


## NOUVELLE

### La production intestinale d'hepcidine réduit l'absorption du fer

#### Une nouvelle arme pour lutter contre les maladies de surcharge en fer ?

Sophie Vaultont<sup>1,2</sup>, Marion Falabregue<sup>1,3</sup>, Carole Peyssonnaud<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Université Paris Cité, CNRS, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris, France.

<sup>2</sup>Initiatives IdEx Globule rouge d'excellence (Index globules rouges-Ex), Université Paris Cité, Paris, France.

<sup>3</sup>UMR Physiologie, environnement et génétique pour l'animal et les systèmes d'élevage (PEGASE), INRAE, Institut Agro, Saint Gilles, France.

[sophie.vaultont@inserm.fr](mailto:sophie.vaultont@inserm.fr)

[marion.falabregue@inrae.fr](mailto:marion.falabregue@inrae.fr)

[carole.peyssonnaud@inserm.fr](mailto:carole.peyssonnaud@inserm.fr)

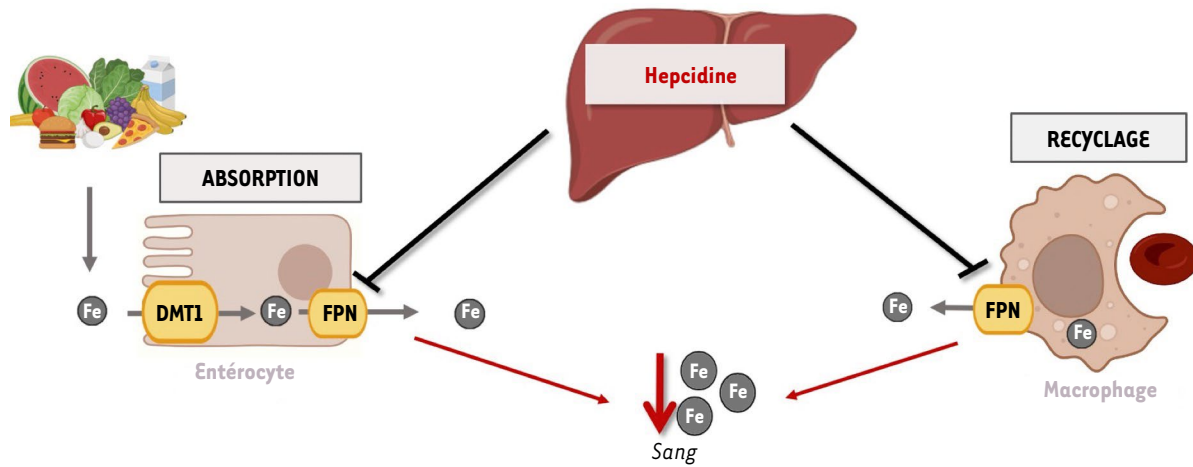
> Le fer est un micronutriment nécessaire à la vie. Il joue un rôle clé dans de nombreux processus cellulaires (métabolisme bioénergétique, réplication de l'ADN, régulation de l'expression des gènes, etc.) et permet l'oxygénation des tissus par sa contribution au noyau hème de l'hémoglobine des globules rouges du sang. Les propriétés biologiques du fer reposent en partie sur sa capacité à catalyser les réactions d'oxydo-réduction, ce qui peut également le rendre toxique pour la cellule lorsqu'il est pré-

sent en excès. En effet, il favorise alors, par la réaction de Fenton<sup>1</sup>, la production d'espèces réactives de l'oxygène délétères.

L'homéostasie du fer chez les mammifères est contrôlée par l'axe hepcidine-ferroportine. L'hepcidine (codée par le gène *HAMP*) est l'hormone du fer. Elle

est hyposidérémiante. Son rôle principal est d'empêcher l'excès de fer dans l'organisme, et d'éviter ainsi qu'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène n'endommage les tissus. L'activité de l'hepcidine repose sur sa capacité à provoquer la dégradation de la ferroportine, le seul exporteur de fer connu à ce jour, en se liant à cette protéine de transport et en induisant sa dégradation dans les lysosomes. Ainsi, l'hepcidine module l'absorption alimentaire intestinale de fer par les

<sup>1</sup> La réaction de Fenton est un processus d'oxydation avancée consistant à amorcer des réactions de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par des ions métalliques (en particulier Fe<sup>2+</sup>) afin de produire des espèces chimiques radicalaires, très réactives.



