

Absorption intestinale et métabolisme du fer

Iron intestinal absorption and iron metabolism

Guillaume Savoye*

Le fer est un élément abondant sur terre et indispensable à toute forme de vie. Il est impliqué dans le transport de l'oxygène, le contrôle de la différenciation cellulaire, la catalyse des réactions de transfert d'électrons, de fixation de l'azote et des synthèses d'ADN. C'est un élément paradoxal dont la toxicité provient de sa capacité à réagir avec l'oxygène, et qui comporte 2 états d'oxydation : le fer ferrique (Fe^{3+}) et le fer ferreux (Fe^{2+}). Cette propriété chimique conditionne sa capacité à participer aux réactions d'oxydoréduction et donc sa toxicité potentielle pour les cellules. Le fer libre contribue à la production de radicaux libres capables d'endommager de nombreuses molécules biologiques (membranes lipidiques, protéines, ADN). Les mammifères ont ainsi développé un système complexe de régulation de l'absorption, du transport et du recyclage du fer.

Le fer dans l'organisme en quelques chiffres et concepts clés

Un adulte contient environ 3 à 5 grammes de fer dont plus de 70 % est contenu dans l'hémoglobine et 5 % dans la myoglobine. Environ 20 % du fer est stocké dans les macrophages et les cellules hépatocytaires (1). Ce fer intracellulaire est stocké dans la ferritine (2). Le reste du fer contenu dans l'organisme l'est dans les protéines héminiques comme les cytochromes, les succinates déhydrogénases ou encore dans des molécules non héminiques ni sulfurées, comme certaines dioxygénases. La transferrine assure la mise à disposition du fer pour les organes cibles en permettant son transport plasmatique. La production quotidienne de l'hémoglobine nécessite 20 mg de fer par jour dont l'immense majorité, 90 à 95 %, provient du recyclage des hématies sénescentes dans les macrophages du système réticulo-

endothélial splénique. Environ 1 à 2 mg de fer sont absorbés par le duodénum proximal et viennent compenser les pertes par saignement, desquamations cellulaires et pertes insensibles par la sueur ou les urines (figure 1). Il est important de noter qu'il n'existe aucun système actif d'excrétion du fer de l'organisme chez l'homme et que le contenu en fer de l'organisme n'est principalement contrôlé que par la modulation de l'absorption intestinale, qui doit s'adapter à des pertes non régulées. Cette modulation fait appel à une régulation à l'échelle cellulaire et met en œuvre des facteurs systémiques. De nombreuses circonstances pathologiques vont modifier cette modulation de l'absorption intestinale du fer et en conséquence modifier les stocks. L'homéostasie martiale est assurée par une hormone peptidique produite par le foie, l'hepcidine. Cette hormone bloque l'absorption intestinale du fer et inhibe son relargage depuis les stocks. L'hepcidine exerce ces actions biologiques en se liant à la protéine d'exportation du fer, la ferroportine 1. Une fois liée à la ferroportine, elle entraîne son internalisation et sa dégradation (3). La ferroportine est présente sur les cellules clés de l'absorption que sont les entérocytes et sur celles du stockage que sont les hépatocytes et les macrophages du système réticulo-endothélial.

Ainsi en physiologie, l'hepcidine verra son expression augmentée en cas de stock martial élevé, d'infection ou d'inflammation, tandis que son expression sera réprimée en cas de carence martiale ou d'hypoxie tissulaire (4).

En situation pathologique une expression de l'hepcidine anormalement basse conduisant à une augmentation de l'absorption du fer sera présente au cours de l'hémochromatose, tandis que beaucoup plus rarement une surexpression de l'hepcidine entraînera une anémie réfractaire à la supplémentation martiale par voie orale, l'IRIDA (*Iron-Refractory Iron-Deficiency Anemia*) [5].

Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen.

Points forts⁺⁺

- » Le fer est à la fois indispensable et toxique.
- » Son métabolisme est complexe, il permet d'une part, sa mise à disposition pour les organes cibles et, d'autre part, son contrôle strict pour éviter la production de radicaux libres toxiques.
- » C'est l'absorption intestinale qui est l'étape régulée du métabolisme du fer.
- » L'hepcidine joue un rôle clé dans cette régulation de l'absorption et également dans la circulation du fer.

