Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 2 (1946-1947)

Heft: 2

Artikel: Recherches sur le métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radioactiv de fer

Autor: Vannotti, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-306828

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D. 612.015.31

(Policlinique Universitaire de Lausanne)

Recherches sur le métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radioactiv de fer

Par A. Vannotti

Poursuivant nos recherches dans le cadre de l'activité de la Commission des Isotopes de l'Académie Suisse de Sciences médicales, nous nous sommes occupés, en collaboration avec les Drs *S. Forni* et *J.-L. Rivier*, de l'étude du métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radio-actif de fer. Il s'agit du fer radio-actif Fe 52 qui nous a été livré par le Massachusetts Institute of Technology (Prof. Dr. *J. W. Irvine*), et qui a été préparé sous forme de citrate et lactate de fer bi- et trivalent par l'Institut de Chimie physique de l'Université de Lausanne sous la direction du Professeur *Henny*. Le Prof. *Henny* et ses collaborateurs (Messieurs *Bettex* et Bächtold, ingénieurs-chimistes) ont procédé aussi à la détermination quantitative du fer radio-actif à l'aide du compteur de l'Académie Suisse de Science médicales.

A tous ces collaborateurs nous exprimons ici nos vifs remerciements.

Le fer radio-actif a été employé depuis quelques années par de nombreux auteurs américains (*Hahn* et collaborateurs, *Whipple* et collaborateurs) pour l'étude du métabolisme du fer, ceux-ci ont étudié en particulier la résorption du fer après administration perorale du produit radio-actif.

Nous nous sommes par contre occupés de l'application intraveineuse de fer radio-actif sous forme bi- et trivalente, c'est-à-dire sous forme réduite stabilisée et sous forme oxydée. Nous avons donc voulu étudier, non pas la résorption, mais le métabolisme général du fer une fois qu'il est arrivé dans le système circulatoire, et nous nous sommes servis pour ces expériences d'une série de 40 lapins.

Les chiffres de nos observations seront publiés in extenso dans un prochain travail de *Forni* et *Rivier*, nous aimerions donner ici un tableau récapitulant les constatations expérimentales que nous avons pu faire:

Quelques heures après l'injection, le fer se retrouve dans la presque totalité des organes.