**Figure 1. Métabolisme du fer et son contrôle par l'hépcidine.** Le fer alimentaire est absorbé par les entérocytes du duodénum afin de compenser les pertes non spécifiques de fer dues aux saignements ou à la desquamation des cellules intestinales. Le fer est importé au pôle apical de l'entérocyte par le transporteur DMT1 (*divalent metal transporter 1*), et il est exporté à son pôle basolatérale par la ferroportine (FPN). Des systèmes de régulation contrôlent l'absorption intestinale du fer afin d'éviter son accumulation dans les tissus. La quantité de fer alimentaire absorbée est faible (de l'ordre de 1 à 2 mg par jour), et l'essentiel du fer présent dans le plasma provient des macrophages (en particulier ceux de la rate) qui phagocytent les érythrocytes sénescents et remettent à disposition dans la circulation le fer de l'hémoglobine qu'ils contiennent (en moyenne, 20 à 25 mg de fer par jour). Dans le plasma, le fer est lié à la transferrine, et il est principalement utilisé pour la production d'hémoglobine dans les cellules érythroïdes de la moelle osseuse. L'hépcidine présente dans la circulation sanguine provient très majoritairement du foie. Elle agit sur la ferroportine, dont elle induit la dégradation. Elle a donc un effet hyposidérémiant, et permet d'éviter tout excès toxique de la quantité de fer présente dans l'organisme.

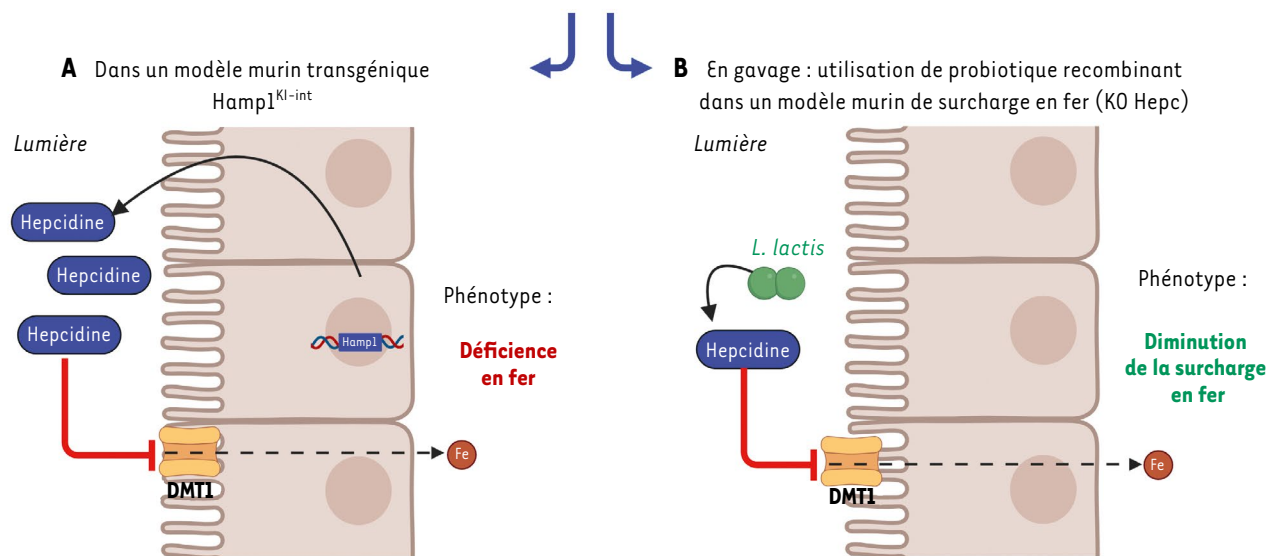
entérocytes et son recyclage par les macrophages (principalement ceux de la rate, qui recyclent massivement le fer provenant de la phagocytose des globules rouges sénescents) (Figure 1). Des souris mutantes privées d'hépcidine par invalidation du gène *Hamp*, ayant perdu cette capacité à freiner l'absorption et le recyclage du fer, voient leurs tissus se charger progressivement en fer [1]. Ce phénotype mime celui d'une maladie génétique humaine : l'hémochromatose héréditaire, caractérisée par une surcharge en fer systémique et tissulaire. Cette maladie est due à un déficit de production d'hépcidine, et sa gravité dépend de la quantité résiduelle de l'hormone. La forme la plus fréquente est causée par la mutation du gène *HFE*, qui code un facteur impliqué dans la régulation de la production d'hépcidine par le foie [2]. Au contraire, des souris transgéniques dont le foie produit des quantités anormalement éle-

vées d'hépcidine deviennent anémiques par manque de fer [3]. Chez l'Homme, un tel phénotype de surexpression de l'hépcidine est retrouvé dans une forme rare d'anémie génétique (*iron refractory iron deficient anemia*, IRIDA), due à la mutation du gène *TMPRSS6* (*Transmembrane serine protease 6*) codant la matriptase 2, un régulateur négatif de l'hépcidine [4].

