



L'hepcidine, le chef d'orchestre de l'homéostasie du fer

Gaël Nicolas

► **To cite this version:**

Gaël Nicolas. L'hepcidine, le chef d'orchestre de l'homéostasie du fer. Diabète et obésité, 2009, 4 (29), pp.94-98. <inserm-00378204>

HAL Id: inserm-00378204

<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00378204>

Submitted on 23 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'hepcidine, le chef d'orchestre de l'homéostasie du fer

par Gaël NICOLAS^{1,2,3}

1. Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Paris, France.
2. Inserm, U567, Paris, France.
3. Adresse : Département Endocrinologie, Métabolisme et Cancer, Institut Cochin, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, 24, rue du Fg St Jacques, 75014 Paris, France.

e-mail : gael.nicolas@inserm.fr

Résumé

Dans un organisme en bonne santé le fer est en mouvement permanent entre les sites où il est absorbé (le duodénum), où il est utilisé (principalement la moelle osseuse) et où il est stocké (le foie et la rate). L'homéostasie de ces mouvements de fer repose sur le contrôle strict de plusieurs paramètres tels que l'absorption intestinale du fer, son utilisation pour l'érythropoïèse, le recyclage du fer à partir des globules rouges défectueux ou en fin de vie et enfin la bonne gestion des stocks de fer par les hépatocytes et les macrophages. Les maladies humaines qui affectent l'homéostasie du fer sont invariablement des désordres qui affectent ces mouvements et la distribution du fer dans les différents organes. L'anémie ferriprive, les hémochromatoses et les anémies des états inflammatoires chroniques entrent tous dans cette catégorie. Cet article est centré sur une hormone, l'hepcidine, qui joue un rôle central dans cette homéostasie et dont la quantité est altérée dans toutes ces pathologies.

Maintenir le fer à un taux physiologique

Présent en faible quantité dans l'organisme (à raison de 35 à 45 milligrammes par kilogramme de masse corporelle), le fer joue pourtant un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la synthèse des acides nucléiques et des protéines, la régulation de l'expression des gènes, la prolifération et la différenciation cellulaire, le transport d'électrons et la respiration mitochondriale en participant à la constitution de nombreuses protéines héminiques (hémoglobine, cytochromes, myoglobines) ou non héminiques (ribonucléotide réductase). Présent dans la molécule d'hème, le fer joue un rôle crucial dans le transport de l'oxygène, la fraction de fer présent dans l'hémoglobine représentant jusqu'à 70 % du fer de l'organisme. Environ 20 à 30 % du fer se trouve sous la forme de réserves, stocké dans le foie et les macrophages. Enfin, 10 % du fer se trouve dans la myoglobine. Le premier paramètre altéré lors d'une carence martiale est un défaut de fabrication de l'hémoglobine.

Comme toute substance le fer en excès est nocif. Son accumulation se traduit par la formation de radicaux libres qui vont attaquer tous les composants cellulaires (protéines, lipides, ADN) générant un stress cellulaire très important. Ainsi l'excès de fer induit-il des lésions dans les organes où il s'accumule le plus (foie, pancréas, cœur). L'homéostasie du fer repose donc sur un double principe : assurer à la fois une quantité suffisante de fer (vingt milligrammes de fer par jour sont nécessaires pour produire 200 milliards de globules rouges quotidiennement) tout en évitant l'excès.

Deux sources de fer alimentaire

Deux sources de fer biodisponibles sont présents dans l'alimentation : le fer héminique présent majoritairement dans les viandes et accessibles surtout aux populations riches. L'autre source est le fer non héminique présent en plus ou moins grande quantité dans les autres aliments. L'absorption du fer héminique est très efficace et probablement soumis à une régulation limitée.

En revanche l'absorption du fer non héminique est fortement régulée. Lorsqu'elle est bien entretenue l'homéostasie du fer repose sur un équilibre entre l'entrée et la sortie du fer : un à deux milligrammes de fer issu de l'alimentation entre dans l'organisme, ce qui compense la part naturelle de fer due à l'exfoliation des cellules intestinales et des cellules du système urinaire. Les femmes perdent également du fer lors de leurs règles. Comme il faut vingt milligrammes de fer pour assurer un bon fonctionnement de l'organisme, mais qu'il n'y a que deux milligrammes de fer qui entrent par l'alimentation, l'organisme utilise une astuce : il recycle le fer issu des globules rouges qui sont endommagés ou qui sont en fin de vie (quatre mois environ après leur sortie de la moelle osseuse). Ce sont les macrophages qui sont en quelque sorte les « éboueurs » de l'organisme qui sont chargés de cette fonction.