Le plasma sanguin en est particulièrement riche, les globules rouges

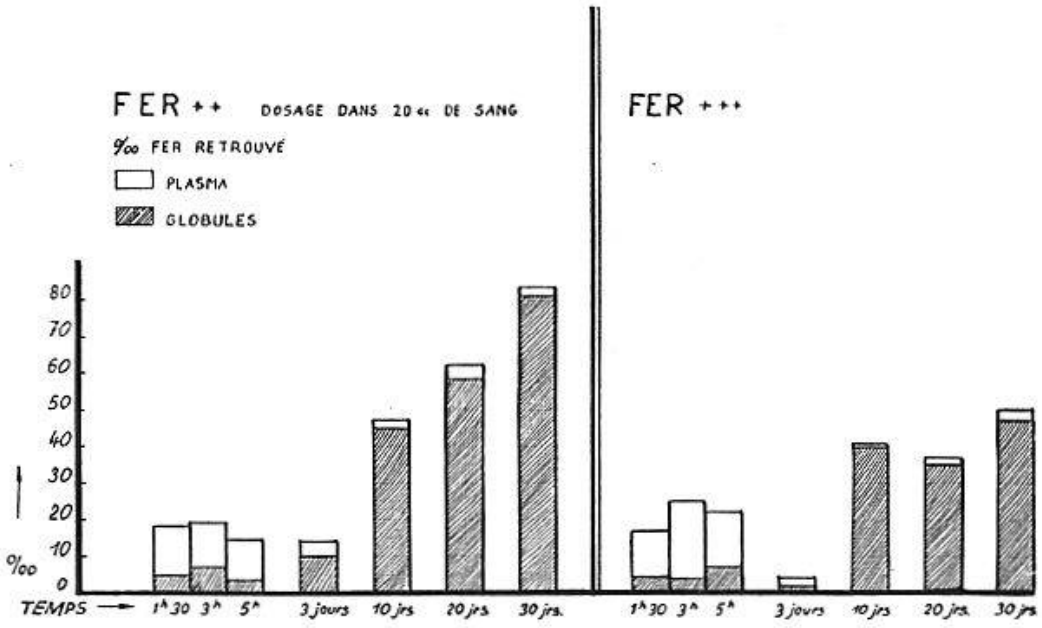

Fig. 1. Variations du fer radioactif injecté sous forme bi- et trivalente dans le plasma sanguin et dans les globules rouges.

ont un taux moins élevé au début, mais après 3 jours, le taux du plasma diminue et les ématies s'enrichissent en fer.

Si les doses de fer injecté sont importantes (2–3 mg), nous observons une élimination massive, rapide, à travers les reins, qui se manifeste déjà une heure et demie et même une demi-heure après l'injection. Le rein a le pouvoir d'éliminer rapidement le fer dès que le taux de fer sérique atteint une certaine hauteur. Le seuil d'élimination rénale est cependant particulairement élevé. Dès que le fer est fixé dans les ématies il ne peut pas être éliminé par le rein. L'élimination par la bile se fait par contre plus lentement et à doses assez faibles.

Dans les premières heures après l'injection, nous observons une différence de comportement entre le fer bi- et trivalent.

Le fer trivalent est rapidement éliminé à travers l'urine en beaucoup plus forte quantité dans les premières heures après l'injection, tandis que le fer bivalent est éliminé en moins grande quantité et plus lentement. Le temps d'élimination du fer trivalent est en général plus court (1–2 jours) que celui du fer bivalent, qui, étant éliminé au début en petite quantité, a une élimination plus longue (2–3 jours).

Nous retrouvons, en relation avec cette différence d'élimination, une chute plus rapide du fer trivalent dans le plasma, qui atteint ses valeurs plus hautes 3 heures après l'injection. Le passage du fer du plasma aux globules rouges se fait assez rapidement, mais 3 jours après l'injection on observe, pour le fer trivalent, une baisse notable dans le plasma et dans les ématies.

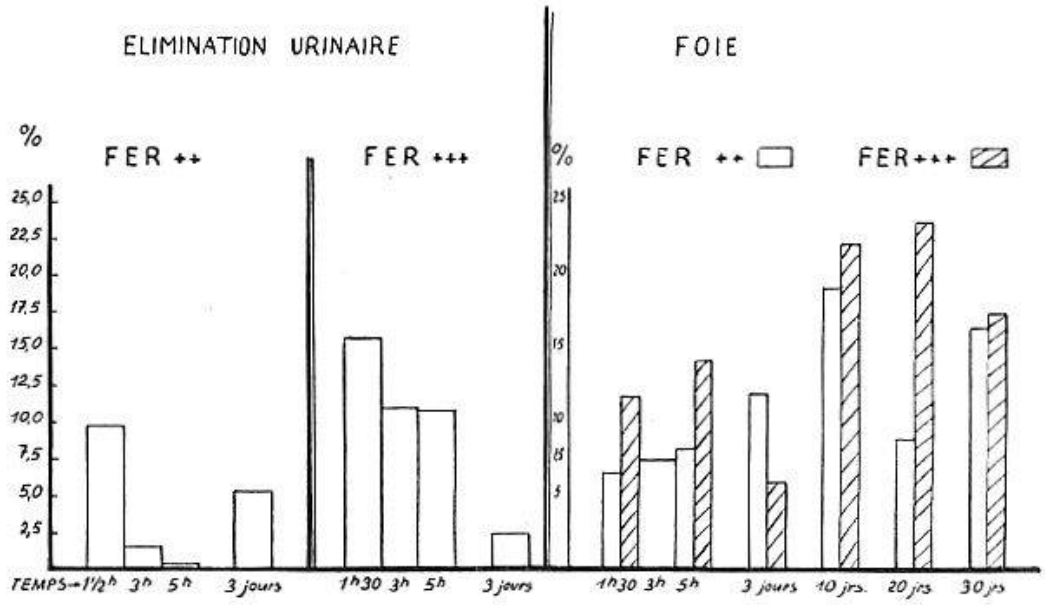

Fig. 2. Elimination urinaire dans les premiers 3 jours après l'injection i.v. du fer bi- et trivalent et variations du taux du fer radioactif dans le foie.

