

Le métabolisme du fer

Yves Beguin

Le fer est un élément indispensable à toute forme de vie et en particulier pour le transport de l'oxygène. Il existe sous deux formes, le fer ferreux (Fe^{2+}) et le fer ferrique (Fe^{3+}). L'excès de fer favorise la production de radicaux libres à partir de l'oxygène, qui sont très dangereux pour la cellule. Les organismes vivants ont ainsi développé une série de protéines permettant d'assurer son transport, son stockage et sa fonction sous une forme non toxique.

L'organisme contient $30\text{-}40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de fer, ce qui représente environ 4 g chez un adulte. Ceux-ci se répartissent essentiellement dans l'hémoglobine (2,5 g), la ferritine (1 g) et d'autres protéines hémiques ou non hémiques (0,5 g). Le pool de fer plasmatique ne représente que 3 mg environ.

Échanges de fer avec l'extérieur - Absorption du fer

Les échanges de fer avec l'extérieur sont extrêmement limités. Il n'existe aucun mécanisme actif d'excrétion du fer qui n'est éliminé que par desquamation normale des cellules intestinales et dans une moindre mesure des cellules de la peau. Ceci représente environ $1\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ pour un adulte.

Le fer de l'organisme provient exclusivement des apports alimentaires. L'alimentation apporte environ 10 à 15 mg de fer par jour. Cependant, seule une faible fraction de cet apport est réellement absorbée, à savoir environ $1\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ pour un adulte. Les besoins en fer absorbé varient selon l'âge et le sexe. Dans

l'enfance, les besoins sont d'environ $0,5\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ alors que dans l'adolescence, ils montent à $1,5\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ avant de décroître chez un adulte de sexe masculin à $1\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$. Chez la femme, les besoins sont accrus à environ $1,5\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ en raison des pertes menstruelles mais ils retombent à $1\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ après la ménopause. Pendant la grossesse, les besoins moyens sont d'environ $3,5\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ (5 mg dans le 3^e trimestre) tandis que la lactation représente un besoin d'environ $1,5\text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$.

L'absorption du fer par le tube digestif dépend de nombreux facteurs. Tout d'abord, le fer peut être plus ou moins disponible selon sa forme moléculaire. Le fer hémique est nettement mieux absorbé que le fer non hémique. Le fer hémique représente environ 2/3 du fer absorbé alors qu'il ne constitue qu'1/3 des apports. Les protéines hémiques sont digérées, l'hème est libéré, se fixe sur un récepteur et est incorporé par les entérocytes sans grande influence des autres nutriments. En revanche, le fer non hémique est réduit par l'acidité gastrique et son absorption par l'entérocyte est fortement influencée par la présence d'autres nutriments dont beaucoup peuvent empêcher l'absorption du fer. L'absorption du fer à la surface apicale de l'entérocyte est assurée par une protéine appelée DMT1 (*divalent metal transporter 1*) ou Nramp2 (*natural resistance-associated macrophage protein 2*). Pour être transporté par la protéine DMT1, le fer doit être réduit par une réductase ferrique associée à la protéine DMT1. Une fois dans l'entérocyte, le fer peut être stocké sous forme de ferritine ou entrer dans ce que l'on appelle le pool labile de fer dont la nature biochimique est mal définie. S'il entre dans le pool labile, le fer peut être

ADRESSE

Directeur de recherche, fond national de la recherche scientifique (FNRS), département de médecine, division d'hématologie, université de Liège, Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

<yves.beguin@chu.ulg.ac.be>

Hématologie n° spécial, vol. 8, mars 2002

RÉFÉRENCES

1. Aisen P, Wessling-Resnick M, Leibold EA. Iron metabolism. *Curr Opin Chem Biol* 1999; 3: 200-6.
2. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
3. Andrews NC, Fleming MD, Levy JE. Molecular insights into mechanisms of iron transport. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 61-4.
4. Andrews NC. Intestinal iron absorption: current concepts circa 2000. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 56-61.
5. Andrews NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet* 2000; 1: 208-17.
6. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317.
7. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Fillet G. Significance of soluble transferrin receptor. In: Abraham NG, Shaddock RK, Levine AS, Takaku F, eds. *Molecular biology of hematopoiesis*. Andover: Intercept, 1994: 451-64.
8. Brugnara C. Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 1-11.
9. Cairo G, Pietrangelo A. Iron regulatory proteins in pathobiology. *Biochem J* 2000; 352: 241-50.
10. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci* 1999; 318: 213-29.
11. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 627-62.
12. Haile DJ. Regulation of genes of iron metabolism by the iron-response proteins. *Am J Med Sci* 1999; 318: 230-40.
13. Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol* 1999; 36: 13-23.
14. Lafond JL, Arnaud J. Iron metabolism. *Rev Prat* 2000; 50: 945-9.
15. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S2-11.
16. Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 1111-37.
17. Sheth S, Brittenham GM. Genetic disorders affecting proteins of iron metabolism: clinical implications. *Annu Rev Med* 2000; 51: 443-64.
18. Wessling-Resnick M. Iron transport. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 129-51.

