

C3- Anomalie du métabolisme de fer

Dr AZZI Rachid

1. Introduction

Le fer est un élément important de plusieurs métabolismes et fonctions physiologiques. Il est constitutif de l'hème que l'on retrouve dans les transporteurs d'oxygène (hémoglobine, myoglobine) et dans les cytochromes (transporteurs d'électrons). Le fer est également co-facteur de nombreuses déshydrogénases. Il est présent dans toutes les cellules. Il possède la propriété de gagner ou de perdre facilement un électron, passant ainsi de la forme ferreuse (Fe^{2+}) à la forme ferrique (Fe^{3+}), et inversement.

Le fer est un élément essentiel à la vie cellulaire. Les anomalies de son métabolisme conduisent à l'apparition de situations de carences ou bien de surcharges en fer

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).

2. Distribution du fer de l'organisme

Un adulte sain possède environ 4 g de fer (71 mmol) répartis entre :

Fer hémique à l'état ferreux (Fe^{2+})

Fer non hémique à l'état ferrique (Fe^{3+}).

Le stock en fer dans l'organisme varie tout au long de la vie. De 260 à 280 mg à la naissance, il va jusqu'à atteindre 3 à 4 g chez l'adulte, représentant 40 mg/kg chez la femme et 50 mg/kg chez l'homme. Un litre de sang contient 500 mg de fer.

- Environ 60-70 % de ce fer sont associés à l'hémoglobine au sein du compartiment hématologique,
- 20 % du sont dans le secteur de stockage du fer, cellules macrophagiques spléniques et hépatocytes,
- 10 %, Le reste du fer, se répartit entre la myoglobine des fibres musculaires et les enzymes qui requièrent la présence de fer pour être actives.

Les échanges de fer entre ces différents secteurs sont effectués via le plasma où la concentration en fer est cependant faible : 12 à 25 $\mu\text{mol/l}$. Ceci explique que la quantité de fer présente dans le plasma est très basse, proche de 4 mg.

À l'état normal le transport du fer plasmatique est essentiellement assuré par la transferrine, glycoprotéine synthétisée par le foie.

3. Absorption digestive du fer

Le fer est apporté principalement par la viande, le poisson, les légumes secs, les fruits, les légumes (les aliments les plus riches sont les abats).

Chez l'adulte, le stock en fer de l'organisme est d'environ 4 g. Sa stabilité résulte d'une régulation de l'absorption intestinale qui équilibre la quantité de fer absorbé quotidiennement avec les pertes.

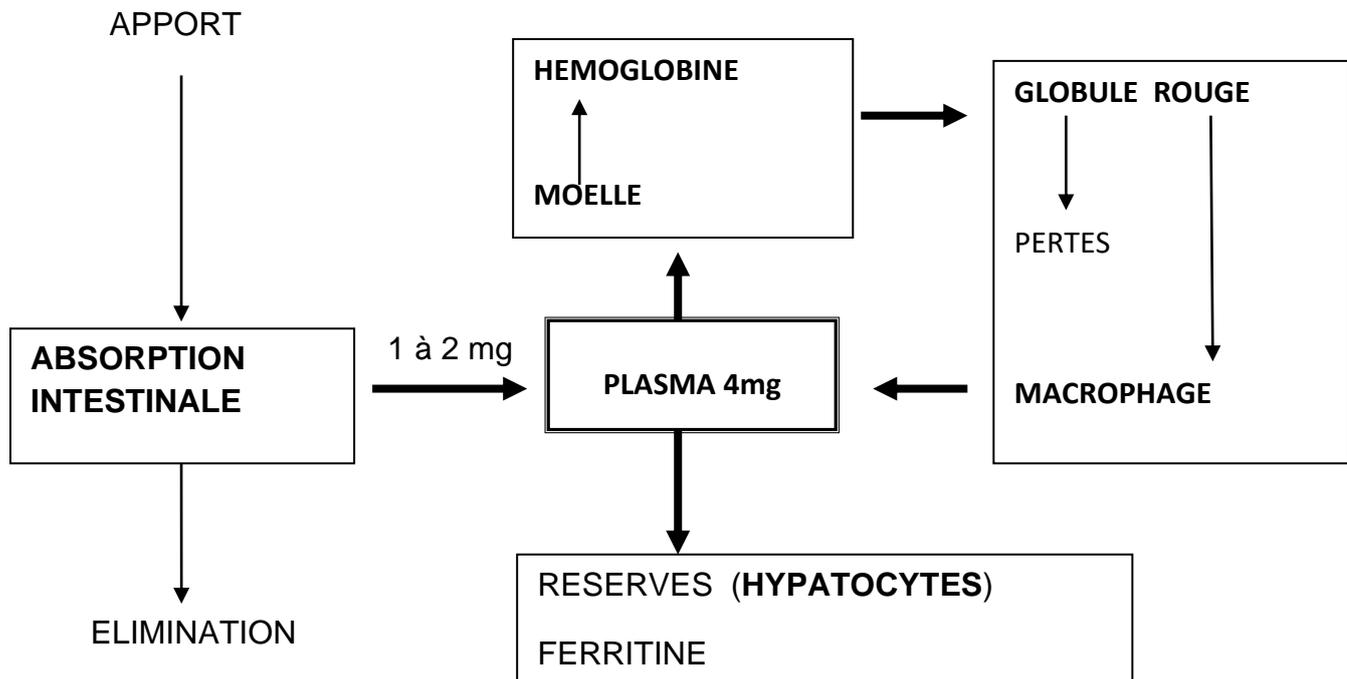
Dans les conditions normales, 10 à 20 mg de fer d'origine alimentaire sont ingérés quotidiennement sous forme hémique Fe^{2+} et non hémique (inorganique Fe^{3+}). Environ 10% de cet apport (1 à 2 mg) sont absorbés par le duodénum franchissant la muqueuse intestinale.

