

# Métabolisme du fer chez l'homme

## Sommaire :

- introduction
- distribution du fer dans l'organisme
- besoins en fer (pertes, apports)
- absorption digestive
- transport plasmatique du fer et transferrine
- captation cellulaire du fer et stockage
- le fer et l'érythropoïèse
- turn over du fer dans l'organisme
- régulation exploration du métabolisme

## 1. Introduction

Importance du fer dans l'organisme :

- liée essentiellement à sa présence dans la molécule d'hémoglobine
- mais le fer intervient également dans de nombreuses réactions métaboliques.

La carence en fer (ou carence martiale) induit une anémie : c'est l'une des pathologies les plus fréquentes dans le monde (> 1 milliard d'individus).

Absorption et élimination quotidiennes sont faibles : les carences et les surcharges sont lentes à s'installer mais seront également lentes à se corriger

A l'opposé, la surcharge en fer est toxique (hémochromatose).

## 2. Distribution du fer de l'organisme

Il est à l'état ferreux ou ferrique, libre ou inclus dans des complexes hétéroprotéiniques

	Homme adulte (70Kg)	Femme adulte (60 Kg)
Fer actif		
- <b>hémoglobine (= 70% du fer)</b>	<b>3 g</b>	<b>2.5 g</b>
-myoglobine (= 6% du fer)	0.3 g	0.2 g
-enzymes (peroxydases, catalases), cytochromes	0.3 g	0.3 g
Transport plasmatique : transferrine	4 mg	4 mg
Stockage		
- ferritine + hémosidérine	0.8 - 1g	0.4 – 0.5 g
Total du fer	50-60 mg/Kg	40-50 mg/Kg

## 3. Besoins en fer

L'apport doit strictement compenser les pertes : un déséquilibre entraînera à plus ou moins long terme une carence ou une surcharge

### 3.1. Les pertes.

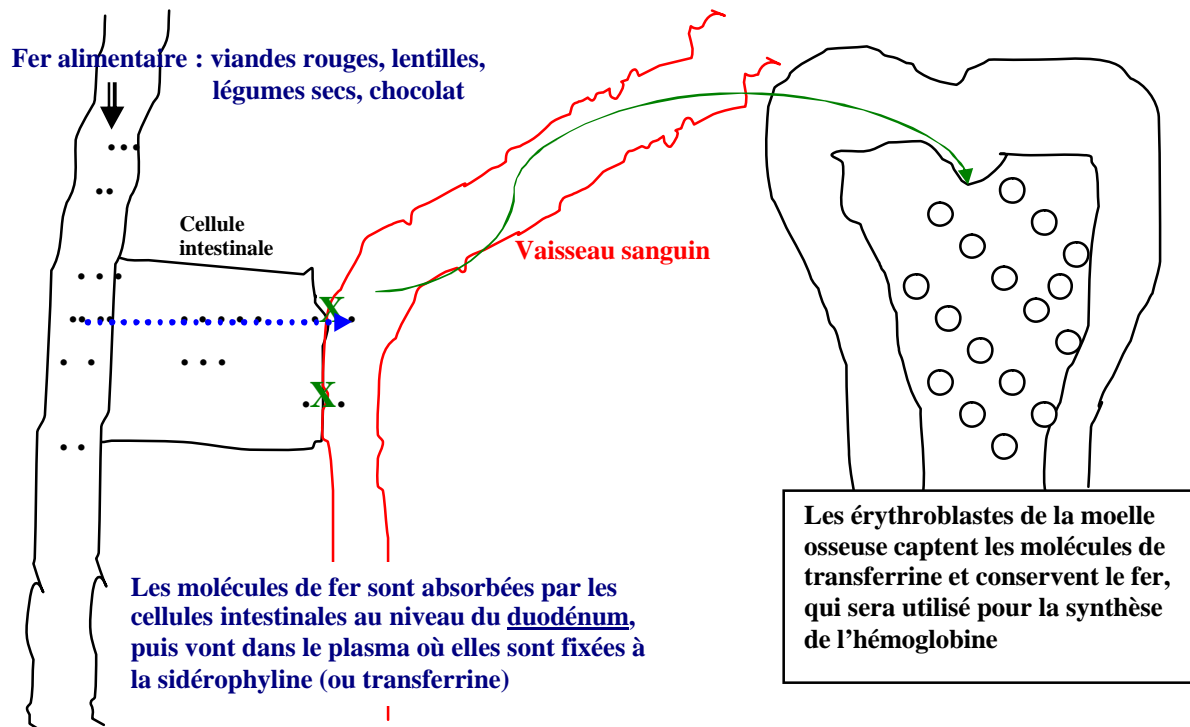
- **Environ 1 mg/jour chez l'homme** [élimination fécale (bile), desquamation des cellules de l'épithélium duodéal, pertes sanguines digestives physiologiques (= 0,5 ml/j), sueur, desquamation cutané-phanérienne, et urines (= 0,2 mg/jour)].
  - Chez la femme se surajoutent les pertes gynécologiques : la quantité de sang perdue (20-50 ml) représente 8 à 20 mg de fer. **Chez la femme les pertes en fer sont en moyenne de 2 mg/jour.**
  - **La grossesse** : le fœtus possède environ 200-250 mg de fer à la naissance, le transfert du fer ayant lieu essentiellement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. On estime que les besoins pour le fœtus, pour le placenta, et les pertes sanguines de la délivrance correspondent à environ 500 mg de fer
  - **L'allaitement** entraîne une perte quotidienne de 1 mg/jour
  - L'excrétion du fer peut augmenter à tous les niveaux, en cas d'apport alimentaire excessif, ou d'hémosidérose transfusionnelle, sans pouvoir cependant dépasser 4 à 5 mg/jour
- NB : pour les donneurs de sang : 1 litre de sang = 500 mg de fer**