exporté à la surface basolatérale de l'entérocyte par une autre protéine appelée ferroportine. Celle-ci est également associée à une protéine appelée héphaestine qui assure l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, lui permettant de se fixer rapidement à la transferrine circulante au contact de la surface basolatérale de l'entérocyte.

Le transfert du fer de l'entérocyte vers la transferrine plasmatique est très largement régulé par, d'une part, l'état des réserves en fer de l'organisme et, d'autre part, le niveau d'activité érythropoïétique global. Une érythropoïèse fortement accrue, comme dans les thalassémies ou les anémies dysérythropoïétiques, est responsable d'une augmentation de l'absorption du fer par un mécanisme qui reste inconnu. La modulation de l'absorption du fer par l'état des réserves tissulaires pourrait être médiée par la saturation de la transferrine plasmatique. En effet, la transferrine chargée en fer peut être captée par les récepteurs à la transferrine au pôle basolatéral des entérocytes et assurer une augmentation du pool de fer libre, ce qui réprimerait l'expression de la protéine DMT1. Enfin, une autre protéine, appelée HFE, a été clonée. Cette protéine est mutée dans l'hémochromatose idiopathique et cette mutation est très certainement responsable de la dysrégulation de l'absorption du fer dans cette maladie. Cependant, la fonction exacte de la protéine HFE reste inconnue. Cette protéine HFE peut cependant interagir avec une haute affinité avec le récepteur à la transferrine. En interagissant avec les récepteurs à la transferrine au pôle basolatéral de l'entérocyte, la protéine HFE amplifierait la transduction du signal donné par la transferrine chargée en fer.

Transport plasmatique du fer – Captation du fer par les cellules

Le fer est transporté dans le plasma par la transferrine, une glycoprotéine de 80 000 daltons produite par les hépatocytes. La transferrine possède 2 domaines capables de fixer le fer avec une affinité équivalente: il existe donc de la trans-

port de fer, de la transferrine monoferrique et de l'apotransferrine. Lorsque la transferrine est quasi saturée en fer, une forme de fer non lié à la transferrine (NTBI) mais faiblement associée à d'autres protéines plasmatiques peut être présente. Ce fer peut pénétrer dans les cellules, notamment les hépatocytes par diffusion passive et favoriser des dommages cellulaires.

La transferrine donne son fer aux cellules en interagissant avec un récepteur spécifique, le récepteur de la transferrine. Le récepteur fonctionnel est un dimère constitué de 2 monomères de 90 000 daltons reliés par 2 ponts disulfides. Au pH neutre, le récepteur à la transferrine a une très haute affinité pour la transferrine diferrique, une affinité intermédiaire pour la transferrine monoferrique et une affinité très faible pour l'apotransferrine. Après fixation de la transferrine sur son récepteur, le complexe est intégré dans une vésicule endosomiale constituée par une invagination de la surface cellulaire. Après acidification de cette organelle, le fer est libéré de la transferrine et transféré dans le cytoplasme de la cellule par la protéine DMT1. À cause du pH acide, la transferrine reste liée à son récepteur. La vésicule endosomiale retourne à la membrane cellulaire où, en présence d'un pH neutre, l'apotransferrine est relarguée dans le plasma tandis que le récepteur est recyclé à la surface cellulaire. Une fois dans le cytoplasme des cellules, le fer entre dans ce qu'on appelle le pool libre de fer, dont la nature biochimique reste largement controversée. Pour être incorporé dans l'hème ou dans d'autres enzymes, le fer doit être adressé dans la mitochondrie, peut-être grâce à une protéine appelée frataxine.

