

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 60

**METABOLISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DU FER :
AVANCEES ACTUELLES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Sara ZAYRIT

Née le 1 Janvier 1985 à Zaouit Cheikfi

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Physiologie du fer – Pathologie du fer – Exploration – Homéostasie.

JURY

Mme. A. THIMOU

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

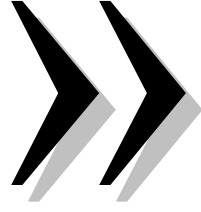
Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

JUGES

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie



سبحانك لا علم لنا إلا

ما علمتنا إنك أنت

العليم الحكيم

﴿





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phthisiologie
 Pneumo-Phthisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the entire page.

Dédicaces

A mon très cher père Zayrit M'hamed

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude.

Merci pour tes sacrifices le long de ces années.

Merci pour ta présence rassurante.

Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille...

En témoignage des profonds liens qui nous unissent, veuillez cher père trouver à travers ce travail l'expression de mon grand amour, mon attachement et ma profonde reconnaissance. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession.

Puisse dieu te prêter longue vie et bonne santé.

A ma très chère mère Fakir Rabha

Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans mes moments les plus difficiles, et si j'en suis arrivé là ce n'est que grâce à toi ma maman adorée.

Tu m'as toujours conseillé et orienté dans la voie du travail et de l'honneur, ta droiture, conscience et amour pour ta famille me serviront d'exemple dans la vie.

Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille.

Puisse ce jour être la récompense de tous les efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées.

Que dieu le tout-Puissant vous accorde santé et longue vie.

*A mes chères sœurs Madiha et Karima
et à mon cher frère Abdelhalim*

En reconnaissance pour votre précieux soutien et assistance, je ne saurais trouver de mot assez fort pour vous exprimez mon affection, et mon estime pour vos sacrifices et vos encouragements.

Puisse dieu vous accorder longue vie et bonne santé. Je vous dédie ce modeste travail avec tous mes souhaits de succès, bonheur et prospérité.

A ma sœur Meryem et son mari Hassan

Aucun mot ne saura exprimer tout l'amour que j'ai pour vous.

Vous avez énormément de qualité que je ne pourrais pas tous les citer.

*Que dieu vous procure santé, bonheur et longue vie à vous et à vos anges
Fatima zehra et Abderrahim*

A mes grands parents

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, Je vous dédie ce travail.

Vos prières m'ont été d'un grand appui pour mener à bien mes études.

Que Dieu, le tout- puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes chers oncles

Abdellah et son épouse Aziza

Si Mohamed et son épouse Badia

Abdelaziz

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime.

Que dieu vous protège, et vous accorde longue vie, prospérité et bonheur.

A mes chères tantes

Aïcha, Rabia, et lalla Zhor

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer la
profonde affection que je ne cesserai de vous porter.*

Que Dieu le tout-Puissant, vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mes cousins et cousines

*Abdellatif, Ibrahim, Soumaya, Kawtar, Amina,
Zineb, Marwa, Safae*

*Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et
d'amour.*

Je vous souhaite un avenir plein de joie, et de bonheur,

Avec mes Meilleurs voeux de succès dans vos études.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation
de ce travail*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the page.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Madame Amal THIMO

Professeur de pédiatrie

Vous nous faites le grand honneur de présider cette thèse malgré vos multiples occupations.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur Azlarab MASRAR
Professeur agrégé d'hématologie biologique

Vous nous faites un grand honneur et un réel plaisir en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous avons été touchés par votre rigueur scientifique, votre simplicité, votre disponibilité, votre grand sens de l'humanisme.

Cher Maître, acceptez nos humbles remerciements pour la qualité de l'encadrement et les conseils prodigués tout au long de ce travail.

Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande reconnaissance.

*A notre maître et juge de thèse
Madame Nezha MESSAOUDI
Professeur agrégé d'hématologie biologique*

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur agrégé d'hématologie

Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail et nous vous en sommes très reconnaissants

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande estime et notre profond respect.

Liste des abréviations

ALA-synthétase2	: Acide delta amino lévulinique synthétase2
BMP	: Bone Morphogenetic Proteins
BMPR	: BMP receptor
C/EBPα	: CCAAT/enhancer binding protein alpha
CHF	: Concentration hépatique en fer
CS-Tf	: Coefficient de saturation de la transferrine (ou sidérophilline)
DCYTB	: Duodenal cytochrome B
DMT1	: Divalent Metal Transporter 1
ERK	: Extracellular signal regulated kinase
Fe$^{2+}$: Fer ferreux
Fe$^{3+}$: Fer ferrique
fI	: Femtolitre
Fpn1	: Ferroportine
GPI	: Glycosylphosphatidyl inositol
HFE	: Hémochromatose fer
HJV	: Hémojuvéline
HO	: Hème oxygénase
IDGR	: Indice de distribution des globules rouges

IFN-γ	: Interféron gamma
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRE	: Iron responsive element
Ireg1	: Iron regulator transporter 1
IRP	: Iron regulatory protein
Nramp2	: Natural resistance-associated macrophage protein 2
PBF	: Ponction biopsie de foie
RGM	: Repulsive Guidance Molecules
RsTf	: Récepteur soluble de la transferrine
SLC40A1	: Solute carrier family 40A1
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TFR1 et 2	: Récepteurs de la transferrine 1 et 2
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TNF-α	: Tumor necrosis factor alpha
Usf2	: Upstream Stimulatory Factor 2
VGM	: Volume globulaire moyen



Sommaire



INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE 1: METABOLISME PHYSIOLOGIQUE DU FER	4
CHAPITRE I: METABOLISME DU FER	5
A) BASES PHYSIOLOGIQUES DU METABOLISME DU FER	5
B) CYCLE DU FER DANS L'ORGANISME.....	7
1. Absorption intestinale du fer.....	7
2. Transport plasmatique du fer	8
3. Captation cellulaire du fer.....	10
4. Métabolisme intracellulaire du fer	11
4.1. Pool de transit	11
4.2. Pool de fer fonctionnel.....	11
4.3. Pool de stockage	11
5. Le fer et l'érythropoïèse.....	12
6. L'érythrophagocytose et le recyclage du fer hémérique par les macrophages	13
CHAPITRE II : L'HOMEOSTASIE FERRIQUE.....	15
A) REGULATION DE L'HOMEOSTASIE FERRIQUE	15
1. L'hepcidine une hormone hyposidérémiant.....	17
1.1. Régulation de l'expression du gène hepcidine.....	18
<i>a. La voie de l'hémojuvénine et des bone morphogenic proteins.....</i>	<i>18</i>
<i>b. La voie HFE/RTF2.....</i>	<i>20</i>
<i>c. Les autres voies</i>	<i>20</i>
2. Régulation de l'homéostasie cellulaire du fer : le système IRE/IRP.....	22
CHAPITRE III : PARAMETRES BIOLOGIQUES D'APPRECIATION DE L'ETAT DE FER DANS L'ORGANISME.....	26

A) EVALUATION DU COMPARTIMENT FONCTIONNEL	26
1. Taux d'hémoglobine	26
2. Indices globulaires	26
3. Indice de distribution des globules rouges	27
4. Ferritine érythrocytaire	27
5. Récepteur soluble de la transferrine (Rs-Tf).....	28
6. Protoporphyrine érythrocytaire	29
7. Pourcentage d'hématies hypochromes.....	30
8. Contenu en hémoglobine des réticulocytes.....	30
B) EVALUATION DU COMPARTIMENT CIRCULANT	31
1. Coefficient de saturation de la transferrine.....	31
2. Capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT).....	31
C) EVALUATION DU COMPARTIMENT DES RESERVES	32
1. Ferritine sérique	32
2. Ferritine glycosylée.....	33
3. Myélogramme	33
PARTIE 2: CARENCES MARTIALES	34
CHAPITRE I : DEFICIT EN FER	35
A) SIGNES D'APPEL CLINIQUES	35
B) L'ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE.....	35
1. Carences d'apport alimentaire	36
2. Déficit en fer secondaire à une malabsorption.....	36
3. Déficit en fer par perte de sang	37
4. Evolution de la carence martiale.....	39

5. Prise en charge thérapeutique	40
5.1. Traitement par voie orale.....	40
5.2. Traitement par voie parentérale	40
C) ANEMIE INFLAMMATOIRE	41
1. Diagnostic	42
2. Traitement de l'anémie inflammatoire	43
D) CARENCE PAR AUGMENTATION DES BESOINS	44
1. Anémies de la grossesse.....	44
1.1. Traitement martial durant la grossesse	45
2. Anémie des nouveaux nés.....	46
2.1. Traitement curatif chez l'enfant	47
PARTIE 3: SURCHARGES MARTIALES	48
CHAPITRE I : SURCHARGES EN FER NON	
HEMOCHROMATOSIQUES	49
A) PATHOLOGIES HEREDITAIRES ASSOCIEES A UNE	
SURCHARGE EN FER	49
1. L'acéruéoplasminémie.....	49
1.1. Gène céruléoplasmine.....	50
2. Atransferrinémie congénitale.....	50
3. Mutations du gène DMT1	50
4. L'hémochromatose néonatale.....	51
5. La surcharge en fer africaine	51
6. Le syndrome cérébro-hépto-rénal de Zellweger	52
7. Autres maladies et syndromes	52
7.1. Mutation de la H ferritine	52

7.2. Syndrome de Gracile	53
7.3. L'ataxie de Friedreich	53
7.4. Les anémies sidéroblastiques congénitales	54
B) SURCHARGES SECONDAIRES	54
1. Apport excessif en fer	54
2. Hépatosidérose dysmétabolique.....	54
3. Maladies chroniques du foie	55
3.1. Fer et hépatopathies alcooliques.....	55
3.2. Hépatite chronique virale C.....	56
3.3. Cirrhose	56
3.4. Carcinome hépatocellulaire	56
4. Maladies hématologiques	57
4.1. Porphyrie cutanée tardive	57
4.2. Dysérythropoïèses.....	57
4.3. Anémies hémolytiques chroniques.....	58
CHAPITRE II : LES HEMOCHROMATOSES HEREDITAIRES	59
Historique.....	59
A) L'HEMOCHROMATOSE héréditaire LIEE AU HFE	59
1. Aspects génétiques.....	60
1.1. Structure du gène	60
1.2. Structure de la protéine HFE	60
1.3. Expression de la protéine HFE	62
1.4. Mutations du gène HFE	63
a. <i>Mutation Cys282Tyr</i>	63

<i>b. Mutation H63D</i>	63
<i>c. Mutation S65C</i>	64
2. Physiopathologie	66
3. Pénétrance de la maladie.....	67
3.1. Facteurs modificateurs de la pénétrance	69
<i>a. Facteurs environnementaux</i>	69
<i>b. Facteurs intercurrents</i>	69
<i>c. Facteurs génétiques</i>	69
4. Manifestations cliniques	70
4.1. Signes précoces.....	70
4.2. Manifestations articulaires.....	70
4.3. Atteinte du foie	71
4.4. Atteinte cardiaque	71
4.5. Atteinte endocrinienne.....	72
B) HEMOCHROMATOSE JUVENILE	73
1. Hémochromatose juvénile 2a.....	73
1.1. Gène HJV.....	73
1.2. Structure de la protéine HJV.....	74
1.3. Expression de l'HJV	74
1.4. Mutations du gène HJV	75
1.5. Fonction biologique de l'Hémojuvéline	75
2. Hémochromatose juvénile 2b.....	76
2.1. Gène HAMP (hepcidine antimicrobial peptide).....	76
2.2. Structure de l'hepcidine	76

2.3. Expression de l'hepcidine	77
2.4. Mutations de l'hepcidine	77
2.5. Fonction de l'hepcidine	79
3. Physiopathologie de l'hémochromatose juvénile	81
4. Manifestations cliniques	82
4.1. Atteinte cardiaque	82
4.2. Atteinte gonadique.....	83
4.3. Atteinte du foie.....	84
C)HEMOCHROMATOSE LIEE AU TFR2	84
1. Gène RTf2.....	84
2. Expression du RTF2.....	84
3. Rôle du récepteur 2 de la transferrine	85
4. Mutations du TFR2	85
D)HEMOCHROMATOSE LIEE A LA FERROPORTINE	87
1. Expression et fonction de la ferroportine.....	88
2. Mécanismes de contrôle de l'expression de la ferroportine	88
2.1. Régulation traductionnelle.....	88
2.2. Régulation post-traductionnelle.....	89
3. Mutations du gène SCL40A1.....	90
4. Forme commune, la maladie ferroportine.....	93
5. Forme s'exprimant comme une hémochromatose héréditaire	94
CHAPITRE III : DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE HFE ET	
 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	95
A) DIAGNOSTIC DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE	95



*Liste des figures et
des tableaux*



Liste des figures

<u>Figure1</u> : Absorption intestinale du fer	8
<u>Figure2</u> : Mécanisme de la toxicité au niveau cellulaire de la surcharge en fer	10
<u>Figure 3</u> : Le maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme.	16
<u>Figure 4</u> : Relation entre concentration plasmatique en hepcidine et disponibilité en fer	17
<u>Figure 5</u> : Schéma positionnant l'hémojuvéline (HJV) dans la voie de transduction du signal lié aux BMP et induisant l'expression de l'hepcidine via les récepteurs aux BMP (BMPRI et II), protéines SMAD 1/5/8, et coSMAD (SMAD 4).	19
<u>Figure 6</u> : Régulation de la transcription de l'hepcidine.....	22
<u>Figure7</u> a-b: Principes de la régulation post-transcriptionnelle par le système IRE/IRP.....	24
<u>Figure 8</u> : Représentation schématique du TfR.	29
<u>Figure 9</u> : Anémie inflammatoire : principales caractéristiques physiopathologiques	42
<u>Figure 10</u> : Conformation hypothétique de la molécule HLA-H.	62
<u>Figure 11</u> : Génotypage des mutations <i>C282Y</i> et <i>H63D</i>	64
<u>Figure12</u> : Position des 17 mutations rares et privées du gène <i>HFE</i>	66
<u>Figure13</u> : Classification de l'expression phénotypique de l'homozygotie <i>C282Y</i> :	68

<u>Figure14</u> : structure de l'hepcidine chez l'homme diagramme en ruban et la séquence des acides aminés.	77
<u>Figure15</u> : modèle prédictif de Fpn montrant la position des mutations qui conduisent à la résistance à l'hepcidine.	93
<u>Figure16</u> : Stratégie diagnostique d'une surcharge héréditaire en fer rare	105

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Etiologies des saignements chroniques (d'après FAIRBANKS)	38
<u>Tableau 2</u> : Evolution des marqueurs biologiques en fonction de la profondeur de la carence martiale (d'après Leporrier).....	39
<u>Tableau 3</u> : Mutations du gène humain de l'hepcidine (HAMP).....	79
<u>Tableau 4</u> : Mutations du TFR2	86
<u>Tableau 5</u> : Récapitulatif des mutations de la ferroportine décrites dans l'hémochromatose de type 4.....	91



Introduction générale



En raison de sa capacité à réagir avec l'oxygène et à changer d'état d'oxydoréduction, le fer est indispensable à toute forme de vie sur terre. La découverte récente de nombreuses enzymes à activité ferroxidase (héphaestine, céruloplasmine) ou ferriréductase (Dcytb), ainsi que de transporteurs de cations divalents (Nramp2 DMT1, ferroportine) impliqués dans le transport du fer a mis en évidence l'existence d'un réseau protéique complexe et finement réglé permettant de mobiliser le fer à partir des aliments, de le transporter à travers les membranes cellulaires et de le véhiculer dans les fluides biologiques. L'homéostasie du fer repose sur un contrôle strict de son absorption intestinale, au niveau du duodénum, et de son recyclage après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages.

L'organisme est cependant exposé à un double risque : d'une part la carence martiale et d'autre part l'excès de fer qui est délétère pour les cellules. [1]

La carence en fer est la plus fréquente des carences nutritionnelles et son incidence est toujours élevée, en particulier chez les femmes et les nourrissons, même dans les pays développés. Le diagnostic de carence en fer isolée est simple, à condition de respecter certaines précautions et de mesurer un paramètre adapté, la ferritine. Au cours d'une anémie microcytaire, la carence en fer peut être associée à diverses pathologies inflammatoires, le choix et l'interprétation des paramètres mesurés détermineront la qualité du diagnostic.[2]

Les hémochromatoses héréditaires sont des maladies de surcharge en fer génétiquement déterminées. Après la découverte du gène HFE et de la principale mutation C282Y responsable de cette pathologie, d'autres gènes impliqués dans

le métabolisme du fer ont été découverts et des mutations responsables d'hémochromatose identifiées. Ainsi, des mutations sur le gène SLC40A1 codant pour la ferroportine 1 (FPN1) ont été décrites, ces mutations représentant la deuxième cause d'hémochromatose héréditaire (dénommée aussi HFE4). Néanmoins, d'autres mutations ont aussi été rapportées dans des gènes tels que ceux codant pour le récepteur 2 à la transferrine (TfR2, HFE3), l'hémojuveline (HJV, HFE2a) ou l'hepcidine (HAMP, HFE2b), les mutations de ces deux derniers gènes étant responsables d'hémochromatose juvénile.[3]

Toutes les hémochromatoses héréditaires ont des caractéristiques clinico-biologiques communes: transmission autosomique récessive, élévation initiale du coefficient de saturation de la transferrine, surcharge parenchymateuse (hépatocytaire) et sensibilité aux saignées thérapeutiques. Elles sont dues à une hyperabsorption digestive du fer dont le mécanisme est sous-tendu par un déficit en hepcidine, protéine régulatrice du métabolisme du fer. La maladie ferroportine (gène SLC40A1) est une forme clinique particulière de surcharge en fer héréditaire autosomique dominante, qui diffère significativement des hémochromatoses héréditaires par sa symptomatologie et son mécanisme. [4]

Aux quatre types d'hémochromatoses s'ajoutent de très nombreuses causes de surcharge en fer : Pathologies héréditaires associées, apport excessif en fer, hépatosidérose dysmétabolique, maladies chroniques du foie, porphyrie cutanée tardive, dysérythropoïèses, et anémies hémolytiques chroniques.



*Partie 1: métabolisme
physiologique du fer*



Chapitre I: métabolisme du fer

A) BASES PHYSIOLOGIQUES DU METABOLISME DU FER

Le fer, élément indispensable à la croissance et à la survie des organismes, joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques.[5]

Le fer fonctionnel comprend le fer incorporé dans les protéines héminiques, dont l'hémoglobine et les cytochromes. L'intégration dans l'hème de l'hémoglobine permet le transport de l'oxygène par les érythrocytes. L'hème des cytochromes implique notamment le fer dans la chaîne respiratoire et la biotransformation des xénobiotiques (cytochrome P450). Le fer est aussi le cofacteur de multiples réactions enzymatiques (enzymes ferro-dépendantes) comme celles impliquant la ribonucléotide-réductase qui intervient dans la synthèse de l'ADN, et la prolyl-hydroxylase impliquée dans la synthèse des collagènes.[6]

Il provient pour une faible partie de l'alimentation, et pour l'essentiel du recyclage du fer endogène à partir de la lyse des globules rouges âgés récupérés par les cellules du système réticuloendothélial. Chez l'adulte, le contenu en fer total de l'organisme est de 3 à 4 g . Sa répartition est ubiquitaire. Il est essentiellement stocké dans le foie, les muscles squelettiques et la moelle osseuse. [7]

Les apports alimentaires sous forme de fer héminique ou non héminique (> 10 mg/j dont 10 % sont absorbés) couvrent généralement les besoins quotidiens en fer. Le fer héminique est présent essentiellement dans les protéines animales sous forme de fer ferreux complexé à l'hémoglobine et la myoglobine (viande, foie, poisson). Le fer non héminique, en majorité à l'état ferrique, est présent

principalement dans les œufs et certains végétaux (riz, maïs, épinards et féculents).

L'absorption du fer non héminique est limitée et est influencée par des facteurs digestifs et alimentaires. Elle est favorisée par l'acidité gastrique, l'acide ascorbique, les citrates et les acides organiques qui favorisent la solubilisation du fer. Par contre, le calcium, les phosphates, les oxalates, les phytates, les tannins et les fibres alimentaires inhibent son absorption, en formant des chélates insolubles. Le rendement d'absorption digestive du fer héminique est supérieur à celui du fer non héminique : 30 % versus 5 %. L'hème libéré dans l'estomac est protégé de la précipitation par les produits de digestion de la globine. Il est naturellement soluble au niveau duodénal (pH alcalin) et son absorption n'est pas influencée par la nature des nutriments.[8]

De 1 à 2 mg de fer sont absorbés chaque jour chez l'adulte pour compenser les pertes physiologiques des cellules muqueuses, des menstruations et de toute autre fuite sanguine. L'essentiel du fer de l'organisme se répartit entre les compartiments fonctionnels (hémoglobine des globules rouges, muscles) ou est stocké dans le foie et les macrophages du système réticulo-endothélial au sein de la ferritine. Le fer de réserve représente environ 1 g de fer chez l'homme et seulement 0,4 g chez la femme. [2] [4]

Il n'existe pas de moyen pour l'organisme d'éliminer le fer absorbé en excès et une surcharge en fer de l'organisme ne peut être évitée que par un contrôle fin de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique.[9]

B) CYCLE DU FER DANS L'ORGANISME

1. Absorption intestinale du fer

L'absorption digestive du fer est maximale au niveau du duodénum. Elle représente le principal facteur déterminant le capital martial de l'organisme. Cette étape met en jeu de nombreuses protéines de transport et de régulation (DMT1, FPN, héphaestine, Dcytb, hepcidine et HFE). L'expression de ces acteurs serait coordonnée par des signaux renseignant sur les réserves et les besoins en fer. [8]

Le fer alimentaire est absorbé par les entérocytes matures, présents au sommet de la villosité duodénale. Après réduction du Fe (III) en Fe (II) par Dcytb, une réductase membranaire, le fer est successivement transporté à l'intérieur des entérocytes par le transporteur DMT1/Nramp2, transféré à la membrane basolatérale et transporté à travers celle-ci grâce à un deuxième transporteur membranaire, la ferroportine1 (ou Ireg1 ou MTP1). Il est ensuite oxydé en Fe (III) par l'héphaestine, une ferroxidase membranaire cuivre-dépendante et une fois dans la circulation sanguine, il se lie à la transferrine. [10]

L'absorption du fer hémique s'effectue vraisemblablement par le transporteur apical spécifique HCP1 (Heme Carrier Protein 1). Le catabolisme successif de l'hème par HO-1 (hème oxygénase 1) libère le fer ferreux, qui peut ainsi rejoindre le pool de fer non hémique internalisé par Nramp2/DMT1. Le fer est ensuite soit stocké dans la ferritine (ou l'hémosidérine), soit exporté au pôle basolatéral de l'entérocyte (par l'action coordonnée de la ferroportine et de l'héphaestine, voire de la céruloplasmine) pour rejoindre la circulation sanguine. [11]

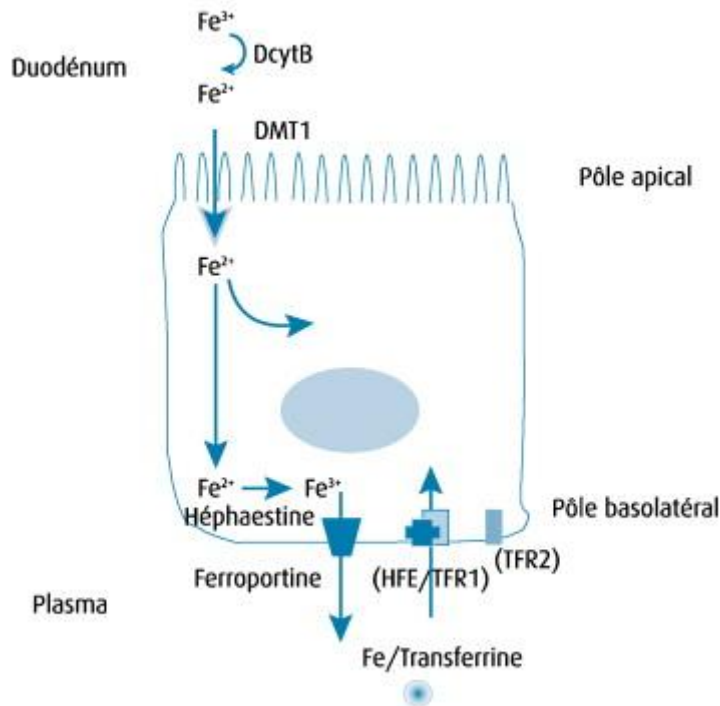


Figure1 : Absorption intestinale du fer. [4]

2. Transport plasmatique du fer

A l'état physiologique, le fer occupe 30% à 40% des sites de liaison de la transferrine sous forme de fer ferrique .sa fixation s'accompagne d'une transconformation rendant la molécule plus compacte et plus résistante à la protéolyse enzymatique. Ainsi elle peut fixer une ou deux atomes de fer avec une haute affinité accompagnés chacun d'un anion bicarbonate, on aura donc quatre formes de transferrine circulantes qui diffèrent selon leurs charge :

- Apotransferrine
- Transferrine monoferrique avec fer fixé en C-terminal(haute affinité)

-Transferrine monoferrique avec fer fixé en N-terminal (affinité moindre)

-Transferrine diferrique. [12]

La Tf permet de capter le fer libéré des tissus, principalement des macrophages. La liaison du fer à la Tf nécessite l'intervention d'une ferrioxydase telle que la céruléoplasmine . Parallèlement à la captation du fer tissulaire, la Tf permet de délivrer le fer à l'ensemble des tissus, surtout à la moelle osseuse, dont l'approvisionnement en fer est strictement tributaire de la Tf.

