

Fer et maladies infectieuses

François Bricaire, Paris

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

LE FER EST INDISPENSABLE À L'HÔTE COMME À L'AGENT INFECTIEUX

Le fer joue un rôle majeur en infectiologie en étant à la fois nécessaire à notre organisme pour le bon fonctionnement du système immunitaire et pour la plupart des micro-organismes qui l'utilisent comme un nutriment essentiel à leur multiplication et à l'expression de leur virulence.

Rôle du fer dans la réponse immunitaire de l'hôte

Le fer intervient à tous les niveaux de la modulation du système immunitaire.

Il module ainsi les lymphocytes T CD4+ TH1 et TH2 qui activent pour les premiers, et inhibent pour les seconds, la fonction microbicide des macrophages. Il intervient dans la réponse cellulaire à l'infection par son rôle dans la phagocytose par les macrophages *toll-like receptors* (TLR) dépendants et par les polynucléaires, et il agit sur la prolifération des lymphocytes T, les CD 8 notamment. Enfin, il intervient dans la modulation de la réponse humorale (interféron γ , interleukine 2 et 6, et facteur de nécrose tumoral β).

Le rôle du fer dans l'immunité peut être illustré par les résultats d'une étude menée chez des enfants qui a montré que l'infection (virale ou bactérienne) s'accompagne, parallèlement à l'inflammation objectivée par l'augmentation de la CRP, d'une modification très significative du rapport ferritine/fer et du fer sérique¹.

Besoins en fer des agents infectieux

Le fer est un nutriment indispensable aux bactéries. Les microbiologistes savent ainsi que les milieux de culture doivent comporter du fer, sous forme de citrate de fer essentiellement, pour permettre la croissance de certaines bactéries.

Il intervient à la fois en tant que macroélément (il entre dans la structure des molécules constitutives de la bactérie) et en tant qu'oligo-élément cationique. Il joue un rôle significatif dans le métabolisme bactérien comme donneur d'électrons et intervient dans bon nombre de réactions enzymatiques, notamment au niveau des superoxydes dismutases engagées dans la production d'oxygène. Le fer entre dans la synthèse des acides nucléiques des bactéries, virus et parasites.

Le staphylocoque doré a ainsi été qualifié de « voleur de fer » parce que l'introduction d'un phage dans la bactérie va aboutir à une baisse de la captation du fer et à une diminution de la virulence de cette dernière ; l'élimination de ce phage va entraîner la restauration de la captation du fer et de la virulence du staphylocoque.

LA BATAILLE DU FER

C'est ainsi une véritable bataille du fer qui se joue entre la bactérie, qui va s'efforcer de capter du fer pour ses besoins, et l'hôte, qui va chercher à limiter le vol de fer et à le récupérer pour se défendre au mieux contre l'infection.

Rétention du fer par l'hôte

Chez le sujet sain, l'infection/inflammation déclenche la mise en jeu du couple hepcidine et ferroportine en vue de soustraire le fer de l'hôte aux agents infectieux. Il va ainsi y avoir diminution de l'absorption intestinale du fer et son stockage dans les tissus par captation du fer plasmatique par la ferritine et du fer de l'hémoglobine par les macrophages.

En outre, l'infection/inflammation déclenche la synthèse d'anticorps dirigés contre les protéines en charge du transport du fer pour le compte des microorganismes.

Acquisition du fer par la bactérie

Le système d'acquisition/captation du fer par les bactéries passe par deux mécanismes : le contact direct entre la bactérie et la source de fer, et la synthèse et la sécrétion de « séquestrateurs » de fer, les sidérophores et hémophores.