Le fer bivalent, par contre, accuse une diminution lente de son taux dans le plasma, à laquelle correspond un enrichissement progressif des globules rouges en fer (fig. 1).

L'organe qui participe le plus activement au métabolisme du fer est le foie qui s'enrichit très rapidement après l'injection de fer trivalent, par contre moins rapidement aux premières heures, mais d'une façon progressive après 3 jours avec le fer bivalent. Après 3 jours, le foie présente une diminution de sa teneur en fer trivalent, correspondant à une élimination plus abondante à travers la bile (fig. 2).

La rate ne participe pratiquement pas au métabolisme du fer injecté par voie intraveineuse. Le système musculaire ne semble pas participer activement, chez le lapin sain, au métabolisme du fer tout de suite après l'injection.

Au bout de 10 jours, le plasma sanguin ne contient pratiquement pas de fer, par contre les globules rouges en sont particulièrement riches Nous nous sommes demandé si ce fer était lié au stroma des erythrocytes ou s'il faisait partie déjà du pigment sanguin.

Nous avons donc extrait l'hémoglobine des ématies et nous l'avons transformée en hémine cristallisée que nous avons lavée avec de l'HCl dilué pour éliminer toute trace de fer non hémoglobinique, et nous avons pu constater la présence d'une hémoglobine radio-active, c'est-à-dire l'apparition du fer radio-actif dans la molécule du pigment sanguin.

L'apparition du fer dans le pigment sanguin chez l'animal normal se fait donc vers la fin de la première semaine, au moment ou le foie atteint sa plus forte teneur en fer. A partir de ce moment le métabolisme du fer

chez l'animal qui a reçu du fer trivalent est comparable à celui de l'animal qui a reçu du fer bivalent. En continuant l'étude du métabolisme du fer 20 et 30 jours après l'injection, nous pouvons constater que dans la deuxième semaine le taux du fer hépatique diminue, tandis que le taux de l'hémoglobine radio-active augmente toujours plus, pour atteindre les plus hautes valeurs à la fin de la quatrième semaine. Ce fait est marqué aussi par un enrichissement de fer radio-actif dans la moelle osseuse après 30 jours, tandis que le taux de fer reste bas pendant la phase de la plus forte synthèse hémoglobinique entre 10 et 20 jours.

Il est intéressant de remarquer que le passage du fer du foie à la moelle osseuse entre le 10e et le 20e jour est souligné par une nouvelle augmentation du taux du fer radio-actif dans la plasma, taux qui avait baissé presqu'à 0 après les 3 premiers jours.

Un fait intéressant à signaler est l'augmentation nette de fer dans la bile vers le 30e jours et le nouvel enrichissement de fer dans le foie après un mois, correspondant très probablement au début de l'hémolyse des ématies à hémoglobine radio-active. C'est en effet à ce moment que la rate s'enrichit aussi de fer radio-actif.

Le fer participe enfin aussi à la formation des hémines cellulaires, mais si la synthèse de l'hémoglobine radio-active se fait après une semaine, la synthèse de la myoglobine et du cytochrome se fait très probablement plus lentement. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence une myoblobine radio-active seulement 30 jours après l'injection de fer.

Chez le lapin anémié, le métabolisme du fer est particulièrement intense. L'enrichissement en fer des ématies quelques heures après l'injection est très important, l'élimination urinaire est par contre plus faible que chez les animaux normaux. La bile ne contient que des faibles quantités de fer radio-actif. Le foie et la moelle osseuse s'enrichissent d'une façon particulièrement intense en fer surtout pendant les premières heures, pour maintenir un taux assez élevé pendant les premiers jours. Il nous semble intéressant de signaler le comportement du fer dans la musculature et surtout dans le myocarde. Dans les premières heures après l'injection, le muscle et surtout le muscle cardiaque, s'enrichit en fer bivalent, tandis que l'enrichissement en fer trivalent se fait à partir du deuxième-troisième jour.