Le fer est donc une substance rare dans l'alimentation et une grande partie de la population humaine (un à deux milliards) doit faire face à une carence plutôt qu'à un excès. Il s'agit ici davantage d'un problème de nutrition qu'à une dérégulation de l'homéostasie du fer. Mais probablement du fait de cette rareté l'évolution n'a pas doté les mammifères d'un système d'élimination du fer. C'est donc exclusivement au niveau de l'absorption intestinale que s'opère un contrôle de la quantité de fer globale de l'organisme.

Mécanismes moléculaires de l'absorption intestinale de fer.

L'absorption intestinale de fer est assurée au niveau du duodénum par les entérocytes. En dehors du fer héminique, le fer alimentaire est majoritairement présent sous sa forme ferrique insoluble Fe^{3+} non assimilable et doit subir une étape de réduction en sa forme ferreuse Fe^{2+} avant d'être absorbé. Ceci est assuré par une réductase appelée DCYTB (Duodenal cytochrome b) localisée à la membrane apicale de l'entérocyte (**Figure 1**). Le rôle de Dcytb reste controversé puisque des souris incapables de fabriquer cette protéine n'ont pas d'altération de leur homéostasie du fer. La protéine pourrait néanmoins jouer un rôle beaucoup plus important chez

l'humain. Certains composants alimentaires sont capables de participer à la réduction du fer tels que l'acide ascorbique, le carotène, la cystéine ou l'histidine et stimulent de ce fait l'absorption de fer. Notons qu'à l'inverse, certains composés tels que les polyphénols (contenus notamment dans les tanins du thé), diminuent l'absorption du fer grâce à leur capacité de chélation du fer. Une fois réduit, le fer pénètre dans l'entérocyte par une protéine de transport nommée DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) ou NRAMP2 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein) située aussi à la membrane apicale. Le pH relativement faible présent à la surface des entérocytes fournit une source de protons essentielle pour le co-transport du fer via DMT1. L'importance de DMT1 dans l'absorption intestinale de fer a été mise en évidence grâce au modèle de souris *mk* et du rat Belgrade (1,2). Une mutation identique de DMT1 - induisant une substitution de la glycine 185 en une arginine - a été identifiée dans ces deux modèles de rongeurs ce qui conduit à une anémie microcytaire, conséquence du défaut d'absorption du fer. Une mauvaise localisation de la protéine au pôle apical pourrait être responsable de ce défaut.

Le devenir du fer entérocytaire

Une fois présent dans l'entérocyte, le fer est utilisé de deux façons différentes. Soit les stocks en fer de l'organisme sont suffisants, la demande de transport de fer est limitée et le métal est alors stocké dans des coques protéiques composées de sous unités légères et lourdes de ferritine, chaque coque pouvant contenir jusqu'à 4 500 atomes de fer. Cette fraction de fer sera alors perdue au bout de quelques jours lorsque les cellules entérocytaires arrivés en fin de vie seront exfoliées de leur villosité. Soit la demande en fer est forte ce qui entraîne une augmentation de l'absorption de fer. Dans ce cas, le fer circule au sein de l'entérocyte vers la membrane basolatérale dans ce que l'on nomme le « pool de fer libre » dont la nature chimique reste controversée. Le passage du fer au travers la membrane basolatérale vers le plasma est assuré par un transporteur appelé ferroportine (3). L'export de fer par la ferroportine nécessite

qu'il soit oxydé pour permettre son association sur la transferrine (qui ne fixe que la forme ferrique Fe³⁺). L'héphaestine est une protéine homologue à la céruloplasmine qui oxyde probablement le fer de manière co-ordonnée à sa sortie via la ferroportine. Il existe un modèle murin *(sex linked anemia)* dans lequel le transport de fer apical par les entérocytes est normal mais qui présente un défaut de l'export de fer au niveau du pôle basolatéral avec un blocage du fer au sein de la cellule entérocytaire, suite à un défaut moléculaire de cette ferroxidase (4). Une fois que le fer est libéré dans la circulation sanguine, il est immédiatement pris en charge par la transferrine. Seul l'entérocyte possède une telle capacité de transport du fer alimentaire. Les autres cellules et notamment les précurseurs de la moelle osseuse acquièrent leur fer par un processus d'endocytose utilisant un récepteur pour la transferrine capable de lier la transferrine circulante chargée de fer. Une fois dans l'organisme le fer est distribué sur différents sites : principalement la moelle osseuse où il est utilisé pour la fabrication des globules rouges et dans les sites où il est stocké (principalement le foie).

