



HAL
open science

Évaluation du bilan martial à la découverte du diabète de type 1

Caroline Foloppe

► **To cite this version:**

Caroline Foloppe. Évaluation du bilan martial à la découverte du diabète de type 1. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01383098

HAL Id: dumas-01383098

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01383098>

Submitted on 18 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

Caroline FOLOPPE

Née le 17 Juin 1987 à Mont Saint Aignan (76)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre 2016

**Evaluation du bilan martial à la découverte du
diabète de type 1.**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST

MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur Muriel QUILLARD

Madame le Docteur Vanessa FOLOPE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZ**

Biochimie

Mme Maïté **NIEPCERON**

Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hervé Lefebvre

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour vos enseignements et votre encadrement au cours de ces quatre années d'internat.

A Monsieur le Professeur Gaëtan Prévost

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Merci pour votre encadrement, votre gentillesse et votre grande disponibilité tout au long de ce travail.

Merci pour vos enseignements durant ces quatre années.

A Madame le Docteur Muriel Quillard

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame le Docteur Vanessa Folo

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Gancel

Merci pour vos enseignements en particulier sur le diabète et la chirurgie bariatrique.

A Sandrine, Adeline et Anne Françoise

Merci pour votre encadrement et vos enseignements toujours dans la bonne humeur.

A Lucile, Alice et Caroline.G, mes premières chefs

Merci pour votre encadrement et votre disponibilité au cours de mes premières années.

A Margaux, Justine, Clémence, mes anciennes co-internes devenues chefs

Merci pour votre gentillesse et vos conseils.

A mes anciennes co-internes et amies Caroline.A et Stéphanie

Merci de m'avoir soutenu, conseillé et montré le chemin à suivre.

Merci pour les bons moments passés ensemble en stage et en formation.

A toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires

Merci pour votre gentillesse et votre patience.

A mes co-internes endocrinologues Delphine, Julie, Pauline.S, Romain, Valentina, Julien.R, Antoine, Henri, Marc-Antoine, Malanie et mes co-internes non endocrinologues qui ont croisé ma route

Merci d'avoir fait en sorte que chaque semestre et journée de formation se passe dans la bonne humeur et de m'avoir supporté pendant ces derniers mois.

A mes amies Mélanie, Elodie.D, Pauline, Amandine et Aurélie.V

Pour ces longues années d'études traversées avec vous, merci pour votre soutien.

Merci pour les bons moments passés ensemble.

A mes amis Aurore, Audrey, Tony, Etienne, Sophie, Clémence.M, Aurélie.R et Isabelle

Merci pour votre soutien et pour les bons moments passés ensemble.

A Gaëlle et Elodie.M, mes meilleures amies

Merci d'avoir cru en moi et d'avoir été là dans les moments difficiles.

A ma marraine Françoise

Merci pour ton soutien et de m'avoir changé les idées lors des séjours passés ensemble.

A mes parents

Merci de m'avoir permis d'arriver jusque là, d'avoir eu confiance en moi, de m'avoir soutenu pendant toutes ces années et de m'avoir supporté pendant les périodes d'anxiété.

A mes frères, Nicolas et Stéphane et à mes belles sœurs, Valérie et Laure

Merci pour votre soutien durant ces longues années et pour avoir été là dans les moments difficiles.

A mon petit filleul Martin

Nouvellement arrivé dans ma vie, merci pour tes nombreux sourires.

A ma petite nièce et filleule Lucie

Mon rayon de soleil, merci d'avoir embelli ma vie et de m'avoir redonné le sourire dans les moments difficiles.

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : Autosomique dominant

ALAT : Alanine aminotransférase

AR : Autosomique récessif

ARNm : acide ribonucléique messenger

ASAT : Aspartate aminotransférase

BMP : Bone morphogenic protein

BMPR : Bone morphogenic protein receptor

CRP : Protéine C réactive

CST : Coefficient de saturation de la transferrine

DcytB : Cytochrome B réductase duodénale

DMT1 : Divalent metal transporter 1

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

GAD : Acide glutamique décarboxylase

GDF15 : Growth differentiation factor 15

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HCP1 : Heme carrier protein 1

HDL : High density lipoprotein

HEPH : Hephaestine

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voir orale

HIF : Hypoxia inducible factor

HO1 ou HOX1 : Hemoxygénase 1

IA2 : Thyrosine phosphatase

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

IRE : Iron responsive element

IRP : Iron regulatory protein

JAK : Janus kinase

LDL : Low density lipoprotein

MAPK : Mitogene-activated protein kinase

PCBP1: Poly (rC) –binding protein 1

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SEM : Ecart type à la moyenne

SMAD : Small mother against decapentaplegic

STAT : Signal transducer and activator of transcription

STZ : Streptozotocine

Tf : Transferrine

TfR : Transferrin receptor

TMPRSS6 : Transmembrane protease serine 6

TNF : Tumor necrosis factor

TWSG1 : Twisted gastrulation protein homolog 1

UTR : Untranslated region

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	20
A. METABOLISME DU FER	21
1. Distribution dans l'organisme	21
2. Sources de fer	22
3. Régulation.....	25
3.1. Régulation cellulaire par les IRPs (Iron regulatory proteins).....	25
3.2. Régulation systémique par l'hepcidine.....	26
3.3. Interactions entre les deux systèmes de régulation systémique et cellulaire	32
4. Interprétation du bilan martial	33
B. PATHOLOGIES ASSOCIANT ANOMALIES DU BILAN MARTIAL ET TROUBLES DE L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE	35
1. Hémochromatose héréditaire.....	35
2. Beta Thalassémie.....	38
3. Diabète de type 2	39
4. Obésité et syndrome métabolique.....	41
C. INFLUENCE DE LA SURCHARGE EN FER SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE	41
1. Insulinopénie	41
2. Insulinorésistance	42
D. METABOLISME DU FER ET INSULINE	42
E. OBJECTIF DE L'ETUDE	43
MATERIEL ET METHODES	44
A. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE.....	45
B. POPULATION ETUDIEE.....	45
1. Critères d'inclusion :	45
2. Critères d'exclusion	45
C. CRITERES D'EVALUATION	46
D. RECUEIL DE DONNEES	46
E. ANALYSES STATISTIQUES	47

RESULTATS	48
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	49
B. FREQUENCE DES ANOMALIES	50
C. ANALYSES EN SOUS GROUPES CHEZ LES PATIENTS A LA DECOUVERTE DE DIABETE .	52
D. PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CORRELES AUX ANOMALIES DU BILAN MARTIAL.....	54
1. Corrélations avec la ferritine	54
2. Corrélations avec la Transferrine	55
3. Corrélations avec le coefficient de saturation de la transferrine.....	56
4. Corrélations avec le fer.....	57
DISCUSSION	58
A. ANOMALIES DU BILAN MARTIAL.....	59
B. HYPOTHESES MECANISTIQUES	60
1. Inflammation	60
2. Insulinopénie	60
3. Carence en leptine	63
C. IMPLICATION DE LA SURCHARGE MARTIALE SUR LA DESTRUCTION DES CELLULES BETA PANCREATIQUES	63
D. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE	64
E. PERSPECTIVES	64
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE	66
RESUME	75

INTRODUCTION

Le fer est essentiel pour vivre du fait de ses fonctions multiples : synthèse de l'hémoglobine, transport de l'oxygène, fonctionnement de la chaîne respiratoire des mitochondries permettant la production d'énergie, implication dans la synthèse de l'ADN et dans la régulation de l'expression des gènes (Lasocki S et al, 2014). C'est un cofacteur impliqué dans les réactions d'oxydo-réduction du fait de sa capacité d'exister sous deux formes ioniques : ferreux (Fe^{2+}) et ferrique (Fe^{3+}). Cette capacité d'oxydo-réduction peut favoriser la production de radicaux libres de l'oxygène par la réaction de Fenton et entraîner des dommages cellulaires (Rochette L et al, 2015). Un excès de fer pourrait notamment perturber l'homéostasie du glucose par l'intermédiaire de ce stress oxydant. Le lien entre le métabolisme du fer et le métabolisme glucidique est largement décrit mais les mécanismes de cette interaction ne sont pas complètement connus.

Nous décrirons dans un premier temps le métabolisme du fer, puis les pathologies associant anomalies du bilan martial et troubles de l'homéostasie du glucose et enfin nous évoquerons les données émergentes sur le rôle de l'insuline dans le métabolisme du fer.

A. METABOLISME DU FER

Du fait de ses capacités d'oxydo-réduction décrites précédemment, le fer peut être néfaste pour de multiples tissus s'il n'est pas contrôlé. Il est donc nécessaire d'avoir une régulation étroite du niveau de fer dans l'organisme.

Nous verrons tout d'abord la distribution du fer dans l'organisme, ensuite les différentes sources de fer, et enfin les systèmes de régulation permettant le maintien de l'homéostasie du fer.

1. Distribution dans l'organisme

Chez l'adulte, l'organisme contient 3 à 5 grammes de fer répartis ainsi :

- Plus des 2/3 dans l'hémoglobine (plus de 2g)
- Environ 1g dans la ferritine des hépatocytes
- 600mg dans les macrophages du système réticulo-endothélial
- 300mg au niveau des muscles dans la myoglobine
- 8mg dans d'autres protéines ou enzymes cellulaires contenant du fer

20 à 30mg de fer par jour sont nécessaires pour l'érythropoïèse (Gkouvatsos K et al, 2012).

2. Sources de fer

- Fer recyclé par les macrophages

La majorité du fer provient du recyclage des érythrocytes sénescents ou endommagés par les macrophages dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les macrophages phagocytent les érythrocytes puis dégradent l'hémoglobine et catabolisent l'hème via l'hème oxygénase qui libère le fer sous forme Fe^{2+} . Le fer est exporté vers la circulation sanguine via la ferroportine après oxydation par la céruloplasmine. La plupart du fer plasmatique est dirigé dans la moelle osseuse pour l'érythropoïèse (Hentze MW et al, 2010).

- Absorption intestinale du fer

Seulement 1 à 2mg de fer est issu de l'absorption intestinale du fer alimentaire (Rochette L et al, 2015). Elle s'effectue au niveau des entérocytes duodénaux.

L'absorption intestinale du fer est schématisée par la Figure N°1.

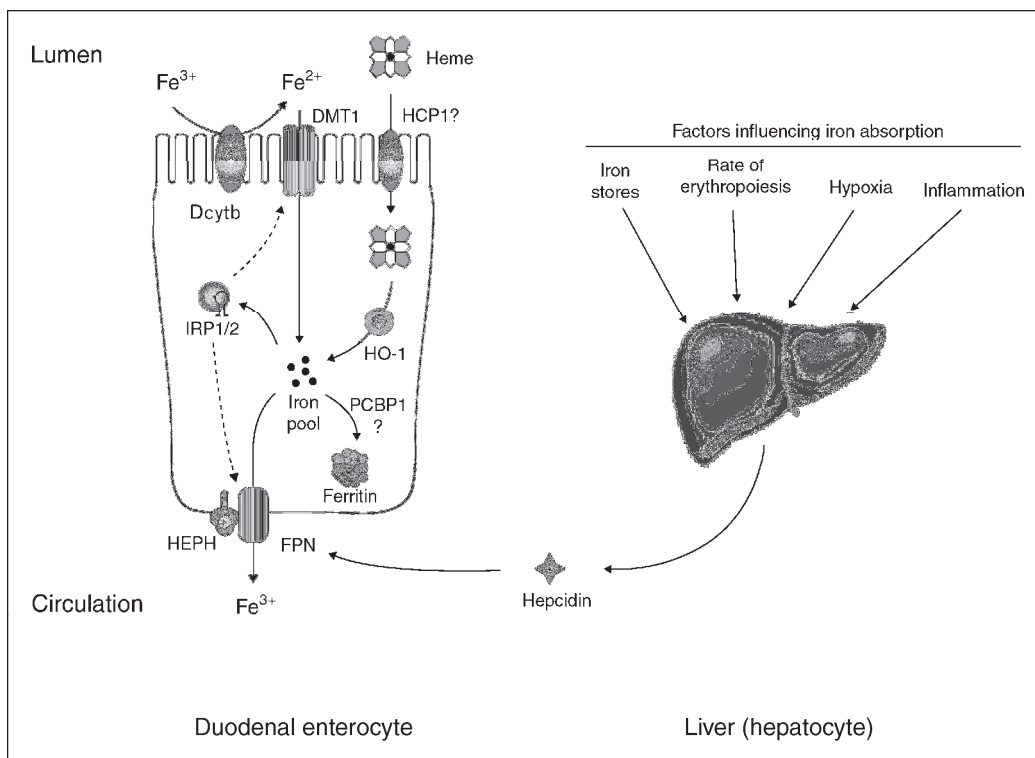


Figure N° 1: Absorption du fer alimentaire (D'après Anderson GJ et al. Curr Opin Gastroenterol, 2009)

Le fer de l'alimentation est majoritairement présent sous une forme non héminique, oxydée (Fe^{3+}) principalement, ou réduite (Fe^{2+}). Pour être absorbé, le fer oxydé doit être réduit sous forme Fe^{2+} , par la cytochrome B réductase duodénale (DcytB), il est ensuite transporté dans le cytoplasme de l'entérocyte par le Divalent Metal Transporter 1 (DMT1). Le fer héminique est absorbé par un mécanisme peu connu, possiblement par l'hème carrier protein 1 (HCP1) (Anderson GJ et al, 2009) puis libéré dans la cellule par l'hemoxygénase 1 (HO1).

Une fois absorbé, le fer est soit stocké dans la ferritine via la protéine chaperonne PCBP1, soit libéré dans la circulation sanguine pour le transport par la transferrine vers les tissus cibles. Pour l'export du fer, interviennent une ferroxydase, l'héphaestine (HEPH), qui oxyde le fer en Fe^{3+} , et la ferroportine qui assure le transport transmembranaire du fer vers le plasma (Frazer DM, 2005).

L'absorption intestinale du fer augmente en cas de carence martiale, d'érythropoïèse et d'hypoxie via la stimulation de la synthèse de DMT1 et DcytB par les IRP (Iron Regulatory Protein) et l'inhibition de l'hépcidine. Elle est diminuée en cas de surcharge en fer et d'inflammation via l'action de l'hépcidine sur la ferroportine.

- Fer circulant lié à la transferrine

Le fer lié à la transferrine représente 0,1% (3mg) du fer total mais représente le pool le plus actif.

La transferrine est une protéine monomérique plasmatique de 76 à 81kDa synthétisée par le foie, comprenant deux lobes de structure similaire qui contiennent chacun un seul site de liaison au fer. Elle facilite le transport et l'absorption cellulaire du fer et permet de maintenir le fer Fe^{3+} dans une forme soluble inactive sur le plan oxydatif, prévenant ainsi la génération d'espèces réactives de l'oxygène toxiques. Sa demi-vie est de 8 jours (Gkouvatsos K et al, 2012).

Elle transporte le fer jusqu'aux cellules cibles où le fer est capté après liaison de la transferrine à son récepteur. Il existe deux types de récepteur de la transferrine : TfR1 et TfR2. TfR1 est ubiquitaire, une fois lié à la transferrine (Tf) diférique ou holo-transferrine (holo-Tf), le complexe Tf/TfR1 subit une endocytose. Le fer Fe^{3+} est alors libéré de la Tf en présence d'un pH acide, puis réduit sous forme Fe^{2+} pour être transporté vers le cytosol. Le complexe Tf/TfR1 retourne ensuite à la surface membranaire pour le recyclage de la transferrine dépourvue de fer (apo-Tf) dans la circulation (Figure N°2).