### 3.2. Les apports.

- Doivent tenir compte d'une **absorption intestinale faible**, de 5 à 20 % selon la forme alimentaire du fer (5% pour le fer d'origine végétale et 20% pour le fer animal lié à un hème).
- Les besoins alimentaires quotidiens sont donc de l'ordre de 10 mg par jour (l'alimentation normale en apporte 15 à 20 mg/jour ; les aliments qui en contiennent le plus sont le foie, les viandes, les lentilles, les œufs, le vin, le cidre, les épinards ...).
- L'absorption ne peut dépasser une certaine limite = 7 à 8 mg chaque jour
- Chez le nouveau-né, il y a peu de fer dans l'alimentation, et de plus le lait de vache, plus riche en calcium, diminue l'absorption digestive du fer
- Au cours de la croissance, les besoins sont plus importants (plus 0,5 mg/jour)
- Certaines substances favorisent l'absorption du fer, comme l'alcool.

## 4. Absorption digestive du fer

Elle s'effectue au niveau du duodénum et des premières anses jéjunales



#### 4.1. Captation du fer de l'intestin par le pôle entérocytaire

Au niveau de l'estomac, l'acidité gastrique dissocie le fer végétal de ses complexes alimentaires. Au niveau intraluminal le fer absorbable se retrouve sous forme  $2+$  (dans de petits complexes Fer/sucres/AA/amines), et est transporté dans le cytoplasme de l'entérocyte par l'intermédiaire du transporteur de cations divalents, le Divalent Metal Transporter DMT1.

Tout facteur qui favorise la transformation du fer à l'état ferreux et sa solubilisation aide à l'absorption, et tout élément qui précipite ou agrège le fer s'y oppose. Ainsi les sucres et AA sont favorisants alors que les oxalates, phytates, phosphates sont défavorisants.

Le fer de l'hémoglobine et de la myoglobine (viande) est plus facilement disponible : un récepteur spécifique capte l'hème, l'endocyte, puis le fer est dissocié dans l'entérocyte par une hème oxygénase

Au sein de l'entérocyte, le fer va soit être couplé à une protéine de stockage (la ferritine), soit se diriger vers le pôle basal

#### 4.2. Transport vers la circulation sanguine au niveau du pôle basal.

Deux protéines interviennent : la ferroportine et l'héphaestine. La première permet le transport transmembranaire du fer, alors que la seconde (protéine d'ancrage membranaire, analogue de la céruléoplasmine) peut réoxyder le fer ce qui permet son couplage à l'apotransferrine plasmatique

