

**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:** 5 (1949)

**Heft:** 5-6: Introduction à l'étude d'isotopes utilisés en biologie, clinique et thérapeutique : travaux édités par la Commission des Isotopes de l'Académie Suisse des Sciences Médicales = Einführung in die Anwendung der Isotopentechnik in Biologie, Klinik und Therapie : Veröffentlichungen der Isotopenkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Artikel:** Nouvelles acquisitions dans le domaine du métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radioactif

**Autor:** Vannotti, A. / Closuit, M. / Jaccottet, A.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-309188>

### **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:** 23.02.2026

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

Policlinique Médicale Universitaire de Lausanne

## Nouvelles acquisitions dans le domaine du métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radioactif

Par A. Vannotti, M. Closuit et A. Jaccottet

L'application d'isotopes radioactifs, c'est-à-dire d'éléments dont la radioactivité permet d'observer la présence dans les multiples réactions biochimiques de l'organisme, a donné une nouvelle et féconde impulsion aux études du métabolisme intermédiaire du fer.

Depuis 1939, *Hahn*, *Whipple* et collaborateurs se sont occupés de l'étude du problème du métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radioactif. Ils sont arrivés à la conclusion que l'organisme contrôle le métabolisme du fer surtout grâce au mécanisme de la résorption, l'élimination du métal n'étant que minime. Chez le chien devenu anémique par suite de saignées répétées et ayant reçu du fer radioactif per os, la quantité moyenne de fer marqué contenu dans les organes (foie, rate, moelle osseuse, plasma et globules rouges) était environ 58 fois plus grande que celle trouvée chez le chien normal.

A l'aide d'injections intraveineuses de gluconate ferreux marqué par du fer radioactif, les mêmes auteurs purent confirmer les constatations d'auteurs précédents, à savoir que l'élimination de fer par l'urine, la bile et l'intestin est minime et se manifeste d'une façon très passagère, seulement pendant quelques heures après l'injection. Le chien anémié, par exemple, élimine par l'urine entre 0,015 et 3,7% du fer radioactif injecté, 2 jours après l'injection. Le contrôle de l'élimination intestinale pendant plusieurs semaines montre que le chien perd régulièrement environ les mêmes quantités de fer, quantités qui varient entre 0,05 et 0,4 mg par jour.

Il est aussi intéressant de noter que les expériences de l'école de *Whipple* ont montré une forte variation individuelle en ce qui concerne le pouvoir de résorption du fer par le tube digestif. Cette assimilation n'est jamais de 100%, même pas dans les cas où l'organisme a un grand besoin de fer (anémie chez le chien) et où l'intensité de résorption est en relation avec les quantités de fer données à manger. Ainsi, pour de petites quantités

de fer, l'organisme est capable de retenir même le 50% du fer donné per os, tandis que pour de grandes quantités (400 mg), la résorption est très inférieure (5%).

Cette résorption a lieu principalement dans l'estomac, dans le grêle et surtout dans le duodénum. Elle est fonction en partie de la durée du passage du fer sur la muqueuse; elle est donc en relation avec le péristaltisme gastro-intestinal.

Comme l'ont observé *Hahn*, *Whipple* et collaborateurs, la rétention du fer par l'organisme est fonction des besoins en fer de l'organisme. Ce fait a été confirmé par *Austoni* et *Greenberg* qui ont trouvé que le rat normal retient le 30% donné per os, tandis que le rat anémique peut en retenir le 50%. La distribution du fer dans l'organisme a été aussi étudiée à fond. *Copp* et *Greenberg* ont constaté que l'organe le plus important pour le dépôt du fer est le foie, tandis que la rate ne joue qu'un rôle secondaire. Dans le cas d'une augmentation de la synthèse de l'hémoglobine, la quantité de fer déposée dans le foie diminue.

Il est, en outre, intéressant de constater que, selon les auteurs précités, la voie d'apport du fer dans l'organisme peut modifier la quantité de fer déposé dans le foie. La plus faible quantité est retrouvée dans le foie après apport à travers le tube digestif (résorption partielle du fer donné), la plus forte après injection intraveineuse. L'apport intrapéritonéal peut également donner une forte accumulation de fer dans le foie. Les quantités trouvées dans le sang 24 heures après l'injection varient par contre beaucoup et on ne peut pas tirer de conclusions en ce qui concerne l'influence des voies d'accès du métal dans l'organisme sur la teneur en fer circulant dans le sang.

Il est intéressant de noter que la répartition du fer varie selon que l'on étudie un individu jeune en pleine croissance ou un adulte. Pour le chien, *Hahn*, *Bale*, *Ross*, *Balfour* et *Whipple* ont pu observer que la rate et la moelle osseuse contiennent chez le jeune chien davantage de fer que chez l'adulte. D'ailleurs, on peut dire en général que chez le jeune, le fer s'accumule davantage dans les tissus de manière à former des réserves. Cela n'est pas le cas dans l'anémie où le fer est utilisé pour la formation d'hémoglobine.

Ces mêmes auteurs se sont intéressés tout particulièrement au problème de la résorption gastro-intestinale du fer. Ils ont pu observer que l'anémie aiguë par grosse saignée n'est pas nécessairement suivie d'une augmentation de l'assimilation du fer. Ce mécanisme n'entre en fonction que lorsque les réserves en fer de l'organisme ont considérablement diminué, surtout dans les anémies chroniques où la résorption du fer peut être 5-15 fois supérieure à celle que l'on constate chez le sujet normal.

L'assimilation du fer n'est donc pas fonction des besoins en fer de la moelle osseuse; elle dépend exclusivement des réserves en fer de l'organisme. Si ces réserves sont attaquées d'une façon importante, on voit alors entrer en fonction le mécanisme régulateur du métabolisme du fer. Dans un autre ordre d'idées, on voit, selon les auteurs américains, que l'absorption de fer par le tube digestif n'est pas non plus fonction des besoins respiratoires de l'organisme. En effet, une anoxémie de 50% de la concentration normale en oxygène pendant 48 heures ne modifie pas non plus la résorption. Une autre constatation intéressante est celle du blocage de la muqueuse gastro-intestinale par l'ingestion de fer. Si l'animal d'expérience a été traité 1-6 heures auparavant par du fer non radioactif, l'apport peroral de fer radioactif ne permettra pas de déceler le passage de ce fer dans le corps. Le fer donné précédemment a saturé complètement la muqueuse intestinale et a empêché ainsi toute assimilation ultérieure. Cette dernière se fera au moment où l'organisme aura utilisé les dépôts de fer à la hauteur de la muqueuse.

C'est ainsi que *Balfour, Hahn, Bale, Pommerenke* et *Whipple* arrivent à formuler l'hypothèse de la présence dans la muqueuse gastro-intestinale d'un complexe permettant de combiner réversiblement le fer. Ce complexe pourrait être vraisemblablement une protéine et serait capable de prendre de petites quantités de fer apportées par le tube digestif et de les céder au plasma sanguin au fur et à mesure que son taux s'abaisse. En général, le processus du passage de ce fer accumulé dans la muqueuse vers le plasma sanguin se fait lentement et demande même plusieurs jours, tandis que la saturation par le fer venant de l'intestin est beaucoup plus rapide et peut se faire en 1-2 heures. Cette question a été d'ailleurs étudiée à fond par *Granick* et ses collaborateurs qui ont isolé chimiquement un complexe fer-protéine ayant ces caractéristiques: la protéine est appelée apoferritine et le complexe ferreux, ferritine. Cette ferritine s'accumule considérablement dans la muqueuse gastro-intestinale et surtout duodénale quelques heures après l'ingestion de fer (augmentation maximale 7 heures après). Petit à petit, le taux de ferritine diminue pour arriver en 3-6 jours au niveau de départ.

