

Le fer dans le sang

- *Provenance*

Le fer qui circule dans le sang provient de 2 sources, l'une externe, via la cellule intestinale qui capte une partie du fer contenu dans l'alimentation, et l'autre interne, le macrophage, qui récupère le fer des globules rouges en fin de vie (Figure 1)

- *Transport*

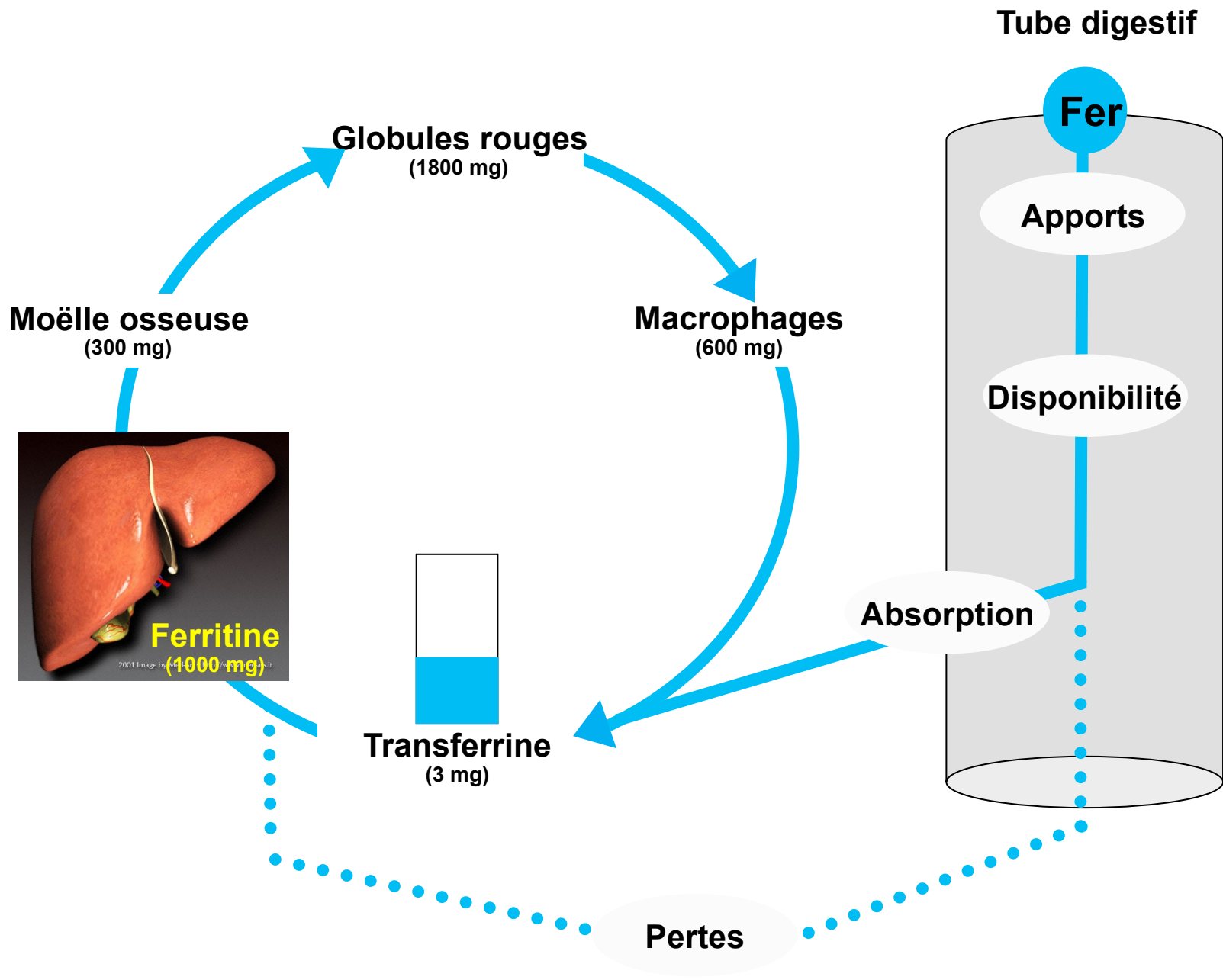
Le fer circulant est transporté par la transferrine dont la saturation en fer est normalement incomplète, de l'ordre de 35 à 40% (Figure 1)

