

Métabolisme du Fer

Le fer est l'élément central de la molécule d'hémoglobine de la myoglobine et de diverses enzymes tels que : cytochrome oxydase, catalase, ribonucléotides réductases, xanthine oxydases qui interviennent au niveau de l'ADN.

C'est un élément indispensable de l'érythropoïèse physiologique.

La carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie.

La surcharge en fer est toxique (hémochromatose).

Lors de l'hémolyse physiologique, les macrophages récupèrent le fer. Il est pris en charge dans le plasma par la transferrine (= sidérophiline) qui le transporte aux réserves (ferritine et hémosidérine) ou aux organes utilisateurs (moelle osseuse, muscles, foie). On dit que le métabolisme du fer est en vase clos car les entrées, égales aux sorties, sont minimales en physiologie. Les réserves, essentiellement hépatiques, s'effondrent rapidement si les besoins augmentent (petites hémorragies répétées, grossesses).

Le dosage de la ferritinémie plasmatique reflète les réserves martiales.

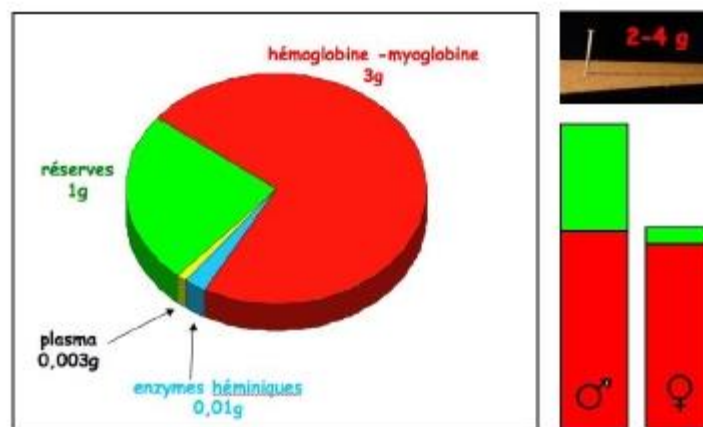
Répartition, apports, besoins

Le fer se retrouve chez l'humain à l'état ferreux ou ferrique, libre ou inclus dans des complexes hétéroprotéiniques. En réalité, seule une infime partie du fer est sous forme libre, l'excès de fer libre est toxique pour l'organisme. Il est donc essentiellement lié à des protéines de transport ou de réserve (stockage intra-cellulaire) ou lié à des protéines dont il est un constituant majeur, tels que : l'hémoglobine, la myoglobine et les enzymes.

Chez l'adulte il y a environ **3 g de fer chez l'homme (50 mg/kg) et 2,5 g chez la femme (35 mg/kg)**.

Le fer **hémoglobinique** représente 70% du fer, celui de la myoglobine 6%, et les autres sont quantitativement moins importants : enzymes, cytochromes, transferrine pour le transport plasmatique, ferritine et hémosidérine pour le stockage.

Le fer dans l'organisme



Le métabolisme du fer d'effectue de façon fermée : les apports doivent compenser strictement les pertes sous peine d'entraîner à moyen terme une carence ou une surcharge.

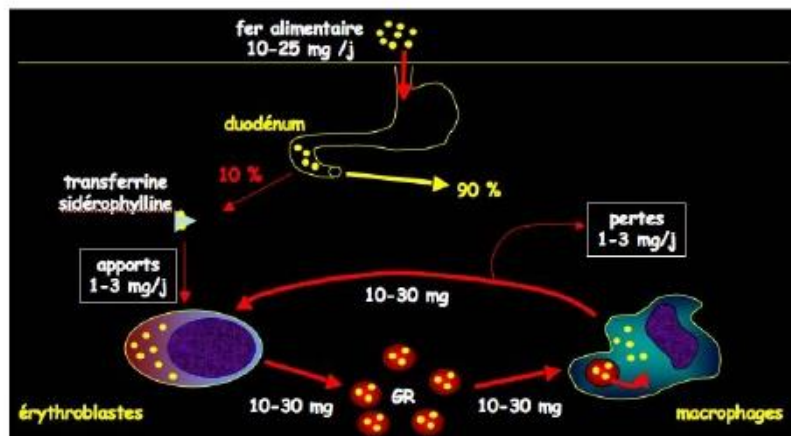
Les **apports** alimentaires sont d'environ 15 mg/j. Les aliments qui en contiennent le plus sont le foie, la viande, les lentilles, les œufs, le vin ... 1 litre de sang transfusé apporte 500 mg de fer.

Les **pertes** sont d'environ 1mg/j, doublées chez la femme non ménopausée.