L'apparition d'hémoglobine radio-active se manifeste chez l'animal anémié déjà quelques jours (2–5 jours) après l'injection de fer radio-actif.

Une lésion hépatique (intoxication au phosphore) provoque une nette diminution du taux du fer radio-actif dans le foie et dans la bile, avec augmentation légère du métal dans le sang circulant.

Enfin nous avons pratiqué une transfusion de sang avec hémoglobine radio-active à un animal normal et nous avons pu suivre ainsi la destruction de la molécule de l'hémoglobine radio-active dans l'organisme. Les ématies transfuses peuvent rester longtemps en circulation avant d'être détruites par l'organisme qui les reçoit. Dans l'hémolyse, le foie et la rate et surtout la moelle osseuse s'enrichissent en fer radio-actif. La bile est particulièrement riche en fer, ce qui parle pour une augmentation de la fonction de destruction de l'hémoglobine à la hauteur du foie.

Discussion:

W. Frey (Bern): Ich würde gerne wissen, ob die Größe der renalen Eisenausscheidung von dem Grad der tubulären Rückresorption abhängig ist und eine Parallele zeigt zu der Wasserelimination. Ferner wäre von Interesse zu erfahren, ob die Speicherung im Retikuloendothel mit bestimmten Schwankungen der Plasmaeiweißkörper einhergeht.

L. Michaud (Lausanne): Les expériences des auteurs américains sur la résorption du fer et sa répartition dans les différents organes de l'organisme animal ont été faites sur le chien. Elles ont montré que seulement de petites quantités de fer sont résorbées, à peu près 1% de la dose thérapeutique administrée (par exemple 0,2 à 0,3 mg sur 20 ou 30 mg ingérés). Par contre, les chiens anémiés par des saignées répétées, donc en état d'hyposidérose, résorbent 20 fois plus de fer (à peu près 4 à 6 mg par jour).

Le Dr. *Hemmeler* a fait des expériences analogues sur la résorption du fer radio-actif chez les lapins et a trouvé que les lapins normaux résorbent 28 à 31% de la dose thérapeutique administrée, c.-à-d. à peu près 3 mg sur 10 mg ingérés. La même résorption a lieu chez des lapins qui ont été saturés en fer par un traitement préalable de 10 mg de Ferro-Redoxon par jour pendant 10 jours.

On peut donc conclure que l'organisme du lapin se comporte autrement que celui du chien ou bien que la différence est due au fait que les auteurs américains ont administré le fer aussi sous forme trivalente (Ferric-ammonium-citrate).

Il serait donc utile que Monsieur *Vannotti* étende ses recherches si intéressantes aussi à l'organisme du chien.

Monsieur *Hemmeler* a administré à ses lapins d'expérience 10 mg de fer radio-actif sous forme bivalente ($Fe\ Cl_2$) par la sonde gastrique. Le Dr *Joyet*, physicien du Centre anticancéreux *Roman* (Lausanne) a dosé le fer éliminé dans les selles et le fer réparti dans tous les organes (sang, rate, foie, moelle, muscles, etc.). Il n'a été retrouvé dans les organes qu'une certaine partie du fer ingéré. Par contre, en calcinant le reste de l'animal, et non seulement les organes précirés la totalité du fer ingéré a pu être retrouvée. Il est probable que le reste du fer a été stockée dans la paroi du tube digestif.

Il est plus intéressant de noter que le lapin anémié par des saignées répétées résorbé autant de fer radio-actif que le lapin normal et que chez lui aussi retrouve la totalité du fer administré dans l'animal total.

