

Dossier de Presse

Hepcidine

Le métabolisme du fer et ses maladies

Mardi 22 avril 2003



22 rue Méchain
75014 PARIS

☎ : 01 40 51 64 57

Fax : 01 40 51 64 73

<http://www.cochin.inserm.fr>

Le fer dans l'organisme, rôle de l'hepcidine

- Une alimentation équilibrée apporte environ 20 mg de fer par jour. Environ 2 mg sont absorbés au niveau du duodénum, et cette absorption est inhibée par l'hepcidine.
- Un adulte normal possède un total de 3 g de fer, dont 2,5 g liés à l'hémoglobine dans les globules rouges, le reste dans différents organes, surtout le foie.
- Le fer est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine et à de très nombreux processus cellulaires tels que la respiration et la division cellulaire. Il s'agit donc d'un élément indispensable à la vie.
- La carence en fer est le plus souvent due à des pertes exagérées, insuffisamment compensées par les prises alimentaires. Le sang étant très riche en fer, les hémorragies sont une cause majeure de carence en fer, en particulier les règles abondantes. Les grossesses répétées sont également souvent en cause car la mère lègue 0,5 g de fer à son enfant et, de plus, les accouchements s'accompagnent de déperdition sanguine. Dans les pays du Sud, les parasites intestinaux (par exemple, les ankylostomes en Asie) et une mauvaise alimentation constituent des causes majeures de carence.
- Le manque de fer entraîne des anémies avec de petits globules rouges contenant une quantité diminuée d'hémoglobine (anémies microcytaires et hypochromes), et divers autres symptômes tels que la fatigue, la perte des cheveux et des poils, des ongles cassants.

■ Quelle que soit leur cause, les anémies entraînent un manque d'oxygénation des tissus dont l'une des conséquences est l'inhibition de la production d'hépcidine, ce qui aboutit à une augmentation de l'absorption du fer par le duodénum.

■ Il existe aussi des maladies liées à une surcharge en fer dans l'organisme, appelées hémochromatose ou hémosidérose. L'accumulation anormale de fer dans les cellules se révèle toxique, entraîne le mauvais fonctionnement puis la mort cellulaires.

Les maladies fréquentes de l'homéostasie du fer

Les surcharges

➔ Hémochromatose héréditaire

- Maladie fréquente pouvant toucher une personne sur 200 ou sur 300 : 1 million de personnes affectées aux USA, 2 millions en Europe.
- Due à une hyperabsorption chronique du fer alimentaire au niveau du duodénum.
- Entraîne une surcharge progressive des organes en fer, aboutissant à des lésions tissulaires : cirrhose du foie, parfois compliquée par un cancer ; diabète ; insuffisance hormonale généralisée ; insuffisance cardiaque ; atteinte des articulations. Non traitée, la maladie peut être létale.
- Le traitement actuel est basé sur les saignées abondantes et répétées.
- Dans plus de 90% des cas, le gène anormal, présent en double exemplaire chez les malades, est le gène *HFE*, situé sur le chromosome 6.
- On a récemment démontré que certaines formes rares et sévères d'hémochromatose juvénile étaient la conséquence de la mutation des deux copies du gène de l'hépcidine.

→ Surcharge en fer secondaire, hémosidéroses

- Toutes les anémies chroniques par insuffisance de production ou par destruction excessive des globules rouges se compliquent de surcharge en fer, ou hémosidérose.
- L'hémosidérose est liée à l'hyperabsorption de fer qu'entraîne l'anémie, et est aggravée par les transfusions sanguines à répétition nécessaires. C'est cette complication qui est la cause la plus courante du décès des malades.
- Les maladies concernées sont diverses, certaines étant très fréquentes : anémies sidéroblastiques, thalassémies et autres anomalies de l'hémoglobine, anémies hémolytiques diverses ... Rien que les thalassémies graves affectent des millions de personnes à travers le monde, surtout dans les pays méditerranéens, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est. Le traitement de la surcharge en fer est très difficile. Il repose sur l'administration lente, à l'aide de pompes, de chélateurs du fer, c'est-à-dire de produits qui le lient pour en permettre l'élimination. Cette thérapeutique est incroyablement onéreuse.

