

Métabolisme du fer
– UEVII : Biochimie–

Bases fondamentales de l'homéostasie martiale

Semaine : n°14 (du 07/12/2015 au 13/12/2015) Date : 09/12/2015	Heure : de 9h00 à 10h00	Professeur : Pr.Briand
Binôme : n°41		Correcteur : n°40
Remarques du professeur		

PLAN DU COURS

- I) **Le fer dans l'organisme**
- II) **Transport, utilisation et mise en réserve**
- III) **Absorption intestinale du fer**
- IV) **Régulation de l'absorption**
- V) **Contrôle de la mobilisation des réserves**
- VI) **Aspects pathologiques**
- VII) **Conclusion-résumé**

Introduction :

L'homéostasie martiale désigne l'homéostasie du fer. Le terme « martial » fait référence à la planète Mars qui est pleine d'oxyde ferrique (couleur rouge).

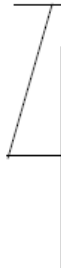
Le fer est un élément paradoxal, il est nécessaire au transport du dioxygène mais est aussi toxique. C'est un élément très réactif : si il s'accumule dans les tissus, il provoque des lésions entraînant des troubles métaboliques graves. Les défauts de régulation du fer peuvent entraîner des surcharges dans l'organisme. Elles sont qualifiées de primitives si elles sont induites par mutation de gène, ou secondaires lorsqu'elles résultent de gestes ou pratiques (perfusions sanguines répétées par exemple). Les pathologies associées à ces surcharges sont appelées hémochromatoses.

I) Le fer dans l'organisme :

On trouve entre 3 et 4 grammes de fer dans l'organisme pour un individu de taille et de poids normaux. La régulation est presque uniquement intestinale par l'absorption. Les besoins journaliers sont de 1 à 2 mg par jour.

Répartition du Fer

Compartiment fonctionnel

	- Hémoglobine	2,4 g (60%)	} FER HEMINIQUE (Fe ²⁺)
	- Myoglobine	0,2 g (5%)	
	- Enzymes respiratoires cellulaires (cytochromes, oxydases, peroxydases, catalases, enz du Krebs)	0,01 g	
	- Fer plasmatique lié à la transferrine et fer des liquides extracellulaires	0,005 g	} FER NON HEMINIQUE (Fe ³⁺)
	- Fer des <u>réserves</u> (ferritine, hémosidérine)	1,4 g (35%)	
TOTAL		~ 4 g	

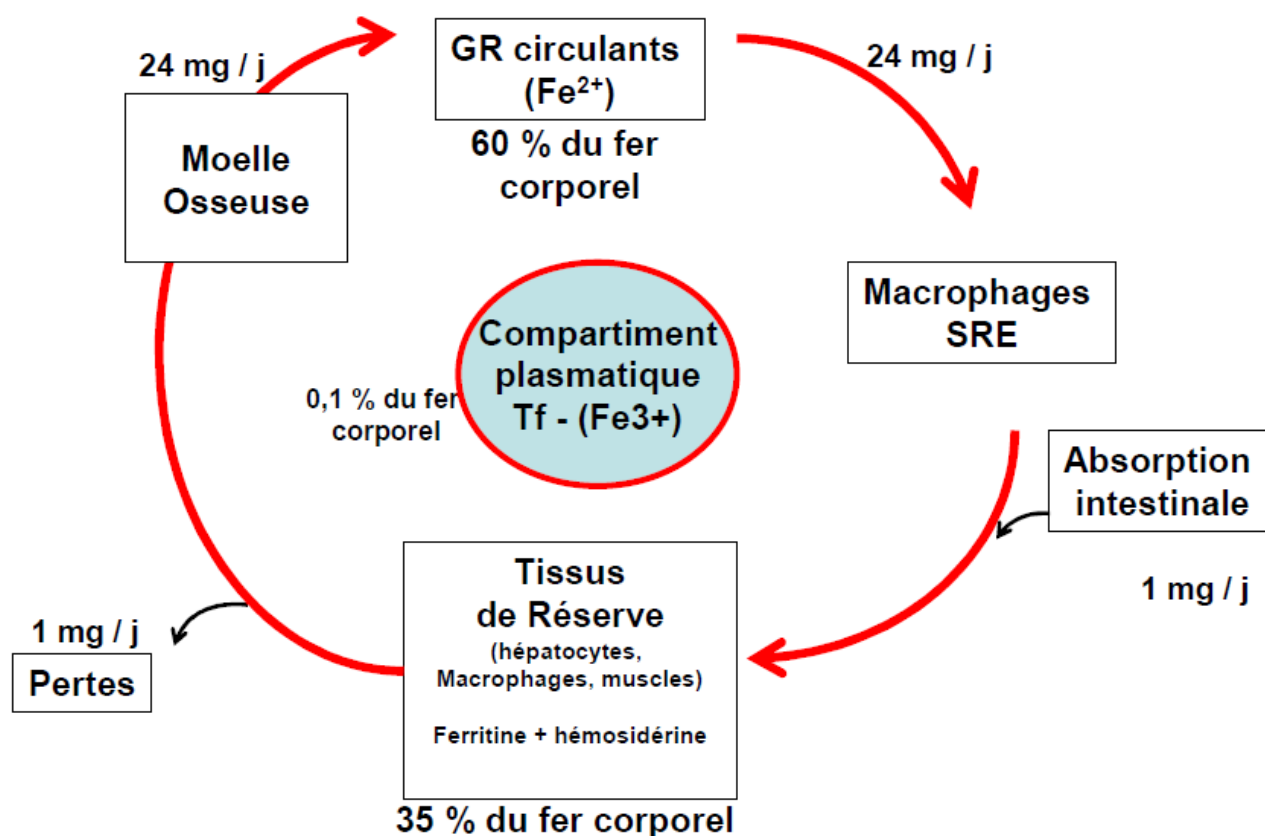
Le fer est majoritairement trouvé sous forme d'hème, le fer héminique représente 65% du fer corporel (fer ferreux Fe²⁺) dans l'hémoglobine, dans le muscle (myoglobine) et dans un ensemble d'enzymes (cytochromes, oxydases, peroxydes, catalase, enzyme de Krebs, ...). Ainsi, la majorité du fer est dans le compartiment dit fonctionnel.