*Hahn, Granick, Bale* et *Michaelis* ont étudié le mécanisme de formation de la ferritine au moyen du fer radioactif. La ferritine ainsi marquée a été trouvée en quantité importante dans la rate ainsi que dans le foie. Dans ces organes, la ferritine est formée, en partie tout au moins, par le fer provenant de la destruction de globules rouges. Ce complexe fer-protéine n'est donc pas seulement un régulateur de la résorption du fer, mais il joue aussi le rôle de dépôt de fer.

Un problème important souvent étudié en pathologie humaine



(*Barkan, Heilmeyer, Vannotti et Delachaux, etc.*) est celui du taux du fer plasmatique et de ses relations avec le fer contenu dans les globules rouges. Il est intéressant d'étudier avec le fer radioactif le rapport entre le taux du fer plasmatique et celui du fer radioactif introduit; on peut observer ainsi des variations considérables entre ces deux valeurs probablement dues aux conditions de résorption du fer et aux besoins de l'organisme. Le 95% du fer plasmatique est lié aux protéines; le 15% seulement de ce fer est lié aux globulines (*Yoshikawa, Hahn et Bale*). Selon *Hahn, Bale, Ross, Hettig, Whipple* et selon *Govaerts et Lamenrecht*, la pénétration du fer du plasma dans les globules rouges n'est pas un phénomène facile, tout au moins dans des expériences *in vitro*. En effet, en mettant en contact pendant 24 heures des globules rouges avec du plasma contenant du fer radioactif, ces auteurs n'ont pu constater le passage du fer dans les globules rouges. Il faudrait donc conclure que le fer des ématies est lié à l'hémoglobine. Si des globules rouges contenant du fer radioactif sont mis en contact avec du plasma normal pendant 24 heures, on retrouve ensuite dans ce plasma moins de 15% de fer radioactif (*Hahn, Bale, Ross, Hettig, Whipple*). Les échanges entre le plasma et les ématies ne sont donc pas importants; le passage du fer dans le plasma est dû en partie à l'hémolyse. Il faut cependant se demander si, *in vivo*, il n'existe pas d'autres possibilités de passage du métal dans les éléments du sang circulant.

Le fait que l'on trouve des globules rouges contenant du fer radioactif une demi-heure après l'injection de fer semble indiquer cependant que le métal a été fixé par les globules rouges, car il est peu probable que l'organisme ait pu, dans un laps de temps si court, synthétiser et mettre en circulation une hémoglobine contenant du fer radioactif. La quantité de fer radioactif facilement dissocié par l'acide chlorhydrique (le fer hémoglobinique n'est pas dissocié par ce procédé) est de l'ordre de 3-24% du fer radioactif total des ématies (*Miller et Hahn*).

Un autre problème, qui a été résolu par l'emploi du fer radioactif et qui avait déjà été soulevé par *Starkenstein*, est celui de la forme sous laquelle le fer est le plus facilement assimilé par l'intestin. Comme *Starkenstein* l'avait déjà constaté, c'est le fer bivalent qui passe le plus rapidement à travers le filtre intestinal (*Hahn, Jones, Lowe, Mencely, Peacock*). Cependant, chez certaines races animales, cette différence n'est pas visible.

Le rein est capable d'éliminer de petites quantités de fer. Cette élimination est plus faible dès qu'il s'agit d'organismes présentant une carence en fer (*Yuile, Steinmann, Hahn et Clark*). L'élimination par la bile est aussi faible (*Greenberg, Copp et Cuthbertson*).

Le fer radioactif a été utilisé aussi pour étudier certains problèmes de

pathologie humaine. L'homme dépourvu de réserves de fer absorbe souvent 10–20 fois plus de fer que l'homme normal. Dans l'anémie hémolytique, la teneur en fer des globules rouges est faible, celle des autres tissus est importante (*Balfour, Hahn, Bale, Pommerenke et Whipple*); par contre, dans l'ulcère gastro-duodénal, le contenu en fer des ématies est élevé. Dans l'anémie hypoplastique, le 4% seulement du fer radioactif est utilisé. Dans l'anémie pernicieuse, l'utilisation du fer devient tout à coup importante à partir de la crise réticulocytaire déclenchée par l'extrait hépatique. Dans cette forme d'anémie non encore traitée, il est intéressant de noter que la résorption intestinale du fer est bonne et augmente même, mais que son utilisation à la hauteur de la moelle osseuse est bloquée. Si l'utilisation ne peut se faire tout de suite, l'organisme humain est donc capable de fixer dans ses organes de dépôt des quantités importantes de fer. Par contre, l'homme normal peut employer rapidement le fer qu'il a reçu (*Dubach, Moore, Minnich, voir aussi Ross et Greenberg et Wintrobe*).

Dans une précédente communication à l'Académie Suisse des Sciences Médicales, nous nous sommes occupés des modifications ultérieures que subit le fer, une fois qu'il a passé à travers le filtre intestinal. Nous avons pu réaliser ce travail en utilisant le fer introduit par voie intraveineuse dans l'organisme du lapin sous forme de sel bi- ou trivalent.

Ces recherches, bien que simples en principe, présentent de sérieuses difficultés techniques qui méritent d'être citées ici brièvement, car il est utile que le médecin et le biologiste puissent être renseignés non seulement sur les résultats, mais aussi sur les problèmes strictement inhérents à la manipulation, au dépistage et à la détermination quantitative de l'isotope radioactif. C'est à cette tâche délicate que la Commission des isotopes de l'Académie s'est surtout vouée pendant ces dernières années.

Dans notre cas, nous avons utilisé du fer qui avait été produit par le cyclotron de l'Institut of Technology of the Massachusetts University et plus tard par la Division des isotopes de la Atomic Energy Commission, à Oak Ridge. Nous remercions ici ces deux instituts scientifiques américains pour l'aide substantielle qu'ils nous ont apportée à différentes reprises.

Le fer radioactif utilisé,  $\text{Fe}^{59}$  ( $T_{1/2} = 47$  jours), provenait de l'irradiation du cobalt par des neutrons; il contenait donc une certaine quantité de cobalt, ainsi que des traces de cuivre. Il fallut éliminer ces impuretés pour éviter des erreurs qui auraient pu être d'une certaine importance. Au cours de nos recherches, nous nous sommes aperçus que certains envois de fer contenaient encore un autre isotope de fer, le  $\text{Fe}^{55}$ , avec une valeur de  $T_{1/2} = 4$  ans.

Mais les inconvénients les plus graves que nous avons rencontrés dans nos études étaient dus au fait qu'en travaillant avec de grandes quantités de matériel, la calcination des organes donnait un volume de cendres tel qu'il absorbait une grande partie du rayonnement mou du fer. C'est ainsi que si la calcination sèche peut être utilisée pour la détection du fer radioactif dans des organes donnant un petit volume de cendres ou pour de petites quantités de tissus, elle n'est plus utilisable pour des quantités importantes de tissus. A ce propos, il serait indiqué de souligner le fait que pour un isotope à basse énergie, donc à rayonnement mou, la méthode usée pour la calcination et déterminant une structure particulière des cendres (poudre amorphe fine, dépourvue de cristaux de charbon ou de conglomerats), est d'une importance capitale.

Les quelques exemples cités ici peuvent donner une idée des causes d'erreur<sup>1)</sup>.