E. Glanzmann (Bern): Der Gedanke, den Stoffwechsel der Ferro- und Ferriionen mit Hilfe von radioaktiven Isotopen zu verfolgen, wie ihn *Vannotti* aufgegriffen hat, ist besonders reizvoll. Bekanntlich sind z. B. für die Blutbildung nur die zweiwertigen Ferroionen wirksam. Dieser Effekt ist wohl an die Möglichkeit geknüpft, daß die Ferroionen zu dreiwertigen Ferroionen im Organismus oxydiert werden können. Wie verhält es sich nun, wenn durch gewisse Reduktionsmittel wie Ascorbinsäure u. a. diese prompte Oxydation hintangehalten wird? Wir erleben zur Zeit mit solchen Eisenpräparaten klinisch gewisse Enttäuschungen, so daß wir vielfach wieder zum alten Ferrum reductum zurückgegriffen haben. Es würde mich interessieren, zu vernehmen, wie der Herr Vortragende darüber denkt.

A. Vannotti (Lausanne). Réponse à la discussion: L'élimination rénale du fer en semble pas être influencée d'une façon notable par l'élimination de l'eau. Des observations sur l'homme après surcharge intraveineuse de fer trivalent à fortes doses ne permettent pas de trouver une relation étroite entre quantité d'urine et teneur en fer urinaire. Il est probable que le rein élimine le fer dès que la sidérémie a atteint une certaine valeur, qui peut quelquefois varier d'individu à individu, et cette élimination a la valeur d'un mécanisme de défense de l'organisme contre une trop forte hausse du fer circulant, et comme telle elle entre en fonction très rapidement.

Nous ne pouvons pas encore nous exprimer sur le problème du transport du fer par les protéines plasmatiques, des expériences à ce sujet sont en cours.

La présence de certains réducteurs ou stabilisateurs du fer dans sa forme réduite, peut en effet retarder la transformation du fer bivalent ou trivalent. L'oxydation se fait cependant quand même une fois que le fer est séparé de son stabilisateur ou que ce dernier est détruit par l'organisme.

Ce retard dans l'oxydation du fer est à notre avis souvent utile pour prolonger l'action catalytique du métal dans la régulation de certains mécanismes de la respiration cellulaire, et il ne semble pas freiner d'une façon importante l'action du fer dans l'érythropoïèse. La stabilisation du fer dans sa forme bivalente est surtout utile dans le traitement peroral, car elle facilite la résorption du métal par l'intestin.

La différence de résorption du fer par l'intestin entre le chien et le lapin est à étudier, outre que dans la forme différente sous laquelle le fer a été administré par les auteurs qui se sont occupés de la question, par le fait que les réserves de fer chez le chien, animal carnivore sont plus importantes que les réserves chez le lapin, qui se trouve souvent en état d'anémie et d'hyposidérémie. Il n'est pas exclu que la période de 10 jours de traitement préalable, perorale de fer, soit trop courte pour compenser l'hyposidérémie et que le mécanisme de résorption du fer chez l'animal herbivore et carnivore soit aussi différent.

Résumé

Nos recherches dans ce domaine continuent; jusqu'à maintenant elles nous ont montré qu'après application intraveineuse de fer bi- et trivalent, des variations du métabolisme de fer sont visibles seulement pendant les quelques heures qui suivent l'injection. Après quelques jours, le fer injecté suit son métabolisme sans notable différence entre les deux formes de fer injecté. Le foie est l'organe principal de dépôt du fer, il semble régler les échanges de ce métal, surtout avec les organes hémopoïétiques. La synthèse de l'hémoglobine avec le fer injecté se fait, chez l'animal normal, vers la fin de la première semaine, mais elle est particulièrement rapide en cas d'anémie. Dans l'anémie, enfin, le muscle et surtout le myocarde présentent une affinité particulière pour le fer, probablement pour compenser certains mécanismes métaboliques troublés par la baisse du taux du pigment sanguin. Enfin le métabolisme du fer dans la formation des pigments cellulaires à base d'hémine (myoglobine et cytochrome) est nettement plus lent que celui du fer hémoglobinique.

