

Régulation du métabolisme du fer

Dernières acquisitions

Franziska Demarmels Biasiutti

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern

Quintessence



- Notre organisme n'a aucune possibilité de compenser une surcharge en fer en augmentant son excrétion. L'homéostasie du fer n'est assurée que par un contrôle très précis de sa résorption intestinale.
- La ferroportine est un important exportateur de fer et responsable en tant que tel du transport vers le sang au travers de la membrane basolatérale via le DMT1 (divalent metal transporter 1) du Fe^{2+} ayant passé de la lumière intestinale dans l'entérocyte.
- L'hepcidine, une protéine de phase aiguë, règle l'équilibre du fer dans l'organisme en augmentant lorsque le fer est élevé et induisant l'internalisation/dégradation de la ferroportine et empêchant par la suite la résorption intestinale de fer, et en diminuant lorsque le fer est bas, laissant donc intactes la fonction de la ferroportine et du même fait la résorption de fer.

Introduction

Le fer est un véritable paradoxe, étant d'une part indispensable à notre organisme et pouvant de l'autre lui être nocif. Il s'agit donc d'empêcher aussi bien un «trop peu» qu'un «trop» de fer. Contrairement à ce que dit le titre de cet article, il n'existe au sens strict pas de métabolisme du fer qui en assure le bon équilibre. Une surcharge en fer ne peut de même pas être corrigée par une élimination naturelle plus importante. L'homéostasie du fer repose bien plutôt sur un contrôle très précis de sa résorption intestinale, de son exploitation pour l'érythropoïèse, de son recyclage à partir des érythrocytes et de ses réserves dans les hépatocytes et macrophages. L'anémie ferriprive, l'hémochromatose et l'anémie secondaire sont des exemples d'une perturbation de l'équilibre ou de l'exploitation du fer. La découverte de plusieurs facteurs clés (dont surtout l'hepcidine et la ferroportine) et de mécanismes régulateurs inconnus jusqu'ici a très nettement élargi tout récemment notre compréhension du voyage hypercomplexe et délicat du fer dans notre organisme, même s'il reste encore quelques points à éclaircir.

Régulation de l'équilibre du fer

La quantité de fer normalement présente dans notre organisme est d'env. 3–4 g, dont env. 2,5 g dans l'hémoglobine (1 g d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer), env. 400 mg dans les protéines riches en fer (dont myoglobine, cytochromes), 3–7 mg liés à la transferrine et le reste dans les réserves (ferritine, hémossidérine) dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les hommes ont env. 1 g de fer en

réserve, les femmes nettement moins selon l'intensité de leurs règles, le nombre de grossesses, d'accouchements, d'allaitements et leur apport de fer. Le fer hémique bivalent (viande, poisson, volaille) est nettement mieux résorbé que le fer non hémique trivalent (végétal). L'acide ascorbique augmente la résorption intestinale du fer (par réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+}) alors que les tannins, phytates, phosphates, oxalates (thé noir) et antiacides la diminuent (par formation de complexes). Comme cela a déjà été dit, il n'existe pas de régulation de l'élimination du fer. Env. 1 mg/jour part avec la transpiration, la desquamation des cellules de la peau et des intestins et la chute des cheveux. Avec l'expression du DMT1 (v. plus loin) dans les tubes rénaux proximaux et collecteurs, la possibilité théorique d'une excrétion rénale de fer est certes présente, mais elle est concurrencée par une réabsorption constitutive, dont le blocage pharmacologique pourrait théoriquement être une option thérapeutique de la surcharge en fer. Avec un apport alimentaire de 12–18 mg de fer, 1–2 mg environ sont résorbés dans le duodénum proximal en fonction des réserves existantes et de l'importance de l'érythropoïèse. Le Fe^{2+} est transporté directement, le Fe^{3+} après réduction en Fe^{2+} par une réductase membranaire (cytochrome duodéal b avec acide ascorbique comme cofacteur) via le **DMT1** à travers la membrane apicale entérocytaire (fig. 1A ). Si l'offre en fer alimentaire est faible, le DMT1 est régulé vers le haut par l'**IRE** (iron responsive element) par liaison d'une **IRP** (iron regulatory protein) à l'extrémité 3' de l'ARNm de l'IRE. L'effet est une expression plus marquée du DMT1 et du même fait une résorption accrue du fer. Si l'offre en fer alimentaire est élevée, la capacité de liaison de l'IRP à l'ARNm de l'IRE se perd, moins de DMT1 est synthétisé et moins de fer est résorbé. Dans l'entérocyte, le Fe^{2+} est soit stocké sous forme de ferritine intracellulaire soit transporté vers la membrane basolatérale (fig. 2A ). Le DMT1 est probablement important aussi pour la résorption d'autres métaux tels que Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Mn^{2+} et Co^{2+} .