Mots-clés

Absorption intestinale du fer
Hepcidine
Ferroportine

L'absorption du fer et sa régulation

Le fer alimentaire et sa biodisponibilité

Le fer alimentaire existe sous forme héminique et non héminique. Les aliments apportant du fer héminique sont essentiellement les viandes avec leur contenu en hémoglobine et en myoglobine. L'absorption du fer héminique ne semble pas dépendre des autres composants du repas. Les mécanismes impliqués dans l'absorption de ce fer sont moins bien connus et encore controversés. Il a été suggéré l'existence d'une protéine porteuse de l'hème, l'HCP1 (*Heme Carrier Protein 1*) [6]. Le fer non héminique, lui, est essentiellement ingéré sous forme ferrique (Fe^{3+}); il est insoluble, et sa biodisponibilité est liée aux autres composants du repas. L'acidité gastrique et l'acide ascorbique sont indispensables à sa réduction en fer ferreux et à sa solubilisation, et de nombreuses interactions sont connues comme avec les polyphénols ou les tannins du thé, par exemple, qui vont limiter son absorption.

L'absorption du fer non héminique par les entérocytes

La réduction du fer ferrique

Le fer ferrique (Fe^{3+}) doit être réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) qui est la forme absorbée par l'entérocyte. Cette réduction est effectuée par une enzyme de la bordure en brosse : la ferriréductase duodénale (DCYTB [*Duodenal Cytochrome B*]) [7]. Cette ferriréductase utilise un transfert d'électrons depuis l'ascorbate intracellulaire fournissant ainsi une explication à l'effet de la vitamine C sur l'augmentation de l'absorption intestinale du fer utilisé en thérapeutique. Cette ferriréductase est surexprimée en cas de carence martiale. Toutefois, elle n'est pas indispensable à cette étape de réduction qui peut être effectuée par d'autres réductases et par la sécrétion gastrique.

Le passage du fer au travers de la bordure en brosse

Après la réduction du fer ferrique en fer ferreux (Fe^{2+}), ce dernier est transporté au travers de la bordure en brosse de l'entérocyte via un transporteur pour les cations divalents : le DMT1 (*Divalent Metal-ion Transporter 1*) codé par le gène SLC11A2, dont les mutations sont associées à des carences martiales profondes (8). Le DMT1 est une protéine transmembranaire active avec un échange de protons et couplée à un canal sodium/hydrogène. Il est capable d'absorber d'autres cations divalents comme le manganèse et le cobalt et peut-être même le cuivre.

Le transport et le stockage du fer dans l'entérocyte

Le fer ferreux qui vient de pénétrer dans l'entérocyte est lié à des composés intracellulaires tels que les acides aminés, ou à des protéines chaperonnes. Le fer intracellulaire gagne rapidement la membrane basolatérale quand la demande en fer de l'organisme est forte pour y être exporté par la ferroportine 1. En revanche, quand la demande en fer de l'organisme est faible, il peut être stocké dans la ferritine. C'est ce fer stocké dans la ferritine intra-entérocytaire

Highlights

- » Iron is both indispensable and dangerous.
- » Iron metabolism is complex and lead in one hand to iron biodisponibility to targeted organs and on the other hand required strict control to avoid toxic free radicals production.
- » Iron intestinal absorption is the key step regulated in iron metabolism.
- » Hepcidin is the key regulator of iron absorption and distribution within the body.

