

## METABOLISME DU FER

### 1. INTRODUCTION

Du fait de sa capacité à accepter ou donner des électrons en fonction de son degré d'oxydation, le fer est un métal d'importance vitale pour l'homme (oligoélément essentiel). Ses fonctions sont la conséquence de sa liaison à de nombreuses protéines : on en distingue 2 catégories :

- **les protéines héminiques** où le fer est lié à une molécule de porphyrine (hème) comprenant:
  - . l'hémoglobine (65 % du fer total) servant au transport d'O<sub>2</sub> vers les cellules
  - . la myoglobine (4 % du fer total) servant à la respiration musculaire
  - . des enzymes (0,3 % du fer total) servant à des réactions d'oxydo-réduction
- **les protéines non héminiques** comprenant :
  - . des enzymes servant à des réactions d'oxydo-réduction
  - . la transferrine (0,1 % du fer total) servant au transport extracellulaire du fer
  - . la ferritine (30 % du fer total) servant à stocker le fer de réserve
  - . l'hémosidérine

Remarque :

dans l'organisme, le fer n'est normalement pas présent à l'état libre ionisé car il induit la formation de radicaux libres toxiques.

### 2. METABOLISME

L'organisme contient de 3 à 5 g. de fer au total mais son métabolisme l'économise au maximum, fonctionnant quasiment en circuit fermé.

#### 2.1. Les besoins :

**Ils doivent couvrir les pertes** ; on distingue :

- les pertes obligatoires (1 mg/j chez l'adulte, femme cyclée : 2 mg/j) liées à :
  - . la desquamation des cellules de la peau, du tractus digestif (2/3 des pertes), du tractus urinaire (100 µg)
  - . la sueur (négligeable)
  - . le sang des règles chez la femme cyclée (1 mg/j en moyenne)

Les besoins couvrant les pertes obligatoires peuvent augmenter dans certaines circonstances physiologiques (2,5 - 3 mg/j au total)

- . enfance
- . grossesse
- . lactation
- les pertes pathologiques (hémorragies)

## 2.2. Les apports alimentaires :

- aspects quantitatifs : teneur en fer des aliments

ALIMENTS	TENEUR EN FER mg/100 g	ALIMENTS	TENEUR EN FER Mg/100 g
Sucre	0	Ananas	0,4
Pain blanc	0,4 - 0,8	Avocat	1,4
Blé (farine)	2,2 - 3,6	Fraise	0,7
Maïs (farine)	3,0 - 3,4		
		Orange	0,1
Riz brun	0,5 - 2,0	Raisin	0,8 - 2,1
Riz blanc poli	0,3 - 2,0	Viande de bœuf	2,9 - 5,6
		Cœur de bœuf	4,0
		Viande de porc	1,5 - 2,3
Pomme de terre	0,8 - 1,1	Poulet	1,1 - 2,0
		Foie-abats	8,0 - 18,0
Haricot	1,4 - 9,6	Œuf de poule	2,0 - 2,6
Lentille	7,0	Huître	6,0 - 7,0
Pois chiche	11,2	Brochet	0,8
Soja (farine)	6,0	Dorade	1,4
		Maquereau	1,2
Carotte	0,7	Sardine	1,3
Epinards	1,7 - 4,4	Sole	0,4
Laitue	1,0		
Tomate	0,6	Lait de vache	0,03 - 0,05
		Lait maternel	0,07 - 0,15
		Beurre	0,2
		Chocolat	1,6 - 2,4
		Vin	5,0 - 25,0

- aspects qualitatifs : la biodisponibilité du fer alimentaire dépend de sa nature :
  - . fer héminique (origine uniquement animale) : biodisponibilité de 25 % non influencée par d'autres constituants.
  - . fer non héminique (origine animale et végétale) : biodisponibilité de l'ordre de 5 % influencée par d'autres constituants : stimulateurs (vitamine C, protéines animales) ou inhibiteurs (tannins, phosphates, phytates, fibres) ; il représente plus de 90 % du fer absorbé
- l'absorption intestinale (1 à 40 % du fer alimentaire)
  - . localisation : partie proximale du tube digestif
  - . modalités : dans la lumière intestinale, libération du fer de ses complexes,

réduction en  $Fe^{++}$ , transfert actif à travers les cellules de la muqueuse digestive, excrétion médiée par la ferroportine au pôle sanguin puis prise en charge par la transferrine circulante.

. régulation : l'absorption intestinale du fer varie avec les besoins, en particulier ceux liés à la synthèse de l'hémoglobine (cf. § 2.4).