L'absorption des cendres pour différents organes était la suivante:

cendres du foie ( $\frac{1}{2}$ organe):	25%
cendres des reins:	21%
cendres des muscles (50 g):	17%
cendres des os (50 g):	plus de 100%

La courbe suivante montre pour les cendres d'os, l'activité des cendres en fonction du poids. La courbe expérimentale indique que l'absorption des radiations par les cendres augmente considérablement dès que la quantité des cendres est importante.

Pour éviter les difficultés inhérentes à ce problème, *Ross* et *Chapin* ont utilisé la technique suivante: calcination des tissus, mise en solution du fer et récupération du métal par électrolyse.

Nous avons également utilisé ce procédé; mais, pour de grandes quantités de matériel, nous nous sommes aperçus qu'il ne donne pas les résultats escomptés.

En effet les phosphates de fer restent à l'état de précipités et le fer qu'ils retiennent ne peut être déposé électrolytiquement.

Ainsi, nous nous sommes résolus à étudier une nouvelle méthode permettant de nous donner de bons résultats, même lorsqu'il s'agit d'expériences nécessitant la destruction complète de tout l'animal avec tous ses organes.

Cette méthode comporte deux parties:

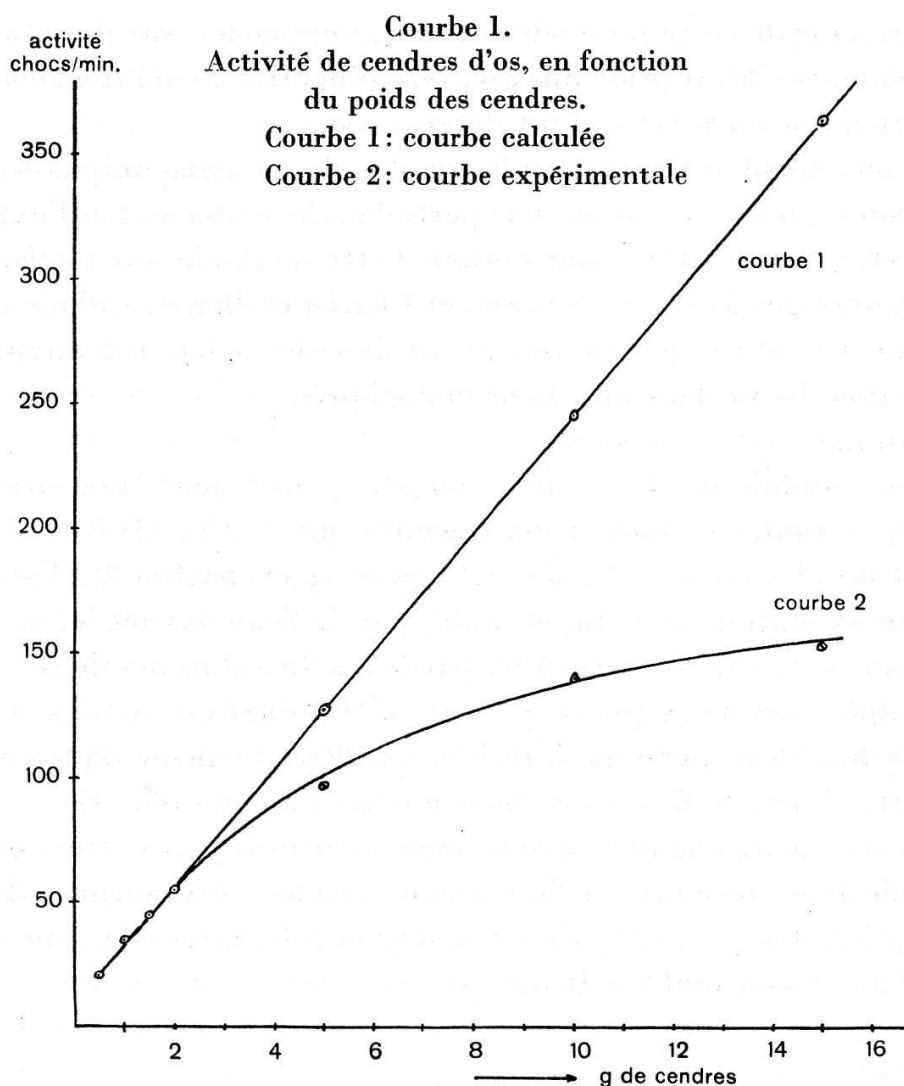
A. Solubilisation et minéralisation des matières organiques.

B. Extraction quantitative du fer.

A. Une des plus anciennes méthodes de solubilisation des matières

---

<sup>1)</sup> Tous les examens de détermination quantitative d'isotopes radioactifs ont été faites par l'un de nous dans l'Institut de chimie-physique de l'Université de Lausanne dirigé par Monsieur le Professeur *Haenny*, auquel vont nos sincères remerciements.



organiques est la méthode de Kjeldahl qui utilise  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré et  $\text{HClO}_4$ . Cette méthode perfectionnée par *Kahane* pour ses recherches toxicologiques (l'action de l'acide perchlorique sur les matières organiques, *Kahane*, 1934) a été adaptée à nos besoins.

Cette adaptation fut longue et rendue difficile par la quantité de matières à solubiliser. En effet, si l'opération est relativement facile pour des organes d'un faible poids, les difficultés pour des organes comme les muscles du lapin sont plus que décuplées.

Nous nous sommes, en définitive, arrêtés à la technique suivante: la dissolution des tissus biologiques est effectuée à l'aide d' $\text{HNO}_3$  concentré et peu d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  fumant. Ensuite, seulement, nous avons attaqué cette dissolution par  $\text{HClO}_4$  conc.

B. Extraction quantitative du fer. Plusieurs méthodes furent successivement employées:

1<sup>o</sup> Dépôt de fer métallique par voie électrolytique d'après *Ross* et *Chapin* (Review of Scientific Instruments, February 1942).

Le principe de cette méthode est très avantageux, car il évite tous les inconvénients d'absorption dus aux sels minéraux. Seul intervient l'auto-absorption due au fer et qui fut déterminée.

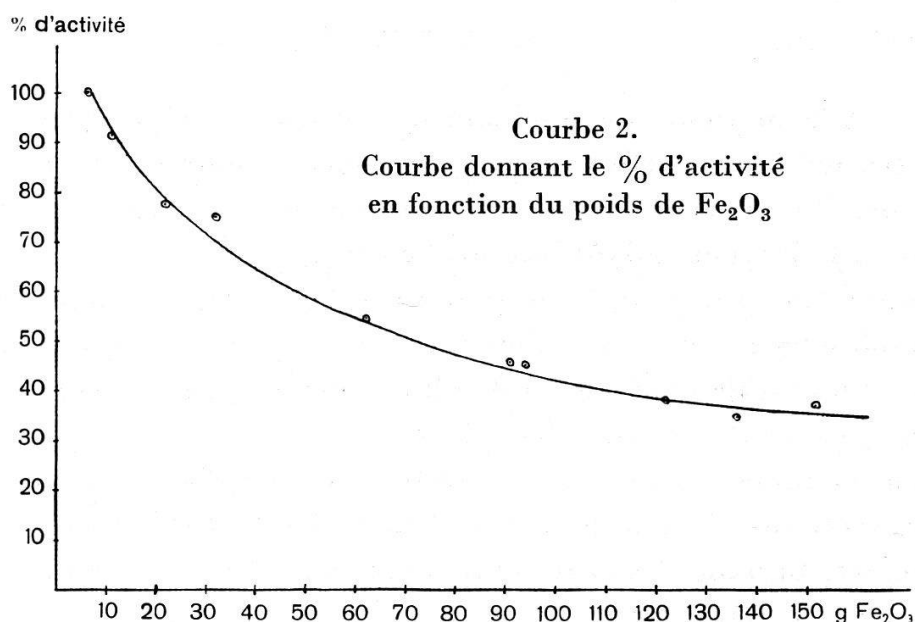
L'inconvénient est que les phosphates de fer ne sont pas solubilisés et par conséquent, nous avons une perte dans le rendement de l'extraction.