Keywords

Iron intestinal absorption
Hepcidin
Ferroportin

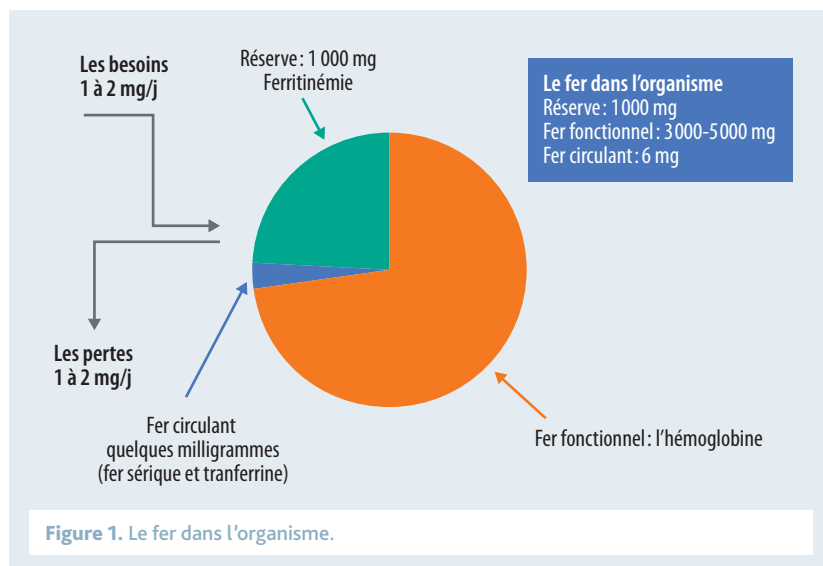


Figure 1. Le fer dans l'organisme.

qui sera perdu par desquamation. Cette ferritine intra-entérocytaire, et notamment sa chaîne lourde, jouerait un rôle protecteur en cas de surcharge en fer de l'organisme en limitant l'absorption du fer (9).

L'exportation du fer au pôle basolatéral de l'entérocyte

La ferroportine est la protéine clé de cette étape. Elle est fortement exprimée par les entérocytes. Elle constitue la seule voie de sortie du fer de l'entérocyte. Son rôle est établi, car les mutations du gène SLC40A1 qui la code sont responsables de surcharges martiales.

L'oxydation du fer et la fixation à la transferrine

Le fer ferreux quitte l'entérocyte via la ferroportine, mais le fer qui se liera à la transferrine, la protéine de transport dans les fluides biologiques, est le fer ferrique, ce qui nécessite une étape d'oxydation. Cette oxydation est médiée par l'héphaestine (HEPH), une ferroxidase membranaire. Cette héphaestine est colocalisée au pôle basolatéral de l'entérocyte avec la ferroportine (figure 2). Des activités ferroxidases accessoires existent dans l'entérocyte, et la céruléoplasmine contribue également pour partie à cette fonction en cas de demande de fer importante pour l'érythropoïèse (3, 4).

La régulation de l'absorption intestinale du fer (figure 3)

L'absorption du fer fait l'objet d'une régulation précise. L'hepcidine d'origine hépatique régule, d'une part, l'absorption intestinale du fer et, d'autre part, contrôle le relargage du fer depuis les stocks hépatocytaires et les macrophages du système réticulo-endothélial qui recyclent le fer contenu dans les hématies sénescents. L'hepcidine est synthétisée sous forme d'un précurseur de 80 acides aminés, puis sécrétée dans le plasma sous forme d'un peptide mature de 20 à 25 acides aminés, très structuré par la présence de 8 cystéines formant 4 ponts disulfures. Les 2 stimuli principaux de cette régulation sont le stock martial et la demande en fer pour l'érythropoïèse après une spoliation sanguine ou un accès d'hémolyse. L'absorption augmente également en cas d'hypoxie. Les molécules régulatrices et les gènes des protéines impliquées dans l'absorption répondent directement à l'hypoxie. L'absorption intestinale en fer augmente également au cours de la grossesse avec une stimulation double liée à la réduction du stock martial maternel et à une relative hypoxie tissulaire. De plus, la période périnatale et l'allaitement augmentent considérablement les besoins en fer (4).