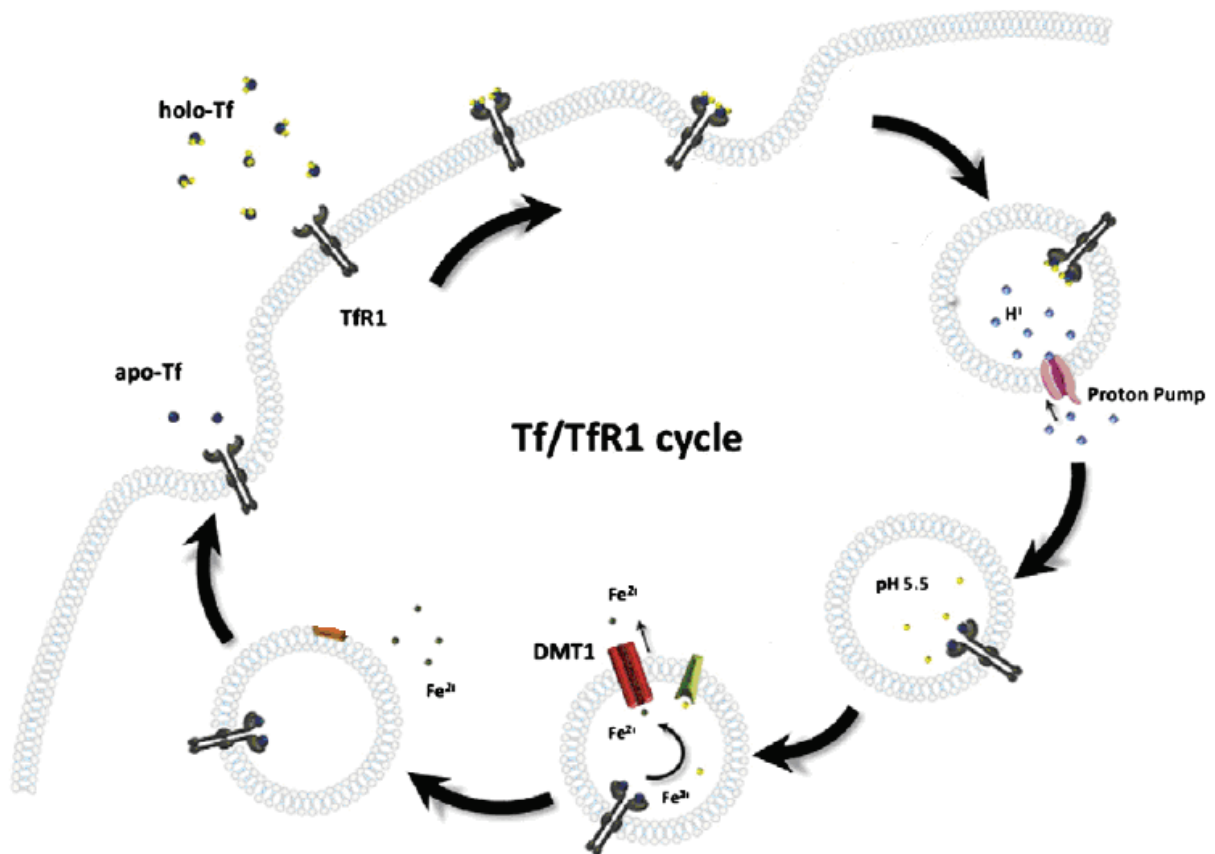


Figure N°2 : Captation cellulaire du fer lié à la transferrine (D'après Gkouvatsos K et al. Biochim Biophys Acta, 2012)

TfR2 est exprimé uniquement au niveau hépatique. Il a une affinité 25 fois plus faible pour la transferrine que TfR1. Il intervient davantage dans la régulation systémique du fer que dans sa captation.

- Fer stocké dans la ferritine

La ferritine est composée de 24 sous unités repliées en hélice. Elle possède deux sous unités fonctionnelles : la L-ferritine (chaîne légère) et la H-ferritine (chaîne lourde) qui possède l'activité ferroxidase. La ferritine se trouve dans le cytoplasme, le noyau et les mitochondries des cellules, de manière ubiquitaire (Harrison PM et al, 1996).

La ferritine sérique reflète les réserves en fer de l'organisme. Elle provient en majorité des macrophages répartis dans les différents tissus de l'organisme (Cohen LA et al, 2010).

Au niveau cellulaire, il existe un équilibre strict entre le fer lié à la ferritine (Fe^{3+}) et le pool cellulaire de fer labile (Fe^{2+}) par lequel la ferritine prévient la formation de radicaux libres de l'oxygène médiée par la réaction de Fenton.

La régulation de la synthèse de la ferritine par le fer est principalement post-transcriptionnelle, par le biais de la liaison des IRPs aux IRE (Iron responsive element) localisés sur la région 5'UTR non traduite de l'ARNm de la ferritine, responsable d'une inhibition de sa synthèse en cas de carence martiale (Hentze MW et al, 2010).

- Fer intracellulaire labile

Le pool de fer labile cytosolique provient de plusieurs sources :

- exporté des endosomes par DMT1 après la captation de l'holo-transferrine via TfR1,
- libéré à partir de la dégradation de la ferritine dans les lysosomes et protéosomes,
- libéré de l'hème par l'hème oxygénase localisée dans le reticulum endoplasmique après dégradation lysosomale et protéosomale des protéines contenant l'hème.

C'est une source possible d'espèces réactives de l'oxygène, il est donc redirigé vers différentes cibles :

- la ferritine, pour le stockage
- la mitochondrie, principal organite consommant le fer, pour la synthèse de l'hème
- le noyau

(D'après Breuer W et al, 2008)

3. Régulation

3.1. Régulation cellulaire par les IRPs (Iron regulatory proteins)

Le niveau de fer est régulé par des protéines de régulation, les IRPs, qui détectent le niveau de fer cytosolique et modifient en conséquence l'expression de la ferritine, des protéines importants le fer (récepteur de la transferrine, DMT1) et exportant le fer (ferroportine) (Rouault TA, 2002).

Les IRPs se lient à des régions non traduites (UTR) 5' ou 3' de l'ARNm des protéines cibles, les IRE (iron responsive elements). Cette liaison est augmentée en cas de carence en fer et d'hypoxie, et supprimée en cas de surcharge en fer (Camaschella C, 2013). Le système IRP/IRE coordonne ainsi la régulation post-transcriptionnelle des facteurs médiateurs du métabolisme du fer afin de

maintenir l'homéostasie.

Les IRPs inhibent l'initiation de la traduction de l'ARNm des chaînes H et L de la ferritine, de la ferroportine et des facteurs de l'hypoxie tels que HIF2alpha (Hypoxia inducible factor), lorsqu'elles se lient à l'IRE au niveau de la région 5'UTR de ces ARNm, tandis que leur liaison au motif IRE au sein de la région 3' UTR de l'ARNm de TfR1 et de DMT1 prévient leur dégradation favorisant ainsi la captation du fer (Hentze MW et al, 2010).

Elles permettent, en cas de déficit intracellulaire en fer, une inhibition de la synthèse de ferritine pour diminuer le stockage afin de rendre le fer intracellulaire disponible, une augmentation de la captation et du transport du fer via la stimulation de la synthèse de DMT1 et de TfR1, et une diminution de l'efflux de fer vers le secteur extracellulaire via l'inhibition de la ferroportine (Thompson JW, 2012).

3.2. Régulation systémique par l'hepcidine

Découverte au début des années 2000, l'hepcidine est l'hormone clé de la régulation du métabolisme du fer.

- Structure

L'hepcidine est principalement synthétisée par le foie. La pré-pro-hormone est constituée de 84 acides aminés, sa partie N-terminale de 24 acides aminés est clivée pour donner la pro-hepcidine, elle-même clivée dans la région C terminale pour produire le peptide actif de 25 acides aminés, l'hepcidine (2,7 kDa), libérée dans la circulation sanguine.

Elle forme une épingle à cheveux stabilisée par quatre ponts disulfures.

Elle possède deux fonctions, la régulation du fer et une activité antimicrobienne.

- Cinétique :

L'hepcidine est synthétisée par le foie puis libérée dans la circulation sanguine où elle se lie à une glycoprotéine de transport, l'alpha2-macroglobuline, pour se diriger vers les cellules cibles afin de diminuer l'expression de la ferroportine.

L'hepcidine est éliminée par sa co-dégradation avec la ferroportine au niveau de ses sites d'action, et par excrétion rénale de sa forme libre.

- Sources extra-hépatiques d'hepcidine :

D'autres cellules synthétisent de l'hepcidine à des niveaux plus faibles que les hépatocytes, probablement pour la régulation locale du flux de fer (Rochette L et al, 2015).

. *Les macrophages* : ils permettent le recyclage des érythrocytes sénescents. Après dégradation de l'hème, le fer est libéré pour le stockage cytoplasmique ou exporté dans le plasma, sous le contrôle de l'hepcidine. Les macrophages sont d'importants producteurs d'hepcidine qui est localisée dans les phagosomes où elle exerce son activité antimicrobienne (Layoun et Santos, 2012). Son expression dans les macrophages est positivement régulée par les bactéries gram positif et gram négatif, elle augmente dans les infections bactériennes permettant la diminution de la libération du fer des macrophages, l'augmentation du fer intracellulaire ayant un rôle important dans la réponse cytokine des macrophages et donc dans la réponse immune.

. *Les adipocytes* : ils produisent de l'hepcidine probablement par le biais de stimuli inflammatoires. En effet, le niveau d'ARNm de l'hepcidine du tissu adipeux est corrélé au niveau d'interleukine 6 et de CRP (Bekri S et al, 2006). De plus, la leptine, sécrétée par le tissu adipeux, est capable d'augmenter l'expression de l'hepcidine hépatique (Chung B et al, 2007).

. *Cellules pancréatiques* : le pancréas exprime également l'hepcidine. Kulaksiz H et al (2008) ont décrit, au sein des cellules bêta-pancréatiques, une co-sécrétion d'insuline et d'hepcidine par les mêmes granules de sécrétion en réponse au glucose.

. *Autres cellules* : cardiaques, gastriques.

L'expression de l'hepcidine extra-hépatique est plus fortement influencée par la composition en fer locale que systémique.

- Interaction hepcidine/ferroportine

La ferroportine, principale cible de l'hepcidine, est une protéine à 12 domaines transmembranaires responsable de l'export de fer des cellules vers le plasma.

La concentration de ferroportine à la surface des cellules dépend de son taux de synthèse, de l'interaction hepcidine/ferroportine, du taux d'internalisation et du taux de dégradation cellulaire.

La liaison de l'hepcidine à la ferroportine entraîne l'internalisation de la ferroportine qui est phosphorylée et ubiquitinisée puis dégradée dans l'endosome (Domenico et al, 2009).

L'excès de fer provoque l'augmentation des concentrations d'hépcidine, favorisant l'internalisation et la dégradation de la ferroportine, permettant ainsi la séquestration du fer intracellulaire par liaison à la ferritine au sein des cellules, limitant l'élévation des concentrations de fer plasmatique, la saturation de la transferrine, l'absorption intestinale de fer et le recyclage du fer des érythrocytes sénescents par les macrophages (Figure N°3).

Cette interaction est la clé de l'homéostasie qui régule le fer plasmatique et la distribution du fer dans les tissus.

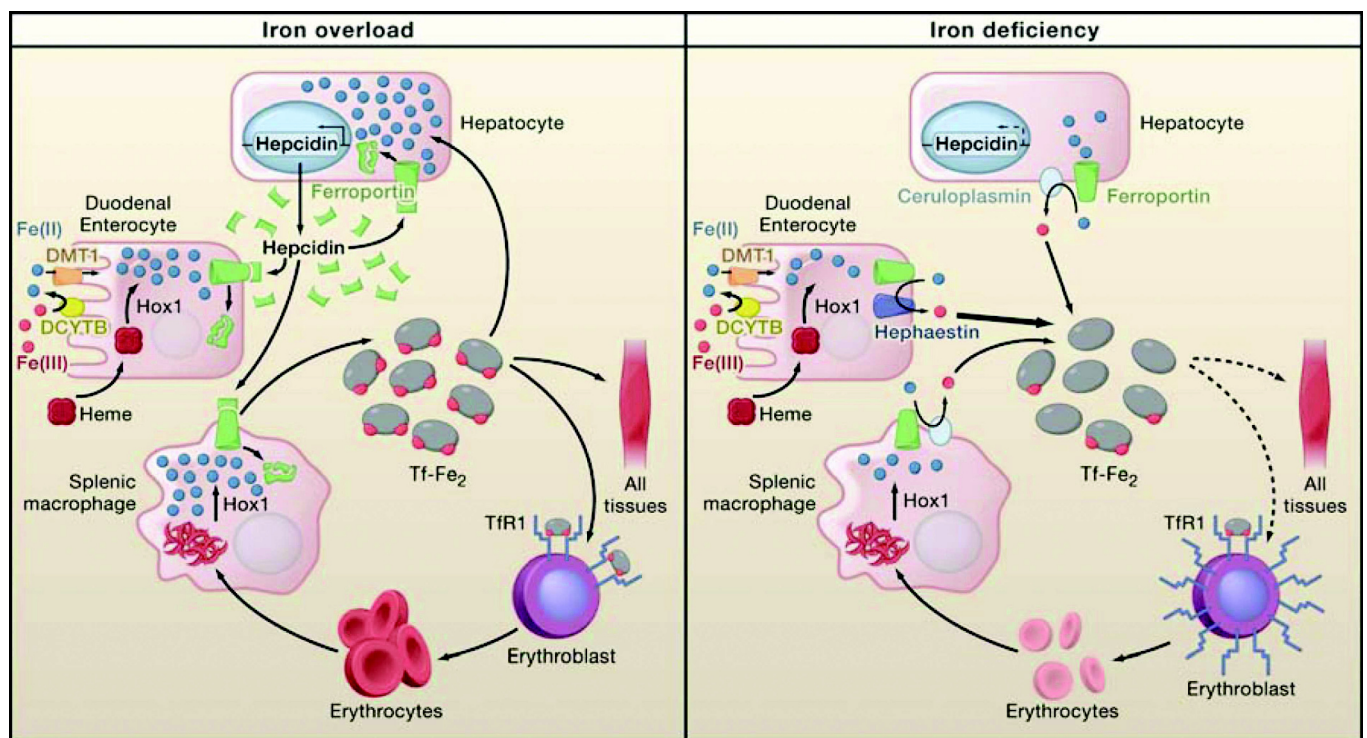


Figure N°3: Régulation systémique de l'homéostasie du fer selon les réserves en fer de l'organisme. En cas de surcharge en fer (partie gauche), le foie augmente la synthèse d'hépcidine qui dégrade la ferroportine des cellules cibles, diminuant ainsi l'absorption intestinale du fer et le recyclage du fer par les macrophages, limitant par conséquent la distribution du fer autres tissus. A l'inverse, en cas de carence martiale (partie droite), la synthèse hépatique d'hépcidine est inhibée, la ferroportine est donc active, ce qui permet une absorption intestinale du fer et le recyclage du fer par les macrophages pour augmenter la distribution aux autres tissus (D'après Hentze MW et al. Cell, 2010).