Dans les conditions physiologiques, une fraction négligeable du fer plasmatique est véhiculée par l'haptoglobine, la ferritine et des anions tels que le citrate et l'acétate. L'haptoglobine transporte le fer héminique, qui est délivré aux hépatocytes et aux macrophages. La ferritine plasmatique contient, contrairement à la ferritine tissulaire, peu de fer. Elle est sélectivement captée par les hépatocytes grâce à un récepteur spécifique et est immédiatement dégradée. [8]

Le fer non lié à la transferrine (FNLT) apparaît dans le plasma dès que la saturation de la transferrine devient supérieure à 45 %. Surtout, lorsque cette saturation excède 75 %, le FNLT est composé d'une forme particulière de fer circulant appelée labile plasma iron (LPI) ou fer plasmatique réactif (FPR). Ce FNLT, outre qu'il pénètre dans les parenchymes, notamment hépatique à grande vitesse, y exerce un effet toxique au niveau des membranes cellulaires par la production d'espèces radicalaires oxygénées. C'est ainsi que s'expliqueraient, au fil de l'accumulation du fer, les altérations du foie (avec le développement

d'une fibrose), du pancréas (avec le développement d'un diabète) et du cœur (avec le développement d'une cardiomyopathie).[13]

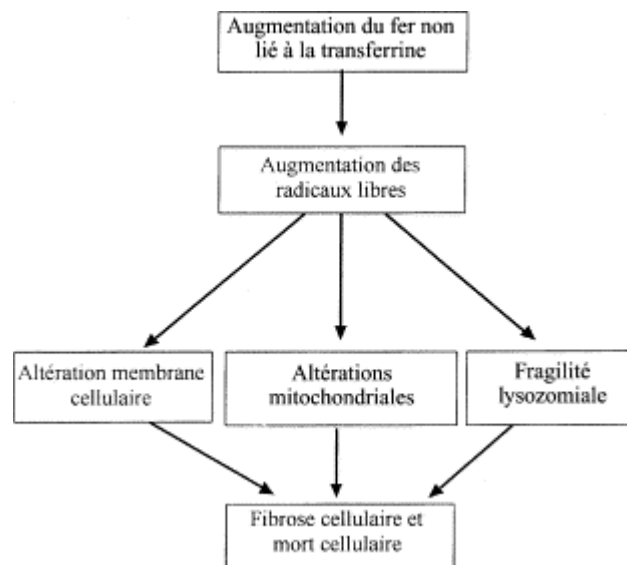


Figure2 : Mécanisme de la toxicité au niveau cellulaire de la surcharge en fer.[14]

3. Captation cellulaire du fer

La captation du fer lié à la transferrine fait intervenir un phénomène d'endocytose après que la transferrine s'est liée au récepteur de la transferrine présent sur la membrane plasmique. Le pH s'abaisse alors à l'intérieur de la vésicule d'endocytose, ce qui permet la libération du fer de la transferrine. Le complexe apotransferrine-récepteur de la transferrine est alors à nouveau externalisé sur la membrane plasmique, l'apotransferrine étant secondairement relarguée. Parallèlement, le fer passe de la vésicule d'endocytose dans le cytoplasme via DMT1 et rejoint le pool labile cellulaire. [6] [15]

4. Métabolisme intracellulaire du fer

4.1. Pool de transit

Encore appelé pool de fer de bas poids moléculaire ou pool de fer labile, ce dernier constitue une plaque tournante à partir de laquelle le fer est adressé soit vers le pool fonctionnel, soit vers le pool de stockage. Il s'agit plus précisément du fer présent dans le cytosol sous forme ferrique et ou ferreux lié à des espèces chimiques, probablement de bas poids moléculaire, dont la caractérisation reste à déterminer.[16]

4.2. Pool de fer fonctionnel

Ce compartiment contient les protéines nécessitant la présence de fer, ce sont des protéines hémiques.

-l'hémoglobine

60 à 70% du fer de l'organisme, soit 2.5 g, est incorporé au sein de l'hémoglobine des érythrocytes circulants et des précurseurs médullaires (3.3 mg de fer/ g d'hémoglobine).

-Autres protéine du compartiment fonctionnel

Environ 10% du fer total de l'organisme est contenu dans la myoglobine, protéine de structure hémique constituant des fibres musculaires, dans des enzymes hémiques (cytochrome, catalase...) intervenant dans les réactions d'oxydoréduction ainsi qu'au sein de la ribonucléotide réductase.[17]

4.3. Pool de stockage

Deux types de cellules sont particulièrement impliqués dans le stockage du fer de réserve, les hépatocytes et les macrophages-monocytes (système réticulo-

endothélial). Le fer de réserve est déposé dans ces cellules sous la forme de ferritine, mais également d'hémosidérine, une forme agrégée et partiellement dénaturée de ferritine dont la proportion augmente lorsque la quantité de fer de stockage augmente. La ferritine est composée de 24 sous-unités d'apoferritine arrangées en une coquille protéique creuse contenant un noyau de fer dans la cavité centrale. Ce noyau de fer peut contenir de 0 à 4 500 atomes de fer. Deux types de sous-unités d'apoferritine ont été identifiés, à savoir la sous-unité L (light ou liver ferritine) et la sous-unité H (heavy ou heart ferritine). La sous-unité H présente une activité ferroxidase permettant d'oxyder le fer 2^+ en fer 3^+ , tandis que la sous-unité L catalyse la formation du noyau ferrique.[18]

En cas de surcharge cellulaire en fer, les molécules de ferritine en excès sont captées par les lysosomes qui assurent leur dégradation partielle en un composé amorphe insoluble nommé hémosidérine. À l'opposé, lorsque la teneur du pool labile en fer diminue, la ferritine relargue son fer, qui passe à l'état ferreux grâce à des agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, le glutathion et les flavoprotéines.[8]

5. Le fer et l'érythropoïèse

Environ 200 milliards de globules rouges matures doivent être produits chaque jour par la moelle osseuse pour compenser la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires. Cette production est contrôlée principalement par le taux d'érythropoïétine et par la disponibilité du fer dans le plasma. La régulation de la quantité de fer dans le plasma dépend, d'une part, de la quantité de fer recyclée par les macrophages après la phagocytose des globules rouges sénescents et, d'autre part, de la quantité de fer absorbée au niveau de l'intestin.[9]

En raison de ses besoins accrus en fer, destiné à la synthèse de l'hémoglobine, le métabolisme martial au niveau de la moelle osseuse présente des particularités qui le différencie du reste des tissus. Au niveau des érythroblastes, après internalisation par le TfR1, le fer est réduit par une ferriréductase Steaps3 et est transporté à travers la membrane endosomale par le DMT1.[8]

Après son export dans le cytosol, la majorité du fer de l'érythroblaste est adressée à la mitochondrie par un mécanisme encore mal élucidé et incorporé dans la protoporphyrine IX pour former la molécule d'hème. Cette réaction est catalysée par la ferrochélatase, la dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème. Dans les conditions de carence en fer, il y a accumulation de Zn-PPIX dans les érythrocytes alors que le déficit en ferrochélatase induit une accumulation de PPIX libre. Après sa synthèse, l'hème est exportée vers le cytosol pour être associée aux chaînes de globine ou aux apo-cytochromes. L'export de l'hème de la mitochondrie pourrait être assuré par des protéines de type ABC-transporteur.

En parallèle, le fer est aussi utilisé pour l'assemblage des centres fer-soufre. Ces co-facteurs sont associés aux sites accepteurs des protéines par coordination par les groupements SH des cystéines. Les protéines à centre fer-soufre sont impliquées dans les transports d'électrons et elles sont présentes dans la mitochondrie, le cytosol et le noyau.[9]

6. L'érythrophagocytose et le recyclage du fer héminique par les macrophages

La majorité du fer de l'organisme est associé à l'hémoglobine. L'accumulation progressive de modifications biochimiques membranaires par

les globules rouges circulants conduit à la reconnaissance spécifique et à la phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages tissulaires de l'organisme (érythrophagocytose).

Le catabolisme intracellulaire de l'hème par le complexe enzymatique formé par la NADPH cytochrome c (P450) réductase, HO-1 et la biliverdine réductase conduit à la libération de biliverdine, de CO (monoxyde de carbone) et de fer (Fe^{2+}). Le fer est ensuite stocké dans les ferritines ou exporté par l'action coordonnée de la ferroportine et de la céruloplasmine, permettant ainsi de satisfaire les besoins érythropoïétiques journaliers. [11]

Chapitre II : l'homéostasie ferrique

A) REGULATION DE L'HOMÉOSTASIE FERRIQUE

Parmi les nombreux mécanismes qui concourent au maintien de l'homéostasie du fer, trois phénomènes semblent particulièrement importants:

- l'absorption du fer à partir de la lumière digestive par les entérocytes qui s'adapte jusqu'à un certain niveau aux pertes quotidiennes et contrôle le stock en fer global de l'organisme ;

- l'érythrophagocytose et le recyclage du fer des érythrocytes sénescents permettent la remise à disposition, dans le plasma, du fer à l'ensemble des cellules et assurent donc la biodisponibilité du fer présent dans l'organisme. [5]

- enfin, le système qui associe Iron Responsive Element (IRE) et Iron Regulatory Protein (IRP) permet à chaque cellule de maîtriser la quantité de fer qui y pénètre et de l'orienter si nécessaire vers la ferritine afin de protéger la cellule d'un effet délétère d'un excès de fer cytosolique. D'autres protéines intervenant dans le métabolisme du fer, notamment au niveau de la captation entérocytaire et de la sortie cellulaire du fer, peuvent voir leurs expressions modulées par le système (IRE/IRP).[19]

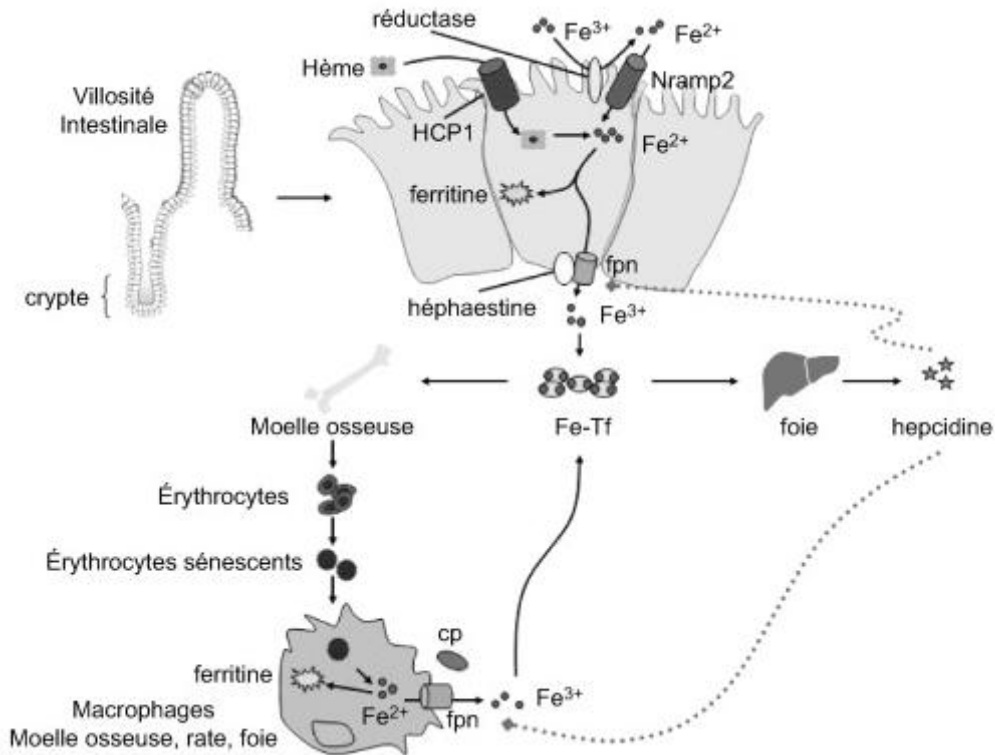


Figure 3: Le maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme. *Le fer alimentaire est absorbé au pôle apical des entérocytes duodénaux, stocké dans les ferritines ou exporté au pôle basolatéral. Pris en charge par la Tf plasmatique, le fer est distribué aux différents organes utilisateurs dont le foie (organe de réserve en fer) et la moelle osseuse qui assure l'érythropoïèse. Arrivés à sénescence, les érythrocytes sont reconnus et détruits par les macrophages tissulaires et le fer hémérique est recyclé dans la circulation. L'hepcidine régule négativement l'absorption intestinale et le recyclage macrophagique du fer. fpn : ferroportine ; cp : céruloplasmine ; Tf : transferrine. [11]*

1. L'hepcidine une hormone hyposidérémiante

Synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur de 84 acides aminés, l'hepcidine est une hormone peptidique de 25 acides aminés, sécrétée dans le plasma et éliminée dans les urines. Elle possède une structure très particulière, compacte, conférée par quatre ponts disulfures formés à partir de huit cystéines conservées dans l'évolution. D'abord identifiée pour son activité antimicrobienne, l'hepcidine s'est révélée jouer un rôle central dans le métabolisme du fer, en inhibant l'absorption intestinale du fer alimentaire et le recyclage du fer hémique des macrophages. L'action de l'hepcidine passe par sa liaison à la ferroportine et par l'internalisation intralysosomale de l'exporteur, conduisant ainsi à sa dégradation. [11]

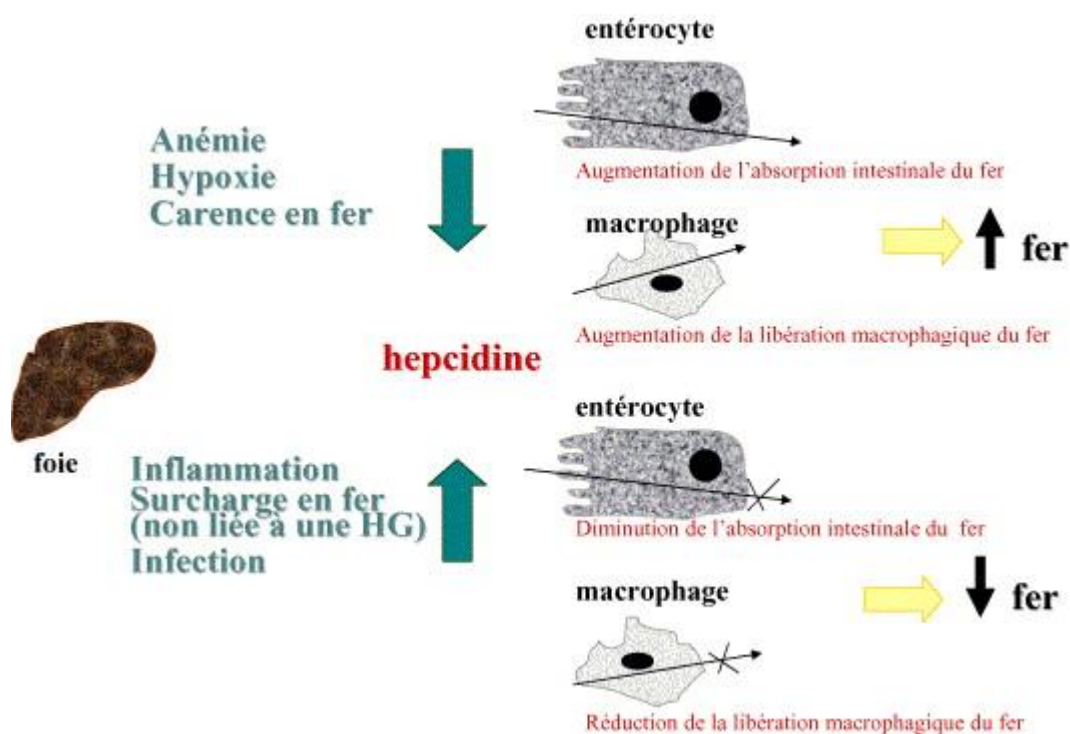


Figure 4 : Relation entre concentration plasmatique en hepcidine et disponibilité en fer

HG : Hémochromatose Génétique. [5]

1.1. Régulation de l'expression du gène hepcidine

a. La voie de l'hémojuvéline et des bone morphogenic proteins

La régulation de l'expression du gène hepcidine est complexe et fait appel à de nombreux mécanismes, encore partiellement élucidés.

L'expression de l'hepcidine dans le foie est dépendante d'une protéine appelée hémojuvéline (HJV) qui appartient à la famille des repulsive guidance molecules. L'HJV est un co-récepteur des bone morphogenic proteins (BMP) et elle active la transcription du gène hepcidine par une voie Smad4 dépendante. HJV existe sous deux formes moléculaires distinctes, une forme insérée dans la membrane par une ancre GPI et qui stimule la signalisation induite par BMP, et une forme circulante soluble qui agit comme un antagoniste de la signalisation BMP. Si in vitro, plusieurs BMP semblent capables d'activer l'expression de l'hepcidine, seul BMP6 semble nécessaire in vivo . La forme soluble serait produite par un clivage réalisé par la furine dans le réticulum endoplasmique et sa production pourrait être sous la dépendance de la saturation de la transferrine, par un mécanisme encore inexpliqué. [9]

Un nouveau gène (TMPRSS6), codant la matriptase 2, a récemment été associé au métabolisme du fer et en particulier au contrôle de l'expression de l'HJV. En effet, la matriptase 2 est une protéine de type sérine protéase qui est exprimée à la membrane des hépatocytes. Elle exerce son activité protéolytique sur l'HJV en dégradant la partie extracellulaire de l'HJV et contrôle donc la quantité d'HJV active présente sur la membrane des hépatocytes. Des anomalies de l'expression de la matriptase 2 ont été associées à la survenue d'anémies sévères. [20]

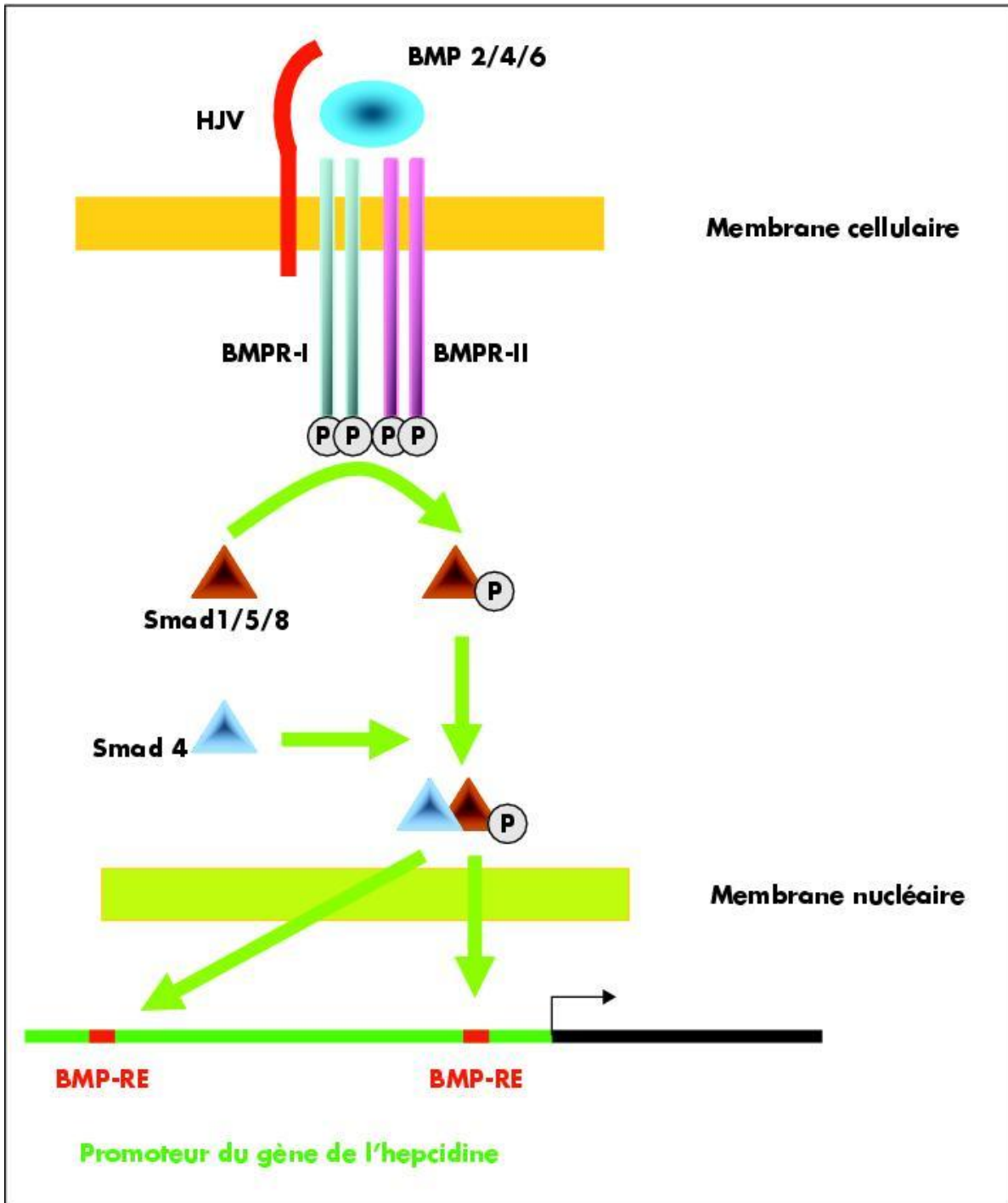


Figure 5 : Schéma positionnant l'hémojuvéline (HJV) dans la voie de transduction du signal lié aux BMP et induisant l'expression de l'hepcidine via les récepteurs aux BMP (BMPR-I et II), protéines SMAD 1/5/8, et coSMAD (SMAD 4). Les BMP-RE sont présentes dans le promoteur du gène codant l'hepcidine. P: Phosphorylation. [20]

b. La voie HFE/RTF2

S'il est certain que les produits des gènes codant les protéines HFE et récepteur 2 de la transferrine (RTF2) jouent un rôle dans le contrôle de l'expression de l'hepcidine, les mécanismes impliqués sont encore méconnus. Le RTF2, bien que présentant de grandes similarités de séquence avec le récepteur 1 de la transferrine (TFRc), ne semble pas impliqué directement dans la captation de la transferrine car il possède un coefficient d'affinité très faible pour cette dernière. Le RTF2 pourrait interagir physiquement avec la protéine HFE sur la membrane cellulaire. Cette liaison se ferait en équilibre avec le récepteur 1 de la transferrine, ce qui pourrait moduler la capacité de ce dernier à capter du fer lié à la transferrine. Les modulations d'interaction avec le récepteur de la transferrine 2 pourraient être à l'origine du signal intracellulaire impliquant des processus de phosphorylation protéique liés à des kinases, qui modulerait l'expression de l'ARNm de l'hepcidine. Le lien de cette voie de régulation avec celle impliquant les BMP et l'hémojuvéline doit être précisé.[21]

c. Les autres voies

Il faut rappeler que d'autres voies de signalisation participent au contrôle de l'expression de l'hepcidine. Elles impliquent notamment

