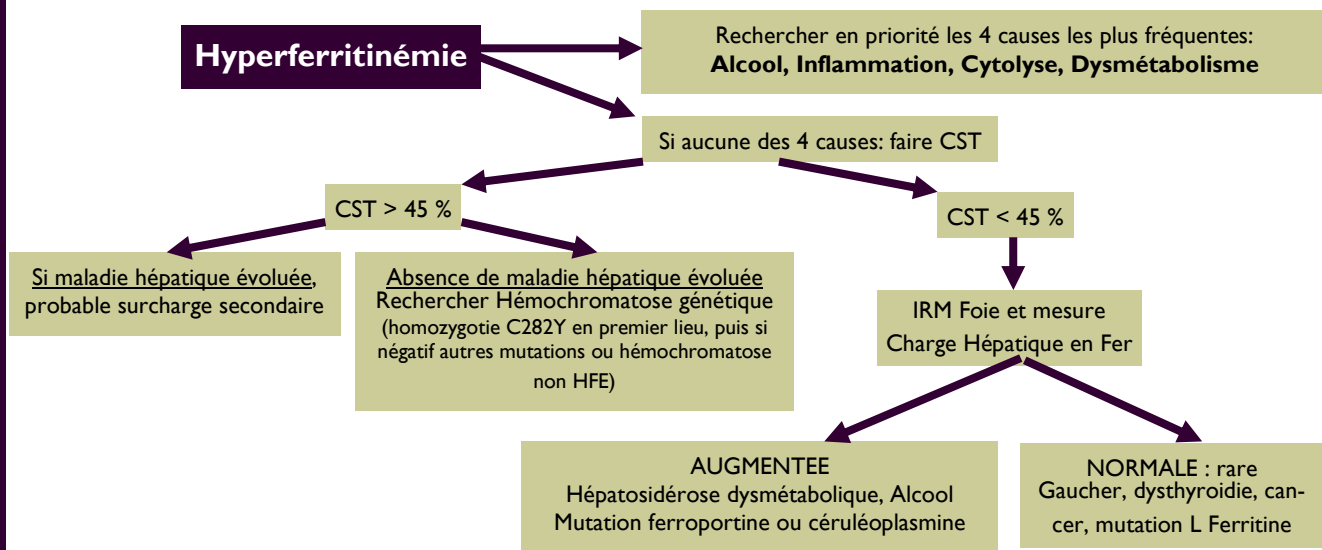


Figure 2: Diagnostic d'une hyperferritinémie

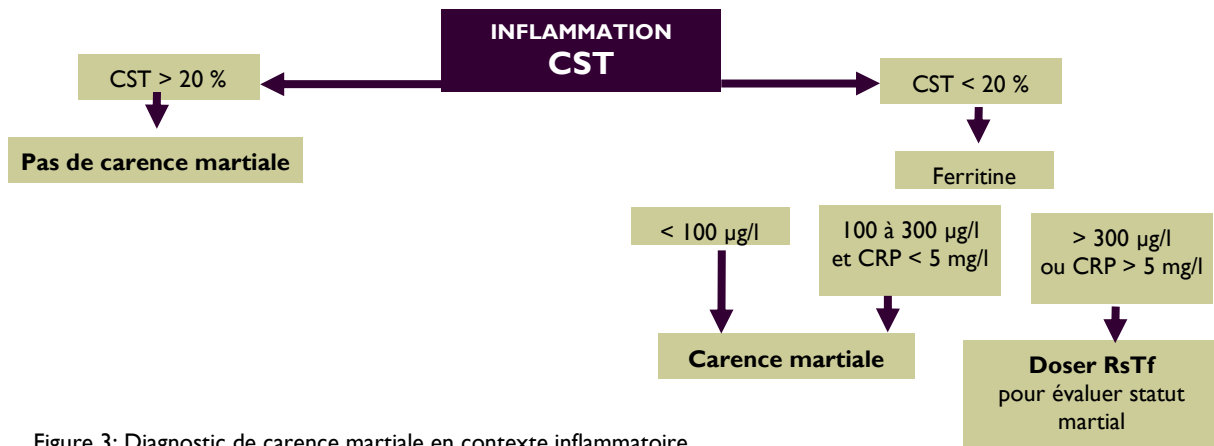


Figure 3: Diagnostic de carence martiale en contexte inflammatoire

**BULLETIN  
D'INFORMATION  
BIOLOGIQUE DES  
LABORATOIRES DU  
GROUPE BIOLYSS**

**Comité de rédaction:**

Corinne Aupetit

(c.aupetit@biolyss.fr)

Sylvie Maach-Barbarie

(s.maach@biolyss.fr)

Eric Sevin

(e.sevin@biolyss.fr)

Et les autres biologistes de Biolyss

**Les valeurs de  
référence ont été  
modifiées  
fin 2010**

Paramètre	OMS 2010	OMS 1999
Volume Sperme	>1.5 ml	2 à 6 ml
pH	≥ 7.2	7.2 à 8
Leucocytes	< 1 M/ml	< 1 M/ml
Mar test- Immunobilles	< 50%	< 20%
Conc. en spz	≥ 15 M/ml	≥ 20 M/ml
Spz/éjaculat	≥ 39 M	≥ 40M
Mobilité (a+b)	≥ 32%	≥ 50%
Mobilité (a)	inutile	≥ 25%
Mobilité (a+b+c)	≥ 40%	Pas de réf.
Vitalité	≥ 58%	≥ 50%
Formes Typiques	Classif. Tygerberg 4%	Pas de réf.