L'hépcidine bloque les mouvements de fer

Les mouvements de fer au sein de l'organisme sont soumis à un contrôle strict qui intervient à deux niveaux : un premier contrôle au niveau de l'absorption intestinale. Un deuxième contrôle intervient au niveau du recyclage du fer. Un facteur humoral unique, l'hépcidine, bloque ces mouvements que ce soit au niveau de l'absorption intestinale ou au niveau du recyclage du fer par les macrophages (5,6).

L'hépcidine est une petite protéine synthétisée majoritairement par le foie sous la forme d'un précurseur de 84 acides aminés, maturée par clivage protéolytique et sécrétée dans la circulation sanguine où elle se trouve sous la forme d'un peptide de 25 acides aminés. Ce peptide possède huit cystéines formant quatre ponts disulfures, ce qui lui confère une structure unique et indispensable pour son activité.

Action de l'hepcidine

L'hepcidine agit en provoquant la dégradation de la ferroportine qui est chargée d'exporter le fer en dehors des cellules telles que les entérocytes ou les macrophages (7). Ceci explique l'activité inhibitrice de l'hepcidine sur les mouvements de fer. En présence d'une grande quantité d'hepcidine la ferroportine est complètement dégradée : le fer alimentaire s'accumule dans les entérocytes et ne peut en sortir. De la même façon le fer issu du recyclage des globules rouges reste bloqué dans les macrophages. À l'inverse sans hepcidine la totalité du fer alimentaire capté par les entérocytes passe rapidement dans la circulation sanguine, de même que le fer macrophagique (**Figure 2**). De ce simple fait, l'absence d'hepcidine aboutit à une surcharge en fer massive : le fer alimentaire est absorbé sans qu'aucune régulation ne soit plus possible.

Les stimuli qui provoquent une augmentation des mouvements de fer sont associés à une diminution de la fabrication d'hepcidine : un stock de fer insuffisant, l'hypoxie, l'anémie et la stimulation de l'érythropoïèse. À l'inverse les stimuli qui entraînent une diminution des mouvements de fer sont associés à une augmentation de la fabrication d'hepcidine : un stock de fer élevé et l'inflammation (**Figure 2**) (8).

Cette régulation de l'hepcidine est tout à fait logique : quand l'érythropoïèse doit être stimulée (par exemple lorsqu'une personne vient de perdre beaucoup de sang) la fabrication d'hepcidine doit être réduite afin de mobiliser rapidement les stocks de fer (hépatique et macrophagique) et de stimuler l'absorption du fer alimentaire. Cela concourt à augmenter la biodisponibilité du fer sans lequel l'hème de l'hémoglobine ne pourrait être synthétisé.

Régulation de la synthèse de l'hepcidine

Plusieurs protéines ont pour fonction soit de réguler la fabrication basale de l'hepcidine, soit de participer à la stimulation de sa fabrication : la protéine HFE (la protéine mutée dans la majorité

des hémochromatoses), le récepteur de la transferrine de type 2, l'hémojuvéline et le facteur de transcription SMAD4. Si bien qu'une altération de l'une de ces protéines conduit à une fabrication d'hepcidine insuffisante avec pour conséquence la mise en place d'une surcharge en fer. On peut aujourd'hui considérer que toutes les hémochromatoses ont pour point commun une carence plus ou moins prononcée en hepcidine. Plus la carence sera forte et plus sévère sera la surcharge (**Figure 3**). Notons que certaines mutations de la ferroportine la rendent résistante à la dégradation induite par l'hepcidine (9). De fait ces mutations sont associées à des surcharges en fer.