Acquisition du fer par contact direct

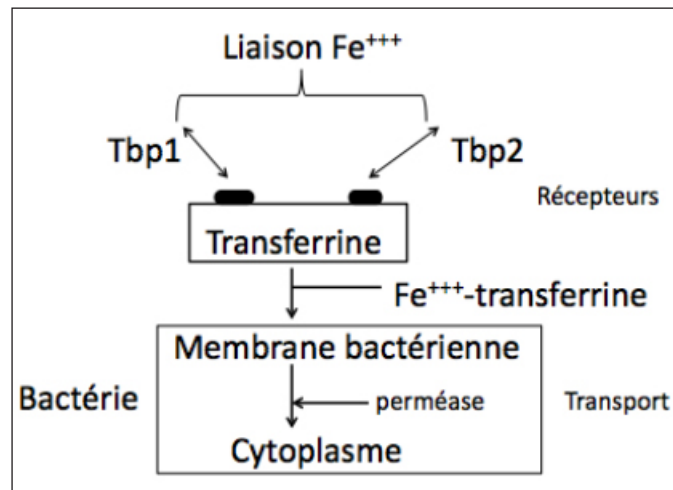
Des bactéries comme les *Yersinia*, *Escherichia coli* et certaines shigelles sont capables de capter directement le fer contenu dans les transporteurs de fer comme la ferritine, la transferrine, la lactoferrine, l'hème et l'hémoglobine.

La membrane externe bactérienne possède ainsi des récepteurs de la transferrine (Tbp1 et Tbp2) et de la lactoferrine (Lbp1 et Lbp2) qui vont lier le fer sous forme ferrique et lui faire franchir les membranes externe et cytoplasmique pour atteindre le cytoplasme bactérien (cf. figure 1).

Ces récepteurs sont spécifiques de l'hôte et du germe. Ils sont également spécifiques de systèmes d'organes et vont donc conditionner la localisation des infections. Par exemple, les récepteurs de la transferrine favorisent les localisations respiratoires et intestinales et les récepteurs de la lactoferrine les infections plasmatiques ou méningées.

Des récepteurs portés par certains parasites comme *Trypanosoma cruzi* sont susceptibles de se modifier en vue de s'adapter à l'environnement.

Figure 1. Représentation schématique du transport du fer par le récepteur de la transferrine vers le cytoplasme bactérien



Acquisition du fer selon un mécanisme indirect

Parallèlement, les bactéries disposent de sidérophores, des chélateurs de fer synthétisés et sécrétés par les micro-organismes pour puiser et leur livrer le fer de l'environnement sous sa forme ferrique. Il en existe des centaines avec des sidérophores spécifiques d'un genre donné comme la pyoverdine qui est spécifique du bacille pyocyanique, la yersinobactine de *Yersinia*, etc. Ces sidérophores puisent le fer dans les tissus et organes qui en sont riches, l'intestin notamment, mais également les appareils respiratoire, uro-génital et cutané.

Les sidérophores sont reconnus par les transporteurs ABC, ou ATP Binding Cassette, un vaste ensemble de protéines transmembranaires dont le rôle est le transport unidirectionnel de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances dont le fer. Ces transporteurs ABC vont lier les sidérophores chargés en fer et le libérer dans le cytoplasme bactérien.

La membrane externe de la bactérie possède également des protéines fixatrices capables de lier les sidérophores. Elles sont spécifiques d'un substrat donné et le staphylocoque possède ainsi le récepteur St.ABC spécifique de la transferrine, Fhu CBD du Fe-hydroxamate, Sir ABC du Fe-staphylobactine, Isd DEF de l'Hb-Heme.

Régulation de la synthèse des systèmes de capture

Les bactéries disposent d'un système de régulation de la synthèse des systèmes de capture nommé Ferric Uptake Regulation (FUR), un facteur de transcription négatif qui réprime la transcription lorsque le fer est abondant. Son activation entraîne une diminution de l'entrée du fer dans les bactéries et, en corolaire, une diminution de leur virulence, par sa fixation sur les régions promotrices des gènes impliqués dans l'acquisition du fer.