Une partie minoritaire (35%) est associée à des structures non héminiques, sous fer ferrique Fe³⁺, cette partie correspond aux réserves de fer de l'organisme (stockées par la **ferritine**, une protéine ubiquitaire) et l'autre partie est trouvée dans le plasma liée à la transferrine (seule protéine de transport du fer dans le plasma et dans les liquides extracellulaires).

Le métabolisme du fer met en jeu une collection de protéines, d'enzymes et de transporteurs. Tout défaut mène à manifestation pathologique. Ces protéines spécialisées permettent de :

- Véhiculer le fer dans un fluide (transferrine)
- Oxyder et réduire du fer (important dans les échanges entre compartiments)
- Transporter à travers les membranes cellulaires (ferroportine, DMT1)
- Le mettre en réserve dans les tissus (muscle, foie, macrophage) : cela met en jeu la **ferritine** qui permet de stocker le fer dans un état **mobilisable et non toxique**.

Boucle du fer



Dans l'organisme, le fer est échangé de façon dynamique entre les compartiments. Le compartiment érythrocytaire a une grande importance (60% du fer de l'organisme). Ce système est dynamisé par la capture des érythrocytes vieillissants qui chaque jour, sont captés par les macrophages du système réticulo-endothélial (rate, moelle osseuse, foie). **24mg** de fer sont quotidiennement captés au travers de la dégradation des GR vieillissant. Ils sont endocytés par les macrophages, l'hémoglobine est dégradée par protéolyse, puis une hème oxygénase provoque la libération de l'hème. Chaque jour, la moelle osseuse utilise **24mg** de fer. Le reste est mis en réserve dans le foie (hépatocytes, macrophages, myoblastes), au sein de ces tissus le fer est stocké grâce à la ferritine. La moelle osseuse utilisera le fer qui lui permet de renouveler les érythrocytes éliminés par une mobilisation du fer en réserve. Le compartiment plasmatique est obligatoire pour le transit du fer des macrophages jusqu'aux réserves et pour le transit du fer de réserve à moelle osseuse. Ce compartiment est hautement dynamique : il est renouvelé à hauteur de 10 pools par jour.

Enfin, l'apport alimentaire qui est équivalent à **1mg** (pour l'homme) ou à **2 mg** (pour la femme) par jour, compense strictement les pertes dans une situation physiologique. Il y a donc une économie extrêmement régulée pour assurer l'homéostasie martiale.

Ce recyclage quasi perpétuel du fer (perpétuel si on considère que la demi-vie du fer est de 10 ans) est appelé la **boucle du fer**.

Les besoins journaliers en fer sont pour l'homme de 1mg par jour et pour la femme de 2 mg. Les besoins peuvent être augmentés dans un certain nombre de situations. Par exemple les besoins journaliers d'une femme enceinte sont de 4 à 6 mg car il est nécessaire au tissu placentaire et au fœtus. Ils sont également plus importants dans la première année de l'enfance et à l'adolescence. Les besoins sont enfin augmentés dans certaines pathologies accompagnées d'hémorragies (de l'appareil génital, du tractus gastro intestinal ou des poumons en général, ainsi ces hémorragies passent souvent inaperçues mais provoquent une carence en fer avec des symptômes).