Pratiquement toutes les cellules de l'organisme possèdent des récepteurs à la transferrine à leur surface, à l'exception des globules rouges matures. Les cellules les plus riches en récepteurs de transferrine sont les précurseurs de la lignée rouge dans la moelle osseuse: les érythroblastes possèdent jusqu'à 800 000 récepteurs par cellule tandis que les réticulocytes n'en ont plus que 100 000 par cellule. Chez un adulte normal, environ 80 % des récepteurs à la transferrine de l'organisme se trouvent dans la moelle érythropoïétique mais cette proportion augmente encore significativement lorsque l'érythropoïèse est stimulée et qu'un nombre plus

important d'érythroblastes sont présents dans la moelle.

Les circuits principaux des échanges internes du fer ont été bien identifiés. Le circuit principal est celui qui consiste en la captation du fer de la transferrine par les érythroblastes de la moelle osseuse, son incorporation dans les globules rouges qui passent dans la circulation sanguine jusqu'à leur phagocytose par les macrophages lorsque leur durée de vie est atteinte. Les macrophages digèrent l'hémoglobine et le fer intègre le pool de fer libre intracellulaire. Deux tiers de ce fer sont libérés rapidement sur la transferrine plasmatique avec une 1/2 vie d'environ 30 minutes, tandis que le dernier tiers est incorporé dans la ferritine intracellulaire dont il n'est libéré que très lentement avec une 1/2 vie d'environ 7 jours.

Un deuxième circuit est la captation parenchymateuse du fer de la transferrine par différents tissus, notamment les hépatocytes. Les échanges de fer entre les hépatocytes et la transferrine plasmatique sont bidirectionnels alors que les échanges entre la transferrine et les autres cellules de l'organisme sont largement unidirectionnels. Un dernier circuit est lié au passage de la transferrine plasmatique dans les espaces extravasculaires et à son retour via le système lymphatique.

Le fer intracellulaire

La régulation de l'apport intracellulaire en fer s'exerce par un contrôle de la synthèse de la ferritine et du récepteur à la transferrine. Les ARN messagers de ces protéines possèdent, sur leur partie non traduite, des structures en boucles appelées IRE (*iron regulatory element*). Des IRP (*iron regulatory proteins*) cytoplasmiques peuvent se fixer sur ces structures et moduler ainsi la synthèse de la ferritine et du récepteur à la transferrine. L'IRP1 est un facteur de régulation de la traduction où une enzyme (aconitase), en fonction de la présence ou de l'absence d'un centre fer-soufre. Lorsqu'il est présent, la protéine a une activité aconitase. Lorsqu'il est absent, la protéine peut se fixer sur l'IRE des ARN messagers de la ferritine et du récepteur de la transferrine. Lorsque le pool de fer labile augmente, l'IRP1 garde son centre fer-soufre et ne se lie pas aux

IRE des ARN messagers. L'ARN de la ferritine peut donc être traduit et des molécules de ferritine sont synthétisées, tandis que l'ARN du récepteur à la transferrine est rapidement détruit. Le résultat est une mise en réserve du fer intracellulaire dans la ferritine, tandis que la captation du fer est limitée par la diminution du nombre de récepteurs à la transferrine. Lorsque la cellule manque de fer, l'IRP1 perd son centre fer-soufre et se fixe sur les IRE des ARN messagers. Cela empêche la traduction de l'ARN messenger de la ferritine mais stabilise celui du récepteur à la transferrine en le protégeant de l'action de la ribonucléase. En situation de carence martiale, la cellule accroît donc sa captation du fer en augmentant son expression du récepteur de la transferrine et limite son stockage en fer sous forme de ferritine.

D'autres facteurs que la disponibilité du fer intracellulaire sont responsables d'une régulation de l'expression de la transferrine. Il existe une régulation transcriptionnelle modulée par des mitogènes (notamment lors d'une activation lymphocytaire), l'érythropoïétine ou la différenciation érythroïde. Il existe également une régulation post-transcriptionnelle notamment par le NO : la molécule de NO⁺ diminue le couplage des protéines IRP1 et 2 aux structures IRE des ARN messagers, tandis qu'une molécule NO active la capacité de fixation de l'IRP1 sur les structures IRE. L'IRP1 est également activé par certaines cytokines et par l'activation des lymphocytes.