Ferroportine

Si le fer reste dans la cellule épithéliale intestinale, il sera éliminé avec elle dans les selles dans le cadre de son vieillissement. Seul le fer transporté dans le sang à travers la membrane basolatérale de l'entérocyte sera utilisé. Ce fer non lié à la ferritine est lié sous forme de Fe^{2+} à la **ferroportine**, un transporteur de fer connu depuis peu (fig. 1A). La céruloplasmine et l'héphaestine membranaire sont essentielles non seulement à l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+} exporté des entérocytes pour permettre sa liaison à la transferrine, mais nécessaires aussi à la localisation de la ferroportine dans la membrane basolatérale. La ferroportine comme exporteur de fer cellulaire est elle aussi

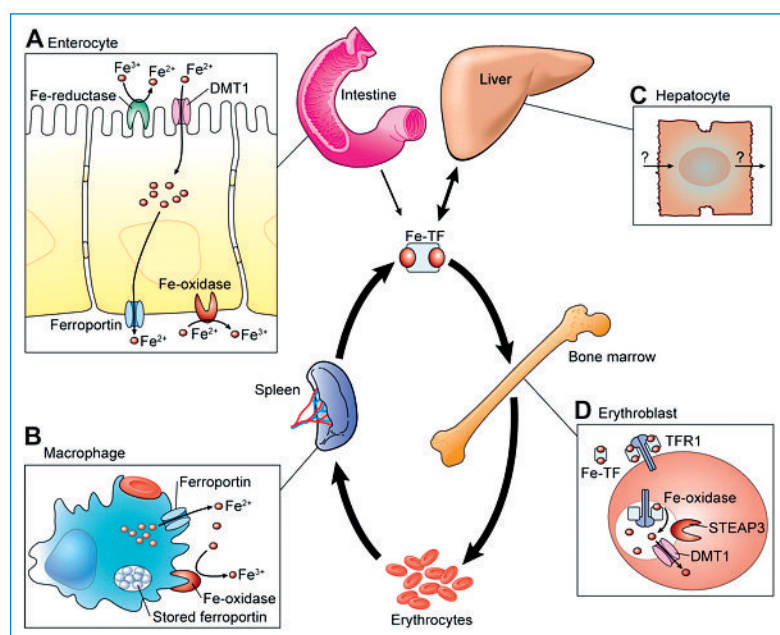



Figure 1. Homéostasie du fer

La circulation du fer dans l'organisme occupe le centre de la figure. Il sort de l'intestin grâce vers la transferrine (TF), vers son plus grand consommateur la moelle osseuse, vers les érythrocytes circulants, les macrophages tissulaires phagocytant les vieux érythrocytes et recyclant le fer (rate), vers les hépatocytes qui le stockent et retour vers la TF par mobilisation des réserves de fer.

