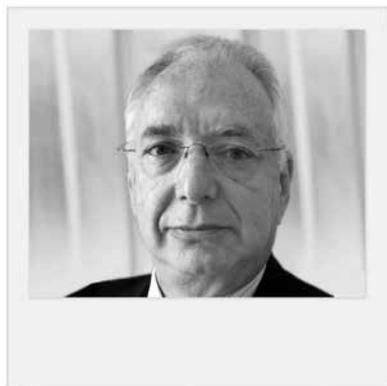


# Ce que le cardiologue doit connaître du métabolisme du fer

**RÉSUMÉ :** La quantité totale de fer dans l'organisme est de l'ordre de 30 à 45 mg/kg, soit de l'ordre de 3 à 4 g chez un individu adulte. Le fer, qui participe à de très nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la vie, telles que les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale ou encore la protection contre le stress oxydatif, fait l'objet d'une régulation très fine. La carence en fer existe bien avant qu'apparaisse une anémie, sa symptomatologie se limitant souvent à une fatigue.

Dans l'organisme, le fer est porté par des protéines, la transferrine, le récepteur de la transferrine et la ferritine, tant pour son transport que pour son stockage. L'exportation du fer ingéré vers la circulation est antagonisée par l'hepcidine, peptide hormonal synthétisé par le foie, mais aussi par les cellules inflammatoires, macrophages ou neutrophiles, dont la production est augmentée par le fer et diminuée par l'anémie et l'hypoxie. L'hepcidine, hormone hyposidérémiante, est le principal régulateur du métabolisme du fer.

On distingue deux types de carence martiale : absolue et fonctionnelle. En pratique clinique, ce sont les dosages de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine qui permettront de poser le diagnostic de carence martiale et d'en préciser le type. Les recommandations européennes préconisent de faire systématiquement ce bilan chez tout patient en insuffisance cardiaque chronique.



→ J.-J. ZAMBROWSKI

Medsys  
(Health Policies & Health Economics),  
NEUILLY-SUR-SEINE.

**L**e rôle du fer dans l'organisme ne se limite pas au transport de l'oxygène par l'hémoglobine. Il participe, en effet, à de très nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la vie, telles que les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale ou encore la protection contre le stress oxydatif. Cette ubiquité et ce caractère indispensable expliquent que le métabolisme du fer fasse l'objet d'une régulation très fine. L'homéostasie du fer – c'est-à-dire l'équilibre de fonctionnement du système en dépit des contraintes extérieures – est primordiale, car une surcharge serait toxique, tandis que la carence conduirait notamment au risque d'anémie, dont les conséquences sévères peuvent être hautement préjudiciables. Mais la carence en fer existe bel et bien avant qu'apparaisse une anémie. Dès lors, elle

peut être difficile à reconnaître sur le plan clinique. En effet, sa symptomatologie se limite souvent à une fatigue avec baisse des capacités physiques liée à une diminution de l'efficacité énergétique et au dysfonctionnement mitochondrial.

Le fer existe dans l'organisme sous deux formes, ion  $Fe^{2+}$  et ion  $Fe^{3+}$ . Le fer libre est hautement toxique, à l'origine de stress oxydatif et d'atteintes intracellulaires. C'est la raison pour laquelle il est porté par des protéines, la transferrine, le récepteur de la transferrine et la ferritine, tant pour son transport que pour son stockage. Comme son nom l'indique, la **transferrine** (encore appelée sidérophiline) transporte le fer, tant dans le plasma que dans les autres liquides extracellulaires. Son récepteur, présent sur la membrane des cellules dont le fonctionnement métabolique nécessite du fer, va

# LE DOSSIER

## Cœur et fer

permettre à la transferrine circulante de se fixer et de pénétrer dans la cellule. C'est la **ferritine**, une autre protéine, qui stocke le fer sous une forme disponible dans les tissus. Ainsi, le taux de ferritine sérique est un reflet précis du niveau des réserves tissulaires en fer. Un taux inférieur à 100 µg/L signe une carence de ce fer de réserve. Quant à une concentration sérique de la transferrine (CST) basse, inférieure à 20 %, elle témoigne d'une réduction de la délivrance de fer aux érythroblastes et, plus globalement, d'une carence martiale.

Chaque jour, dans le cadre d'une alimentation variée normale, un individu ingère environ 10 mg de fer. Les cellules duodénales n'en absorberont guère plus que 1 à 2 mg. Dans le même temps, en 24 heures, la desquamation physiologique des cellules intestinales en fera perdre à peu près autant. Le bilan des entrées et des sorties quotidiennes du fer est ainsi un bilan à somme nulle, jouant sur des quantités quasi infinitésimales.