- L'anémie et l'hypoxie qui diminuent fortement la production d'hepcidine. Le rôle inhibiteur de l'érythropoïétine sur l'expression de l'hepcidine a été rapporté. Cette baisse d'hepcidine peut favoriser la libération de fer dans le plasma qui peut alors être utilisé pour l'érythropoïèse. Cependant, la baisse observée sous l'effet de ces stimuli semble conditionnée à la possibilité qu'une activité érythropoïétique puisse se développer normalement;[22]

- La voie de l'IL6, elle fait intervenir le récepteur de l'IL6 exprimé à la surface des hépatocytes qui va transférer le signal jusqu'au noyau pour promouvoir la transcription du gène codant l'hepcidine. Des résultats expérimentaux ont clairement mis en évidence le rôle du facteur de transcription STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) qui est phosphorylé après stimulation du récepteur, et de son site potentiel de liaison présent sur la séquence promotrice du gène codant l'hepcidine .[21]

- L'état fonctionnel du foie est certainement un paramètre important. Ainsi il a été montré que la différenciation hépatocytaire, le niveau de prolifération qui peut témoigner de l'activité de régénération et l'existence d'une cirrhose pouvaient moduler l'expression de l'hepcidine de façon importante. Ainsi, au cours des maladies hépatiques chroniques sans lien avec le métabolisme du fer, un bas niveau d'hepcidine pourrait contribuer au développement des surcharges en fer qui sont observées chez les patients cirrhotiques. Les niveaux d'expression hépatique de C/EBP alpha et de Smad4 qui interviennent dans la régulation transcriptionnelle de nombreux gènes sont des éléments déterminants pour l'expression et /ou la régulation de l'hepcidine. [23]

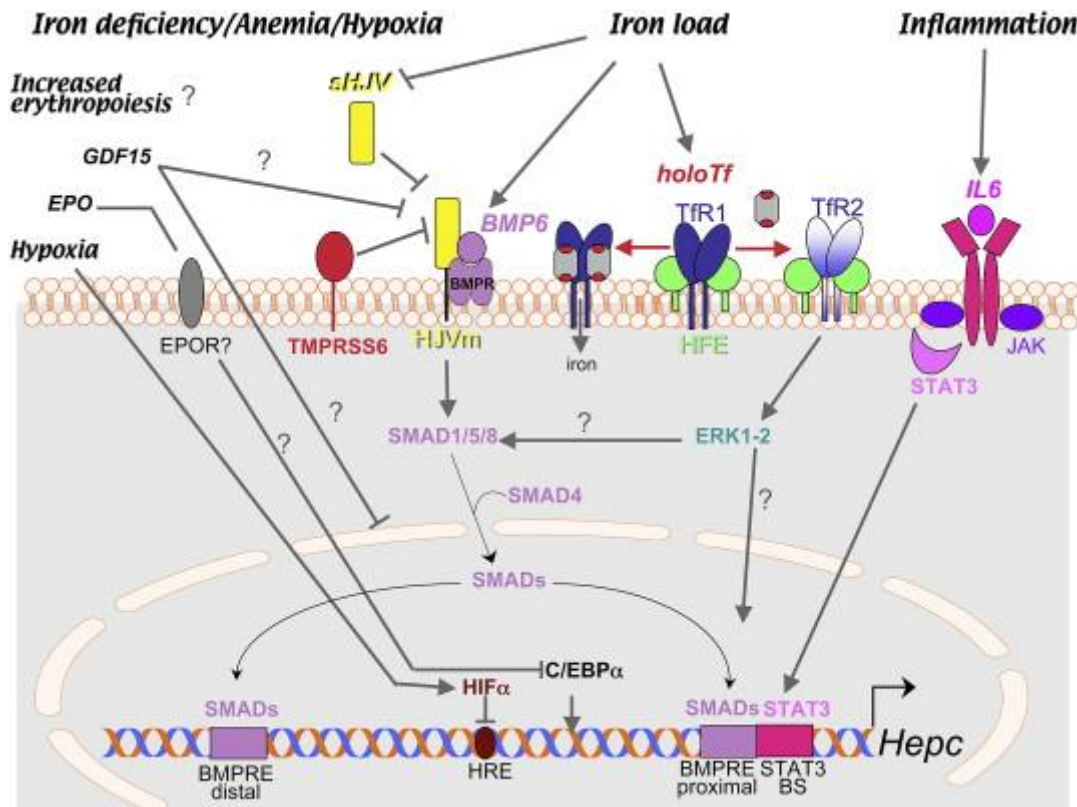
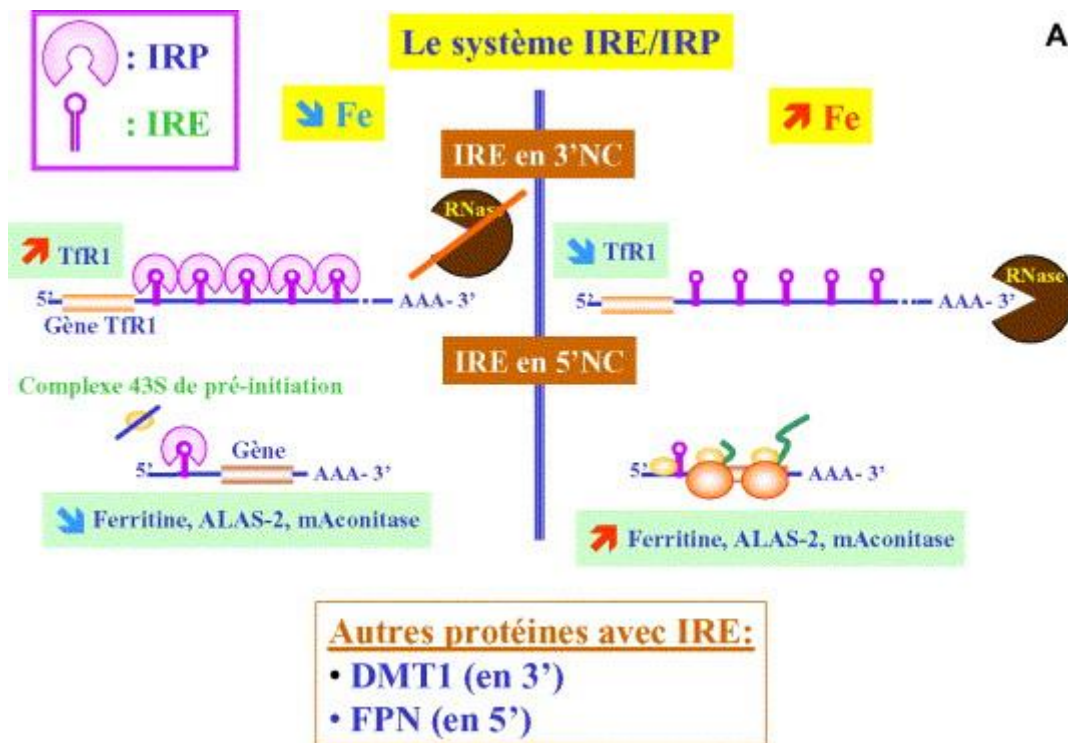


Figure 6 : Régulation de la transcription de l'hepcidine. [24]

2. Régulation de l'homéostasie cellulaire du fer : le système IRE/IRP

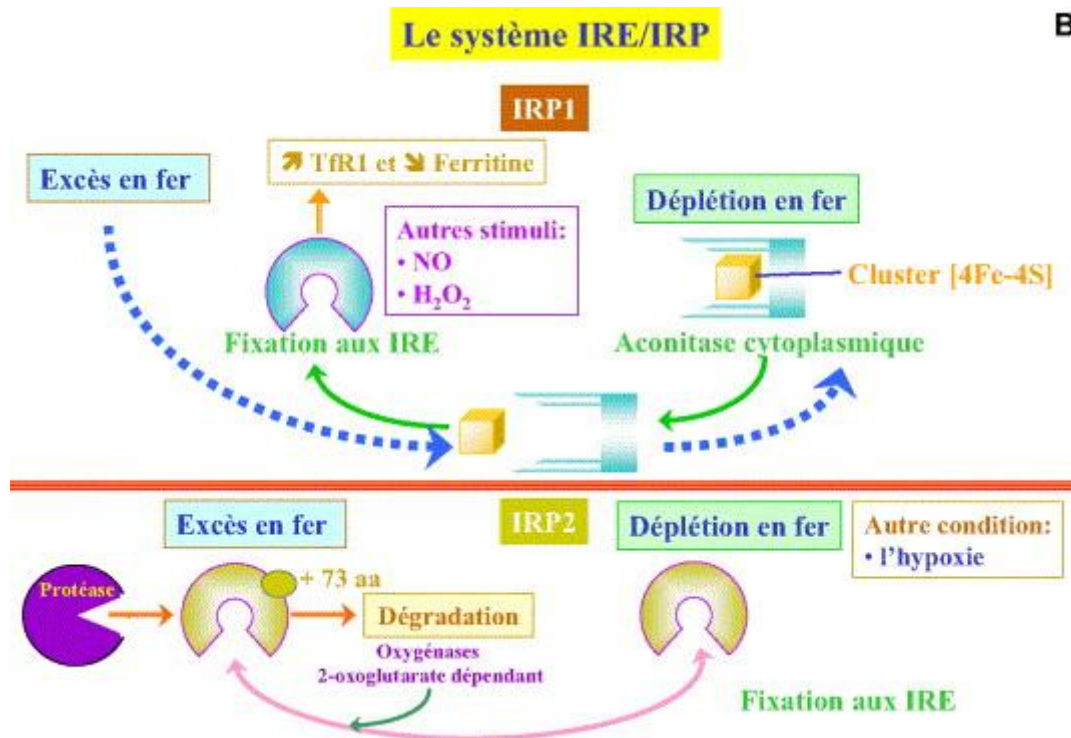
Un des acteurs le mieux connu de la régulation post-transcriptionnelle chez les eucaryotes est le système IRE/IRP (Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein). C'est en clonant les cDNAs du récepteur de la transferrine et des chaînes de la ferritine que des éléments cis, impliqués dans la régulation fer-dépendante de la traduction de ces protéines, ont pu être identifiés. Cette régulation s'exerce principalement dans les cellules non érythrocytaires par un contrôle de la synthèse de la ferritine et du RTf1. Les ARNm des chaînes L et H de la ferritine, mais aussi de l'acide δ -aminolévulinique synthase

érythropoïétique (eALAS), de l'aconitase mitochondriale et de la ferroportine présentent un IRE dans leur région 5' non-traduite (5'UTR). Les ARNm de DMT1 et de la transferrine possèdent, quant à eux, respectivement une et cinq séquences(s) IRE dans leur région 3' non-traduite (3'UTR). L'effet de la liaison IRP-IRE est différent selon que la séquence IRE est localisée en 5' ou 3' UTR. En effet, la liaison de l'IRP à l'IRE en région 5'UTR empêche la traduction de l'ARNm considéré, alors que, si l'IRE est situé en 3' UTR, la liaison IRP-IRE empêche la dégradation de cette ARNm et permet, du fait de l'allongement de sa durée de vie, une traduction et donc une production protéique plus importante. Le rôle des IREs dans le contrôle de l'expression de la ferroportine et de DMT1 par les concentrations intracellulaires en fer reste, en revanche, discuté. [5]



Le fer (Fe^{3+}) fixé à la transferrine (deux atomes de fer par transferrine) est absorbé dans la cellule et selon le contenu en fer, modulera la synthèse de gènes grâce au système IRE/IRP.

a. En cas de déficit en fer, la fixation des IRP sur les cinq séquences IRE de l'ARNm du récepteur à la transferrine (TfR) est activée. L'ARNm est alors stabilisé et résistant aux RNases (ces séquences sont dans la partie 3' non codante de l'ARNm, 3'NC). Lorsque les séquences IRE se trouvent dans la partie 5' non codante de l'ARNm (5'NC), la fixation des IRP aboutit à l'inhibition de la traduction de l'ARNm. Les séquences IRE en 5'NC sont présentes sur les chaînes H et L des ARNm des chaînes H- et L-ferritine, de l'ARNm de l'enzyme érythroïde spécifique ALAS2 et l'aconitase mitochondriale. Les séquences IRE sont retrouvées aussi sur la ferroportine (FPN) en 5'NC et le DMT1/SCL11A2 en 3'NC. En cas de surcharge en fer, les IRPs ne se fixent pas sur les IREs induisant alors la dégradation de TfR et la traduction des ARNm des chaînes H et L de ferritine, de l'ALAS2 et de l'aconitase mitochondriale par exemple.



b. On distingue deux protéines de régulation du fer (IRPs) : IRP1 et IRP2. Leur régulation est différente. IRP1 présente un cluster fer-soufre [4Fe-4S], site de régulation majeur. En cas de surcharge en fer, ce cluster est présent dans IRP1 et lui confère une fonction aconitase cytosolique, incapable de fixer les séquences IREs. En cas de déficit en fer, ce cluster se dissocie progressivement et IRP1 acquiert une fonction de fixation aux IREs (d'autres stimuli tels que NO et H₂O₂ aboutissent aussi à cette dissociation). IRP2 est régulé par le fer et par l'oxygène. En cas de déficit en fer, IRP2 est synthétisé et reste stable (idem en conditions d'hypoxie). En cas d'excès en fer, IRP2 est dégradé par le protéasome, après addition de 73 acides aminés. Cette dégradation est initiée par des oxygénases-2-oxoglutarate dépendantes. IRE : iron responsive element. IRP : iron responsive protein. 5'NC et 3'NC : 5' et 3' non codant.[7]

Figure 7 a-b: Principes de la régulation post-transcriptionnelle par le système IRE/IRP.

Chapitre III : Paramètres biologiques d'appréciation de l'état de fer dans l'organisme

A) EVALUATION DU COMPARTIMENT FONCTIONNEL

1. Taux d'hémoglobine

Il s'agit d'un dosage spectrophotométrique bien standardisé consistant à transformer l'Hb en cyanméthémoglobine et à lire l'absorbance à 540 nm. Un standard international est largement utilisé pour la calibration. En fait, cette mesure est depuis longtemps intégrée dans les automates électroniques de cytologie. [30]

L'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine (Hb) en dessous des valeurs normales pour l'âge et le sexe (< 13 g/dL chez l'homme ; < 12 g/dL chez la femme). La détermination isolée de la concentration en hémoglobine dans le dépistage de la carence martiale est un marqueur peu spécifique et peu sensible. En effet, elle reste une traduction tardive de la déplétion ferrique et selon Cook il existe deux grands mécanismes entraînant une érythropoïèse déficiente en fer : les anémies par carence martiale et les pathologies interférant sur le métabolisme du fer, à savoir, les maladies chroniques inflammatoires ou néoplasiques. [35][38]

2. Indices globulaires

Le compartiment fonctionnel correspond au fer impliqué dans le métabolisme cellulaire. La grande majorité est contenue dans l'hémoglobine. Le taux d'hémoglobine mesuré par colorimétrie permet de définir l'anémie. Les autres paramètres calculés sont la numération des érythrocytes et le volume globulaire moyen (VGM). Ces derniers sont aussi utiles pour le calcul de

l'hématocrite (Ht) et des indices érythrocytaires (TCMH, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, et CCMH, concentration moyenne en hémoglobine)

$$\text{Hématocrite (\%)} = (\text{GR}10^6/\mu\text{l}) \times \text{VGM (fl)}$$

$$\text{TCMH (pg)} = (\text{Hb g/dl}) / (\text{GR}10^6/\mu\text{l}) \times 10$$

$$\text{CCMH (\%)} = (\text{Hb g/dl}) / (\text{hématocrite \%}) \times 100 \text{ [17]}$$

3. Indice de distribution des globules rouges

Certains automates fournissent un indice de distribution des globules rouges (IDGR) ou RDW (Red Cell Distribution Width). C'est le marqueur le plus précoce et le plus constant, mais aussi le plus sensible et le plus spécifique puisque son augmentation qui signe une anisopoikilocytose est associée dans quasiment 100% des cas à une ferritine effondrée. L'IDGR se situe normalement au-dessous de 15 unités. [12]

4. Ferritine érythrocytaire

La ferritine érythrocytaire est un résidu de l'activité érythroblastique. Cet examen est pratiqué par des laboratoires spécialisés. La ferritine érythrocytaire est diminuée tardivement au cours de la carence en fer et n'est pas influencé par un syndrome inflammatoire. Elle permet de distinguer une surcharge modérée liée à une hépatopathie, au cours de laquelle elle s'élève modérément (à 5 fois la normale), d'une hémochromatose héréditaire (au cours desquelles elle atteint 50 fois la normale). [15]

5. Récepteur soluble de la transferrine (Rs-Tf)

Le TfRs est la forme soluble circulante du récepteur. Il est composé des domaines extracellulaires du TfR.

Sa concentration plasmatique est étroitement corrélée au nombre de récepteurs membranaires et à l'activité érythropoïétique. Le dosage peut être réalisé par technique Elisa sur microplaques, bien adaptée aux grandes séries. L'automatisation totale est possible sur certains automates d'immunochimie, avec de nombreux avantages : stabilité de la calibration, rapidité d'obtention du résultat, dosages au coup par coup, excellente précision. L'adaptation immunoturbidimétrique sur automates de biochimie est en cours de développement. En l'absence d'étalon international, les valeurs de référence ne sont pas transposables d'une trousse de réactifs à une autre, ce qui implique d'assurer le suivi d'un patient par la même technique. À la naissance, la concentration est environ le double de celle de l'adulte, puis elle diminue à partir de 3 ans. La variabilité biologique intra-individuelle est faible (10 %).

Dans le développement d'une déplétion martiale, l'augmentation de la concentration du Rs-Tf intervient après la déplétion des réserves. À l'inverse du fer sérique, de la transferrine et de la ferritine, la concentration du Rs-Tf n'est pas influencée par l'existence de facteurs de « méprise » (inflammation, infection, cancer, cytolysse hépatique). Aussi son dosage est indiqué dans les cas où un déficit est susceptible d'être associé à l'un de ces facteurs. En dehors des pathologies liées à une stimulation de l'érythropoïèse, une augmentation du Rs-Tf est toujours associée à un déficit en fer. [25] [26]

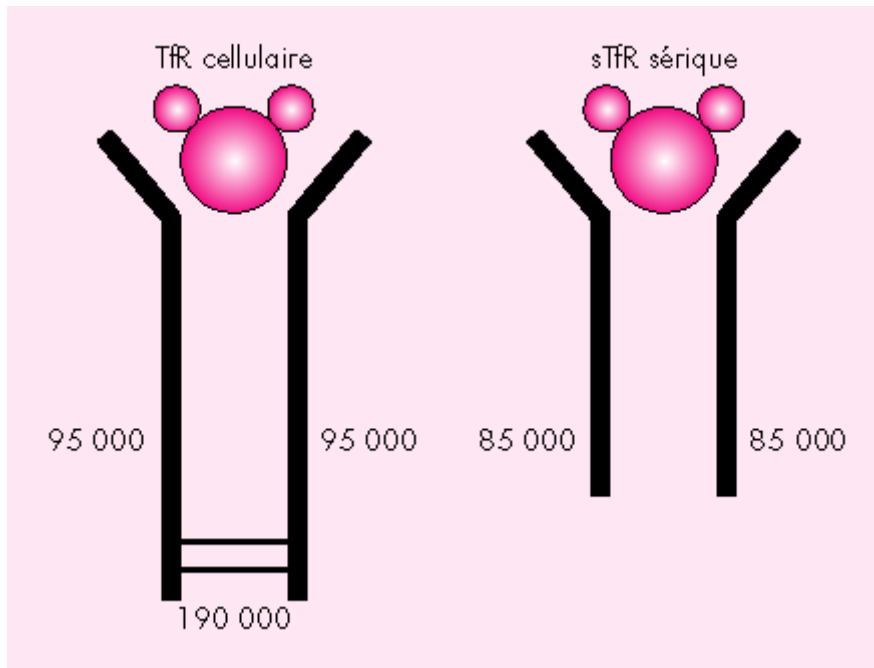


Figure 8: Représentation schématique du TfR. La partie gauche représente le TfR cellulaire, composé de deux monomères (PM 95 000 chacun) reliés par deux ponts disulfures, et capable de lier une molécule de transferrine (cercle gris, avec deux atomes de fer). La partie droite représente sTfR, monomère tronqué du TfR cellulaire (PM 85 000), circulant sous la forme d'un complexe de transferrine et de deux monomères tronqués. [27]

6. Protoporphyrine érythrocytaire

La protoporphyrine érythrocytaire, précurseur de l'hème, s'accumule dans les érythrocytes lorsque les apports en fer deviennent insuffisants pour la synthèse de l'hème, sa concentration est donc élevée en cas de carence martiale.

Le dosage de la protoporphyrine érythrocytaire est possible par plusieurs méthodes : hématofluorimétrie et extraction, méthode dont la variation instrumentale est faible de même que la variabilité biologique. [16] [28]

7. Pourcentage d'hématies hypochromes

La carence martiale est associée à des hématies hypochromes (contenant moins d'hémoglobine). Le pourcentage d'hématies hypochromes est défini par le pourcentage d'hématies présentant une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine $<280\text{g/l}$. sa valeur normale est $<10\%$. Son intérêt a été démontré dans le diagnostic des carences martiales chez les patients dialysés chroniques, ainsi que dans les carences martiales fonctionnelles. La durée de vie des hématies étant 120 jours, ce dosage reflète une carence martiale dans les semaines ou mois précédant le dosage. [29]

8. Contenu en hémoglobine des réticulocytes

Si le pourcentage d'hématies hypochromes permet de détecter un état d'érythropoïèse inefficace en raison d'un déficit en fer, la méthode idéale pour effectuer ce dépistage de manière plus précoce, étant donné la longue durée de vie du globule rouge, serait l'étude des globules rouges nouvellement formés tout juste relargués dans le sang périphérique par la moelle osseuse.

Le contenu réticulocytaire en hémoglobine correspond à la mesure de la concentration corpusculaire en hémoglobine des réticulocytes. En cas de carence martiale durant l'érythropoïèse, l'hémoglobination des progéniteurs médullaire est insuffisante, conduisant à une baisse du contenu réticulocytaire en hémoglobine. Un contenu réticulocytaire en hémoglobine inférieur à 28 pg est associé à la présence d'une carence martiale. [29] [30]

B) EVALUATION DU COMPARTIMENT CIRCULANT

1. Coefficient de saturation de la transferrine

Le fer circulant correspond à un pool d'échange et représente environ 4 mg de fer, soit une très faible partie de l'ensemble du fer de l'organisme. En effet, la concentration du fer circulant est la résultante 1) du fer alimentaire absorbé, 1 à 2 mg par jour qui compensent les pertes incompressibles, 2) du fer libéré ou capté par les cellules des tissus de réserve, environ 5 mg par jour selon les besoins, et 3) du fer capté par les érythroblastes médullaires pour la synthèse de l'hémoglobine, environ 28 mg par jour. La mesure isolée du fer sérique n'a pas d'intérêt et l'exploration du fer circulant s'effectue par le dosage couplé du fer plasmatique et de la transferrine permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CST), selon la formule : $CST (\%) = \left\{ \frac{\text{concentration en fer plasmatique } (\mu\text{mol/L})}{[25 \times \text{concentration en transferrine (g/L)]} \right\} \times 100$. Le CST est habituellement compris entre 20 et 40 % et son principal intérêt est d'orienter vers une surcharge en fer lorsque sa valeur dépasse 45 %. La diminution du CST en dessous de 16 % est observée dans les stades avancés de carences en fer.

