



# **Métabolisme du fer**

## **physiologie et pathologie**

Ouvrage réalisé sous la direction de Bernard Grandchamp

# PRÉFACE

---

Le fer est un élément indispensable à la vie cellulaire, mais également potentiellement toxique. Le métabolisme du fer est caractérisé par une homéostasie finement régulée, au niveau de l'absorption intestinale et du recyclage du fer au sein de l'organisme. Au cours des quinze dernières années, des avancées considérables se sont produites dans la connaissance du métabolisme du fer grâce à l'étude d'une part, de modèles animaux allant de la levure à la souris et d'autre part, de maladies génétiques humaines.

Les gènes codant pour différentes protéines impliquées dans les transports à travers les membranes biologiques plasmiques et intracellulaires ont été identifiés (DMT1, ferroportine, mitoferrine) ainsi que les oxydoréductases (céruloplasmine, héphaestine, Dcytb, Steap3) qui assurent les modifications d'état du fer préalables à son transport. Des systèmes de régulation des mouvements du fer et de son stockage intracellulaire ont été mis à jour.

1 - au niveau cellulaire avec le système IRP/IRE (iron regulatory protein/iron responsive élément) qui permet de moduler l'entrée cellulaire, le stockage et l'export du fer en fonction de sa concentration intracellulaire.

2 - au niveau de l'organisme, qu'il s'agisse de l'absorption intestinale ou du recyclage macrophagique du fer héminique, avec la découverte d'un peptide sécrété par le foie et jouant un rôle majeur sur l'homéostasie du fer : l'hepcidine. De nombreuses molécules qui assurent la régulation de l'expression de l'hepcidine en réponse à différents stimuli, ont également été identifiées (BMP6, hémoujuvéline, récepteur 2 de la transferrine, HFE, HIF) et leur organisation en réseaux fonctionnels commence à être élucidée.

Ces découvertes permettent de mieux comprendre comment les différents stimuli physiologiques ou pathologiques (hypoxie, stimulation de l'érythropoïèse, carence en fer, inflammation) modulent les grandes étapes du métabolisme du fer que sont l'absorption intestinale, le stockage intracellulaire, la mobilisation à partir des réserves, le recyclage macrophagique du fer héminique.

En pathologie humaine, les bases moléculaires de nombreuses maladies génétiques monogéniques entraînant des perturbations majeures du métabolisme du fer ont été identifiées : hémochromatoses héréditaires, anémies sidéroblastiques, acéruloplasminémie, anémies génétiques ferriprives...). En dehors des formes les plus communes d'hémochromatose génétique liée à HFE, il s'agit de maladies très rares mais dont la connaissance a contribué de façon significative à mieux comprendre certaines pathologies fréquentes comme, par exemple, l'anémie des maladies inflammatoires chroniques, les surcharges liées aux anémies hémolytiques, l'anémie de l'insuffisance rénale...

Par ailleurs, le rôle du fer dans des maladies communes de différentes natures : maladies infectieuses, syndrome métabolique, maladies cardiovasculaire a fait l'objet d'études épidémiologiques et parfois physiopathologiques avec des résultats complexes qui posent un certain nombre de questions pratiques qu'il s'agisse de traitement ou de prévention des ces maladies. La toxicité du fer a fait l'objet de plusieurs hypothèses physiopathologiques faisant intervenir, en particulier, le rôle du stress oxydant.

Ce cahier comportera une mise au point des connaissances sur le métabolisme du fer, en privilégiant les aspects les plus récemment découverts sans prétendre à l'exhaustivité.

La présentation comprendra trois parties subdivisées pour les deux premières en plusieurs chapitres.

- Dans une première partie seront présentées les découvertes récentes sur le métabolisme du fer : nouveaux acteurs et régulations au niveau cellulaire et au niveau de l'organisme.
- Une seconde partie sera consacrée à des aspects concernant la pathologie humaine qu'il s'agisse de maladies ayant pour origine des anomalies du métabolisme du fer (hémochromatoses primitives, anémies d'origine génétique) ou bien d'états pathologiques constamment ou fréquemment compliqués par des anomalies secondaires du métabolisme du fer : anémie des maladies inflammatoires chroniques, anémie de l'insuffisance rénale, surcharges en fer secondaires.
- Enfin, une troisième partie sera dédiée au bilan martial et à son interprétation dans différents contextes pathologiques (carence, surcharges de différentes nature) ainsi qu'à la place des marqueurs biologiques classiques par rapport à celle d'autres examens complémentaires à la biologie.

*Bernard Grandchamp*

# Liste des auteurs

---

- **Carole Beaumont**  
*Directeur de Recherche à l'INSERM - Directrice de l'équipe de recherche « Fer et synthèse d'hème »  
INSERM U773 ; Université Denis Diderot - Site Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris*
  
- **Sophie Vaultont**  
*Directeur de Recherche à l'INSERM - Directrice de l'équipe « Gènes, nutriments et fer »  
INSERM ; CNRS ; Université René Descartes - Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris*
  
- **Gaël Nicolas**  
*Chargé de Recherche INSERM - Équipe « Gènes, nutriments et fer »  
INSERM ; CNRS ; Université René Descartes - Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris*
  
- **Yves Deugnier**  
*Professeur d'hépatogastroentérologie - Service des maladies du foie, centre de dépistage familial de  
l'hémochromatose, centre de référence des surcharges génétiques en fer rares & CIC Inserm 0203  
CHU de Rennes - 35033 Rennes*
  
- **Sigismond Lasocki**  
*Professeur d'Anesthésie-Réanimation, Université d'Angers  
INSERM U773 ; Université Denis Diderot Paris 7 - Département d'anesthésie-réanimation, CHU Angers  
49933 Angers Cedex 9*
  
- **Bernard Grandchamp**  
*Professeur de Génétique, Université Denis Diderot - Chef de service de Biochimie Hormonale  
et Génétique - CHU Bichat-Claude Bernard, 46 rue Huchard, 75018 Paris*
  
- **Robert Girot**  
*Professeur d'hématologie, Université Pierre et Marie Curie - Chef de service d'hématologie biologique  
Hôpital TENON, 4 rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20*
  
- **Patricia Aguilar- Martinez**  
*Professeur d'hématologie - Laboratoire d'hématologie  
CHU de Montpellier - Hôpital Saint Eloi, Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5*

# SOMMAIRE

## **A - DONNÉES RÉCENTES SUR LE MÉTABOLISME DU FER**

### CHAPITRE I

*Physiologie générale du fer dans l'organisme* .....11

### CHAPITRE II

*Régulation du métabolisme du fer : les nouveaux acteurs* .....27

## **B - LE FER EN PATHOLOGIE HUMAINE**

### CHAPITRE III

*Surcharges en fer* .....57

### CHAPITRE IV

*La surcharge en fer dans les maladies hématologiques* .....75

### CHAPITRE V

*Métabolisme du fer et anémies inflammatoires* .....91

### CHAPITRE VI

*Anémies microcytaires rares liées à des anomalies du métabolisme du fer* .....113

### CHAPITRE VII

*Fer et maladies infectieuses* .....121

## **C - EXPLORATION BIOLOGIQUE DU MÉTABOLISME DU FER**

### CHAPITRE VIII

*Exploration biologique du métabolisme du fer* .....135