Les apports alimentaires en fer sont de **10 à 20 mg** par jour, mais 10% seulement sont réellement absorbés. Le rendement est donc relativement faible.

Les pertes journalières en fer sont de :

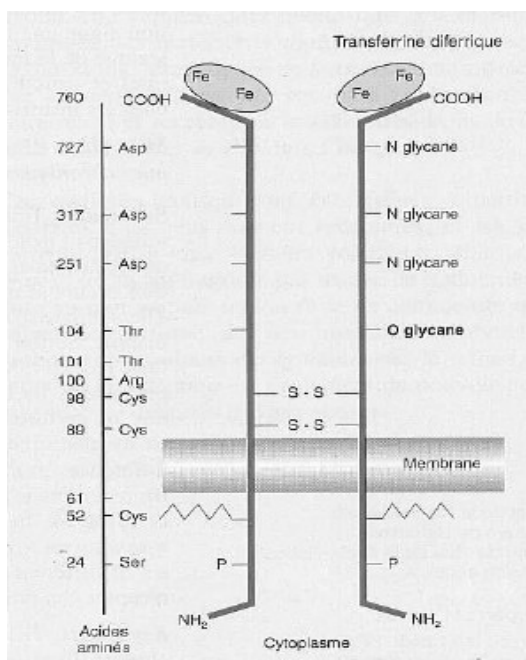
- 0.1 mg dans les urines
- 0.1mg par desquamation de la peau et par la sueur
- 0.3 par desquamation intestinale et excrétion biliaire de fer
- 0.5 par saignement digestifs normaux

On a donc **1mg** de pertes totales de fer par jour. A cela s'ajoutent les pertes menstruelles chez la femme (1mg par jour supplémentaire en moyenne sur le mois), d'où les besoins journaliers plus importants.

II) Transport, utilisation et mise en réserve :

Le compartiment plasmatique contient peu de fer mais a un rôle primordial car c'est un carrefour. Véhiculer le fer est très important, c'est régulé et contrôlé très finement. A l'état physiologique, seule la transferrine assure son transport. En situation pathologique, d'autres protéines peuvent lier le fer (albumine, lactoferrine, lactoglobine ...) lorsque la transferrine est saturée ou dans un syndrome inflammatoire, la lactoglobine est alors sur-exprimée.

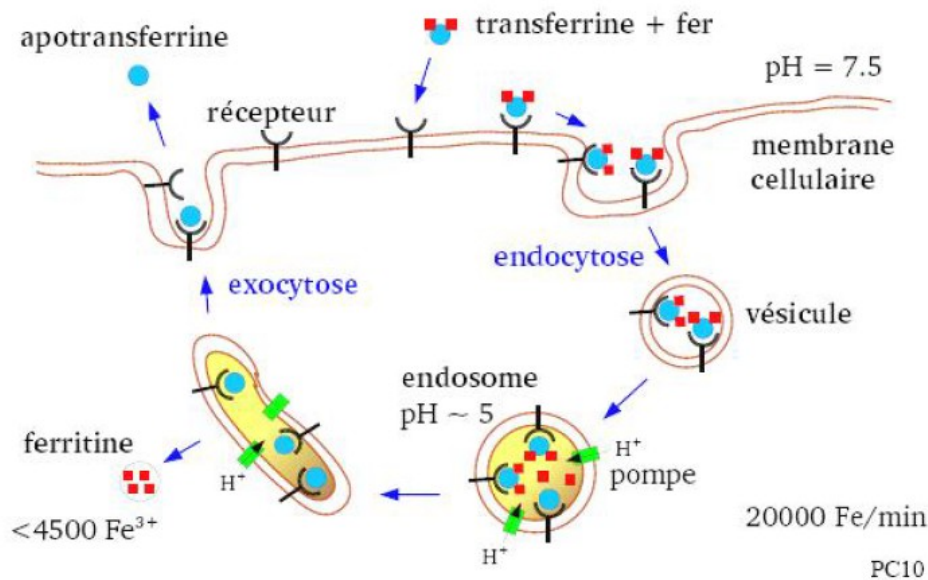
La transferrine est une protéine dimérique formée par le foie, elle transporte 2 atomes de fer à l'état ferrique au maximum. En situation physiologique, elle est saturée au tiers ou au demi de sa capacité maximale. On réalise un dosage du taux de saturation de la transferrine dans le cas de contrôle de l'homéostasie martiale. La synthèse par le foie est inversement proportionnelle aux réserves dans le foie. Ainsi, si les réserves sont basses, beaucoup de transferrine est synthétisée.