Tableau 2: Nouvelles valeurs de référence en spermologie



## Spermogramme: nouvelles valeurs de référence

Les valeurs de référence admises jusqu'à présent en Spermologie sont le fruit d'études anciennes: les populations de Référence étaient probablement mal définies, les méthodologies de laboratoire mal maîtrisées. (OMS 1987, 1992, 1999...)

Il est intéressant de noter que la première étude menée en 1927 donnait comme concentration «normale» de spermatozoïdes ... 100 M/ml (Maccombers et Sanders)!

La valeur admise jusqu'à ce jour de 20 M/ml et de 40M par éjaculat date des travaux de MacLeod effectués en...1950. Ces données ne reflètent plus les valeurs actuelles des spermatozoïdes d'hommes devenus pères récemment: plusieurs centres les trouvent surévaluées, reflétant mal la fertilité masculine actuelle, ce qui rend difficile un diagnostic d'infécondité.

Une étude multicentrique publiée en 2009 par Cooper (WHO) a étudié les valeurs spermatozoïdes de 2000 patients, âgés de 18 à 53 ans, compilant les résultats de cinq études, menées dans huit pays sur trois continents. Ces patients ont tous été pères après une exposition à la grossesse de moins de douze mois.

Ces données ont été comparées avec celles de trois autres groupes: 1000 patients issus d'une population générale (sans connaître leur fertilité); 1000 patients dont les valeurs de spermogramme étaient considérées jusqu'alors comme «normales»; 1000 patients ayant conduit à une grossesse, sans notion de délai.

Cette étude puissante combine ainsi une variabilité mondiale, ethnique et multifactorielle. Tous les laboratoires inclus travaillaient selon les méthodes standardisées de l'OMS...

Les formes typiques sont évaluées par la classification de Tygerberg.

Toutes les valeurs trouvées à l'issue de l'étude sont inférieures aux valeurs précédemment admises comme «normales»...

Le sperme des «pères en moins de douze mois» présentait un plus grand volume, une meilleure concentration de spermatozoïdes, un nombre absolu de spermatozoïdes mobiles plus élevé, et une meilleure morphologie que les autres groupes. Pourtant, leur pourcentage de mobilité totale (a+b+c) et progressive (a+b) était paradoxalement inférieur! ...mais compensé par un nombre absolu plus important. Un grand nombre de spermatozoïdes mobiles favorise en effet la pénétration dans le mucus cervical.

Il a été rapidement admis que des valeurs limite «hautes» ne sont pas légitimes en ce domaine. En effet, la composition du sperme n'est pas soumise à des rétrocontrôles, elle est tributaire de multiples facteurs, comme l'activité des glandes annexes ou la vie sexuelle. Des valeurs «hautes» n'ont pas de retentissement clinique, même si certains auteurs ont tenté de décrire une «polyzoospermie» délétère (> 250 M/ml), cela n'a jamais été cliniquement prouvé.

A contrario, les valeurs «basses» ont été difficiles à optimiser entre experts, le choix des «écarts statistiques» tolérables étant controversé. Une fois établies, ces limites inférieures sont devenues tout à fait pertinentes pour évaluer la qualité du sperme d'un patient et juger ainsi de sa fertilité.

Elles aident à définir un diagnostic d'infertilité chez l'homme, en association avec l'exploration clinique. Elles sont à associer à l'observation clinique et biologique de la partenaire, ainsi qu'à la vie sexuelle du couple.

C'est pourquoi les valeurs de référence en Spermologie ont récemment été modifiées, selon l'OMS 5<sup>ème</sup> édition («fifth edition»), publié fin 2010. Biolyss utilise désormais ces valeurs comme référence.

Le volume normal est plus faible (1.5 ml) et la notion d'hyperspermie a donc disparu.

Le pH n'a plus de valeur limite supérieure, ce qui est surprenant pour orienter vers un déficit des sécrétions prostatiques (pH >>> 8.)

Mar test et immunobilles sont positifs à 50%: leur ancienne positivité à 20% était déjà nuancée par les praticiens qui ne jugeaient d'un retentissement clinique qu'au dessus de 50%.

La concentration normale est de 15M/ml au lieu de 20M/ml, avec un nombre total de spz par éjaculat inchangé (39M vs 40M..)

La mobilité des spz fléchants «a» n'est plus évaluée seule, elle est associée aux spz de mobilité progressive de type «b».

Les spz (a+b) représentent ainsi l'ensemble des spz de «mobilité progressive».

Les spz de mobilité «c» (oscillants) sont désormais systématiquement quantifiés dans la «mobilité totale» (a+b+c).

La vitalité normale est de 58%, l'OMS espérait auparavant 60% de spz vivants mais considérait une valeur anormale en dessous de 50%.

Quant à la morphologie des spz, tout dépend de la classification utilisée et des critères stricts propres à chaque auteur: la classification de David, la plus utilisée en France, requiert au moins 30% de formes typiques, celle de Tygerberg en nécessite 4%.

Comme la plupart des centres de Spermologie et d'AMP, Biolyss continue à utiliser la classification de David, et reste à votre disposition pour réaliser toutes les analyses de Spermologie utiles à vos patients (spermogramme, test de migration et survie, exploration biochimique du liquide séminal, recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes, recherche d'éjaculation rétrograde), y compris les préparations de sperme en vue d'insémination intra utérine.