La régulation de l'absorption intestinale du fer en cas de surcharge

L'hepcidine est l'hormone clé du métabolisme et de l'homéostasie du fer. Elle diminue le fer circulant en bloquant son absorption intestinale et son relargage depuis les stocks. L'expression de l'hepcidine est augmentée par des stocks élevés en fer, une infection ou un processus inflammatoire, tandis qu'elle sera réduite par une situation de carence. Il existe une relation inverse entre la sécrétion hépatique d'hepcidine et l'expression ainsi que l'activité des transporteurs duodénaux comme le DMT1 et la ferroportine (10). De plus, les mutations du gène HAMP (11) entraînent le développement rapide d'une surcharge martiale (hémochromatose juvénile). L'effet de l'hepcidine est médié classiquement par son interaction avec la ferroportine qui va conduire à son internalisation et sa dégradation bloquant ainsi l'exportation du fer depuis l'entérocyte. L'hepcidine est également responsable de la dégradation par le protéasome du DMT1. La figure 1, p. 211 illustre ces effets de la régulation de l'hepcidine sur l'entérocyte (12).

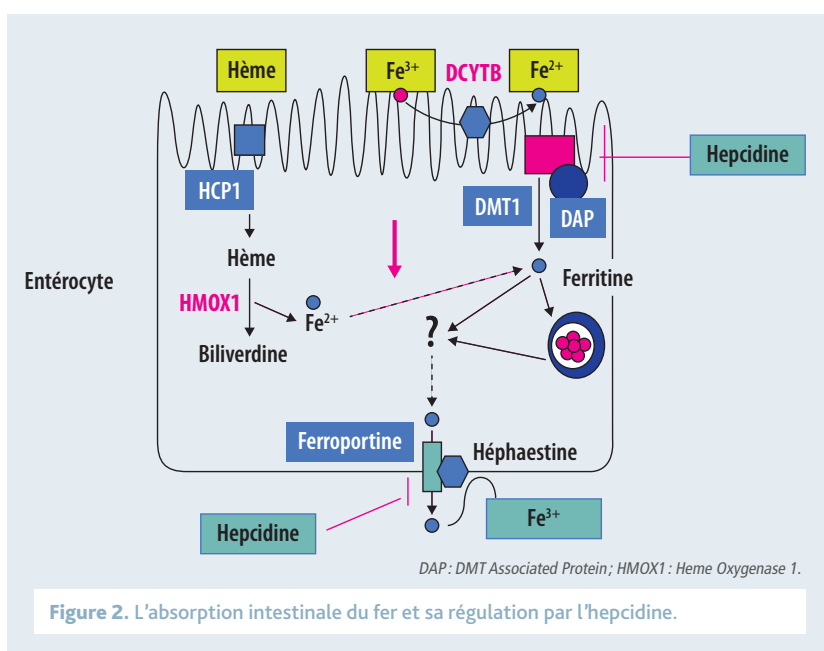
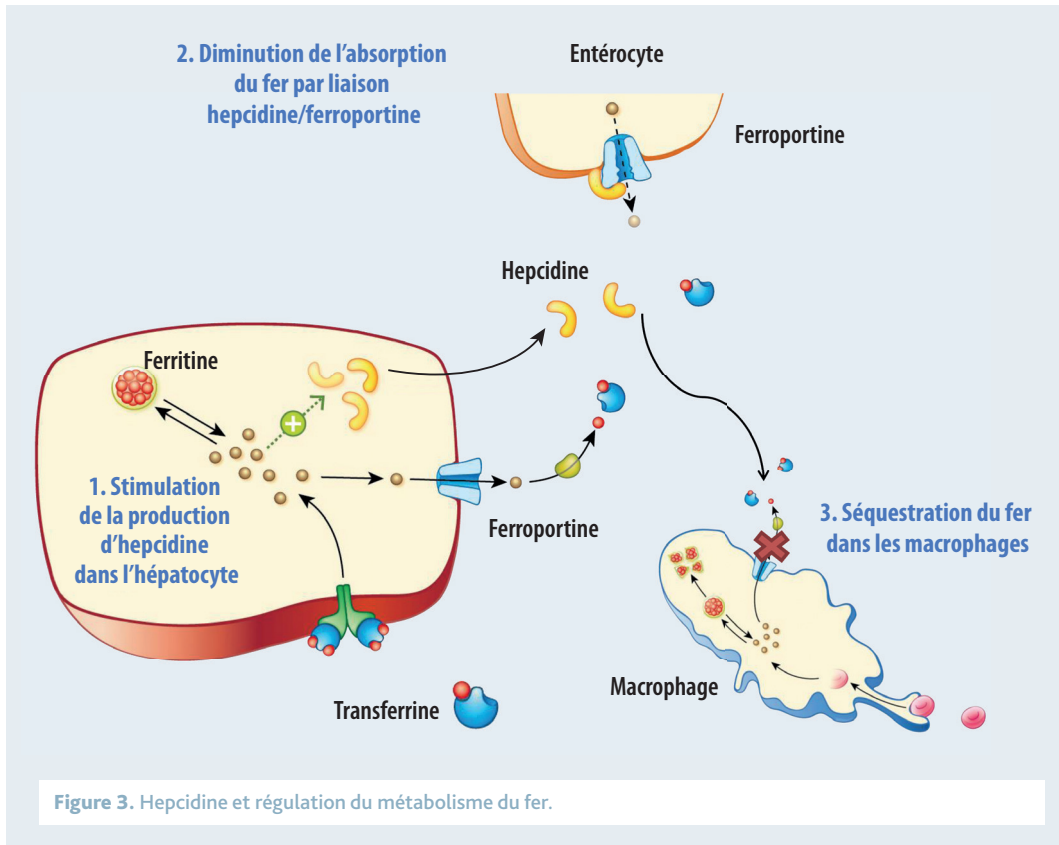