#### 4.3. Régulation de l'absorption du fer au niveau de l'entérocyte

Dans l'entérocyte, des protéines IRP (**Iron Regulatory Proteins**), peuvent se lier à des régions particulières (= Iron Responsive Elements ou IRE) situées en 3' ou 5' des ARNm de la ferritine, du récepteur de la Tfe, et du DMT1 :

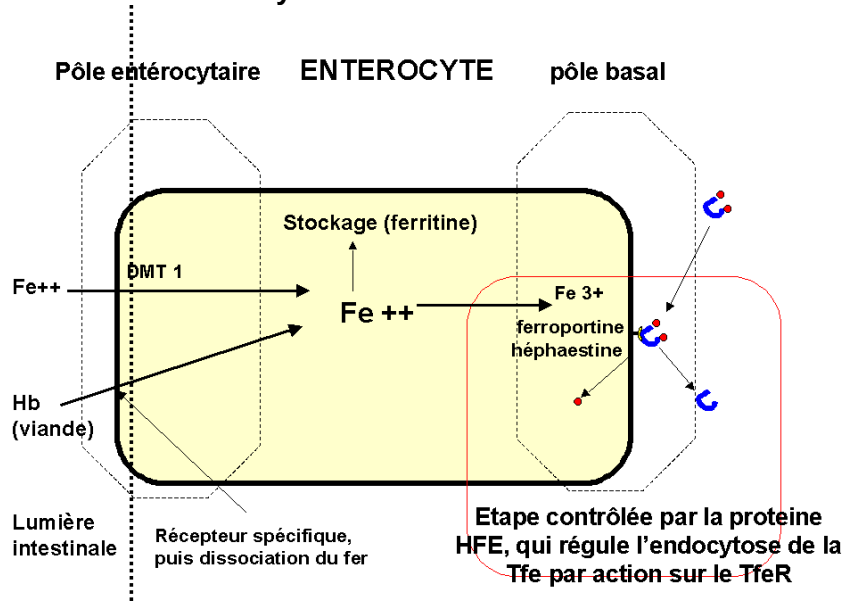
\* Si le taux de fer est bas dans l'entérocyte les IRP se fixent sur les IRE des ARNm, ce qui (1) induit la synthèse de récepteur de Tfe et de DMT1 (qui augmentent l'absorption du fer), et (2) diminue la synthèse de ferritine (ce qui diminue la possibilité de stockage du fer dans cet entérocyte)

\* Quand il y a trop de fer dans l'entérocyte les IRP ne peuvent se lier aux ARNm : Ces derniers sont dégradés et la synthèse du récepteur de Tfe et de DMT1 diminue : donc l'absorption du fer diminue

**En fonction des vitesses de synthèse et de dégradation au niveau des ARNm, à l'état normal plus l'entérocyte capte de fer au pôle basal moins il en absorbe au niveau intestinal**

**La protéine HFE.** C'est une protéine HLA-like qui se lie à la bêta-2 microglobuline et se couple au récepteur de la Tfe. Ce complexe interagit avec l'apotransferrine 1 au niveau membranaire et régule l'absorption du fer au niveau du pôle basal de l'entérocyte (= endocytose de transferrine plasmatique portant du fer)

**Transport du fer dans l'entérocyte :**



**L'hépcidine**, peptide de 25 AA, possède une activité antimicrobienne. Elle est synthétisée par le foie. Dans l'entérocyte elle diminue l'absorption du fer intestinal et augmente la captation de fer au niveau du pôle basal. Par ailleurs elle augmente la captation de fer et diminue son relargage par les macrophages. Elle agit par neutralisation et dégradation de la ferroportine, ce qui inhibe la sortie du fer de la cellule.