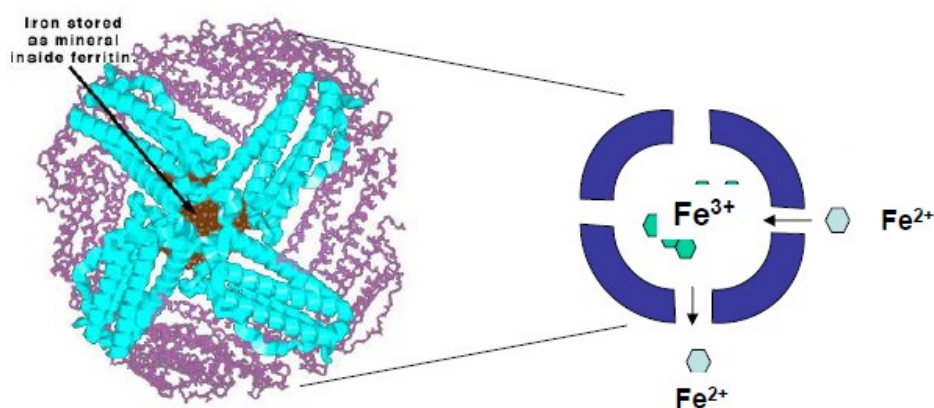
Le récepteur de la transferrine est une glycoprotéine membranaire dimérique avec des ponts disulfures qui stabilisent les 2 sous unités. Elle est capable de lier 2 molécules de transferrine dans le domaine C-ter de chaque sous unité. Ce récepteur a une affinité croissante, la meilleure est vis-à-vis de la transferrine diferrique, moindre pour la transferrine monoferrique et presque nulle pour la transferrine sans fer. On le trouve à la membrane plasmique de quasiment toutes les cellules **sauf l'érythrocyte. Deux tiers sont trouvés à la membrane des érythroblastes** (approvisionnement pour l'hématopoïèse). On les trouve de façon importante également au niveau des cellules à renouvellement rapides (par exemple dans le cas d'un cancer) qui expriment beaucoup le récepteur.

Il permet la capture du fer plasmatique. Il lie la transferrine majoritairement diferrique, qui se concentre dans les puits recouverts de clathrine. On a alors une endocytose, les endosomes fusionnent avec les lysosomes. Au sein du lysosome on a un abaissement du pH, le fer se dissocie alors de la transferrine puis est exporté dans cytosol pour être mis en réserve dans la ferritine. On a alors une exocytose du lysosome, l'apotransferrine est recyclée à la membrane. C'est un système efficace avec taux de recyclage du récepteur très élevé.

Cycle de la transferrine

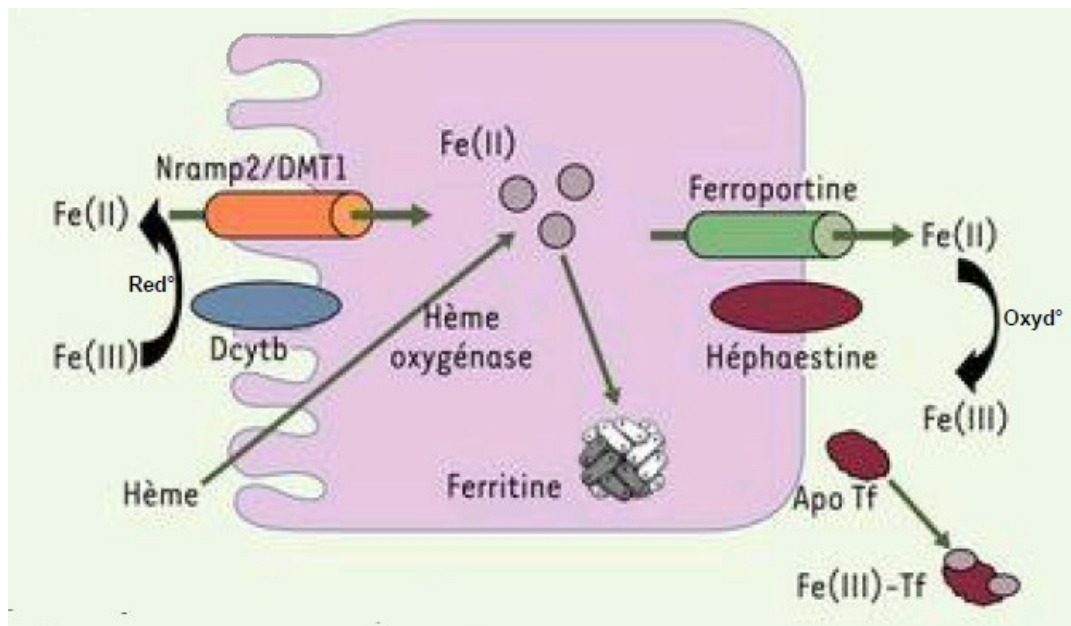


La ferritine assure la mise en réserve du fer dans la cellule sous état **non toxique et mobilisable**. C'est un enjeu physiologique. C'est une protéine ubiquitaire avec de nombreux isoformes mais sans particularité physiologique entre les isoformes. Elle forme une structure à 24 sous unités qui constituent une coque creuse. Le fer est stocké au sein de cette coque.