Un syndrome inflammatoire se traduit aussi par une baisse du CST. Cependant dans ce cas, la diminution du fer plasmatique n'est pas due à une carence en fer. [2] [31]

2. Capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT)

La capacité totale de fixation de fer par le sérum correspond à la quantité maximale de fer que peut véhiculer le sérum. La CTFT est calculée à partir des résultats de la transferrine, chaque molécule de transferrine possède deux sites

de fixation pour le fer, connaissant la masse moléculaire de la transferrine (80Kd) et sa concentration C qui est exprimée en g/l. le calcul est réalisé de la manière suivante :

$$\text{Nombre de } \mu\text{moles de transferrine} = \frac{C}{80\,000} \times 10^6$$

$$\text{Nombres de } \mu\text{moles de fer} = \frac{C}{80\,000} \times 10^6 \times 2 = C \times 25$$

Donc CTFT = Cx25 (en $\mu\text{mol/l}$)

Ses taux s'échelonnent de 54 à 74 $\mu\text{mol/l}$ avec une médiane de 67 $\mu\text{mol/l}$

Durant la grossesse, l'intervalle accepté est 72 à 90 $\mu\text{mol/l}$. [12]

C) EVALUATION DU COMPARTIMENT DES RESERVES

1. Ferritine sérique

La ferritine plasmatique est le reflet de la quantité de ferritine tissulaire et, donc, des réserves en fer de l'organisme. La forme circulante est essentiellement l'apoferritine dont la concentration est précisément corrélée à sa biosynthèse cellulaire; or, celle-ci diminue lors d'une déplétion du fer de réserve. L'inverse, par contre, ne signifie pas nécessairement une surcharge. La ferritine étant une protéine de la phase aiguë, sa synthèse est augmentée en cas d'inflammation, d'infection, ou par évolution d'un processus malin. L'hyperthyroïdie, les maladies parenchymateuses hépatiques (hépatites, stéatose, ...), les dégâts tissulaires sont aussi des causes d'élévation de la ferritine circulante. La signification clinique de la concentration de la ferritine circulante doit donc être

examinée avec attention, en tenant compte non seulement de la situation spécifique de chaque patient, mais aussi, des autres paramètres du métabolisme du fer.[32]

2. Ferritine glycosylée

La ferritine sérique est constituée par 60 à 80% de ferritine glycosylée (provenant d'un phénomène de sécrétion-glycosylation par les monocytes-macrophages) et de ferritine non glycosylée, issue de l'excrétion des cellules parenchymateuses ; la demi-vie de la ferritine glycosylée est plus longue et sa détermination reflète la lyse tissulaire lors des surcharges en fer ou des affections malignes.

Le dosage de la ferritine glycosylée trouve son indication dans l'interprétation d'une hyperferritinémie difficile à cerner. Dans les hyperferritinémies d'origine inflammatoire, le pourcentage de glycosylation reste normal. Plusieurs maladies s'accompagnent d'une augmentation préférentielle de la ferritine non glycosylée : hépatite aiguë, tumeur, maladie de still.

Le dosage différentiel des ferritines glycosylée et non glycosylée repose sur l'affinité élective de la ferritine glycosylée pour la concanavaleine A. cette technique délicate, mise au point par différentes équipes (worwood, Cazzola) n'est pratiquée que dans quelques laboratoires spécialisés.[33]

3. Myélogramme

Le myélogramme avec la coloration de perls est considéré comme l'examen de référence des carences en fer. Cependant, il n'y a pas lieu de le réaliser en pratique. [34]



*Partie 2: carences
martiales*



Chapitre I : Déficit en fer

A) SIGNES D'APPEL CLINIQUES

Ils sont souvent accessoires ; en fait ce ne sont pas ceux d'une déplétion martiale mais ceux de l'anémie ; ils sont forcément d'apparition très tardive par rapport à l'anomalie du fer :

- asthénie ou fatigabilité anormale, avec ou sans signes somatiques d'anémie (ce sont les médecins généralistes qui sont le plus souvent concernés) ;
- pâleur cutanéomuqueuse constatée lors d'une consultation, quel qu'en soit le motif ;
- chute de cheveux (dermatologues, souvent) ;
- stomatite ;
- dyspnée ;
- palpitations, tachycardie ou précordialgies surtout chez le sujet âgé (cardiologues, assez souvent) ;
- sensations vertigineuses, bourdonnement d'oreilles, céphalées (médecins généralistes, le plus souvent) ;
- stagnation de la croissance somato-psychique, atonie surtout chez le nourrisson (pédiatres). [26]

B) L'ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE

À l'état physiologique, le métabolisme du fer est finement régulé : les entrées sont égales aux sorties. En cas de carence, l'organisme puise dans ses réserves qui existent sous deux formes : la ferritine et l'hémosidérine. Dans ce cas, l'absorption intestinale du fer est augmentée, ainsi que la synthèse de

transferrine (Trf) et la saturation de la Trf diminue. Une fois les réserves épuisées, la concentration sérique de fer diminue, puis apparaît le retentissement sur l'érythropoïèse avec microcytose, hypochromie et anémie, qui peut être profonde (Hb : 4 g/dL ; VGM : 50 fl), souvent associée à une thrombocytose (plaquettes \approx 800 G/L).

Les étiologies des carences martiales sont principalement, chez l'adulte, l'hémorragie chronique ou l'augmentation des besoins (grossesses multiples rapprochées) ; les autres causes (plus rares) sont la carence d'apport, le défaut d'absorption, les gastrectomies, la maladie cœliaque, l'absorption de grandes quantités de thé, café ou son et la géophagie. Chez l'enfant, ce sont l'augmentation des besoins non compensée et la carence d'apport chez le nourrisson au régime lacté strict. [35]

1. Carences d'apport alimentaire

Les besoins quotidiens en fer chez l'adulte sont d'environ 1 mg pour l'homme et 2 mg pour la femme en période d'activité génitale. L'alimentation apporte environ 10 à 15 mg de fer, dont seulement 5 à 10 % sont absorbés. De ce fait, une carence en fer peut facilement apparaître en cas d'augmentation physiologique des besoins, notamment au cours de la grossesse et des menstruations, chez les prématurés et pendant la croissance. Cependant, dans les pays occidentaux, un déficit en fer est rarement attribué à la seule carence alimentaire et incite à rechercher une autre cause. [36]

2. Déficit en fer secondaire à une malabsorption

La gastrite atrophique, cause classique d'anémie macrocytaire par carence en facteur intrinsèque, peut également être à l'origine d'une carence en fer par le

biais d'une augmentation du pH gastrique qui modifie la biodisponibilité du fer alimentaire et entrave son absorption. La gastrectomie partielle peut entraîner une carence en fer par deux mécanismes différents : un saignement chronique, et une accélération du transit intestinal secondaire à la perte de fonction de réservoir duodénal, essentiellement après anastomose gastrojéjunale de type Billroth II. L'atrophie villositaire duodénale, principalement en rapport avec une maladie coeliaque ou une lambliaose, est également une cause classique de malabsorption du fer.

Le pica, trouble du comportement défini par une envie irrésistible d'ingérer des substances comestibles ou non, est une cause classique d'AF. Il en existe différents types en fonction de la substance ingérée : terre, argile (géophagie), glaçon ou givre (pagophagie), riz souvent cru (rysophagie), amidon, blé (amylophagie), cailloux (lithophagie). La terre, l'amidon et certains aliments sont des chélateurs du fer expliquant la carence en fer. Dans ce cas, le désordre primitif est plus d'ordre psychologique. Pour d'autres, le pica pourrait être secondaire à la carence en fer. Une consommation excessive de thé pourrait également être à l'origine d'une carence en fer en chélatant l'absorption du fer. [36] [37]

3. Déficit en fer par perte de sang

Les étiologies les plus fréquentes chez l'homme et la femme ménopausée restent les saignements du tractus digestif souvent d'origine néoplasique. La prise en charge ne se limite pas à la recherche de sang dans les selles mais comprend la réalisation d'examen endoscopiques (coloscopie et fibroscopie œsogastroduodénale). Les causes moins fréquentes sont des saignements d'origine utérine (fibrome, endométriose, cancer), l'hémosidérose pulmonaire,

le syndrome de Goodpasture ou encore les saignements provoqués : pathomimie du syndrome de Lasthénie de Ferjol ou de Münchhausen au sens plus général d'automutilations.

La fréquence des saignements chroniques liés à des parasitoses reste importante dans les pays en voie de développement .ainsi l'ankylostomiase entraîne des saignements digestifs et la bilharziose des saignements urinaires à l'origine d'une augmentation des pertes en fer du fait de leur chronicité. [38] [39]

Tableau 1 : Etiologies des saignements chroniques (d'après FAIRBANKS). [40]

	Lieu	Cause
Digestifs	Œsophage	Varices, oesophagite peptique
	Estomac	Hernie hiatale, gastrite érosive, cancer, ulcère, maladie de Ménétrier, angiodysplasies, estomac pastèque, hémangiome, léiomyome
	Duodénum	Ulcère
	Grêle	Angiodysplasies, ankylostomiase, diverticule de Meckel, tumeurs bénignes et malignes
	Voies biliaires	Lithiase cholédocienne, pancréas aberrant, ampulome vatérien
	Côlon	Cancer, angiodysplasies, diverticule, polype, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
Extradigestifs	Rectum	Angiodysplasies, cancer, hémorroïdes, ulcération thermométrique
	Respiratoires	Cancer, épistaxis, télangiectasies, hémosidérose pulmonaire
	Urinaires	Hématurie : cancer, syndrome de Goodpasture Hémoglobinurie : de marche, au froid, nocturne, paroxysmique
	Utérins	Cancer, fibrome, menstruations
	Saignées	Dons du sang, prélèvements sanguins répétés, pathomimie (syndrome de Lasthénie de Ferjol)

4. Evolution de la carence martiale

A partir de trois marqueurs qui sont le taux d'hémoglobine, le VGM et la ferritinémie, il est possible de concevoir la carence en fer comme un iceberg dont la partie émergée est constituée par l'anémie ferriprive. La partie immergée correspond à la carence en fer sans anémie dans laquelle il est possible de distinguer deux stades : l'érythropoïèse déficiente en fer et le déficit des réserves en fer qui constitue le stade le plus précoce. [41]

Tableau 2 : Evolution des marqueurs biologiques en fonction de la profondeur de la carence martiale (d'après Leporrier). [42]

	normales	Carence martiale isolée	Erythropoïèse sidéroprive	Anémie par carence martiale
Fer sérique ($\mu\text{mol/L}$)	13 à 18	normal	diminué	diminué
Transferrine ($\mu\text{mol/L}$)	50 à 70	augmentée	augmentée	augmentée
Saturation de la transferrine (%)	20 à 40	15 à 20	<15	<15
Ferritine ($\mu\text{g/L}$)	30 à 300	diminuée	diminuée	effondrée
Hémoglobine (g/dl)	12 à 17	normal	normal	diminuée
VGM (μ3)	80 à 100	normal	normal	diminué
Microcytes (frottis)	absents	absents	minoritaires	majoritaires

5. Prise en charge thérapeutique

5.1. Traitement par voie orale

Le traitement repose tout d'abord sur le traitement de l'étiologie.

Le traitement substitutif repose classiquement sur l'apport oral de sels de fer (fumarate de fer) : 3–5 mg/kg/jour de fer métal pendant 3–4 mois, en prise fractionnée et au décours des repas, afin d'en améliorer sa tolérance digestive. Le critère d'arrêt du traitement compensateur est la normalisation de la ferritinémie.

Afin de prévenir l'éventuelle constitution d'une carence martiale chez les donneurs de sang réguliers, les enfants et les femmes en période d'activité génitale, il peut être préconisé de rappeler des règles de diététique permettant une alimentation équilibrée riche en fer.

La durée du traitement varie selon le stade de la carence martiale : 3 mois en cas de déficit des réserves ou d'érythropoïèse déficiente en fer, 6 mois en cas d'anémie ferriprive. Son efficacité est marquée successivement par une crise réticulocytaire vers le 8^{ème} jour, une élévation de la sidérémie, une disparition de la thrombocytose une correction de l'anémie, en 4 à 6 semaines, enfin, et seulement lorsque les stocks sont reconstitués, par une normalisation de la transferrine et de la ferritine sérique. [33] [38] [39]

5.2. Traitement par voie parentérale

L'apport de fer peut être par voie intraveineuse en cas de malabsorption digestive, de pertes sanguines non contrôlables, d'intolérance ou de non-adhérence au traitement martial per os.

Les transfusions sanguines sont indiquées lorsqu'il existe des signes de mauvaise tolérance de l'anémie. [38]

C) ANEMIE INFLAMMATOIRE

L'anémie inflammatoire qualifiée par les anglo-saxons d'anémie des maladies chroniques (anemia of chronic disease) se rencontre dans de nombreuses situations cliniques dont le point commun est l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique. L'inflammation représente ainsi chez l'adulte la seconde cause d'anémie après la carence en fer. Les cytokines inflammatoires, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-1 et IL-6, ont un impact sur l'érythropoïèse à trois niveaux :

- une toxicité directe sur les phases précoces de l'érythropoïèse ;
- une production insuffisante d'érythropoïétine ;
- un déficit en fer disponible pour l'érythropoïèse. La découverte de l'hepcidine a permis de relier inflammation et perturbation du métabolisme du fer et offre ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques.

De plus, au cours du syndrome inflammatoire, la concentration de la ferritine augmente sans lien avec une augmentation des réserves (protéine positive de l'inflammation) et le catabolisme de la transferrine est accéléré (protéine négative de l'inflammation). Il y a donc une diminution de la biodisponibilité du fer pour les érythroblastes, définissant une carence fonctionnelle contrastant avec une ferritinémie élevée et une transferrine sérique diminuée. Il est donc difficile de mettre en évidence cette carence fonctionnelle avec les marqueurs classiques du bilan martial. [17] [43]

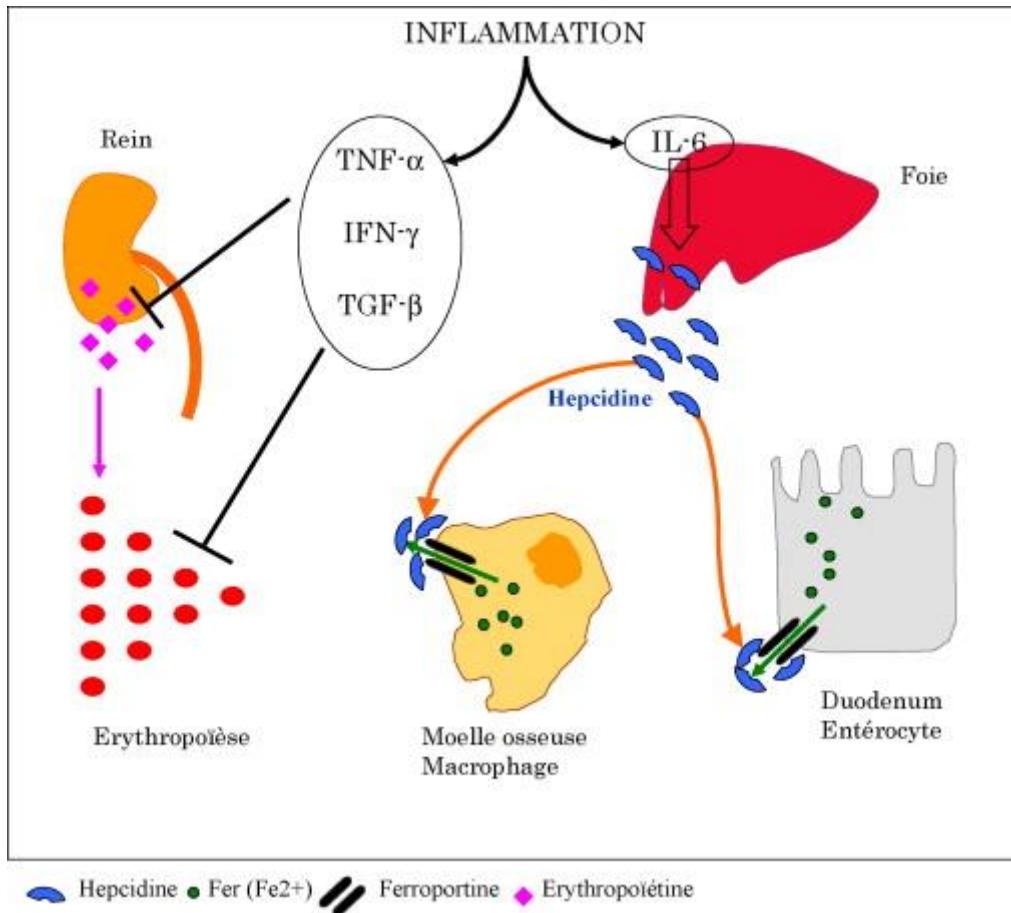


Figure 9 : Anémie inflammatoire : principales caractéristiques physiopathologiques. [43]

1. Diagnostic

L'anémie inflammatoire est en général plus modérée (Hb : 8-11 g/dL), normocytaire, normochrome, puis microcytaire (VGM \approx 70 fl) hypochrome. Elle s'accompagne d'une hyperleucocytose avec augmentation des polynucléaires neutrophiles ; les plaquettes sont modérément augmentées (500-600 G/L). Le fer sérique et la Trf sont diminués, la ferritine, normale ou élevée, associée à un syndrome inflammatoire biologique. [35]

Le problème diagnostique le plus fréquent en gériatrie est son association avec une carence ferrique. On peut citer quelques situations : rhumatisme inflammatoire traité par anti-inflammatoire, néoplasie digestive responsable, ulcère de stress secondaire à la pathologie responsable de l'inflammation... Les perturbations du bilan martial sont alors d'interprétation difficile car « mixtes » : la ferritinémie peut être normale voire élevée alors que les réserves de fer sont basses. Il faut savoir, devant un syndrome inflammatoire un peu prolongé et intense, s'étonner d'une ferritinémie normale. [44]

Le récepteur soluble de la transferrine est alors un marqueur utile qui n'est pas influencé par l'inflammation et qui augmente dans le cadre de la carence martiale. Le rapport récepteur soluble/logarithme de la ferritine permet d'orienter entre ces deux types d'anémie:

- une valeur basse inférieure à 1 est en faveur de l'AI ;
- une valeur haute supérieure à 2 en faveur de la carence martiale ou de l'association des deux causes. [43]

2. Traitement de l'anémie inflammatoire

La première thérapeutique d'une anémie inflammatoire est le traitement de la pathologie responsable du syndrome inflammatoire. Les progrès thérapeutiques divers ont rendu beaucoup moins fréquentes les infections persistantes responsables d'anémie. Restent les rhumatismes inflammatoires chroniques, les collagénoses et autres pathologies inflammatoires complexes et surtout les tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques.

Le traitement martial per os est inutile, à la fois parce que le fer per os n'est pas bien absorbé, parce que l'apport de fer ne lève pas le blocage de son

métabolisme au niveau des macrophages et enfin parce que le défaut des érythroblastes en fer n'est pas le seul mécanisme de l'anémie. [45]

La production de cytokines pro-inflammatoires en grande quantité peut influencer la production d'EPO (IFN γ , IL-1, TNF α) et la fonction du récepteur d'EPO (IFN γ), favoriser l'établissement d'un état ferriprive (IL-6) et ainsi conduire à une anémie. Le traitement par EPO est utilisé en pratique dans le traitement des anémies associées à la polyarthrite rhumatoïde, au lupus érythémateux, aux maladies inflammatoires chroniques du tube digestif. [46]

D) CARENCE PAR AUGMENTATION DES BESOINS

1. Anémies de la grossesse

Au cours de la grossesse l'érythropoïèse maternelle est caractérisée par deux phénomènes particuliers :

Il existe une augmentation de la masse érythrocytaire secondaire à une accélération de l'érythropoïèse. Cette expansion de l'érythropoïèse débute seulement à partir du 6ème -7ème mois de la grossesse et entraîne une augmentation de la masse globulaire d'environ 20%.

Il existe également une expansion volumique plus précoce et plus importante que l'expansion de la masse globulaire qui crée une situation d'hémodilution avec alors une anémie dite physiologique à partir du 2ème trimestre de la grossesse.

L'accélération de l'érythropoïèse entraîne une augmentation des besoins en matériaux nécessaires aux mitoses cellulaires et à la synthèse de l'hémoglobine.[47]

Un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, quelque soit l'âge gestationnel de la grossesse, doit être considéré comme une vraie anémie, celle-ci devant être évaluée cliniquement et traité en conséquence.[48]

Lors de la grossesse, en neuf mois, une femme enceinte a besoin de :

- 300 mg de fer pour le fœtus (hémoglobine et fer de réserve) ;
- 50 à 100 mg pour le placenta ;
- 150 à 200 mg pour l'accouchement ;
- 150 mg pour l'augmentation de masse sanguine pendant la grossesse.

Au total 700 mg de fer sont nécessaires pour une grossesse. [49]

1.1. Traitement martial durant la grossesse

En présence de valeurs d'hémoglobine de 110-130 g/l, une substitution orale avec 80 mg de sulfate de fer II (ou de l'équivalent) ou avec 100 mg de Fe_{3+} , sous forme de complexe fer III-polymaltose par jour, est indiquée. Avec des valeurs d'hémoglobine entre 10 et 11 g/dl, on doublera la dose. Si l'hémoglobine tombe au-dessous de 100 g/l en dépit du traitement oral, un traitement martial intraveineux avec du SF est indiqué, en raison de son efficacité nettement plus élevée. L'hémoglobine cible se situe à 110 g/l. Idéalement, on dilue 200 mg de SF dans 200 ml de NaCl 0,9%, que l'on administre sous forme de perfusion brève. Si une élévation adéquate de l'hémoglobine n'est pas atteinte avec une administration deux fois par semaine, un traitement supplémentaire intraveineux d'époétine (10 000 U) peut être envisagé. En cas d'anémie ferriprive sévère (Hb 85 g/l), il est aussi possible de commencer d'emblée avec un traitement d'association de SF et d'époétine. [50]

2. Anémie des nouveaux nés

Le stock de fer d'un enfant va se constituer, pendant la vie fœtale, par un passage transplacentaire actif lié à un récepteur spécifique de la ferritine maternelle. Dans le 3^e trimestre de la grossesse, le stock de fer augmente de 3 mg jour⁻¹ pour atteindre 75 mg/kg chez le nouveau-né à terme.

Du fait du transport actif, il n'existe pas, en principe, de déficit martial néonatal secondaire à une carence maternelle.

Les deux tiers du stock de fer du nouveau-né vont se constituer dans le 3^e trimestre expliquant ainsi la nécessité d'un complément important en fer chez les prématurés. [49]


La petite enfance est une période de croissance rapide et, par conséquent, de besoins élevés en fer. La carence martiale est fréquente chez le nourrisson mais les critères diagnostiques restent mal définis car il n'y a pas de valeurs de référence pour la plupart des marqueurs utilisés. Une étude récente a proposé les seuils suivants pour le diagnostic de carence en fer :

- concentration de ferritine inférieure à 20 µg/l à 4 mois
- concentration de ferritine inférieure à 9 µg/l à 6 mois
- concentration de ferritine inférieure à 5µg/l à 9 mois
- ou RsTf supérieur à 11 mg/l à chacun de ces âges.