## 5. Transport plasmatique du fer et transferrine

- La protéine porteuse : **transferrine (Tfe) ou sidérophiline**

Bêta 1 glycoprotéine synthétisée par le foie ; concentration sérique = 2 – 4 g/l

Chaque molécule peut lier 2 atomes de fer, sous forme Fe<sup>3+</sup> ; la saturation de la protéine est de 30 à 45 %

Sidérémie normale chez l'adulte = 12 –25 µ mol/l

- La **ferritine plasmatique** : forme modifiée de la ferritine tissulaire, elle provient du compartiment de stockage non érythrocytaire. Sa concentration sérique est le reflet du fer

des réserves chez le sujet sain et en cas de carence (augmentation lors des états inflammatoires et les cytolyses hépatiques)

N chez l'adulte : 12 – 300 µg/l

- D'autres composés transportent le fer sérique en pathologie (plusieurs petites molécules dont le citrate, au cours des thalassémies, de l'hémochromatose)
- Dans le plasma on trouve également un peu de fer au sein de complexes **haptoglobine/Hb** ou/et **hémopexine/Hb**

## 6. Captation cellulaire du fer et stockage

Captation cellulaire du fer plasmatique :

Le récepteur membranaire 1 de la transferrine ou CD71, capte la Tfe portant le fer ferrique, et l'ensemble est internalisé (vésicules d'endocytose dont le pH bas favorise la dissociation du fer tandis que la Tfe et son récepteur sont respectivement exocyté et réexprimé en surface)

Dans la cellule le fer est présent dans 2 sous compartiments :

- un **compartiment de transit où le fer est labile**, aisément disponible pour les enzymes et les cytochromes.

Particulièrement pour les érythroblastes : le fer est transporté vers les mitochondries et il traverse leur membrane (protéines de la famille ABC) pour être incorporé à l'hème par l'hème synthétase.

- un **compartiment de stockage sous forme de ferritine**. Cette protéine est un complexe de 24 sous unités [qui peuvent être de 2 types : sous-unités L (liver ou foie) et sous unités H (heart pour cœur) en proportions variables selon les cellules] qui peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer. **L'hémossidérine** est une protéine lysosomiale correspondant sans doute à une forme dégradée de ferritine, et qui stocke le fer de manière stable, plus difficilement mobilisable.

La **céruleoplasmine** et la transferrine sériques régulent la sortie du fer hors de la cellule (l'absence congénitale de céruleoplasmine est associée à une anémie microcytaire, et l'absence congénitale de transferrine entraîne également une anémie microcytaire avec surcharge martiale tissulaire)

**Les principales cellules stockant le fer** sont les macrophages du foie (40-50%), de la moelle osseuse, et un peu de la rate, et dans les muscles)

## 7. Fer et érythropoïèse

**La molécule d'hémoglobine est une ferroprotoporphyrine** contenant 4 hèmes, donc 4 atomes de fer à l'état ferreux

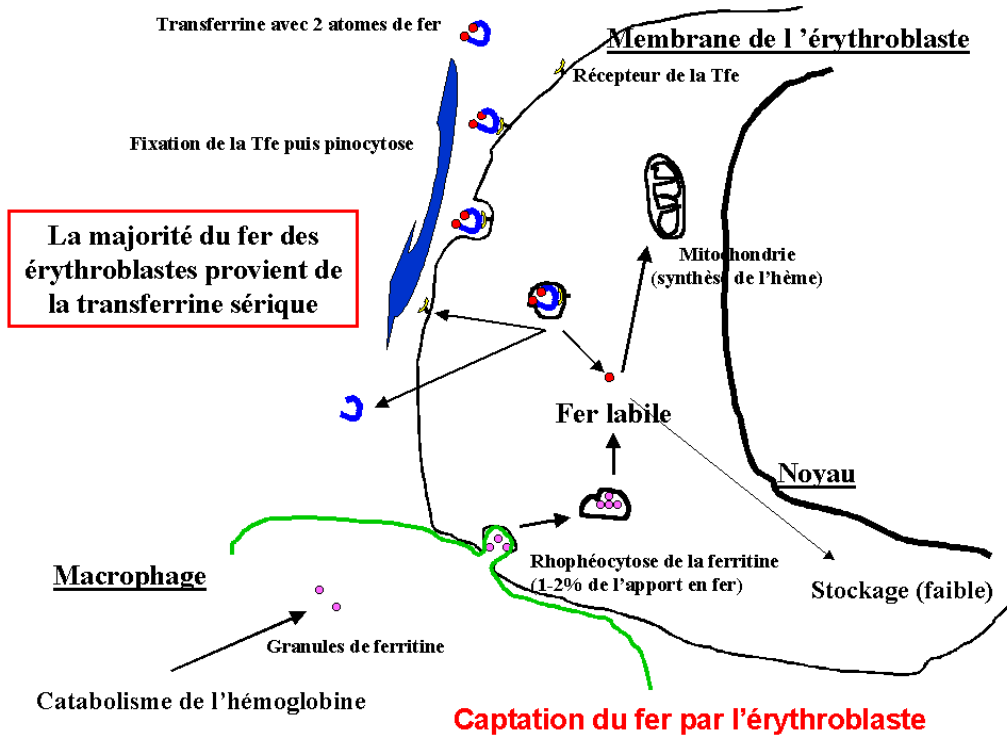
La Tfe assure le transport du fer plasmatique vers des érythroblastes : c'est la voie très majoritaire qui permet l'apport de fer à ces cellules (outre un phénomène mineur, la rhophécytose de la ferritine, qui apporte du fer des macrophages directement vers les érythroblastes)