2<sup>o</sup> Extraction du  $\text{FeCl}_3$  par l'éther. Cette méthode que *Rothe* (*Treadwell*, Manuel de chimie analytique, et *Charlot* et *Bézier*, Chimie minérale quantitative) utilise pour doser le fer dans les aciers fut adaptée dans l'extraction du fer dans des tissus biologiques.

Le principe est le suivant:

Après solubilisation et minéralisation des matières organiques, l' $\text{H}_2\text{SO}_4$  restant en solution est précipité par  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{HClO}_4$  réduit par  $\text{TiCl}_3$  et la solution acidifiée par  $\text{HCl}$  conc. ( $p_{\text{H}}$ : environ 2). Après filtration et réoxydation du  $\text{FeCl}_2$  en  $\text{FeCl}_3$  par de l'eau oxygénée, on procède à plusieurs extractions successives par le fer. La solution éthérée de  $\text{FeCl}_3$  après adjonction d'une petite quantité d' $\text{HCl}$  dilué est distillée. On précipite l'hydrate ferrique dans le résidu, on filtre et calcine dans un creuset de quartz. L'oxyde formé est alors mesuré au compteur Geiger-Müller.

Cette méthode, que nous avons finalement utilisée, est très sensible et donne de bons résultats si l'on prend certaines précautions. En effet, l'absorption due au  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  n'est pas négligeable, mais elle peut être calculée d'une façon tout à fait précise.



Ayant obtenu une technique de détermination suffisamment précise pour nous permettre de dépister le 80–90% du fer radioactif introduit dans l'organisme, nous avons pu continuer notre travail.



Nous avons en effet constaté, lors de nos précédentes expériences, que la répartition du fer varie selon que l'on injecte dans la veine du lapin du fer bi- ou trivalent, mais que ces variations ne sont pas grandes, ni de longue durée. En effet, quelques heures après l'injection (1-3 heures), le métabolisme intermédiaire du métal se comporte de façon analogue, aussi bien après l'injection de fer bivalent que celle de fer trivalent. En outre, on avait pu constater que certaines variations dans la répartition et l'élimination du fer étaient dues au sel de fer utilisé pour l'injection (p. ex.: citrate ou lactate). Le foie est l'organe principal du dépôt et du métabolisme du fer, tandis que la rate ne participe pas activement aux transformations ultérieures du fer introduit dans l'organisme par voie intraveineuse. Cet organe ne s'enrichit en fer radioactif qu'au moment où apparaissent les globules rouges, porteurs d'une hémoglobine radioactive; en d'autres termes, la rate ne participe au métabolisme qu'en sa qualité d'organe de dépôt du fer libéré par l'hémolyse. Enfin, nous avons mis en évidence le fait que le rein est un important organe d'élimination du fer, mais que cette élimination ne se fait que lors d'une augmentation considérable de fer sérique due à une injection de fortes doses de fer. L'élimination rénale est donc seulement un mécanisme de protection contre une trop grande invasion de fer dans l'organisme (soit après injection, soit après une hémolyse trop intense.)

Nous avons ensuite étudié les rapports existant entre le fer et la fonction de la moelle osseuse et nous avons constaté la synthèse plus rapide de l'hémoglobine en cas d'anémie. Ce fait avait déjà été mis en évidence par *Hahn, Whipple* et collaborateurs.

Un problème qui n'avait pas été abordé jusqu'ici est celui de l'étude des relations existant entre le métabolisme intermédiaire du fer et les besoins en fer de la cellule (besoins métaboliques, respiratoires, énergétiques). C'est surtout ici que nous avons dû recourir à un bilan complet du fer injecté par voie intraveineuse chez le lapin.

Un premier problème nous semble important à résoudre: celui de la localisation du fer dans la cellule. D'après *Mac Callum* et d'autres auteurs qui avaient étudié la répartition du fer à l'aide de méthodes de coloration histologique, les quantités de fer les plus importantes devaient se trouver dans les noyaux. Récemment, cependant, cette hypothèse avait été mise en doute par d'autres auteurs.

Pour trancher la question, nous avons utilisé la méthode de Claude pour la séparation par centrifugation des noyaux du cytoplasme des cellules du foie. En ayant injecté préalablement du fer radioactif, nous avons pu localiser le métal grâce à sa radioactivité dans les couches du centrifugat contenant exclusivement le cytoplasme, tandis que la couche

renfermant les noyaux et les débris de noyaux était pratiquement dépourvue de fer radioactif.

Le cytoplasme contient toujours du fer, même si l'on élimine par longue centrifugation tout résidu de noyau.

Nous faisons les mêmes constatations lorsque la séparation entre noyau et cytoplasme a lieu 1-4 jours après l'injection de fer. Si, par contre, nous examinons l'animal 3-4 semaines après l'injection, nous constatons à ce moment-là la présence de faibles quantités de fer, dans le noyau également; ces traces de métal semblent donc être l'expression d'une forme complexe de fer de dépôt ou de fer appartenant à certains ferments du noyau. Ces constatations ont probablement leur importance en ce qui concerne la localisation de la synthèse de l'hémoglobine dans l'érythroblaste. Comme nous avons pu le démontrer, la protoporphyrine se trouve au moins en partie dans le cytoplasme et nous pouvons ainsi localiser avec probabilité le lieu de synthèse de l'hémoglobine dans cette partie de l'érythroblaste.

En ce qui concerne le bilan du fer chez l'animal normal après surcharge, nous devons signaler que celui-ci est différent non seulement suivant la valence ou le sel de fer utilisé, mais aussi suivant les quantités de fer injecté. Nous avons utilisé pour ces recherches du lactate de fer bi- ou trivalent à des doses variables (de 200 à 8000  $\gamma$  de fer) pour des lapins, dont le poids variait entre 1800 et 2300 g. Lorsqu'il s'agit de fortes doses de fer, l'organisme essaye de se défendre contre l'apport trop important du métal en en éliminant une partie par les reins et en fixant d'une façon passagère l'autre partie dans les organes de dépôt (foie) ou surtout dans des tissus où le fer reste seulement quelques heures pour réapparaître

Tableau 1

	Lapin normal	
	Fe <sup>++</sup> %	Fe <sup>+++</sup> %
Sang	24,6	20,5
Foie	38,6	43,5
Rate	0,6	0,8
Reins	3,8	5,0
Intestins	6,5	7,6
Cœur	0,26	0,1
Poumons	0,6	0,8
Cerveau	0,04	0,03
Muscle	7,0	8,0
Os	3,8	4,6
Peau	8,3	7,8
	94,10	98,73

dans la circulation dès que le taux sanguin a légèrement baissé (peau, tissu conjonctif, musculature). Lorsqu'il s'agit de faibles doses, ces phénomènes se répètent, mais d'une façon plus faible, passagère et incomplète.

Nous donnons, ci-après, un tableau concernant la répartition du fer, en pourcent de la dose injectée, 1 ½ h. après l'injection de 500  $\gamma$  de lactate ferreux et ferrique.