- *Régulation*

L'hépcidine, une hormone produite principalement par le foie, contrôle le taux de fer dans le sang en agissant sur un transporteur transmembranaire du fer, la ferroportine, au niveau des cellules intestinales et des macrophages (Figures 2a et 2b). Sa synthèse est elle-même régulée par la saturation de la transferrine (Figure 3)

- *Devenir*

La transferrine délivre le fer aux cellules en y pénétrant après s'être liée au récepteur de la transferrine qui est implanté à la surface cellulaire (Figure 4 [1-3])

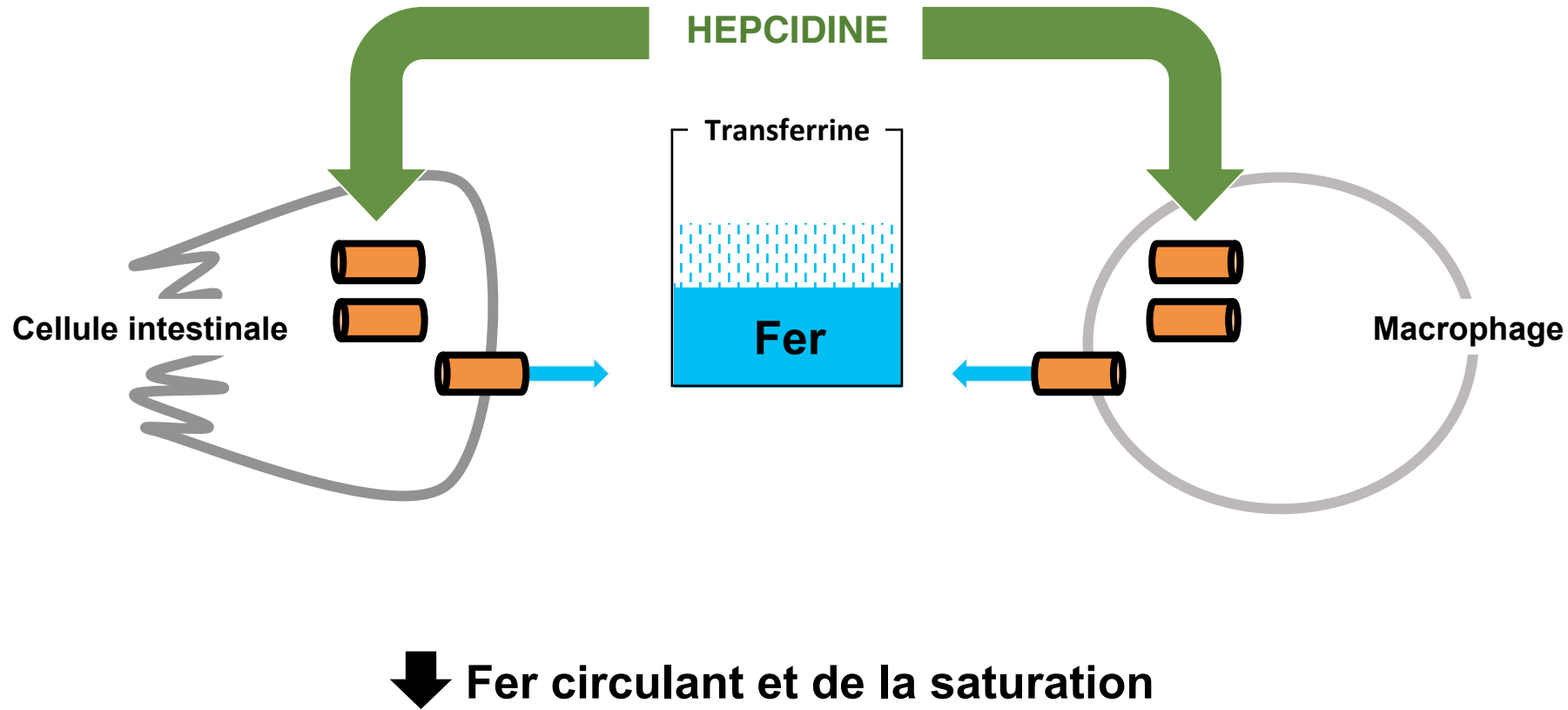


Métabolisme général du fer

Le fer de l'organisme ne provient que de l'alimentation (1-2 mg/j). Seule une fraction du fer alimentaire passe de l'intestin dans le sang (phase d'absorption) où il est pris en charge par la transferrine. Celle-ci le distribue aux différents organes dont le foie (pour être stocké dans la ferritine) et la moelle osseuse (pour fabriquer les globules rouges). Les vieux globules rouges sont détruits dans les macrophages de la rate. Le fer ainsi récupéré est recyclé vers la transferrine. Les pertes quotidiennes de fer sont faibles et non régulées (1 mg chez l'homme et 2 mg chez la femme réglée).

Hepcidine, régulateur du fer sérique

L'hepcidine est une hormone synthétisée par le foie. Elle contrôle la sortie cellulaire du fer en agissant sur son transporteur, la ferroportine. En présence d'hepcidine, la ferroportine reste à l'intérieur de la cellule. Il s'ensuit un blocage total ou partiel de l'absorption intestinale et de la sortie du fer du macrophage, ce qui conduit à une baisse du fer circulant et de la saturation de la transferrine. Moins de fer est alors disponible pour les organes. L'hepcidine est produite si les réserves de fer sont abondantes et en cas d'inflammation.