Les pertes se font par desquamation des cellules digestives, des cellules cutanées et des phanères, par les règles et par les sueurs et l'urine.

Les **besoins** sont augmentées au cours de la grossesse (500 mg) et par l'allaitement (1 mg par jour).

Physiologie



héminique (20 %): hémoglobine, myoglobine, cytochromes, catalases, peroxydases
non héminique (80%)

ALIMENTS RICHES EN FER : pour 100g

| héminique | non héminique |
|---|---|
|  BOUDIN NOIR : 14 mg | VIN : 10 mg /L  |
|  FOIE VEAU : 8 mg | Céréales : 6,5 mg  |
|  HUITRES : 6 mg | Cacao : 3,7 mg  |
|  VIANDE ROUGE : 4 mg | Lentilles : 2,4 mg  Epinards : 2,4 mg  |

Absorption

L'absorption intestinale du fer est maximale au niveau du **duodénum**.

L'absorption ne représente que 10% environ des quantités de fer ingérées dans la ration alimentaire. Seulement 2 à 4 mg/jour

Elle est assurée par les entérocytes matures présents au sommet de la villosité. Le fer est absorbé au niveau apical et adressé au pôle baso-latéral de l'entérocyte puis exporté vers le plasma. Le fer est absorbé sous forme ferreux (Fe^{2+}). Une partie du fer reste dans la cellule associée à la ferritine et va être éliminé lors de la desquamation des cellules.

L'absorption intestinale du fer dépend de sa **forme chimique**. Le fer ionisé et le fer héminique (hémoglobine, myoglobine) sont très bien absorbés. Le fer des complexes organiques (végétaux, oeufs, poissons) est peu absorbé. Le fer héminique représente les 2/3 du fer absorbé alors qu'il ne constitue que 1/3 des apports

Mécanisme d'absorption du fer par une cellule duodénale :

- **Fer héminique** : Lors de la digestion les protéines hémiques sont dégradées et l'hème est libéré. Dans le grêle il se fixe sur un récepteur, est internalisé puis son cycle est ouvert par une hème oxygénase et le fer libéré rejoint le stock labile.
- **Fer minéral (fer ionisé)**:
 - Réduction du fer minéral en fer ferreux (Fe^{2+}) par une ferriréductase (dans les microvillosités du plateau strié)
 - Transport du fer par transporteur transmembranaire DMT1 au pôle apical de l'entérocyte.
 - Export du Fe^{++} par la ferroportine (pôle baso-latéral de l'entérocyte).
 - Oxydation du Fe^{++} en Fe^{+++} par la ferroxidase pour que le fer puisse se lier à la transferrine

- Fer non héminique :

L'absorption du fer non héminique peut être gênée par d'autres nutriments.

Deux protéines contrôlèrent cette absorption : le DMT1 (*divalent metal transporter 1*) et H.F.E.

(protéine de l'hémochromatose). Le fer est en grande partie retenu dans l'entérocyte sous forme de ferritine puis éliminé lors de la desquamation de ces cellules.

Pour traverser la barrière intestinale, le fer alimentaire non héminique :

- doit être libéré des complexes alimentaires, doit être ionisé (intégrité gastrique).
- doit être réduit à l'état ferreux (vitamine C, peptides cystéiniques).
- doit être pris en charge par des sucres simples, des mucoprotéines de bas PM.
- ne doit pas rencontrer d'inhibiteurs pour arriver aux entérocytes fonctionnels (intégrité du tractus intestinal).

Les sécrétions intestinales, biliaires et pancréatiques facilitent l'absorption intestinale mais de nombreux facteurs viennent l'inhiber (phosphoprotéines du jaune d'oeuf, tannâtes et phytates des végétaux, carbonates, argiles et pansements digestifs, tétracyclines).



Il existe des récepteurs sur la bordure en brosse des cellules muqueuses. La proportion de récepteurs libres régule l'absorption intestinale du fer. Dans la cellule intestinale des apoferritines captent et transportent le fer du pool luminal au pool sérique. Ce bloc est incomplet car le fer médicamenteux et le fer des alcools traversent la muqueuse sans régulation (possibilité de surcharges martiales en pédiatrie, d'hémochromatoses chez les alcooliques).

L'**hepcidine** joue un rôle majeur dans le contrôle de l'absorption intestinale du fer et sa réutilisation par le système des macrophages.

Elle a été isolée en 2001 par deux équipes à la recherche de nouveaux peptides anti-microbiens à visées thérapeutiques.

C'est un petit peptide hormonal synthétisé par le foie (« hep » pour hépatocyte et « idine » pour son activité anti-microbienne).