Le transport intracellulaire du fer est schématiquement illustré dans les quatre coins de la figure:

- A Transport du fer non hémique dans un entérocyte.
- B Erythrophagocytose et recyclage du fer dans un macrophage tissulaire. La structure ovale dans le cytoplasme représente un dépôt de ferroportine.
- C Transport du fer hépatocytaire. Les flèches indiquent que pas plus l'import que l'export ne sont entièrement élucidés.
- D Captation du fer par le cycle de la transferrine dans les érythroblastes.

Cliché de la réf. [1] avec aimable autorisation de l'auteur, la Dr N. Andrews, et de l'éditeur (© American Society of Hematology).

localisée dans la membrane des macrophages, et peut-être aussi des hépatocytes (fig. 1B et 1C ) , elle est régulée par le fer disponible, mais surtout par son interaction avec l'hepcidine (v. plus loin). Si l'hepcidine dans le sang circulant est augmentée, elle se lie à la ferroportine, ce qui induit son internalisation et sa dégradation par l'ubiquitine. Le fer ne peut ainsi plus être résorbé de l'intestin, ni être libéré dans la circulation par les macrophages ou les hépatocytes, ce qui fait baisser le fer sérique (fig. 2A).

Rôle de l'hepcidine

L'**hepcidine** est une protéine de phase aiguë récemment découverte et produite par le foie, dotée d'une activité antimicrobienne et d'une fonction clé dans la régulation du fer. En cas de pléthore de fer, d'inflammation (ascension de l'interleukine 6) et d'infection, le gène *Hamp* de l'hepcidine est régulé vers le haut, ce qui, nous l'avons déjà vu, diminue la résorption intestinale du fer et sa libération dans la circulation par internalisation et dégradation de la ferroportine. La séquestration du fer dans les macrophages qui en résulte semble potentialiser les défenses contre les germes pathogènes. En cas de carence martiale, d'alimentation pauvre en fer, d'hypoxie, d'anémie, d'érythropoïèse inefficace et d'érythropoïétine augmentée, l'hepcidine est régulée vers le bas ce qui augmente la ré-


sorption intestinale et la libération de fer par les macrophages dans la circulation via la ferroportine. L'hepcidine est un petit peptide de 25 acides aminés qui est probablement éliminé tel quel par premier passage dans le rein. La régulation du taux d'hepcidine se fait probablement essentiellement par sa production. Le système de von Hippel-Pindau/HIF (hypoxia-inducible transcription factor) semble lui aussi contrôler l'expression de l'hepcidine. L'HIF1 α , qui n'est pas hydroxylé dans l'hypoxie, ne se lie par conséquent pas à la protéine de von Hippel-Lindau, il n'est donc pas dégradé par des protéosomes et agit comme répresseur de l'hepcidine. D'autres importants inhibiteurs de l'hepcidine sont l'**hémoujuvéline** et le **TfR2**

L'hepcidine est une protéine de phase aiguë récemment découverte, dotée d'une activité antimicrobienne et d'une fonction clé dans la régulation du fer

(récepteur 2 de la transferrine). Le plus puissant devrait cependant être la protéase sérique **TMPRSS6** (matriplase). La fraction cytoplasmique de la *TMPRSS6* inhibe le *Hamp* en cas de carence martiale et du même fait,

par la réduction du taux d'hepcidine, la captation accrue de fer de l'intestin. La **protéine HFE** transmembranaire entre en compétition avec la transferrine pour sa liaison au TfR1. Des études récentes ont montré que la transferrine riche en fer stimule l'activité de la HFE en la déplaçant du récepteur 1 de la transferrine (TfR1), ce qui provoque une transcription accrue de l'hepcidine selon un mécanisme encore inconnu.