Plus précisément, au pôle apical de la cellule intestinale, un transporteur appelé **divalent metal transporter 1 (DMT1)** va être le principal agent de l'importation du fer (non hémique, c'est-à-dire non lié à l'hème) dans l'entérocyte. Le fer qui n'est pas stocké dans la cellule intestinale est sécrété, à la face basale de celle-ci, vers la circulation sanguine par une autre protéine spécialisée – la **ferroportine** – sous sa forme ionique ferreuse Fe<sup>2+</sup>. Il est immédiatement oxydé dans sa forme ferrique par l'**héphaestine** synthétisée par le foie qui le transforme dans sa forme ferrique Fe<sup>3+</sup>. Il est alors fixé par la transferrine, son transporteur plasmatique, susceptible de lier deux ions ferriques.

Cette exportation du fer vers la circulation est contrôlée, antagonisée par une autre protéine essentielle dont le rôle est aujourd'hui reconnu : l'**hepcidine**. Il s'agit d'un peptide hormonal synthétisé par le foie mais aussi par les cellules inflammatoires, macrophages ou neutrophiles. Sa

production est augmentée par le fer, et diminuée par l'anémie et l'hypoxie [1].

L'hepcidine se fixe à la ferroportine. Ce faisant, elle empêche l'exportation du fer vers la circulation. C'est le niveau des stocks de fer dans l'organisme qui régule les taux circulants d'hepcidine. Ils varient donc selon les besoins en fer. En situation de carence martiale ou d'hypoxie, on observe des taux bas d'hepcidine, à l'opposé de ce qui est noté dans les surcharges en fer.

L'autre mécanisme influant sur la synthèse de l'hepcidine est l'existence d'un état inflammatoire : les cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1 et 6, TNF-α) sont fortement inductrices de cette synthèse. On comprend ainsi, du fait du rôle de l'hepcidine dans le métabolisme du fer, pourquoi une carence martiale est fréquemment observée dans les syndromes inflammatoires, quelle qu'en soit l'origine, notamment en lien avec une infection ou un cancer [2].

Il faut donc retenir qu'inflammation et carence martiale régulent l'hepcidine de manière opposée, et que celle-ci, hormone hyposidéremiante, est le principal régulateur du métabolisme du fer. La **figure 1** présente une schématisation générale du métabolisme du fer chez l'homme [3]. La quantité totale de fer dans l'organisme est de l'ordre de 30 à 45 mg/kg, soit de l'ordre de 3 à 4 g chez un individu adulte. Environ 60 % de ce fer est intégré à l'hémoglobine des hématies matures (de l'ordre de 1 800 mg) ou en formation (de l'ordre de 300 mg). Les cellules du parenchyme hépatique recèlent un peu moins du 1/3 du fer total, soit environ 1 000 mg. Les macrophages du système réticulo-endothélial, au niveau splénique, hépatique et de la moelle osseuse, hébergent un temps le fer recyclé du fait de la destruction des hématies vieillissantes dans la rate et le foie, soit environ 600 mg. La myoglobine et diverses enzymes en contiennent 350 à 500 mg. Enfin, guère plus de 3 mg de fer sont transportés dans le plasma par la transferrine, à laquelle ils sont fixés, vers les lieux de leur utilisation.

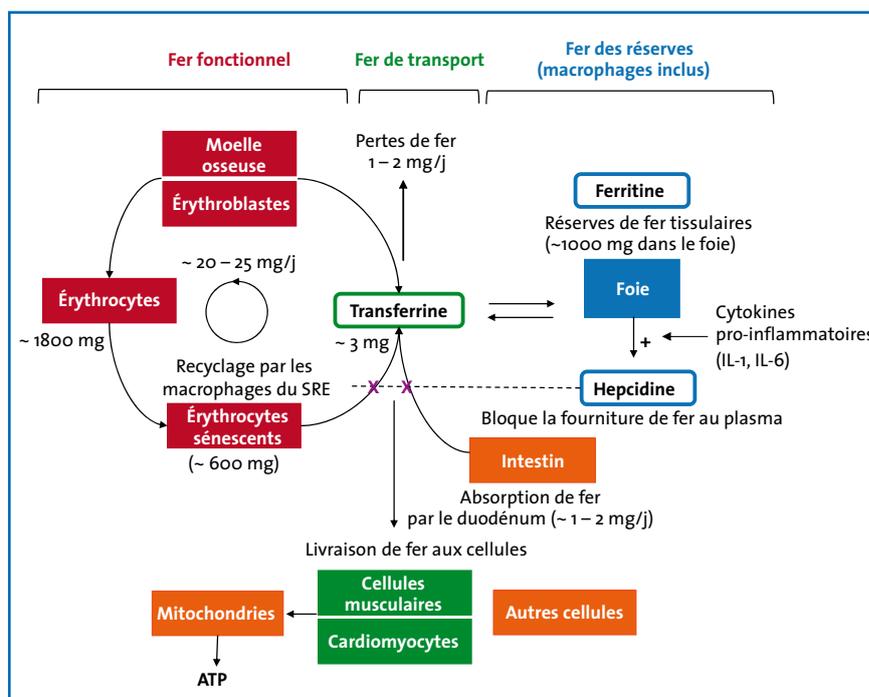


FIG. 1: Métabolisme du fer.