**L'érythropoïèse assure la majorité du turn over du fer de l'organisme** : 90% du fer sérique est dirigé vers l'érythropoïèse.

Une partie, provenant du catabolisme de l'hémoglobine et du fer non utilisé pour la synthèse d'hémoglobine, revient vers le plasma, tandis que la majorité du fer revient dans le sang sous forme d'Hb incluse dans les GR.

### Réutilisation du fer érythrocytaire par les macrophages

Les macrophages phagocytent les hématies vieilles et les érythroblastes anormaux (dysérythropoïèse représentant physiologiquement 15 % du total de l'érythropoïèse, et beaucoup plus en pathologie). L'hémoglobine est dissociée : la globine est dégradée en AA, l'hème catabolisé en bilirubine et le fer est soit stocké dans la ferritine soit externalisé et couplé à la transferrine.

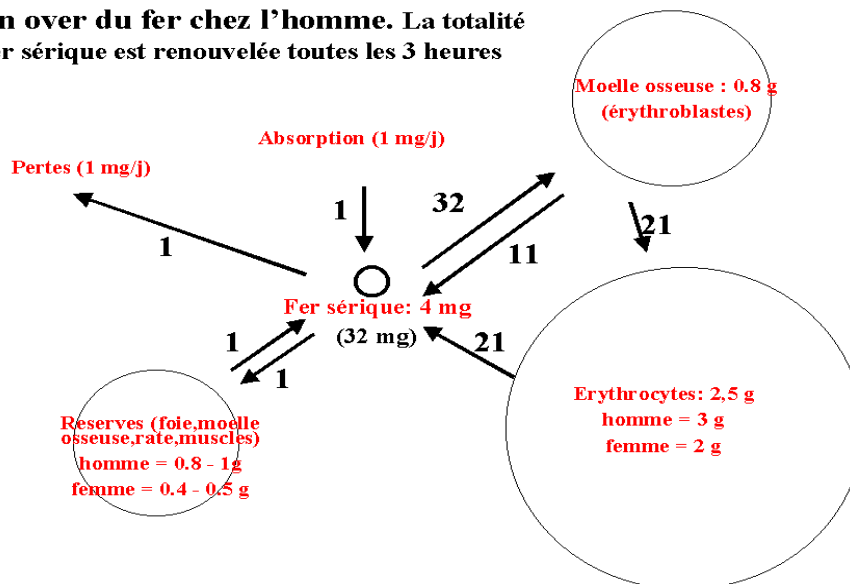


Captation du fer par l'érythroblaste

## 8. Turn-over du fer dans l'organisme.

La ½ vie du fer sérique est d'environ 1H30 (8 renouvellements en 24 H)

**Turn over du fer chez l'homme. La totalité du fer sérique est renouvelée toutes les 3 heures**



## 9. Régulation générale, exploration du métabolisme

Nombreuses méthodes ; choisir les examens les plus appropriés

### 9.1. Dosage de l'hémoglobine sanguine totale

Technique utilisant la colorimétrie après hémolyse du sang total et transformation en une forme stable (cyanmethémoglobine, ou forme sans cyanure selon les méthodes)

Importance en pathologie :

Au cours des carences martiales l'Hb totale diminue après que les réserves tissulaires soient épuisées : c'est donc un signe tardif de carence

Voir « diagnostic général des anémies », et « anémies microcytaires »

Au cours de l'hémochromatose il n'y a pas d'anomalie spécifique de l'hémoogramme.