Transport du fer par la transferrine

Lorsque le fer intracellulaire est libéré de l'épithélium intestinal, des hépatocytes ou des macrophages via la ferroportine, il est ensuite transporté par la **transferrine**. Cette dernière a deux sites de liaison pouvant chacun capter un atome de fer trivalent. Elle est sécrétée activement par les hépatocytes, maintient la solubilité du fer et le libère dans les tissus par liaison au TfR1. Ce récepteur se trouve sur les cellules se multipliant rapidement, il lie sélectivement la transferrine diférique et l'internalise par endocytose via les récepteurs (cycle de la transferrine) (fig. 1D ) . Le milieu acide produit par influx de protons dans l'endosome ainsi obtenu provoque une modification de la conformation de la transferrine et de son récepteur 1, ce qui facilite la libération du fer. Le fer libéré dans cet endosome est réduit en Fe²⁺ par une réductase (**STEAP 3**) et sera transporté par le DMT1 à travers la membrane endosomale dans le cytoplasme (fig. 1B et D). Le fer est principalement utilisé dans les érythroblastes pour la synthèse hémique. Si le TfR1 n'est pas lié à la transferrine diférique, il n'est pas endocyté et passe dans la circulation sous forme de TfR soluble (sTfR) grâce à des protéases membranaires. Le sTfR est en corrélation directe avec l'activité de l'érythropoïèse. Il est augmenté dans la carence martiale et abaissé dans l'anémie inflammatoire.

Ferritine

Pour l'homéostasie intracellulaire du fer, il est important qu'en cas d'excès il puisse être incorporé dans la **ferritine**. Une molécule de ferritine peut stocker 4500 atomes de fer, sa chaîne H a une activité de ferroxidase et assure ainsi l'incorporation d'atomes de fer trivalent dans la fer-

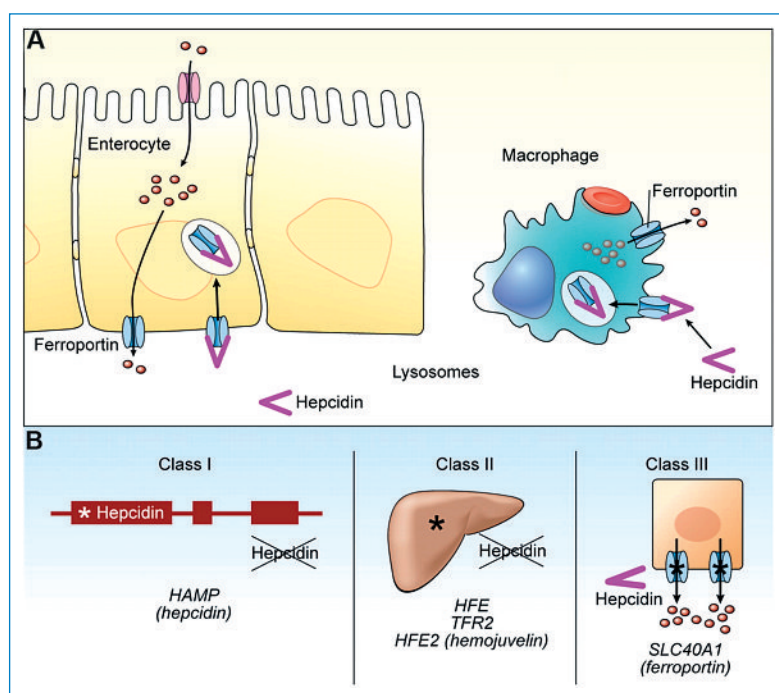


Figure 2. Hépécidine et hémochromatose

A Effet de l'hépécidine sur la ferroportine des entérocytes et des macrophages. L'hépécidine se lie à la ferroportine, ce qui stimule son internalisation et sa dégradation lysosomale.

B Les 3 types d'hémochromatose perturbent l'axe de régulation hépécidine/ferroportine: Type 1: les anomalies du gène hepécidine (HAMP) empêchent la production d'hépécidine fonctionnelle.

Type 2: les anomalies des gènes HFE, TFR2 ou HFE2 perturbent la régulation hépatique de l'expression de l'hépécidine.

Type 3: la ferroportine défectueuse perturbe la régulation de l'hépécidine.