### **2.3. Répartition et mouvements du fer dans l'organisme (cf. figure 1)**

Le flux principal concerne le cycle du fer dans le cadre de l'érythropoïèse.

Les réserves de fer sont localisées dans les macrophages du SRE .

### **2.4. Régulation de l'homéostasie du fer**

L'organisme humain n'est pas capable de réguler son stock de fer par la voie de l'excrétion ; en conséquence, en cas d'augmentation des apports (hémochromatose, transfusions répétées), la surcharge est inévitable et le seul moyen efficace de la résorber est la saignée.

Normalement, l'homéostasie de la sidérémie est contrôlée par une hormone découverte récemment : l'HEPCIDINE :

- structure : peptide de 25 AA
- origine : les hépatocytes
- actions : inhibition de la ferroportine, protéine présente dans les entérocytes et les macrophages où elle se charge de l'excrétion du fer vers le liquide extracellulaire ;
- facteurs régulateurs :
  - inhibiteurs : augmentation des besoins de l'érythropoïèse, hypoxie
  - stimulateurs : augmentation de la sidérémie, inflammation (infections)

## **3. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DU STATUT EN FER**

### **3.1. Les principales pathologies concernées :**

- les déficits en fer (anémies ferriprives)
- les surcharges en fer :
  - les hémochromatoses héréditaires (principalement mutation homozygote C282Y du gène HFE)
  - les surcharges secondaires (érythropoïèse inefficace, thalassémies, anémie sidérolastique, ...)
  - autres causes (syndrome métabolique, hépatopathies chroniques, ...)
- ... les anémies inflammatoires : mécanisme : si inflammation → ↑ cytokines (TNF $\alpha$ , IL 1, IL 6, ...)
  - ↑ hepcidine → ↓ ferroportine, d'où diminution de l'absorption intestinale du fer et séquestration du fer dans les macrophages → ↓ de la sidérémie et du fer disponible pour l'érythropoïèse → anémie inflammatoire.

### **3.2. Les paramètres hématologiques :**

- hémocrite
- numération des G.R.
- taux d'hémoglobine
- concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)
- volume globulaire moyen

cf. enseignement d'hématologie

Remarque : en cas de carence martiale ces paramètres ne varient que tardivement.

### **3.3. Les paramètres biochimiques : (variations pathologiques : cf. tableau 1)**

- les indicateurs du transport sanguin du fer :
  - . le dosage du fer sérique :

il donne un aperçu instantané de l'équilibre entre absorption, utilisation et élimination du fer ; il existe un cycle nyctéméral de la sidéremie avec un maximum le matin, et un minimum le soir.

Les valeurs usuelles sont (pour des prélèvements effectués le matin à 8 H) :

homme : 9 à 30  $\mu\text{mol/l}$

femme : 8 à 28  $\mu\text{mol/l}$

. *le dosage de la transferrine (sidérophiline) sérique :*

c'est une  $\beta$  globuline synthétisée par le foie, capable de fixer 2 atomes de fer  $\text{Fe}^{+++}$  ; les valeurs usuelles : 2 - 3,2 g/l

. *la détermination du coefficient de saturation de la transferrine :*

valeurs usuelles : 25 à 35 %

- indicateur de la taille des réserves :

*le dosage de la ferritine sérique :*

c'est une protéine présente dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme ; la petite quantité circulant dans le plasma est le meilleur indicateur de la taille des réserves en fer ; **en particulier, en cas de carence martiale, la diminution de la ferritine sérique est le signe biologique le plus sensible et le plus spécifique.**

valeurs usuelles :

homme : 80 - 250  $\mu\text{g/l}$

femme ménopausée : 50 à 120  $\mu\text{g/l}$

- indicateur du fer fonctionnel (fer des hémoprotéines) : *le dosage du récepteur soluble de la transferrine (sRTf)*

Le meilleur indicateur biologique de l'état de fer fonctionnel est le dosage sérique du sRTf, la diminution du fer fonctionnel s'accompagnant d'une augmentation du sRTf.

En cas de carence martiale, l'on assiste :

. d'abord à une baisse portant uniquement sur le fer de réserve (  $\downarrow$  ferritine), le fer fonctionnel restant intact (sRTf : normal) ;

. si la carence s'accroît, le fer de réserve se trouve très diminué et n'arrive plus à maintenir un niveau normal de fer fonctionnel qui diminue (sRTf  $\uparrow$ ).

De plus, la concentration du sRTf n'est pas modifiée en cas d'inflammation.