Ce tableau nous montre que le fer bivalent réduit se dépose en moins grande quantité dans le foie, les reins et l'intestin; il est ainsi moins rapidement éliminé par l'urine, la bile et l'intestin. Par contre, il se dépose davantage dans les tissus tels que les muscles et le myocarde et circule plus longtemps dans le sang que le fer trivalent oxydé.

Ce phénomène s'observe aussi dans les cas d'anémie, où cependant les différences entre le fer bivalent et le fer trivalent sont moins frappantes.

Les tableaux suivants donnent les résultats de la répartition totale du fer radioactif dans l'organisme chez le lapin normal et le lapin dans certaines conditions pathologiques telles que l'anémie chronique par saignées répétées, la permanence dans un état d'hypoxydose correspondante à l'altitude de 6000 mètres, l'hyperthyroïdisme et l'infection fébrile aiguë.

Si nous comparons la répartition du fer chez le lapin normal et chez le lapin anémié par des saignées répétées, nous trouvons des différences extrêmement marquées.

Tableau 2

*Valeurs moyennes des résultats des bilans totaux du fer radioactif 90 min. après l'injection de 500  $\gamma$  de lactate ferreux ou ferrique*

	Normal		Anémie		Altitude		Hyperthyroïdisme		Infection fébrile aiguë	
	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>
Sang	24,60	20,50	25,00	29,90	28,00	29,23	28,80	30,50	3,80	4,20
Foie	38,60	43,50	17,30	15,40	22,00	15,20	33,30	33,70	30,80	30,00
Os	3,80	4,60	12,80	17,80	12,50	10,50	10,20	10,90	26,48	27,00
Reins et urine	3,80	5,00	6,20	5,80	10,01	7,20	7,80	5,60	5,91	4,48
Peau	8,30	7,80	0,87	0,90	5,80	9,60	4,74	4,01	4,03	7,60
Muscles	7,00	8,00	6,00	5,50	6,35	12,50	6,12	3,40	10,29	10,90
Rate	0,60	0,80	0,13	0,12	0,10	0,50	0,26	0,21	0,40	0,55
Cerveau et moelle	0,04	0,03	0,07	0,03	0,50	0,20	0,18	0,27	0,22	0,22
Poumons	0,60	0,80	0,83	0,80	0,40	0,90	0,49	1,05	0,51	0,69
Intestins et selles	6,50	7,60	6,90	6,50	6,05	4,60	5,40	5,65	5,74	5,40
Cœur	0,26	0,10	0,12	0,05	0,20	0,20	0,73	0,43	0,29	0,23
Totaux	94,10	98,73	80,22	82,80	91,91	90,63	98,02	95,72	88,47	91,27

Tableau 3

*Valeurs moyennes des bilans totaux du tableau précédent ramenées à 100%*

	Normal		Anémie		Altitude		Hyper-thyréose		Infection fébrile aiguë	
	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>++</sup>	Fe <sup>+++</sup>
Sang	26,17	20,85	33,47	36,77	30,00	32,30	29,62	32,02	4,23	4,62
Foie	41,07	43,96	23,44	18,02	24,00	16,92	33,91	35,08	35,31	33,00
Os	4,03	4,68	16,64	21,04	13,50	11,25	10,50	11,34	30,21	29,40
Reins et urine	4,09	5,10	7,08	7,04	11,18	7,98	7,87	5,81	6,53	4,93
Peau	8,81	7,89	1,13	1,17	6,38	10,53	4,81	4,25	4,40	8,36
Muscles	7,43	8,10	7,80	6,65	6,98	13,98	6,18	3,51	11,23	11,90
Rate	0,63	0,80	0,16	0,15	0,11	0,55	0,26	0,21	0,44	0,60
Cerveau et moelle	0,04	0,03	0,09	0,03	0,55	0,22	0,18	0,28	0,24	0,24
Poumons	0,63	0,80	1,07	1,03	0,44	0,99	0,49	1,15	0,56	0,76
Intestins et selles	6,82	7,69	8,97	8,05	6,64	5,06	5,45	5,90	6,55	5,94
Cœur	0,28	0,10	0,15	0,05	0,22	0,22	0,73	0,45	0,30	0,25
Totaux	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Le fer circulant a légèrement augmenté; l'élimination également, mais les organes de dépôt, par contre, sont particulièrement pauvres en fer radioactif ainsi que la peau qui montre une diminution de 8% à 1% et le foie qui n'a capté que la moitié du fer que l'on trouve chez l'animal normal. Il est intéressant de constater aussi l'augmentation du fer dans les poumons dans l'anémie; ce phénomène doit probablement être en relation avec l'augmentation de la fonction respiratoire pulmonaire chez le sujet anémique. La forte diminution du fer dans les organes de dépôt doit être en relation avec l'énorme accumulation du métal à la hauteur de la moelle osseuse dont la teneur passe à des valeurs 4-5 fois supérieures à celle de la moelle osseuse normale.

Cette énorme fixation du fer au siège même de l'érythropoïèse ne nous étonne pas chez le sujet anémique. Elle souligne simplement le rôle important du mécanisme de fixation du fer dans les organes érythropoïétiques et sa régulation rapide.

En étudiant la répartition du fer chez le lapin soumis subitement à une hypoxydose correspondant à l'altitude de 6000 mètres, nous rencontrons des valeurs qui se rapprochent singulièrement de celles obtenues dans l'anémie, à savoir que le fer circulant est légèrement plus élevé que chez le sujet normal et que le fer se fixe de nouveau dans un fort pourcentage (environ trois fois plus) dans la moelle osseuse. Enfin, nous voyons que les muscles semblent attirer davantage de fer à l'altitude que chez le sujet normal, phénomène que l'on observe aussi à la hauteur du



cœur. Le système nerveux semble aussi s'enrichir en fer dans ces conditions.

Nous constatons à nouveau que la fonction érythropoïétique régit le métabolisme du fer en provoquant une fixation du métal dans la moelle osseuse, fixation qui est cependant inférieure à celle constatée dans l'anémie. Cependant, on a l'impression que la masse musculaire s'enrichit aussi en fer. Ce phénomène, nous le voyons encore plus accentué pour le cœur dans l'hyperthyroïdisme et surtout dans les états fébriles aigus.

Dans l'hyperthyroïdisme, la fixation du fer dans la moelle n'est pas aussi importante que dans l'anémie, mais elle est de la même importance que celle qui est constatée dans l'hypoxydose. Ce fait est particulièrement intéressant, car il souligne l'importance de la régulation thyroïdienne de l'érythropoïèse. Les muscles au repos ne s'enrichissent pas en fer, mais le fer se dépose par contre dans le muscle du cœur qui est soumis à un effort considérable dans l'hyperthyroïdisme. Nous retrouvons ici l'influence de la fonction musculaire sur la fixation du fer injecté. A ce propos, il est intéressant de noter qu'entre le fer bivalent et le fer trivalent, les différences ne sont en général pas importantes; elles proviennent du comportement différent de l'élimination urinaire du fer bi- et trivalent. Par contre, on est étonné de constater que pour le muscle en activité constante (le cœur), les valeurs du fer bivalent sont nettement supérieures à celles du fer trivalent. Cette constance retrouvée dans toutes les nombreuses expériences faites semble en tout cas dépasser les erreurs de la méthode, bien qu'il s'agisse là de très petites quantités de fer fixées à la hauteur du myocarde.

