



## RÉFÉRENCES

8. Marci R, Gentili V, Bortolotti D, et al. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0158304.
9. Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, et al. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells affects immune profile and trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol* 2019 ; 82 : e13174.
10. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, et al. Viral invasion of the amniotic cavity in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ; 25 : 2002-13.
11. Gibson CS, Goldwater P, MacLennan AH, et al. Fetal exposure to herpesviruses may be associated with pregnancy-induced hypertensive disorders and preterm birth in a Caucasian population. *BJOG* 2008 ; 115 : 492-500.
12. Drago F, Ciccarese G, Herzum A, et al. Pityriasis rosea during pregnancy: major and minor alarming signs. *Dermatology* 2018 ; 234 : 31-6.

## NOUVELLE

### L'hepcidine Fer de lance de la guérison des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin

Cyril Renassia, Carole Peyssonnaud

Institut Cochin, Inserm, CNRS, Université de Paris,  
Laboratoire d'excellence GR-Éx,  
24 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[carole.peyssonnaud@inserm.fr](mailto:carole.peyssonnaud@inserm.fr)

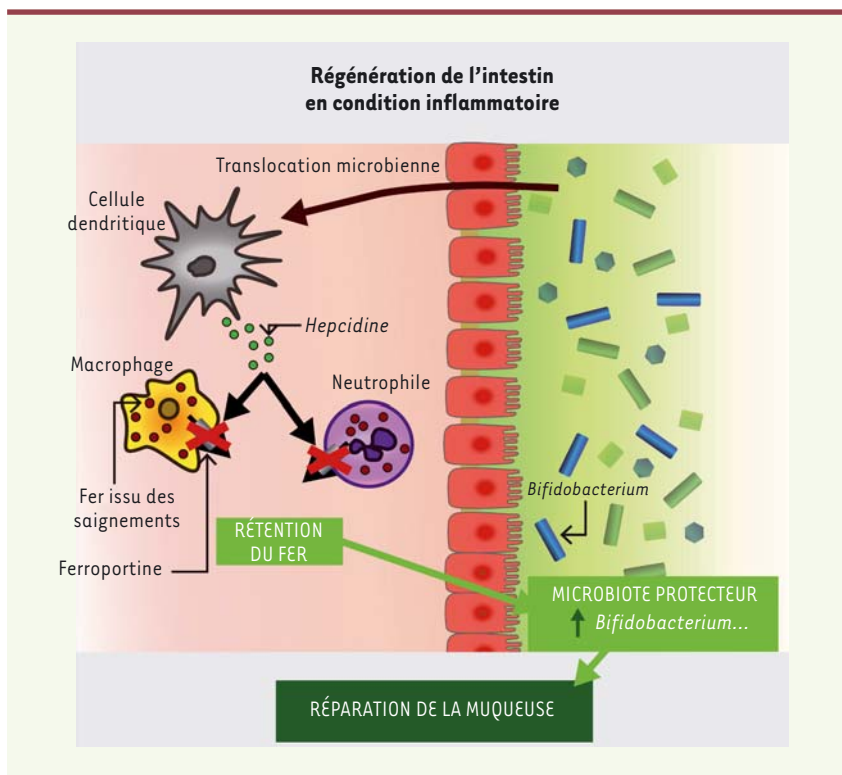
La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont les deux principales maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI). Elles se caractérisent par une inflammation sévère de la paroi intestinale, une hyperactivité du système immunitaire digestif, et par des anomalies de la composition du microbiote intestinal. Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez les personnes âgées de 20 à 30 ans. Leur incidence a augmenté dans le monde au cours des dernières décennies. On estime que plus d'un million de personnes aux États-Unis et 2,5 millions en Europe en sont atteintes. En outre, elles sont apparues dans les pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Amérique du Sud et du Moyen-Orient, où leur incidence en 2025 pourrait approcher celle des pays d'Europe [1]. Les patients atteints de MICI présentent un risque accru de cancer colorectal par rapport à la population générale [2]. Ainsi, la découverte d'un traitement efficace des MICI est un enjeu majeur pour les années à venir, car actuellement, il n'existe aucun traitement agissant sur la cause de ces maladies. La prise en charge thérapeutique actuelle vise seulement à atténuer les symptômes de la maladie, en calmant la douleur, souvent intense, en réduisant l'inflammation et la fatigue, et en facilitant la prise alimentaire.

Les MICI, mais également leurs complications, telles que les cancers colorectaux et les infections gastro-intestinales, peuvent, en provoquant des saignements chroniques de la muqueuse du tube digestif, entraîner une anémie par carence martiale (ou sidéropénie), qui nécessite alors une supplémentation en fer, souvent peu efficace. D'autre part, les saignements entraînent une augmentation du fer dans la lumière intestinale, dont les conséquences sur la composition du microbiote intestinal sont inconnues à ce jour. Le fer est un nutriment essentiel à tout organisme vivant, des micro-organismes jusqu'à l'homme. La virulence des bactéries dépend notamment de leur capacité à assimiler le fer de l'hôte qui les héberge [3] (→).