### 9.2. Fer sérique (sidérémie) et saturation de la transferrine

Les 2 examens sont à réaliser en parallèle (techniques colorimétriques ou par absorption atomique) : ils donnent une approximation des mouvements du fer dans l'organisme, mais n'apprécient pas le fer des réserves

Sidérémie normale chez l'adulte = 12 – 25  $\mu$  mol/l

Saturation normale de la sidérophiline ou transferrine = 30 – 45%

[dosage de la transferrine : 1,5 – 3,5 g/l. Augmentation dans les carences, diminution dans les états inflammatoires (catabolisme)]

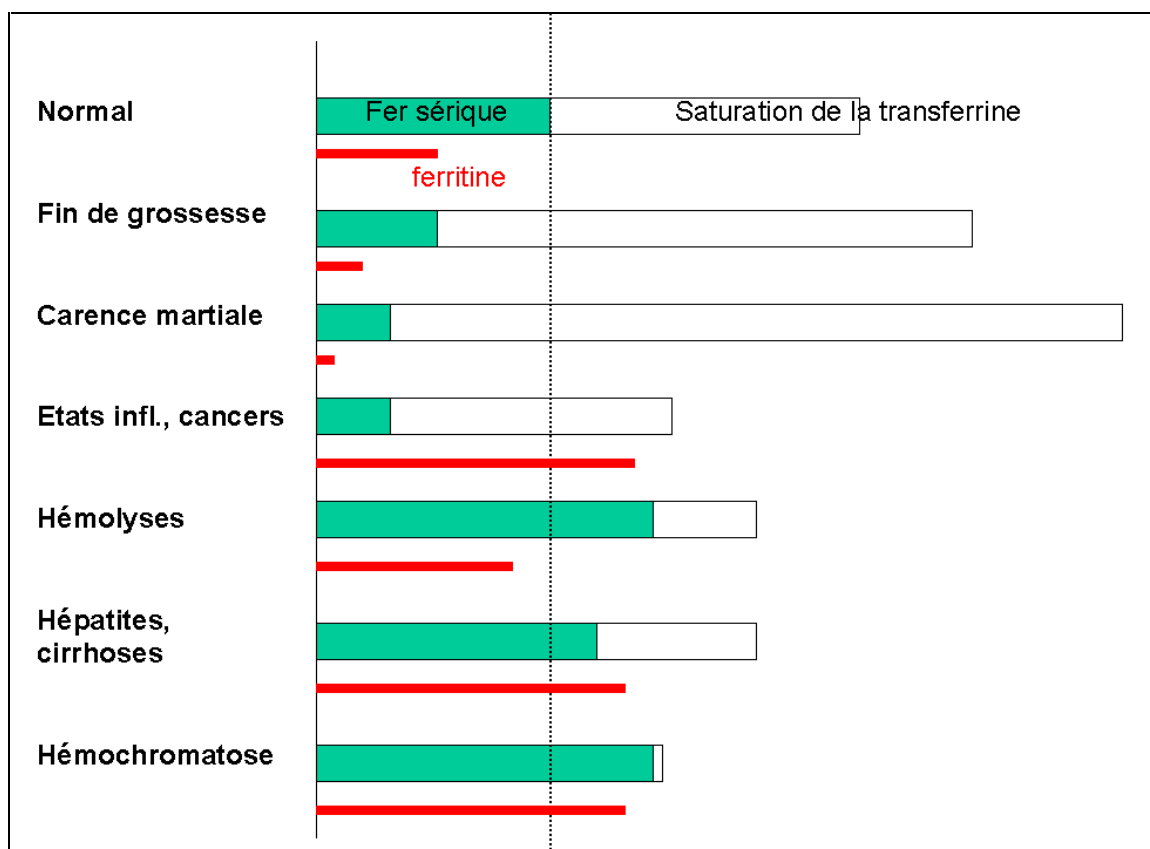


Figure 4 : principales variations du fer sérique, de la transferrine et de sa saturation, et de la ferritinémie en pathologie

### 9.3. Ferritine sérique

Dosage par technique néphélométrique

Reflète du fer des réserves. On estime que 1 µg de ferritine sérique correspond à 8 mg de fer de réserves

