

Le métabolisme du fer

Pr Ag Souleymane THIAM

LBBM-FMPO

Objectifs

1. **Décrire** les mécanismes d'absorption intestinale du fer et son transport par la transferrine
2. **Donner** les conditions pré-analytiques et le principe de dosage du fer sérique
3. **Citer** les autres paramètres qui explorent le métabolisme du fer
4. **Identifier** les pathologies en rapports avec les perturbations du métabolisme du fer

Plan

I. Généralités

II. Métabolisme

III. Régulation

IV. Exploration

V. Applications

I. Généralités

1. Définition

- Le métabolisme du fer est l'ensemble des mécanismes mise en jeu par l'organisme pour maintenir l'homéostasie du fer
- Fer : oligoélément le plus important de l'organisme
- Formes
 - ❖ Fer héminique (Fe^{2+}) : 50% du fer alimentaire (viandes..)
 - ❖ Fer non héminique (Fe^{3+}) : fer végétal

I. Généralités

2. Intérêt

➤ Physiologique

- ❖ Transport et stockage de l'oxygène (gaz respiratoire)
- ❖ Transport d'électron (réaction d'oxydoréduction)

➤ Pathologique

- ❖ Carence martiale : anémie
- ❖ Surcharge en fer : hémochromatose

II. Métabolisme du fer

1. Besoins

- Apport : doit compenser les pertes
 - ❖ Besoins quotidiens
 - ✓ Homme : 1 à 2 mg/j
 - ✓ Femme : 2 à 4 mg/j
 - ✓ Grossesse : 3 à 10 mg/j
 - ✓ Enfant : besoins plus important avant l'âge de 2 ans

II. Métabolisme du fer

1. Besoins

- Alimentation = 15 à 25 mg/j
 - ❖ Fer héminique
 - ✓ Viande : abats, foie
 - ✓ Poisson

 - ❖ Fer non héminique
 - ✓ Légumes, fruits secs
 - ✓ Produits laitiers

NB: pauvre en fer (riz, huile...)

II. Métabolisme du fer

2. Absorption

- Lieu: Duodénum (jéjunum proximal)
 - ❖ 10 à 20% du fer alimentaire (2 à 4 mg)
- Facteurs favorisants
 - ❖ Fer hémique
 - ❖ Acidité gastrique, Acide ascorbique
 - ❖ Diminution des réserves
- Facteurs inhibants
 - ❖ Anti acides (traitement des ulcères gastriques)
 - ❖ Argiles (kév), Thé, laitages