- les indicateurs de surcharge hépatique :

sur prélèvement biopsique :

. *coloration de PERLS (Anatomie pathologique)*

. *dosage du fer hépatique*

*Ces indicateurs sont délaissés actuellement au profit de l'IRM hépatique.*

-dosage de l'hepcidine : difficultés analytiques ( pas de kits commercialisés)

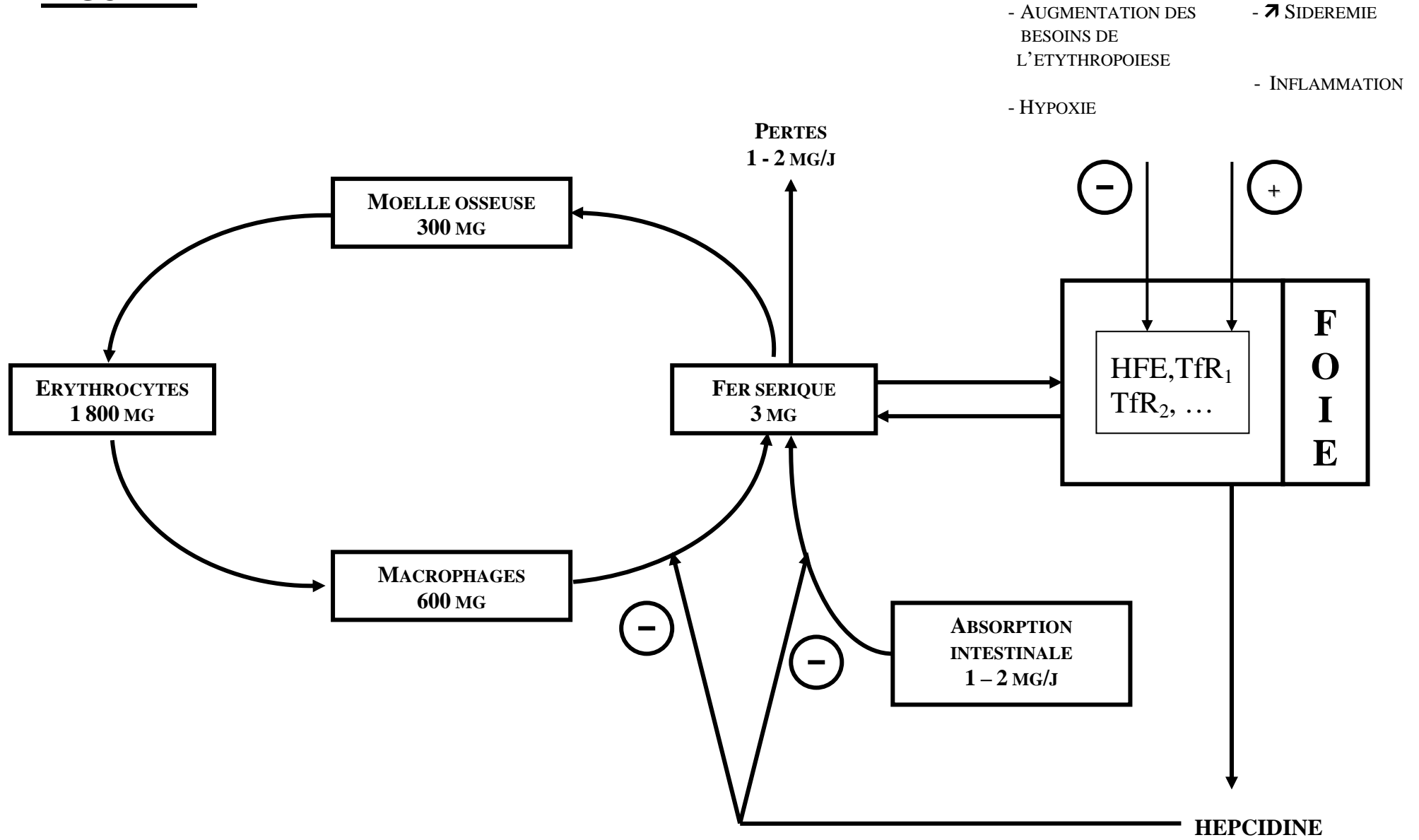
indications potentielles ( à confirmer) :diagnostic différentiel

entre anémie inflammatoire (  $\uparrow$ ) et anémie ferriprive ( $\downarrow$ ) ; diagnostic des hémochromatoses héréditaires).