Valeurs normales : homme, et femme après 50 ans = 30 – 300 µg/l

Femme avant 50 ans = 10 – 160 µg/l

Carence martiale : < 10 µg/L (**voir document intitulé « anémies microcytaires »**)

En faveur d'une surcharge > 400 µg/l

- L'interprétation des valeurs élevées se fait avec prudence car la ferritine est synthétisée en excès et libérée dans le sang au cours des états inflammatoires.
- Des résultats élevés non représentatifs du statut martial s'observent dans les infections, les grands états inflammatoires (collagénoses), cancers, cytolyses hépatiques, ttt martial parentéral
- Les principales étiologies de surcharges en fer sont l'hémochromatose primitive (voir plus bas) et les hémochromatoses secondaires (=acquises : dysérythropoïèses, thalassémie majeure, anémies sidéroblastiques, aplasies médullaires, transfusions excessives, éthyliste chronique)

### 9.4. Appréciation de la dysérythropoïèse, et coloration de Perls

#### Au niveau sanguin

- Signe tardif de carence, la morphologie des érythrocytes montre une microcytose hypochrome, avec anisopoïkilocytose morphologique
- Signe de perturbation du métabolisme du fer : hématies ponctuées (hématies à ponctuations basophiles : intoxication par le plomb par exemple) ou corps de Pappenheimer (1 à 3 granules sombres dans l'hématie, signe de dysérythropoïèse non spécifique et de défaut de captation hépatique)

\* Le myélogramme n'est pas réalisé dans les carences martiales, mais surtout dans les dysérythropoïèses.

L'examen des érythroblastes médullaires oriente vers une anomalie du métabolisme du fer quand :

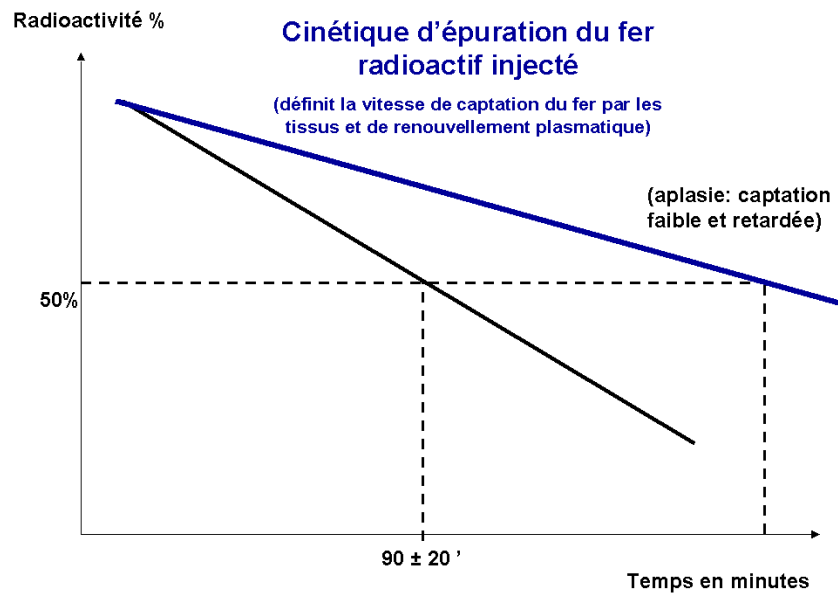
- le cytoplasme est très réduit (carence)
- le cytoplasme est plus ou moins abondant, avec des lacunes (aspect lacunaire ou feuilleté) et / ou des ponctuations sombres (= hémoglobinisations anormales)
- la coloration de Perls montre des anomalies : voir dans le chapitre « **anémies sidéroblastiques** » et « **la coloration de Perls** »