## Carence martiale absolue et fonctionnelle

Le statut martial est apprécié en pratique par trois biomarqueurs :

– le **fer de réserve** – contenu dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les macrophages sanguins et les cellules musculaires – est apprécié par le dosage de la **ferritine** ;

– le **fer de transport**, présent dans le sang et le plasma sanguin, est évalué par le dosage de la **transferrine**, en fait de son **coefficient de saturation** ;

– le **fer fonctionnel**, qui se trouve dans le sang et les muscles, est reflété par le dosage de l'**hémoglobine** [4], complété par le VGM et la TCMH.

>>> Dans la **carence martiale absolue** (fig. 2), les réserves de fer évaluées par le taux de ferritine sérique sont diminuées et le fer biodisponible évalué par la saturation de la transferrine est réduit. Lorsque seul le fer des réserves est abaissé, la ferritine seule est dimi-

nuée ; dès lors que les réserves ont diminué de telle sorte que le fer de transport s'abaisse à son tour, la saturation de la transferrine diminue elle aussi. Enfin, lorsque les réserves sont effondrées et que le fer de transport est fortement abaissé, le fer fonctionnel s'abaisse à son tour, comme en témoigne la diminution de l'hémoglobinémie, compromettant l'érythropoïèse.

>>> Dans la **carence martiale fonctionnelle** (fig. 3), la mobilisation du fer provenant des réserves et du *pool* circulant est insuffisante, quelles que soient les réserves de fer, lesquelles sont volontiers tout à fait normales. La ferritinémie est normale, la saturation de la transferrine est fortement abaissée [4].

## Fer et cellules musculaires

Le fer est essentiel au fonctionnement des cellules qui requièrent de grandes quantités d'énergie, telles les myocytes

squelettiques mais aussi les cardiomyocytes [5, 6]. On comprend dès lors que, même en l'absence d'anémie clinique ou biologique, une carence en fer peut être à l'origine de l'aggravation de nombreuses affections chroniques. L'altération du métabolisme oxydatif et de la production d'énergie joue un rôle important dans l'insuffisance cardiaque chronique. Chez les animaux, une carence martiale chronique entraîne des anomalies structurales, ainsi qu'une augmentation de la taille et du poids du cœur [7].

Une carence martiale chronique est également associée à une capacité d'exercice altérée, avec diminution de la capacité d'endurance et des performances maximales. Cette altération de la performance à l'effort est liée à une diminution du stockage de l'oxygène dans la myoglobine et de l'efficacité énergétique, ainsi qu'à un dysfonctionnement mitochondrial [8]. Une étude récente a montré que le contenu en fer et l'expression du récepteur à la transferrine dans les cardiomyocytes des patients insuffisants cardiaques étaient réduits par rapport aux témoins [9]. Dans une cohorte groupée internationale de 1506 patients insuffisants cardiaques chroniques, une carence en fer sans anémie s'est révélée un facteur prédictif indépendant de mortalité et a été associée à la sévérité de la maladie, évaluée selon le score fonctionnel de la NYHA et le taux du NT-proBNP [10].

En pratique clinique, il est préconisé de doser la ferritine sérique, dont la concentration est corrélée avec les réserves totales de fer du corps et qui permet donc d'évaluer commodément ces réserves. Le taux normal de ferritine sérique est généralement défini comme compris entre 30 à 300 µg/L. Une valeur inférieure à 30 µg/L définit une carence en fer. Chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, comme dans d'autres affections chroniques, les processus inflammatoires sont fréquents. Dès lors, le taux de ferritine sérique est fréquemment augmenté [11].

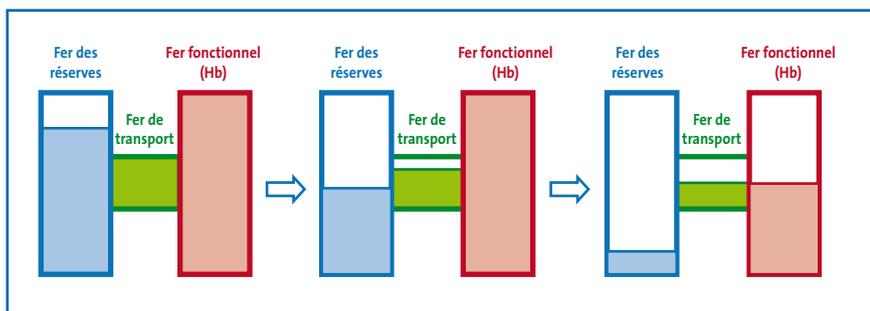


FIG. 2 : Carence martiale absolue.