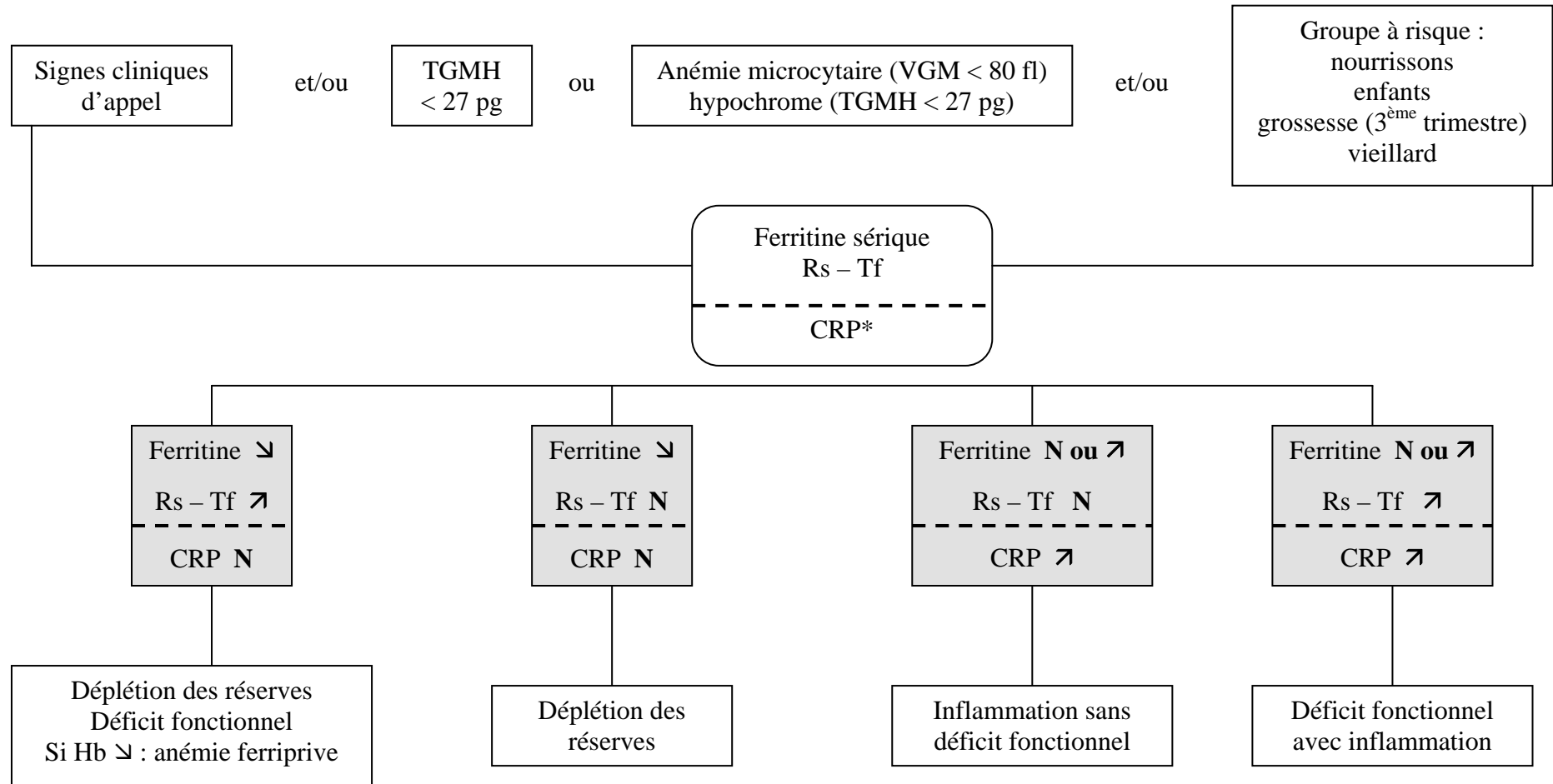
- recherche des mutations responsables des hémochromatoses héréditaires ( surtout C282Y d'HFE)