### 9.5. Cinétique du fer radioactif

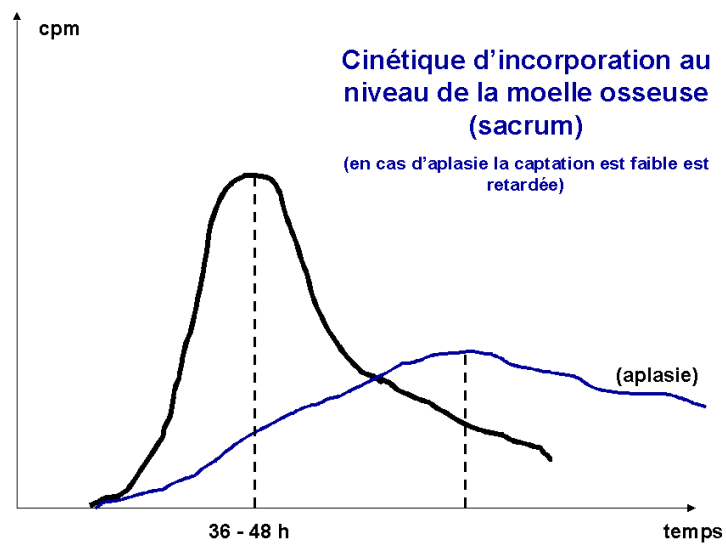
L'injection de fer radioactif (fer 59) par voie IV permet une exploration dynamique du métabolisme du fer. On peut ainsi observer :

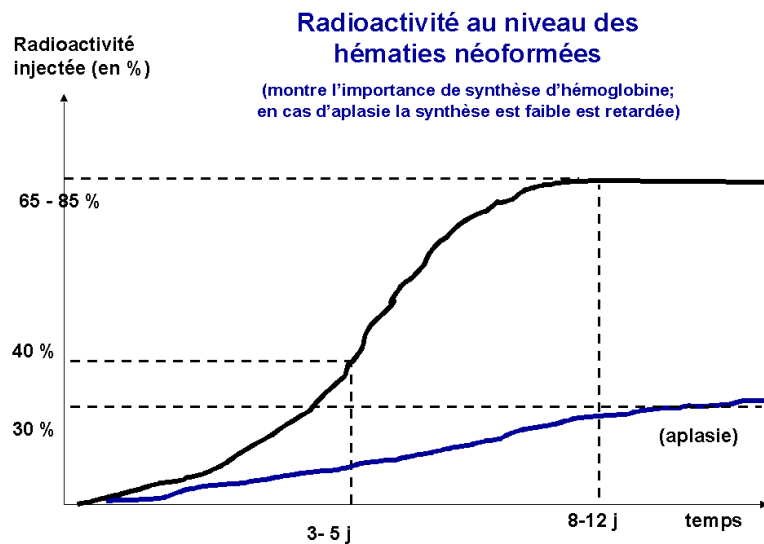


**Après quelques heures :**



**Après quelques jours :**



**Après quelques semaines :****9.6. Autres :**

- Récepteur soluble de la transferrine : semble meilleur que la ferritine pour apprécier les carences martiales, et ne semble pas perturbé par les états inflammatoires

- Hepsidine : dosage urinaire ; le dosage sérique est encore à l'état expérimental. Permet de mieux comprendre l'anémie « inflammatoire » : L'IL 6 produite lors du processus inflammatoire stimule la synthèse hépatique de l'hepcidine (et donc son effet sur la ferroportine)

- L'étude des mutations du gène de la protéine HFE se réalise en biologie moléculaire, par technique PCR classique ou en temps réel à partir des leucocytes sanguins ou des cellules d'un prélèvement buccal

**L'hémochromatose.** Maladie liée à une perturbation héréditaire du métabolisme du fer qui entraîne une accumulation progressive de celui-ci dans les hépatocytes, le pancréas et le cœur (entre autres). Les effets toxiques du fer apparaissent progressivement (majorité des cas découverts à l'âge adulte). La forme la plus fréquente (85% des cas) est liée à une homozygotie pour la mutation C282Y du gène HFE (cystéine en 282 remplacée par une tyrosine) (d'autres formes, plus rares, correspondant à d'autres mutations ont été décrites). Dans la population de l'Europe du nord on estime que 1 individu sur 400 est porteur de cette mutation (porteur sain), et la maladie (autosomique récessive) apparaît à l'âge adulte chez les homozygotes.

La protéine HFE est mutée dans l'hémochromatose familiale : le complexe HFE mutée - bêta2 microglobuline ne peut se coupler au récepteur de la Tfe et au niveau de l'entérocyte apparaît une hyper expression de DMT1 qui augmente de l'absorption du fer intestinal

**(Marc Zandecki, octobre 2006)**