Le fer rentre et rejoint le cœur de cette coque par des canaux aménagés entre les sous unités. Au sein de cette coque, le fer est stocké à l'état ferrique. La ferritine est saturée à 50% à l'état physiologique. La ferritine est présente partout mais essentiellement dans les tissus de stockage (foie, macrophages, muscles) **mais on la trouve également dans les entérocytes**.

III) Absorption intestinale du fer :



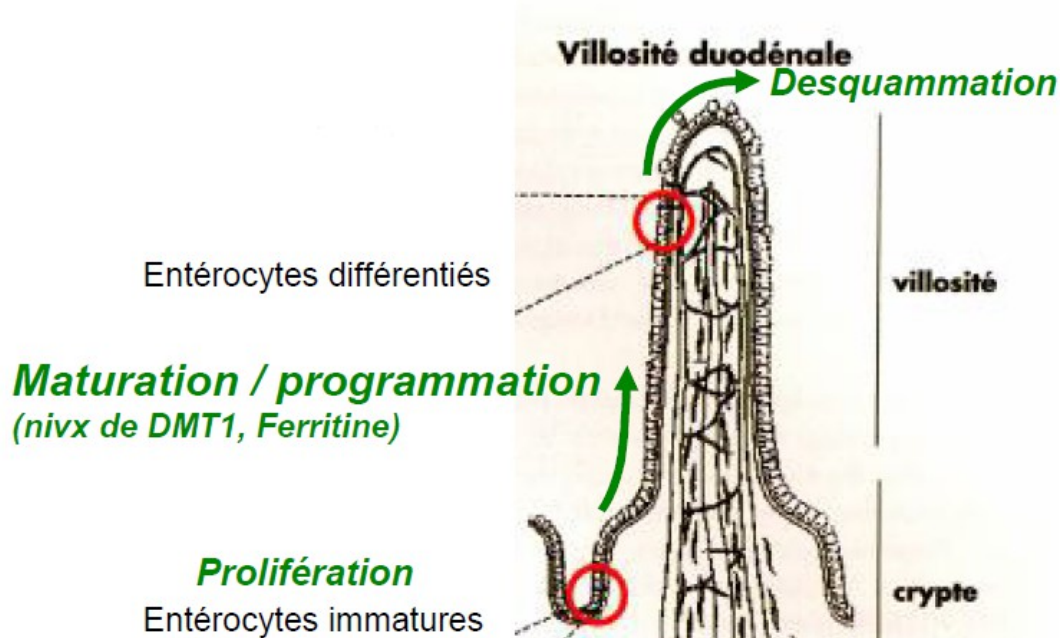
L'absorption se fait essentiellement dans le duodénum (partie haute de l'intestin grêle) et un peu dans le jéjunum proximal. Les entérocytes **différenciés** (situés à l'apex) assurent la capture du fer alimentaire et son transport jusqu'au sang (pôle baso-latéral). Dans le plasma, il est pris en charge par la transferrine pour le transporter aux organes. Pour être absorbé au **pôle apical** des entérocytes la réductase **DcytB** réduit le fer non hémique d'origine végétale. A l'état **ferreux** le transporteur **DMT1** permet l'entrée du fer dans les entérocytes. Des mécanismes assurent l'acheminement jusqu'au pôle baso-latéral des entérocytes et ce fer est exporté dans le plasma grâce à la **ferroportine** (impliquée dans la régulation). Une fois dans le plasma, le fer est ré oxydé par l'**héphaestine** (Héphaïstos est le dieu de la métallurgie dans la mythologie grecque).

Dans l'entérocyte, une partie du fer absorbé est **séquestré** dans la coque de ferritine et n'atteint pas le pôle baso-latéral. Ce fer séquestré est éliminé de l'organisme par **desquamation de la muqueuse intestinale**. C'est donc la clef de la régulation des apports en fer.

Une partie du fer alimentaire provient d'animaux, il est donc sous forme de fer hémique. Il est absorbé par les entérocytes et dégradé par l'hème oxygénase et rejoint le pool du fer séquestré ou transporté.

