

E

Exploration biologique du fer et de son métabolisme. Intérêt du dosage de la ferritine.

Dr. PICAPER, Biologiste. - Médecine Nucléaire - C.H.R. ORLÉANS.

INTRODUCTION

Le fer est un métal précieux, classé parmi les oligoéléments, qui entre dans la composition de l'hémoglobine, la myoglobine et diverses enzymes respiratoires. Il existe de nombreuses méthodes d'exploration biologique du métabolisme du fer; certaines évaluent les concentrations des différents compartiments occupés par le Fer: Fer sérique, ferritine; d'autres plus complexes étudient en plus les vitesses d'échange entre les différents compartiments: Exploration de l'érythroïèse par la cinétique du Fer 59. Nous nous bornerons aux tests biologiques simples: Fer sérique, saturation de la sidérophiline et ferritine et nous montrerons quels renseignements ils peuvent fournir dans le cadre de la surveillance du traitement de l'anémie de l'hémodialysé.

LE MÉTABOLISME DU FER

Le Fer est indispensable à la vie des animaux à respiration aérienne, parce que l'ion ferreux Fe^{++} constitue le noyau central de l'hémoglobine, elle-même constituant majeur du globule rouge dont la fonction essentielle est le transport de l'oxygène depuis les alvéoles pulmonaires jusqu'aux cellules. Au total notre organisme contient 3 à 5g de Fer, qui se répartissent inégalement en deux secteurs:

- Le premier rapidement échangeable, contient environ les 3/4 du Fer total: c'est le fer héminique Fe^{++} .
 - Hémoglobine (2,5g)
 - Myoglobine (0,2g)
 - Enzymes respiratoires cellulaires (10mg) tels que cytochromes, oxydases, peroxydases...
- Le second, le fer non héminique Fe^{+++} .
 - Fer de réserve (1,5g) sous forme de ferritine et d'hémosidérine
 - Fer du plasma (lié à la transferrine) et des liquides extravasculaires (5mg)

1 - Les besoins de l'organisme

La caractéristique essentielle du métabolisme du fer est qu'il se produit en circuit fermé chez le sujet normal; en effet, après hémolyse (la durée de vie normale des globules rouges est de 120 jours), le fer est récupéré par l'organisme, et les pertes physiologiques sont minimales (1 à 2mg par jour). Ces pertes ont lieu principalement par desquamation (peau, phanères, muqueuse intestinale) à laquelle s'ajoutent chez la femme les pertes menstruelles (0,5 à 1mg/jour). L'élimination urinaire est négligeable. Les besoins sont donc minimes: 1mg chez

l'homme; 1,5 à 2mg chez la femme ce qui correspond à des apports alimentaires respectifs de 10 mg et 15 à 20 mg (l'absorption digestive du fer alimentaire est faible: de 10 à 20%). Ces besoins alimentaires sont majorés pendant la croissance et la grossesse.

2 - Absorption digestive du fer

Les sources alimentaires les plus riches en fer sont:

- les abats et les viandes: 10 à 30 mg/100g
- les coquillages: 20 à 25 mg/100g
- les fruits et légumes secs: 5 à 10 mg/100g
- le cacao: 12 mg/100g

Après libération de ses complexes alimentaires, puis réduction en fer divalent Fe^{++} par la pepsine et l'acide chlorhydrique du suc gastrique, le fer est essentiellement absorbé au niveau de la muqueuse duodénale, mais en proportion variable en fonction de la nature de l'aliment ingéré. En effet, le fer des végétaux est très peu absorbé car de nombreux inhibiteurs: tanins, phylates, ovalbumine, phosphates forment avec lui des complexes insolubles ou inabsorbables.

L'absorption est inversement proportionnelle à la quantité ingérée, mais est proportionnelle aux besoins. Le passage dans la circulation sanguine est dépendant du taux de saturation de la transferrine qui est la protéine transporteuse du fer. Le fer, ayant pénétré dans la muqueuse duodénale qui ne pourra être pris en charge par la transferrine, sera éliminé lors de la desquamation de la muqueuse.

3 - Le transport et le transfert du fer

Dans le sang, le fer est transporté par la transferrine ou sidérophiline. Chaque molécule étant capable de fixer au maximum 2 atomes de fer, la quantité totale de fer sous cette forme est de 4 à 5 mg. Comme les besoins quotidiens pour l'hémoglobinosynthèse sont de 25 à 30 mg par jour, on voit que la vitesse de renouvellement de ce compartiment est extrêmement rapide.