L'augmentation du RsTf apparaît cependant peu sensible pour établir le diagnostic de carence en fer sans anémie chez l'enfant entre 1 et 6 ans ; le rapport RsTf/Log ferritine lui est préférable. [31]

2.1. Traitement curatif chez l'enfant

Il repose le plus souvent sur le traitement oral par le fer élément, la dose recommandée est de 3 mg/kg mais cette dose peut entraîner des problèmes de tolérance digestive (trouble du transit) générant alors un défaut de compliance. Il faut certainement favoriser la compliance et la durée plutôt que la dose. L'activité érythropoïétique se restaure très vite et il n'est pas logique de transfuser une anémie par carence martiale mais de vérifier l'institution efficace du traitement. La normalisation de tous les compartiments est nécessaire et impose un traitement prolongé entre 4 et 6 mois. Le traitement doit être associé à un apport suffisant en vitamine C et protéines animales. [28]



*Partie 3: surcharges
martiales*



Chapitre I : Surcharges en fer non hémochromatosiques

Les surcharges en fer peuvent être primitives ou secondaires. De nombreux états biologiques et cliniques ont pour conséquence une surcharge en fer. La morbidité de la surcharge en fer n'est plus discutée. Le dépistage d'une surcharge en fer quelle qu'en soit l'origine est facile à réaliser grâce à deux tests de biologie clinique : la mesure de la saturation de la transferrine et le dosage de la ferritine. Ces deux tests simples sont complémentaires et doivent être utilisés de manière simultanée. [51]

A) PATHOLOGIES HEREDITAIRES ASSOCIEES A UNE SURCHARGE EN FER

1. L'acéruléoplasminémie

L'acéruléoplasminémie est une maladie autosomique récessive très rare et caractérisée par des symptômes neurologiques avec une concentration élevée de fer dans le cerveau et le foie alors que le fer sérique est paradoxalement bas. Le CST est donc lui aussi abaissé mais la ferritine est élevée. C'est l'absence de céruléoplasmine et de son indispensable activité ferroxidasique qui conduit à l'accumulation de fer dans les organes.

L'acéruléoplasminémie se démarque des autres syndromes de surcharge génétique en fer par l'existence d'une anémie et par la survenue de signes neurologiques (signes extrapyramidaux, ataxie cérébelleuse, dégénérescence rétinienne, démence progressive).

Le traitement fait appel aux chélateurs du fer (déféroxamine), les saignées sont, en règle générale, contre indiquées par l'anémie. [52] [53]

1.1. Gène céruléoplasmine

Le gène codant pour la céruléoplasmine humaine a été localisé sur le bras q du chromosome 3 (3q25). Il s'étend sur une longueur de 36 kilobases et se compose de 19 exons. Les hépatocytes sont le principal lieu de synthèse de la céruléoplasmine, qui est aussi produite, dans une moindre mesure, au niveau du plexus choroïde. Des ARN messagers ont été détectés au niveau du poumon, du placenta, des testicules, des macrophages et des lymphocytes. La céruléoplasmine est synthétisée au niveau des microsomes hépatiques, sous forme d'une apoprotéine.[54]

2. Atransferrinémie congénitale

De transmission récessive autosomique, l'atransferrinémie se manifeste par une anémie sévère microcytaire et hypochrome. Le fer, non livré à la lignée érythroblastique en l'absence de protéine de transport, se dépose dans les organes entraînant une hémochromatose précoce qui peut être létale dès l'enfance par atteinte cardiaque ou hépatique. Transferrine et fer sérique sont effondrés. La perfusion de plasma humain ou de transferrine purifiée améliore les malades. Une dizaine d'observations d'atransferrinémie congénitale a été publiée.[55]

3. Mutations du gène DMT1

La protéine DMT1 permet l'entrée du fer ferreux (Fe^{2+}) dans l'entérocyte . Cette protéine intervient aussi dans le transfert intracellulaire du fer. Depuis la première description en 2005 d'un patient porteur de mutations du gène DMT1, 3 autres cas ont été rapportés dans la littérature. Ils partagent un phénotype associant une anémie microcytaire majeure, présente dès la

naissance et insensible au traitement martial per os, une surcharge en fer hépatique progressive sans proportion avec les transfusions apportées et une ferritine plasmatique normale ou modérément augmentée. L'administration d'érythropoïétine a permis de réduire les transfusions chez les patients qui en ont reçu.[4]

4. L'hémochromatose néonatale

C'est une forme gravissime d'hémochromatose qui se déclare dès la naissance ou au cours d'une grossesse pathologique (hydramnios, retard de croissance intra-utérine notamment voire une mort in utero). Le nouveau-né (souvent prématuré) meurt d'insuffisance hépatique terminale dans les jours ou semaines qui suivent la naissance.[3]

C'est l'association d'une surcharge en fer généralisée affectant principalement le foie, les glandes salivaires et le pancréas ainsi que la faible augmentation des transaminases qui oriente le diagnostic. Dans plusieurs familles, l'anomalie semble présenter une transmission autosomique récessive alors que dans d'autres cas, il pourrait s'agir d'une hérédité mitochondriale. Le gène responsable n'a pas encore été identifié. Aucune mutation sur le gène HFE n'a été détectée et une liaison au chromosome 1q (localisation du gène HJV) a pu être exclue.[56]

5. La surcharge en fer africaine

Des publications récentes semblent indiquer que des mutations de SLC40A1 expliquent, en partie tout au moins, une forme particulière de surcharge en fer héréditaire, appelée hémochromatose africaine. Cette hémochromatose de transmission dominante décrite chez des sujets originaires

d'Afrique noire (Africains, mais aussi Noirs américains) a été décrite il y a quelques années. Les manifestations cliniques de cette surcharge étaient supposées être liées à un terrain génétique favorisant la surcharge en fer, associé à un facteur exogène culturel, la consommation de bière traditionnelle fabriquée dans des récipients en fer. Un dysfonctionnement de SLC40A1 serait donc l'une des étiologies de ce syndrome. [57]

6. Le syndrome cérébro-hépto-rénal de Zellweger

C'est une maladie autosomique récessive fatale, caractérisée cliniquement par une hypotonie, des anomalies de la face et des reins polykystiques. La surcharge en fer est variable, affectant divers organes dont le foie pouvant être le siège d'une fibrose. [58]

7. Autres maladies et syndromes

Elles peuvent impliquer des protéines du métabolisme du fer :

7.1. Mutation de la H ferritine

C'est une surcharge en fer de révélation tardive, à transmission autosomique dominante (une famille rapportée), liée à une mutation dans le motif IRE de l'ARNm de la H Ferritine. Il est à noter qu'il n'y a pas de surcharge en fer tissulaire dans le syndrome autosomique dominant cataracte-hyperferritine, conséquence de mutations ponctuelles ou de délétions dans l'IRE (iron responsive elements) du gène de la L Ferritine. [55]

Plusieurs maladies « mitochondriales » s'accompagnent d'une surcharge en fer localisée ou systémique :

7.2. Syndrome de Gracile

Syndrome de Gracile est une maladie autosomique récessive observée chez des familles finlandaises, et qui a été diagnostiquée chez 25 enfants de 18 familles. L'incidence est d'au moins 1 / 47. 000 en Finlande. Les principales manifestations sont un retard de croissance fœtale, une aminoacidurie type Fanconi, une cholestase, une surcharge en fer (surcharge en fer hépatique, hyperferritinémie, hypotransferrinémie, l'augmentation de la saturation de la transferrine en fer et le fer plasmatique libre), une profonde acidose lactique et une mort précoce.

La cause génétique sous-jacente est une mutation faux-sens (S78G) dans le gène BCS1L. Ce gène code pour une protéine mitochondriale, agissant dans l'assemblage du complexe III. [59]

7.3. L'ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie héréditaire dégénérative de transmission autosomique récessive, dont le gène responsable, localisé sur le chromosome 9, code pour la frataxine une protéine mitochondriale qui a des homologues chez tous les eucaryotes et les bactéries gram-négatives. Des études chez la levure, des modèles murins, et les études biochimiques indiquent un rôle pour la Frataxine dans l'assemblage des clusters fer-soufre dans la mitochondrie. La déficience en Frataxine conduit à un métabolisme anormal du fer mitochondrial, une diminution des activités des enzymes contenant des clusters de fer-soufre, une réduction de la phosphorylation oxydative, et éventuellement l'augmentation du stress oxydatif.

L'anomalie à l'origine de la maladie est l'expansion de triplets dans un intron du gène. Les mutations ponctuelles sont beaucoup plus rares.[60] [61]

7.4. Les anémies sidéroblastiques congénitales

Au cours des anémies sidéroblastiques congénitales (AS), les sidéroblastes en couronne révélés par la coloration de Perls traduisent l'accumulation du fer dans les mitochondries des précurseurs érythroïdes. La surcharge tissulaire hépatique et l'augmentation de la ferritine, liées à la dysérythropoïèse, restent faibles en l'absence de transfusions itératives ou d'hémochromatose génétique associée. Il existe 2 formes d'AS liées à l'X : le déficit en ALA-synthétase2, première enzyme à intervenir dans la synthèse de l'hème et plus rarement le déficit en transporteur mitochondrial ABC7 qui lui, est associé à une ataxie ;

La maladie de Pearson qui comporte également une AS peut s'accompagner d'une surcharge en fer hépatique. [55]

B) SURCHARGES SECONDAIRES

1. Apport excessif en fer

On rencontre des surcharges en fer au décours des transfusions chroniques quelque soit l'indication, après la prise excessive de fer per os ou l'utilisation intempestive du fer injectable. [51]

2. Hépatosidérose dysmétabolique

L'hépatosidérose dysmétabolique est une entité caractérisée par l'association d'une surcharge hépatique en fer inexplicée avec une ou plusieurs anomalies métaboliques telles qu'un surpoids, une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un trouble du métabolisme du glucose. La surcharge est mixte, hépatocytaire et kupfférienne et demeure modérée, la concentration hépatique en fer se situant autour de 100 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec pour une limite supérieure de la normale à 36 $\mu\text{mol/g}$. Dans 50 % des cas, elle

s'associe à une stéatose simple ou à une stéatohépatite, ce qui explique que l'hyperferritinémie soit souvent doublée d'une cytolyse.

Ainsi définie, l'hépatosidérose dysmétabolique est la première cause de consultation pour hyperferritinémie en hépatologie, loin devant l'hémochromatose génétique, le rapport des prévalences entre les deux affections étant de 15 à 20 cas pour un. [62]

3. Maladies chroniques du foie

3.1. Fer et hépatopathies alcooliques

Un peu plus d'un tiers des sujets ayant une consommation excessive d'alcool ont une surcharge hépatique en fer. Cette surcharge peut s'accompagner d'une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritinémie. Elle est généralement minime et les dépôts ferriques sont généralement localisés dans les macrophages et les cellules de Küpffer, correspondant à du fer libéré par les hépatocytes nécrosés.

Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'accumulation de fer dans le foie. L'alcool augmente l'absorption du fer par stimulation de la sécrétion acide gastrique. Certaines boissons alcoolisées, en particulier les bières traditionnelles sud-africaines, contiennent une concentration importante de fer conduisant à une ingestion excessive. D'autres facteurs peuvent augmenter l'absorption intestinale du fer chez les patients alcooliques, en particulier en cas de cirrhose. Ces facteurs, qui favorisent l'accumulation de fer dans le foie, sont en fait souvent atténués par des carences vitaminiques ou nutritionnelles qui diminuent l'absorption du fer. C'est le cas des déficits en vitamine C, en folates, et en vitamine B12. [63]

3.2. Hépatite chronique virale C

Il existe dans le tiers des cas d'hépatite chronique virale C une augmentation des paramètres sériques de charge en fer qui, fréquemment, s'associe à une hépatosidérose. Cette dernière est le plus souvent mésoenchymateuse. Elle apparaît liée à l'activité de la maladie dont elle pourrait d'ailleurs aggraver le retentissement lésionnel et diminue après traitement par interféron. [64]

3.3. Cirrhose

La cirrhose, quelle que soit son étiologie, est susceptible de se compliquer au cours de son évolution d'une surcharge en fer progressive qui peut, au stade de terminal de la maladie, en imposer pour une hémochromatose. Cette surcharge est en effet essentiellement parenchymateuse. Elle se distribue cependant de façon très hétérogène d'un nodule à l'autre. Les dépôts de fer respectent le tissu fibreux et, surtout, les vaisseaux et les canaux biliaires, ce qui permet de la différencier de la surcharge hémochromatosique. Son mécanisme fait vraisemblablement intervenir de nombreux facteurs dont l'augmentation du fer non lié à la transferrine (qui pénètre aisément dans l'hépatocyte) et les shunts porto-systémiques (par analogie avec les hépatosidéroses parfois décrites après anastomose porto-cave chirurgicale). [65]

3.4. Carcinome hépatocellulaire

En dehors de l'hémochromatose où le risque de CHC est bien documenté, la question est posée d'un rôle favorisant de toute surcharge hépatique en fer vis-à-vis du développement du CHC. De fait, le suivi de sujets cirrhotiques montre que le risque de CHC est plus élevé lorsque initialement la ferritinémie est

augmentée. Surtout, il existe, dans le foie non tumoral de sujets atteints de CHC, qu'ils soient ou non cirrhotiques, une charge en fer significativement augmentée par rapport à des foies témoins. Ces données vont à l'appui d'un rôle (co)carcinogène du fer par ailleurs fortement étayé par de nombreux travaux expérimentaux et épidémiologiques. [64]

4. Maladies hématologiques

4.1. Porphyrie cutanée tardive

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est liée à une diminution de l'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase. Cette enzyme de la chaîne de synthèse de l'hème est inactivée de façon réversible par un processus fer-dépendant. La PCT est marquée par des signes cutanés à type de photosensibilité, de fragilité épidermique et de bullose. L'expression clinique de la maladie requiert l'intervention de cofacteurs tels l'alcool, la prise d'œstrogènes, une hépatopathie ou le fer. [65]

L'exploration biologique du foie met en évidence une élévation des transaminases, généralement modérée. Le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritinémie sont habituellement augmentés. L'examen histologique du foie confirme la surcharge ferrique (qui est le plus souvent modérée) et met en évidence des lésions variées (stéatose, nécrose, inflammation, fibrose, cirrhose). [66]

4.2. Dysérythropoïèses

Toutes les dysérythropoïèses (en particulier les anémies sidéroblastiques) peuvent se compliquer d'une surcharge en fer à cause de l'hyperabsorption digestive réactionnelle qui en résulte et de l'absence d'utilisation du fer par la

moelle osseuse. Cette surcharge peut être accentuée par les transfusions répétées. L'âge d'apparition des premières manifestations cliniques dépend du début et de la durée de la thérapie transfusionnelle.

La dysérythropoïèse : elle est responsable, par le biais d'une hyperproduction du facteur de croissance GDF15, d'une hypohepcidinémie, elle-même à l'origine d'une surcharge parenchymateuse (hépatocytaire). C'est ce mécanisme qui explique qu'un excès en fer puisse être observé dans ces conditions hématologiques avant même toute transfusion.

L'apport transfusionnel : chaque culot transfusé apporte 200 à 250 mg de fer qui restent stockés dans l'organisme du fait de l'incapacité du corps humain à éliminer le fer qui lui parvient en excès. La surcharge est macrophagique (splénique).

Certaines anémies centrales peuvent se compliquer plus précocement d'hémochromatose au cours de leur évolution.

Les anémies chroniques d'origine périphérique s'accompagnent plus rarement d'une hémochromatose car l'érythropoïèse consomme le fer issu de l'absorption intestinale et de l'hémoglobine des hématies détruites. En outre, l'hémoglubinurie associée abaisse le taux de fer plasmatique. [67] [68]

4.3. Anémies hémolytiques chroniques.

Les anémies hémolytiques chroniques stimulent moins l'absorption digestive du fer, sauf en cas d'hémochromatose HFE homozygote ou hétérozygote associée, l'accumulation étant habituellement liée aux transfusions sanguines.[58]

Chapitre II : Les hémochromatoses héréditaires

Historique

L'hémochromatose fut décrite pour la première fois au XIX^e siècle, en 1865, par Trousseau, sous le terme de « cirrhose bronzée », puis par Recklinghausen en 1889 qui, le premier, donna le nom d'hémochromatose à la maladie. En 1935, Sheldon donna une description cohérente clinique et anatomopathologique de la maladie et évoqua pour la première fois une possible transmission héréditaire . Il fallut attendre 1975 et l'étude de Simon pour établir les bases génétiques de la transmission de la maladie et sa liaison au groupe HLA. À cette époque, l'hémochromatose définissait l'ensemble des maladies responsables de surcharges primitives en fer. Ce n'est qu'en 1996, à la suite de la découverte de l'anomalie moléculaire responsable de la principale forme d'hémochromatose héréditaire, que la définition de l'hémochromatose fut remise en cause et la classification des surcharges primitives en fer réexaminée. Cependant, la découverte du gène responsable ne rendait pas compte de toutes les observations. La découverte d'autres gènes impliqués dans cette pathologie a confirmé l'hétérogénéité de cette pathologie. [7]

A) L'HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE LIEE AU HFE

L'hémochromatose de type HFE-1 (gène localisé sur le chromosome 6) est une maladie de surcharge en fer génétiquement déterminée (génotype C282Y homozygote), de transmission autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable.

l'homozygotie C282Y est une condition nécessaire, mais non suffisante, pour que se développe une surcharge en fer, et il a été récemment rapporté que seulement une femme homozygote sur 100 et 28 hommes homozygotes sur 100 développaient un excès en fer pathologique durant leur vie .

Ce gène HFE1 code pour la protéine HFE (“H” pour High, et “FE” pour fer), protéine transmembranaire qui interagit avec le récepteur de la transferrine et entre en liaison avec la bêta-2-microglobuline. [13][67]

1. Aspects génétiques

En 1996, Feder et al. décrivaient une mutation dite C282Y fortement associée à l’hémochromatose génétique ; cette mutation substitue une base adénosine à une base guanine en position 845 sur le gène, entraînant le remplacement de la cystéine par une tyrosine en position 282 sur la protéine. Cette mutation était retrouvée à l’état homozygote chez 85 % de 101 patients non apparentés, considérés comme atteints d’hémochromatose génétique sur les critères phénotypiques classiques (versus 3,2 % des chromosomes témoins). Cette association très forte a rapidement été confirmée par d’autres études dans la population caucasienne. [69]

1.1. Structure du gène

Le gène HFE est situé sur le chromosome 6p21.3. Il appartient à la famille des gènes de classe I du complexe HLA (dont font partie HLA-A, HLA-B et HLA-C). Il s’étend sur 12,2 kb, est organisé en 7 exons et code une protéine présentant de très fortes homologies avec les molécules HLA de classe 1.

Il est exprimé dans toutes les cellules de l'organisme (sauf le cerveau) et plus particulièrement dans l'intestin et le foie où son expression prédomine.[70]
[71]

1.2. Structure de la protéine HFE

Le gène constitué de sept exons code pour une protéine de 343 acides aminés soit une glycoprotéine de 45 kDa . La protéine présente une

structure similaire à celle des protéines de classe I du complexe HLA. Cette structure commune consiste en une séquence leader (environ 25 acides aminés de long), trois domaines externes (appelés $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ de 90 acides aminés chacun), un domaine transmembranaire (environ 20 acides aminés) et un court fragment cytoplasmique de taille variable.[70]

Malgré sa très forte homologie avec les molécules HLA classe 1, les études structurales montrent que HFE n'est pas capable de lier les peptides endogènes. [71]

L'analyse cristallographique de cette dernière, à pH neutre et en présence de fer, n'a pas permis de mettre en évidence la fixation d'atomes de fer suggérant que son rôle dans le métabolisme de ce métal ne peut être qu'indirect. Des études de co-immunoprécipitation ont montré que la protéine HFE sauvage interagit avec la $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2m$); interaction indispensable à l'adressage de la protéine HFE à la surface cellulaire. Il a également été démontré que ce complexe HFE - $\beta 2m$ s'associe avec le RTf1.[5]

Au niveau du tube digestif, la localisation cytoplasmique ou membranaire de la protéine varie selon la section du tube digestif. Au niveau des entérocytes de la crypte (entérocytes immatures), la protéine est exprimée à la membrane basale alors qu'elle n'est pas visualisée sur les entérocytes matures (à l'apex des villosités). La protéine est aussi retrouvée au niveau des macrophages, des granulocytes et des monocytes. [70]

1.4. Mutations du gène HFE

a. Mutation Cys282Tyr

Plusieurs mutations ont été rapportées ces dernières années. La mutation principale C282Y résulte d'une substitution G→A du nucléotide 845 sur l'exon 4 qui remplace une cystéine en position 282 par une tyrosine au niveau du domaine $\alpha 3$ de la protéine HFE, c'est la mutation pathologique principale. Elle est trouvée, à l'état homozygote, chez plus de 90 % des patients hémochromatosiques dans le nord-ouest de l'Europe.[22] [74]

b. Mutation H63D

La mutation H63D est une mutation faux-sens caractérisée par une substitution 187C => G sur l'exon 2 et conduisant au remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63.

La mutation H63D ressemble à une adaptation polymorphique, mais elle favorise véritablement l'augmentation des stocks de fer. La double hétérozygotie C282Y / H63D correspond à une surcharge en fer d'origine génétique moins agressive que l'homozygotie C282Y. Les porteurs homozygotes de la mutation H63D présentent généralement des surcharges en fer.

La mutation H63D est plus uniformément répandue que la mutation C282Y. Sa fréquence génique varie de 11 à 29 % en Europe et de 2 à 8 % dans les populations d'origine asiatique, africaine ou hispanique. [51] [75]

L'effet fonctionnel de cette seconde mutation a été longtemps débattu, en particulier parce que cette mutation n'empêche pas l'association de HFE avec la bêta-2-microglobuline ni l'expression du dimère à la membrane. Elle pourrait, en revanche, modifier l'interaction avec le récepteur de la transferrine. [76]

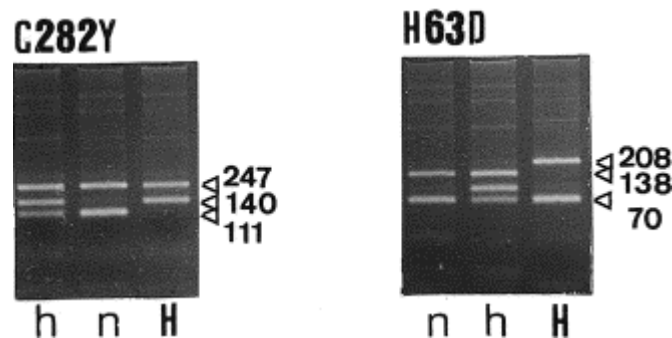


Figure 11: Génotypage des mutations C282Y et H63D. Après restriction *RsaI* les bandes peuvent être à 247, 140 et 111 paires de bases (pb) ; après restriction *MboI* les bandes peuvent être à 208, 138 et 70 pb ; n : génotype normal (+ +), h : génotype hétérozygote (m+), H : génotype homozygote (mm). [77]

c. Mutation S65C

Il a été montré qu'une troisième mutation faux-sens notée A193T, correspondant à la transversion d'une adénine en thymine au nucléotide 193, est enrichie sur les chromosomes de malades non porteurs des mutations C282Y et H63D (7,8 % versus 2,5 % sur les chromosomes de sujets sains). Cette mutation appelée S65C (une sérine étant remplacée par une cystéine en position 65 de la protéine) n'a jamais été retrouvée sur les chromosomes portant C282Y ou H63D. La fréquence allélique de cette mutation est comprise entre 1,6 et 2 % .