- Régulation de l'expression de l'hépcidine

La régulation de l'expression hépatique d'hépcidine est régulée par différents facteurs endogènes

et exogènes (Figure N°4)

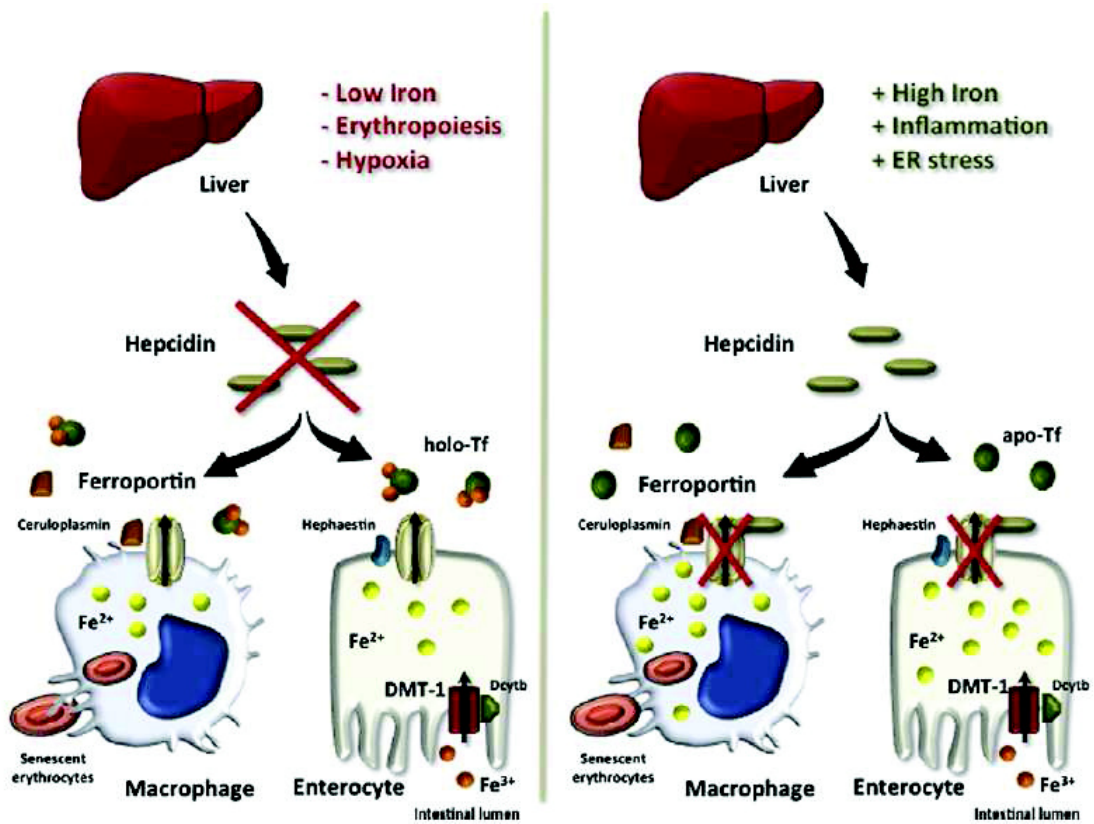


Figure N°4 : Facteurs de régulation de l’hepcidine hépatique. A droite : l’hepcidine est inhibée par la carence martiale, l’hypoxie et l’érythropoïèse, augmentant ainsi le recyclage et l’absorption intestinale du fer. A gauche : l’hepcidine est stimulée par la surcharge en fer, l’inflammation et le stress du réticulum endoplasmique diminuant par conséquent le recyclage et l’absorption du fer. (D’après Gkouvatsos K et al. Biochim Biophys Acta, 2012)

➤ Stimulation par le fer

- Voie BMP/SMAD en réponse aux réserves hépatiques de fer :

La transcription de l’hepcidine dans les hépatocytes est dépendante de la voie de signalisation BMP/SMAD. BMP6 (bone morphogenic protein) se lie à son récepteur BMPR à la surface des hépatocytes. En présence de son co-récepteur l’hémojuvéline (HJV), BMP6 active la phosphorylation des protéines SMAD (small mother against decapentaplegic) qui se lient à SMAD4, permettant leur translocation dans le noyau pour induire la transcription des gènes cibles, dont celui de l’hepcidine (Figure N°5) (Mayeur C, 2014).

- Complexe HFE/TfR2 en réponse au taux de fer circulant :

La protéine HFE est principalement exprimée au niveau du foie. A l'état de base HFE est liée à TfR1. En réponse à une augmentation du niveau plasmatique de fer, la transferrine chargée en fer (transferrine diférique) déplace HFE de TfR1, favorisant son interaction avec TfR2. Le complexe TfR2/HFE permet l'activation de l'expression de l'hepcidine via deux voies de signalisation : la voie BMP/SMAD, par l'intermédiaire de l'interaction entre HFE/TfR2 et l'hémojuvéline, et la voie ERK (extracellular signal-regulated kinase)/MAPK (mitogene-activated protein kinase) activée par TfR2, qui stimule la transcription du gène de l'hepcidine directement, mais aussi indirectement par interaction avec BMP/SMAD (Figure N°5) (Poli M et al, 2010 ; Gkouvatsos K et al, 2012).

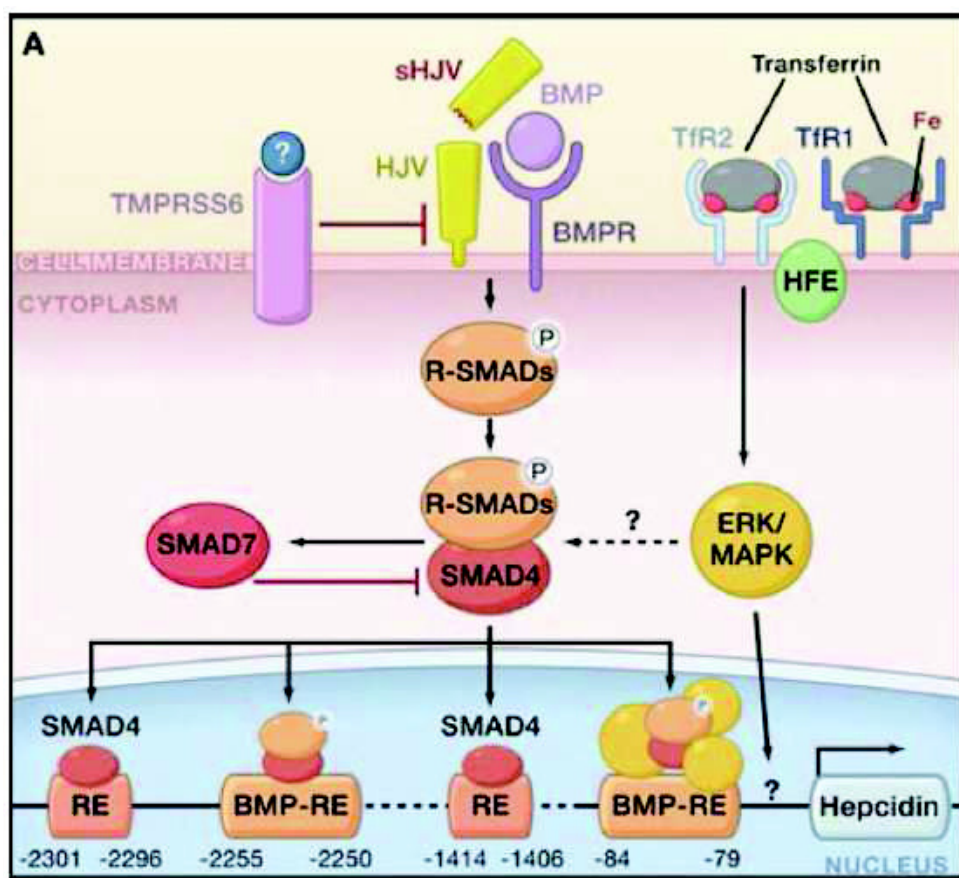


Figure N°5 : Voies de régulation de l'hepcidine : BMP/SMAD et HFE/TfR2 (D'après Hentze MW et al. Cell, 2010)

➤ Stimulation par l'inflammation : voie JAK2/STAT3

Des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL6) activent la voie de signalisation JAK2/STAT3 (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription) pour

activer l'hepcidine hépatique au niveau de séquences de son promoteur (Figure N°6).

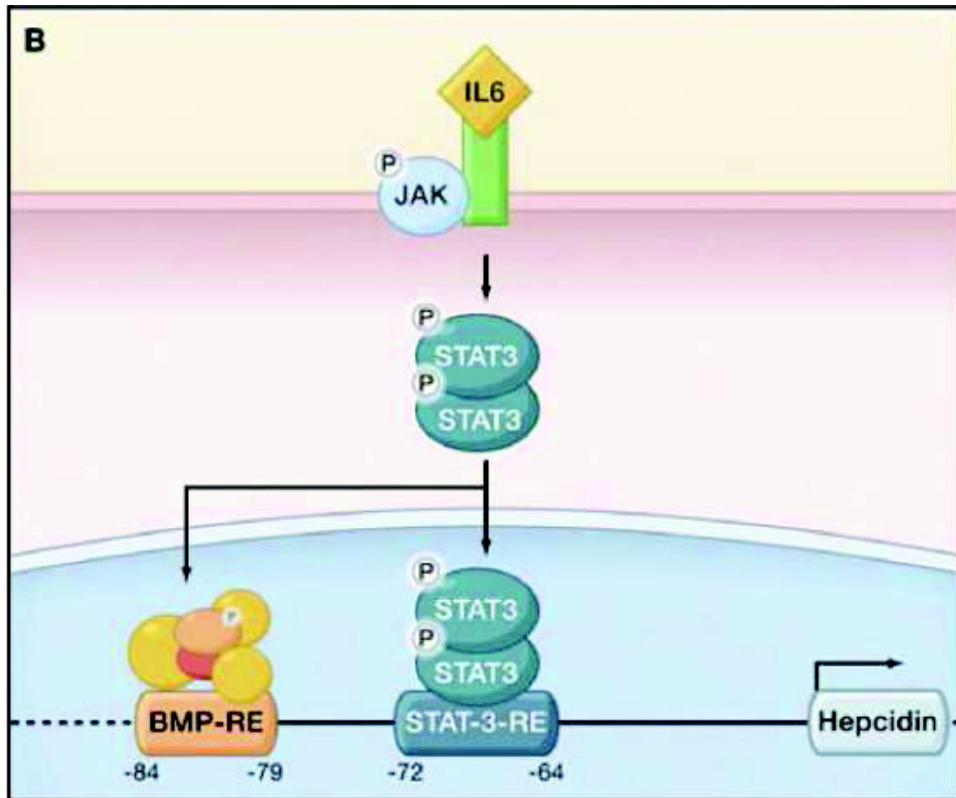


Figure N°6 : Voies de régulation de l'hepcidine : JAK2/STAT3 (D'après Hentze MW et al. Cell, 2010)

➤ Inhibition par la carence martiale :

La carence en fer inhibe la synthèse hépatique d'hepcidine par deux mécanismes.

Premièrement, par la stimulation de la matriptase 2, protéine membranaire principalement hépatique, codée par le gène TMPRSS6, qui clive l'hémojuvéline, interrompant la voie de signalisation BMP/SMAD. La transcription du gène de l'hepcidine est ainsi diminuée ce qui permet, par conséquent, l'absorption et le recyclage du fer (Zhao N, 2013; Camaschella C, 2013).

Deuxièmement, la diminution de la saturation de la transferrine entraîne une séquestration de HFE par TfR1, inhibant son interaction avec TfR2 et, par conséquent, l'expression de l'hepcidine.

➤ Inhibition par l'hypoxie et l'érythropoïèse :

Le médiateur central de l'hypoxie, l'hypoxia inducible factor (HIF), inhibe l'expression de

l'hepcidine (Zhao N et al, 2013).

L'hypoxie induit également la synthèse de l'érythropoïétine qui stimule l'érythropoïèse, responsable d'une diminution de l'expression de l'hepcidine par le biais de l'inhibition de la voie BMP/SMAD par les facteurs GDF15 (growth differentiation factor 15) et TWSG1 (twisted gastrulation protein homolog 1) libérés par les précurseurs érythroïdes (Figure N°7) (Hentze MW et al, 2010).

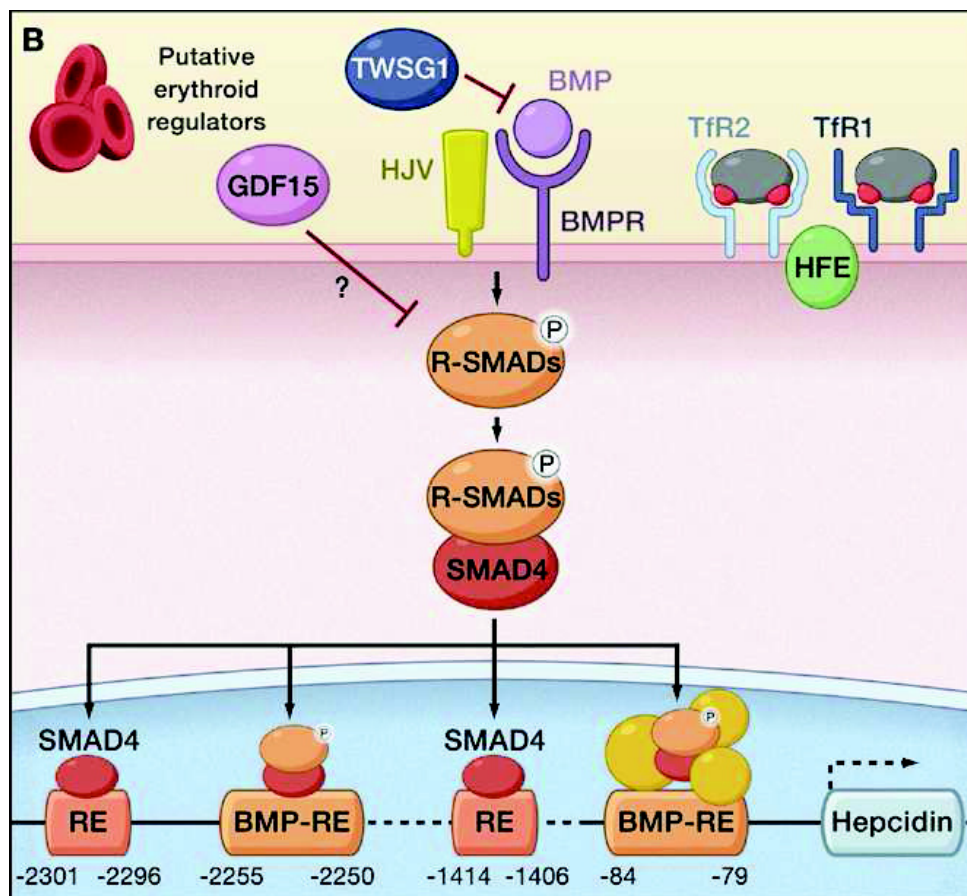


Figure N°7 : Voies de régulation de l'hepcidine : inhibition par l'érythropoïèse (D'après Hentze MW et al. Cell, 2010)

3.3. Interactions entre les deux systèmes de régulation systémique et cellulaire

Les deux systèmes de régulation de l'homéostasie du fer, systémique par l'hepcidine et cellulaire par les IRPs, ne sont pas indépendants. Ils interagissent tous deux avec certains paramètres : la ferroportine, le récepteur de la transferrine et HIF.

- Interactions avec la ferroportine

La ferroportine est régulée par les deux systèmes. En effet, par les IRPs selon le niveau de fer intracellulaire disponible et par l'hepcidine qui entraîne sa dégradation. Ces deux systèmes sont donc requis pour assurer la régulation de l'export du fer. Les IRPs limitent l'export cellulaire de fer en cas de faible niveau intracellulaire, tandis que l'hepcidine protège l'organisme contre la surcharge systémique en fer.

- Interactions avec TfR

L'expression de l'hepcidine est régulée par le complexe TfR2/HFE, TfR2 étant en compétition avec TfR1 pour sa liaison à HFE selon le niveau de saturation de la transferrine. TfR1 est également régulé par les IRPs. L'activité des IRPs pourrait ainsi indirectement affecter l'expression de l'hepcidine en régulant les niveaux de TfR1 dans les hépatocytes.

- Interactions avec HIF

HIF interagit également avec les deux systèmes de régulation. En effet, il diminue la synthèse d'hepcidine dans les situations d'hypoxie et il est inhibé par les IRPs en cas de carence en fer intracellulaire ce qui pourrait indirectement limiter la stimulation de l'hepcidine pour permettre l'absorption et le recyclage du fer en cas de déficience martiale (D'après Hentze MW et al, 2010).