Le gène responsable d'une anémie ferriprive chronique fût récemment identifié par clonage positionnel à partir d'un modèle murin. Ce gène code pour une sérine protéase membranaire appelée matriptase 2. Les auteurs proposent que cette protéine est un régulateur négatif de l'expression d'hepcidine (10). Elle agit en dégradant l'hémojuvéline (11). Je n'entrerai ici pas en détails des mécanismes de régulation de la synthèse d'hepcidine (le lecteur intéressé peut se référer à (12) pour approfondir ce point).

Conclusions

1) L'hepcidine est l'effecteur final du contrôle des mouvements du fer au sein de l'organisme. Ni son absence (conduisant à une surcharge massive en fer), ni son excès (conduisant à une anémie ferriprive) ne peuvent être compensée autrement qu'en agissant sur l'hepcidine elle-même, en apportant de l'hepcidine en cas de carence (13) ou à l'aide d'antagonistes en cas d'excès. Ceci démontre le rôle crucial que joue cette hormone. D'un certain point de vue on peut considérer que l'hepcidine est au fer ce que l'insuline est au glucose.

2) l'hepcidine est fabriquée très majoritairement par le foie, ce qui a permis de conclure au rôle prépondérant joué par cet organe dans l'hémochromatose. S'il en fallait, quelques cas humains de greffes de foie confirme cette hypothèse. Par exemple un patient non surchargé développe une

hémochromatose s'il reçoit le foie d'un patient atteint de la maladie. Si l'hémochromatose est due à un défaut primaire d'absorption intestinale on pouvait s'attendre à ce que ce patient ne se surcharge pas (14). Des souris dans lesquelles le gène *Hfe* a été spécifiquement éliminé du foie développent une surcharge en fer ce qui n'est pas le cas des souris dans lesquelles le gène *Hfe* a été éliminé au niveau de l'intestin (15).

3) Aujourd'hui, il semble indispensable de développer des kits de dosage de l'hepcidine puisque de sa quantité dépend directement les mouvements de fer au sein de l'organisme. Un tel outil se révélera probablement un élément diagnostique important pour évaluer l'homéostasie du fer dans les années à venir. Il permettrait par exemple d'établir un pronostic concernant la sévérité de la surcharge chez les personnes qui fabriquent le moins d'hepcidine. Enfin, en dehors des malades porteurs de mutations situées directement au sein du gène codant l'hepcidine, rappelons que dans toutes les autres situations le gène de l'hepcidine est normal mais que c'est la régulation de son expression qui est altérée. L'utilisation de l'hepcidine, de ses agonistes ou de toute substance capable de stimuler sa production devrait donc, dans le futur, pouvoir constituer un traitement logique de certaines surcharges en fer primaires telles que les hémochromatoses primaires ou secondaires (thalassémies).

4) Enfin la fabrication de l'hepcidine est réglée de manière fine par de nombreux stimuli qui mettent en jeu de nombreuses protéines. Un travail considérable reste encore à accomplir pour identifier les mécanismes moléculaires impliqués.

Bibliographie

1. Fleming MD, Trenor CC, 3rd, Su MA, et al. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet.* 1997;16:383-6.
2. Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:1148-53.
3. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature.* 2000;403:776-81.
4. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* 1999;21:195-9.
5. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:8780-5.
6. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:4596-601.
7. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306:2090-3.
8. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.* 2002;110:1037-44.
9. De Domenico I, Ward DM, Musci G, Kaplan J. Iron overload due to mutations in ferroportin. *Haematologica.* 2006;91:92-5.
10. Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science.* 2008;320:1088-92.
11. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab.* 2008;8:502-11.
12. Muckenthaler MU. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators. *Cell Metab.* 2008;8:1-3.
13. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003;34:97-101.
14. Wigg AJ, Harley H, Casey G. Heterozygous recipient and donor HFE mutations associated with a hereditary haemochromatosis phenotype after liver transplantation. *Gut.* 2003;52:433-5.

15. Vujic Spasic M, Kiss J, Herrmann T, et al. Physiologic systemic iron metabolism in mice deficient for duodenal Hfe. *Blood*. 2007;109:4511-7.

Légende des figures

Figure 1

Schéma simplifié de l'absorption du fer alimentaire par l'entérocyte mature

Le fer alimentaire est d'abord réduit par la ferriréductase DCYTB puis transporté au sein de la cellule par le transporteur DMT1. En fonction des demandes en fer de l'organisme, le fer est soit stocké dans des molécules de ferritine (dans ce cas il sera perdu au bout de quelques jours lors de l'exfoliation de l'entérocyte), soit il est transloqué vers le pôle basolatéral. Là, il est transporté hors de la cellule par la ferroportine tandis qu'il est oxydé par l'héphaestine. Une fois présent dans la circulation sanguine, le métal est immédiatement fixé sur la transferrine du sang, chargée de la distribuer à toutes les cellules de l'organisme et principalement aux précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse.