L'homozygotie S65C n'est pas associée à des tableaux phénotypiques complets d'hémochromatose génétique mais, inconstamment, à une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine, voire, pour certains, à une discrète surcharge en fer.

Pour Wallace et al., l'hétérozygotie composite C282Y/S65C pourrait, de la même façon que l'hétérozygotie C282Y/H63D, contribuer au développement d'une surcharge en fer .

Elle n'altère pas la mobilité intracellulaire de la protéine HFE ni, vraisemblablement, sa capacité de liaison avec le récepteur de la transferrine.[56][75]

En dehors de ces trois mutations, d'autres de type faux-sens, non-sens, d'épissage ou délétionnelle ont été rapportées sur le gène HFE . Ces mutations sont rares car :

1) elles n'ont été observées, selon les cas, que chez un malade ou un nombre restreint d'individus de la même famille (mutations privées) ou encore chez des sujets provenant d'une même aire géographique ;

2) elles ne s'expriment généralement qu'associées à une hétérozygotie C282Y (dans la majorité des cas) ou à une hétérozygotie H63D.

Parmi ces mutations rares ou privées, certaines d'entre elles sont associées à des phénotypes plus ou moins sévères de surcharge en fer primaire ; pour les autres, il n'existe pas de preuve formelle concernant leur association à la maladie. [56]

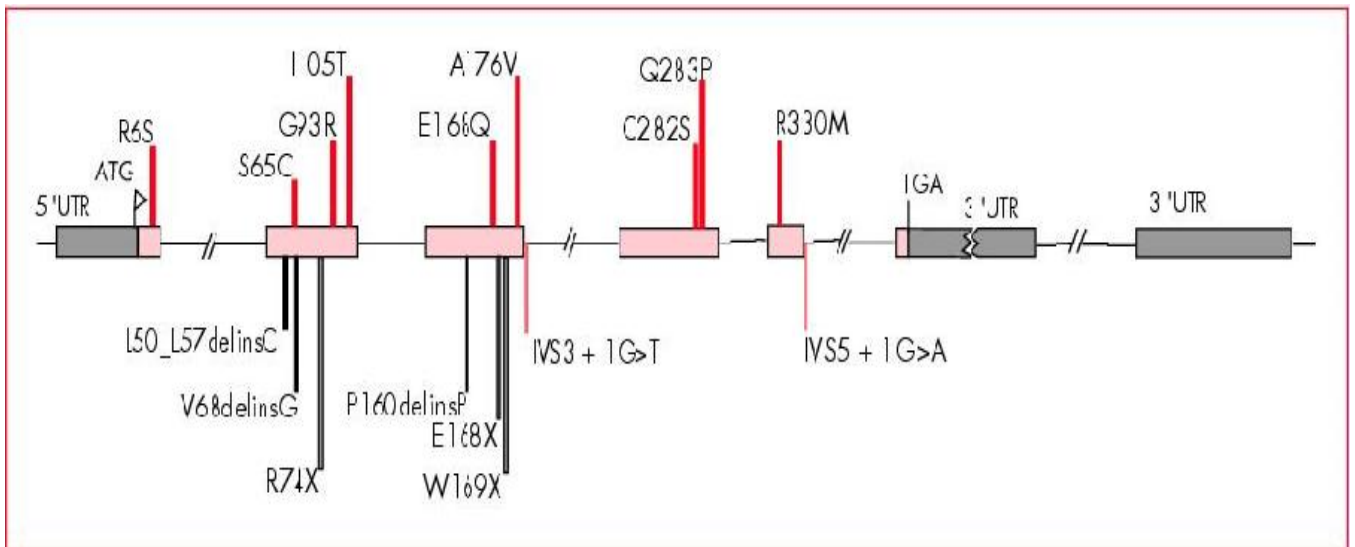


Figure12: Position des 17 mutations rares et privées du gène *HFE*. Les mutations faux sens sont indiquées en rouge, les délétions en noir, les mutations non sens en gris et les mutations d'épissage en rose. [78]

2. Physiopathologie

La protéine HFE s'associe par un pont disulfure à la β_2 -microglobuline, interaction indispensable à la migration de la molécule à la surface cellulaire. Il a également été démontré que le complexe HFE- β_2 -microglobuline interagit avec le TfR1, conférant à la protéine HFE un rôle dans l'entrée cellulaire du fer [8]

Le remplacement de la cystéine par un acide aminé non soufré empêche la formation d'une liaison entre la protéine HFE et la bêta-2 microglobuline et l'expression de cette protéine au pôle basolatéral de l'entérocyte. Il y a perte de contact entre la protéine HFE et le récepteur de la transferrine. Il en résulte une augmentation de l'activité du transporteur du fer DMT1 (Di-Metal Transporter 1), du contenu en ARNm de DMT1 et de ferroportine et une diminution de ferritine.

Certains auteurs ont suggéré que la protéine HFE normale avait un rôle distinct selon l'état de la saturation en fer de la transferrine. Si celle-ci est basse, HFE en se liant à TfR favorise la libération de fer par les macrophages et l'absorption digestive du fer. À l'opposé, si la saturation de la transferrine est haute, HFE ne se fixe plus sur TfR favorisant alors la rétention de fer dans les macrophages et diminuant l'absorption digestive du fer. En cas de déficit en HFE, ce mécanisme est perturbé aboutissant à une augmentation digestive de l'absorption du fer et une capacité de rétention macrophagique du fer limitée. Il a pu être démontré par ailleurs que la molécule HFE modulait l'expression de l'hepcidine (au niveau de sa synthèse et/ou de sa régulation). En effet, chez les adultes déficitaires en HFE, on observe un déficit en hepcidine tant au niveau du foie qu'au niveau du plasma. Son action a également été démontrée au niveau du placenta. En effet, la protéine HFE s'exprime au niveau de la membrane apicale du syncytiotrophoblaste où elle est liée au TfR. L'HFE joue donc un rôle dans le transport maternofoetal du fer. [70] [79]

3. Pénétrance de la maladie

Pour les homozygotes C282Y, la pénétrance estimée par des études de population sur le phénotype biologique est proche de 100 % après 20 ans, si on retient comme critère une saturation de la transferrine supérieure à 40 %. Cependant, l'atteinte clinique est beaucoup plus rare et apparaît tardivement. Les estimations de la pénétrance clinique varient selon les études entre 50 % et seulement 1 %. [76]

Le recours à une classification en 5 stades de sévérité croissante en fonction de l'expression phénotypique de la surcharge en fer a donc été adopté.[80]

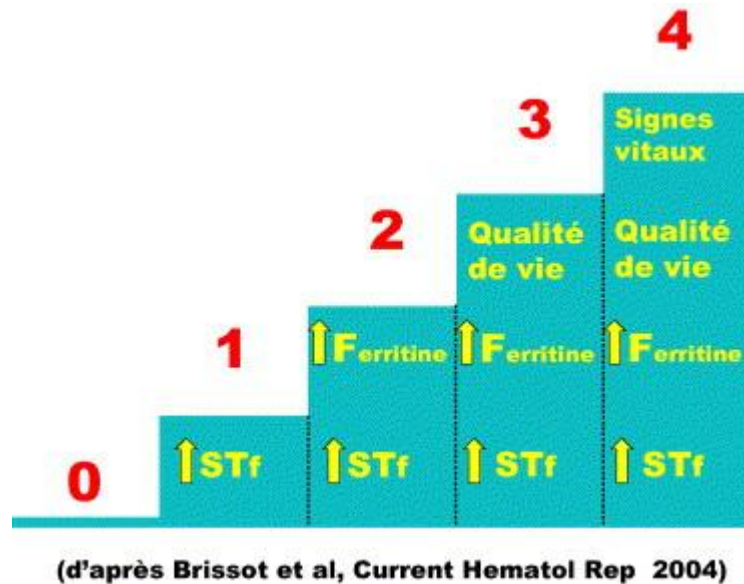


Figure13 : Classification de l'expression phénotypique de l'homozygotie C282Y :
Grade 0 : aucune expression clinicobiologique ; Grade 1 : augmentation isolée du taux de saturation de la transferrine (= STf) (> 45 %) ; Grade 2 : augmentation conjointe du taux de saturation de la transferrine et de la ferritinémie (> 300 ng/ml chez l'homme, > 200 ng/ml chez la femme) ; Grade 3 : présence de signes cliniques affectant la qualité de vie (asthénie, impuissance, arthralgies...) ; Grade 4 : présence de signes cliniques pouvant compromettre le pronostic vital (cirrhose, diabète insulino-dépendant, cardiomyopathie). [81]

Le génotype hétérozygote composite C282Y-H63D a une pénétrance clinique encore beaucoup plus faible, de l'ordre de 1 % à 1 ‰. On devrait donc logiquement considérer qu'il s'agit d'un génotype de susceptibilité qui accroît modérément le risque de survenue d'une surcharge en fer plutôt qu'un génotype d'hémochromatose. [76]

3.1. Facteurs modificateurs de la pénétrance

Il est aujourd'hui certain que les raisons de cette extrême variabilité sont liées à des facteurs environnementaux, des facteurs intercurrents et des facteurs génétiques .

a. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont avant tout liés au régime alimentaire avec en particulier le ratio entre le fer héminique (viande) qui est mieux absorbé et le fer non héminique (végétaux) présents dans l'alimentation. De façon générale tous les facteurs susceptibles de promouvoir l'absorption du fer, dont la vitamine C, ou de la diminuer – thé et phytates notamment – sont des candidats susceptibles de moduler la surcharge en fer.

b. Facteurs intercurrents

Les facteurs intercurrents peuvent moduler l'importance de la surcharge, pertes sanguines, œstroprogestatifs, ou bien l'intensité des complications notamment hépatiques avec en particulier la prise excessive d'alcool et les infections à virus hépatotropes .[22]

c. Facteurs génétiques

En ce qui concerne les facteurs génétiques, plusieurs cas de digénisme associant homozygotie C282Y et hétérozygotie pour une mutation sur le gène de l'hémojuvéline ou de l'hepcidine ont été décrits avec démonstration d'une plus forte surcharge chez les sujets atteints comparativement à des homozygotes C282Y contrôles. Cependant, ces mutations ont une prévalence faible de l'ordre de 2% chez les homozygotes C282Y et ne sauraient donc rendre compte que d'une part infime de la variabilité de l'excès de fer chez ces sujets. [82]

4. Manifestations cliniques

4.1. Signes précoces

Les signes révélateurs précoces sont l'asthénie et les manifestations articulaires. L'asthénie est physique, psychique ou sexuelle et sa chronicité pousse parfois à un bilan biologique (orienté vers une carence martiale) à l'origine de la découverte fortuite de la maladie ; elle doit faire rechercher une mélanodermie discrète passée inaperçue et une hépatomégalie qui peut être considérée comme un signe précoce puisqu'elle est rapportée chez 70 % des patients non cirrhotiques . [79]

4.2. Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont très diverses : mono-, oligo- ou polyarticulaires, périphériques ou axiales, de type mécanique, dégénératif ou inflammatoire, de gravité variable, depuis de simples arthralgies jusqu'à des troubles articulaires sévères et invalidants.[79]

Toutes les articulations peuvent être atteintes, mais les atteintes les plus caractéristiques concernent les 2^e et 3^e articulations métacarpophalangiennes (MCP) entraînant classiquement des douleurs lors d'une poignée de main. Il peut s'agir de simples arthralgies d'effort ou encore de raideur douloureuse limitant la flexion des MCP. Progressivement, il peut apparaître une tuméfaction des MCP, mais contrairement aux rhumatismes inflammatoires et notamment la polyarthrite rhumatoïde, il y a peu de signes inflammatoires. Les douleurs peuvent s'étendre aux articulations interphalangiennes proximales et aux poignets. L'atteinte de la hanche, des genoux et des chevilles est fréquente ; le rhumatisme hémochromatosique peut également toucher les épaules, les coudes et le rachis.[83]

4.3. Atteinte du foie

Le foie est l'organe cible de l'hémochromatose génétique. Il constitue le site le plus précoce et le plus important des dépôts de fer sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Ces dépôts se font au niveau parenchymateux avec une prédominance périportale et un gradient décroissant vers la région centrolobulaire, ce qui signe l'hyperabsorption digestive du fer. L'expression biologique inconstante est une cytolysse modérée.

La fibrose hépatique est directement corrélée à l'importance du stock hépatique en fer. La sévérité de la maladie hépatique peut être majorée quand existent des facteurs aggravants comme une maladie virale hépatitique ou une exogénose active.

En l'absence de traitement, le risque évolutif est la survenue d'une cirrhose qui constitue le principal facteur de risque du carcinome hépatocellulaire. [51] [69]

4.4. Atteinte cardiaque

Au cours de cette maladie de surcharge, l'atteinte cardiaque apparaît tardivement après une phase de latence prolongée. [67]

Le cœur est dilaté avec un épaississement pariétal du massif ventriculaire ; le tissu nodal est souvent atteint. Le fer se dépose au sein du réticulum sarcoplasmique, préférentiellement au niveau de la région sous-épicaire, avec une discrète réaction inflammatoire et fibreuse.

La sévérité du retentissement ventriculaire gauche est directement proportionnelle à l'intensité de l'accumulation tissulaire de fer. L'atteinte cardiaque peut rester longtemps infraclinique, en dépit de lésions

échocardiographiques évidentes sous forme d'hypertrophie-dilatation ventriculaire gauche suivie d'une dysfonction systolique. [84]

4.5. Atteinte endocrinienne

L'atteinte endocrinienne recherche des signes d'hypogonadisme et, dans les stades évolués, un diabète. L'hypogonadisme hypogonadotrophique est, dans le cas de l'hémochromatose par mutation du gène HFE1 tardif apparaissant vers la cinquantaine, peu fréquent et le plus souvent associé à une cirrhose. Le diabète est également lié à la sévérité de la surcharge en fer et à la présence d'une cirrhose. [80]

Le diabète au cours de l'hémochromatose n'a pas de caractéristique spécifique ; son aspect clinique varie selon le stade évolutif de la maladie. Au début on peut observer une simple intolérance au glucose puis le diabète se présente comme un diabète de type 2, avec néanmoins souvent une absence de surcharge pondérale. À une phase plus avancée de la maladie apparaît une insulinorequérance qui conduit rarement, à un stade très avancé, à mimer un diabète de type 1, du fait du développement d'une carence sévère en insuline. [85]

Deux principaux facteurs pathogéniques contribuent à l'intolérance au glucose dans l'hémochromatose: une réduction de la sécrétion d'insuline, en rapport avec le dépôt prépondérant de fer dans les cellules B du pancréas, et l'insulino-résistance liée à la maladie hépatique. [86]

En ce qui concerne l'atteinte gonadique, l'infiltration ferrique concerne spécifiquement les cellules gonadotropes, se traduisant par un hypogonadisme hypogonadotrope, sans atteinte des autres lignées hypophysaires. Cette maladie peut d'ailleurs être découverte à l'occasion du bilan d'une infertilité

apparemment isolée. La fréquence retrouvée de l'hypogonadisme est de 6,3% chez les hommes homozygotes et de 2,1% chez les femmes. L'hypogonadisme est parfois réversible si les saignées sont débutées précocement. [87]

B) HEMOCHROMATOSE JUVENILE

La seconde forme clinique d'HH est l'hémochromatose dite juvénile (HJ), c'est une forme sévère et précoce de surcharge en fer héréditaire qui se différencie de la forme classique de l'adulte d'âge mur par les caractères suivants :

- la précocité de l'atteinte clinique, l'âge de découverte étant généralement < 30 ans ;
- le type de manifestations cliniques prédominantes, l'hypogonadisme hypogonadotrophique et l'atteinte cardiaque étant au premier plan.
- Le gène responsable de la forme la plus fréquente d'HJ, situé sur le chromosome 1q et codant pour l'hémojuvéline ;
- le gène HAMP, codant pour l'hepcidine.[57]

1. Hémochromatose juvénile 2a

1.1. Gène *HJV*

La majorité des hémochromatoses juvéniles est liée au gène HJV codant pour l'hémojuvéline. Alors qu'il était localisé depuis plusieurs années sur le chromosome 1, le principal gène responsable d'hémochromatose juvénile n'a été décrit qu'en 2004 par une société de biotechnologie canadienne. La majorité des 12 familles rapportées dans l'article princeps présente une mutation commune, G320V. Plusieurs autres familles porteuses de mutations de ce gène,

dénommé successivement HFE2A, HFE2 et actuellement HJV, ont été rapportées dans la littérature. Une quarantaine de mutations différentes est décrite. [4]

1.2. Structure de la protéine HJV

La séquence primaire de la protéine résulte de la traduction du transcrit majoritaire et comprend 426 acides aminés. Elle présente une homologie avec la repulsive guidance molecule A (RGM or RGMA) et la RGMB, toutes deux principalement exprimées dans le cerveau et impliquées dans le guidage des axones. Elle a aussi été appelée RGMC chez la souris. En son sein, plusieurs domaines, présents chez les protéines RGM, ont été identifiés : un domaine peptide signal en région N-terminale de la protéine, un site de clivage, un domaine de type facteur Von Willebrand D et enfin un domaine GPI (glycophosphatidylinositol) impliqué dans l'ancrage de la protéine au niveau de la membrane plasmique.

Le site de clivage est la cible de protéines de type proconvertase (furines) qui permettent la libération d'une forme soluble de la protéine qui est secrétée dans le plasma. Le clivage se déroule dans le réticulum endoplasmique. [20]

1.3. Expression de l'HJV

Le gène (4 265 paires de bases) est transcrit en un ARNm dont la taille maximale est de 2 200 bases, quatre transcrits alternatifs plus courts ont été cependant rapportés. [20]

La protéine est principalement exprimée par le muscle et le foie, sous forme soluble ou bien liée à la membrane. [23]

1.4. Mutations du gène HJV

Dans le cadre d'une collaboration internationale, les auteurs ont rapportés 6 mutations, 4 mutations faux sens (G99V, I222N, I281T, G320V) et 2 mutations qui conduisent à l'apparition d'un codon stop (R326X et L366X)

La mutation L366X est la conséquence d'un décalage du cadre de lecture à partir du codon 361.

Au sein de 12 familles d'origine grecque, française ou canadienne, à ce stade, il est intéressant de noter que la mutation G320V (gly320val) a été retrouvée dans les trois populations et qu'elle a été détecté chez près de 80 % (15\19) des malades considérés. [78]

1.5. Fonction biologique de l'Hémojuvéline

Le lien existant entre HJV et hepcidine a été précisé. Les protéines RGMA et RGMB avaient été précédemment rapportées comme ayant une fonction de corécepteurs aux BMPs, une sous-famille de protéines appartenant à la superfamille des ligands de type TGF-bêta. De même, il a été montré que l'HJV, ancrée à la membrane cellulaire par son domaine GPI, jouait le rôle de corécepteur aux BMP. La transmission du signal implique deux récepteurs de type I et deux récepteurs de type II qui ont été caractérisés. Leur interaction avec les BMP induit la phosphorylation des récepteurs de type I, entraînant secondairement la phosphorylation des protéines cytoplasmiques SMAD 1/5/8. Celles-ci forment, en interagissant avec la protéine CoSmad (Smad4), un complexe protéique qui est secondairement transloqué vers le noyau. Ce complexe peut alors interagir avec des séquences nucléotidiques de type BMP-responsive element qui ont été identifiées au sein du promoteur du gène

codant l'hepcidine. Il en résulte une induction de l'expression du gène codant l'hepcidine. Ce mécanisme de régulation de l'expression de l'hepcidine est capital, car nécessaire à son expression en condition basale.

Il a été montré que la forme plasmatique de l'HJV pouvait, par son interaction compétitive avec les récepteurs aux BMP, limiter l'expression de l'hepcidine en inhibant la signalisation liée aux protéines SMAD. L'implication de la protéine SMAD4 dans la signalisation contrôlant l'expression de l'hepcidine a été confirmée dans un modèle de souris knock-out pour ce gène qui développaient une surcharge en fer liée à une baisse de l'expression de l'hepcidine .[20]

2. Hémochromatose juvénile 2b

2.1. Gène HAMP (hepcidine antimicrobial peptide)

Le gène codant pour l'hepcidine est localisé sur le chromosome 19q3. S'étendant sur 2,5 kb, il contient trois exons. L'hepcidine est un « prépropeptide » de 84 acides aminés (aas). Un peptide signal est coupé pour donner la prohepcidine, molécule de 60 aas. Après clivage de cette dernière, trois peptides peuvent être obtenus : 20, 22 et 25 aas, ce dernier étant le peptide principal. [3]

2.2. Structure de l'hepcidine

L'hepcidine est synthétisée sous forme d'une pré-pro-peptide de 84 acides aminés. Un peptide signal permet l'adressage dans le réticulum endoplasmique où la maturation du pro-peptide par des enzymes de la famille des furines permettra la libération et la sécrétion du peptide mature de

25 acides aminés. Ce peptide contient huit cystéines qui forment quatre ponts disulfure, lui conférant une structure très repliée.[9]

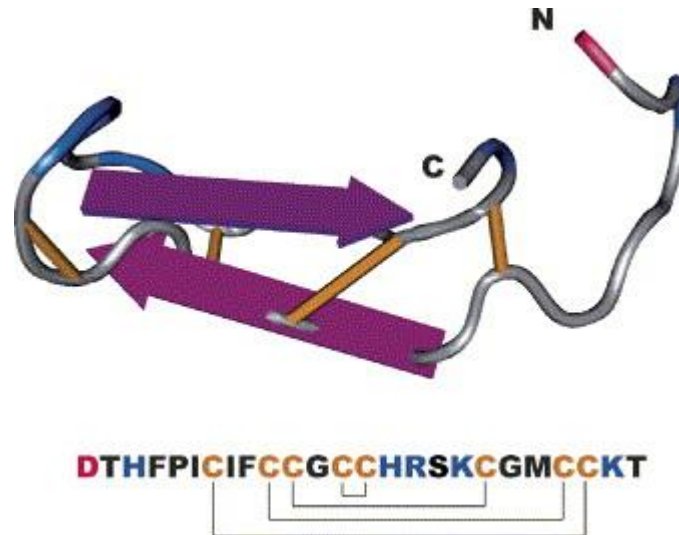


Figure14: structure de l'hepcidine chez l'homme diagramme en ruban et la séquence des acides aminés. Riche en cystéine le peptide de l'hepcidine forme une épingle à cheveux avec deux bras reliés par quatre ponts disulfures. Ponts disulfures en jaune, acides aminés basiques en bleu, acides aminés acides en rouge. [88]

2.3. Expression de l'hepcidine

L'hepcidine est un peptide dont la source principale aujourd'hui identifiée est le foie et plus particulièrement les hépatocytes. D'autres types cellulaires dont les macrophages peuvent produire de l'hepcidine, bien que le niveau d'expression soit beaucoup plus faible dans ces cellules. [22]

2.4. Mutations de l'hepcidine

Des mutations du gène codant pour l'hepcidine ont été retrouvées à l'état homozygote chez des patients atteints d'une forme sévère d'hémochromatose, l'hémochromatose juvénile. Les mutations identifiées dans la région

correspondant au propeptide entraînent soit un décalage de phase de lecture, soit un arrêt de la traduction. De façon plus intéressante, des mutations de substitution ont été retrouvées dans la région codant pour le peptide mature. Ces mutations permettent d'identifier les régions importantes dans la fonction du peptide. Il est ainsi évident que les cystéines sont essentielles à cette fonction puisque deux cystéines sont mutées chez des patients atteints d'hémochromatose juvénile. La troisième mutation substitutive touche une glycine située entre 2 cystéines, perturbant donc ainsi probablement les ponts disulfures. La glycine ayant un encombrement stérique très faible, on peut s'attendre à ce que l'acide aspartique qui remplace cette glycine chez le patient empêche la formation des ponts disulfures adjacents. [89]

Tableau 3: Mutations du gène humain de l'hepcidine (HAMP).