Chez l'homme, le fer est indispensable, non seulement pour le métabolisme cellulaire (en tant que cofacteur de réactions enzymatiques, de la réplication de l'ADN, etc.), mais également pour permettre à l'hémoglobine contenue dans les globules rouges de transporter l'oxygène vers les différents tissus. Si le fer vient à manquer, une anémie apparaît, ce qui peut entraîner une oxygénation insuffisante

des tissus. En revanche, une surcharge en fer peut induire des dommages cellulaires, en facilitant la production de formes réactives de l'oxygène (ROS) [4]. Les taux de fer doivent donc être finement régulés pour éviter les conséquences d'un déficit ou, au contraire, d'une surcharge toxique pour les cellules. L'hepcidine est l'hormone majeure de l'homéostasie du fer dans l'organisme [5]. Il s'agit d'un petit peptide cationique, de 25 acides aminés, principalement produit par le foie en réponse à la surcharge en fer ou à une inflammation. L'hepcidine agit sur la ferroportine, la seule protéine exportatrice de fer connue, en limitant sa capacité à libérer le fer intracellulaire, soit comme un « bouchon » empêchant l'exportation, soit en induisant sa dégradation [6]. La ferroportine est principalement exprimée à la surface des macrophages érythrophagocytaires (cellules qui reconnaissent et éliminent les hématies sénescents), et à la surface baso-latérale des entérocytes du duodénum, où elle facilite le recyclage du fer des globules rouges sénescents et l'importation de fer alimentaire, respectivement [7]. Il est désormais établi que les maladies de surcharge en fer primaires (hémochromatoses) sont associées à un défaut de production d'hepcidine [8].

(→) Voir la Synthèse de S. Vaulont et I. Schalk, *m/s* n° 8-9, août-septembre 2015, page 756



**Figure 1. Rôle de l'hepcidine produite par les cellules dendritiques dans la cicatrisation de la muqueuse intestinale lors de colites inflammatoires.**

Plusieurs études ont montré que l'hepcidine n'était pas uniquement exprimée par les cellules du foie, mais aussi par celles de nombreux autres tissus. L'hepcidine hépatique est suffisante pour assurer l'homéostasie globale du fer dans des conditions physiologiques [9], mais la production d'hepcidine par les autres tissus pourrait avoir des rôles locaux, notamment sur les sites inflammatoires ou infectieux [10]. Afin de comprendre le rôle de l'hepcidine et du fer dans la résolution de l'inflammation intestinale, nous avons étudié, en collaboration avec l'équipe de Gregory Sonnenberg (Weill Cornell Medicine, New York, États-Unis), la contribution de plusieurs sources d'hepcidine dans des modèles murins de MICI et chez des patients atteints de ces maladies [11]. Nous avons montré que des souris mutantes, dépourvues d'hepcidine dans tout l'organisme, présentent une altération de la cicatrisation des muqueuses dans le modèle expérimental de colite

induite par le dextran sulfate de sodium (ou DSS en anglais pour *dextran sodium sulfate*, un modèle couramment employé pour induire une inflammation proche de celle de la colite des patients atteints de maladie de Crohn). En revanche, des souris mutantes, dépourvues d'hepcidine mais uniquement dans le foie, cicatrisent, après exposition au DSS, comme les souris témoins. Par conséquent, une source d'hepcidine non hépatocytaire est nécessaire pour la réparation des muqueuses. Nous avons alors montré que les cellules dendritiques conventionnelles de type 2 étaient la principale source d'hepcidine dans le côlon après une administration de DSS. Les cellules dendritiques conventionnelles intestinales sont également une source importante d'hepcidine chez les individus atteints de MICI. Nous avons donc voulu savoir si cette source intestinale d'hepcidine pouvait être responsable du maintien de la régénération de la muqueuse intestinale. En effet, des souris mutantes dépourvues

d'hepcidine uniquement dans les cellules dendritiques conventionnelles ont le même défaut de « réparation » de la muqueuse colique après l'administration de DSS que les souris dépourvues d'hepcidine dans tout l'organisme. Ce résultat nous a permis de conclure que l'hepcidine synthétisée par ces cellules joue un rôle essentiel dans la régénération intestinale. Comme l'hepcidine synthétisée par les cellules du foie favorise la dégradation de la ferroportine, nous avons ensuite voulu savoir si ce transporteur du fer pouvait être également la cible de l'hepcidine produite par les cellules dendritiques conventionnelles dans les conditions d'inflammation intestinale induite expérimentalement. Des souris mutantes exprimant une variante de la ferroportine résistante à l'hepcidine spécifiquement dans les macrophages et les granulocytes neutrophiles présentent, après l'administration de DSS, une régénération de la muqueuse intestinale altérée, ce qui indique que ces cellules sont une cible cruciale de l'hepcidine produite dans l'intestin par les cellules dendritiques conventionnelles. Nous avons alors cherché le mécanisme par lequel l'hepcidine pouvait favoriser la régénération de la muqueuse. Nous avons remarqué que les souris mutantes dépourvues d'hepcidine uniquement dans les cellules dendritiques conventionnelles ont, après l'administration de DSS, des quantités plus élevées de fer non hémique dans la lumière intestinale que les souris témoins. Cela suggère qu'en l'absence d'hepcidine, la rétention, par les macrophages intestinaux, du fer issu des saignements n'est plus possible, ce qui entraîne sa libération dans la lumière intestinale. L'augmentation du fer dans la lumière intestinale de ces souris mutantes est associée à des modifications de la composition de la flore microbienne intestinale (dysbiose), qui conduit à une augmentation du nombre de bactéries agressives infiltrant les tissus, et à une réduction considérable des bifidobactéries, bien connues pour favoriser la régénération intestinale.