ETATS PATHOLOGIQUES

Déficits en fer

Les déficits en fer entraînent une diminution des capacités de microbicidie et une baisse de l'immunité cellulaire, des capacités de phagocytose des polynucléaires et de l'immunité humorale. Un déficit en fer est ainsi un facteur de vulnérabilité vis-à-vis des infections.

D'un autre côté, l'inflammation/ infection entraîne une baisse des concentrations de fer sérique, une augmentation de la ferritinémie et une diminution de l'érythropoïétine qui aboutissent à une anémie inflammatoire qui constitue un mécanisme de défense anti-infectieuse. Il a ainsi été montré que des régimes pauvres en fer diminuent les possibilités d'infection par certains germes.

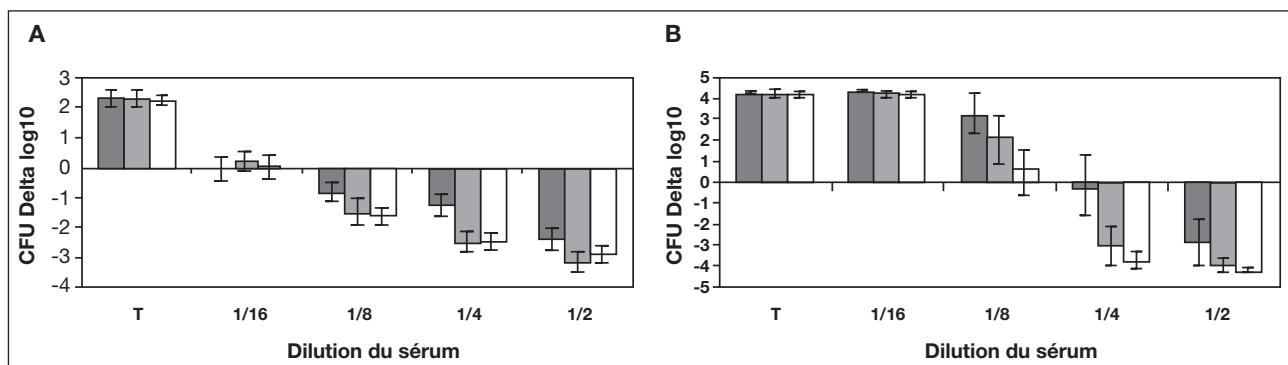
Surcharges en fer

Hémochromatose

L'hémochromatose est associée à une augmentation des CD8 et à des modifications de la phagocytose passant par l'effet du fer sur la modulation TH1–TH2. Il en découle un risque infectieux largement démontré, notamment vis-à-vis de *Yersinia enterocolitica* ou *pseudotuberculosis*, ainsi que des *Listeria*, shigelles, *Aspergillus*, *cytomegalovirus*, *parvovirus*, virus des hépatites B et C.

L'équipe d'Anne Jolivet-Gougeon à Rennes a ainsi montré *in vitro* une réduction des capacités de défense des sérums de sujets atteints d'hémochromatose vis à vis de *Salmonella tyfimurium*² (cf. figure 2.) et une diminution de la production d'anticorps dirigés contre certaines bactéries dont, notamment, *Yersinia enterocolitica* 03³.

Figure 2. Diminution de l'effet antibactérien du sérum chez les patients souffrant d'hémochromatose²



Effet antibactérien du sérum dans les différents groupes étudiés : témoin (colonnes blanches), patients avec hémochromatose sans fer (colonnes gris clair) et patients avec hémochromatose et surcharge en fer (colonnes gris foncé).

(A) La mesure a été effectuée après 3,5 heures d'incubation à différentes dilutions de sérum (1:2, 1:4, 1:8 et 1:16) dans le milieu de culture cellulaire et comparée avec le milieu de culture sans supplémentation en sérum. (B) La mesure a été effectuée après 22 heures d'incubation. Delta log10 = log10 CFU (avec ajout de sérum) - log10 CFU (sans ajout de sérum).