Mutation du gène HAMP	Protéine	Phénotype		Référence
		Hétérozygote	Homozygote	
93delG	Protéine anormale	Pas de phénotype	HJ	Roetto, Nat. Gen., 2003
5'UTR GA	Protéine anormale	Pas de phénotype	HJ	Matthes, Blood, 2004
T208C	Mutation faux sens C70R	Pas de phénotype	HJ	Roetto, Blood, 2003
G233A	Mutation faux sens C78T	Pas de phénotype	HJ	Delatycki, Clin. Gen., 2004
C166T	Protéine tronquée R56X	Pas de phénotype + HFE YY: aggrave surcharge	HJ	Roetto, Nat. Gen., 2003 Jaoolot, Blood, 2004
Met50del	Protéine anormale	Pas de phénotype + HFE CY: HJ -Digénique		Merryweather-Clarke, HMG, 2003
C175G	Mutation faux sens R 59G	Pas de phénotype + HFE YY: aggrave surcharge		Jaoolot, Blood, 2004
G212A	Mutation faux sens G71D	Pas de phénotype + HFE CY: ferritine élevée -Digénique + HFE YY: aggrave surcharge		Merryweather-Clarke, HMG, 2003 Jaoolot, Blood, 2004 Bach, abstract EIC, 2004
-72 C>T (promoteur)	?	+ HFE CYHD: ferritine élevée -Digénique		Biasotto, BCMD, 2004

Le gène HAMP est formé de 3 exons codant pour un propeptide de 84 acides aminés dont la séquence est indiquée sous le gène, en bleu. Le peptide mature de 25 acides aminés est indiqué en gras. Les mutations décalage de lecture sont figurées en vert. Les substitutions non sens (STOP) sont figurées en marron et les substitutions faux sens en rouge.

HJ= hémochromatose juvénile. Digénique= mode de transmission digénique. HFE CY : patient hétérozygote pour la mutation C282Y. HFE YY patient homozygote pour la mutation C282Y. HFE HD : patient hétérozygote pour la mutation H63D. [89]

2.5. Fonction de l'hepcidine

La découverte du rôle de l'hepcidine dans le métabolisme du fer a été mise en évidence par les études suivantes :

- des souris traitées par un régime riche en fer présentent une augmentation des transcrits hepcidine dans le foie,
- des souris déficientes en hepcidine (déficit fonctionnel, souris knock-out (KO) *Usf2* (Upstream Stimulatory Factor 2) ou, plus récemment, déficit génique, souris KO *Hepc1*) présentent une surcharge en fer multiviscérale avec un déficit en fer dans les macrophages du foie et de la rate,
- des souris transgéniques surexprimant l'hepcidine de façon constitutive et précoce dans le foie présentent une forte anémie ferriprive hypochromique, le degré de l'anémie étant directement corrélé au niveau d'expression du transgène.

C'est essentiellement sur la base de ces résultats que l'activité hyposidérémiante de l'hepcidine a été établie et que l'hepcidine circulante s'est vu attribuer le nom d'hormone du fer : l'hepcidine est synthétisée par le foie, déversée dans la circulation sanguine et agit à distance sur l'intestin, en inhibant l'absorption intestinale du fer alimentaire, et sur les macrophages en inhibant le recyclage du fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine. Lorsque le fer alimentaire est en excès, l'hepcidine augmente pour limiter les excès de fer et, dans un modèle dépourvu d'hepcidine, l'absence de ce régulateur négatif provoque une hyperabsorption du métal et un recyclage accru du fer des macrophages, conduisant à l'accumulation du métal dans les parenchymes avec une atteinte principalement hépatique. [90]

La ferroportine est la principale protéine aujourd'hui identifiée impliquée dans la sortie cellulaire du fer. Il s'agit d'un transporteur transmembranaire qui véhicule le fer ferreux du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Ses

sites principaux d'expression sont les entérocytes et les macrophages, les 2 types cellulaires qui sont les sources primordiales de fer pour le plasma. Des modèles cellulaires ont permis de montrer que l'hepcidine présente dans le milieu extracellulaire pouvait physiquement interagir avec la ferroportine localisée sur la membrane plasmique des cellules. Le complexe est alors internalisé, puis adressé vers les lysosomes et dégradé. Lorsque le niveau d'hepcidine est bas, la ferroportine reste exprimée à un haut niveau sur la membrane des cellules permettant ainsi une libération importante de fer vers le plasma. À l'inverse, un haut niveau d'hepcidine limite les sorties cellulaires du fer. [22]

3. Physiopathologie de l'hémochromatose juvénile

Les mutants du gène HJV associés à une hémochromatose juvénile diminuent la signalisation intracellulaire qui active la synthèse d'hepcidine. La cascade BMP/SMAD qui est particulièrement impliquée lorsque le gène de l'hémojuvéline est muté. [4][68]

La forme clinique d'expression la plus complète, mais la plus rare, est bien sûr liée à des mutations du gène codant l'hepcidine, qui sont responsables de formes juvénile d'hémochromatose. Il s'agit d'une pathologie de transmission récessive nécessitant la présence d'une mutation dans les allèles codant l'hepcidine. Les mutations rapportées entraînent : 1) l'apparition d'un codant stop, interrompant la production de la protéine, ou bien, 2) un changement d'acide aminé ayant pour conséquence une altération de la séquence de la protéine mature, ou bien 3) une délétion nucléotidique responsable d'un changement de cadre de lecture qui va totalement modifier la traduction de l'ARNm et empêcher la formation de la protéine normale. Enfin, une mutation

qui diminue le niveau d'expression du peptide mature de l'hepcidine a été rapportée dans la zone non codante, mais régulatrice du gène. [21]

À l'état pathologique, la diminution de l'hepcidinémie perturbe la dégradation intracellulaire de la ferroportine, aboutissant à une augmentation de sa présence à la membrane cellulaire, puis de son activité, d'où une augmentation de la sidérémie qui est à la source de la surcharge parenchymateuse (notamment hépatocytaire) en fer. [68]

À l'état hétérozygote, les mutations dans le gène codant pour l'hepcidine sont le plus souvent sans effet, mais la présence de ces mutations chez des patients atteints d'hémochromatose classique peut aggraver, comme cela a été montré dans quelques cas, la surcharge en fer. [89]

4. Manifestations cliniques

Les premiers signes apparaissent précocement, au cours des deux premières décennies. L'atteinte cardiaque, grave, est souvent au premier plan, de même que l'hypogonadisme. Les autres signes cliniques et biologiques de surcharge martiale sont identiques à ceux observés dans la forme « adulte » : hépatopathie, diabète. Mais le pronostic est le plus souvent lié à l'insuffisance cardiaque précoce et sévère, comme c'est le cas dans les surcharges martiales secondaires observées, par exemple, dans les bêta-thalassémies homozygotes.[57]

4.1. Atteinte cardiaque

Comme pour les hépatocytes, le fer déposé dans les cardiomyocytes induit une augmentation de la peroxydation des lipides membranaires du sarcolemme et des mitochondries par formation de radicaux libres. Ceci aboutit à une altération de l'activité de la pompe Na^+/K^+ -ATPase, une augmentation de

la fragilité des lysosomes et une entrave à l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale. La surcharge en fer a pour conséquence ultérieure une dilatation cavitaire et un épaississement des parois ventriculaires.

L'altération de la relaxation ventriculaire gauche apparaît en premier lieu, en rapport avec la surcharge myocardique en fer. Les troubles de la compliance ainsi que la dysfonction systolique ventriculaire gauche apparaissent de façon plus tardive dans l'évolution de la maladie hémochromatosique, de même que les complications rythmiques et conductives. Cette évolution peut être expliquée par le mode de déposition des pigments ferriques qui prédomine dans les ventricules et n'intéresse que plus tardivement les voies de conduction.[67]

4.2. Atteinte gonadique

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques secondaires à une hémochromatose juvénile sont souvent sévères avec un volume testiculaire très réduit, un effondrement des gonadotrophines et de la testostérone circulantes et une azoospermie chez l'homme et une aménorrhée avec baisse majeure et concomitante de l'œstradiol et des gonadotrophines chez la femme. Les hommes décrivent parfois une puberté chronologiquement normale, avec des rapports sexuels initialement normaux et même parfois des paternités. Par la suite s'installe progressivement une perte de la libido en rapport avec la baisse de la testostérone. Des hémochromatoses juvéniles avec un hypogonadisme hypogonadotrophique plus précoce, empêchant le développement pubertaire, ont aussi été décrites.[85]

4.3. Atteinte du foie

L'atteinte du foie est également précoce, puisque dans les rares cas de jeunes enfants rapportés dans la littérature, une surcharge hépatique en fer était présente, même en l'absence d'anomalie clinique ou biologique des fonctions hépatiques.[4]

La distribution parenchymateuse de la surcharge en fer est équivalente à celle de la forme de type 1 (prédominance périportale avec existence d'un gradient décroissant depuis les zones périportales jusqu'aux zones centrolobulaires et distribution hépatocytaire) mais l'accumulation est plus importante et les conséquences déjà graves chez l'adulte jeune. [56]

C)HEMOCHROMATOSE LIEE AU TFR2

Elle est exceptionnelle, mimant l'hémochromatose de type 1 de l'adulte, mais pouvant aussi s'exprimer chez le sujet jeune. Elle est due à des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2 (RTf2) (chromosome 7). [13]

1. Gène RTf2

Le gène est localisé sur le chromosome 7q22. S'étendant sur 21 kb, il contient 18 exons et code pour une protéine transmembranaire. La protéine présente deux isoformes (α et β) par épissage alternatif (le transcrit β ne possédant pas les exons 1–3 est probablement d'expression strictement intracytoplasmique). La forme α protéine transmembranaire, est majoritairement exprimée au niveau du foie. [3]

2. Expression du RTF2

Ce dernier a été nommé ainsi en raison d'un certain degré d'homologie avec le récepteur 1 de la transferrine (RTf1). Contrairement à RTf1 qui est

exprimé de façon ubiquitaire, ce récepteur est exprimé de façon prédominante dans le foie et les précurseurs érythroïdes . Ce dernier est capable de lier la transferrine de façon dépendante du pH mais avec une affinité 25 fois plus faible que RTf1 suggérant que la capture du fer n'est pas la principale ou l'unique fonction de ce récepteur.[5]

Contrairement à TfR1, l'expression de TfR2 n'est pas augmentée dans les carences martiales ; l'expression de TfR2 n'est pas abaissée dans les surcharges orales expérimentales ou dans l'hémochromatose expérimentale HFE-/HFE-. [73]

3. Rôle du récepteur 2 de la transferrine

L'étude des différentes formes d'hémochromatose génétique a mis en évidence le rôle de HFE et de RTf2 (une deuxième forme de récepteur à la transferrine exprimée dans le foie) dans la régulation de l'hepcidine par le fer. Les formes d'hémochromatose adulte sont dues à des mutations du gène HFE pour la forme la plus fréquente, ou RTf2 pour des formes plus rares, et se caractérisent par un défaut d'activation de l'hepcidine en réponse à la surcharge en fer. Il a été proposé que le pourcentage de saturation de la transferrine dans la circulation puisse être impliqué dans la signalisation entre le niveau des réserves en fer et l'absorption intestinale, en modulant la synthèse d'hepcidine par une voie de signalisation initiée par l'interaction HFE-RTf1-RTf2.[9]

4. Mutations du TFR2

Dans le but de localiser un nouveau locus morbide, C. Camaschella et al. ont étudié la ségrégation de marqueurs génétiques (répartis sur l'ensemble du

génomique) à l'intérieur de deux de ces familles. Cette étude a permis d'identifier une région d'intérêt sur le bras long du chromosome 7 dans un intervalle de moins de 1 centimorgan. Cette région encadrait le gène qui code pour le second récepteur de la transferrine, ce qui a amené les auteurs à focaliser la suite de leurs analyses sur ce gène. Il ont alors identifié la transversion g.750 C > G, qui provoque le remplacement du codon 250 qui code pour une tyrosine par un codon stop (Y250X), sur chacun des ADN de malades étudiés (à l'état homozygote).

Depuis la découverte de la mutation Y250X, le rôle du gène TFR2, le métabolisme du fer et son implication dans l'hémochromatose héréditaire de type III ont été confirmés, d'une part, par l'identification de quatre nouvelles mutations (E60X, M172K, AVAQ 594_597 del et Q690P) chez des malades originaires du sud de l'Europe (Italie et Portugal) ou du Japon et, d'autre part, par la description d'une surcharge en fer chez des souris homozygotes pour la mutation Y245X (orthologue de la mutation humaine Y250X).[78]

Tableau4 : Mutations du TFR2. [56]

mutation	Type de mutation	localisation	Origine géographique
E60X	décalage du cadre lecture	Exon 2	Sud de l'Italie
M172K	faux-sens	Exon 4	Italie du Centre
Y250X	non-sens	Exon 6	Sicile
AVAQ 594-597 del	délétion	Exon 16	Nord de l'Italie Japon
Q690P	faux-sens	Exon 17	Portugal

Les premiers cas d'hémochromatoses héréditaires liées à une anomalie du gène TFR2 ont été décrits dans 2 familles siciliennes qui présentaient la même mutation (Y250X) à l'état homozygote. La présentation clinique des sujets atteints de mutations de TFR2 est dans la plupart des cas comparable à celle de l'hémochromatose héréditaire liée à HFE. Toutefois, des formes d'expression plus précoce et plus sévère ont été décrites en association à certaines mutations de TFR2 ou bien chez des sujets présentant une β -thalassémie associée. L'hémochromatose héréditaire liée à TFR2 paraît être exceptionnelle, compte tenu du petit nombre de cas décrits dans la littérature et retrouvés dans des études de population. Il faut noter que les sujets hétérozygotes pour des mutations du gène TFR2 ne présentent pas de surcharge en fer tout comme les hétérozygotes pour des mutations du gène HFE.

Les sujets homozygotes pour des mutations de TFR2 ont des taux abaissés d'hepcidine, comme dans toutes les hémochromatoses héréditaires. Par ailleurs, les sujets porteurs d'anomalies conjointes des gènes HFE et TFR2 ont des phénotypes plus sévères plaidant pour une potentialisation de ces 2 anomalies génétiques.[4]

D)HEMOCHROMATOSE LIEE A LA FERROPORTINE

L'hémochromatose type 4 (HFE4) : cette affection présente trois particularités par rapport aux autres hémochromatoses : sa transmission est autosomique dominante et, sur le plan biologique, elle est caractérisée par une discordance entre une forte augmentation de la ferritinémie et un coefficient de saturation de la transferrine normal ou peu élevé ; enfin sur le plan histologique, les dépôts de fer prédominent largement dans les cellules réticulo-endothéliales (cellules de Küppfer). Elle apparaît comme la plus fréquente des hémochromatoses après HFE1, avec un large spectre de mutations décrites dans la plupart des pays européens. [71]

1. Expression et fonction de la ferroportine

La ferroportine 1 a été décrite en parallèle par trois équipes différentes. Ce gène code une protéine transmembranaire exprimée surtout au niveau entérocytaire et macrophagique. Au niveau entérocytaire, elle jouerait au pôle basal le rôle de transporteur du fer à partir du cytoplasme vers le plasma. Cette activité nécessite la présence de l'héphaestine, protéine homologue de la céruloplasmine qui présente une activité ferroxidase. Au niveau macrophagique, la ferroportine faciliterait la sortie du fer et donc la réintégration de fer biodisponible dans le courant sanguin, après que le phénomène d'érythrophagocytose s'est déroulé. [91]

2. Mécanismes de contrôle de l'expression de la ferroportine

2.1. Régulation traductionnelle

Les premiers articles décrivant le clonage de la ferroportine ont clairement montré que l'expression de la ferroportine dans le duodénum était fortement activée par la carence tissulaire en fer ou par l'anémie. Par contre, des études réalisées par la suite in vitro sur des cellules en culture ont montré que la carence en fer cellulaire entraînait une répression de l'expression de la ferroportine, et que cette régulation dépendait du système IRE-IRP. En effet, la plupart de ces études ont été réalisées sur des lignées cellulaires établies qui prolifèrent rapidement et présentent généralement un déficit relatif en fer. Lorsque ces cellules sont en plus traitées avec un chélateur du fer, elles vont se défendre en limitant l'export de fer et en réprimant la synthèse de ferroportine. L'ARNm ferroportine contient dans sa région 5' non codante un motif IRE (iron responsive element) très comparable à celui présent dans la région 5' non codante des ARNm ferritine. Il existe dans les cellules des protéines appelées

IRP qui jouent le rôle de détecteur du fer et qui présentent dans des conditions de carence en fer une forte affinité de liaison aux motifs IRE. Cette interaction entraîne une répression de la traduction de l'ARNm qui sera levée lors de l'augmentation du pool de fer labile intracellulaire. Ce mécanisme pourrait contribuer à la régulation de l'expression de la ferroportine par le fer libéré du catabolisme des globules rouges sénescents dans les macrophages. En effet, l'érythrophagocytose stimule transitoirement l'expression de la ferroportine dans les macrophages au niveau ARNm et protéine.

Par contre, dans le duodénum, il semblerait qu'il existe une régulation systémique de la ferroportine, qui domine sur la régulation par le fer intracellulaire, puisque, dans l'animal entier, la carence en fer induite par un régime déplété en fer entraîne une activation de la ferroportine dans les entérocytes. [92]

2.2. Régulation post-traductionnelle

La ferroportine présente des sites de N-glycosylation potentiels dans sa séquence peptidique et il a été montré que la masse moléculaire de la protéine mature pouvait varier en fonction des tissus suite à une glycosylation différentielle. Cette glycosylation ne semble toutefois pas affecté par une surcharge ou une déficience en fer dans la rate de souris et son rôle reste à préciser.

L'activité de la ferroportine peut être modulée lorsqu'elle est parvenue à la membrane cellulaire. Le régulateur majeur de cette activité, est l'hepcidine, protéine sécrétée par le foie qui interagit avec la ferroportine membranaire et provoque son internalisation et sa dégradation, limitant ainsi la sortie du fer. Enfin, l'activité de la ferroportine peut être modulée par la présence ou

l'absence de ferroxydase. L'absence de céruloplasmine, principale protéine ayant une activité ferroxydase dans le sérum, induirait une internalisation et l'ubiquitination puis la dégradation de la ferroportine membranaire, bloquant ainsi la sortie du fer ferreux des cellules. Cela met en évidence l'importance de la coopération entre les mécanismes de sortie du fer ferreux de la cellule et de son oxydation en fer ferrique, forme chimique pouvant être prise en charge par la transferrine. Le résultat de ce mécanisme de contrôle permet d'éviter la présence de fer ferreux libre et très toxique dans le plasma. [93]

3. Mutations du gène SCL40A1

Un nombre croissant de mutations de ce gène, qui a porté successivement diverses appellations (FPN1, SLC11A3...), est maintenant connu. [57]

Tableau 5 : Récapitulatif des mutations de la ferroportine décrites dans l'hémochromatose de type 4. [92]

• Position • (exon et nt)	Mutation	Changement acide aminé	Symptômes cliniques
Exon 2, 190	T→C	Y64N	Fatigue, diarrhées, tremblements
Exon 3, 230	C→A	A77D	Intolérance au glucose, arthrite
Exon 5, 430	A→G	N144D	Douleurs articulaires, fatigue, obésité, troubles endocriniens, fibrose
Exon 5, 430	A→C	N144H	
Exon 5, 431	A→C	N144T	
Exon 5, 744	A→G	D157G	Cataracte
Exon 5, 478-494	del GTT	V162del	Fatigue, anémie
Exon 6, 850	G→T	Q182H	Cataracte
Exon 6, 744	C→T	Q248H	Fatigue, anémie
Exon 7, 1272	G→T	G323T	Cataracte
Exon 8, 1468	G→A	G490D	Asthénie

Les mutations décrites pour la ferroportine se répartissent sur toute la protéine mais il est intéressant de noter que cinq d'entre elles sont localisées dans une boucle entre les domaines transmembranaires 4 et 5. La topologie de la ferroportine n'est pas connue avec certitude et il existe actuellement plusieurs modèles prédictifs obtenus par simulation informatique, qui placent cette boucle en position intra- ou extracellulaire suivant les cas. Indépendamment de son orientation, la présence de plusieurs mutations sur cette boucle suggère qu'il s'agisse d'un domaine fonctionnel important pour l'export du fer par la ferroportine. Les autres mutations sont localisées dans des domaines transmembranaires putatifs et pourraient affecter l'adressage membranaire de la protéine. Ces mutations sont toutes des mutations faux sens à l'exception de la mutation V162del qui résulte du saut d'un codon GTT dans un triplet entraînant la délétion d'une valine, sans modification du cadre de lecture. [92]

Le diagnostic de cette pathologie repose sur la mise en évidence d'une mutation hétérozygote du gène par un séquençage complet de la zone codante dans un centre spécialisé, car contrairement à l'hémochromatose génétique liée au gène HFE, de nombreuses mutations ont été rapportées. [93]

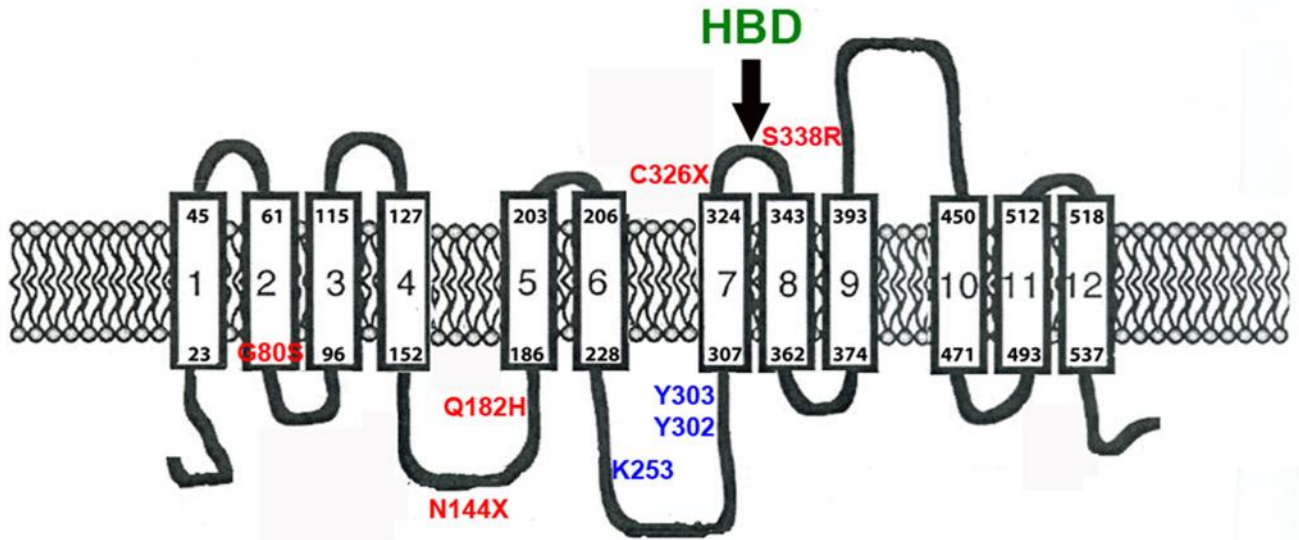


Figure15: modèle prédictif de Fpn montrant la position des mutations qui conduisent à la résistance à l'hepcidine. La structure est basée sur l'étude de Liu et al. [94]