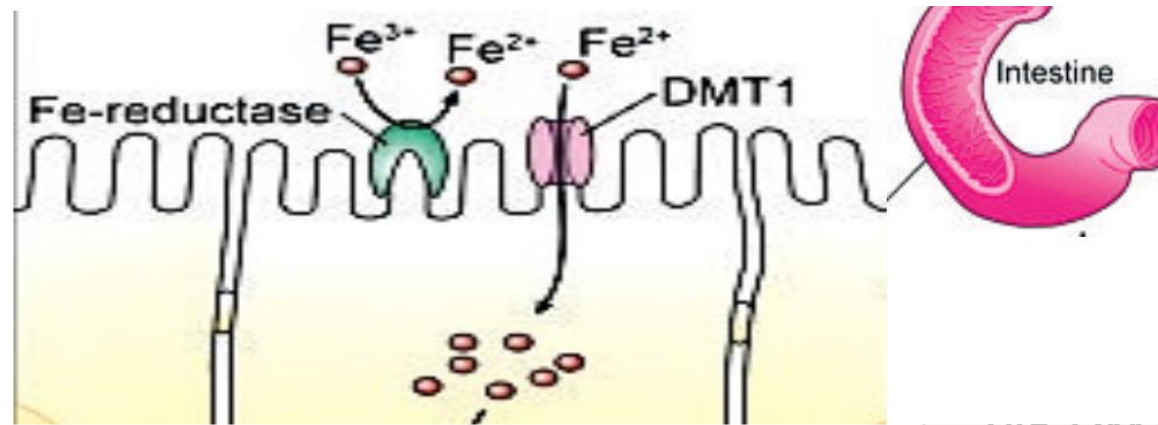
II. Métabolisme du fer

2. Absorption

- Fer héminique : mieux absorbé
- Fer non héminique : pH acide de l'estomac
 - ❖ Dissociation avec les protéines
 - ❖ Réduction en Fe^{2+} (Vitamine C)
- Fe^{2+} transporté dans l'entérocyte par le transporteur des cations divalents : DMT1 (Divalent Metal Transporter)

II. Métabolisme du fer

2. Absorption



- 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.

II. Métabolisme du fer

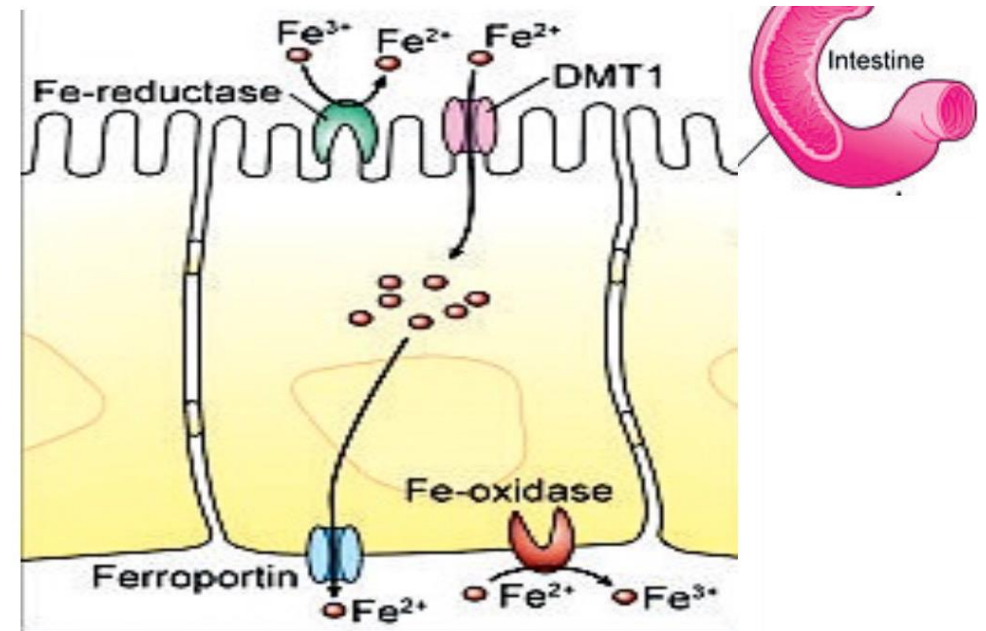
2. Absorption

➤ Ferroportine

- ❖ Transport transmembranaire
- ❖ Pôle basal de l'entérocyte

➤ Héphaestine (céruloplasmine : macrophage)

- ❖ Réoxyde le fer permettant son couplage à la transferrine.



II. Métabolisme du fer

3. Transport plasmatique du fer

➤ Transferrine ou sidérophiline

- ❖ Synthèse hépatique
- ❖ Fixe 2 Fer sous forme Fe^{3+}
- ❖ Saturation 30 à 45%
- ❖ Fonction
 - ✓ Maintien la solubilité du fer
 - ✓ Distribution aux cellules utilisatrices (érythroblastes)

- ❖ Récepteur membranaire (TfR): Endocytose
 - ✓ Forme soluble (sTfR) : Exploration biologique

II. Métabolisme du fer

3. Transport plasmatique du fer

➤ Autres protéines de transport

❖ Ferritine plasmatique

- ✓ Reflète le stock en fer chez le sujet sain et en cas de carence
- ✓ Augmentation : cytolyse, inflammation

❖ En pathologies

- ✓ Haptoglobine
- ✓ Hémosidérine

II. Métabolisme du fer

4. Stockage du fer

- Réserves (homme = 1g et femme = 500mg)
- 20% ferritine et hémosidérine
 - ❖ Ferritine
 - ✓ Tissulaire (contenir : 4500 fer)
 - ❖ Hémosidérine
 - ✓ Protéine lysosomiale
 - ✓ Coloration de PERLS
- Cellules de stockages : macrophages du foie, MO, rate et muscle.