La formation d'une hémoglobine radio-active nous ouvre de nouvelles possibilités de travail scientifique dans le domaine du métabolisme pigmentaire et nous fait entrevoir en même temps son application en thérapeutique.

Zusammenfassung

Unsere Erfahrungen auf dem Gebiete des Eisenstoffwechsels haben uns bisher gezeigt, daß nach i.v. Injektion von zwei- und dreiwertigen Eisen Veränderungen des Eisenstoffwechsels nur während weniger Stunden im Anschluß an die Injektion zu erkennen sind. Nach einigen Tagen läuft der Eisenstoffwechsel ohne deutlichen Unterschied zwischen den beiden Formen des injizierten Eisens ab. Das wichtigste Speicherorgan für Eisen ist die Leber, welche zusammen mit den hämopoetischen Organen die Abgabe dieses Metalls reguliert. Die Verwertung des injizierten Eisens zum Aufbau des Hämoglobins geht beim normalen Tier gegen Ende der ersten Woche vor sich. Sie tritt bei Anämie besonders rasch in Erscheinung. Bei der Anämie zeigen Muskulatur, und speziell das Myokard, eine besondere Affinität zum Eisen, wahrscheinlich wohl, um gewisse Stoffwechselmechanismen, welche durch das Absinken des Blutpigmentspiegels gestört sind, zu kompensieren. Schließlich sei noch erwähnt, daß der Eisenstoffwechsel bei der Bildung des Häminpigments der Zellen (Myoglobin und Cytochrom) deutlich langsamer abläuft als bei derjenigen des Hämoglobins.

Durch die Einführung des radioaktiven Hämoglobins eröffnen sich für das Gebiet des Pigmentstoffwechsels neue wissenschaftliche und damit zu gleicher Zeit therapeutische Möglichkeiten.

Riassunto

Le nostre ricerche continuano in questo campo: fino ad oggi ci hanno mostrato che dopo iniezioni endovenose di ferro bi- e trivalente, delle variazioni del metabolismo del ferro sono visibili soltanto durante le prime ore che seguono l'iniezione. Dopo qualche giorno, il ferro iniettato si comporta secondo il metabolismo abituale senza che si noti una differenza tra le due forme di ferro iniettato. Il fegato è il principale deposito del ferro, egli sembra regolare gli scambi di questo metallo, sopratutto con gli organi emopoietici. La sintesi dell'emoglobina col ferro iniettato si fa, nell'animale normale verso la fine della prima settimana. Essa è particolarmente rapida in caso di anemia. Nell'anemia il muscolo e sopratutto il miocardio presentano un'affinità particolare per il ferro, probabilmente per compensare certi meccanismi metabolici turbati dall'abbassamento del tasso del pigmento sanguigno. Infine il metabolismo del ferro nella formazione di pigmenti cellulari a base di emina (mioglobina e citocromo) è nettamente più lento di quello del ferro emoglobinico.

La formazione di emoglobina radioattiva ci offre nuove possibilità di

lavoro scientifico nel dominio del metabolismo pigmentario e ci fa nello stesso tempo intravedere la sua applicazione in terapia.

Summary

We are continuing our research work in the field of iron metabolism. Until now we have found that after the intravenous administration of iron in the bivalent and trivalent forms changes of metabolism can be detected only during the few hours following the injection. After several days iron metabolism is still maintained withoud notable difference between the two forms of iron injected. The liver is the principal storage depot for iron and probably regulates the exchanges of this metal, particularly with the hemopoietic organs. Formation of hemoglobin with the iron injected takes place in normal animals at the end of the first week and is especially fast in cases of anemia. In anemia the muscles, and particularly the myocardium, show an increased affinity for iron, probably to compensate certain metabolic mechanisms disturbed by the reduction of the pigment-iron fraction. Finally, the iron metabolism connected with the formation of hemin cellular pigments (myoglobin and cytochrom) is distinctly slower than that of the hemoglobin iron.

The formation of a radio-active hemoglobin provides new possibilities for scientific work in the domain of pigmentary metabolism and preshadows new applications in therapeutics.