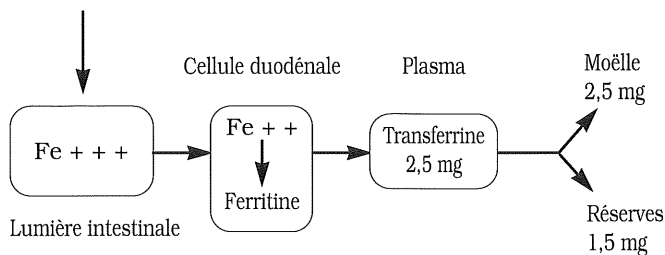
Le rôle essentiel de la transferrine est d'apporter le fer à la moelle érythropoïétique; en effet, le fer ne sera accepté par les érythroblastes que s'il est lié à la transferrine. Elle joue également un rôle important dans la récupération du fer après hémolyse; on admet que 80 à 90% du fer libéré après hémolyse physiologique est recyclé dans l'hémoglobinosynthèse. Enfin, en cas de carence, la transferrine est capable de soustraire le fer des organes de réserve.

4 - Les réserves

Le fer est mis en réserve, essentiellement dans le parenchyme hépatique et les cellules du système réticulo-endothélial de la rate et de la moelle, sous deux formes quantitativement égales.

- La ferritine, hydrosoluble, pouvant contenir 20 à 30% de fer (jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule) constitue une réserve échangeable.
- l'hémosidérine, non hydrosoluble, plus riche en fer, dans laquelle le fer est très peu mobilisable, constitue une réserve martiale stable.

5 - Schéma métabolique du fer :



6 - Les paramètres biologiques

- Le Fer dans le sérum ou le plasma :

On mesure par spectrophotométrie de flamme la concentration totale en fer lié à la transferrine qui ne représente que le 1/1000ème du fer de l'organisme et qui, de plus, est un compartiment de renouvellement extrêmement rapide (1/2 vie du fer plasmatique 70 à 110 mn).

Une diminution du fer sérique ne se manifestera que lorsque les réserves seront complètement épuisées.

Valeurs normales :

- sexe masculin : 10 à 30 $\mu\text{mol/l}$ (55 à 170 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
- sexe féminin : 9 à 29 $\mu\text{mol/l}$ (50 à 160 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

A noter que le fer sérique suit un rythme circadien, avec un maximum le matin, et un minimum vers 20 h, l'écart maximum entre ces deux valeurs étant d'environ 5 $\mu\text{mol/l}$.

- La capacité de fixation de la transferrine en Fer :

Les taux de fer et la valeur de la capacité totale de fixation sont liés, la transferrine jouant le rôle de régulateur dans le métabolisme du fer en contrôlant son absorption. En cas de carence en fer, la capacité totale de fixation augmente; l'inverse se produit en cas de surcharge.

Au total, une capacité totale de fixation augmentée, avec sidérémie et coefficient de saturation diminués s'observe en cas de carence en fer.

Valeurs normales :

- chez l'adulte :
 - Capacité totale de fixation de la transferrine (CFT) : 45 à 72 $\mu\text{mol/l}$ soit (250 à 400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).
 - Capacité latente de fixation (CLT) : 27 à 54 $\mu\text{mol/l}$ (150 à 300 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).
 - Coefficient de saturation (CS) : 0,20 à 0,40 (20 à 40%).

- La Ferritine :

La ferritine est une énorme protéine de poids moléculaire 450000 daltons environ. Elle est essentiellement intracellulaire, et sa structure varie sensiblement en fonction des organes de stockage : foie, cœur, rate, placenta ... On dénombre une vingtaine d'isoferritines différentes. Cette hétérogénéité des ferritines se retrouve au niveau immunologique, et il peut exister une grande variabilité dans les résultats des dosages selon les techniques utilisées.

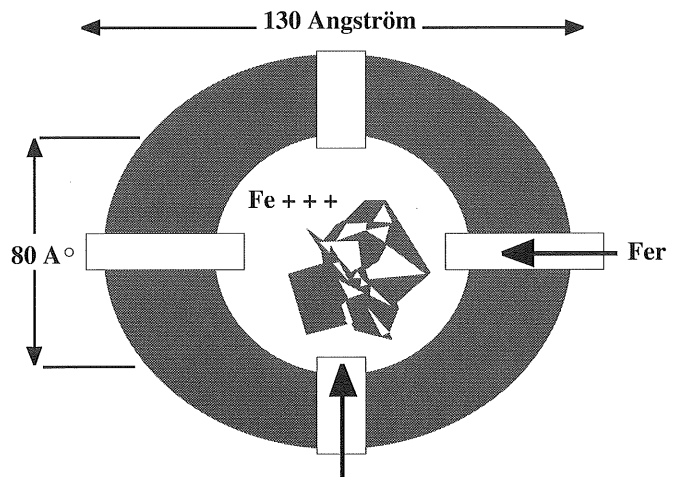
La mise en évidence d'une diminution de la ferritine sérique est le plus sensible et le plus précoce des tests de carence martiale. Après traitement martial, la ferritinémie est le paramètre de choix pour juger de la restauration des réserves en fer.

Les taux de ferritinémie doivent dans tous les cas être interprétés en fonction d'un éventuel syndrome inflammatoire, d'une infection hépatique, du degré d'imprégnation alcoolique; toute cytololyse hépatique libérant dans la circulation de grandes quantités de ferritine, qui est une protéine essentiellement intracellulaire. Le rapport ferritine/ALAT peut constituer un bon index de différenciation des autres causes d'augmentation de la ferritinémie.