Elle agit en empêchant l'export du fer des entérocytes et des macrophages. Elle se fixe sur la ferroportine présente à la membrane de ces cellules et provoque sa dégradation.

La production d'hepcidine est augmentée par le fer et diminuée par l'anémie et l'hypoxie (manque d'O₂). L'hepcidine est également très fortement induite dans les situations d'infections et d'inflammations, provoquant la séquestration du fer dans l'entérocyte et le macrophage. La diminution des niveaux de fer plasmatique qui en résulte contribue à l'anémie inflammatoire.

Au contraire, les déficits en hepcidine permettent d'expliquer la majorité de surcharges héréditaires en fer.

La balance martiale est positive jusqu'à la puberté (absorption accrue et mise en réserves). Elle devient négative si les spoliations sanguines augmentent

Transport

La Transferrine (ou sidérophiline)

- La transferrine est une glycoprotéine de PM 76000 synthétisée par l'hépatocyte.
- Les normes varient de 1 à 3 g/l.
- Chaque molécule peut transporter deux molécules de fer à l'état ferrique (Fe^{3+})
- Physiologiquement les molécules de transferrine sont saturées au tiers avec un coefficient de saturation (CS) à 30 % et une capacité totale de fixation (CTF) de 45 à 75 micromoles/l.

Rôle de la Transferrine

- Le rôle essentiel de la transferrine est d'amener le Fer vers les lieux d'utilisation (surtout la moelle érythropoïétique ou moelle osseuse) ou de stockage (foie surtout)
- Le second rôle de la transferrine est de récupérer le Fer après l'hémolyse physiologique
- Troisième rôle : régularisation de l'absorption

Utilisation du Fer dans l'érythropoïèse

Le récepteur à la transferrine (RTf) est un dimère de deux sous-unités identiques de PM de 95 kDa, liés par des ponts disulfure. Il existe deux récepteurs à la transferrine : RTf1 et RTf2. L'ARNm de RTf2 est particulier, limité principalement au foie. L'affinité de la transferrine pour RTf2 est 30 fois plus faible que pour RTf1.

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse peuvent exprimer jusqu'à 1 million de molécule de RTf1 à leur surface.

La fixation de la transferrine di-ferrique sur son récepteur induit la formation d'une vésicule d'endocytose au niveau de l'érythroblaste.

La fusion de la vésicule et des endosomes provoque une acidification qui favorise la réduction du fer et sa libération de la transferrine après intervention DMT1 sur la membrane.

Transport du Fe^{2+} jusqu'à la mitochondrie (transporteur abc)

Intégration du Fe^{2+} dans l'hème pour former l'hémoglobine

Stockage

Il existe deux molécules de réserve : **la ferritine et l'hémosidérine**

Le fer des réserves est de 30 à 40 mg/kg, essentiellement sous forme de **ferritine** (95%). C'est une réserve très rapidement mobilisable

La ferritine est une protéine constituée de 2 sous-unités formant une coquille pouvant renfermer jusque 4500 atomes de fer.

L'autre molécule de stockage, **l'hémosidérine**, serait une forme dégradée de la ferritine. Elle représente une forme de stockage insoluble, de mobilisation plus lente

Les réserves en fer sont parenchymateuses (tissu d'un organe) et macrophagiques. Le fer libre est toxique. Le foie est le principal organe de réserves (hépatocytes et cellules de Kupffer = cellules macrophagiques du foie).

Le fer parenchymateux vient de la seule transferrine. Le fer macrophagique vient de l'hémolyse. Lorsque les réserves chutent il apparaît une microcytose érythrocytaire, une hypochromie puis une anémie hypochrome microcytaire. A l'inverse les réserves augmentent dans les syndromes inflammatoires, les hémochromatoses secondaires (transfusions répétées, thalassémies, éthyilisme) et dans les hémochromatoses primitives (liées à une anomalie de l'entérocyte).

Le fer libéré par l'hémolyse physiologique est soit recyclé vers le plasma soit mis en réserve dans le macrophage associé à la molécule de ferritine. La sortie du fer semble assurée par la ferroportine, exporteur membranaire du fer.

Exploration

L'hémogramme :

Lors d'une carence martiale les anomalies de l'hémogramme apparaissent tardivement. Elles traduisent un déficit déjà important des réserves. Il apparaît une microcytose puis une hypochromie (diminution de la TGMH) et enfin une diminution de l'hémoglobine (anémie). Le nombre de réticulocytes sanguins est bas traduisant l'insuffisance de production de l'érythropoïèse.