II. Métabolisme du fer

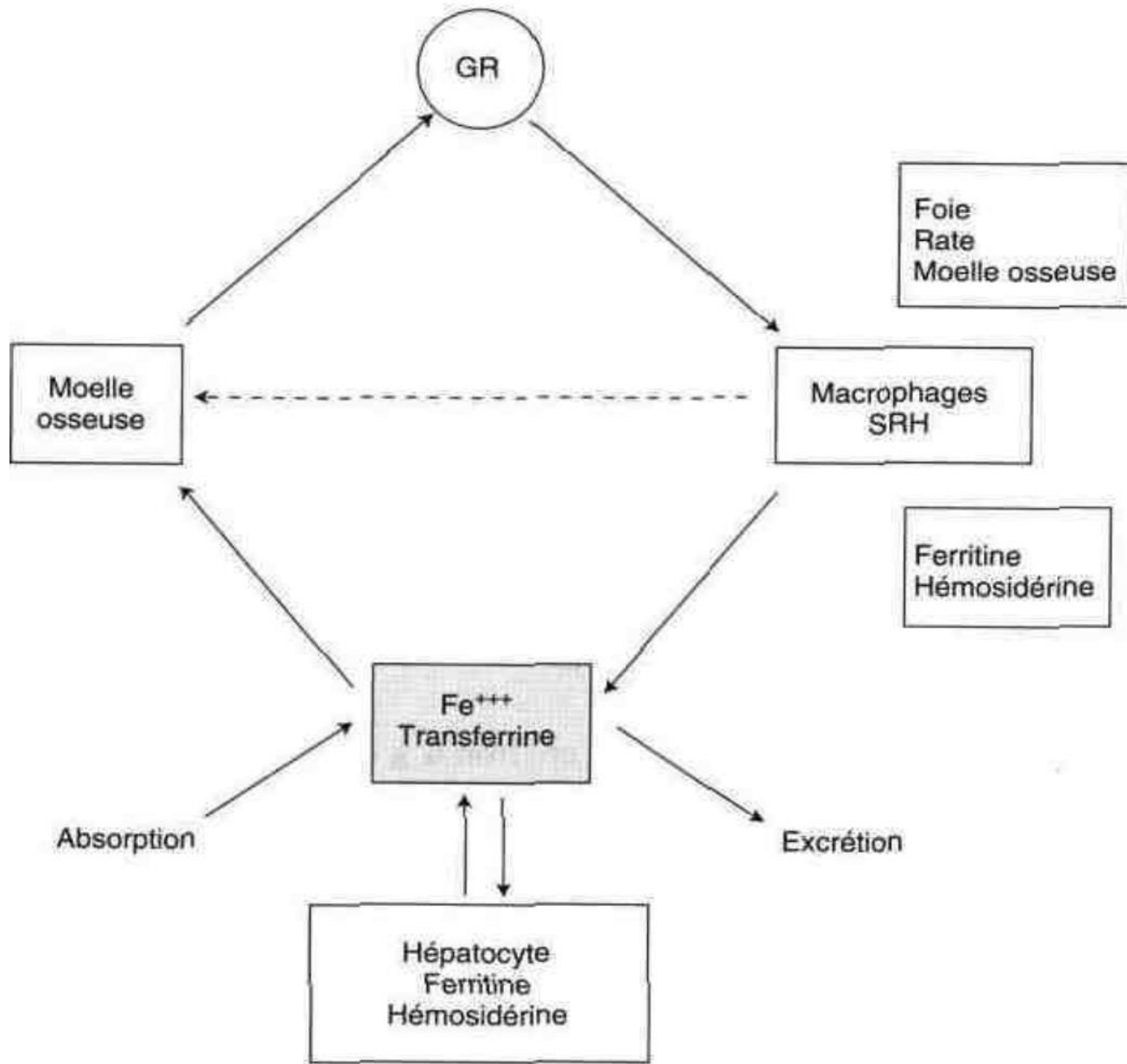
6. Elimination du fer

- Homme = 1mg/j (fèces, urines, desquamation...)
- Femme = 2mg/j (en plus des pertes gynécologiques)
- Grossesse
 - ❖ Fœtus : 200-250 mg
 - ❖ Accouchement : 500 mg
- Allaitement : 1 mg/j
- Donneur de sang : 1L = 500 mg

II. Métabolisme du fer

5. Effets biologiques

- Érythropoïèse = 75% du fer
 - ❖ Synthèse d'hémoglobine
- Synthèse de myoglobine, cytochromes...
- Transporteur d'électron dans la CRM
- Enzymes d'oxydo-réduction (catalase, peroxydase)



Cycle du fer

II. Métabolisme du fer

7. Répartition du fer

Fer héminique (Fe^{2+})	Fer non héminique (Fe^{3+})
Hémoglobine = 2,4 mg (60%)	Transferrine = 0,005 mg(0,1%)
Myoglobine = 0,2 mg (5%)	Fer de réserve (ferritine) = 1,4mg (35%)
Enzymes = 0,01 mg (0,2%)	

III. Régulation

- Transcriptionnelle : Iron Regulator Protein (IRP)
 - ❖ Diminution fer alimentaire
 - ✓ IRP se fixe sur IRE (Iron Responsive Elements) des ARNm
 - ↑ Synthèse récepteurs transferrine (RTf) et DMT1
 - ↓ synthèse ferritine
 - ❖ Augmentation fer alimentaire
 - ✓ ↓ Synthèse récepteur transferrine (RTf) et DMT1
 - ✓ ↓ absorption

III. Régulation

➤ Protéine HFE (343 AA)

- ❖ Gène 6p22.2

- ❖ S'associe au récepteur de Tf et diminue l'affinité avec le fer

➤ Hepsidine

- ❖ Peptide de 25 acides aminés

- ❖ Action Antimicrobienne

III. Régulation

➤ Excès de fer

❖ Augmentation de l'hepcidine

- ✓ Absorption fer diminué au niveau de l'intestin
- ✓ Le fer des macrophages est séquestré

