

Erythroferrone: encore une nouvelle hormone!

Ferdinand Martius, Reto Krapf

Après une perte de sang, une érythropoïèse accrue (visible à la réticulocytose) est nécessaire à la régénération. Cela est uniquement possible si l'érythropoïèse peut «compter» sur une disponibilité améliorée du fer. Quel lien unit l'érythropoïèse et la disponibilité accrue du fer après une anémie posthémorragique?

L'anémie posthémorragique entraîne une augmentation de la sécrétion rénale d'érythropoïétine induite par l'hypoxie tissulaire, ce qui se traduit par une érythropoïèse accrue. En vue d'une disponibilité accrue du fer, l'hepcidine synthétisée dans le foie doit en outre être supprimée. L'hepcidine est le régulateur central du fer dans le corps humain et elle est sécrétée de façon constitutive, inhibant ainsi à la fois l'absorption intestinale du fer et la libération de fer par les macrophages. L'hepcidine est donc un mécanisme de régulation contre la surcharge en fer (sa production augmente en fonction de la quantité de fer) et elle agit de manière similaire à la fois dans les macrophages et dans les entérocytes du duodénum. L'hepcidine freine la fuite du fer de ces cellules vers le sang, fuite qui est médiée par le transporteur ferroportine. L'hepcidine provoque l'internalisation et ainsi la dégradation de la ferroportine (fig. 1A et B [6]). Des mutations du gène de l'hepcidine et de la ferroportine sont des causes (rares) d'hémochromatoses, ce qui corrobore

le rôle central de cette molécule. Fait peut-être connu, l'hepcidine est également stimulée par des signaux inflammatoires (par ex. l'interleukine 6 et le lipopolysaccharide), expliquant (en partie) la séquestration du fer d'origine inflammatoire et l'anémie en cas de maladies chroniques.

Comme mentionné précédemment, l'hepcidine est supprimée en cas d'anémie post-hémorragique, entraînant une augmentation de l'absorption et de la libération du fer et établissant ainsi la connexion entre érythropoïèse et métabolisme du fer. La nature de ce signal de couplage était cependant inconnue. On parlait vaguement d'un «signal érythropoïétique» qui entraînerait la suppression de l'hepcidine. Désormais, le groupe de recherche mené par Tomas Ganz, qui avait déjà découvert l'hepcidine, a caractérisé ce «signal érythropoïétique» et lui a donné le nom provisoire d'«érythroferrone» [1]. Une saignée ou une administration d'érythropoïétine synthétique entraîne (chez les souris) une stimulation de la synthèse d'érythroferrone. Curieusement, le gène de l'érythroferrone est exprimé dans différents tissus, mais son expression par l'érythropoïétine peut uniquement être stimulée dans la moelle osseuse hématopoïétique. Il a en outre pu être démontré que la stimulation de la synthèse de l'érythroferrone est une condition