Le fer hémique (viandes et poissons) est bien absorbé. Le fer non hémique (céréales, légumes secs, fruits, légumes, produits laitiers) est moins bien absorbé. L'acide ascorbique (vitamine C) favorise l'absorption du fer non hémique alors que le thé et le café l'inhibent fortement.

Après absorption, le fer est transporté dans le plasma lié à la transferrine et dirigé vers les sites d'utilisation (moelle osseuse essentiellement où il est incorporé dans l'hémoglobine) ou de stockage (foie et macrophages). Les érythrocytes sénescents sont repris par les macrophages et le fer libéré de l'hémoglobine est recyclé.

Du fait de l'existence de ce recyclage, des échanges entre sites de stockage et sites d'utilisation, le fer de l'organisme circule quasiment en circuit fermé. Les pertes (desquamation des cellules muqueuses, pertes menstruelles), évaluées entre 1 et 2 mg par jour, sont compensées par l'absorption intestinale.

Figure 1 : Mouvements du fer



4. Transport plasmatique du fer : la transferrine

Plusieurs protéines peuvent transporter le fer (lactoferrine des granulocytes, albumine, lysine, arginine) mais un seul est capable de le délivrer aux érythroblastes, **c'est la transferrine** ou sidérophiline. La transferrine plasmatique transporte le fer aux récepteurs érythroblastiques. Le fer passe dans les sidérosomes (organite érythroblastique où le fer, sous forme de **ferritine**, attend pour être incorporé dans une molécule d'hème par l'hème synthétase.

- La transferrine est une glycoprotéine de PM 76000 synthétisée par l'hépatocyte.
- La transferrinémie ne varie qu'avec la synthèse hépatique. Les normes varient de 1 à 3 g/l.
- Chaque molécule peut transporter deux molécules de fer à l'état ferrique.
- Physiologiquement les molécules de transferrine sont saturées au tiers avec un coefficient de saturation (CS) à 33 % et une capacité totale de fixation (CTF) de 45 à 75 micromoles/l.

5. Réserves : la ferritine et l'hémosidérine

Elles représentent à peu près 35 % du fer total sous deux formes de stockage, **la ferritine et l'hémosidérine** dans laquelle le fer est sous forme ferrique.

Ces deux types de réserves se trouvent surtout au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

La ferritine représente la forme de stockage rapidement disponible, alors que dans l'hémosidérine le fer est plus difficilement mobilisable.

- Les réserves en fer sont parenchymateuses et macrophagiques.
- Le fer libre est toxique.
- Le foie est le principal organe de réserves (hépatocytes et cellules de Kupffer).
- Le fer parenchymateux vient de la seule transferrine.
- Le fer macrophagique vient de l'hémolyse.

➤ La ferritine

C'est une métalloprotéine (la partie protéique se nomme apoferritine). L'apoferritine possède 24 sous unités. Une coquille protéique complète peut concentrer 4000 Fe³⁺ mais la saturation n'est jamais totale. L'apoferritine est synthétisée par l'hépatocyte en fonction des besoins.

➤ Hémosidérine

Forme stable de réserve martiale elle ne libère son fer que très lentement. C'est un complexe fer-protéine qui dériverait d'une digestion lysosomiale des agrégats de ferritine. Elle se trouve, comme la ferritine, dans les macrophages et dans les hépatocytes où on peut la mettre en évidence par la coloration de Péri au bleu de Prusse.

6. Anomalies (Variations pathologiques)

Traditionnellement décomposé en « hyposidémie et hypersidémie » doit être révisé en fonction des connaissances récentes du métabolisme du fer, et plutôt être traité en carences martiales et surcharges en ce même métal.

6.1 Carences martiales (anémie)

C'est un phénomène fréquent qui touche plusieurs centaines de millions d'êtres humains dans le monde. En cas de pertes supérieures aux entrées, l'organisme puise sur ses réserves et une carence s'installe.