Enfin, nous avons abordé le problème complexe et souvent controversé du métabolisme du fer dans les cas d'infection fébrile. A cet effet, nous avons injecté dans la veine chez le lapin des suspensions de staphylocoques ou de colibacilles provoquant une infection aiguë avec hyperthermie et leucocytose. Au plus fort de ces manifestations inflammatoires aiguës, nous avons injecté le fer radioactif et sacrifié l'animal 1 1/2 heures après cette dernière injection. Voici les résultats:

Avant tout, nous enregistrons une chute très marquée du fer circulant qui représente environ les  $\frac{1}{6}$  du fer circulant chez l'animal normal. Cette rapide diminution mérite d'être soulignée tout particulièrement, car dans toutes nos expériences, nous avons remarqué que sauf de légères variations dans le sens d'une augmentation minime, le volume du fer circulant semblait particulièrement constant. A part cette forte diminution de fer dans le plasma, nous constatons une légère diminution du fer dans le foie et dans la peau. L'élimination du métal est pratiquement inchangée; par contre, nous retrouvons une énorme augmentation du fer fixé dans



la moelle osseuse correspondant à des valeurs sept fois plus élevées que celles de la normale, ainsi qu'une augmentation marquée de fer dans la musculature, dans le système nerveux et dans le myocarde.

L'interprétation de ces résultats est difficile. On peut rapprocher nos résultats des constatations cliniques désormais connues portant sur une nette diminution du fer sérique chez les patients atteints de maladies infectieuses et présentant des états fébriles. Cependant, nos bilans montrent qu'une hyposidérémie n'est nécessairement pas l'expression d'un manque de fer. Au contraire, nous retrouvons le fer en quantité augmentée dans certains tissus et notamment dans les muscles, organes où les échanges respiratoires sont très intenses et où le fer pourrait jouer son rôle de catalyseur. A ce propos, il est intéressant de rappeler que dans l'hyperthyroïdisme, cette augmentation de fer dans la musculature du squelette n'était pas visible. Il faut cependant relever que nos animaux d'expérience ont été gardés pendant toute la durée de l'hyperthyroïdisme dans leurs cages étroites et que le cœur, seul muscle n'ayant pas été épargné au point de vue énergétique, présentait à l'hyperthyroïdisme une nette augmentation de fer radioactif.

A notre étonnement, nous avons également constaté une énorme fixation de fer à la hauteur de la moelle osseuse. Il ne se produit pas ici une stimulation de l'érythropoïèse comme pour l'anémie ou pour l'hypoxémie d'altitude. Au contraire, on observe en général l'apparition d'une anémie hypochrome, expression d'une inhibition de la synthèse de l'hémoglobine. *Hemmeler* parle même d'une anémie hypo- et aplastique toxiinfectieuse. Cette accumulation de fer dans la moelle est donc probablement l'expression d'une utilisation accrue du fer de la part de l'hémopoïèse. On peut se demander si elle ne participe pas activement à la formation de globules blancs ou à d'autres mécanismes humoraux de l'organisme contre l'infection (système réticuloendothélial). Une explication intéressante du mécanisme de l'anémie toxiinfectieuse est celle de *Neukomm* qui pense que le plasma sanguin n'est plus capable de véhiculer le fer à la suite de modifications du point isoélectrique des protéines plasmatiques pendant les processus inflammatoires.

Cette hypothèse séduisante est surtout valable dans les états toxi-infectieux chroniques. Dans nos cas d'infection aiguë, nous voyons que le transport du fer se fait néanmoins suivant des répartitions qui montrent une régulation dirigée par les besoins de l'organisme. Le plasma sanguin a pu donc fonctionner comme transporteur du fer. Néanmoins, il reste à voir si l'altération du  $p_H$  des tissus dans le mécanisme inflammatoire et l'influence que ces réactions physico-chimiques ont sur le point isoélectrique des protéines et indirectement sur le pouvoir de

captation du fer par le plasma sanguin ne jouent pas ici un rôle important dans l'explication de la forte diminution du sang circulant.

A travers ces mécanismes mis en évidence par *Neukomm*, le processus phlogistique retiendrait le fer dans les tissus et notamment là où le métabolisme est le plus altéré dans l'accès de fièvre (musculature selon l'hypothèse de *Vernoni*), ainsi que dans le système réticuloendothélial (selon l'hypothèse de *Heilmeyer*), de sorte que la circulation du fer subirait une nette diminution. Ce phénomène de rétention et d'inhibition du passage du fer des tissus au plasma circulant n'existerait pas par contre dans l'anémie par hémorragie prolongée où le taux de fer circulant reste élevé, même si la moelle osseuse fixe une forte quantité de fer pour la régénération érythrocytaire.

Dans les affections fébriles infectieuses chroniques, cette diminution du fer circulant provoque à la longue un appauvrissement en fer de la moelle et déclenche ainsi une anémie chronique qui peut entraîner une nette hyposidérose de l'organisme.

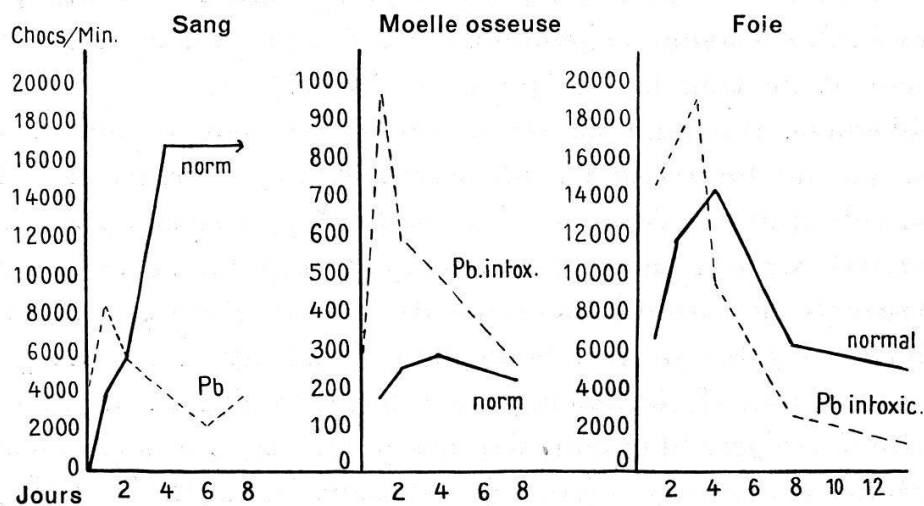
Il nous reste à savoir si cette migration rapide de fer dans les tissus soumis à une diminution d'oxygène (hypoxydose) ou à une augmentation des phénomènes oxydatifs (hyperthyroïdisme et état fébrile) est causée par un besoin immédiat en fer (grâce à son pouvoir de changer rapidement de valence, le fer peut jouer éventuellement le rôle d'oxydoréducteur) ou plutôt par une stimulation de la synthèse des pigments et ferments respiratoires à base de fer (les hèmes cellulaires).

Nous ne pouvons pas donner une réponse directe à cette question importante. Nous avons cependant des éléments qui nous permettent probablement de trancher la question. Avant tout, nous voyons que l'enrichissement tissulaire en fer se fait aussi bien au moyen du fer bivalent que du fer trivalent qui, étant oxydé, pourrait difficilement jouer un rôle d'oxydoréducteur. En outre, nous avons toute une série d'expériences sur le lapin qui nous montrent que pendant l'effort musculaire intense (faradisation d'un groupe de muscles) il n'y a pas d'accumulation locale notable de fer. Seule, une faradisation répétée pendant plusieurs semaines et déclenchant une hypertrophie musculaire arrive à produire une légère augmentation des pigments et ferments hémiques (myoglobine, oxydase, cytochrome) contenant du fer (*Rivier et Moginier*).