4. Interprétation du bilan martial

- Ferritine sérique

Elle reflète les réserves en fer de l'organisme. Une hyperferritinémie n'est pas toujours synonyme de surcharge en fer. En effet, plusieurs pathologies peuvent être associées à une élévation de la ferritine, notamment l'inflammation via l'induction de la synthèse des chaînes L et H de la ferritine par les cytokines pro-inflammatoires (Alkhateeb AA et al, 2013 ; Rogers JT et al, 1990), et le syndrome métabolique par des mécanismes peu connus (Abril-Ulloa V et al, 2014).

- Transferrine

Il s'agit de la protéine de transport du fer, elle peut lier 2 atomes de fer (Fe^{3+}). Elle est augmentée en cas de carence martiale et diminuée en cas de surcharge en fer.

- Coefficient de saturation de la transferrine

C'est le rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la Tf. Il reflète le transport et la livraison du fer aux cellules utilisatrices. Il est influencé par le compte de fer absorbé de l'alimentation, le compte de fer recyclé et libéré des macrophages, et celui utilisé par la moelle osseuse et les autres tissus. C'est un indicateur des réserves en fer mais il reflète également la balance entre le fer libéré par les macrophages et celui capté par la moelle osseuse (Gkouvatsos K et al, 2012).

- Fer sérique

Il existe d'importantes variations nyctémérales intra-individuelles du fer sérique (30 à 40%) (Mario N et Pernet P, 2007). Il est préférable de le doser le matin à jeun.

Plusieurs pathologies peuvent être responsables d'anomalies du bilan martial. Elles sont résumées dans le tableau N°1.

	Diminution		Augmentation	
	Métabolisme du fer	Autres pathologies	Métabolisme du fer	Autres pathologies
Fer sérique	Anémie ferriprive	Syndromes inflammatoires Infections Cancers État de choc Infarctus du myocarde Insuffisance rénale chronique	Surcharges en fer héritaires, acquises	Hépatites, cirroses Alcoolisme chronique Déficit en folates, en vitamine B12 Hémolyses (quel qu'en soit le mécanisme) Leucémie aiguës Syndromes myélodysplasiques
Transferrine	Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Insuffisance hépatocellulaire Néphropathie Cancers Malnutrition Atransferrinémie constitutionnelle	Anémie ferriprive	Grossesse Contraceptifs oraux
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)	Depletion martiale Anémie ferriprive	Grossesse Inflammation (mais le CST peut être normal) Infections (mais le CST peut être normal)	Surcharges	Anémies hypersidémiques
Ferritine	Depletion des réserves		Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Pathologie hépatique Éthylisme Cytolyses (myolyse...) Cancers viscéraux, lymphomes, maladie de Hodgkin Hémoglobinopathies Leucémies aiguës Hyperthyroïdie, traitements hormono-thyroïdiens Syndrome hyperferritinémie-cataracte Maladie de Still Syndrome d'activation macrophagique
Recepteur soluble de la transferrine	Surcharge en fer	Hypoplasie erythroblastique	Déficit fonctionnel en fer	Polyglobulies (maladie de Vaquez...) Anémies hémolytiques Anémies mégalo-blastiques

Tableau N°1 : Pathologies responsables de perturbations du bilan martial (D'après M.Vernet et al. Annales de Biologie Clinique, 2001)

B. PATHOLOGIES ASSOCIANT ANOMALIES DU BILAN MARTIAL ET TROUBLES DE L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE

1. Hémochromatose héréditaire

Le lien entre le métabolisme du fer et le métabolisme glucidique a été initialement décrit dans l'hémochromatose héréditaire. Il s'agit d'une maladie génétique responsable d'une surcharge en fer. Plusieurs mutations sont responsables de cette pathologie.

- Mutation du gène HFE

La principale mutation responsable d'hémochromatose héréditaire touche le gène codant la protéine HFE. Les plus fréquentes sont les mutations C282Y et H63D. Il s'agit d'une maladie

autosomique récessive. Sa prévalence à l'état homozygote est de 1/250, elle prédomine chez les caucasiens. L'âge du diagnostique se situe entre 40 et 50ans (Siddique A et al, 2012).

Dans cette pathologie, il existe une surcharge en fer par absence de stimulation de l'expression de l'hepcidine et, par conséquent, une augmentation de l'absorption intestinale de fer et du recyclage du fer par les macrophages (Paulo C. J. L. Santos et al, 2012). Celle-ci est responsable de dommages cellulaires au niveau des tissus par production d'espèces réactives de l'oxygène liée à l'augmentation du fer libre circulant et du fer labile intracellulaire (Pietrangelo A, 2015).

Cliniquement, l'hémochromatose est le plus souvent asymptomatique. Seulement 10 à 33% des sujets porteurs de la mutation à l'état homozygote développent des manifestations de la maladie (Pietrangelo A, 2010). Les principaux symptômes sont l'asthénie et les arthralgies. Les différentes atteintes sont l'hépatopathie avec cirrhose et augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire, les endocrinopathies avec le diabète, l'hypogonadisme et les dysthyroïdies, les arthropathies, l'ostéoporose, la cardiopathie avec insuffisance cardiaque et arythmie, et la mélanodermie (Siddique A et al, 2012).

La prévalence du diabète dans l'hémochromatose est estimée de 22 à 63% en fonction des études (Xinhui Wang et al, 2015). Les mécanismes conduisant à sa survenue comportent la diminution de l'insulinosécrétion, secondaire au stress oxydatif, et à un moindre degré, l'insulinorésistance liée à la surcharge hépatique en fer (McClain DA et al, 2006).

Biologiquement, le coefficient de saturation de la transferrine est le plus souvent supérieur à 50 % chez la femme et 60% chez l'homme, plus ou moins associé à une élévation de la ferritine supérieure à 200µg/l chez la femme et 300µg/l chez l'homme. Cependant, la ferritine peut être également augmentée dans d'autres situations qu'il convient d'éliminer (Paulo C. J. L. Santos et al, 2012). Au stade où les manifestations cliniques sont présentes, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine sont tous deux élevés. Un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 45% et une ferritine normale excluent le diagnostique d'hémochromatose (valeur prédictive négative de 97%) (Crownover BK et al, 2013).

Le traitement repose sur les saignées avec un objectif de ferritine entre 50 et 150µg/l. Elles diminuent certaines atteintes notamment hépatique, avant le stade de fibrose, et pancréatique avec amélioration de l'insulinosensibilité et de la fonction bêta cellulaire (Xinhui Wang et al, 2015).

- Autres mutations

Il existe d'autres mutations responsables d'hémochromatose héréditaire: gènes codants pour

l'hémojuvéline (HJV), l'hepcidine (gène HAMP), TfR2 et la ferroportine (gène SLC40A1) (Tableau N°2).

Type	Gene	Frequency	Inheritance	Iron Indices	Mechanism	Severity	Characteristics
Type 1 or Classic	HFE	Common	AR	Elevated TS and SF	Low hepcidin	++	Onset 4th–5th decade. Parenchymal iron accumulation
Type 2/JH 2A 2B	HJV	Relatively rare	AR	Elevated TS and SF	Reduced HAMP activation	++++	Onset 3rd decade. Hypogonadism and cardiomyopathy common
	HAMP	Very rare			Low/absent hepcidin		
Type3/TfR2	TfR2	Very rare	AR	Elevated TS and SF	?iron sensing	+++	Similar to HFE-HH
Type 4 Classical Nonclassical	SLC40A1	Relatively rare	AD	Normal or low TS in classical	Reduced iron export from macrophages. Hepcidin resistance	+	Reticuloendothelial iron overload

+ mild, ++ moderate, +++ severe, ++++ very severe: TS, transferrin saturation; SF, serum ferritin.

Tableau N°2 : Classification des hémochromatoses héréditaires (D'après Siddique A et al. Aliment Pharmacol Ther, 2012)

L'hémochromatose juvénile ou de type 2 par mutation du gène codant pour l'hémojuvéline (type 2A) ou du gène HAMP (type 2B), maladie autosomique récessive, est caractérisée par un dépôt massif de fer au niveau hépatique, cardiaque et des glandes endocrines, responsable de manifestations précoces (de la première à la troisième décennie) et graves de la maladie contrairement à la mutation du gène HFE.

L'hémochromatose de type 3 par mutation du gène codant TfR2, maladie autosomique récessive, plus rare, est également responsable d'une surcharge sévère en fer avec un diagnostic précoce dans la 2eme décennie.

L'hémochromatose de type 4 par mutation du gène SLC40A1 codant pour la ferroportine, maladie autosomique dominante, entraîne dans sa forme classique une surcharge macrophagique en fer avec hyperferritinémie et CST normal ou bas, parfois associée à une anémie par défaut d'export cellulaire et rétention du fer dans les macrophages. Dans la forme non classique, l'activité de la ferroportine est normale mais il existe une résistance de la ferroportine à l'hepcidine entraînant une surcharge à la fois cellulaire et plasmatique en fer.

La figure N°8 illustre les mécanismes de la surcharge en fer dans l'hémochromatose.

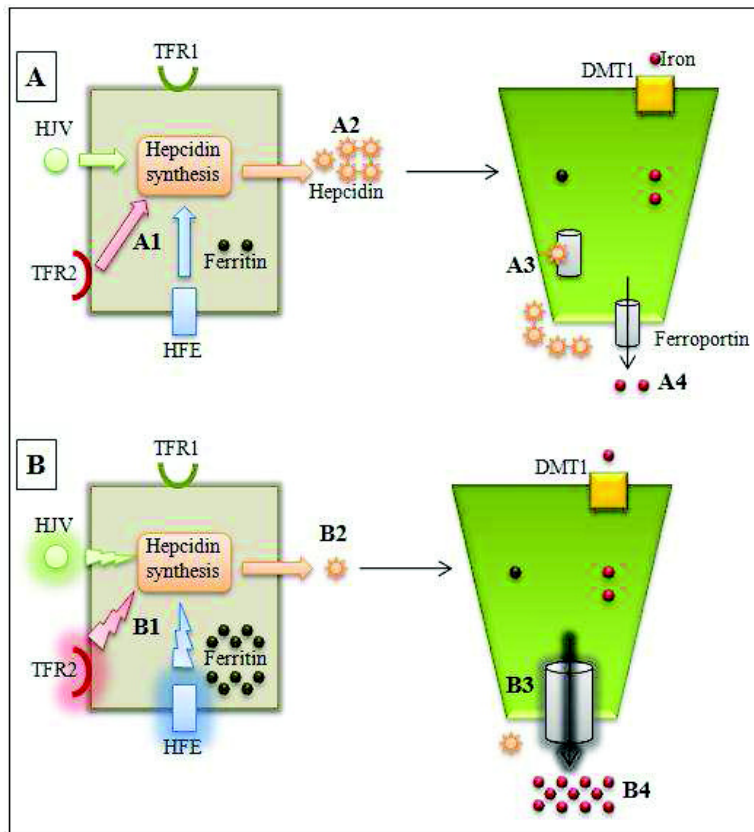


Figure N°8 : Métabolisme du fer dans des conditions physiologiques (A) et dans l'hémochromatose (B). HFE, HJV et Tfr2 modulent la synthèse d'hepcidine par les hépatocytes (A1), permettant un niveau normal d'hepcidine (A2), l'internalisation et la dégradation de la ferroportine des entérocytes (A3) pour une absorption normale de fer (A4). Une mutation des gènes codant pour HFE, HJV ou Tfr2 altère la synthèse de l'hepcidine (B1), diminue son niveau (B2) entraînant une baisse de l'interaction hepcidine/ferroportine, une augmentation de l'activité de la ferroportine (B3) et par conséquent une surcharge en fer (B4) (D'après Paulo C. J. L. Santos Int. J. Mol. Sci, 2012).

2. Beta Thalassémie

La Beta thalassémie est caractérisée par une synthèse déficiente de la sous-unité bêta de la chaîne de globine de l'hémoglobine responsable d'une anémie. Il existe une surcharge en fer liée à l'augmentation de l'absorption du fer et aux multiples transfusions, provoquant une insulinopénie et une insulinorésistance via le stress oxydant (Simcox JA et al, 2013).

Certaines études ont montré une corrélation positive entre l'hepcidine et l'insuline, l'insuline et la ferritine, et une corrélation négative entre hepcidine et insulinosensibilité dans la bêta thalassémie (Al-Hakeim HK et al, 2015).

La prévalence du diabète dans la beta thalassémie est estimée de 6 à 14% selon les études (Xinhui Wang et al, 2015). Elle a diminué depuis l'utilisation des chélateurs du fer (Simcox JA et al, 2013).

3. Diabète de type 2

- Anomalies du métabolisme du fer au cours du diabète de type 2

Les anomalies du bilan martial sont fréquentes au cours du diabète de type 2. En effet, l'augmentation des réserves en fer est associée au développement du diabète de type 2 comme le montrent plusieurs études qui retrouvent une corrélation positive entre l'élévation du taux de ferritine et le risque de diabète de type 2 (Zhan Y et al, 2014 ; Guo X et al, 2013 ; Simcox JA et al, 2013) (Figure N°9).

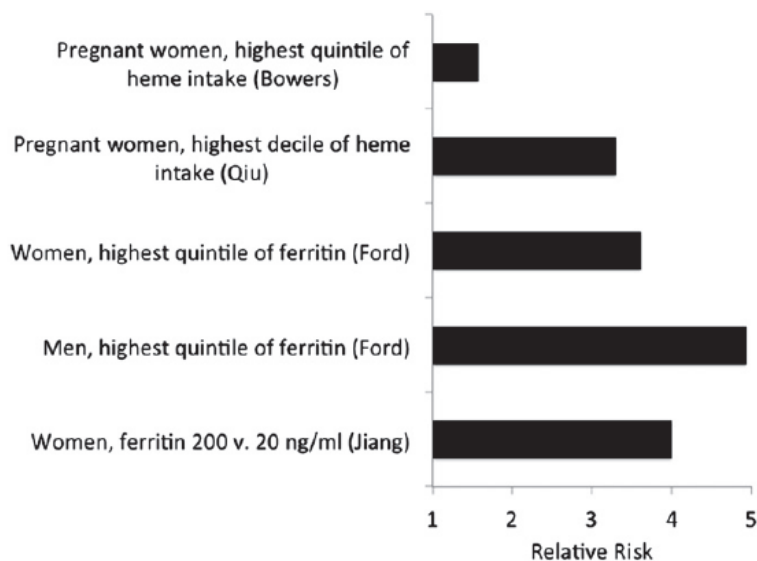


Figure N°9 : Risque relatif de diabète en fonction de la ferritine ou de la prise alimentaire de fer (D'après Simcox JA et al. Cell Metab, 2013)

Un des mécanismes par lequel la surcharge en fer pourrait favoriser la survenue d'un diabète de type 2 serait l'insulinorésistance. En effet, Fernández-Real JM et al (2002) ont constaté que, dans la population générale saine, le niveau de ferritine était corrélé positivement à la glycémie et négativement à l'insulinosensibilité, évaluée par test de tolérance à l'insuline (ITT), même en l'absence d'intolérance au glucose. De plus, plusieurs auteurs ont observé que les saignées amélioraient l'insulinosensibilité, l'insulinosécrétion et l'équilibre glycémique chez des sujets

diabétiques de type 2, témoignant ainsi de l'impact de la surcharge en fer sur l'insulinorésistance (Fernandez-Real J.M et al, 2002 ; Facchini F.S, 1998). Cette résistance à l'insuline serait liée au stress oxydant généré par la surcharge en fer, notamment hépatique, rencontrée dans le diabète de type 2 (Andrews M et al, 2012 ; Guo X et al, 2013).

Cependant, l'inflammation chronique présente dans le diabète pourrait contribuer à l'élévation de la ferritine, bien que plusieurs études n'aient pas retrouvé de corrélation entre ferritine et marqueurs de l'inflammation (Zhan Y et al, 2014 ; Jehn M et al, 2004).

