

UE 8 Nutrition
Pr Hervé Puy
Le 3/10/2016 à 13h30
Ronéotypeur : Sophie Rousselet
Ronéoficheur : Carla Zindel

Cours n°3 : Métabolisme du fer (partie 1)

Sommaire

I) Introduction au métabolisme du fer

- 1) Généralités sur le métabolisme du fer
- 2) Le fer : un acteur majeur des transferts d'électrons dans le cellule
- 3) Les rôles nombreux du fer dans l'organisme
- 4) L'homéostasie du fer chez les mammifères

II Fer et nutrition

- 1) Les besoins en fer
- 2) Absorption intestinale du fer
- 3) Architecture de l'épithélium intestinal
- 4) Régulation de l'absorption du fer

I) Introduction au métabolisme du fer

1) Généralités sur le métabolisme du fer.

A partir d'une prise de sang, chez l'homme, on peut doser différentes protéines qui reflètent le métabolisme du fer (ce sont les paramètres circulants du fer).

En effet le maintien de l'équilibre du fer est important et complexe car le fer est difficile d'une part à éliminer et d'autre part à absorber.

Les différentes protéines du sang qui reflètent le métabolisme du fer sont :

- La ferritine : c'est la protéine de stockage intracellulaire du fer (ferritine à taux relativement bas dans le sang circulant)

La ferritine est également un reflet de la quantité de fer dans les tissus (une ferritine trop élevée dans le sang peut être la conséquence de trop de fer dans les tissus).

- La transferrine : protéine de transport du fer, elle prend en charge le fer et l'amène aux tissus qui en ont besoin. C'est uniquement un transporteur, c'est à dire qu'elle peut ne pas contenir de fer. En effet la transferrine a deux sites de fixation du fer (elle peut donc être saturée, mi-saturée ou non saturée : ce paramètre est apprécié par le coefficient de saturation ou le coefficient de fixation de la transferrine CTF).

- Le récepteur à la transferrine : la transferrine amène du fer seulement aux tissus (cellules) qui en ont besoin, c'est-à-dire ceux qui expriment le récepteur à la transferrine. Les transferrines se fixent à leurs récepteurs à la surface des cellules qui l'expriment et vont être internalisées pour libérer leur fer. Par exemple, si on a un saignement, il va y avoir besoin de fabriquer de l'hémoglobine en grande quantité ce qui nécessite du fer : expression des récepteurs à la transferrine à la surface des cellules.

Le système de transport du fer fonctionne donc avec ce système d'accroche périphérique qui est le récepteur à la transferrine. Si ce récepteur à la transferrine reste trop longtemps à la membrane sans fixer de fer, il est clivé par des protéases et devient le récepteur soluble de la transferrine (si il y a un taux élevé de récepteur soluble à la transferrine, cela veut dire qu'il y a un endroit du corps ou des cellules manquent de fer, mais qui n'ont pas reçu de fer, ce qui a entraîné le clivage du récepteur à la transferrine donc c'est un signe de carence tissulaire périphérique).

Enfin l'hepcidine est une protéine produite par le foie et ayant un rôle central dans le métabolisme du fer.

Notons également que l'étude du fer peut se faire en radiologie (IRM) et en histologie (coloration de Perls), ou formation de sidéroblastes observables au ME (formés par les dépôts cellulaires de fer en cas de carence).

2) Le fer : un acteur majeur des transferts d'électrons dans la cellule.

Le fer peut apparaître sous deux formes

Fe^{2+} : forme ferreuse

Fe^{3+} : forme ferrique

On passe d'une forme à l'autre par transfert d'électrons (réaction d'oxydo-réduction)

Le fer libre dans la cellule est très toxique car il est générateur d'électrons libres (rôle dans le stress oxydant).

Le fer est donc très souvent pro-inflammatoire (par exemple le taux de ferritine est augmenté en cas d'inflammation). Le bilan martial (ou bilan en fer de l'organisme) est interprété en fonction de l'état inflammatoire du patient

3) Les rôles nombreux du fer dans l'organisme.