Tous ces faits parleraient donc plutôt en faveur de l'hypothèse suivante: la mobilisation de fer dans les tissus en cas d'hypoxydose ou de respiration cellulaire accrue est un phénomène analogue à celui qu'on observe à la hauteur de la moelle osseuse à la suite d'une érythropoïèse accrue. Nous ne connaissons pas encore le mécanisme et la nature de ce tropisme, mais il faut admettre qu'étant dans la nécessité de former des

hèmes, l'organisme mobilise, convoite et fixe le fer, probablement suivant des phénomènes physico-chimiques, là où le besoin s'en fait sentir, soit dans la moelle osseuse pour former l'hémoglobine, soit dans les tissus à respiration aérobique pour former les ferments et pigments respiratoires de nature hémique.

L'intoxication au plomb est un exemple particulièrement frappant des relations existant entre l'érythropoïèse et l'apport de fer à la moelle osseuse. Dans ce cas, comme nous avons pu autrefois le démontrer en étudiant le métabolisme du fer, la synthèse de l'hémoglobine est lésée de telle façon que le fer ne peut entrer dans l'anneau porphyrique formé à la hauteur de l'érythroblaste. Nous assistons alors à la formation d'un pigment sanguin sans fer, donc à la production d'une forte quantité de protoporphyrine dans la moelle osseuse qui accompagne l'anémie saturnine. La confirmation de ces constatations a été trouvée en étudiant la répartition du fer radioactif chez le lapin intoxiqué au plomb. Outre une forte production de protoporphyrine et l'apparition de l'anémie, nous avons pu constater une accumulation considérable de fer radioactif dans la moelle osseuse; arrivé à cet organe pour être englobé dans la molécule hémoglobinique, le fer en avait été empêché par la lésion de l'érythroblaste due à l'intoxication au plomb. L'anémie saturnine n'est donc pas due à un trouble dans le transport du fer des organes de dépôt à la moelle osseuse, mais à l'impossibilité dans laquelle se trouve le fer de participer à la synthèse du pigment sanguin dans l'érythroblaste.



Courbe 3.

Nous avons ensuite abordé un dernier problème, celui de l'étude du métabolisme intermédiaire du fer dans l'hémolyse physiologique.

Par des injections répétées de fer radioactif, nous avons produit la formation de globules rouges à l'hémoglobine radioactive. Quand nous

avons estimé que la concentration de ce pigment radioactif était suffisamment grande (après 3-4 semaines), nous avons pris à l'animal 30-40 cm<sup>3</sup> de sang que nous avons transfusé à un autre lapin non traité et auquel on avait enlevé préalablement la même quantité de sang. En outre, on avait veillé à ce que les sangs des deux animaux ne présentassent pas d'agglutination, ni d'hémolyse. Sur les animaux ainsi transfusés, nous avons pu étudier, à l'aide du fer radioactif contenu dans l'hémoglobine, les étapes de l'hémolyse physiologique.

Le tableau suivant donne un aperçu sur les résultats représentant la répartition du fer radioactif 2, 10, 20, 30 jours après la transfusion. Pour des raisons d'ordre technique, il ne nous a pas été possible de faire un bilan complet du fer, mais les résultats montrent que deux jours après la transfusion, une grande partie des globules rouges à l'hémoglobine radioactive circulaient encore, bien qu'une légère hémolyse commençât à se faire sentir. En effet, on trouvait du fer radioactif dans le plasma et dans le foie. Il s'agit ici d'une hémolyse dans le sang circulant par lente destruction d'érythrocytes en dehors des organes de l'hémolyse. En effet, la rate ne contient pas encore de fer radioactif. Une semaine plus tard seulement, nous constatons une hémolyse accrue déclanchée par la rate; à ce moment-là, cet organe s'enrichit en fer radioactif. Ce fer augmente aussi considérablement dans le foie et diminue par contre rapidement dans les globules rouges.

Tableau 4

*Répartition du fer radioactif (en pourcents) dans les organes après transfusion de sang contenant de l'hémoglobine radioactive*

	Jours après la transfusion:			
	2 jours %	10 jours %	20 jours %	30 jours %
Sang total . . . . .	20	13	26,7	16,3
Plasma . . . . .	2	0	5	1,8
Globules rouges . . . . .	18	13	21,7	14,5
Foie . . . . .	6,8	25	17,5	2,3
Bile . . . . .	0	4,5	1	1
Rate . . . . .	0	1,4	1,3	1,4
Reins . . . . .	2,15	7,8	3,4	8,83
Moelle osseuse (5 g) . .	2	13	1,3	0,7

L'augmentation de fer dans le plasma provoque l'arrivée de fer radioactif dans les reins; ceux-ci éliminent ainsi de petites quantités de ce fer circulant. L'élimination par la bile, par contre, se fait seulement au moment où les organes de l'hémolyse (rate et foie) commencent à partici-



per activement à la destruction des globules rouges. Si donc l'élimination du fer par les reins se fait suivant le taux du fer circulant dans le plasma accru à cette occasion par une lente destruction intravasale de globules rouges circulants, l'élimination biliaire, par contre, dépend de l'élaboration de ce fer par la cellule hépatique selon le mécanisme normal de destruction des ématies.

Ces expériences montrent en outre que l'organisme utilise à nouveau rapidement le fer libéré par l'hémolyse. En effet, nous voyons que la teneur en fer du foie diminue progressivement après les premiers 10 jours, tandis qu'il y a accumulation du métal dans la moelle osseuse; celui-ci apparaît en même temps à doses croissantes dans les globules rouges sous forme d'hémoglobine.

Les quelques exemples que nous venons de citer montrent la complexité de la régulation du métabolisme du fer et les multiples réactions d'adaptation que celui-ci doit subir lors de certaines modifications fonctionnelles auxquelles l'organisme est soumis dans des conditions pathologiques ou de surcharge énergétique.

En dehors des nécessités créées par l'érythropoïèse, bien connue aujourd'hui grâce aux études de l'école de Whipple et d'autres auteurs, nous voulons souligner ici l'importance du métabolisme du fer pour la fonction de chaque cellule à respiration aérobie. Dans ce cas, nous voyons qu'il existe une série de phénomènes régulateurs auxquels le fer participe activement. La fixation du fer dans les tissus répond non seulement à la nécessité de livrer du fer inutilisé ou inutilisable dans les tissus sous forme de réserves facilement mobilisables ou sous forme de dépôts stables, mais elle permet également de donner du fer à la cellule quand les nécessités métaboliques et surtout respiratoires le demandent. Dans ce cas, nous voyons que l'organisme convoite de plus grandes quantités de fer dans les tissus qui en ont besoin. Ce fer ne joue probablement pas le rôle de catalyseur cellulaire, mais il représenterait l'élément essentiel pour la construction de pigments et ferments cellulaires à base de fer. Dans des conditions normales, nous assistons à une énorme prépondérance de l'utilisation du fer dans la moelle osseuse pour la construction du pigment sanguin, l'approvisionnement en fer des tissus étant minime. Dans les cas où, par contre, les besoins métaboliques et respiratoires des tissus sont prépondérants (hyperthyroïdisme, états toxoinfectieux fébriles, etc.) la fixation du fer dans les cellules est particulièrement intense.

A ce mécanisme de répartition du fer dans les tissus sont subordonnés tous les autres phénomènes métaboliques du fer (dépôt, taux du fer circulant, mobilisation des dépôts, élimination rénale, biliaire ou intestinale).