- Anomalies des concentrations d'hepcidine dans le diabète de type 2

En ce qui concerne l'hepcidine plasmatique, elle a été retrouvée diminuée chez l'homme dans le diabète de type 2 dans la majorité des études, en comparaison avec un groupe de sujets contrôle de même poids (Sam AH et al, 2013 ; Aregbesola A et al, 2015). Cependant, les mécanismes de cette diminution ne sont pas connus. Nous ignorons s'il s'agit d'un événement primaire ou secondaire à l'insulinorésistance. Il existe probablement une relation bidirectionnelle entre insulinorésistance et surcharge en fer. D'une part, l'insulinorésistance serait responsable d'une inhibition de l'hepcidine conduisant à une surcharge en fer par augmentation de son absorption intestinale comme le suggèrent Le Guenno G et al (2007) en retrouvant, chez le rat ayant une alimentation riche en graisse, une diminution de l'hepcidine. D'autre part, l'accumulation de fer par diminution de l'hepcidine exacerberait l'insulinorésistance par l'intermédiaire du stress oxydant.

Cependant, contrairement à ce qui est décrit dans la plupart des études où l'hepcidine est diminuée dans le diabète de type 2, certains auteurs suggèrent qu'en situation d'insulinorésistance où il existe une activation soutenue de la néoglucogenèse, il existerait une stimulation de l'hepcidine. En effet, chez la souris, il a été constaté une augmentation des taux d'hepcidine en réponse à la néoglucogenèse (Vecchi C et al, 2014 ; Lee SE et al, 2015).

- Rôle du tissu adipeux dans la surcharge en fer rencontrée dans le diabète de type 2

Le tissu adipeux semble nettement participer à la surcharge en fer observée dans le diabète de type 2. En effet, il existe un excès de fer adipeux responsable d'une résistance à l'insuline par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, cet excès de fer entraîne une stimulation de la lipolyse libérant ainsi des acides gras libres conduisant à l'insulinorésistance (Rumberger JM et al, 2004 ; Green A et al, 2006). Ensuite, cette surcharge en fer diminue l'adiponectine produite par les adipocytes, comme le soulignent Simcox JA et al (2013) et Gabrielsen JS (2012) qui ont retrouvé une corrélation inverse entre ferritine et adiponectine, indépendante de l'inflammation. L'adiponectine augmentant

la sensibilité à l'insuline, sa diminution par la surcharge en fer favorise l'insulinorésistance. De plus, l'adipocyte utilise le niveau de fer pour réguler l'adiponectine, ce qui suggère un rôle important du tissu adipeux dans la coordination des réponses métaboliques de l'organisme en fonction de la disponibilité du fer (Gabrielsen JS, 2012).

4. Obésité et syndrome métabolique

Contrairement à ce qui a été décrit dans le diabète de type 2, dans l'obésité il semble y avoir une carence martiale fréquente (Hamza RT et al, 2013 ; Demircioğlu F et al, 2014 ; Simcox JA et al, 2013). Les mécanismes impliqués dans cette carence en fer seraient l'altération de la captation et du recyclage du fer probablement par l'augmentation du taux d'hepcidine, la diminution des apports alimentaires en fer et l'augmentation des besoins de ce dernier. En effet, dans la littérature on retrouve une augmentation de l'hepcidine sérique et adipocytaire dans l'obésité via plusieurs mécanismes (Gotardo ÉM et al, 2013 ; Przybyszewska J). D'une part, le tissu adipeux est un environnement hypoxique, source de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 et le TNF alpha (tumor necrosis factor) qui stimulent l'expression de l'hepcidine (Andrews M et al, 2012 ; Coimbra S et al, 2013). D'autre part, le tissu adipeux sécrète la leptine qui est également capable d'induire l'expression de l'hepcidine par les mêmes voies de signalisation que l'inflammation (JAK2/STAT3) (Chung B et al, 2007 ; Coimbra S et al, 2013 ; Dao MC et al, 2013). Enfin, Martinelli N et al (2013) ont constaté que l'élévation du taux d'hepcidine était proportionnelle au nombre de composants présents du syndrome métabolique (Martinelli N et al, 2013).

C. INFLUENCE DE LA SURCHARGE EN FER SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Les deux principaux mécanismes par lesquels la surcharge en fer perturbe l'homéostasie glucidique sont l'insulinopénie et l'insulinorésistance.

1. Insulinopénie

L'excès de fer peut générer des espèces réactives de l'oxygène qui entraînent des dommages au niveau de l'ADN, des lipides et des protéines impliquées dans le diabète. Les cellules bêta-pancréatiques sont particulièrement sensibles au stress oxydant et aux perturbations de l'homéostasie du fer du fait d'un niveau faible d'antioxydants, d'une faible expression pancréatique

de la ferroportine diminuant leur capacité à exporter le fer en extracellulaire, et d'une haute expression de DMT1 facilitant l'entrée du fer, ce qui les rend plus sensibles à des niveaux élevés de fer intracellulaire (Xinhui Wang et al, 2015). L'excès de fer peut donc causer une défaillance des cellules bêta pancréatiques par de multiples mécanismes incluant la diminution des facteurs de transcription nécessaires pour leur différenciation, l'augmentation de leur apoptose, la diminution de l'expression du gène de l'insuline et la diminution de la capacité de sécrétion d'insuline (Simcox JA et al, 2013).

2. Insulinorésistance

La surcharge en fer favorise l'oxydation des lipides, particulièrement des acides gras libres, par accumulation de radicaux libres tels que le fer ferreux, générateur de stress oxydant. L'oxydation des acides gras diminue l'utilisation du glucose dans les muscles et augmente la néoglucogenèse hépatique, conduisant à l'insulinorésistance (Tuomainen TP et al, 1997). L'excès de fer peut également altérer directement l'insuline circulante entraînant une faible affinité pour son récepteur (Simcox JA et al, 2013) et interférer avec l'action de l'insuline notamment au niveau hépatique (Fernández-Real JM et al, 2002), favorisant ainsi la résistance à l'insuline.

D. METABOLISME DU FER ET INSULINE

L'insuline semble de plus en plus avoir un rôle direct sur le métabolisme du fer. En effet, l'expression de l'hepcidine est diminuée chez les rats avec diabète induit par streptozotocine, phénomène réversible après insulinothérapie (Wang H et al, 2014). L'insuline stimule également la captation du fer en régulant à la hausse l'expression de TfR1 au niveau des adipocytes chez la souris (Davis RJ et al, 1986) et au niveau des hépatocytes dans des cultures cellulaires humaines (Biswas S et al, 2013).

Chez l'homme, le rôle de l'insuline sur le métabolisme du fer a été très peu étudié, notamment dans les situations d'insulinopénie que représente la découverte de diabète de type 1 au cours duquel la plupart des cellules bêta-pancréatiques sont détruites par un mécanisme auto-immun (Gan MJ et al, 2012).

E. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de ce travail est donc d'analyser la fréquence des anomalies du bilan martial dans le diabète de type 1 à la découverte et en situation d'équilibre glycémique satisfaisant, et de déterminer les paramètres cliniques et biologiques corrélés à ces anomalies.

MATERIEL ET METHODES

A. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, incluant des patients hospitalisés de janvier 2010 à février 2016 dans le service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques adulte du CHU de Rouen.

B. POPULATION ETUDIEE

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus deux groupes de patients.

Un premier groupe composé de patients hospitalisés dans le service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques adulte (âge supérieur ou égal à 16ans) pour découverte de diabète de type 1 avec au moins un anticorps positif parmi les anticorps anti GAD65, anti IA2 et anti îlot de Langerhans.

Un deuxième groupe composé de patients contrôles, diabétiques de type 1 connus, suivis dans le service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques adulte, avec meilleur contrôle glycémique (HbA1c < 8%).

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Insuffisance rénale chronique définie par une clairance MDRD < 60ml/min
- Hémolyse
- Ethylisme chronique
- Néoplasies
- Hépatopathie aigue ou chronique
- Anémie
- Hémopathies

- Diabète de type 2, diabètes secondaires, diabètes monogéniques, diabète de type 1 lent (traitement par antidiabétiques oraux pendant plus de 6 mois après le diagnostic de diabète)
- Traitement par insuline avant l'hospitalisation
- Grossesse

C. CRITERES D'EVALUATION

Les critères d'évaluation principaux étaient les paramètres du bilan martial à la découverte du diabète de type 1.

Les critères d'évaluation secondaires étaient les paramètres cliniques et biologiques corrélés aux anomalies du bilan martial et la comparaison des paramètres du bilan martial avec ceux d'un groupe de patients contrôle insulino-traités avec meilleur équilibre glycémique.

D. RECUEIL DE DONNEES

Pour tous les patients inclus, les données suivantes ont été recueillies :

- Paramètres cliniques : âge, poids, taille, indice de masse corporelle, amaigrissement, périmètre abdominal.
- Paramètres biologiques effectués dans les quarante huit premières heures d'hospitalisation :
 - . Ferritine dont la technique de dosage utilisée était l'électrochimiluminescence,
 - . Fer sérique par colorimétrie,
 - . Transferrine par test immunoturbidimétrie,
 - . Coefficient de saturation de la transferrine,
 - . Ionogramme sanguin par électrochimie,
 - . Urée par technique enzymatique,
 - . Créatinine par colorimétrie,

- . Hémoglobine glyquée par électrophorèse capillaire,
 - . Glycémie à jeun par technique enzymatique,
 - . Bilan hépatique avec ASAT, ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines par technique standardisée IFCC et bilirubine totale par colorimétrie,
 - . Numération formule sanguine par technologie SYSMEX (XE5000 ou XT4000),
 - . Protéine C réactive par immunoturbidimétrie,
 - . Bilan lipidique avec cholestérol total, triglycérides, HDL par technique enzymatique et calcul du LDL par la formule de Friedewald,
 - . Réserve alcaline par technique enzymatique,
 - . Gaz du sang pour mesure du ph,
 - . Anticorps anti GAD65, anti IA2 et anti îlots de Langerhans.
- Dose d'insuline par kilogramme à la sortie d'hospitalisation.

E. ANALYSES STATISTIQUES

La moyenne et le SEM ont été calculés pour chaque variable quantitative.

Le test de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives et le test du Chi2 pour comparer les variables qualitatives. Lorsque les effectifs ne permettaient pas l'utilisation du test du Chi2, un test de Fisher a été réalisé.

L'analyse des corrélations entre les paramètres du bilan martial et les données cliniques et biologiques a été effectuée par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson (r).

Un p inférieur à 0.05 était considéré comme significatif.

Les logiciels employés pour la réalisation des statistiques sont Excel et GraphPadPrism3.

RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

74 patients hospitalisés pour découverte de diabète de type 1 avec auto-immunité pancréatique ont été inclus dans notre étude dont 47 hommes et 25 femmes, ainsi que 23 patients contrôles, 8 hommes et 15 femmes, diabétiques de type 1 connus. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau N°3.

	Découverte (n 74)	groupe contrôle (n 23)	p
Sexe			0,01*
Hommes	n 47	n 8	
Femmes	n 25	n 15	
Age	29,5 +/- 1,4	32 +/- 2,12	0,36
Poids (kg)	65,25 +/- 1,6	71,7 +/- 2,57	0,04*
IMC (kg/m ²)	21,7 +/- 0,45	25 +/- 0,82	0,0005*
Périmètre abdominal (cm)	84 +/- 2	83,2 +/- 2,7	0,82
Amairissement (kg)	8,1 +/- 0,8	/	/
CST (%)	38,2 +/- 2,4	30,7 +/- 1,25	0,067
Ferritine (µg/l)	285 +/- 24	98,4 +/- 12,7	<0,0001*
Hommes	373,1 +/- 29,8	149,8 +/- 25,8	0,003*
Femmes	128,3 +/- 19	71,1 +/- 8,2	0,03*
Transferrine (g/l)	1,9 +/- 0,05	2,21 +/- 0,07	0,0026*
Fer (µmol/l)	16,5 +/- 0,8	16,6 +/- 0,66	0,95
HbA1c (%)	12,8 +/- 0,3	7,06 +/- 0,51	<0,0001*
CRP (mg/l)	4,3 +/- 1,05	2,05 +/- 0,52	0,24
Réserve alcaline (mmol/l)	19 +/- 1	25,8 +/- 0,55	0,0003*
ph	7,29 +/- 0,02	/	/
LDL (g/l)	1,13 +/- 0,05	0,98 +/- 0,06	0,1
HDL (g/l)	0,45 +/- 0,02	0,64 +/- 0,03	<0,0001*
TG (g/l)	1,52 +/- 0,21	0,70 +/- 0,06	0,024*
Dose insuline (ui/kg)	0,8 +/- 0,03	0,61 +/- 0,04	0,007*

Tableau N°3 : Caractéristiques de la population.

Concernant les sujets hospitalisés pour découverte de diabète, la plupart présentait un

amaigrissement et une acidocétose. Les patients contrôles avaient un meilleur équilibre glycémique avec une hémoglobine glyquée moyenne à 7,06 +/- 0,51% versus 12,8 +/- 0,3% à la découverte (p<0,0001).

La ferritine était significativement plus élevée lors de la découverte avec un taux moyen de 285 +/- 24 µg/l versus 98,4 +/- 12,7 µg/l dans le groupe contrôle (p<0,0001). Cette significativité persistait lors de l'analyse en sous groupe de genre avec un taux moyen de 373,1 +/- 29,8 µg/l versus 149,8 +/- 25,8 µg/l (N 30-300) chez les hommes (p=0,003) et 128,3 +/- 19 µg/l versus 71,1 +/- 8,2 µg/l (N 15-150) chez les femmes (p=0,03).

Il existait également une différence significative pour la transferrine avec un taux moyen plus bas à 1,9 +/- 0,05 g/l (N 2-3,6) à la découverte du diabète versus 2,21 +/- 0,07 g/l dans le groupe contrôle (p=0,0026).

Il n'y avait pas de différence significative pour le fer. Le coefficient de saturation de la transferrine était plus élevé à la découverte du diabète mais sans significativité statistique.

Les patients hospitalisés pour découverte de diabète présentaient un HDL cholestérol plus bas (p<0,0001), des triglycérides et des doses d'insuline plus élevées (p=0,024 et 0,007 respectivement).

B. FREQUENCE DES ANOMALIES

L'anomalie la plus fréquente retrouvée à la découverte de diabète de type 1 était la diminution de la transferrine, observée dans 61% des cas, versus 26% des cas chez les patients contrôles (p=0,004) (Figure N°10)

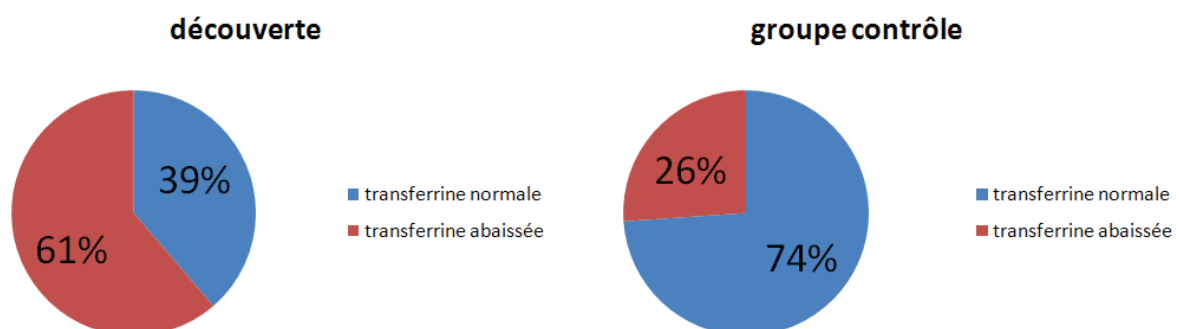


Figure N°10 : Fréquence des anomalies de la transferrine dans les deux groupes de patients

La seconde anomalie fréquente était une élévation, en miroir, de la ferritine chez 42% des patients hospitalisés pour découverte de diabète. Le taux de ferritine était en revanche normal chez les patients contrôles ($p < 0,0001$) (Figure N°11).