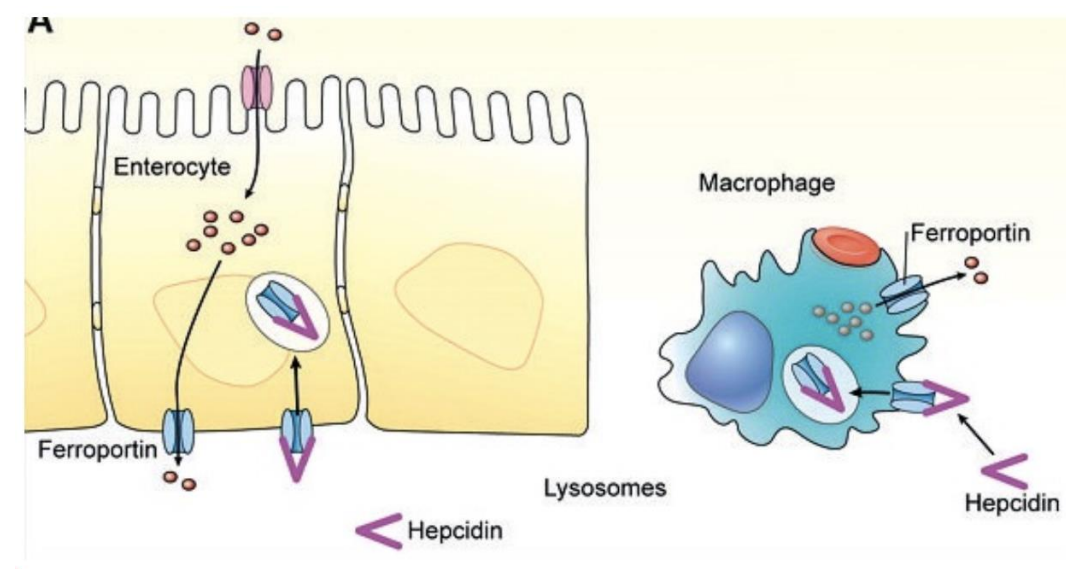
❖ **Csq: Baisse du fer sérique**

➤ Carence en fer

❖ Diminution de l'hepcidine

- ✓ Augmentation de la résorption du fer intestinale
- ✓ Libération de fer par les macrophages

❖ **Csq: Augmentation du fer sérique**



IV. Explorations

1. Conditions pré-analytiques

- Sujet à jeune d'au moins 10h
- Prélèvement sur tube sec ou hépariné entre 8h et 10h
- Centrifugation à 3000 tours/mn
- Conservation à 4°C (semaine)

IV. Explorations

2. Dosages

- Paramètres biochimiques
 - ❖ Sidérémie ou fer sérique
 - ❖ Transferrine
 - ✓ Coefficient de saturation
 - ✓ Capacité total de fixation de la Tf (CFT)
 - ❖ Récepteur soluble de la Tf (sTfR)
 - ❖ Ferritine...

IV. Explorations

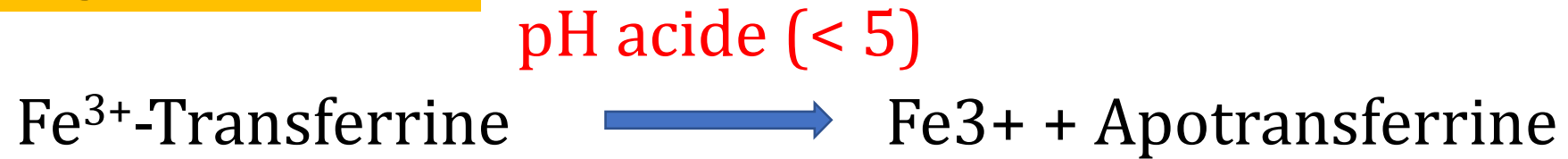
2. Dosages

- Paramètres hématologiques : signes tardifs de carence
 - ❖ Numération Formule Sanguine (NFS)
 - ✓ Nombre de GR
 - ✓ Hématocrite
 - ✓ VGM, TCMH, CCMH
 - ✓ Taux de réticulocytes

IV. Explorations

2. Dosages

Principe de dosage fer sérique



Lecture entre 500 et 600 nm

IV. Explorations

2. Dosages

➤ Fer sérique

❖ Valeurs usuelles

- ✓ homme=10-30 μ mol/L
- ✓ femme= 8-28 μ mol/L

❖ Troubles

✓ Augmentation

- Surcharge en fer
- Cytolyse hépatique

✓ Diminution

- Carence martiale
- Inflammation

IV. Explorations

2. Dosages

➤ Transferrine

- ❖ Dosage immunologique : Utilisation d'anticorps

➤ $\text{CFT}(\mu\text{mol/L de fer}) = \text{Tf (g/L)} \times 25$

- ❖ Valeurs usuelles : 45 – 65 $\mu\text{mol/L}$

➤ $\text{CS en fer} = \text{fer sérique } (\mu\text{mol/L}) / \text{CFT } (\mu\text{mol/L})$