Cliché de la réf. [1] avec aimable autorisation de l'auteur, la Dr N. Andrews, et de l'éditeur (© American Society of Hematology).

ritine. Cette dernière est une protéine de phase aiguë qui avec le TfR et la Tf fait partie des protéines orchestrant les défenses contre le stress oxydatif et l'inflammation. La région 5' non traduite de l'ARNm ferritines H et L joue un rôle important, car elles peuvent former des IRE auxquels se lient les IRP en fonction de la quantité de fer. Si elle est faible il se produit une accumulation d'IRP2, ce qui bloque la translation de l'ARNm ferritine alors qu'un fer intracellulaire élevé provoque une destruction d'IRP2 et du même fait une synthèse accrue

Pour l'homéostasie intracellulaire du fer, il est important qu'en cas d'excès il puisse être incorporé dans la ferritine

Références

- Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008;112:219–30.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hépécidine régule l'efflux cellulaire du fer en induisant son internalisation et sa dégradation lysosomale. *Science*. 2004;306:2090–3.
- Delaby C, Pilard N, Gonçalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. La présence de la protéine exportatrice du fer ferroportine à la membrane plasmique des macrophages est renforcée par le chargement en fer et régulée à la baisse par l'hépécidine. *Blood*. 2005;106:3979–84.

de ferritine. Si elle s'accumule, elle est convertie en hémidosidérine à partir de laquelle le fer ne peut être libéré que lentement.

Le système de régulation IRE/IRP est également important pour l'expression du TfR1, qui a plusieurs IRE à la région 3' non traduite de son ARNm. Si le fer est bas, l'association IRP-IRE protège l'ARNm du TfR1 de sa scission et de sa dégradation, alors que si l'est élevé, il se produit une déstabilisation de l'ARNm du TfR1. Le résultat est que si le fer est bas le TfR1 est présent en grande quantité au niveau de la surface cellulaire, et en petite quantité si le fer est élevé. La synthèse de la ferroportine et de l'acide aminolévulinique ou du DMT1 est elle aussi contrôlée par les interactions IRE/IRP.

Importance en physiopathologie

Il n'est pas surprenant que cette structure complexe de l'équilibre du fer, avec ces très nombreux intervenants finement régulés, puisse présenter des erreurs, acquises et congénitales. Il est donc parfaitement possible de partir du principe que ces nouvelles connaissances en physiologie de la régulation du fer donneront de nouveaux éléments dans sa physiopathologie.

En plus des mutations de l'HFE connues depuis longtemps déjà dans le cadre de l'hémochromatose classique, et des mutations de l'hémojuvéline comme étiologie de l'hémochromatose juvénile, certaines mutations de l'hépécidine sont citées depuis peu comme étiologie d'une hémochromatose juvénile (fig. 2B). Des mutations du TFR2 et de la ferroportine ont en outre été associées à l'hémochromatose. De nouvelles connaissances ont été acquises dans la carence martiale, dans laquelle des mutations du DMT1 ont été décrites dans l'anémie hypochrome microcytaire accompagnée d'une surcharge hépatique en fer. Un tableau identique résulte aussi de mutations de la transferrine, et l'anémie ferriprive congénitale réfractaire au fer (IRIDA) a récemment été associée à des mutations de la TMPRSS6.

Malgré le fait que ces dernières années aient permis d'avancer d'un grand pas dans la compréhension de la régulation du fer, ce chapitre ne saurait être déjà clos, pas plus pour la physiologie que pour la physiopathologie.

Correspondance:

Dr Franziska Demarmels Biasiutti
Universitätsklinik für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselsspital
CH-3010 Bern
franziska.demarmels-biasiutti@insel.ch

- Du X, She E, Trukas J, Lee P, Xia Y, Khovananth K, Mudd S, Mann N, Moresco EM, Beutler E, Beutler B. La sérine protéase TMPRSS6 est requise pour la sensibilité au déficit en fer. *Science*. 2008;320:1088–92.
- Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Fonction et régulation de la transferrine et de la ferritine. *Semin Hematol*. 1998;35:35–54.