L'hépcidine est produite très majoritairement par le foie. Ainsi, des souris chez lesquelles seule la synthèse hépatique d'hépcidine a été supprimée présentent un phénotype de surcharge en fer identique à celui des souris totalement dépourvues d'hépcidine, ce qui indique qu'aucun autre tissu n'est capable de compenser le déficit d'hépcidine d'origine hépatique [5]. Toutefois, les résultats de plusieurs études indiquent que l'hépcidine peut également être produite par d'autres cellules que les hépatocytes, dans des

situations pathologiques [6]. Nous avons notamment montré que dans le psoriasis, une maladie inflammatoire chronique, la surexpression d'hépcidine dans les kératinocytes était responsable de l'accumulation de fer dans la peau (par un effet local de l'hormone sur la dégradation de la ferroportine des kératinocytes), et des signes cutanés de la maladie (prolifération des kératinocytes, épaissement de la peau, et inflammation locale avec recrutement des granulocytes neutrophiles) [7]. Plus récemment, c'est un autre tissu qui a retenu notre attention à la suite de différentes études montrant la synthèse ectopique de l'hormone dans l'intestin en situation pathologique [8, 9]. Pour comprendre le rôle de cette production intestinale d'hépcidine dans le métabolisme du fer, nous avons produit un modèle murin transgénique surexprimant l'hépcidine spécifiquement dans les cellules épithéliales de l'intestin

## SURPRODUCTION INTESTINALE D'HEPCIDINE



**Figure 2. Conséquences d'une surproduction intestinale d'hepcidine.** C'est principalement l'hepcidine d'origine hépatique qui contribue à l'homéostasie du fer, mais dans des conditions pathologiques, l'hepcidine peut également être produite par l'intestin. **A.** En créant des souris transgéniques surexprimant l'hepcidine dans les entérocytes (souris  $Hamp1^{KI-int}$ ), nous avons montré qu'elle est alors sécrétée dans la lumière intestinale au pôle apical des entérocytes, et qu'elle inhibe directement l'absorption intestinale du fer en agissant sur l'importeur du fer DMT1, ce qui conduit à un phénotype de déficience en fer et d'anémie. **B.** Nous avons également utilisé une bactérie probiotique (*L. lactis*) recombinante pour délivrer directement l'hepcidine dans la lumière intestinale. Cette stratégie a permis de réduire la surcharge en fer dans un modèle murin d'hémochromatose (souris KO Hepc).

(souris  $Hamp1^{KI-int}$ ) [10]. Dès l'âge de trois semaines, ces souris présentent une anémie par carence en fer, avec dans le plasma sanguin, une diminution de la concentration en fer, du coefficient de saturation de la transferrine, et de la ferritine (un marqueur sérique témoin de la charge en fer). Elles ont par ailleurs une perte de poils, autre signe caractéristique du déficit en fer. La preuve du rôle de la surexpression intestinale d'hepcidine dans le phénotype de ces souris a été apportée par la mesure de l'absorption intestinale du fer isotopique  $^{57}Fe$ , qui était nettement diminuée en comparaison de celle des souris témoins [10].

Mais alors, où et comment agit l'hepcidine produite en excès dans l'intestin pour réduire l'absorption du fer ? Cette hepcidine agit-elle en tant qu'hormone, après son passage dans la circulation sanguine, ou bien par une éventuelle sécrétion dans la lumière intesti-

nale ? Étonnamment, nous n'avons pas détecté d'effet hormonal de l'hepcidine transgénique sur la dégradation de la ferroportine, située au pôle basolatéral des entérocytes, alors même que cette hepcidine est présente dans le sang des souris  $Hamp1^{KI-int}$ . Cependant, nous avons montré, chez ces souris, la présence d'hepcidine dans la lumière intestinale, ce qui suggérait un possible effet sur la protéine DMT1 (*divalent metal transporter 1*), l'importeur du fer situé au pôle apical des entérocytes (voir Figure 1). Effectivement, l'analyse a montré une franche réduction de la quantité de DMT1 dans les entérocytes des souris  $Hamp1^{KI-int}$ , qui explique vraisemblablement l'inhibition de l'absorption du fer chez ces souris et leur anémie [10]. Cette action de l'hepcidine sur DMT1, qui avait déjà été suggérée en se fondant sur des résultats obtenus *in vitro* et *ex vivo* [11, 12], vient ainsi d'être confirmée *in vivo* (Figure 2).