- ❖ Valeurs usuelles : 25 – 35 %

IV. Explorations

2. Dosages

➤ Transferrine

❖ Valeurs usuelles : 2 – 4 g/L

❖ Troubles

✓ Augmentation

- Carence en fer : ↑ CTF et ↓ CS

✓ Diminution

- Malnutrition
- Maladies hépatiques

IV. Explorations

2. Dosages

➤ Ferritine

- ❖ Dosage: Méthode immunologique

- ❖ Valeurs usuelles

 - ✓ Homme : 50 – 250 $\mu\text{g/L}$

 - ✓ Femme : 30 – 120 $\mu\text{g/L}$

- ❖ Troubles

 - ✓ Hyperferritinémie est fréquente au cours des infections

 - ✓ Hypoferritinémie : carence martiale, signe le plus précoce qui devance toute manifestation hématologique.

IV. Explorations

2. Dosages

- Dosage récepteurs solubles transferrine (sTfR)
 - ❖ Quantité de sTfR est régulé par fer intracellulaire
 - ❖ Corrélation entre activité proliférative de la moelle osseuse et la concentration en sTfR
 - ❖ Bon marqueur pour différencier anémie inflammatoire et carencielle.

IV. Explorations

2. Dosages

➤ Dosage récepteurs solubles transferrine (sTfR)

❖ Troubles

✓ Augmentation

- Maladie de Vaquez
- Anémie hémolytique

✓ Diminution

- Surcharges de fer

V. Applications

1. Carences martiales

- **Anémie** : diminution du taux d'hémoglobine en fonction du sexe et de l'âge
 - ❖ Homme : 13 à 18 g/100ml
 - ❖ Femme et enfant: 12 – 16 g/100ml
 - ❖ Nouveau-né: 14 à 20 g/100ml
- Clinique :
 - ❖ Pâleur cutanéomuqueuse
 - ❖ Dyspnée
- Augmentations des pertes que diminution des apports

V. Applications

1. Carences martiales

	Carence		
	<u>Latente</u>	<u>Installé</u>	<u>anémie</u>
Fer sérique	Normal	Normal ou abaissé	Abaissé
Ferritine (Abaissé)	15 - 25 $\mu\text{mol/L}$	5 - 10 $\mu\text{mol/L}$	< 5 $\mu\text{mol/L}$
CS	Normal	Abaissé	Très abaissée
Transferrine ou CTF transferrine	Normal	Augmentée	Très augmentée

V. Applications

1. Carences martiales

	Anémie		
	<u>Carentielle</u>	<u>Inflammatoire + carence en fer</u>	<u>Inflammatoire</u>
Fer sérique	Abaissé	Abaissé	Abaissé
Ferritine	Abaissé	Augmentée	Augmentée ou normale
CS	Très abaissée	Normal ou abaissé	Variable
Transferrine ou CTF transferrine	Très augmentée	Abaissé	Variable
sTfR	Augmentés	Normaux	Abaissés

V. Applications

1. Carences martiales

➤ Etiologies

- ✓ Saignements chroniques

 - ✓ Pertes gastriques ou génitales

- ✓ Utilisation intensive du fer

 - ✓ Troisième trimestre grossesse, allaitement

 - ✓ 2 premières années de vie

 - ✓ Hémodialysés

V. Applications

2. Surcharges en fer : hémochromatose

➤ Causes primitives

❖ Hémochromatose génétique

- ✓ Maladie à TAR : mutation HFE C282Y
- ✓ Augmentation absorption intestinale
- ✓ Accumulation fer : foie (+++)
- ✓ Évolution : carcinome hépatocellulaire

V. Applications

2. Surcharges en fer : hémochromatose

➤ Causes secondaires :

- ❖ Transfusion itératives
- ❖ Insuffisance rénale : hémodialysés
- ❖ Maladie métabolique
- ❖ Porphyrie
- ❖ Maladie hépatique : cirrhose alcoolique