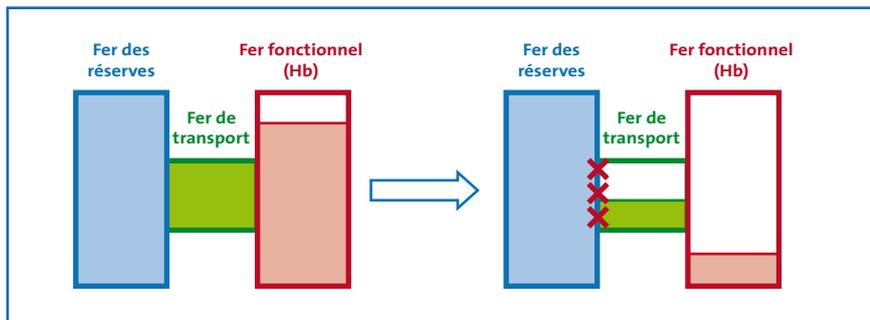


FIG. 3 : Carence martiale fonctionnelle.

## LE DOSSIER

### Cœur et fer

Dans les recommandations de l'ESC de 2012 pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque, une mesure systématique des paramètres du statut martial est recommandée chez tous les patients soupçonnés d'insuffisance cardiaque. Ces recommandations définissent ainsi la carence martiale : taux de ferritine sérique < 100 mg/L = carence absolue ; ferritine sérique entre 100 et 299 mg/L avec saturation de la transferrine < 20 % = carence fonctionnelle.

### Conclusion

Il est établi qu'une carence en fer contribue à un dysfonctionnement du muscle cardiaque, se traduisant par une diminution des capacités d'exercice, de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), de la fonction rénale et, plus généralement, de la qualité de vie. Entre 1 patient sur 3 et 1 patient sur 2 atteints d'insuffisance cardiaque ont une carence en fer. Les directives européennes les

plus récentes recommandent la surveillance des paramètres du statut martial pour tous les patients insuffisants cardiaques chroniques.

### Bibliographie

1. SINGH B, ARORA S, AGRAWAL P *et al.* Hepcidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta*, 2011;412:823-830.
2. NICOLAS G, CHAUVET C, VIATTE L *et al.* The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002;110:1037-1044.
3. R.R. CRICHTON: UNI-MED, Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration, 4th edition, 2008; Iron Metabolism: Biological and molecular Aspects. A. Wagner. Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *ACOMEN 2000*, vol. 6, n°1.
4. CACOUB P. La carence martiale et son traitement. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2012;4:134-138.
5. ANDREWS NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 1999;341:1986-1995.
6. CAIRO G, BERNUZZI F, RECALCATI S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr*, 2006;1:25-39.
7. DONG F, ZHANG X, CULVER B *et al.* Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*, 2005;109:277-286.
8. HAAS JD, BROWNLIE T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*, 2001;131:676S-688S.
9. MAEDER MT, KHAMMY O, DOS REMEDIOS C *et al.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:474-480.
10. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582 e3.
11. COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, DERAY G *et al.* Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*, 2014; 100:1414-1420.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### Lancement d'Entresto dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque (IC) dans la population adulte est estimée à 2,3 %, soit plus de 1 million de personnes. Elle dépasserait 15 % des personnes de 85 ans ou plus. L'IC représente la première cause d'hospitalisation des plus de 60-65 ans. Les mécanismes neuro-hormonaux sont considérés comme essentiels dans la physiopathologie de l'IC.

Entresto est une nouveauté thérapeutique associant deux molécules agissant simultanément sur deux cibles distinctes :

- le sacubitril, appartenant à la nouvelle classe des inhibiteurs de la néprilysine ;
- le valsartan, antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.

Ainsi, Entresto permet non seulement de bloquer les mécanismes physiopathologiques délétères de l'insuffisance cardiaque provoqués par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, *via* le valsartan, mais également de renforcer les mécanismes physiologiques bénéfiques des peptides natriurétiques en inhibant la néprilysine, métabolite actif du promédicament sacubitril.

La démonstration de l'efficacité d'Entresto repose sur les résultats de l'étude PARADIGM-HF qui a montré chez les patients traités par Entresto par rapport à l'énalapril :

- une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 20 % ;
- une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 21 % ;
- une réduction de la mortalité totale de 16 % ;
- une amélioration significative des symptômes et limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque.

La dose initiale recommandée est de 1 comprimé de 49 mg/51 mg 2 × j. En fonction de la tolérance du patient, la dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg 2 × j.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis.