



Paris, le 4 avril 2002

Découverte d'une hormone recherchée depuis 40 ans, contrôlant le métabolisme du fer chez les mammifères

Une équipe de l'Institut Cochin (Inserm, Cnrs, Université René Descartes) dirigé par Axel Kahn révèle, dans la dernière livraison du *PNAS*¹, qu'un peptide antimicrobien, l'hepcidine, joue un rôle clé dans le métabolisme du fer chez la souris. L'hepcidine serait au fer ce que l'insuline est au glucose : un garant de son maintien à un taux physiologique. Cette découverte, inattendue mais cruciale, devrait relancer les recherches sur les traitements contre les maladies humaines liées à une insuffisance ou, au contraire, à un excès en fer. Très fréquentes, ces affections ne bénéficient actuellement que de traitements palliatifs.

Le fer est vital pour les cellules, car il catalyse des réactions enzymatiques essentielles ; il est en outre indispensable à la respiration, puisqu'il fixe l'oxygène respiratoire à l'hémoglobine des globules rouges sanguins. Les déficits en fer entraînent des anémies marquées notamment par une oxygénation insuffisante des tissus. Mais au contraire, lorsqu'il se trouve en excès dans l'organisme, le fer devient toxique pour les cellules, en favorisant l'apparition de radicaux libres détruisant le foie, le cœur, ou encore le pancréas, comme dans l'hémochromatose héréditaire. Cette maladie génétique, qui est liée dans 80 % des cas à l'existence d'une mutation ponctuelle dans le gène *Hfe-1*, se caractérise par une hyper-absorption digestive de fer. Il s'agit d'une affection très fréquente dans les pays occidentaux, puisqu'elle touche une personne sur 300. En raison de l'absence d'un quelconque système physiologique capable d'éliminer le fer, le seul moyen efficace pour en débarrasser les patients consiste à pratiquer des saignées, et ce plusieurs fois par semaine. De fait, une meilleure connaissance des mécanismes de régulation du fer est attendue depuis longtemps afin d'améliorer le traitement de ces maladies handicapantes.

La porte d'entrée du fer dans l'organisme est constituée par des cellules tapies dans les replis de l'intestin, les entérocytes. Celles-ci reçoivent des signaux hormonaux les informant sur l'état des réserves internes et des besoins en fer, donnant par exemple l'ordre d'inhiber son absorption lorsqu'il est déjà en quantité suffisante dans l'organisme. Malgré des recherches intensives depuis 40 ans, aucune équipe n'était parvenue, jusqu'à présent, à identifier ces signaux.

C'est par hasard que Gaël Nicolas, Sophie Vaulont et leurs collaborateurs y sont parvenus grâce à une lignée de souris *knock out*² développée dans le laboratoire. Ces animaux sont dépourvus d'un facteur de transcription³, l'USF2 (Upstream Stimulatory Factor 2), supposé être impliqué dans le métabolisme du glucose. À la surprise des chercheurs, ces souris présentent en vieillissant un pancréas et un foie anormalement colorés en marron, signe d'un dépôt de fer, comme dans l'hémochromatose

¹ *Proceedings of The National Academy of Science*

² souris transgéniques dont un gène a été invalidé

³ protéine se liant à l'ADN chargée de contrôler l'expression d'un ou de plusieurs gènes situés en aval sur le filament d'ADN

héréditaire ! Les explorations démontrent alors que ces souris souffrent bel et bien d'hémochromatose. Intrigués, ils établissent alors une banque soustractive d'ARN, permettant de voir si l'expression d'autres gènes est affectée chez leurs animaux transgéniques. C'est bien le cas ; l'un d'entre eux correspond à une séquence connue depuis peu, celle d'un peptide de 25 acides aminés ressemblant à une famille de peptides à action antimicrobienne appelés les défensines. De fait, ce peptide, qui est fabriqué dans le foie et secrété dans le sang, apparaît doté d'une certaine activité antimicrobienne et a été dénommé « hepcidine ». Mais pour Axel Kahn, Sophie Vaultont et leurs collègues de l'hôpital Bichat, l'hepcidine est probablement, et surtout, une véritable hormone qui agit sur les cellules intestinales pour inhiber l'absorption de fer : en son absence, le métal serait transféré sans limite dans la circulation sanguine.

Pour tester cette hypothèse, les biologistes parisiens multiplient les expériences. Ils vérifient d'abord que d'autres souris transgéniques sans USF2, provenant d'un autre laboratoire, et pourvues, quant à elles, d'un gène de l'hepcidine intact, n'ont pas de surcharge en fer. Ensuite, ils créent des souris transgéniques dont le foie surexprime l'hepcidine, pariant que celles-ci présenteraient une anémie. Les déficits s'avèrent plus graves que prévu : l'écrasante majorité des animaux nouveaux-nés, plus petits que la normale, dotés d'une peau très pâle, dépourvus de poils, effectivement anémiques avec des globules rouges déficients en hémoglobine, meurent au bout de quelques heures... Une injection de fer aux animaux permet leur survie. Quelques animaux qui produisent moins d'hepcidine sont moins sévèrement anémiques et survivent sans traitement.

Les perspectives diagnostiques et thérapeutiques ouvertes par cette découverte ont fait l'objet d'un dépôt de brevet. Elles offrent une nouvelle fenêtre sur les maladies de l'homéostasie du fer. A court terme, elles pourraient déboucher sur la mise au point d'un test diagnostique par dosage de l'hepcidine sérique. Quant aux retombées thérapeutiques à long terme, via notamment le développement d'agonistes et d'antagonistes de l'hepcidine, elles pourraient être considérables.

> Pour en savoir plus

→ Références bibliographiques

- Gaël Nicolas, Myriam Bennoun, Isabelle Devaux, Carole Beaumont, Bernard Grandchamp, Axel Kahn and Sophie Vaultont, *Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice*, *PNAS*, July 17, 2001, vol. 98, no. 15, pp 8780-8785.
- Gaël Nicolas, Myriam Bennoun, Arlette Porteu, Sandrine Mativet, Carole Beaumont, Bernard Grandchamp, Mario Siritto, Michèle Sawadogo, Axel Kahn and Sophie Vaultont, *Severe Iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin*, *PNAS*, April 2, 2002, vol. 99, pp 4596-4601

→ Contact chercheur

Sophie Vaultont

Unité Inserm 567, UMR 8104 du CNRS, Institut Cochin
Département de génétique, développement et pathologie moléculaire
Faculté de médecine Cochin-Port Royal
24 rue du Fbg St Jacques
75014 Paris
Tél : 01 44 41 24 08
Fax : 01 44 41 24 21
Mél : vaultont@cochin.inserm.fr