Stockage du fer

Deux types de cellules sont particulièrement impliqués dans le stockage du fer de réserve, les hépatocytes et les macrophages-monocytes (système réticulo-endothélial). Le fer de réserve est déposé dans ces cellules sous la forme de ferritine, mais également d'hémosidérine, une forme agrégée et partiellement dénaturée de ferritine dont la proportion augmente lorsque la quantité de fer de stockage augmente. La ferritine est composée de 24 sous-unités d'apoferritine arrangées en une coquille protéique creuse contenant un noyau de fer dans la cavité centrale. Ce noyau de fer peut contenir de 0 à 4 500 atomes de fer. Deux types de

sous-unités d'apoferritine ont été identifiées, à savoir la sous-unité L (*light* ou *liver ferritine*) et la sous-unité H (*heavy* ou *heart ferritine*). La sous-unité H présente une activité ferroxidase permettant d'oxyder le fer 2⁺ en fer 3⁺, tandis que la sous-unité L catalyse la formation du noyau ferrique. La transcription du gène de la sous-unité L est peu régulée tandis que celle du gène de la sous-unité H peut être activée dans de nombreuses circonstances susceptibles d'augmenter le fer libre intracellulaire. La ferritine sérique, produite en quantité proportionnelle à la ferritine intracellulaire, est cependant dépourvue de fer.

Il existe une forme soluble du récepteur à la transferrine. Ce récepteur soluble est présent dans le plasma en quantité strictement proportionnelle à la masse totale de récepteurs à la transferrine exprimés au niveau de toutes les cellules de l'organisme. La forme soluble du récepteur à la transferrine est un monomère tronqué du récepteur membranaire, qui a perdu les deux ponts disulfides. Elle circule sous forme liée à la transferrine plasmatique. Sa fonction est inconnue mais elle pourrait peut-être constituer un messenger par lequel l'activité érythropoïétique, d'une part, et l'état des réserves en fer, d'autre part, donnent un signal aux enterocytes pour l'absorption du fer et aux macrophages et aux hépatocytes pour la libération du fer de réserve. En effet, la quantité de récepteur soluble à la transferrine dans le plasma est modulée d'une part par l'activité érythropoïétique globale de l'organisme et d'autre part par l'état des réserves en fer. Lorsque l'activité érythropoïétique augmente, et par là le nombre d'érythroblastes de l'organisme augmente, la quantité de récepteur soluble augmente dans le plasma ; en revanche, lorsque l'érythropoïèse est réduite, la concentration de récepteur soluble de transferrine diminue. D'autre part, en présence d'une carence martiale, le dosage du récepteur soluble à la transferrine s'élève tandis qu'il diminue un peu en cas de surcharge martiale. Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine peut donc être considéré comme un excellent marqueur quantitatif de l'activité érythropoïétique de l'organisme. Il représente également un bon marqueur d'un état ferriprive fonctionnel, c'est-à-dire d'une carence fonctionnelle en fer au niveau des cellules qui en ont besoin, principale-

ment les érythroblastes. Dans ce dernier cas, le dosage du récepteur soluble de la transferrine est particulièrement utile pour distinguer une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire. En effet, dans la carence martiale pure, la ferritine sérique est abaissée et le récepteur soluble de la transferrine est augmenté, tandis que dans l'anémie inflammatoire, le récepteur soluble de la transferrine est normal mais la ferritine peut être normale ou augmentée. S'il y a simultanément un état ferriprive et un état inflammatoire, le dosage de la ferritine sera souvent normal et seule l'élévation du taux de récepteur soluble de la transferrine permettra de faire le diagnostic de carence martiale en présence d'un état inflammatoire.

Les outils cliniques d'évaluation du métabolisme du fer

Saturation de la transferrine et ferritine

Le fer sérique sature à un certain degré la transferrine plasmatique. Le degré de saturation de la transferrine est un reflet de l'équilibre entre l'offre en fer et la demande en fer, la première étant représentée essentiellement par la libération du fer recyclé de l'hémoglobine par les macrophages, et la seconde essentiellement par la captation du fer par les érythroblastes de la moelle osseuse. Le fer sérique sera donc abaissé lorsque la demande augmente fortement (érythropoïèse accrue, par exemple lors d'un traitement par érythropoïétine) ou lorsque les apports sont insuffisants (carence martiale vraie ou blocage de la libération de fer de réserve, par exemple en cas d'inflammation). Le dosage du fer sérique subit également des variations nyctémérales significatives, les valeurs les plus élevées étant observées vers 11 h du matin.