La sidérimie

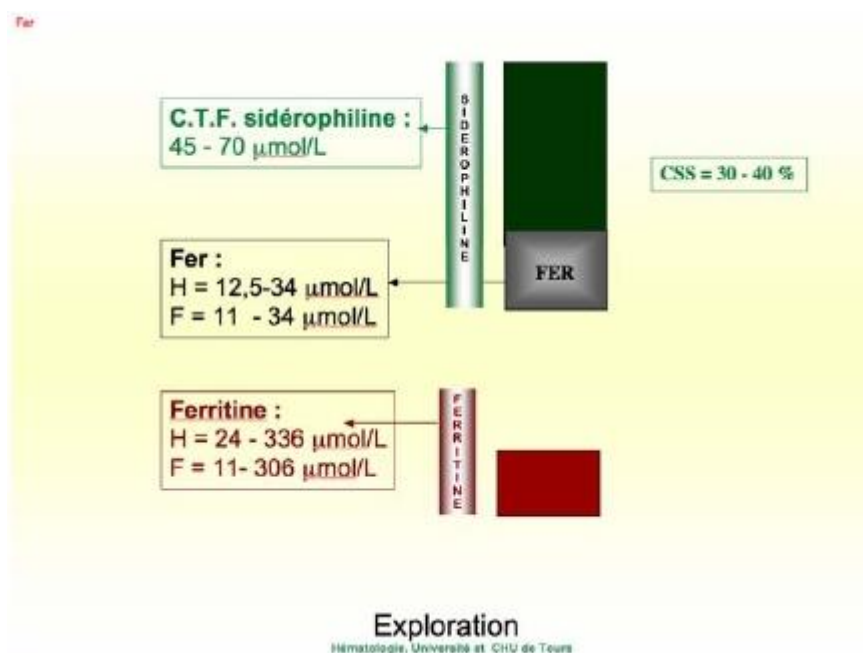
Le dosage du fer dans le plasma s'effectue par spectrophotométrie. Ce dosage est délicat car la moindre hémolyse perturbe considérablement les résultats. Les variations nyctémérales sont importantes. La sidérimie normale oscille de 13 à 32 micromoles par litre (ceci correspond à 60 à 120 gammas pour 100 ml, unités parfois encore employées).

Une hyposidérimie est observée dans les carences martiales et dans les syndromes inflammatoires.

Sidérophiline (transferrine)

Le Coefficient de saturation de la sidérophiline (CS) est le rapport "sidérimie sur capacité totale de fixation de la sidérophiline", il est normalement de 33%, diminue dans les carences martiales.

La capacité totale de fixation de la sidérophiline (CTF) est de 45 à 75 micromoles /l. Elle correspond à sa concentration globale dans le plasma et augmente dans les carences martiales. La capacité latente de fixation de la sidérophiline (CLF) est la CTF moins le fer sérique.



La ferritinémie :

C'est l'examen de choix pour quantifier les réserves martiales. Les normes sont de 30 à 300 µg/l. Le dosage immunoenzymatique (ELISA) ou radio immunologique (RIA) permet de déceler les carences avant l'apparition de l'anémie et de confirmer les hémochromatoses.

La coloration de Perls:

Le ferrocyanure de K en milieu acide et en présence d'ions ferriques se transforme en un précipité bleu de ferricyanure nommé bleu de Prusse qui visualise les réserves macrophagiques. Sur un frottis de moelle osseuse cette coloration décèle une accumulation anormale du fer dans les érythroblastes qu'on nomme alors sidéroblastes.

Cet examen est particulièrement utile pour rechercher un trouble de l'incorporation du fer touchant les sujets âgés et dénommé "syndromes myélodysplasiques".

L'absorption intestinale du fer

Elle est étudiée par double marquage isotopique à l'aide du baryum¹³³ et du fer⁵⁹. C'est un examen très peu utilisé d'autant que les troubles d'absorption du fer sont très rares comparés au pertes de fer par hémorragies chroniques.

La cinétique du fer radioactif:

Cet examen long et coûteux n'est effectué que pour explorer des anémies de mécanisme complexe. On injecte du fer⁵⁹ fixé à la transferrine en intraveineux et l'on mesure ensuite divers paramètres:

- La disparition de la radioactivité plasmatique ou $t_{1/2} = 90$ mn. Lorsque l'organisme est très avide de fer (carence) la décroissance plasmatique de radioactivité sera très rapide, inférieure à 70 mn.
- La mesure de la fixation osseuse du fer radioactif (par exemple au niveau du sacrum). Elle va être augmentée dans les états d'avidité de fer et diminuée dans les aplasies.
- L'apparition du fer radioactif dans les hématies nouvellement formées reflète de l'efficacité de l'érythropoïèse.