Figure 2

L'hepcidine agit sur les entérocytes et les macrophages

L'hepcidine agit en diminuant l'absorption intestinale du fer alimentaire ainsi que le recyclage du fer des globules rouges par les macrophages. Son action passe par la dégradation de la ferroportine qui exporte le fer des ces cellules (voir figure 1). Une concentration sérique faible d'hepcidine est associée à des mouvements importants du fer aboutissant à une surcharge en fer de l'organisme. Une concentration élevée d'hepcidine est associée à un blocage des mouvements de fer aboutissant à une carence en fer. L'expression de l'hepcidine est réglée en fonction de différents stimuli tels que l'anémie, l'hypoxie, la quantité de fer ou l'inflammation, agissant tous sur les mouvements de fer grâce à une modulation de la fabrication d'hepcidine. Les mécanismes moléculaires de ces régulations sont encore assez peu décrits.

Figure 3

Rôle de l'hepcidine dans l'homéostasie des mouvements de fer

Un excès d'hepcidine peut être à l'origine du blocage des mouvements de fer observé dans un grand nombre d'états inflammatoires. À l'inverse, une carence d'hepcidine entraîne une mauvaise régulation négative de ces mouvements avec une absorption de fer qui devient alors excessive. C'est le cas dans les hémochromatoses. Il semblerait que plus la carence soit prononcée, plus l'absorption du fer est importante. L'homéostasie du fer repose donc sur un équilibre de la fabrication d'hepcidine permettant de rendre disponible une quantité suffisante de fer tout en évitant l'excès du métal qui est fortement toxique.