Le dosage de la ferritine sérique représente l'état des réserves en fer de l'organisme. Ce dosage est hautement spécifique, c'est-à-dire que tout abaissement de la ferritine sérique marque automatiquement un état de carence martiale. En revanche, le dosage n'est pas suffisamment sensible car toute une série de circonstances peuvent élever le taux de ferritine sans que cela ne corresponde à une modification

de l'état des réserves en fer. Ainsi une cytolyse hépatique libère passivement de la ferritine intracellulaire dans le plasma, un état inflammatoire s'accompagne également d'une augmentation du taux de ferritine qui, en se normalisant, peut masquer la présence d'une carence martiale.

Le récepteur soluble de la transferrine

Il existe une forme soluble du récepteur à la transferrine. Ce récepteur soluble est présent dans le plasma en quantité strictement proportionnelle à la masse totale de récepteurs à la transferrine exprimés au niveau de toutes les cellules de l'organisme. La forme soluble du récepteur à la transferrine est un monomère tronqué du récepteur membranaire, qui a perdu les deux ponts disulfides. Elle circule sous forme liée à la transferrine plasmatique. Sa fonction est inconnue mais elle pourrait peut-être constituer un messageur par lequel l'activité érythropoïétique, d'une part, et l'état des réserves en fer, d'autre part, donnent un signal aux enterocytes pour l'absorption du fer et aux macrophages et aux hépatocytes pour la libération du fer de réserve. En effet, la quantité de récepteur soluble à la transferrine dans le plasma est modulée, d'une part, par l'activité érythropoïétique globale de l'organisme et, d'autre part, par l'état des réserves en fer. Lorsque l'activité érythropoïétique augmente, et par là le nombre d'érythroblastes de l'organisme augmente, la quantité de récepteur soluble augmente dans le plasma; en revanche, lorsque l'érythropoïèse est réduite, la concentration de récepteur soluble de transferrine diminue. D'autre part, en présence d'une carence martiale, le dosage du récepteur soluble à la transferrine s'élève tandis qu'il diminue un peu en cas de surcharge martiale. Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine peut donc être considéré comme un excellent marqueur quantitatif de l'activité érythropoïétique de l'organisme. Il représente également un bon marqueur d'un état ferriprive fonctionnel, c'est-à-dire d'une carence fonctionnelle en fer au niveau des cellules qui en ont besoin, principalement les érythroblastes. Dans ce dernier cas, le dosage du récepteur soluble de la transferrine est particulièrement utile pour distinguer une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire. En effet, dans la

carence martiale pure, la ferritine sérique est abaissée et le récepteur soluble de la transferrine est augmenté, tandis que dans l'anémie inflammatoire, le récepteur soluble de la transferrine est normal mais la ferritine peut être normale ou augmentée. S'il y a simultanément un état ferriprive et un état inflammatoire, le dosage de la ferritine sera souvent normal et seule l'élévation du taux de récepteur soluble de la transferrine permettra de faire le diagnostic de carence martiale en présence d'un état inflammatoire.

Carence fonctionnelle en fer

Une carence fonctionnelle en fer, c'est-à-dire un déficit en fer au niveau des érythroblastes médullaires, peut être mise en évidence par trois types de marqueurs supplémentaires. La protoporphyrine érythrocytaire s'accumule dans les globules rouges lorsque les érythroblastes manquent de fer pour la synthèse de l'hémoglobine. Les deux autres marqueurs sont respectivement des indices érythrocytaires (le pourcentage de globules rouges hypochromes) et réticulocytaires (CHR). La concentration moyenne en hémoglobine est d'environ 32 g.dL⁻¹ de globules rouges mais la concentration dans les globules rouges individuels varie normalement entre 28 et 41 g.dL⁻¹. Un globule rouge est hypochrome si sa concentration en hémoglobine est inférieure à 28 g.dL⁻¹. Lorsque le pourcentage de globules rouges hypochromes dépasse 5%, cela marque un état ferriprive fonctionnel quel que soit l'état des réserves en fer. Cependant, les réticulocytes, puisqu'ils ont le même contenu en hémoglobine que les globules rouges mais que leur volume est de 20 % supérieur aux globules rouges, sont eux-mêmes hypochromes; lorsque le taux de réticulocytes est très élevé, on peut donc avoir une augmentation du pourcentage des globules rouges hypochromes. De plus ce pourcentage des globules rouges hypochromes change lentement avec le développement d'un état ferriprive fonctionnel. En revanche, le contenu en hémoglobine dans les réticulocytes varie beaucoup plus rapidement en fonction d'un état ferriprive fonctionnel puisque la durée de vie d'un réticulocyte est nettement plus courte que celle d'un globule rouge. La charge hémoglobinique réticulocytaire (CHR) diminue donc significativement en cas d'état ferriprive fonctionnel récent.