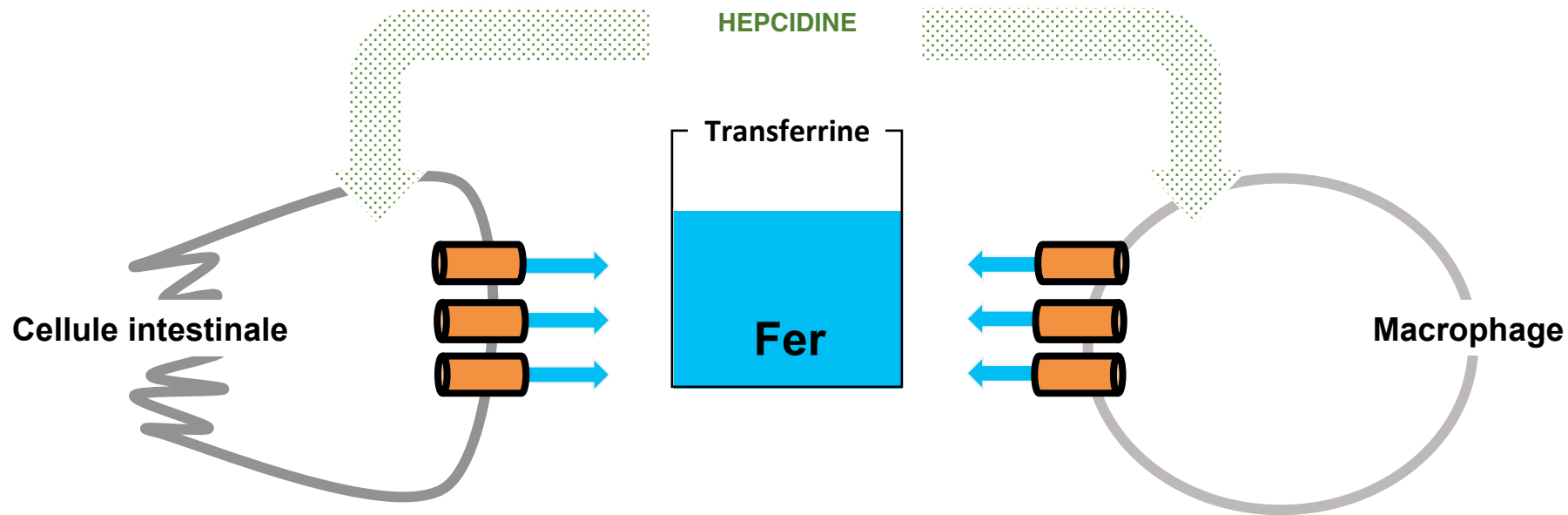


↓ Fer circulant et de la saturation

Ferroportine 

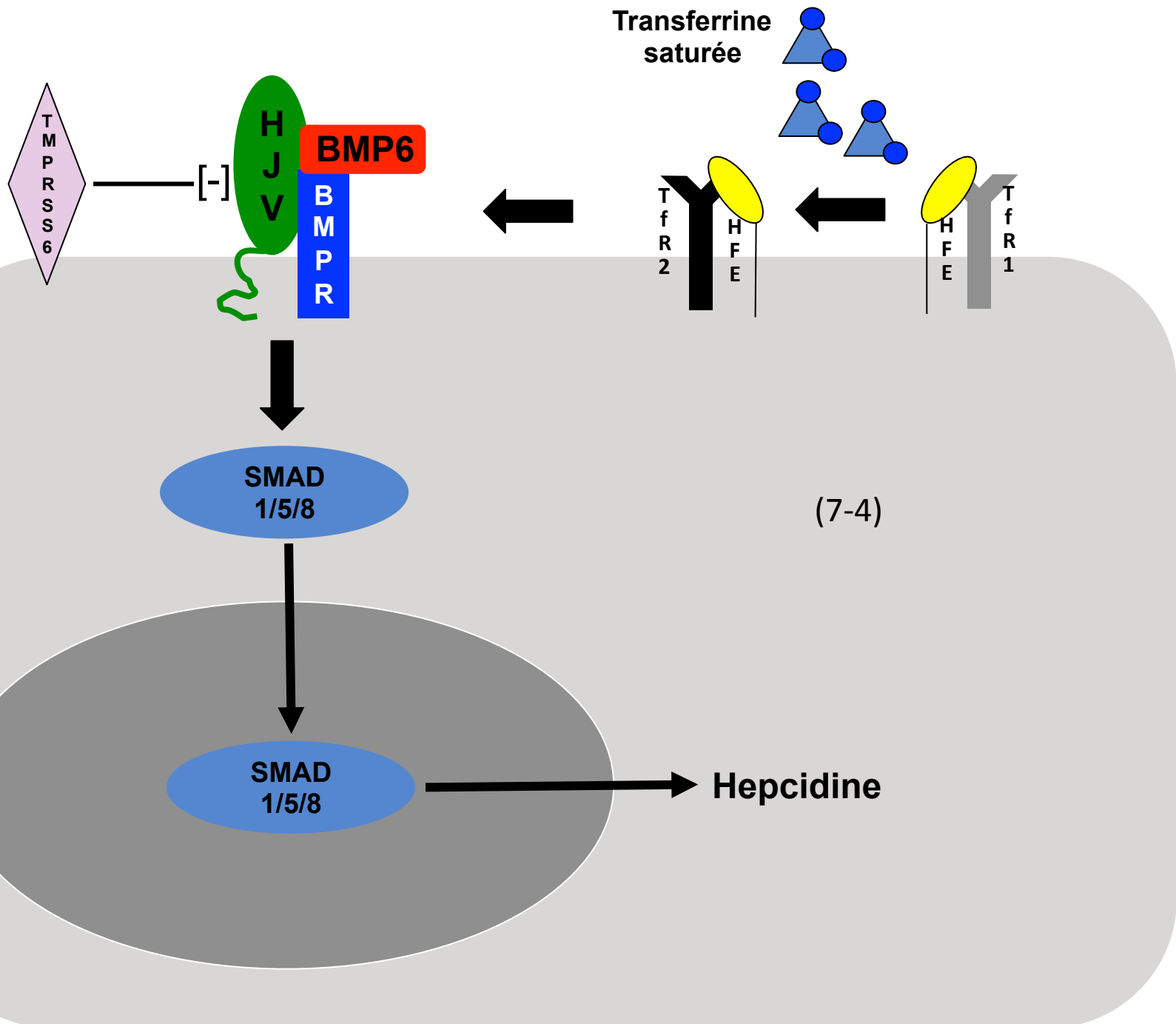
Hepcidine, régulateur du fer sérique

Quand la production d'hépcidine diminue, la ferroportine reste à la surface des