IV) Adaptation de l'absorption :

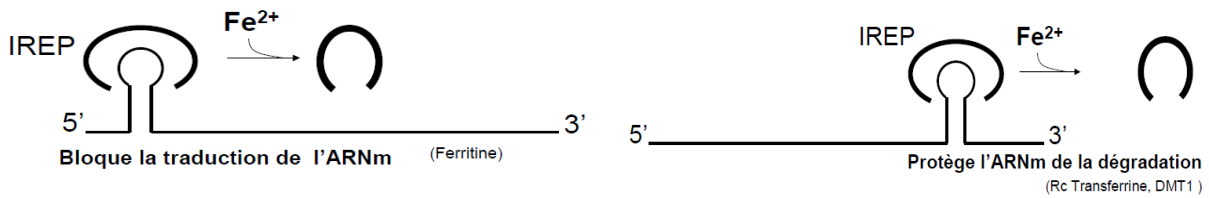
La seule façon d'éviter une surcharge en fer est un contrôle fin de son **absorption intestinale** car il n'est absorbé qu'en rapport aux besoins et ne **peut pas être régulé par une élimination urinaire** qui est trop faible. On peut également réguler la mobilisation des réserves.



Cette régulation se fait au niveau de l'apex des villosités intestinales. Les cryptes intestinales constituent la base des villosités où les cellules souches sont présentes et se différencient. Ils continuent cette différenciation en migrant vers l'apex. En 3 jours, la muqueuse est renouvelée. La migration du fer débute au sein des cryptes où les cellules sont sensibles au taux de fer circulant. Grâce à un récepteur à la transferrine, ils ressentent le flux du fer dans le plasma et se « programment » de manière à devenir des entérocytes différenciés capables d'absorber plus ou moins de fer selon le besoin.

Ils expriment le récepteur à la transferrine qui capte le fer plasmatique. Il fonctionne en trinôme avec la protéine **HFE** dont la mutation est à l'origine de l'hémochromatose primitive la plus fréquente, et avec IREP. Le fer dans le cytosol va constituer un signal qui entraîne une régulation du taux de synthèse de ferritine et de DMT1. Ce système met en jeu des protéines appelées IREP : si le taux de fer est élevé, l'entérocyte immature accroît la production de ferritine et diminue le taux de DMT1. Ce même entérocyte migre vers l'apex et devient un entérocyte mature avec peu de DMT1 donc une faible capacité à capter le fer, et un taux de ferritine élevé donc beaucoup de fer séquestré. Ce fer est donc peu absorbé et atteint peu le compartiment plasmatique.

Le fer se lie à des protéines cytosoliques : **IREP** (Iron Responsive Element binding Protein). Elles ont un cœur en soufre sensible au fer qui se condense si il y a du fer (formation d'un cœur fer-soufre). Elles peuvent lier une séquence IRE sur l'ARNm de DMT1 ou de la ferritine. Si IREP est **décompactée** (si il y a peu de fer), elle se lie facilement à la séquence IRE de la **ferritine** en 5', bloquant la **traduction** de la ferritine. Elle se place également à la séquence IRE en 3' de l'ARNm de **DMT1**, le protégeant de la **dégradation**. Dans le cas d'un taux de fer élevé, l'ARNm de DMT1 est dégradé rapidement et la traduction de la ferritine se fait sans problème par le ribosome.