Figure 1

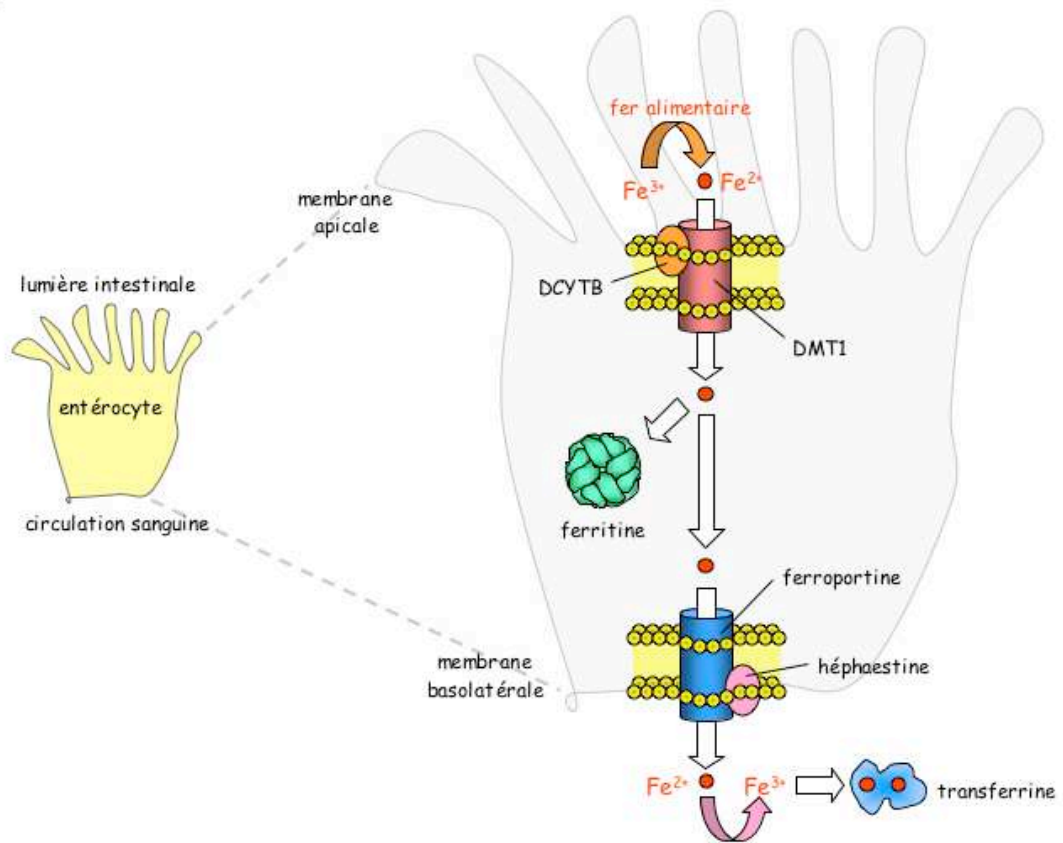


Figure 2

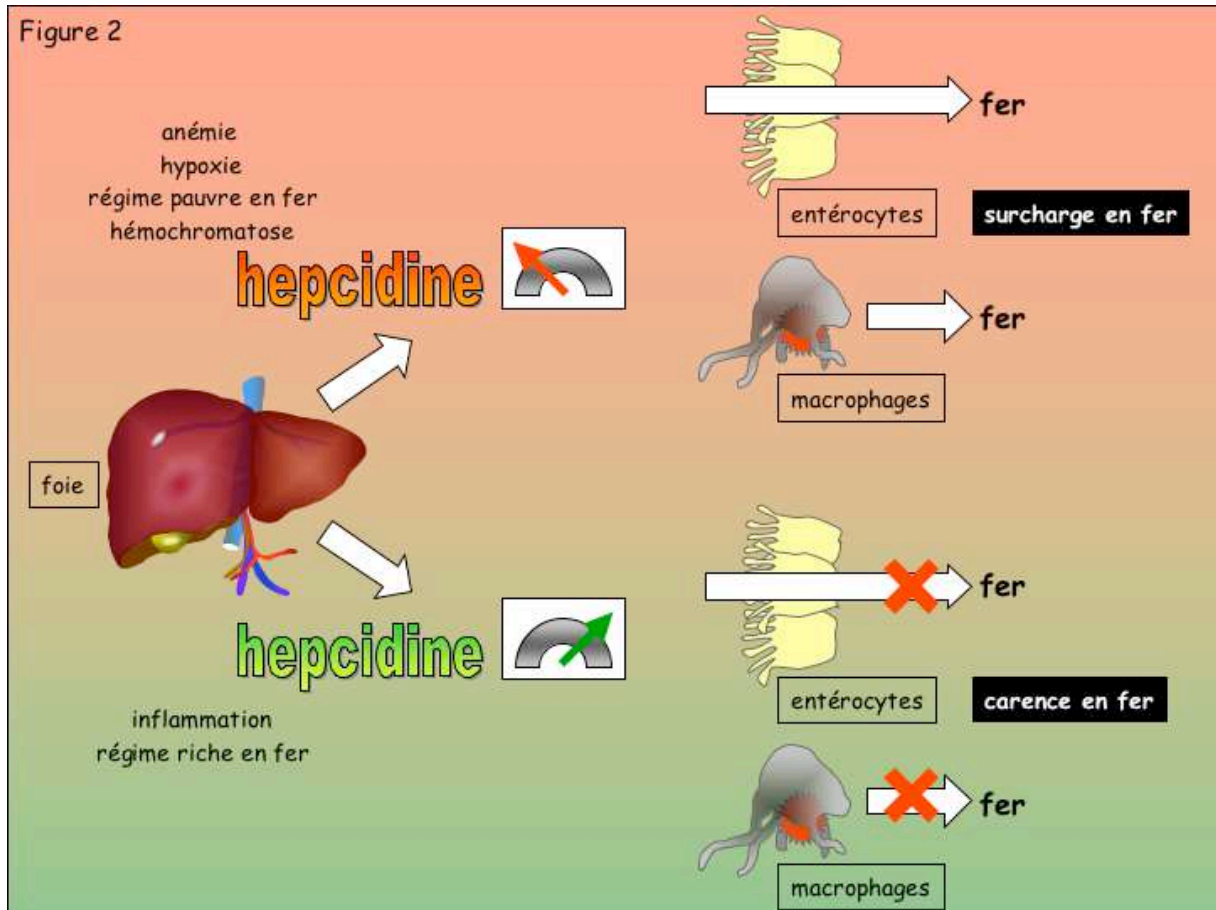


Figure 3