cellules, ce qui libère plus ou moins totalement la sortie cellulaire du fer. L'absorption intestinale et la sortie du fer macrophagique s'en trouvent donc augmentées, ce qui conduit à une élévation du fer sérique et de la saturation de la transferrine. Plus de fer est alors disponible pour les organes. La production d'hépcidine est activée par la carence en fer et l'anémie.



↑ Fer circulant et de la saturation

Ferroportine 



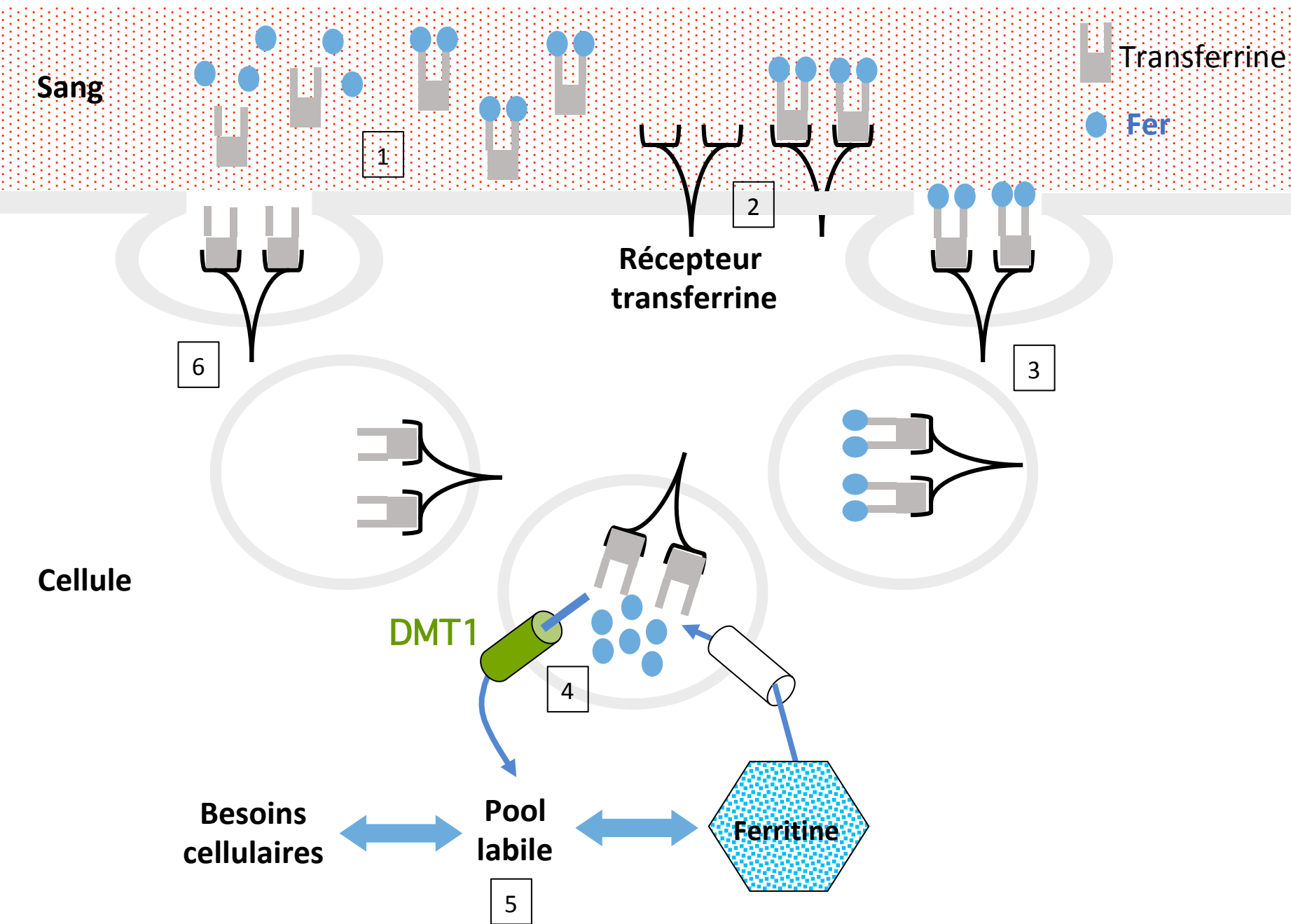
Régulation de la synthèse de l'hepcidine