Pour finir, le fer est indispensable à la vie, notamment avec son rôle dans le transport d'oxygène grâce à l'hémoglobine.

Le fer joue donc un rôle dans le transport d'oxygène, le transfert d'électrons, la respiration cellulaire, la synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines.

C'est également le cofacteur de nombreuses enzymes : Oxydases, Catalases, peroxydases, cytochromes, ribonucléotides réductases, aconitases, NO synthétase.

Le fer est présent dans les centres fer/souffre (Aconitases, Ferredoxines hydrogénases et déshydrogénases) et il participe à la formation du noyau porphyrine des hémoprotéines comme l'hémoglobine, la myoglobine, les cytochromes et les enzymes d'oxydoréduction.

Rappel : l'hémoglobine est un tétramère constitué de 4 chaînes de globines, chaque chaîne possède un groupement prosthétique appelé l'hème. L'hème est une porphyrine centrée par un atome de fer, qui permet ou non, en fonction de son état d'oxydation, le transport de l'O₂.

Le fer peut aussi être nocif car il catalyse la formation de formes radicalaires de l'oxygène (FRO) qui peut provoquer des cassures de l'ADN, l'inactivation d'enzymes ou des peroxydations lipidiques.

4) Homéostasie du fer chez les mammifères.

Les bactéries anaérobies synthétisent très peu de fer car elle en ont très peu besoin. C'est le métabolisme oxydatif qui est dépendant du fer. Les mammifères vivent en autarcie pour le métabolisme du fer (très peu d'entrées et de sorties de fer).

En effet l'organisme contient 4 à 5 g de fer. Ce fer est soumis à un recyclage permanent, les pertes rénales et digestives de fer sont minimales, 99 % du fer qui est en nous ne peut pas sortir de notre organisme. Ce recyclage permanent explique le fait que les besoins en fer ne soient que de 1 à 2 mg par jour.

Le circuit du fer dans le sang : les hématies circulent dans le sang pendant 120 jours et deviennent sénescents. Les globules rouges sénescents sont reconnus par les macrophages qui les internalisent (érythrophagocytose). Lors de la dégradation du GR dans le macrophage, le fer est récupéré et ressort du macrophage. Arrivé dans le lit vasculaire, le fer est pris en charge par la transferrine qui le remet à disposition pour les tissus qui en ont besoin.

II) Fer et nutrition

1) Les besoins en fer

Les apports en fer doivent être de 1 à 2 mg par jour :

- Possibilité de carence si le fer est mal absorbé

- l' Excès de fer est toxique pour les cellules (FRO et productions de radicaux libres) ce qui provoque un vieillissement accéléré des cellules.
 Les apports doivent être de :

- 1 mg/j pour les hommes et les femmes ménopausées
- 2 mg/j pour les femmes en périodes d'activité hormonales
- 3 mg/j pour les femmes enceintes

De manière générale, les apports en fer sont de 10 à 15 mg/j, ils couvrent donc les besoins de l'organisme.

Il existe deux formes du fer :

- Non Héminique (ou inorganique) : forme ferrique Fe^{3+} qui représente 90 % du fer alimentaire mais seulement 2/3 du fer absorbé.
- Héminique : sous forme ferreuse Fe^{2+} qui représente 10 % du fer alimentaire (viande, poisson ...) mais il correspond à 1/3 du fer absorbé.