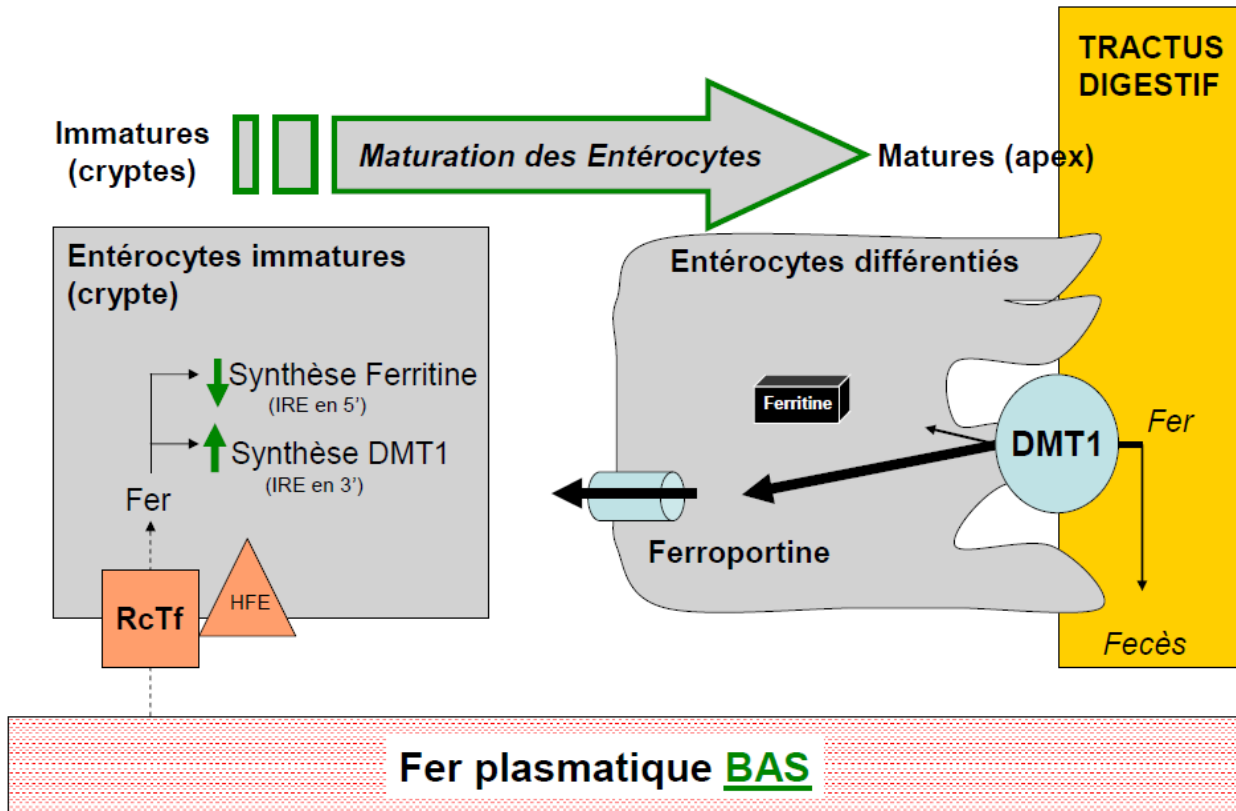


Fer cellulaire bas = traduction bloquée

Fer élevé = traduction active

Fer cellulaire bas = ARNm protégé de la dégradation

Fer élevé = ARNm rapidement dégradé



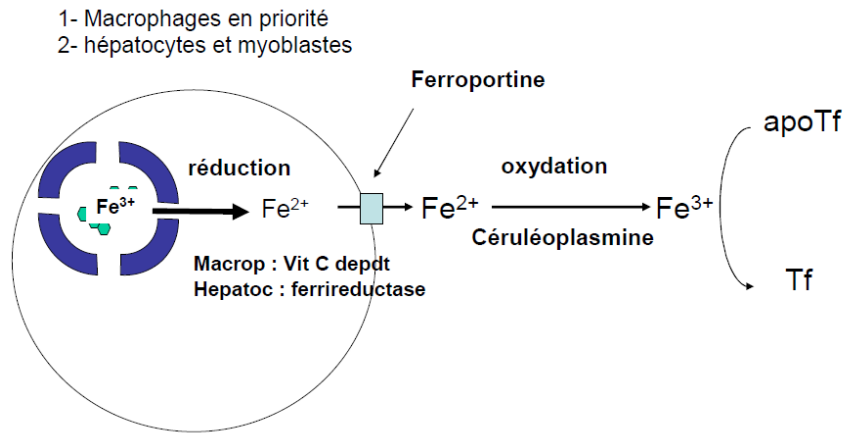
↑ Efficacité de l'absorption du Fer alimentaire

V) Contrôle de la mobilisation des réserves :

Pour utiliser le fer, la moelle osseuse dispose de fer en réserve. C'est d'abord le fer dans les macrophages qui est mobilisé. Si ce fer est épuisé, les hépatocytes et les myoblastes libèrent le fer de leur réserve. Le fer subit une réduction pour être exporté par la ferroportine. Selon les tissus, la réduction se fait différemment : la vitamine C intervient pour les macrophages (une carence en Vitamine C entraîne une hyposidérémie, c'est-à-dire une baisse de fer dans le plasma). Pour les hépatocytes, on fait intervenir la ferriréductase.

Le fer est ensuite ré oxydé par la céruléoplasmine. Un déficit en cet enzyme (maladie de Wilson) entraîne une diminution du fer plasmatique se traduisant par une anémie.

Un élément central de la mobilisation des réserves met en jeu la ferroportine.