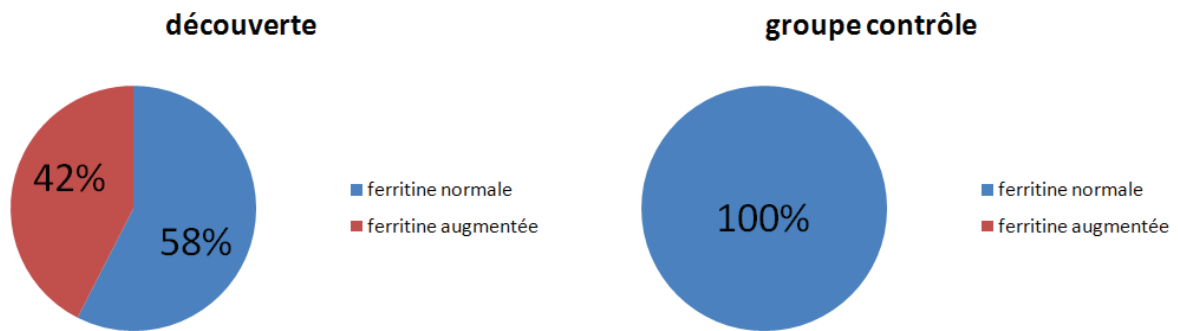


Figure N°11 : Fréquence des anomalies de la ferritine dans les deux groupes de patients

Concernant le fer et le coefficient de saturation de la transferrine, les résultats étaient plus contrastés. Il y avait 35% de CST abaissé, 39% augmenté et 26% normal. Le fer était dans la majorité des cas normal. Il existait une différence significative entre les deux groupes de patients pour le CST ($p=0,0001$), qui n'était augmenté qu'à la découverte de diabète. Il n'y avait pas de différence significative pour le fer ($p=0,13$) (Figure N°12).

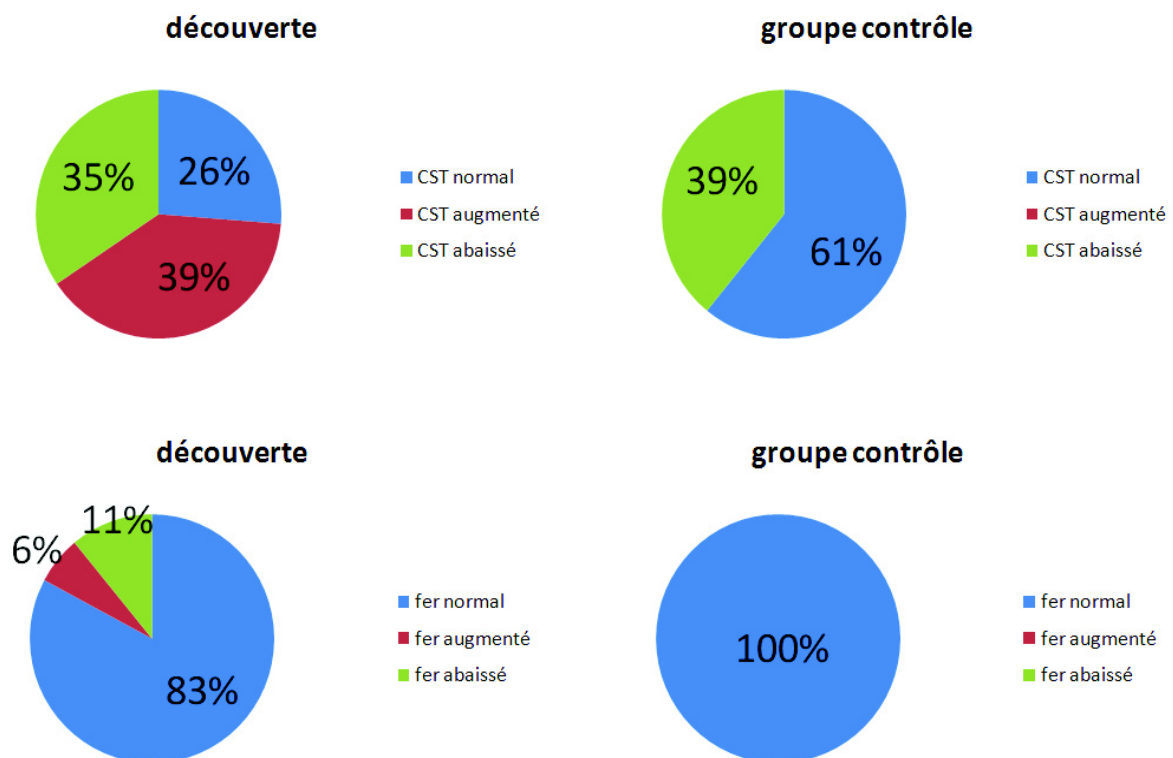


Figure N°12 : Fréquence des anomalies du CST et du fer dans les deux groupes de patients

C. ANALYSES EN SOUS GROUPES CHEZ LES PATIENTS A LA DECOUVERTE DE DIABETE

Lorsque nous avons comparé les patients ayant un bilan martial normal avec ceux ayant au moins un des quatre paramètres du bilan martial anormal, on retrouvait une différence significative pour l'indice de masse corporelle ($p=0.016$), la réserve alcaline ($p=0.0096$) et le HDL cholestérol ($p=0.0077$) (Tableau N°4).

	bilan martial normal (n 12)	bilan anormal (n 62)	p
Age	26,6 +/- 2,6	30,1 +/- 1,6	0,36
Poids (kg)	59,2 +/- 4,2	66,4 +/- 1,7	0,09
IMC (kg/m ²)	19,3 +/- 0,9	22,2 +/- 0,49	0,016*
Périmètre abdo (cm)	78,8 +/- 5,7	84,7 +/- 2,3	0,36
Perte de poids (%)	12,4 +/- 3,1	9,7 +/- 0,8	0,21
CST (%)	32 +/- 1,1	38,9 +/- 2,7	0,4
Ferritine (µg/l)	146 +/- 28,6	312,9 +/- 27,1	0,009*
Transferrine (g/l)	2,28 +/- 0,13	1,86 +/- 0,06	0,01*
Fer (µmol/l)	16,1 +/- 1,3	16,6 +/- 0,9	0,84
HbA1c (%)	12 +/- 0,8	12,9 +/- 0,29	0,24
CRP (mg/l)	3,1 +/- 1,5	4,5 +/- 1,2	0,62
Réserve alcaline (mmol/l)	24,9 +/- 0,8	18 +/- 1,1	0,0096*
ph	7,41 +/- 0,01	7,28 +/- 0,02	0,06
LDL (g/l)	1,19 +/- 0,1	1,11 +/- 0,12	0,55
HDL (g/l)	0,58 +/- 0,09	0,43 +/- 0,02	0,0077*
TG (g/l)	0,94 +/- 0,19	1,65 +/- 0,25	0,19
Dose insuline (ui/kg)	0,8 +/- 0,1	0,8 +/- 0,04	0,83

Tableau N°4 : Caractéristiques des patients avec un bilan martial normal versus anormal.

Il existait une différence significative pour la transferrine ($p=0.01$) et la ferritine ($p=0.009$) entre ces deux sous-groupes, nous avons donc comparé les différents paramètres cliniques et biologiques entre les patients avec ferritine normale versus ceux avec ferritine augmentée, et entre les patients avec transferrine normale versus abaissée.

Les patients avec une ferritine augmentée avaient une réserve alcaline et un pH significativement plus bas ($p=0,002$ et $0,001$ respectivement), un HDL cholestérol plus bas ($p=0.04$), une hypertriglycémie ($p=0.02$), une CRP, un IMC et un périmètre abdominal plus élevés ($p=0.02$, <0.0001 et 0.001 respectivement). En revanche il n'y avait pas de différence significative pour l'hémoglobine glyquée (Tableau N°5).

	normale (n 42)	haute (n 30)	p
Age	26,2 +/- 1,5	33,6 +/-2,5	0,009*
Poids (kg)	60 +/- 1,8	72,5 +/- 2,38	<0,0001*
IMC (kg/m ²)	20,3 +/- 0,5	23,8 +/- 0,7	<0,0001*
Périmètre abdo (cm)	77,4 +/- 2,5	89,8 +/- 2,6	0,001*
Perte poids (%)	10 +/- 1,2	10,2 +/-0,98	0,88
CST (%)	37,6 +/- 3	40 +/-4	0,64
Ferritine (µg/l)	161,7 +/- 14	453 +/- 36	<0,0001*
Transferrine (g/l)	1,98 +/- 0,06	1,78 +/- 0,08	0,06
Fer (µmol/l)	16,6 +/- 0,1	16,7 +/- 1,36	0,97
HbA1c (%)	12,7 +/- 0,4	12,7 +/- 0,35	0,96
CRP (mg/l)	2,2 +/- 0,5	7 +/- 2,3	0,02*
Réserve alcaline (mmol/l)	21,7 +/- 1	15,5 +/- 1,79	0,002*
ph	7,36 +/- 0,02	7,22 +/- 0,04	0,001*
LDL (g/l)	1,06 +/- 0,07	1,23 +/- 0,07	0,09
HDL (g/l)	0,49 +/- 0,03	0,4 +/- 0,02	0,04*
TG (g/l)	1,06 +/- 0,11	2 +/- 0,44	0,02*
Dose insuline (ui/kg)	0,82 +/- 0,05	0,74 +/- 0,04	0,24

Tableau N°5 : Caractéristiques des patients avec une ferritine normale versus augmentée.

Les patients avec une transferrine abaissée avaient une réserve alcaline ainsi qu'un HDL cholestérol plus bas (p=0.002 et 0.014 respectivement), un coefficient de saturation de la transferrine et un fer plus élevés (p<0.0001 et 0.0001 respectivement). Nous n'avons pas observé de différence significative pour l'HbA1c (Tableau N°6).

	normale (n 24)	basse (n 38)	p
Age	25,8 +/- 1,6	30,8 +/- 2	0,07
Poids (kg)	63,4 +/- 2,6	68,2 +/- 2,2	0,17
IMC (kg/m ²)	21,8 +/- 0,7	22,2 +/- 0,7	0,7
Périmètre abdo (cm)	84,3 +/- 2,6	84,2 +/- 3	0,98
Perte poids (%)	8,8 +/- 1,9	10,7 +/- 0,8	0,3
CST (%)	23,3 +/- 1,8	48,1 +/- 2,9	<0,0001*
Ferritine (µg/l)	233 +/- 51	318,8 +/- 29,8	0,12
Transferrine (g/l)	2,3 +/- 0,06	1,63 +/- 0,04	<0,0001*
Fer (µmol/l)	13 +/- 1	19,3 +/- 1	0,0001*
HbA1c (%)	12,2 +/- 0,6	13,2 +/- 0,3	0,1
CRP (mg/l)	4,1 +/- 1,3	4,2 +/- 1,5	0,96
Réserve alcaline (mmol/l)	22,9 +/- 1,3	16,1 +/- 1,5	0,002*
ph	7,36 +/- 0,04	7,27 +/- 0,03	0,08
LDL (g/l)	1,22 +/- 0,1	1,06 +/- 0,06	0,16
HDL (g/l)	0,53 +/- 0,06	0,40 +/- 0,02	0,014*
TG (g/l)	1,67 +/- 0,34	1,56 +/- 0,35	0,83
Dose insuline (ui/kg)	0,8 +/- 0,07	0,8 +/- 0,04	0,48

Tableau N°6 : Caractéristiques des patients avec une transferrine normale versus abaissée.

D. PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CORRELES AUX ANOMALIES DU BILAN MARTIAL

1. Corrélations avec la ferritine

Chez les patients hospitalisés pour découverte de diabète, la ferritine était positivement corrélée avec les triglycérides (p=0,0037) et l'amaigrissement (p=0,0055), négativement corrélée avec la transferrine (p=0,0075), la réserve alcaline (p=0,019), le ph (p=0,045) et le HDL cholestérol (p=0,0047). Il n'y avait pas de corrélation avec l'HbA1c (Tableau N°7).

	r	p
Transferrine	-0,34	0,0075*
CST	0,11	0,4
Fer	-0,02	0,9
HbA1c	0,15	0,21
CRP	0,07	0,55
ph	-0,31	0,045*
Réserve alcaline	-0,28	0,019*
Amaigrissement	0,32	0,0055*
HDL	-0,35	0,0047*
TG	0,36	0,0037*
LDL	0,11	0,37
Périmètre abdominal	0,25	0,15
IMC	0,21	0,075
Age	0,22	0,0595
Dose d'insuline	-0,04	0,77

Tableau N°7 : Paramètres cliniques et biologiques corrélés à la ferritine.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé de corrélation pour la ferritine dans le groupe contrôle.

2. Corrélations avec la Transferrine

La transferrine était positivement corrélée à la réserve alcaline ($p < 0,0001$) et au ph ($P = 0,024$), et négativement au coefficient de saturation de la transferrine ($p < 0,0001$), à la ferritine ($p = 0,0075$), au fer ($p = 0,013$), à l'âge ($p = 0,011$) et à l'hémoglobine glyquée ($p = 0,0029$) (Tableau N°8).

Il n'y avait pas de corrélation avec la transferrine dans le groupe contrôle.

	r	p
CST	-0,64	<0,0001*
Ferritine	-0,34	0,0075*
Fer	-0,32	0,013*
HbA1c	-0,28	0,0029*
CRP	-0,16	0,24
ph	0,35	0,024*
Réserve alcaline	0,52	<0,0001*
Amaigrissement	-0,14	0,28
HDL	0,26	0,051
TG	-0,19	0,17
LDL	0,21	0,13
Périmètre abdominal	-0,19	0,33
IMC	-0,15	0,26
Age	-0,32	0,011*
Dose d'insuline	0,07	0,6

Tableau N°8 : Paramètres cliniques et biologiques corrélés à la transferrine.

3. Corrélations avec le coefficient de saturation de la transferrine

Le coefficient de saturation de la transferrine était positivement corrélé au fer ($p < 0,0001$), négativement à la transferrine ($p < 0,0001$), à la réserve alcaline ($p = 0,0004$) et au LDL cholestérol ($p = 0,019$). Il n'y avait pas de corrélation avec l'hémoglobine glyquée (Tableau N°9).

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec le coefficient de saturation de la transferrine dans le groupe contrôle hormis une association inverse avec le poids ($p = 0,007$).

	r	p
Transferrine	-0,64	<0,0001*
Ferritine	0,11	0,4
Fer	0,89	<0,0001*
HbA1c	0,12	0,52
CRP	0,24	0,09
ph	-0,18	0,26
Réserve alcaline	-0,44	0,0004*
Amaigrissement	0,08	0,53
HDL	-0,13	0,34
TG	0,04	0,78
LDL	-0,34	0,019*
Périmètre abdominal	-0,08	0,69
IMC	0,04	0,78
Age	0,05	0,7
Dose d'insuline	-0,02	0,86

Tableau N°9 : Paramètres cliniques et biologiques corrélés avec le CST.

4. Corrélations avec le fer

Le fer était positivement corrélé au coefficient de saturation de la transferrine ($p < 0,0001$), négativement à la réserve alcaline ($p = 0,0487$) et à la transferrine ($p = 0,013$) (Tableau N°10).

Il n'y avait pas de corrélation avec le fer dans le groupe contrôle.

	r	p
Transferrine	-0,32	0,013*
Ferritine	-0,015	0,91
CST	0,89	<0,0001*
HbA1c	0,086	0,5
CRP	0,12	0,38
ph	-0,03	0,83
Réserve alcaline	-0,25	0,0487*
Amaigrissement	0,13	0,31
HDL	-0,01	0,94
TG	-0,09	0,5
LDL	-0,26	0,057
Périmètre abdominal	-0,198	0,3
IMC	-0,04	0,73
Age	-0,095	0,46
Dose d'insuline	0,03	0,74

Tableau N°10 : Paramètres cliniques et biologiques corrélés avec le fer.

DISCUSSION

Il existe un lien entre le métabolisme du fer et le métabolisme glucidique dont certains mécanismes restent encore méconnus. Les anomalies du bilan martial dans le diabète de type 1 sont peu décrites dans la littérature et le rôle de l'insuline semble important pour expliquer ces anomalies. L'objectif de ce travail a donc été de décrire les anomalies du bilan martial en situation d'insulinopénie (découverte de diabète de type 1), en comparaison avec un groupe de patients diabétiques de type 1 connus insulinotraités mieux équilibrés, et d'évaluer les éventuelles corrélations entre ces anomalies et les paramètres cliniques et biologiques des patients.

A. ANOMALIES DU BILAN MARTIAL

Dans notre étude, nous avons observé une forte prévalence d'hyperferritinémie (42%) et d'hypotransferrinémie (61%) à la découverte du diabète, évoquant une grande fréquence de la surcharge martiale à la découverte du diabète de type 1.

Il existe peu de données dans la littérature sur les anomalies du bilan martial dans le diabète de type 1. Deux études, avec un effectif de patients limité, rapportent, au diagnostic du diabète de type 1, un taux de ferritine augmenté dans 33% des cas sur 6 patients (Dinneen SF et al, 1992), et chez des diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués peu contrôlés, un taux de ferritine augmenté chez 43% des sujets sur 23, avec une corrélation avec l'hémoglobine glyquée (Gallou G, 1994) non retrouvée dans notre travail. Dans cette deuxième étude, il a été également observé un taux de transferrine abaissé par rapport à un groupe de patients non diabétiques.

Les résultats concernant le coefficient de saturation de la transferrine et le fer sérique à la découverte du diabète de type 1 étaient plus contrastés. Le CST était augmenté, abaissé ou normal dans les mêmes proportions. Le fer était, chez la majorité des patients, normal. Nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature sur ces deux paramètres dans le diabète de type 1. Cependant, compte tenu des fortes variations nyctémérales du fer sérique (Rymer, 1996 ; Mario N, 2007), ces deux paramètres semblent moins pertinents.

Ces anomalies du bilan martial soulèvent plusieurs interrogations. Pour évaluer si elles étaient liées à la destruction des cellules béta, à l'hyperglycémie ou à l'insulinopénie, nous avons comparé les patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués à des diabétiques de type 1 connus insulinotraités avec un meilleur contrôle glycémique. Nous avons constaté une différence significative des taux de ferritine et de transferrine plasmatiques entre les deux groupes. En effet,

dans le groupe contrôle la ferritine et la transferrine étaient normales dans 100% et 74% des cas respectivement. Ces résultats sont à rapporter à ceux décrits dans la littérature où la ferritine diminuait voire se normalisait de manière significative 6 à 8 mois après le diagnostic (Dinneen SF et al, 1992), et 2 mois après intensification de l'insulinothérapie avec normalisation de la transferrine (Gallou G, 1994). Cependant, dans notre étude il n'a pas été possible d'évaluer longitudinalement le bilan martial.

On constate également, dans notre étude, de manière significative un bilan lipidique normal, l'absence d'acidose et un poids plus élevé, témoignant de la correction de l'insulinopénie par l'insulinothérapie dans le groupe contrôle.

B. HYPOTHESES MECANISTIQUES

Il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer les anomalies du bilan martial observées lors de la découverte du diabète de type 1 : l'inflammation, l'insulinopénie et la carence en leptine.

1. Inflammation

La ferritine est un réactif de phase aigüe, elle est augmentée en cas d'inflammation. Or, le diabète est une situation d'inflammation chronique dès le diagnostic, indépendamment de l'hyperglycémie (Snell-Bergeon JK et al, 2010 ; Devaraj S et al, 2007 ; Schölin A et al, 2004), ce qui pourrait expliquer l'élévation de la ferritine observée à la découverte du diabète de type 1. Cependant, il y avait peu de syndrome inflammatoire et aucune infection chez nos patients étudiés. De plus, nous n'avons pas retrouvé de corrélation du bilan martial avec la CRP dans notre étude.

2. Insulinopénie

La carence insulinique semble avoir une influence sur le bilan martial. Dans notre travail, nous avons observé une corrélation de la ferritine avec la réserve alcaline, le HDL cholestérol et positive avec les triglycérides et l'amaigrissement. La transferrine était corrélée positivement au pH et à la réserve alcaline. Tous ces paramètres reflètent l'insulinopénie. En effet, l'insuline stimule l'activité de la lipoprotéine lipase permettant une diminution des triglycérides par augmentation de sa clairance et une augmentation du HDL cholestérol. En situation d'insulinopénie, chez le diabétique de type 1 non traité, il a été prouvé que les triglycérides étaient plus élevés et le HDL diminué, ces anomalies étant résolutive sous insulinothérapie (Howard BV, 1987). La perte de poids et l'acidocétose sont également des signes pertinents d'insulinopénie. Dans notre étude, il existe donc

une corrélation entre la surcharge en fer et les marqueurs d'insulinopénie, et il n'existe pas de lien avec l'équilibre glycémique comme le suggère l'absence de corrélation observée avec l'hémoglobine glyquée. Plusieurs études ont montré un lien possible entre l'insuline et l'hepcidine. Tout d'abord, il a été démontré qu'il existe une expression pancréatique d'hepcidine. En effet, chez des sujets sains ayant subi une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75g de glucose, on a observé une élévation de l'hepcidine concomitante à l'élévation du C-peptide et de la glycémie (Figure N°13) suggérant une sécrétion pancréatique d'hepcidine gluco-dépendante (Aigner E et al, 2013). De plus, l'analyse de cultures cellulaires pancréatiques de souris retrouve une sécrétion d'hepcidine en réponse au glucose avec co-sécrétion de l'insuline dans les mêmes granules de sécrétion (Kulaksiz H et al, 2008).

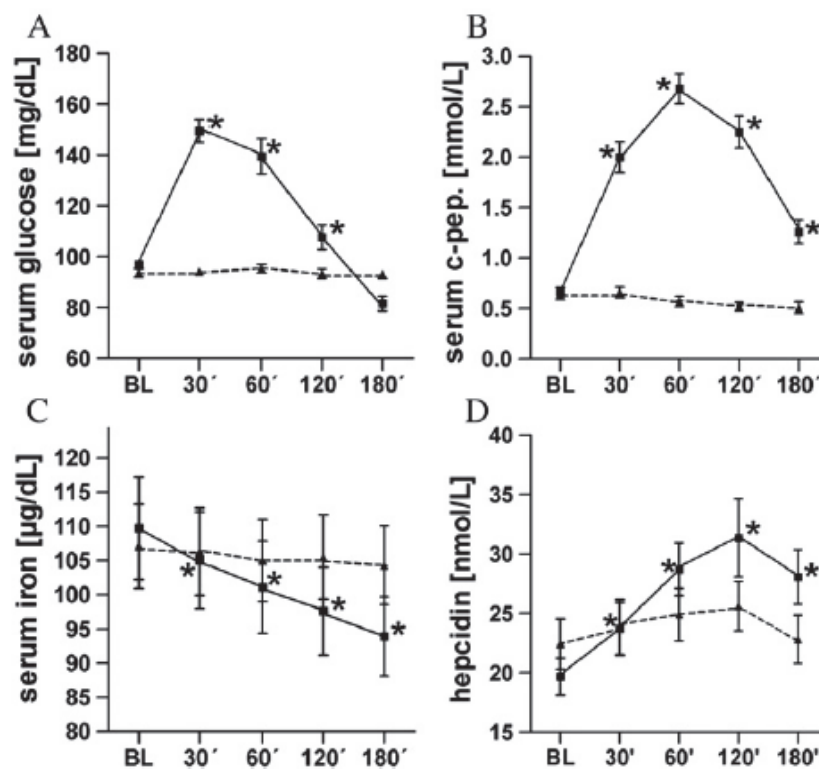


Figure N°13 : Effets de l'HGPO (ligne) et de l'administration d'eau (pointillés) sur les concentrations de glucose, de C-peptide, de fer et d'hepcidine (D'après Aigner E et al, J Endocrinol. 2013).

Ensuite, au niveau hépatique, une étude princeps chez l'animal a découvert que l'hepcidine était directement stimulée par l'insuline via l'activation de STAT3. Wang H et al (2014) ont en effet démontré que les rats subissant une induction de diabète par streptozotocine (STZ), model de choix du diabète insulinoprive dans le model murin, présentaient un amaigrissement, une augmentation de

la ferroportine intestinale et de l'absorption du fer, une augmentation du fer sérique et hépatique, une augmentation de la ferritine et une diminution de l'hepcidine et de STAT3 hépatiques en comparaison avec un groupe contrôle de patients non diabétiques et avec des rats diabétiques induit par STZ insulino-traités (Figure N°14). Toutes ces anomalies étaient résolutes sous insulinothérapie.

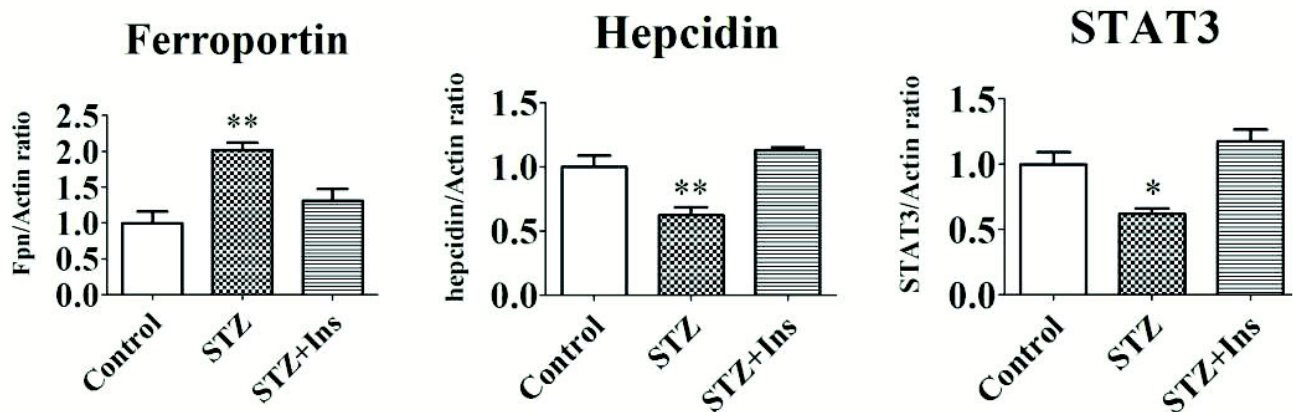


Figure N°14 : Niveaux de ferroportine intestinale, d'hepcidine et de STAT3 hépatiques chez les rats non diabétiques (groupe contrôle), diabétiques induits par STZ et diabétiques insulino-traités (STZ+Ins) (D'après Wang H et al. Diabetes, 2014).

Devant ces différentes constatations, on peut ainsi émettre l'hypothèse que chez l'homme, au moment de la découverte du diabète de type 1, l'hepcidine est diminuée par destruction des cellules béta-pancréatiques et par perte de l'action de l'insuline sur la sécrétion hépatique d'hepcidine, ce qui favoriserait par conséquent une hémochromatose fonctionnelle responsable d'une surcharge en fer relative (Figure N°15). L'apport exogène d'insuline serait capable de moduler à la hausse l'hepcidine, permettant une normalisation du bilan martial à distance de la découverte du diabète comme en témoignent les résultats concernant notre groupe contrôle et les études précédemment décrites (Dinneen SF et al, 1992 ; Gallou G, 1994 ; Wang H et al, 2014).

Une étude longitudinale de suivi des patients avec dosages répétés d'hepcidine plasmatique pourrait tester cette hypothèse.

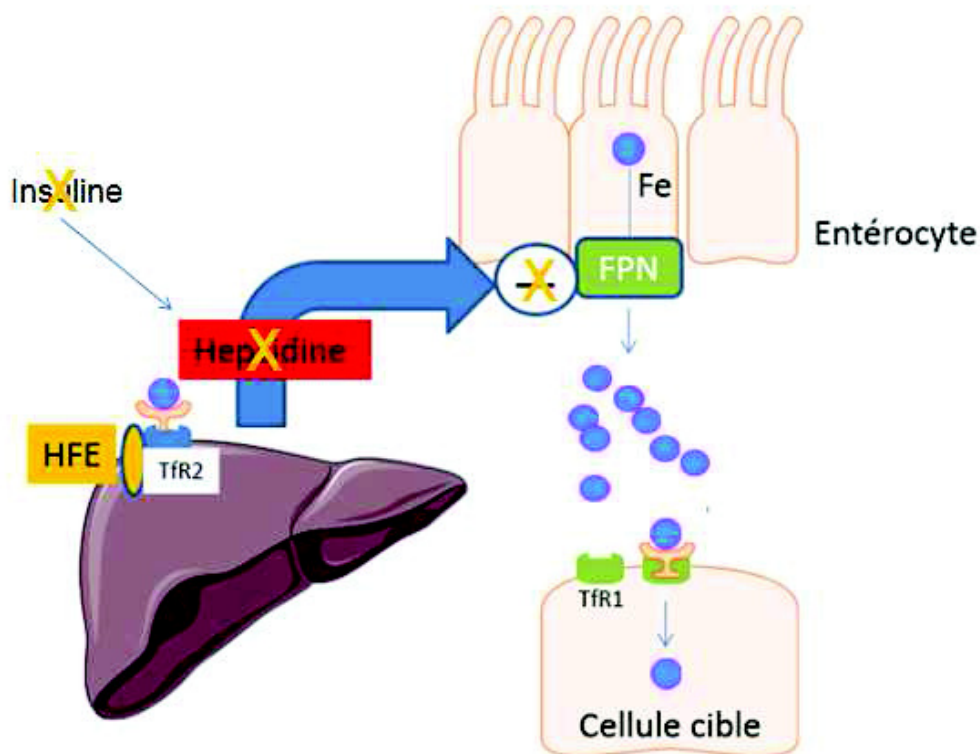


Figure N°15 : L'insulinopénie responsable d'une hémochromatose fonctionnelle ?

3. Carence en leptine

Les perturbations du bilan martial pourraient être en partie liées à la leptine. Tout comme l'insuline, la leptine est fortement diminuée lors du diagnostic de diabète de type 1 comme le rapportent plusieurs études (Mc Cormick KL et al, 2001 ; Soliman AT et al, 2002 ; Martos-Moreno GA et al, 2006). Or, la leptine est capable d'induire la sécrétion hépatique d'hepcidine par activation de la voie JAK/STAT dans une étude réalisée sur des cellules hépatiques humaines (Chung B et al, 2007). De ce fait, cette diminution de la leptine pourrait participer à la baisse de l'hepcidine par absence de stimulation et, par conséquent, participer à la surcharge en fer.

C. IMPLICATION DE LA SURCHARGE MARTIALE SUR LA DESTRUCTION DES CELLULES BETA PANCREATIQUES

Au delà des mécanismes expliquant la surcharge martiale observée au diagnostic du diabète de type 1, la question sur la toxicité de cette surcharge en fer sur les ilots pancréatiques est également posée. La surcharge martiale pourrait être le reflet du stress oxydant qui participe à la réponse auto-immune des cellules bêta au cours de la pathogenèse du diabète de type 1. En effet, Trigwell SM et

al (2001) ont montré que, chez le rat, la destruction des cellules bêta pancréatiques impliquait les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par les cellules bêta elles mêmes en réponse à des stimuli inflammatoires générés par les macrophages pancréatiques. Ces ROS stimuleraient l'auto réactivité cellulaire T contre les îlots. Les ROS auraient donc un rôle dans la réponse auto-immune des cellules bêta pancréatiques. La surcharge en fer, génératrice de ROS, amplifierait ainsi la réponse auto-immune par augmentation des lymphocytes T CD8+ dirigés contre les îlots (Bowlus CL, 2003).

D. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE

L'effectif de l'étude (74 patients inclus) nous a permis d'analyser correctement les liens entre le bilan martial et les données cliniques et biologiques des patients. De plus, les mêmes techniques de dosage biologique ont été utilisées chez tous les patients au sein des deux groupes permettant une analyse plus pertinente des données biologiques.

Concernant les limites, le caractère rétrospectif de ce travail a été responsable du manque de quelques données chez certains patients, générant un biais de recrutement. En outre, les deux groupes n'étaient pas comparables dans la répartition des genres, ce qui a pu induire un biais de sélection. Néanmoins, il persistait une différence significative dans l'analyse en sous-groupe chez les hommes et chez les femmes.

E. PERSPECTIVES

Afin de confirmer l'hypothèse d'une action de l'insuline sur l'expression de l'hepcidine, comme ce travail et les études chez le rat le suggèrent, il serait intéressant d'étudier directement le taux d'hepcidine chez des diabétiques de type 1, de manière prospective, à la découverte du diabète de type 1 où l'insulinopénie est majeure, puis régulièrement après l'introduction de l'insulinothérapie pour évaluer la cinétique de différents paramètres telles que le bilan martial, l'hepcidine, l'insuline, le peptide C et la leptine, et leur corrélation. Il faudrait envisager pour cela une analyse multicentrique afin d'obtenir un plus large effectif pour accroître la puissance statistique.

CONCLUSION

Les anomalies du bilan martial sont fréquentes à la découverte du diabète, y compris dans le diabète de type 1. Il existe un lien étroit et bidirectionnel entre le métabolisme du fer et le métabolisme glucidique dont les mécanismes restent en partie incertains.

La grande fréquence des anomalies du bilan martial à la découverte du diabète de type 1 observée dans notre travail renforce l'intérêt d'études complémentaires pour en déterminer les causes et les éventuelles conséquences thérapeutiques. Une analyse directe du taux d'hepcidine plasmatique chez ces patients au diagnostic et après insulinothérapie pourrait être envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

- **Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V.** Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*. 2014 May 21;14:483.
- **Aigner E, Felder TK, Oberkofler H, Hahne P, Auer S, Soyak S, Stadlmayr A, Schwenoha K, Pirich C, Hengster P, Datz C, Patsch W.** Glucose acts as a regulator of serum iron by increasing serum hepcidin concentrations. *J Nutr Biochem*. 2013 Jan;24(1):112-7
- **Al-Hakeim HK, Al-Khakani MM, Al-Kindi MA.** Correlation of hepcidin level with insulin resistance and endocrine glands function in major thalassemia. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):69-78.
- **Alkhateeb AA, Connor JR.** The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1836(2):245-54.
- **Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD.** Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Mar; 25(2):129-35.
- **Andrews M, Arredondo M.** Hepatic and adipocyte cells respond differentially to iron overload, hypoxic and inflammatory challenge. *Biometals*. 2012 Aug;25(4):749-59.
- **Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK, Aregbesola A, Tuomainen TP.** Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015 Jul 10;6(7):978-82.
- **Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B et al.** Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006 Sep;131, 788–796.
- **Biswas S, Tapryal N, Mukherjee R, Kumar R, Mukhopadhyay CK.** Insulin promotes iron uptake in human hepatic cell by regulating transferrin receptor-1 transcription mediated by hypoxia inducible factor-1. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Feb;1832(2):293-301.
- **Bowlus CL.** The role of iron in T cell development and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2003 Mar;2(2):73-8.
- **Breuer W, Shvartsman M, Cabantchik ZI.** Intracellular labile iron. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(3):350-4.

- **Camaschella C.** Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:1-8.
- **Carenini A, Ronchi D, Garbetta F, Pozza G, Gabri E, Levi S, Arosio P.** Serum ferritin in type I diabetes. *Clin Chim Acta.* 1985 Oct 31;152(1-2):165-70
- **Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P.** Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr.* 2007 Nov ; 137(11) :2366-70
- **Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, Sougrat R, Morgenstern A, Galy B, Hentze MW, Lazaro FJ, Rouault TA, Meyron-Holtz EG.** Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non classical secretory pathway, *Blood* 116 (2010) 1574–1584.
- **Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A.** The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev.* 2013 Oct;14(10):771-9.
- **Crownover BK, Covey CJ.** Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2013 Feb 1;87(3):183-90.
- **Dao MC, Meydani SN.** Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Adv Nutr.* 2013 Nov 6;4(6):602-17.
- **Davis RJ, Corvera S, Czech MP.** Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem.* 1986 Jul 5;261(19):8708-11
- **De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J.** Heparin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Mar 10;106(10):3800-5.
- **Demircioğlu F, Görünmez G, Dağistan E, Göksüğü SB, Bekdaş M, Tosun M, Kızıldağ B, Kısmet E.** Serum hepcidin levels and iron metabolism in obese children with and without fatty liver: case-control study. *Eur J Pediatr.* 2014 Jul;173(7):947-51.
- **Devaraj S, Cheung AT, Jialal I, Griffen SC, Nguyen D, Glaser N, Aoki T.** Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. *Diabetes.* 2007 Nov;56(11):2790-6.

- **Dinneen SF, O'Mahony MS, O'Brien T, Cronin CC, Murray DM, O'Sullivan DJ.** Serum ferritin in newly diagnosed and poorly controlled diabetes mellitus. *Ir J Med Sci.* 1992 Nov;161(11):636-8
- **Facchini F.S.** Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1998 Dec; 21, 2190.
- **Fernandez-Real J.M, Penarroja G, Castro A, Garcia-Bragado F, Hernandez-Aguado I, and Ricart W.** Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes* 2002 Apr; 51,1000–1004.
- **Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W.** Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 2002 Aug;51(8):2348-54.
- **Frazer DM, Anderson GJ.** Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Oct;289(4):G631-5
- **Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, Cooksey RC, Gabrielsen D, Adams TD, Hunt SC, Hopkins PN, Cefalu WT, McClain DA.** Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3529-40.
- **Gallou G, Guilhem I, Poirier JY, Ruelland A, Legras B, Cloarec L.** Increased serum ferritin in insulin-dependent diabetes mellitus: relation to glycemic control. *Clin Chem.* 1994 Jun;40(6):947-8.
- **Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ.** Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2012 Nov-Dec;42(10):269-91
- **Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K.** Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Mar;1820(3):188-202.
- **Gotardo ÉM, dos Santos AN, Miyashiro RA, Gambero S, Rocha T, Ribeiro ML, Gambero A.** Mice that are fed a high-fat diet display increased hepcidin expression in adipose tissue. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2013;59(5):454-61
- **Green A, Basile R, Rumberger JM.** Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism.* 2006 Aug;55(8):1042-5

- **Guo X, Zhou D, An P, Wu Q, Wang H, Wu A, Mu M, Zhang D, Zhang Z, Wang H, He L, Liu Y, Wang F.** Associations between serum hepcidin, ferritin and Hb concentrations and type 2 diabetes risks in a Han Chinese population. *Br J Nutr.* 2013 Dec;110(12):2180-5
- **Hamza RT, Hamed AI, Kharshoum RR.** Iron homeostasis and serum hepcidin-25 levels in obese children and adolescents: relation to body mass index. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):11-7
- **Harrison PM, Arosio P.** The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Jul 31;1275(3):161-203.
- **Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C.** Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010 Jul 9;142(1):24-38.
- **Howard BV.** Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus *J Lipid Res.* 1987 Jun;28(6):613-28
- **Jean-Claude Rymer.** Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration. *Hématologie.* 1996;2(1):45-56.
- **Jehn M, Clark J.M, and Guallar E.** Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2422-8
- **Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y.** Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol.* 2008 May;197(2):241-9.
- **Lasocki S, Gaillard T, Rineau E.** Iron is essential for living. *Crit Care.* 2014 Dec 8 ; 18(6):678.
- **Layoun A, Santos MM.** Bacterial cell wall constituents induce hepcidin expression in macrophages through MyD88 signaling. *Inflammation.* 2012 Aug;35(4):1500-6.
- **Le Guenno G, Chanseume E, Ruivard M, Morio B, Mazur A.** Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Sep; 77: 363–370.
- **Lee SE, Hwang SL, Jang WG, Chang HW, Kim YD.** B-cell translocation gene 2 promotes hepatic hepcidin production via induction of Yin Yang 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 May 15;460(4):996-1001.

- **M. Vernet, J. Corberand, V. David, Y. Deugnier, J. Frey, P. Giraudet, J.-C. Renversez, G. Sebahoun.** Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Annales de Biologie Clinique*. 2001;59(2):149-55.
- **Mario N, Pernot P.** Quels marqueurs pour le bilan martial? *Spectra Biologie* 2007 Dec ; 163 :48-53.
- **Martinelli N, Traglia M, Campostrini N, Biino G, Corbella M, Sala C, Busti F, Masciullo C, Manna D, Previtali S, Castagna A, Pistis G, Olivieri O, Toniolo D, Camaschella C, Girelli D.** Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study. *PLoS One*. 2013 Jun 26;8(6).
- **Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillén L, Argente J.** Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol*. 2006 Nov;155(5):757-61
- **Mayeur C, Leyton PA, Kolodziej SA, Yu B, Bloch KD.** BMP type II receptors have redundant roles in the regulation of hepatic hepcidin gene expression and iron metabolism. *Blood*. 2014 Sep 25;124(13):2116-23.
- **McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, Kushner JP.** High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1661-9.
- **McCormick KL, Mick GJ, Butterfield L, Ross H, Parton E, Totka J.** Leptin in children with newly diagnosed type 1 diabetes: effect of insulin therapy. *Int J Exp Diabetes Res*. 2001;2(2):121-7
- **Paulo C. J. L. Santos, Jose E. Krieger, Alexandre C. Pereira.** Molecular Diagnostic and Pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2012, 13, 1497-1511
- **Pietrangelo A.** Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1240-1251
- **Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):393-408

- **Poli M, Luscieti S, Gandini V, Maccarinelli F, Finazzi D, Silvestri L, Roetto A, Arosio P.** Transferrin receptor 2 and HFE regulate furin expression via mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/Erk) signaling. Implications for transferrin-dependent hepcidin regulation. *Haematologica* 2010;95(11):1832-1840;
- **Przybyszewska J, Żekanowska E, Kędziora-Kornatowska K, Boinska J, Porzych K, Przybyszewski M, Cichon R.** Comparison of serum prohepcidin and iron metabolism parameters in obese and non-obese elderly individuals. *Endocrinol Pol.* 2013;64(4):272-7
- **Rochette L, Gudjoncik A, Guenancia C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C.** The iron-regulatory hormone hepcidin: a possible therapeutic target? *Pharmacol Ther.* 2015 Feb ; 146:35-52.
- **Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN.** Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1, *J. Biol. Chem.* 265 (1990) 14572–14578
- **Rouault TA.** Post-transcriptional regulation of human iron metabolism by iron regulatory proteins. *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Nov-Dec; 29(3):309-14
- **Rumberger JM, Peters T Jr, Burrington C, Green A.** Transferrin and iron contribute to the lipolytic effect of serum in isolated adipocytes. *Diabetes.* 2004 Oct;53(10):2535-41
- **Sam AH, Busbridge M, Amin A, Webber L, White D, Franks S, Martin NM, Sleeth M, Ismail NA, Daud NM, Papamargaritis D, Le Roux CW, Chapman RS, Frost G, Bloom SR, Murphy KG.** Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1495-9
- **Schmidt PJ, Fleming MD.** Modulation of hepcidin as therapy for primary and secondary iron overload disorders: preclinical models and approaches. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Apr; 28(2):387-401.
- **Schölin A, Siegbahn A, Lind L, Berne C, Sundkvist G, Björk E, Karlsson FA.** CRP and IL-6 concentrations are associated with poor glycemic control despite preserved β -cell function during the first year after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 May-Jun;20(3):205-10.
- **Siddique A, Kowdley KV.** Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol*

Ther. 2012 Apr;35(8):876-93.

- **Simcox JA, McClain DA.** Iron and diabetes risk. *Cell Metab.* 2013 Mar 5;17(3):329-41.
- **Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Dabelea D.** Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2868-76.
- **Soliman AT, Omar M, Assem HM, Nasr IS, Rizk MM, El Matary W, El Alaily RK.** Serum leptin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus: relationship to body mass index, insulin dose, and glycemic control. *Metabolism.* 2002 Mar;51(3):292-6.
- **Thompson JW, Bruick RK.** Protein degradation and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Sep;1823(9):1484-90.
- **Trigwell SM, Radford PM, Page SR, Loweth AC, James RF, Morgan NG, Todd I.** Islet glutamic acid decarboxylase modified by reactive oxygen species is recognized by antibodies from patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol.* 2001 Nov; 126(2): 242–249
- **Tuomainen TP, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT.** Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care.* 1997 Mar;20(3):426-8.
- **Vecchi C, Montosi G, Garuti C, Corradini E, Sabelli M, Canali S, Pietrangelo A.** Gluconeogenic signals regulate iron homeostasis via hepcidin in mice. *Gastroenterology.* 2014 Apr;146(4):1060-9.
- **Wang H, Li H, Jiang X, Shi W, Shen Z, Li M.** Hepcidin is directly regulated by insulin and plays an important role in iron overload in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 2014 May; 63(5):1506-18.
- **Xinhui Wang, Xuexian Fang, Fudi Wang.** Pleiotropic actions of iron balance in diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015 Mar; 16:15–23
- **Zhan Y, Tang Z, Yu J.** Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. *Acta Diabetol.* 2014 Dec;51(6):991-8.

- **Zhao N, Zhang AS, Enns CA.** Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest.* 2013 Jun;123(6):2337-43.

RESUME

Il existe des liens entre le métabolisme du fer et le métabolisme glucidique. Ils ont été décrit initialement dans l'hémochromatose puis dans les pathologies avec surcharge en fer telles que la bêta thalassémie, et dans le diabète de type 2. L'homéostasie du fer est régulée principalement par l'hepcidine, hormone synthétisée par le foie, qui dégrade la ferroportine, principal exporteur cellulaire du fer, diminuant ainsi l'absorption intestinale de fer et le recyclage du fer par les macrophages à partir des érythrocytes sénescents. Son absence est par conséquent responsable d'une surcharge en fer. Quelques études suggèrent une influence de l'insuline sur l'expression de l'hepcidine. Pour l'évaluer au mieux, les situations d'insulinopénie semblent être les plus adaptées.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective pour analyser les perturbations du bilan martial chez des patients hospitalisés pour découverte de diabète de type 1 chez lesquels la carence insulinique est majeure. Ces données ont ensuite été comparées avec celles d'un groupe contrôle composé de patients diabétiques de type 1 insulinotraités présentant un meilleur équilibre glycémique (HbA1c inférieure à 8%).

Nos résultats montrent une hyperferritinémie dans 44% des cas et une transferrine diminuée en miroir dans 61% des cas. Ces anomalies étaient corrélées aux marqueurs d'insulinopénie : l'acidose, l'amaigrissement, l'hypertriglycémie et l'hypoHDLémie pour la ferritine ; l'acidose pour la transferrine. Il n'y avait pas de corrélation avec l'hémoglobine glyquée pour la ferritine. Il existait une différence significative entre les patients hospitalisés pour découverte de diabète de type 1 et le groupe contrôle. En effet, la ferritine était normale et la transferrine significativement moins abaissée chez les patients insulinotraités ayant un meilleur équilibre glycémique.

Ces résultats montrent que les anomalies du bilan martial sont fréquentes à la découverte du diabète de type 1 et que la surcharge en fer est corrélée aux marqueurs d'insulinopénie. Un des mécanismes évoqué pour expliquer ces anomalies pourrait être la diminution de l'hepcidine en lien avec la carence insulinique, conduisant à une augmentation de l'absorption intestinale et du recyclage du fer.

Mots clés : métabolisme du fer, diabète de type 1, insuline, hepcidine