Les carences en fer

- Les carences en fer peuvent être dues à des apports alimentaires insuffisants, à des diarrhées chroniques, à des hémorragies répétées (règles abondantes, parasites intestinaux, cancers digestifs...), à des grossesses à répétition.
- Elles frappent des dizaines de millions de personnes, surtout des femmes et des enfants, dans les pays en voie de développement.
- Leur traitement est en principe simple. Il repose sur la prise de comprimés de fer et, éventuellement, le traitement des pertes sanguines anormales.

Les anémies inflammatoires

- Toutes les inflammations entraînent une diminution du fer sérique, un stockage anormal du fer dans certains globules blancs appelés macrophages et une diminution de l'absorption du fer par le duodénum.
- De ce fait, le fer n'est plus disponible pour la synthèse de l'hémoglobine, ce qui induit une anémie.
- Ce type de complication est très fréquent ; il contribue à altérer l'état général – et donc à aggraver le pronostic – des malades atteints de cancers, de maladie de Hodgkin, de polyarthrites rhumatoïdes, de spondylarthrites ankylosantes, d'infections chroniques, etc... Des dizaines de millions de personnes sont concernées dans le monde.
- Le traitement des anémies inflammatoires est difficile lorsque la maladie causale continue d'évoluer. L'érythropoïétine a eu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication des anémies inflammatoires compliquant les cancers.

L'hepcidine, sa nature, sa production, son action

- molécule peptidique formée de 20 à 25 acides aminés,
- synthétisée par le foie,
- sous la forme d'un précurseur de 83 acides aminés,
- L'hepcidine est une hormone qui inhibe l'absorption du fer par le duodénum et son relargage d'une classe de globules blancs, les macrophages.
- La production d'hepcidine est :
 - augmentée par l'inflammation et la surcharge en fer quand celle-ci n'est pas due à une hémochromatose.
 - diminuée par les anémies, le manque d'oxygénation et par l'inactivation du gène *HFE*, responsable de la grande majorité des hémochromatoses héréditaires chez l'homme.
 - En cas d'anémie et de surcharge en fer, c'est le signal inhibiteur de l'anémie sur la production d'hepcidine qui l'emporte.
- Les surcharges en fer sont dues, à une hyperabsorption dérégulée de fer par le duodénum, soit primitive (hémochromatoses héréditaires), soit secondaire à des anémies chroniques. Dans toutes ces situations, une production diminuée d'hepcidine est impliquée. De plus, les transfusions sanguines à répétition nécessitées par les anémies chroniques aggravent la surcharge en fer. En cas de surcharge, la quantité de fer de l'organisme peut être multipliée par un facteur de 10 à 20.

L'hepcidine, un régulateur clé de l'homéostasie du fer

Genèse d'une découverte et chronologie d'une révolution scientifique

Jusqu'en 2001, on ne connaissait aucun des mécanismes adaptant l'absorption du fer aux besoins de l'organisme.

Le gène responsable des formes les plus fréquentes d'hémochromatoses héréditaires (HFE) chez l'homme avait été identifié, mais son mode d'action restait totalement obscur.

HISTORIQUE

- 2000 → Découverte d'un peptide humain doté d'une activité antimicrobienne, dénommé LEAP-1 (identique à l'hepcidine).
Krause, A. *et al.*, *Febs lett.* 2000 ; 480 : 147-150
- 2001 → Chez l'homme, l'hepcidine, un peptide urinaire antimicrobien, est synthétisé dans le foie.
Park, C.H. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2001 ; 276 : 7806-7810
- Le gène de l'hepcidine, un peptide urinaire antimicrobien est surexprimé chez des souris surchargées en fer.
Pigeon, C. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2001 ; 276 : 7811-7819⁽¹⁾
- Des souris déficientes en hepcidine ont une surcharge en fer mimant un tableau d'hémochromatose. L'hepcidine est probablement, en fait,

une hormone de régulation négative de l'absorption du fer et de son relargage par les macrophages.

Nicolas, G. *et al.*, *Proc.Natl.Acad.Sci (USA)*, 2001 ; 98 : 8780-8785⁽²⁾

2002 → Des souris produisant l'hépcidine en excès ont une carence en fer grave entraînant une anémie sévère. Cela confirme que l'hépcidine est une hormone de régulation négative de l'absorption du fer.