Sous l'effet de la saturation de la transferrine, la protéine HFE migre du récepteur de la transferrine 1 (TfR1) sur le récepteur de la transferrine 2 (TfR2).

Le complexe ainsi constitué active un second complexe formé par l'hémojuvéline (HJV), la bone morphogenetic protein 6 (BMP6) et le récepteur des bone morphogenetic proteins (BMPR).

Ce troisième complexe interagit avec les protéines SMAD qui, en passant dans le noyau de la cellule, activent le gène codant la production de l'hepcidine.

Ce schéma permet de comprendre pourquoi un déficit en TfR2, en HJV ou en HFE est susceptible de perturber la synthèse d'hepcidine et donc d'induire un état de déficit en hepcidine responsable d'une hémochromatose.



Entrée du fer dans la cellule

Dans le sang, le fer est lié à la transferrine [1]. Ce complexe se lie lui-même avec le récepteur de la transferrine [2], ce qui lui permet de pénétrer dans la cellule [3]. Le fer est ensuite libéré puis dirigé via le di-metal transporter 1 (DMT1) vers une zone de transit (pool labile) [4]. A partir de là, il est disponible pour les besoins de la cellule. L'excédent est stocké dans la ferritine [5]. Le complexe transferrine - récepteur délesté du fer est finalement recyclé [6].

Le fer dans les cellules

- *Provenance*

Le fer est apporté aux cellules par la transferrine (Figure 4[1-2])

- *Délivrance*

Le complexe récepteur de la transferrine - transferrine se débarrasse du fer en le confiant à un transporteur intracellulaire, le Di Metal Transporter 1 (DMT1) qui le déverse dans une zone de transit appelée pool labile (Figure 4 [3-4]).

- *Utilisation*

A partir du pool labile, le fer est réparti en fonction des besoins cellulaires. Le fer non utilisé immédiatement est stocké dans la ferritine (Figure 4 [5])