2) Absorption intestinale du fer

Absorption du fer non héminique

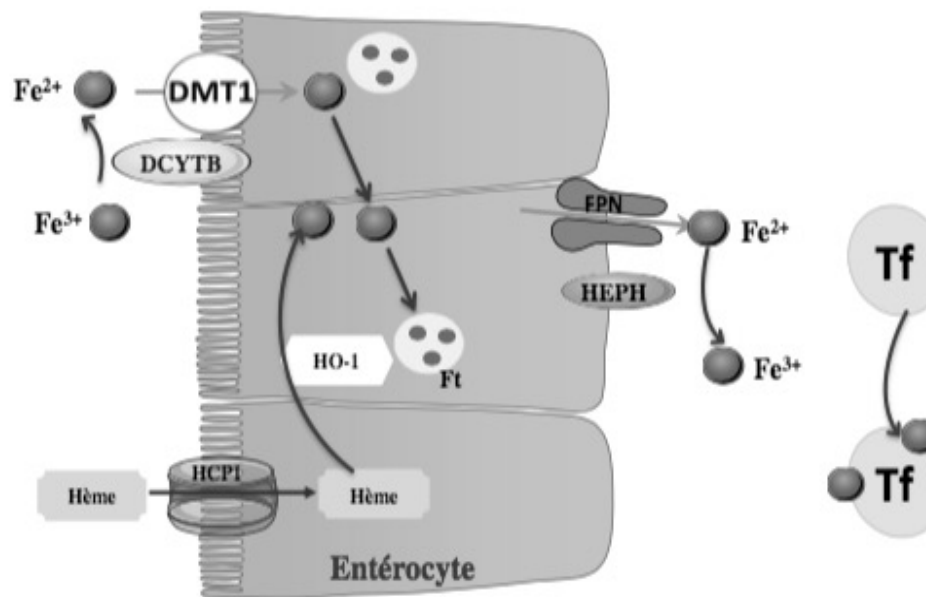
Le fer est à l'état ferrique Fe^{3+} , il ne peut donc pas passer les membranes de l'épithélium intestinal. Il doit être réduit en Fe^{2+} , ceci est possible grâce à l'enzyme DCYT B dans la lumière intestinale.

DCYTB a pour co-facteur la vitamine C, d'où l'importance de cette dernière dans l'absorption du fer.

Le Fe^{2+} rentre dans la cellule grâce au transporteur DMT1 (divalent metal transporter 1).

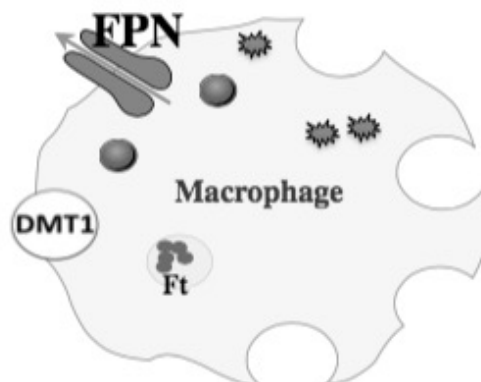
Le fer étant toxique pour la cellule, il peut être :

- soit stocké par la ferritine
- soit remis à disposition dans le lit vasculaire (coté basal de la cellule épithéliale). En effet le fer Fe^{2+} peut ressortir de la cellule à son coté basal grâce à la Ferroportine. Il doit ensuite être pris en charge par la transferrine dans le lit vasculaire, or la transferrine ne prend en charge le fer que sous forme Fe^{3+} . Le fer est donc réoxydé par une protéine appelée l'Héphaestine.



Absorption du fer héminique (Fe^{2+})