En conclusion, notre étude permet de proposer le scénario suivant. En conditions inflammatoires, la barrière intestinale est altérée, induisant des translocations microbiennes. Ces signaux vont induire une production d'hepcidine par les cellules dendritiques conventionnelles intestinales afin de permettre la rétention, par les phagocytes, du fer issu des saignements de la muqueuse intestinale. Cette rétention empêche l'augmentation de la quantité de fer dans la lumière intestinale, favorisant ainsi le maintien d'un microbiote protecteur (Figure 1). Nous avons par ailleurs constaté que l'administration de déféroxamine, un médicament chélateur des ions  $Fe^{3+}$  qui empêche les bactéries d'accéder au fer, rétablissait complètement la guérison de la colite induite par l'administration de DSS chez les souris mutantes dépourvues d'hepcidine. Ces résultats plaident contre l'utilisation thérapeutique d'antagonistes de l'hepcidine actuellement envisagée pour limiter

l'anémie souvent associée aux MICI. En revanche, ils suggèrent que l'administration locale d'hepcidine chez les individus atteints de ces maladies pourrait être protectrice. Les thérapies actuelles des MICI (corticothérapie et thérapies par anticorps monoclonaux) ne sont pas optimales, en raison de leurs effets secondaires et de la fréquence des échecs du traitement. Ainsi, l'utilisation d'hepcidine comme alternative thérapeutique dans les MICI pourrait se révéler bénéfique pour les patients. ♦

### Hepcidin: An iron hand in mucosal healing in inflammatory bowel diseases

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 720-7.
2. Söderlund S, Granath F, Broström O, et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk

of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1697-703.

3. Vaulont S, Schalk I. Rôles des sidérophores bactériens et de mammifères dans les interactions hôtes-pathogènes. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 756-63.
4. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019 ; 1866 : 118535.
5. 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.
6. 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.
7. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 2017 ; 168 : 344-61.
8. Nicolas G, Viatte L, Lou D-Q, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 97-101.
9. Zumerle S, Mathieu JRR, Delga S, et al. Targeted disruption of hepcidin in the liver recapitulates the hemochromatotic phenotype. *Blood* 2014 ; 123 : 3646-50.
10. Malerba M, Louis S, Cuvellier S, et al. Epidermal hepcidin is required for neutrophil response to bacterial infection. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 329-34.
11. Bessman NJ, Mathieu JRR, Renassia C, et al. Dendritic cell-derived hepcidin sequesters iron from the microbiota to promote mucosal healing. *Science* 2020 ; 368 : 186-9.

## NOUVELLE

### Des vésicules pour échanger de l'ADN

#### Un nouveau mécanisme nommé vésiduction

Nicolas Soler<sup>1</sup>, Patrick Forterre<sup>2,3</sup>

> L'échange d'ADN entre micro-organismes peut conduire à l'acquisition de nouvelles fonctions biologiques. Il permet par exemple à une souche bactérienne d'exploiter de nouvelles voies métaboliques, influençant ainsi les grands cycles biogéochimiques. Il permet également l'acquisition de gènes de virulence ou de gènes de résistance à des antibiotiques, qui peut conduire à l'émergence de souches bactériennes

virulentes multirésistantes constituant un défi pour la santé publique. Alors que la plupart des organismes eucaryotes évoluent par brassage des gènes lors de la formation des gamètes (méiose) et lors de la fécondation, les micro-organismes unicellulaires (notamment bactéries et archées) font évoluer leurs génomes en grande partie via l'acquisition de gènes au cours de leur existence. Ainsi, les bactéries

<sup>1</sup>Université de Lorraine, INRAE, DynAMic, 54000 Nancy, France.

<sup>2</sup>Département de microbiologie, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France.

<sup>3</sup>Département de microbiologie, biologie cellulaire des Archaea, Institut de biologie intégrative de la cellule (I2BC), CEA, CNRS, Univ Paris-Saclay, 91190 Gif-sur-Yvette, France. [nicolas.soler@univ-lorraine.fr](mailto:nicolas.soler@univ-lorraine.fr)

évoluent au travers de mécanismes de transfert horizontal de gènes, dont trois sont connus depuis le début du xx siècle : la transformation naturelle, la conjugaison, et la transduction [1]. La transformation naturelle a été identifiée à partir de la célèbre expérience de Griffith en 1928 [2]. Dans cette expérience, où des souris étaient infectées avec des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) virulents (souche portant