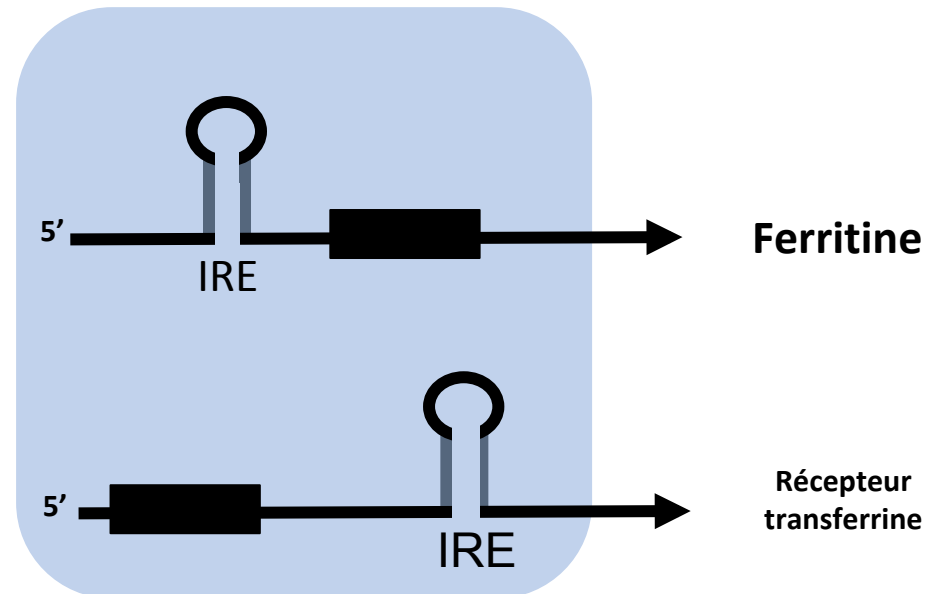
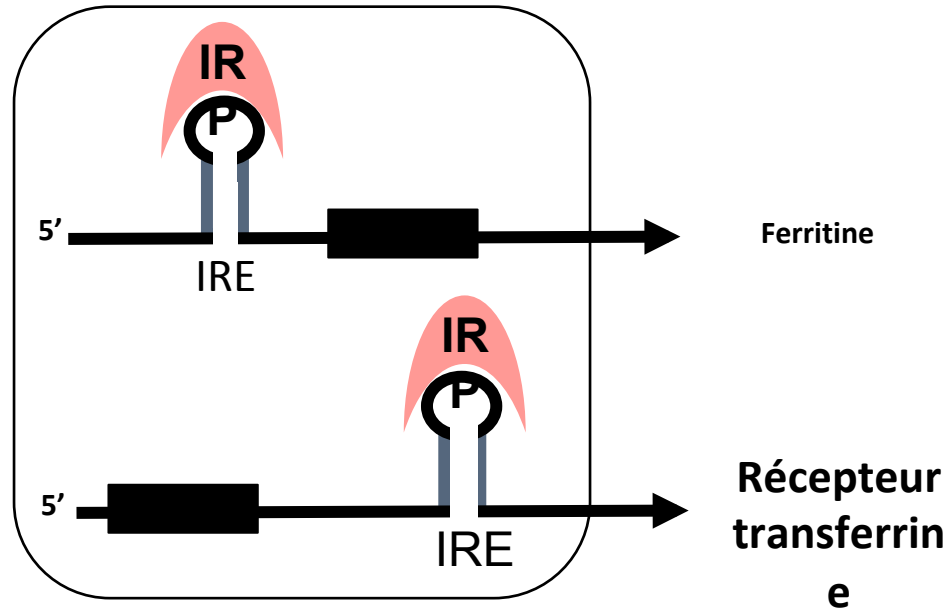
- *Régulation*

Il existe une balance entre la synthèse du récepteur de la transferrine - qui règle l'entrée de fer dans la cellule - et celle de la ferritine - qui stocke le fer cellulaire. Cette balance est déterminée par un système complexe dit IRP-IRE (Figure 5)

- *Sortie*

Le fer sort de la cellule transporté par la ferroportine qui est régulée par l'hepcidine (Figure 2)

Complexe IRE-IRP



L'ADN (= acide désoxyribonucléique qui constitue l'information génétique) est traduit en ARN (acide ribonucléique dont la lecture aboutit à la synthèse du produit du gène).

Le système IRE-IRP (Iron Responsive Element sur l'ARN et Iron Responsive Protein dans la cellule) régule la dégradation de l'ARN en fonction du taux de fer dans la cellule. Le sens de régulation dépend de la situation de l'IRE sur l'ARN.

En l'absence de fer, l'IRP vient chapeauter l'IRE, ce qui diminue la synthèse de ferritine et augmente celle du récepteur de la transferrine.

En présence de fer, l'IRP ne peut plus se lier à l'IRE, ce qui libère la synthèse du récepteur de la transferrine et inhibe celle de la ferritine.