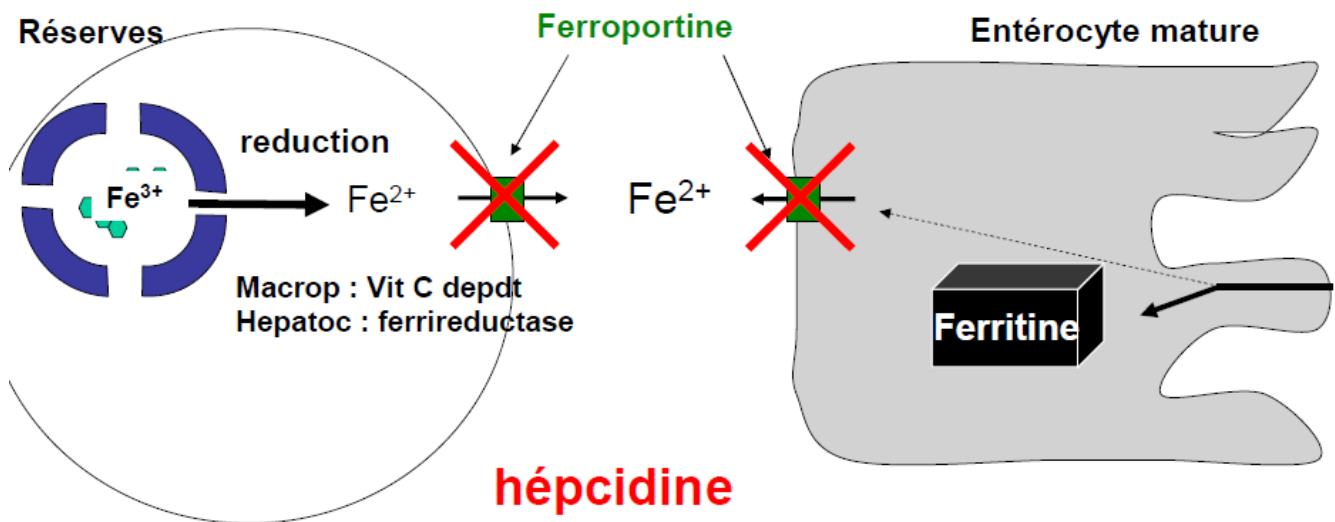


Une hormone est importante : **l'hépcidine**. Elle est **hyposidérémiant**e. Elle appartient à la famille des peptides anti microbiens. Son précurseur fait 80 AA (gène HAMP), quand elle est maturée, elle fait 20 à 25 AA. Elle est hautement structurée avec 4 ponts disulfures. C'est une hormone clef de l'homéostasie martiale. Sa production par le foie est induite lors de **l'élévation** du fer plasmatique.

L'hépcidine contrôle la mobilisation des réserves ainsi que l'apport en fer alimentaire. Elle induit **l'endocytose** et la **dégradation** de la **ferroportine**. Lorsqu'elle est produite, les tissus de réserves perdent leur capacité à exporter le fer et l'intestin perd sa capacité à exporter vers le plasma.

Cette hormone est donc hyposidérémiant, son taux d'expression est augmenté lors de surcharges en fer et dans le syndrome inflammatoire. Elle provoque une réduction de l'apport alimentaire. Une inflammation entraîne souvent une baisse du taux en fer (anémie post inflammatoire)

A l'inverse, son taux est diminué lors d'anémie ou d'hypoxie, elle est réprimée aussi dans le cas d'une mutation pour HFE (partenaire pour le récepteur à la transferrine) et dans les situations de dysfonctions hépatiques sévères qui provoquent surcharge en fer (dans le cas d'une cirrhose par exemple).



⇒ Séquestration du fer dans les réserves
+
Réduction de l'absorption intestinale

VI) Aspects pathologiques :

Les hémochromatoses forment un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une surcharge en fer dans les organes avec ces signes cliniques :

- Dysfonction hépatique (cirrhose, carcinome hépatocellulaire)
- Fatigue
- Athérosclérose
- Arthrite
- Troubles endocriniens (diabète, sexuel)
- Troubles cardiaques (arythmie, cardiomyopathie)
- Défauts immunitaires
- Pigmentation de la peau

Cela entraîne des troubles graves qui se développent tout au long de la vie.

Une mutation de HFE est la 1^{ère} cause d'hémochromatose. La protéine HFE cause alors un défaut de production de l'hépcidine, l'absorption du fer alimentaire et la mobilisation des réserves augmentent, provoquant des dépôts de fer dans les tissus (foie, cœur, vaisseaux, ...)

VII) Conclusion-résumé :

Le fer est indispensable mais toxique

Perturbation du métabolisme du fer provoque une carence (anémie, état de faiblesse) ou surcharges (= hémochromatose) avec des atteintes cardiaques, métaboliques, articulaires, ...)

4g de fer dans tout l'organisme : 65% fonctionnel (hémoglobine), 35% en réserve (ferritine), 0,5% dynamique (transferrine)

Système d'économie : boucle du fer

Régulation par absorption et mobilisation des réserves : homéostasie martiale

Régulation s'appuie sur IREP et hépcidine

En clinique on explore le métabolisme martial pour évaluer le statut de fer par 3 principaux paramètres mesurés : coefficient de saturation de transferrine, taux de ferritine circulant et récepteurs à transferrine soluble dans les situations les plus complexes.