Nicolas, G. *et al.*, *Proc.Natl.Acad.Sci (USA)*, 2002 ; 99 : 4596-4601⁽²⁾

→ Description de malades souffrant d'anémie par manque de fer, réfractaires au traitement et chez lesquels sont détectées des tumeurs bénignes du foie (adénomes) synthétisant de l'hépcidine de façon inappropriée. Dans un cas, l'ablation de l'adénome entraîne la régression de l'anémie et la normalisation du fer sérique.

Weinstein, D.A., *et al.*, *Blood*, 2002 ; 100 : 3776-3781

→ Chez la souris, la production d'hépcidine est augmentée par l'inflammation et diminuée par le manque d'oxygène (hypoxie) et par l'anémie. Lorsque l'anémie coexiste avec une surcharge en fer, le signal inhibiteur domine. De ce fait, le fer continue d'être hyperabsorbé, ce qui aggrave la surcharge et les lésions (hémosidérose).

Alors que l'inflammation provoquée par injection d'essence de térébenthine chez la souris normale entraîne une diminution du fer sérique, cette agression est sans effet sur ce paramètre chez un animal déficient en hépcidine. L'hépcidine est donc le régulateur principal de l'homéostasie du fer, assurant sa réponse à l'anémie et à l'hypoxie. La stimulation du gène de l'hépcidine dans les maladies associées à une inflammation (cancers, rhumatismes, maladies infectieuses, etc..) est probablement responsable de l'anémie qui complique ces états.

Nicolas, G. *et al.*, *J.Clin.Invest.*, 2002 ; 110 : 1037-1044⁽²⁾

→ Chez l'homme, l'hépcidine est trouvée en quantité augmentée dans les urines de personnes souffrant de syndrome inflammatoire, ce qui confirme les résultats obtenus chez la souris.

Nemeth, E. *et al.*, *Blood*, 2002 ; 10 : 3235 (*on line 1st edition*)

- 2003 → La cause de formes sévères d'hémochromatose affectant des sujets jeunes peut être une mutation inactivatrice des deux copies du gène de l'hepcidine.
Roetto, A. *et al.*, *Nature Genet*, 2003 ; 33 : 21-22
- La quantité d'ARN messenger codant l'hepcidine est très diminuée dans le foie des malades atteints d'hémochromatose et dans celui de souris modèles de cette maladie.
Bridle, K.R. *et al.*, *Lancet*, 2003 ; 361 : 669-673
- La réponse du gène de l'hepcidine à la surcharge en fer est anormalement faible chez des souris modèles de l'hémochromatose humaine. Chez de telles souris, l'augmentation de la production d'hepcidine permet de prévenir la surcharge en fer. L'hepcidine semble donc pouvoir constituer un traitement préventif logique de l'hémochromatose héréditaire chez l'homme.
Nicolas, G. *et al.*, *Nature Genet*, 2003 ;⁽²⁾

CONCLUSIONS

- ★ L'hepcidine est l'hormone qui permet d'adapter l'absorption et la localisation cellulaire du fer aux besoins.
- ★ L'hyperproduction d'hepcidine en réponse à l'inflammation joue un rôle essentiel dans les anémies inflammatoires qui compliquent de nombreuses maladies telles que le cancer et les rhumatismes.
- ★ L'absence de production appropriée d'hepcidine est le mécanisme responsable de la surcharge en fer dans la plupart des hémochromatoses héréditaires.
- ★ Le blocage inapproprié de production de l'hepcidine est une cause majeure de l'aggravation continue de la surcharge en fer des malades souffrant d'anémies chroniques par insuffisance de production et (ou) destruction accélérée des globules rouges.

- ★ L'hepcidine est donc impliquée dans des anomalies du métabolisme du fer qui concernent des dizaines, voire des centaines de millions de personnes à travers le monde (hémochromatose héréditaire, hémosidéroses secondaires aux anémies chroniques, anémies inflammatoires...).
- ★ L'hepcidine elle-même, des analogues de l'hormone et des inhibiteurs de sa production, de sa maturation ou de son action seront donc, selon toute vraisemblance, des médicaments importants dans le futur

1. Unité INSERM 522, RENNES.
2. Institut COCHIN, Unité 567 INSERM, UMR 8104 CNRS, Université René Descartes, PARIS

Les perspectives thérapeutiques ouvertes par la découverte du rôle de l'hépcidine

Les hémochromatoses héréditaires

Elles sont dues, dans la presque totalité des cas, à une insuffisance de production d'hépcidine.