Valeurs normales :

- sexe masculin : 18 à 370 $\mu\text{g/l}$
- sexe féminin : 9 à 120 $\mu\text{g/l}$

Structure de la ferritine



L'ANEMIE DE L'INSUFFISANT RENAL HEMODIALYSE.

Les deux principales causes de l'anémie sont dues :

- A l'insuffisance rénale par l'effondrement des taux d'érythropoïétine;
- Aux effets de la dialyse elle-même.

L'insuffisance rénale

L'érythropoïétine est une hormone produite à plus de 90% par le rein. Elle agit au niveau de la moelle osseuse, siège de l'érythropoïèse, en favorisant la différenciation des cellules souches en proérythroblastes, et en augmentant la synthèse de l'hémoglobine dans les érythroblastes. Au cours de l'insuffisance rénale, et encore plus en cas de binéphrectomie, l'orga-

nisme dans l'incapacité de produire de l'érythropoïétine par un autre organe, voit ses taux s'effondrer, ce qui entraîne une diminution considérable de la capacité de production d'hématies par la moelle osseuse.

La dialyse.

L'hémodialyse induit des désordres hématologiques par effets directs et indirects.

- Les effets directs :

Le principe physique même de la dialyse est susceptible d'entraîner une anémie, en favorisant la coagulation, et en raccourcissant la durée de vie des hématies. En effets, les contacts répétés des éléments figurés du sang avec les tubulures et les membranes de dialyse induisent d'une part une activation plaquettaire favorisant les micro-coagulations, et, d'autre part, un raccourcissement de la durée de vie des hématies.

- Les effets indirects :

- *Les saignements* : La perte de sang à chaque dialyse due au volume mort est de 4 à 50 ml par séance, selon les techniques.

- *Le déficit en fer* : Ces pertes de sang, compte tenu des particularités du métabolisme du fer décrites plus haut, entraînent des pertes en fer non négligeables : environ 1 mg de fer par ml de sang, soit environ 750 mg de fer par an.

- *Le déficit en acide folique* : Les folates agissent avec la vitamine B12 sur l'activation des mitoses par stimulation de la synthèse d'ADN. Les pertes en acide folique sont dues à la dialyse, elles seraient négligeables au cours de la dialyse péritonéale.

- *L'anémie inflammatoire* : tous les syndromes inflammatoires, entraînent à la longue, une anémie par déviation du métabolisme du fer vers les réserves.

Le dosage de la ferritine permet de suivre l'évolution des réserves en fer et d'envisager un traitement par le fer injectable dans la mesure où la voie digestive, compte-tenu de la thérapeutique, serait inefficace.

LA FERRITINE DANS LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'ÉRYTHROPOÏÉTINE.

La possibilité de disposer d'érythropoïétine humaine recombinante pour le traitement de la principale cause de l'anémie chez l'insuffisant rénal, a permis de corriger ce trouble hématologique et d'éviter le recours aux transfusions. Cependant l'efficacité du traitement par l'érythropoïétine est directement liée aux possibilités de mobilisation du fer des réserves vers la transferrine. En effet, l'érythropoïétine, stimulant la phase initiale de l'érythropoïèse, est grande consommatrice de fer pour la synthèse de l'hémoglobine. On considère que pour un homme de 70 kg, le passage de l'hématocrite de 18 à 40% nécessite la consommation de l'équivalent de 1 g de fer élément.

En pratique, pendant le traitement par l'érythropoïétine, et en particulier dans sa phase initiale, il est nécessaire de s'assurer que les réserves en fer sont suffisamment élevées par un dosage de ferritine, dont le taux devra être maintenu supérieur à 200 µg/l.

Le deuxième paramètre important est la transferrine, puisque c'est le transporteur qui devra prendre en charge le fer à partir des réserves et l'amener jusqu'à la moelle osseuse. Son index de saturation devra pouvoir lui permettre d'assurer cette fonction, et devra être supérieur à 20%.

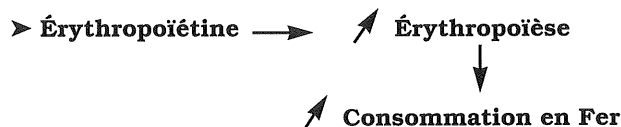
CONCLUSION

Parmi les désordres entraînés par l'insuffisance rénale et son traitement, la dialyse, l'anémie tient une place importante. En fait, depuis la disponibilité de l'érythropoïétine, ce problème a pu être efficacement résolu.

Cependant, le coût très élevé de ce traitement, et le souci d'efficacité impliquent une surveillance biologique des réserves en fer pour laquelle la ferritinémie est le paramètre de choix.

Surveillance biologique du traitement par l'Érythropoïétine

► 1985 Jacobs - Lin : Isolement, clonage et expression du gène humain.



► Ferritinémie > 200 µg/l.

► Coefficient de saturation > 20%