Afin d'évaluer la capacité de l'hepcidine présente dans la lumière intestinale à prévenir la surcharge en fer chez les souris invalidées pour le gène *Hamp*, modèle murin d'hémochromatose, nous avons choisi, pour produire cette hepcidine, d'utiliser une bactérie probiotique. Une souche recombinante de *Lactobacillus* incluant le gène de l'hepcidine (LAB-Hepc) a été créée, et son efficacité pour la production d'hepcidine a été validée *in vitro*. Des souris invalidées pour *Hamp* ont alors reçu le probiotique LAB-Hepc par gavage pendant un mois. Alors que les souris non traitées par le probiotique ont développé, comme attendu, une surcharge en fer, nous avons constaté une réduction spectaculaire de la quantité de fer dans l'organisme des souris traitées, en particulier dans le foie, ce qui atteste le potentiel thérapeutique du probiotique LAB-Hepc [10] (Figure 2). Grâce au modèle des souris transgéniques surexprimant l'hepcidine dans les

entérocytes, nous avons donc apporté la preuve *in vivo* d'un puissant rôle freinateur de l'hepcidine sécrétée dans la lumière intestinale sur l'absorption du fer alimentaire, en agissant sur son transporteur DMT1 au pôle apical des entérocytes, par un mécanisme que nous cherchons aujourd'hui à préciser (Figure 2). De plus, le succès de l'utilisation du probiotique LAB-Hepc chez la souris pour réduire la charge en fer ouvre une perspective de thérapie innovante et non invasive, non seulement pour l'hémochromatose, mais vraisemblablement aussi pour les autres maladies de surcharge en fer, notamment celles comportant une dysérythropoïèse par altération de la structure ou dysfonctionnement de l'hémoglobine (drépanocytose, thalassémies, ou anémies sidéroblastiques), ou par altération de la production des globules rouges, comme dans la myélodysplasie.

Les résultats d'un nombre croissant d'études montrent que l'hepcidine peut être synthétisée dans d'autres organes que le foie, l'intestin, ou la peau (rein, tissu adipeux, cœur, estomac, pancréas, cerveau, etc.), ainsi que dans les cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques, granulocytes neutrophiles, lymphocytes T) [6]. Elle pourrait, par

une action autocrine ou paracrine, y activer les processus cellulaires dépendant du fer en augmentant la dégradation de la ferroportine. Se pose alors la question du mécanisme par lequel le fer disponible dans un organe ou un tissu est réparti entre ses différents types cellulaires, alors que leurs besoins peuvent différer selon le contexte physiologique ou physiopathologique (infection, inflammation, cancer, etc.), et que les nombreuses protéines dont l'activité nécessite la présence du fer ont vraisemblablement des sensibilités variables à la privation ou à la surcharge en fer. ♦

### Intestinal production of hepcidin reduces iron absorption: a new weapon against iron overload disorders?

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions les membres du laboratoire dirigé par Philippe Langella (laboratoire MICALIS-Univ. Paris-Saclay/INRAE/AgroParisTech) pour la production de la souche recombinante de *Lactobacillus*.

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Lesbordes-Brion JC, Viatte L, Bennoun M, et al. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis. *Blood* 8 ; 108 : 1402-5.

2. Girelli D, Marchi G, Busti F. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis: lifestyle modification, phlebotomy, and blood donation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024 ; 2024 : 434-42.
3. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 4596-601.
4. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008 ; 40 : 569-71.
5. Zumerle S, Mathieu JR, Delga S, et al. Targeted disruption of hepcidin in the liver recapitulates the hemochromatotic phenotype. *Blood* 2014 ; 123 : 3646-50.
6. Lakkhal-Littleton S, Peyssonnaud C. Hepcidin and tissue-specific iron regulatory networks. *Adv Exp Med Biol* 2025 ; 1480: 89-102.
7. Abboud E, Chrayteh D, Boussetta N, et al. Skin hepcidin initiates psoriasiform skin inflammation via Fe-driven hyperproliferation and neutrophil recruitment. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 6718.
8. Schwartz AJ, Goyert JW, Solanki S, et al. Hepcidin sequesters iron to sustain nucleotide metabolism and mitochondrial function in colorectal cancer epithelial cells. *Nat Metab* 2021 ; 3 : 969-82.
9. Gotardo EM, Ribeiro G, Clemente TR, et al. Hepcidin expression in colon during trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 4345-52.
10. Falabrègue M, Aurrand C, Cazaulon L, et al. Intestinal hepcidin overexpression promotes iron deficiency anemia and counteracts iron overload via DMT1 downregulation. *Blood* 2025 ; 146 : 2863-9.
11. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, et al. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1261-71.e1.
12. Chaston T, Chung B, Mascarenhas M, et al. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut* 2008 ; 57 : 374-82.



**Tarifs d'abonnement m/s - 2026**

**Abonnez-vous**

**à médecine/sciences**

**> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales**

**Abonnez-vous sur**

**www.medecinesciences.org**