- Chez une femme au cours du dernier trimestre de la grossesse ou ayant présenté des grossesses répétées. 70 % de ces femmes présentent, s'il n'y a pas de supplémentation, un état carenciel.
- Au cours de la 1^{ère} année de la vie pendant que les réserves sont faibles et l'alimentation lactée pauvre en fer.
- Don du sang régulier. Des dons répétés (supérieurs à trois par an) peuvent petit à petit épuiser les réserves d'un organisme.
- Hémodialysés. Certains insuffisants rénaux peuvent développer une carence martiale (pertes au moment des dialyses, examens biologiques fréquents...)

La carence s'installe progressivement et passe par trois phases : carence latente ; - carence installée ; anémie.

Le terme ultime de la carence est en effet une **anémie microcytaire hypochrome**.

- **Anémie** : Diminution de la quantité d'hémoglobine circulante.

Valeurs de référence : - Homme de 13 à 18 g/100 ml

- Femme et enfant de 12 à 16 g/100 ml

- Nouveau-né de 14 à 20 g/100 ml.

- **Microcytaire** : Les globules rouges GR ont un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à la normale.

Valeurs de référence : $85 < \text{VGM} < 95 \text{ (}\mu\text{m}^3\text{)}$ $\text{VGM} = \text{hématocrite} / \text{nombre de GR}$

- **Hypochrome** : La teneur globulaire moyenne en Hb hémoglobine (TGMH) est inférieure à la normale.

Valeurs de référence : $27 < \text{TGMH} < 33 \text{ pg}$ $\text{TGMH} = \text{Hb (g/mm}^3\text{)} / \text{nombre des GR}$

6.2 Surcharges en fer (hémochromatose)

- **Hémochromatoses génétiques ou primitives**

L'hémochromatose primitive ou héréditaire est une maladie génétique conduisant à une surcharge en fer due à une augmentation de l'absorption sans lien avec les besoins de l'organisme

Le tableau clinique complet est associé:

- un dépôt de fer dans la peau entraînant une mélanodermie (aspect bronzé de la peau), et sur les muqueuses, en particulier dans la bouche ;
- une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) ;

- des troubles du métabolisme des glucides avec diabète (atteinte du pancréas et du foie) ;
- des signes endocriniens dominés par une insuffisance gonadique d'origine hypophysaire ;
- des manifestations cardiaques avec des troubles du rythme et parfois une insuffisance cardiaque ;
- des manifestations osseuses et articulaires (déméralisation, ostéophytose...).

- **Surcharges secondaires en fer**

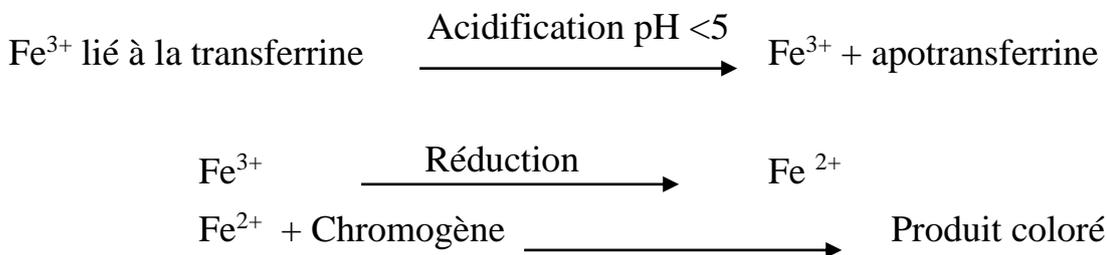
Surcharges en fer secondaires : Transfusionnelles, Surcharge alimentaire, Maladie hépatique chronique (hépatite C ou B), - hépatopathie alcoolique, une insuffisance rénale,...

7. Exploration du métabolisme Techniques de dosage

7.1 Fer plasmatique (La sidérémie)

Le dosage du fer dans le plasma s'effectue par spectrophotométrie. Ce dosage est délicat car la moindre hémolyse perturbe considérablement les résultats. La sidérémie normale oscille de **13 à 32 $\mu\text{mole/L}$** (ceci correspond à 60 à 120 gammas pour 100 ml)

Le principe de dosage est le suivant:



7.2 La transferrine

Le dosage direct de la transferrine, technique qui doit être préférée, se fait par une technique immunochimique qui peut être automatisée. **Valeurs de référence : de 2 à 4 g/l**

L'intérêt est double :

- apprécier la capacité de synthèse du foie, en rapport avec les réserves de fer de l'organisme,
- calculer d'une façon plus correcte la capacité totale de fixation et le coefficient de saturation.

7.3 Ferritine plasmatique

Le dosage de la ferritine plasmatique ou sérique, est maintenant accessible à tous les laboratoires par l'apparition d'automates appliquant une technique immuno-enzymologique avec marqueur non isotopique.

La ferritinémie doit être interprétée en fonction de l'âge et du sexe. L'homme présente une ferritinémie plus élevée que la femme et chez celle-ci les taux moyens de 30 $\mu\text{g/l}$ augmentent après la ménopause.

En moyenne on peut donner les valeurs de référence suivantes :

Homme : **50 à 350 $\mu\text{g/l}$**

Femme : **30 à 120 $\mu\text{g/l}$**