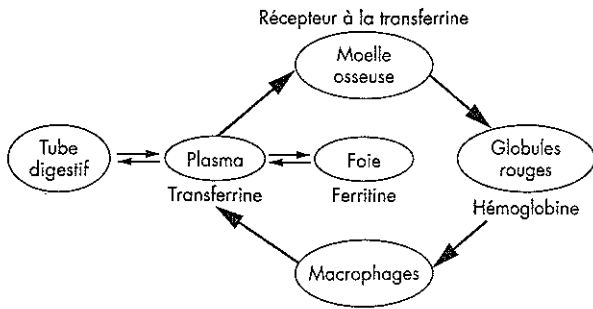


Figure 1. **Représentation schématisée des différents circuits du fer dans l'organisme.**

hépatique permet d'établir le diagnostic d'hémochromatose génétique. Cependant, la biopsie hépatique est largement abandonnée au profit du génotypage de la protéine HFE permettant d'identifier les mutations majeure (C282Y) et mineure (H63D) caractéristiques de l'hémochromatose idiopathique.

Tests de la cinétique du fer

La mesure ferrocinétique du *turnover* plasmatique du fer (PIT) a été utilisée comme mesure quantitative de la production des globules rouges. Le test consiste en injection IV d'une dose traceuse de fer ⁵⁹ liée à la transferrine circulante, dont la vitesse de disparition du plasma combinée à la mesure du fer sérique permet d'évaluer la quantité de fer transitant journalièrement par le plasma. Il est possible d'appliquer une série de corrections aux calculs du PIT de façon à éliminer l'influence du flux extravasculaire de la transferrine, de tenir compte de la différence d'affinité de la transferrine diférique et de la transferrine monoférique pour les récepteurs de la transferrine, et de soustraire la contribution des tissus non érythropoïétiques à la captation du fer de la transferrine. On obtient ainsi ce qu'on appelle l'érythron transferrin uptake (ETU) qui représente le standard d'évaluation quantitatif de l'érythropoïèse. Cependant, depuis l'apparition du dosage du récepteur soluble de la transferrine qui montre une parfaite corrélation avec l'ETU, le test au fer radioactif a perdu une grande partie de son intérêt.

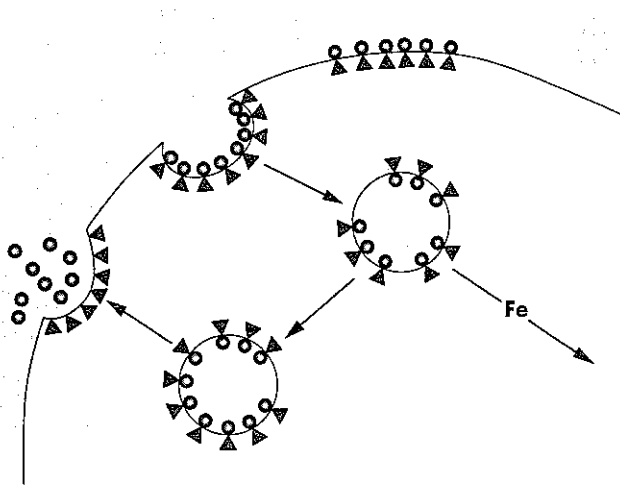


Figure 2. **Cycle intracellulaire du fer capté par le récepteur à la transferrine.** Ronds clairs = apotransferrine; ronds pleins = transferrine chargée en fer; triangles = récepteurs à la transferrine.

Surcharge en fer

Une surcharge en fer peut être évaluée par résonance magnétique nucléaire ou par biomagnétométrie (méthode SQUID),

mais ces techniques sont coûteuses et apportent finalement peu de choses par rapport à un dosage de ferritine plasmatisique. Par ailleurs, la détermination de la quantité de fer par gramme de tissu sec