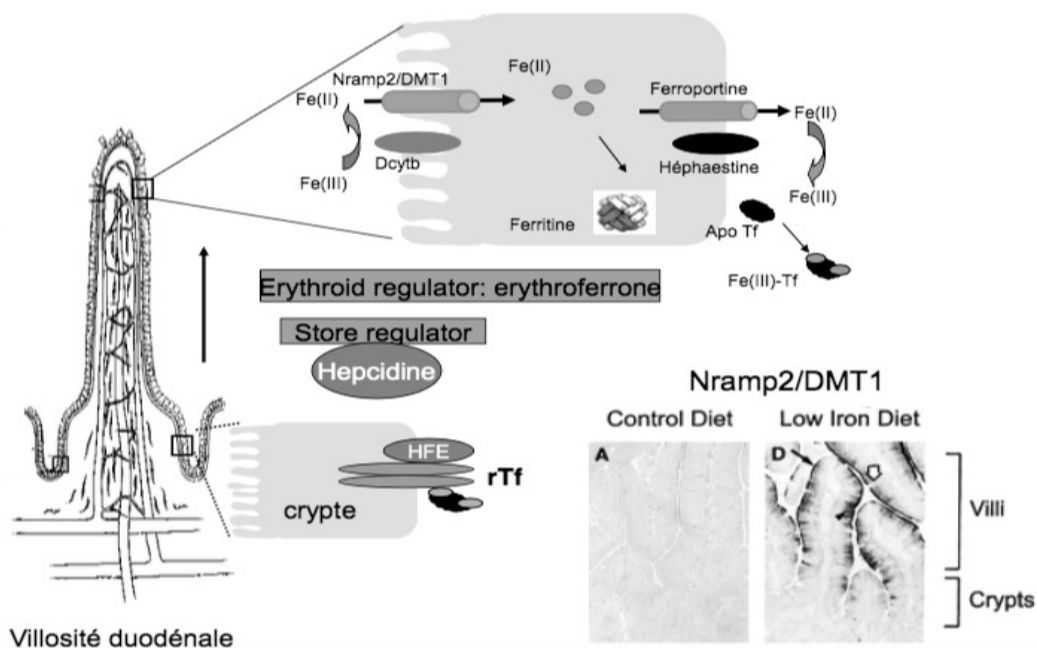
Dans ce cas, c'est l'hème qui est absorbée par les entérocytes grâce au transporteur HPC1. Il faut ensuite libérer le fer de l'hème, et plus précisément du noyau porphyrinique. Ceci est possible grâce à l'enzyme hème oxygénase HO1 qui permet la séparation de la porphyrine et du fer. La suite est similaire aux processus suivis par le fer non héminique (soit stocké grâce à ferritine, soit prise en charge par la transferrine)



C'est le même principe pour le macrophage : lieu de stockage temporaire du Fer (ferritine) ou sortie du fer dans la circulation (Ferroportine), après érythrophagocytose.

3) L'architecture de l'épithélium intestinal.

Le fer est absorbé au niveau du deuxième duodénum qui est recouvert à sa surface par des villosités duodénales très vascularisées.



Le sommet de ces villosités est appelé l'apex et le repli est appelé la crypte. L'apex et la crypte ne sont pas constitués par les mêmes cellules.

A l'apex se trouvent les cellules âgées et dans la crypte les cellules immatures (n'exprimant pas les récepteurs du fer) et jeunes. En effet, à cause de l'abrasion de l'apex, les cellules de l'apex sont rapidement arrachées et sont donc en perpétuel renouvellement. Les jeunes cellules immatures se trouvant dans la crypte migrent vers l'apex en vieillissant et, au fur et à mesure de leur migration, elles se différencient et elles acquièrent des capacités de stockage et d'absorption du fer (et autres micronutriments). Attention les cellules de l'apex n'expriment

les transporteurs ou récepteurs au fer que si elles ont reçu un signal (du foie par ex) leur indiquant une carence martiale.

4) Régulation de l'absorption du fer.

En effet la régulation de l'absorption du fer est effectuée par une hormone clé : l'Hepcidine. Cette hormone est produite majoritairement par le foie et c'est un répresseur de l'absorption du fer (active si trop de fer dans l'organisme, l'hepcidine viendra freiner l'absorption intestinale). Elle empêche la transcription des gènes qui codent pour les récepteurs au fer (DMT1) et donc elle diminue la différenciation des cellules de l'apex.

HFE stabilise le complexe transferrine/récepteur à la transferrine au niveau de la crypte. L'érythroferrone régule le taux d'hepcidine (plus le taux est d'érythroferrone est élevé, plus l'hepcidine est basse).

Pour conclure, la charge martiale a tendance à augmenter avec le temps (trop d'apports par rapport aux besoins). Elle est responsable d'un vieillissement accéléré des cellules à cause d'un stress oxydatif augmenté. Elle explique en partie la plus longue durée de vie des femmes qui perdent du fer via les menstruations. A l'inverse un carence en fer est plus rapidement palliée si on consomme du fer héminique (viande...).

