



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Paris, le 6 avril 2006

Information presse

Combattre l'hémochromatose : la piste prometteuse de l'hepcidine

Des chercheurs de l'unité Inserm 567 (Institut Cochin) confirment dans leurs travaux publiés le 1^{er} avril dans la revue *Blood*, le rôle majeur de l'hepcidine dans la régulation du fer de notre organisme. Selon cette étude, une augmentation de la production d'hepcidine pourrait avoir un effet thérapeutique dans l'hémochromatose en limitant les effets toxiques de l'accumulation du fer dans les cellules du foie. Comment ? l'hepcidine réduit l'absorption de ce dernier par les cellules intestinales et assure sa redistribution dans l'organisme. Ces découvertes ouvrent la voie au développement de pistes thérapeutiques prometteuses pour le traitement de l'hémochromatose.

L'hepcidine est un peptide synthétisé par le foie. Découvert en 2000, il était alors considéré comme un agent antibactérien. En 2001, une équipe de l'Inserm localisée à Rennes (Christelle Pigeon *et al*, Unité 522, Directrice : Christiane Guguen-Guillouzo) montre que le gène de l'hepcidine est activé dans le foie de souris par un régime riche en fer.

La même année, Gaël Nicolas, de l'équipe de Sophie Vaulont (Institut Cochin, Inserm Unité 567, UMR 8104/CNRS, UM3 de l'Université René Descartes dirigé par Axel Kahn), établit que l'absence d'hepcidine entraîne, chez la souris, un tableau mimant l'hémochromatose humaine, l'une des maladies génétiques la plus fréquente chez les populations occidentales. Cette maladie caractérisée par une surcharge généralisée en fer peut conduire, en l'absence de prise en charge, à l'apparition de complications graves telles que cirrhose ou cancer du foie.

En 2002, la même équipe confirme que l'hepcidine est en fait l'hormone régulatrice du fer recherchée depuis 40 ans. Sa synthèse accrue dans le foie de souris entraîne une carence en fer responsable d'une anémie grave¹. L'activation du gène de l'hepcidine est responsable des anémies associées aux cancers et aux anémies inflammatoires et son blocage explique l'augmentation de l'absorption intestinale du fer, ainsi que le relargage de ce métal accumulé dans des globules blancs spécialisés (les macrophages) en

¹ Nicolas, G. *et al. Proc.Natl.Acad.Sci (USA)* 2002; 99:4596-4601

réponse à tous les types d'anémie. L'hepcidine agit en effet en bloquant le passage du fer des cellules intestinales vers la circulation sanguine et sa sortie des macrophages.

Ces importants résultats déclenchèrent dans le monde entier de nombreuses recherches qui devaient rapidement confirmer le rôle de l'hepcidine chez l'homme.

En 2003, l'équipe de l'Institut Cochin démontre que la synthèse d'hepcidine est insuffisante pour éviter la surcharge en fer dans un modèle murin de l'hémochromatose humaine mais que son augmentation permet d'éviter celle-ci. A partir de cette année 2003, de nombreuses publications établissent que le déficit en hepcidine, constitue le point commun à la presque totalité des hémochromatoses humaines.

Dans le numéro de la revue *Blood* du 1^{er} avril 2006, Lydie Viatte et ses collaborateurs, de l'équipe de Sophie Vaultont, rapportent que la production d'hepcidine induit chez une souris hémochromatosique, dont la surcharge en fer est déjà établie, une redistribution rapide du métal qui s'accumule dans les macrophages au lieu des hépatocytes.

La toxicité hépatique du fer étant liée à sa surabondance dans les hépatocytes, ce résultat confirme et élargit l'intérêt thérapeutique de l'hepcidine ou des inducteurs de l'hepcidine dans le traitement des surcharges en fer, en particulier des hémochromatoses communes. En effet, un tel traitement serait susceptible non seulement de corriger l'hyperabsorption intestinale du fer, cause de la maladie, mais aussi d'induire une redistribution du fer déjà accumulé, et donc d'en réduire la toxicité. Un éditorial de *Blood* paru dans le même numéro que l'article de Viatte et al insiste sur l'aspect prometteur de ces perspectives.

➤ **Source**

Lydie Viatte¹, Gaël Nicolas², Dan-Qing Lou¹, Myriam Bennoun¹, Jeanne-Claire Lesbordes-Brion¹, François Canonne-Hergaux³, Kai Schönig⁴, Hermann Bujard⁴, Axel Kahn¹, Nancy C. Andrews⁵ and Sophie Vaultont¹

¹Institut Cochin, Département de Génétique, Développement et Pathologie Moléculaire, Paris, F-75014 France. Inserm, U567, Paris, F-75014 France. CNRS, UMR 8104, Paris, F-75014 France. Université Paris Descartes, Faculté de Médecine René Descartes, UMR-S 8104, Paris, F-75014 France.

²Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, F-75015, France. Inserm, U665, Paris, F-75015 France.

³Inserm, U409, Paris, F-75018 France. Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris, F-75018 France.

⁴Zentrum für Molekulare Biologie, 69120 Heidelberg, Germany

⁵Children's Hospital Boston, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts, USA.

➤ **Contacts chercheurs :**

- Sophie Vaultont

Institut COCHIN – Département Endocrinologie,
Métabolisme et Cancer
Faculté de Médecine Cochin
24, rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 PARIS
☎ 01 44 41 24 47
vaultont@cochin.inserm.fr

- Axel Kahn

Institut COCHIN – Direction
22, rue Méchain
75014 PARIS
☎ 01 40 51 64 57
kahn@cochin.inserm.fr