#### 4. Stratégies de prescription en cas de suspicion de déficit ou de surcharge en fer. (cf. figures 2 et 3)

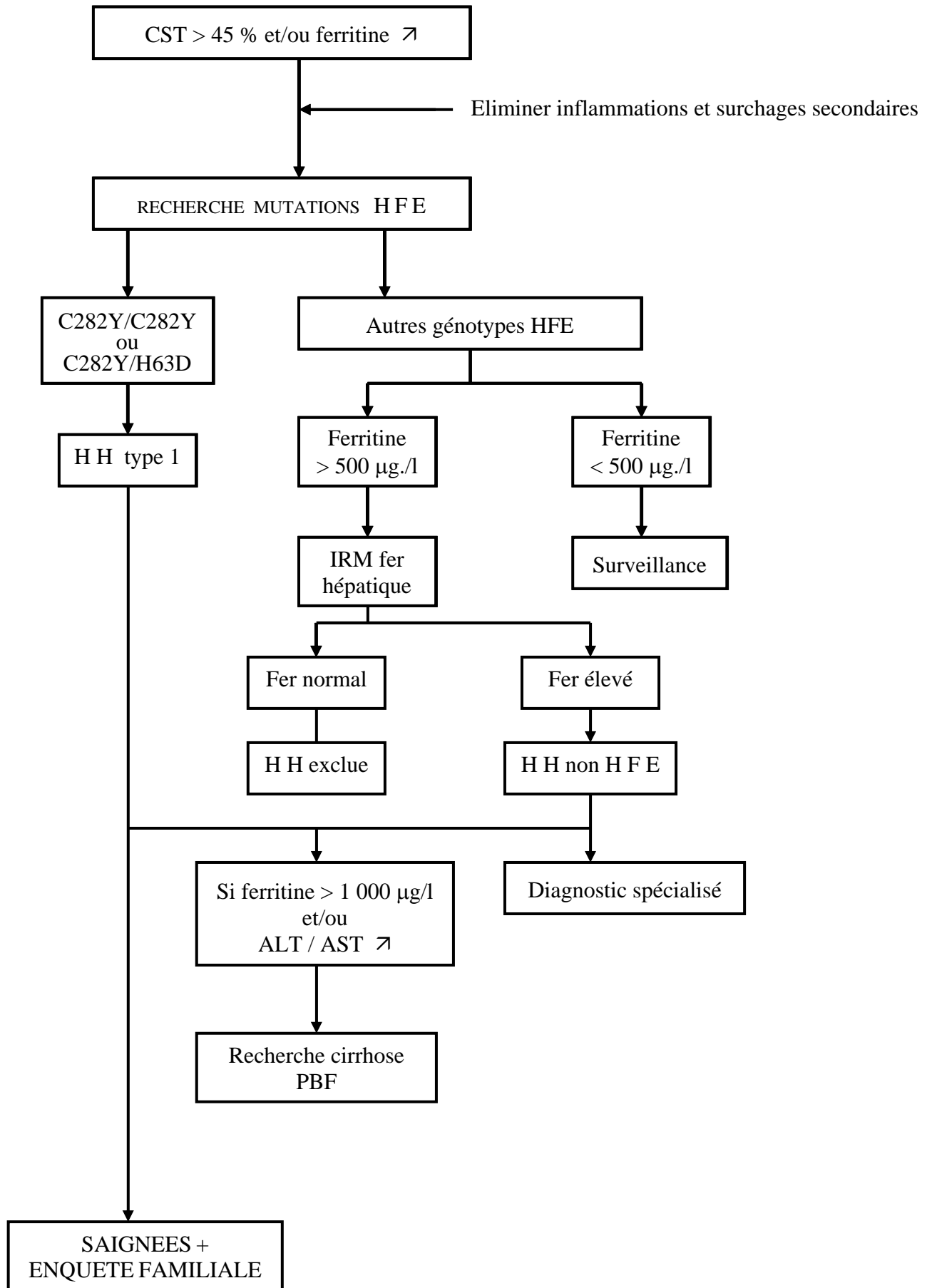
**FIGURE 1**



**FIGURE 2**



**FIGURE 3**



**Tableau 1** : Variations pathologiques du fer sérique, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine, de la ferritine et du récepteur soluble de la transferrine.

	DIMINUTION		AUGMENTATION	
	Métabolite du fer	Autres pathologies	Métabolite du fer	Autres pathologies
Fer sérique	Anémie ferriprive	Syndromes inflammatoires Infections Cancers Etat de choc Infarctus du myocarde Insuffisance rénale chronique	Surcharges en fer héréditaires, acquises	Hépatites, cirrhoses Alcoolisme chronique Déficit en folates, en vitamine B12 Hémolyses (quel qu'en soit le mécanisme) Leucémies 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)	Déplétion martiale Anémie ferriprive	Grossesse Inflammation (mais le CST peut être normal) Infections (mais le CST peut être normal)	Surcharges	Anémies hypersidérémiques
Ferritine	Déplétion des réserves		Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Pathologie hépatique Ethylisme 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
Récepteur soluble de la transferrine	Surcharge en fer	Hypoplasie érythroblastique	Déficit fonctionnel en fer	Polyglobulies (maladie de Vaquez ...) Anémies hémolytiques Anémies mégalo-blastiques