L'hépcidine, ses analogues ou des produits stimulant sa sécrétion devraient constituer un traitement préventif logique de la surcharge en fer dans les hémochromatoses héréditaires.

Les surcharges en fer secondaires

Complicant les anémies chroniques, elles sont dues à ce que la réponse physiologique normale à l'anémie est la suppression de la sécrétion d'hépcidine, ce qui a pour conséquence une hyperabsorption chronique de fer par le duodénum.



L'hépcidine, ses analogues ou des produits stimulant sa sécrétion devraient, là encore, constituer un traitement logique de nature à éviter l'aggravation progressive de la surcharge en fer.

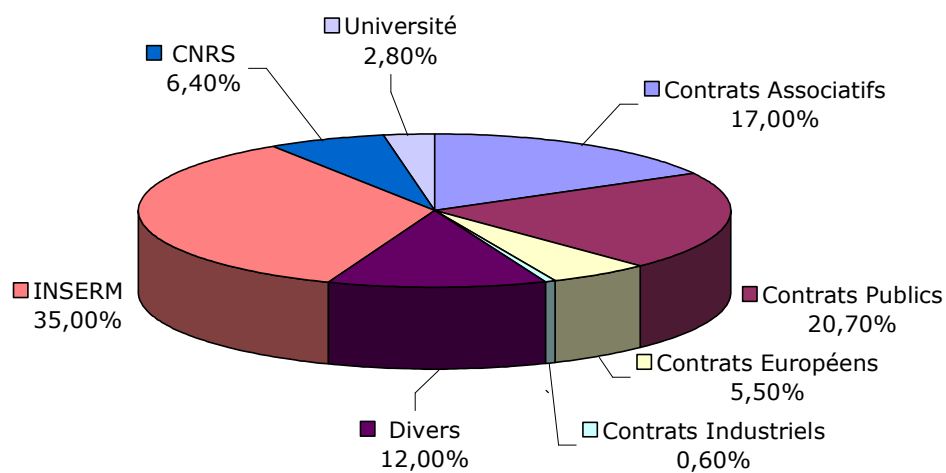
Les anémies inflammatoires

Elles semblent liées, au moins en partie, à la stimulation de la synthèse et de la sécrétion d'hépcidine par le foie. Il en résulte une séquestration du fer dans des globules blancs (macrophages) et une inhibition de l'absorption de fer par le duodénum.



Des inhibiteurs de la synthèse, de la maturation ou de l'effet de l'hépcidine, quand ils seront disponibles, pourraient protéger les malades des complications anémiques liées à l'inflammation.

BUDGET* DE RECHERCHE DE L'INSTITUT COCHIN
U567 de l'INSERM, UMR8104 du CNRS, UNIVERSITE RENE DESCARTES



BUDGET TOTAL 2002 : 6 900 000 Euros

***Budget récurrent hors équipement exceptionnel et opérations immobilières**



Créé en janvier 2002, l'**Institut Cochin** est un institut public dédié à la recherche biologique et médicale.

Il est constitué d'équipes appartenant :

- à l'Inserm (U 567),
- au CNRS (UMR 8104),
- à l'Université René Descartes Paris 5.

Il est membre de l'Institut fédératif de recherche Alfred Jost.

Ses missions :

- la recherche biomédicale,
- la formation à la recherche par la recherche,
- le transfert du savoir et des technologies vers l'industrie.

Directeur : **Axel KAHN**
Co-directeur : **Paul-Henri ROMEO**

46 équipes de recherche au sein de 6 départements scientifiques :
Biologie cellulaire, Génétique, Développement et pathologie moléculaire, Endocrinologie, Hématologie, Immunologie, Maladies infectieuses.

516 personnes dont :
- 162 chercheurs
(71 Inserm, 41 CNRS, 39 Université, 11 AP-HP)
- 160 ingénieurs et techniciens
(92 Inserm, 39 CNRS, 18 Université, 6 AP-HP)
- 23 administratifs
- 41 post-doctorants
- 130 étudiants

au sein de 12 000 m² de laboratoires