Il est intéressant de souligner le fait que le fer biologiquement actif se



dépose dans le cytoplasme cellulaire. C'est dans cette partie de la cellule qu'a lieu la synthèse de l'hème. Dans l'érythroblaste, nous observons la formation d'un hème particulier, l'hémoglobine; dans les autres cellules à respiration aérobie, nous voyons la synthèse des hèmes cellulaires tels que la myoglobine, les cytochromes, l'oxydase, la catalase. Cette synthèse est très rapide pour l'hémoglobine; elle semble par contre beaucoup plus lente pour les hèmes cellulaires, l'apparition de fer radioactif dans le cytochrome n'ayant lieu dans des conditions normales que 2-3 semaines après son introduction dans l'organisme.

Nous avons estimé qu'il était intéressant, surtout pour la clinique, d'étudier le problème de la répartition du fer dans les tissus qui ne participent pas directement à la construction ou à la destruction de l'hémoglobine. En procédant ainsi, nous pouvons obtenir d'utiles renseignements dans un domaine encore peu étudié en pathologie humaine, celui du métabolisme du fer cellulaire. Ces observations sont le fruit d'un long travail de préparation pour trouver des méthodes précises, indispensables à la détermination du fer radioactif dans les tissus.

### *Résumé*

Faisant suite aux études antérieures sur le métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radioactif ( $\text{Fe}^{59}$ ), nous avons étudié la répartition totale du fer radioactif chez le lapin normal et dans les états pathologiques.

Dans l'anémie chronique, une forte fixation de fer se fait dans la moelle osseuse au détriment des organes de dépôt. Dans l'hypoxydose à l'altitude (6000 m), le fer s'accumule aussi dans la moelle osseuse suivant l'activation de l'érythropoïèse. Dans l'hyperthyroïdisme également, l'activité de la moelle osseuse est importante, mais nous constatons aussi une augmentation du fer dans le myocarde (seul muscle en activité dans nos expériences). Enfin, dans les états inflammatoires aigus, on observe une baisse considérable du fer circulant et une forte fixation du métal dans la moelle osseuse et dans la musculature. Les altérations physico-chimiques des protéines sont à la base de ces modifications. La rate ne joue qu'un rôle secondaire dans la fixation du fer pendant l'hémolyse, tandis que le foie reste l'organe régulateur du métabolisme intermédiaire du fer qui est avant tout dirigé par les besoins de l'hémopoïèse et seulement d'une façon secondaire par les nécessités métaboliques des autres tissus. Ces différences fonctionnelles dans la répartition du fer lors de la synthèse de l'hémoglobine et des autres hèmes cellulaires se manifestent aussi dans la différence de vitesse de formation des pigments à base de fer. En effet, si la formation d'hémoglobine peut se faire très

rapidement en quelques jours ou même en quelques heures, la synthèse des hèmes cellulaires, et notamment du cytochrome C, est beaucoup plus lente. Grâce à l'emploi du fer radioactif, nous avons pu constater que cette synthèse se fait à la hauteur du cytoplasme.

### Summary

In experiments following anterior studies on iron metabolism with the means of a radioactive isotope ( $\text{Fe}^{59}$ ), we have studied on the normal rabbit the total repartition of radioactive iron in normal and pathologic conditions.

In chronic anæmia, there is strong fixation of iron in the bone-marrow to the prejudice of deposit organs. In hypoxidosis (6000 m. altitude) iron is also accumulated in the bone-marrow, according to the activation of erythropoiesis. Likewise, in hyperthyreosis, bone-marrow activity is important, but we also state an augmentation of iron in the myocardium (only muscle in activity during our tests). Finally, in acute inflammatory conditions, a considerable drop of circulating iron and a strong fixation of this metal in bone-marrow and musculature are noted. Physico-chemical alterations of proteins are at the origin of these modifications. The spleen is of but secondary importance in the fixation of iron during hemolysis, whilst the liver remains the regulating organ of the intermediate iron metabolism, which is chiefly governed by the hematopoiesis needs, and but secondarily by the metabolic necessities of other tissues. These functional differences in the repartition of iron during the synthesis of hæmoglobin and the other cellular hemes are also apparent in the discrepancy of the rapidity with which iron-based pigments are formed. Indeed, if hæmoglobin formation can succeed very rapidly in a few days, or even hours, cellular hemes synthesis, especially that of cytochrom C, is much slower. Thanks to the utilisation of radioactive iron, we have been in a position to state that this synthesis occurs at the level of cytoplasm.

*Austoni, M. E., Greenberg, D. M.: J. biol. Chem. (Am.) 134, 27 (1940). – Balfour, W. M., Hahn, P. F., Bale, W. F., Pommerenke, W., T., Whipple, G. H.: et J. exper. Med. (Am.) 76, 15 (1942). – Barkan, G.: Klin. Wschr. 1928, 1868. – Closuit, A.: Thèse de doctorat, Lausanne 1950. – Copp, D. H., et Greenberg, D. M.: J. biol. Chem. (Am.) 164, 377, 389 (1949). – Dubach, R., More, C. V., et Minnich, V.: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) 31, 1201 (1946). – Govaerts, J., et Lambrechts, A.: Acta biol. belgica 3/4, 209 (1943). – Granick, J.: Biol. chem. 164, 737 (1946). – Greenberg, G. R., et Wintrobe, M. M.: J. Biol. chem. 165, 397 (1946). – Greenberg, D. M., Copp, D. H., et Cuthbertson, E. M.: J. biol. Chem. (Am.) 147, 749 (1943). – Hahn, P. F., Bale, W. F., Ross, J. F., Hettig, R. A., et Whipple, G. H.: Science 92, 131 (1940); J. exper. Med. (Am.) 76, 21 (1942). – Hahn, P. F., Ross, J. F., Bale, W. F., et Whipple, G. H.: J. exper. Med. (Am.) 71, 731 (1940). – Hahn, P. F., Balfour, W. M., Ross, J. F., Bale, W. F., et Whipple, G. H.: Science 93, 87 (1941). – Hahn, P. F., Bale, W. F., Balfour, W. M.: et Amer. J.*

Physiol. **135**, 600 (1942). – *Hahn, P. F., Jones, E., Lowe, R. C., Meneely, G. R., et Peacock, W.*: Amer. J. Physiol. **143**, 191 (1945). – *Hahn, P. F., Granick, S., Bale, W. F., et Michaelis, L.*: J. biol. Chem. (Am.) **150**, 407 (1943). – *Heilmeyer, L., et Plötner*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Fischer, Jena 1937. – *Miller, L. L., et Hahn, P. F.*: J. biol. Chem. (Am.) **134**, 585 (1940). – *Rivier, J. L., et Moginier, H.*: Helv. Med. Acta **14**, 458 (1947). – *Ross, J. F.*: Amer. Soc. Clin. Invest. **27**, 33 (1946). – *Vannotti, A.*: Bull. Acad. Sciences Med. **2**, 90 (1946); Haemoglobin Symposium in memory of Sir Joseph Barcroft, London, Butterworth Publ. 1949, p. 253. – *Vannotti, A., et Delachaux, A.*: Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung. Basel, Benno Schwabe 1942. – *Yoshikawa, H., Hahn, P. F., et Bale, W. F.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **49**, 285 (1942). – *Yuile, C. L., Steinmann, J. F., Hahn, P. F., et Clark, W. F.*: J. exper. Med. (Am.) **74**, 197 (1941).