Ferdinand Martius



Reto Krapf

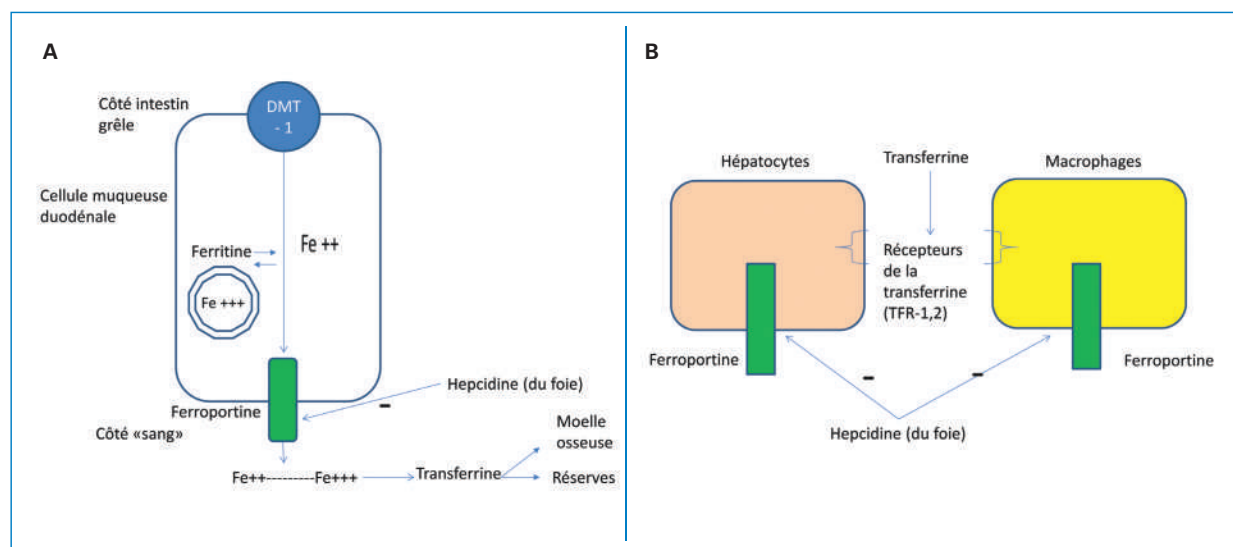


Figure 1

A Absorption du fer dans le duodénum: le fer est absorbé au niveau luminal par le DMT-1 (divalent metal transporter) et il quitte les cellules duodénales via la ferroportine, qui est régulée négativement par l'hepcidine. Lié à la transferrine, le fer atteint ensuite la moelle osseuse et d'autres réserves (macrophages, foie).

B Le fer lié à la transferrine est absorbé dans les hépatocytes et les macrophages via les récepteurs de la transferrine et il quitte ces cellules via la ferroportine. Comme dans les cellules duodénales, la ferroportine est régulée négativement par l'hepcidine et la libération de fer est donc inhibée.

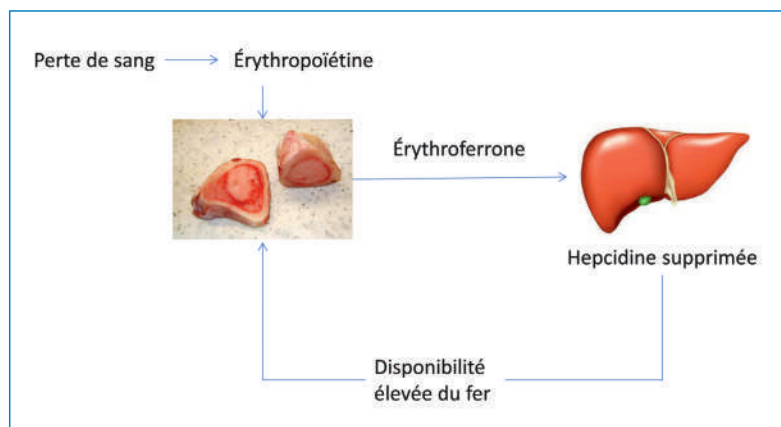



Figure 2

Axe moelle osseuse-foie du métabolisme du fer. Une perte de sang déclenche, via l'érythropoïétine, une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'érythroferrone dans la moelle osseuse. Celle-ci supprime l'hépcidine dans le foie, ce qui entraîne une amélioration de la disponibilité du fer (absorption intestinale élevée et augmentation de la libération depuis les réserves internes).

sine qua non de la suppression de l'hépcidine hépatique et donc de l'augmentation de la disponibilité du fer. Il est par ailleurs intéressant de constater qu'une érythropoïèse stimulée, même inefficace (à l'exemple de la thalassémie intermédiaire), entraîne directement une hausse de la synthèse d'érythroferrone et explique ainsi

les taux d'hépcidine anormalement bas et la surcharge en fer observés lors de ces hémoglobinopathies. Il en va probablement de même pour l'anémie en cas de syndrome myélodysplasique.

À l'autre extrémité des pathologies de l'érythropoïèse, c'est-à-dire en cas de maladie de Vaquez, le circuit de régulation fonctionne bien sûr également, mais en sens inverse: l'érythropoïèse accrue par la maladie supprime la production endogène d'érythropoïétine, ce qui correspond à vrai dire à la définition de la maladie. Sans érythropoïétine, aucune sécrétion d'érythroferrone n'est cependant possible dans la moelle osseuse et ainsi, il n'y a pas de suppression de l'hépcidine. Fort heureusement, il y a donc relativement trop peu de fer pour l'érythropoïèse. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle majeur dans la microcytose quasiment toujours présente même avant les saignées et dans l'épuisement des réserves de fer en cas de maladie de Vaquez. Dans le cadre de cette maladie, le mécanisme de régulation est donc profitable pour le patient.

Ainsi, comme l'illustre la figure 2 , nous pouvons émettre l'hypothèse d'un axe moelle osseuse-foie, qui assure de manière optimale la connexion entre l'érythropoïèse et la disponibilité nécessaire du fer.

Référence

- 1 Kautz L, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Gen.* 2014;46:678–84.