Figure 2. L'absorption intestinale du fer et sa régulation par l'hepcidine.



La régulation de l'absorption intestinale du fer en cas de carence martiale

La régulation hépcidine/ferroportine n'est pas la seule en cause, et un contrôle complémentaire de l'absorption intervient au niveau entérocytaire. Ces adaptations affectent directement les mécanismes de transcriptions, le contrôle post-transcriptionnel de la stabilité des ARN messagers et le remodelage de l'épithélium. Le fer intra-entérocytaire serait le stimulus prédominant de ces modifications. De plus, le cuivre a récemment été impliqué dans ce mécanisme de contrôle.

Le système protéine régulatrice du fer/élément de réponse au fer

L'expression du DMT1 est "up-régulée" par la carence martiale, et l'hypoxie par des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels. Le transcrite du DMT1 contient un élément de réponse au fer (IRE [*Iron-Responsive Element*]) dans sa région non codante qui reconnaît les protéines cytosoliques

déTECTRICES du fer (IRP [*Iron-Regulatory Proteins*] 1 et 2). Quand le fer intracellulaire est bas, les IRP se lient au transcrite du DMT1 et le stabilisent pour permettre une augmentation de la production de la protéine. En revanche, si le fer est abondant au niveau cellulaire, il n'y a pas de liaison dans le système IRP/IRE et le transcrite est donc moins stable, ce qui va diminuer la production de la protéine du transporteur des cations divalents (DMT1). Le second niveau de régulation est transcriptionnel et est régulé par un facteur induit par l'hypoxie ou HIF2 α (*Hypoxia-Inducible Factor 2 α*). Le transcrite de ce facteur contient un élément de réponse au fer, l'IRE qui va se lier à l'IRP pour diminuer la transcription (13).

La régulation de la ferroportine existe également à ces 2 niveaux : au niveau protéique via son interaction avec l'hépcidine qui conduit à sa dégradation et au niveau de son transcrite qui contient également une séquence IRE capable de se lier elle aussi aux IRP. De plus, la ferroportine est capable de réguler la transcription de DMT1 par l'intermédiaire du facteur hypoxique inductible. Ainsi la ferroportine fait le lien entre la régulation hépcidine dépendante et celle médiée par le contenu intra-érythrocytaire en fer.

Références bibliographiques

- Steinbicker A, Muckenthaler M. Out of balance-Systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients* 2013;5(8):3034-61.
- Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800(8):783-92.
- Nemeth E et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306(5704):2090-3.
- Rochette L et al. The iron-regulatory hormone hepcidin: a possible therapeutic target? *Pharmacol Ther* 2015;146:35-52.
- Du X et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008;320(5879):1088-92.
- Shayeghi M et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122(5):789-801.



►►► 7. McKie AT et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291(5509):1755-9.

8. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G981-6.