Les mêmes risques infectieux peuvent être retrouvés dans les autres pathologies associées à une surcharge en fer comme les bêta-thalassémies, la drépanocytose et les anémies sidéroblastiques congénitales, ou chez les hémodialysés, dans les porphyries cutanées tardives, dans les hépatites, dans les transplantations hépatiques, en cas de surpoids ou d'apports de fer par voie orale.

Principaux pathogènes

Les principaux pathogènes en cause sont souvent des germes à développement intracellulaire comme *Yersinia*, les salmonelles, les mycobactéries, *Listeria*. Des champignons comme *Aspergillus*, *Candida*, *Histoplasma* et des parasites comme *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Entamoeba* peuvent également être impliqués.

Il demeure que *Yersinia* est le germe prédominant dans les infections chez les patients avec surcharge en fer. Pour cette raison, l'association d'une fièvre et d'une hémochromatose doit faire penser à ce germe et, réciproquement, une hémoculture avec *Yersinia* doit faire rechercher une surcharge en fer.

Fer aggravant une infection

Sans que cela soit toujours très bien documenté, on sait que la surcharge en fer aggrave un certain nombre de pathologies infectieuses. Il a ainsi été montré qu'en Afrique, elle aggrave la tuberculose. Dans l'infection à VIH, l'apport de fer dans le traitement de la pneumocystose pulmonaire est associé à une augmentation de la progression vers le SIDA maladie. Dans l'hépatite B, notamment en cas d'infection par le virus delta, la surcharge en fer accélère l'évolution vers la fibrose. Un effet identique est retrouvé dans l'hépatite C et il a été montré que le taux de ferritine est corrélé à la fibrose et prédictif de la réponse aux traitements. Dans l'infection par le Papilloma virus les femmes avec ferritinémie élevée éliminent moins facilement l'HPV oncogène 16. La mortalité est augmentée dans le paludisme.

Chélateurs et infection : une double action paradoxale

Les chélateurs du fer ont une double action : négative, en libérant du fer et en le mettant ainsi à la disposition des bactéries du fer, et positive en raison de leur effet bactériostatique qui a été observé avec la déféroxamine (*in vitro*, elle inhibe le staphylocoque, *Escherichia coli*, Klebsiella, Proteus, Salmonella, le pyocyanique, Enterobacter, etc). La déféroxamine exerce une action synergique avec les antibiotiques. De plus, elle accélère la clearance de *Plasmodium falciparum* et a un effet anti-VIH. La lactoferrine, qui est un chélateur naturel, est également bactéricide et bactériostatique.

Hepcidine et antibiothérapie

L'hepcidine exerce une action synergique avec les antibiotiques et est un antagoniste à la culture de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Vers un nouveau type de vaccin ?

Il a été suggéré que les protéines transporteuses de fer des bactéries étant susceptibles d'entraîner la formation d'anticorps, il devrait être possible de développer des vaccins protégeant contre les bactéries qui en ont besoin. Des travaux chez la souris ont montré qu'un tel vaccin dirigé contre *Listeria* permet une amélioration de la survie.

BIBLIOGRAPHIE (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med)

1. A.Nasir , S.James , D.Perry , J.Meza : Ferritin and iron in pediatric infections in the emergency department : A pilot study . Journal of Pediatric Infectious Diseases 9(2014) 177-182.
2. Jolivet-Gougeon A, Loréal O, Ingels A, et al. Serum transferrin saturation increase is associated with decrease of antibacterial activity of serum in patients with HFE-related genetic hemochromatosis. Am J Gastroenterol 2008;103:2502-8.
3. Jolivet-Gougeon A, Ingels A, Danic B, et al. No increased seroprevalence of anti-Yersinia antibodies in patients with type 1 (C282Y/C282Y) hemochromatosis. Scand J Gastroenterol 2007;42:1388-9.