9. Vanoaica L et al. Intestinal ferritin H is required for an accurate control of iron absorption. *Cell Metab* 2010;12(3):273-82.

10. Frazer DM et al. Hepsidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002;123(3):835-44.

11. Roetto A et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33(1):21-2.

12. Brasse-Lagnel C et al. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011;140(4):1261-1271.e1.

13. Muckenthaler M et al. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008;28:197-213.

14. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:783-92.

Adaptation morphologique de la muqueuse intestinale en cas de carence martiale

En plus de la régulation d'expression des gènes clés, le facteur hypoxique inductible entraîne des modifications morphologiques de la muqueuse intestinale. Dans les conditions physiologiques, les entérocytes situés dans la moitié supérieure de la villosité intestinale assurent la majorité de l'absorption, mais en cas de carence martiale ceux de la moitié inférieure de la villosité vont participer à l'absorption. Une prolifération des cellules des cryptes a été observée en cas de carence martiale profonde dans des modèles animaux.

Rôle du cuivre sur l'absorption intestinale du fer

De longue date, l'exposition au cuivre a semblé protéger contre la carence martiale. Les mécanismes de cette observation faite au XIX^e siècle ont trouvé une explication physiopathologique. Ainsi, le cuivre influence l'absorption entérocytaire du fer. Les gènes impliqués dans l'homéostasie du cuivre sont régulés dans la même direction que ceux impliqués dans l'absorption du fer en cas de carence martiale notamment. Le transporteur du cuivre ATP7A et son gène sont contrôlés par le facteur induit par l'hypoxie HIF α démontrant ainsi une coordination entre l'ensemble des acteurs de l'absorption du fer depuis la réductase membranaire jusqu'à la ferroportine en passant par le DMT1. Le flux de fer est ainsi augmenté dans les cellules où ATP7A est réprimé (4).

Transport et stockage du fer

Comme nous venons de le voir, l'étape clé du métabolisme du fer est son absorption intestinale. Néanmoins, le transport et le stockage du fer sont des éléments importants.

Rôle de la transferrine

La transferrine est une protéine monomérique de 76-81 kDa qui comprend 2 lobes similaires (N et C) contenant chacun un site de fixation du fer. La transferrine est synthétisée par le foie. La transferrine est un chélateur du fer puissant mais réversible, qui maintient le fer ferrique (Fe³⁺) sous forme soluble et inerte sur le plan de l'oxydoréduction. La transferrine prévient ainsi le risque de générer des radicaux libres tout en assurant une distribution du fer dans l'organisme. Les cellules possèdent des récepteurs à la transferrine (TfR) dans la plupart des tissus (TfR1) et au niveau hépatique (TfR2). Le complexe transferrine/récepteur est internalisé dans la cellule pour délivrer son contenu en fer dans les lysosomes. Le stock martial intracellulaire va réguler l'expression de TfR1; la signalétique intracellulaire mise en jeu est celle du système IRP/IRE (13). Au niveau hépatique, les cellules expriment TfR1 et TfR2. La protéine HFE, dont les mutations rendent compte des formes les plus fréquentes d'hémochromatose, va entrer en compétition avec la transferrine sur ces sites de fixation (4).

Rôle de la ferritine

La ferritine est la protéine de stockage du fer tant au niveau intracellulaire qu'extracellulaire. Les ferritines (il s'agit en fait d'une famille de molécules) ont une structure presque sphérique. Elles comportent des sites de fixation de fer lié (fer ferrique) et de fer libre (fer ferreux) en équilibre pour éviter la production de radicaux libres. La ferritine peut être soit intracellulaire et présente au niveau du cytoplasme principalement, du noyau et des mitochondries, soit circulante où classiquement elle serait le reflet du stock martial de l'individu. Elle comporte 2 sous-unités distinctes fonctionnellement et génétiquement : la L-ferritine et la H-ferritine respectivement pour *Light* et *Heavy* (14). La régulation de la synthèse par le foie de la ferritine est en partie liée au système IRP/IRE et connectée aux voies signalétiques impliquant le monoxyde d'azote. En outre, la ferritine est "up-régulée" par les processus inflammatoires. ■

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.