4. Forme commune, la maladie ferroportine

Le mécanisme de cette maladie est expliqué par le rôle particulier joué par la ferroportine au niveau cellulaire. Cette protéine permet d'excréter le fer hors des cellules, notamment les cellules du système réticulo-endothélial, mais aussi les entérocytes. Dans la maladie ferroportine, une mutation du gène va entraîner la perte de cette fonction excrétrice. Le fer, incapable de sortir des cellules concernées, reste séquestré dans celles-ci conduisant à la surcharge macrophagique. Avec le temps, il semble que l'intensité de la surcharge entraîne un dépassement des capacités de stockage de ces cellules, le fer en excès sera tout d'abord fixé à la transferrine qui devient hypersaturée (augmentation du CS-Tf). Puis l'apparition de fer libre intraplasmatique (NTBI) aggravera la surcharge

qui devient mixte, réticulo-endothéliale et parenchymateuse (hépatocytaire). Le rôle cellulaire de la ferroportine explique aussi l'échec partiel des saignées qui sont incapables de mobiliser efficacement le fer séquestré. [4]

5. Forme s'exprimant comme une hémochromatose héréditaire

Dans sa forme typique, la maladie ferroportine se distingue phénotypiquement de façon nette de l'hémochromatose héréditaire classique. L'aspect clinique chez certains sujets et une controverse sur le mode d'action : "perte ou gain de fonction de la protéine" ont conduit une équipe à s'intéresser de plus près aux différentes mutations affectant le gène codant pour la ferroportine. Ils ont ainsi pu montrer que selon la localisation de la mutation sur ce gène, les conséquences sur les fonctions de la protéine différaient considérablement. La majorité des mutations du gène de la ferroportine conduit à la production d'une protéine inactive, donc incapable de faire sortir le fer des cellules. Cependant dans quelques cas, la mutation du gène de la ferroportine va conduire à la production d'une protéine insensible au contrôle négatif de l'hepcidine. L'hepcidine est considérée, comme le principal régulateur négatif de l'absorption digestive du fer et cette fonction s'exerce grâce à son rôle répresseur sur la sortie du fer cellulaire médié par la ferroportine. Dans ce type d'anomalie moléculaire de la ferroportine, le fer est déversé sans régulation par les cellules macrophagiques qui seront donc pauvres en fer, tandis qu'un excès de fer est présent dans le torrent plasmatique et s'accumulera dans les cellules parenchymateuses, comme dans l'hémochromatose héréditaire.[4]

Chapitre III : Diagnostic de l'hémochromatose HFE et prise en charge thérapeutique

A) DIAGNOSTIC DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE

L'évocation du diagnostic se fait à partir de symptômes cliniques divers, isolés ou diversement associés : asthénie, impuissance, arthralgies (surtout métacarpophalangiennes), mélanodermie, diabète, cytolysse modérée chronique, hépatomégalie, cardiomyopathie. [81]

1. Diagnostic individuel

Si le diagnostic est évoqué, le premier examen à réaliser est le dosage du coefficient de saturation de la transferrine. Si celui-ci est supérieur à 45 % il faut réaliser un test génétique à la recherche d'une mutation du gène HFE après avoir éliminé les situations où une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine n'est pas le signe d'une surcharge en fer : cytolysse aiguë avec libération du fer intra-hépatocytaire et insuffisance hépatocellulaire par défaut de synthèse de la transferrine. [95]

Trois situations peuvent alors se présenter :

-Mutation C282Y présente à l'état homozygote (C282Y+/+)

L'homozygotie hémochromatosique est affirmée. Il convient d'effectuer le bilan du retentissement viscéral et/ou métabolique, d'engager le traitement déplétif, et de réaliser une enquête familiale. Il convient de rappeler combien la découverte du gène HFE a bouleversé la stratégie diagnostique de l'hémochromatose, et qu'en particulier la ponction-biopsie hépatique n'est plus désormais réalisée qu'à visée pronostique pour rechercher une fibrose de grade 3

ou 4. En pratique, les critères clinico-biologiques permettant, chez un malade C282Y+/, de ne pas réaliser une ponction-biopsie hépatique, du fait d'un risque de fibrose nul, ont été récemment précisés : il s'agit de la conjonction de l'absence d'hépatomégalie, de l'absence de cytolyse, et d'une ferritinémie inférieure à 1000 ng/mL.

-Mutation C282Y présente à l'état hétérozygote (C282Y+/-)

Il est utile de demander au laboratoire la recherche complémentaire de la mutation H63D afin de rechercher une hétérozygotie composite (C282Y+/- et H63D+/-). En effet, ce profil génétique peut s'accompagner d'un excès en fer significatif, bien que n'atteignant pas le niveau observé au cours de l'homozygotie C282Y.

-Mutation C282Y absente (C282Y-/-)

Il n'est pas justifié de demander la recherche de la mutation H63D car la signification clinique de sa positivité (à l'état hétérozygote ou homozygote) demeure incertaine. Les orientations dominantes sont alors de deux ordres : a) une hémochromatose non liée au gène HFE ; b) une surcharge en fer acquise par apport de fer oral ou parentéral. [96]

2. Diagnostic familial

Il s'agit de la situation qui consiste à partir du diagnostic d'hémochromatose HFE établi chez un sujet donné (= probant) d'évaluer le risque au sein des membres de sa famille et en premier lieu, s'agissant d'une maladie récessive, au niveau de sa fratrie. En ce cas, il importe de mener simultanément (et non successivement) l'évaluation de la saturation de la transferrine et du test HFE dans la mesure où la normalité éventuelle du taux de saturation n'élimine pas le

risque de développement ultérieur d'une surcharge en fer chez un sujet homozygote pour C282Y. C'est le cas notamment chez le sujet jeune ou chez la femme (chez qui l'excès en fer peut ne survenir qu'après la ménopause). Il y aurait donc un risque, en limitant la réalisation du test HFE aux seuls sujets ayant une augmentation de leur taux de saturation de la transferrine, de rassurer à tort ces personnes. [81]

B) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Mesures diététiques

Le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. La consommation d'alcool doit être minime tant que la désaturation n'est pas obtenue et en cas de cirrhose. Le thé diminue l'absorption intestinale du fer, et il est démontré que l'absorption quotidienne de 150 ml de thé à chaque repas permet de diminuer le nombre de phlébotomies nécessaires en traitement d'entretien (de 2 par an). [97]

2. Traitement par saignées

L'indication de ce traitement a été récemment codifiée par la haute autorité de santé selon le stade de l'hémochromatose : les saignées sont débutées à partir du stade II c'est-à-dire dès l'apparition d'une hyperferritinémie ($>300 \mu\text{g/l}$ chez l'homme, $200 \mu\text{g/l}$ chez la femme). En l'absence d'élévation de la ferritine et si le CS est $>45\%$, une surveillance clinique et biologique (CS et ferritine) annuelle est assurée. [98]

Le volume de sang maximal à prélever recommandé varie avec le poids (7ml/kg) sans dépasser 550 ml par saignée. Ce volume doit être adapté à la tolérance du patient, à son âge, et à son état de santé.

En phase d'induction (correspondant à l'élimination de l'excès en fer), la fréquence est en règle hebdomadaire mais doit être adaptée à l'importance de la surcharge en fer et à la tolérance du traitement. La fréquence peut ainsi aller de 2 à 4 saignées par mois. Les saignées sont répétées jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie $\leq 50\mu\text{g/L}$. [99]

Après normalisation du CST et de la ferritine, une saignée d'entretien est effectuée en moyenne tous les 3 à 4 mois à vie. [100]

2.1. Efficacité des saignées

Les saignées ont montré leur efficacité sur la survie des patients. Elles sont très efficaces pour prévenir la fibrose hépatique et en particulier la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Il est même possible qu'elles permettent la régression de la cirrhose lorsque le diagnostic de celle-ci a été posé à un stade précoce. La régression des autres complications de la surcharge martiale est variable. Ainsi, bien que l'hypogonadisme soit réputé irréversible, des cas de régression ont été rapportés. Les saignées peuvent améliorer l'efficacité des antidiabétiques. En ce qui concerne les manifestations rhumatologiques, les résultats sont plus incertains : on ne sait pas si les saignées améliorent l'ostéoporose. Elles n'ont pas d'efficacité sur le rhumatisme hémochromatosique. Les saignées améliorent la fonction ventriculaire gauche, cependant il faut être certain que l'insuffisance cardiaque est bien d'origine hémochromatosique car celles-ci sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque d'une autre cause. [80]

3. Chélateurs

Les chélateurs chimiques du fer sont en plein développement. Seule la déféroxamine (Desféral[®]) a l'AMM dans le traitement de l'hémochromatose génétique ; elle est réservée aux malades ne pouvant avoir de saignées ; son utilisation est contraignante en raison de son administration par voie parentérale et son coût élevé. Parmi les chélateurs oraux du fer, la déférasirox (Exjade[®]) n'a pas l'AMM dans le traitement de l'hémochromatose génétique, et est réservée pour le moment aux surcharges en fer secondaire aux transfusions fréquentes.[80]

3.1. Desferrioxamine (Desféral[®]).

Ce chélateur, non utilisable par voie orale, doit être administré par voie parentérale. La perfusion continue par voie sous-cutanée est, en dehors de l'urgence, la modalité de choix. Elle se fait en variant les sites (région abdominale, cuisses, bras), au moyen d'une aiguille reliée à un infuseur de petite taille, porté à la ceinture. La desferrioxamine est administrée le jour, sur une douzaine d'heures, 5 à 6 j/7. L'adjonction de vitamine C per os (200 mg/j), qui permet de potentialiser l'effet de chélation, est habituelle.

La tolérance de ce traitement peut être considérée comme bonne. Un certain nombre de complications ont cependant été décrites: ophtalmologiques, traduites par une diminution de l'acuité visuelle et une perte de la vision des couleurs, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement; auditives à type de déficit portant sur les hautes fréquences, pouvant aller jusqu'à la surdité, et semblant moins réversibles; cardiaques à type de défaillance myocardique, secondaire à la charge en vitamine C associée. C'est pourquoi il faut ne débiter la vitamine C qu'après quelques semaines de desferrioxamine. Ces complications sont plus fréquentes en cas de fortes doses ainsi que chez les sujets présentant une faible surcharge en fer. [97]

4. Erythraphérèse

L'érythraphérèse est une technique d'aphérèse qui permet le prélèvement sélectif des hématies d'un patient grâce à un séparateur de cellules. Elle offre la possibilité de dépléter le patient en hématies rapidement, en toute sécurité et de façon automatisée.

Le rationnel de cette stratégie repose sur le fait qu'à volume prélevé égal, la quantité d'hématies, et donc la déplétion martiale, est le double de celle obtenue par saignée conventionnelle. La conséquence directe pour le patient est un espacement des séances et une diminution du nombre de ponctions veineuses tout en majorant l'importance de la déplétion. La normalisation des réserves en fer est plus rapide ce qui est favorable pour le pronostic fonctionnel et vital des patients. Un intervalle de 15 jours entre deux aphérèses est habituellement programmé, ce qui permet une meilleure reconstitution de la masse érythrocytaire et donc une réduction du risque d'annulation de la séance du fait d'une anémie. En effet, le prélèvement, en une seule fois, d'un grand volume d'hématies stimule d'avantage l'érythropoïèse que le même volume prélevé en plusieurs séances. [101]

Chapitre IV: Diagnostic des hémochromatoses non liées à HFE1 et traitement

A) DIAGNOSTIC DES HEMOCHROMATOSES NON LIEES A HFE1

Dans quelque cas, un tableau clinicobiologique indéniable de surcharge en fer ne correspond pas à une homozygotie C282Y. Il est alors justifié d'entreprendre, surtout s'il existe une histoire familiale, la recherche systématique d'autres mutations du gène HFE1 et des autres gènes HFE. Quelques notions pourront éventuellement servir à un ordre préférentiel de ces analyses :

- Un tableau classique d'hémochromatose peut faire évoquer des mutations dans le gène Tfr2, mais en pratique les mutations de ce gène sont rarissimes dans les populations d'Europe du Nord ;
- Une expression clinicobiologique précoce orientera dans un premier temps vers les gènes de l'hémojuvéline (HFE2A) et de l'hepcidine (HFE2B) ;
- Une histoire familiale avec transmission dominante, une hyperferritinémie sans augmentation conséquente du pourcentage de saturation de la transferrine, éventuellement les données de l'histologie, doivent orienter vers une hémochromatose de type 4. En termes de fréquence, ces anomalies de la ferroportine sont la deuxième cause de phénotype hémochromatosique. Il conviendra d'écarter le syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie dû à des mutations du gène des chaînes L de la ferritine et qui se distingue du syndrome précédent par l'absence de surcharge hépatique en fer. [71]

La nouvelle approche diagnostique des surcharges génétiques en fer repose sur une démarche en trois temps.

1. Affirmer la surcharge en fer de l'organisme

- La surcharge en fer est le plus souvent évoquée à partir des signes cliniques disparates : fatigue chronique, douleurs articulaires de type inflammatoire, mélanodermie, hépatopathie, diabète, troubles cardiaques... ;

- Une fois évoquée, la suspicion de surcharge en fer doit être confortée par le repérage d'une hyperferritinémie (supérieure à 300 µg/l chez l'homme et à 200 µg/l chez la femme). Avant que de rapporter l'hyperferritinémie à une authentique surcharge en fer, il convient d'écarter les principales situations de faux-positifs. [13]

Les mécanismes conduisant à une hyperferritinémie sont au nombre de deux : la lyse cellulaire (essentiellement hépatique et musculaire) et l'augmentation de synthèse par induction (alcool, inflammation, surcharge en fer...) ou par dérégulation génétique (mutation sur le gène de la L ferritine).[102]

L'examen par résonance magnétique nucléaire (RMN) est beaucoup plus performant. Le fer est une substance superparamagnétique. Placé dans un champ magnétique, le fer est responsable d'un raccourcissement du temps de relaxation surtout prononcé en T2 (relaxation transversale), entraînant une diminution du signal en T2 (aspect plus noir). Cette diminution du signal en T2 est plus certainement due à la présence de fer intracytoplasmique en excès qu'à la présence de ferritine en excès dans les cellules. Lorsqu'il étudie l'intensité du signal du ratio foie/muscle en utilisant des séquences T2 en gradient écho, sur des machines puissantes délivrant de hauts champs magnétiques

(> ou =1,5 Tesla), l'examen offre une excellente sensibilité et peut donner une appréciation quantitative de la surcharge en fer de l'organisme jusqu'à des valeurs de 300 $\mu\text{moles/g}$ de tissu hépatique (poids sec). [14]

La mesure de l'index hépatique en fer (concentration hépatique [$\mu\text{mole/g}$] en fer /âge) à l'aide de l'IRM donne des indications intéressantes permettant de compléter la panoplie diagnostique pour différencier certaines hémochromatoses génétiques rares d'autres situations beaucoup plus fréquentes comme le syndrome métabolique ou d'insulino-résistance, qui est associé à une surcharge en fer relativement modérée. Il existe une bonne corrélation entre l'intensité de l'hyposignal hépatique et la quantification du fer sur la biopsie hépatique. L'IRM hépatique est une technique qui offre une alternative non invasive à la ponction biopsie hépatique (PBH) pour quantifier la surcharge en fer, la PBH étant réservée à l'évaluation du degré d'atteinte hépatique et le pronostic en recherchant une stéato-hépatite dans le cadre d'une hépatosidérose dysmétabolique, une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.[58]

2. Écarter une surcharge en fer acquise

Qui peut être due soit à :

- La transfusion globulaire chroniques
- L'Erythropoïèse inefficaces : myélodysplasies particulièrement anémie hémolytiques
- L'Ingestion de fer : surtout parentérales
- Les Maladies hépatiques
- Le Syndrome dysmétabolique
- Les Porphyrries cutanées tardives. [51]

3. Affirmer la nature génétique de la surcharge

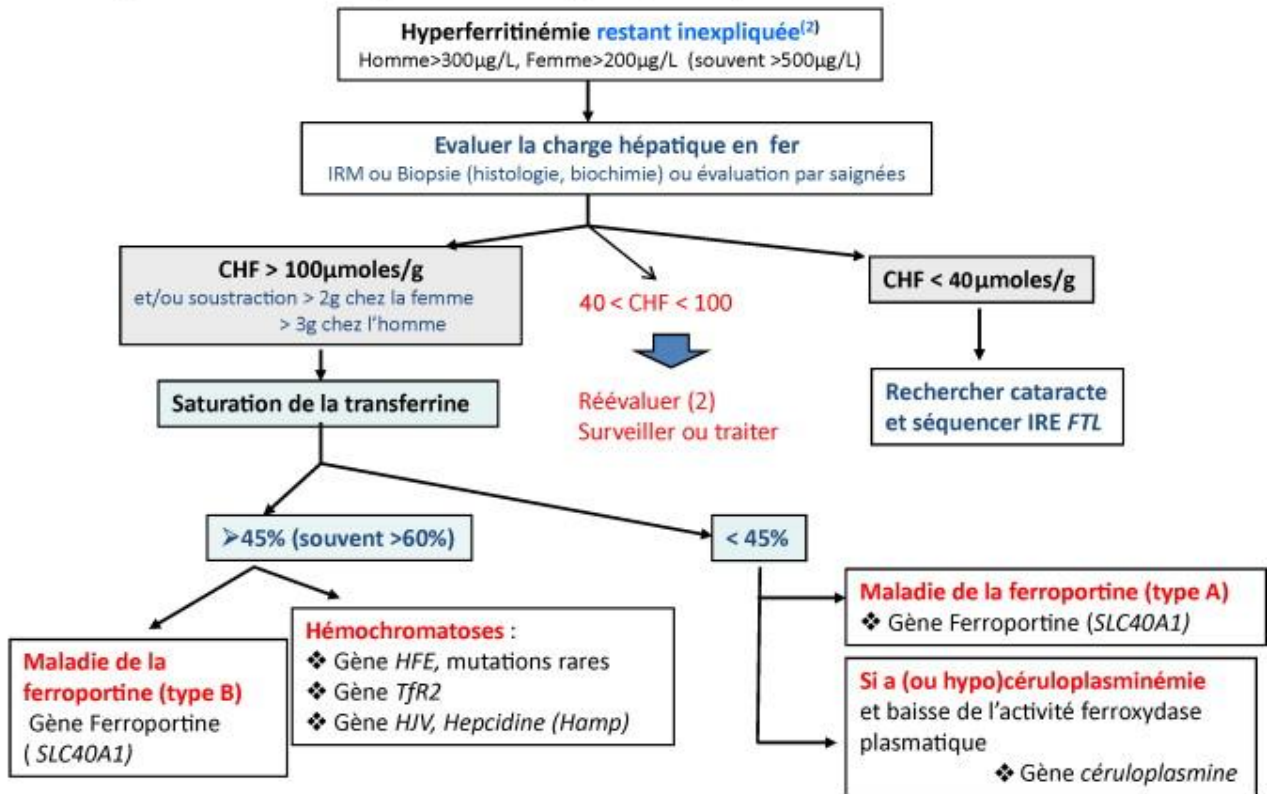
Cette dernière étape repose sur deux types d'arguments :

- Le recueil d'éventuelles données familiales ;
- L'appréciation chez le probant de son taux de fer plasmatique, en fait plus souvent de son taux de saturation de la transferrine (ce dernier paramètre étant à la fois plus sensible que la sidérémie en cas d'hémochromatose de type 1 et potentiellement indicateur de la présence de FNLT). Dès lors, deux cas de figure peuvent se présenter :

Le fer sérique (ou le taux de saturation de la transferrine) est élevé : une surcharge génétique par hepcidinodéficiencie est alors en cause et il convient de demander les recherches génétiques appropriées, à savoir en premier lieu (chez le sujet caucasien) la mutation C282Y puis, en cas de négativité de cette recherche, les mutations de l'hémojuvéline, de l'hepcidine et du RTf2 (voire de la ferroportine dans le cadre d'une maladie de la ferroportine de type B),

Le fer sérique (ou le taux de saturation de la transferrine) est normal (ou bas) : la recherche de mutations du gène de la ferroportine est alors justifiée, ce d'autant qu'aurait été repérée chez les parents du premier degré une hyperferritinémie à saturation de la transferrine normale ou basse (puisque'il s'agit d'une affection à transmission dominante). [13]

Diagnostic des surcharges en fer d'origine génétique - formes rares⁽¹⁾



(1) Hors hémochromatose liée au génotype p.[Cys282Tyr]+p.[Cys282Tyr]

(2) Après exclusion des formes acquises: Syndrome dysmétabolique (Diabète-insulino-résistance/intolérance au glucose, surcharge pondérale, hyperlipidémie, HTA), Consommation excessive d'alcool (réévaluer la ferritine sérique après sevrage), Syndrome inflammatoire (CRP-réévaluer la ferritine sérique après normalisation), Cytolyse hépatique ou musculaire, Apports exogènes en fer (transfusions sanguines, supplémentation en fer), Maladies hématologiques (hémolyse, myelodysplasie,...)

Figure16: Stratégie diagnostique d'une surcharge héréditaire en fer rare (d'après le site du Centre de référence des surcharges en fer rares d'origine génétique. [68])

B) TRAITEMENT DES HEMOCHROMATOSES NON LIEES A HFE1

1. Hémochromatoses de type 2, 3 et 4B

Les saignées restent la thérapeutique de référence, le recyclage du fer à partir des zones de stockage se faisant aisément (puisque la protéine d'export, la ferroportine, n'est pas affectée). En cas de surcharge massive, comme il est observé dans les hémochromatoses juvéniles, le traitement est basé sur une déplétion sanguine (saignées) intensive, parfois associée, en cas d'atteinte cardiaque, à l'administration parentérale de desferrioxamine. [53] [68]

2. Hémochromatose de type 4A

Ici le traitement par saignées peut poser problème du fait même de l'altération de la fonction d'export de la ferroportine. En effet, le recyclage du fer à partir des sites de stockage ne se fait que médiocrement, exposant les sujets saignés au développement d'une anémie. Le déférasirox pourrait donc être indiqué. [68]



Conclusion



Suite à l'évolution de la génétique et de la biologie moléculaire, plusieurs gènes et protéines impliqués dans le métabolisme du fer sont identifiés (HFE, HAMP, HJV, RTf2, SLC40A1...), ces gènes permettent une régulation bien organisée de l'absorption digestive du fer et de son recyclage à partir du fer héminique. Malgré cette évolution, de nombreux mécanismes et voies de régulation restent à élucider.

L'organisme peut être exposé à un double risque de carence ou de surcharge en fer. La carence peut se manifester au cours des anémies ferriprives, des anémies inflammatoires et en cas d'augmentation des besoins physiologiques en fer. En raison du rôle vital du fer, la carence martiale se répercute sur plusieurs fonctions biologiques.

Le diagnostic de la carence martiale repose sur le dosage de la ferritine, mais en cas des anémies inflammatoires ou d'anémie mixte, le dosage du récepteur soluble de la transferrine est très utile pour établir le diagnostic.

Les étiologies de la surcharge en fer sont multiples cependant, les plus importantes et qui causent plus d'accumulation de fer au niveau de l'organisme sont ceux d'origine génétique. Le diagnostic des surcharges en fer nécessite le dosage de la ferritine et la mesure du CST qui seront interprétés simultanément. L'IRM intervient dans l'affirmation et la quantification de la surcharge cette technique non invasive a remplacé la PBH dont le rôle reste limité à l'évaluation de la fibrose.

Les hémochromatoses sont des maladies graves et dont les complications menacent le pronostic vital, cependant le traitement est simple et efficace ainsi que la compréhension des mécanismes de ces maladies donne de nouvelles perspectives pour l'approche thérapeutique.



Résumé



Résumé

Métabolisme physiopathologique du fer: avancées actuelles

Rapporteur: Pr. Azlarab Masrar

Auteur : Sara Zayrit

Mots-clés : physiologie du fer, pathologie du fer, exploration, homéostasie.

Le fer est un élément vital, nécessaire pour la survie des organismes, et impliqué dans plusieurs fonctions biologiques.

L'objectif de notre travail est de rapporter les avancées actuelles sur le métabolisme du fer en soulignant les pathologies carencielles et de surcharge liées à son métabolisme.

Il provient essentiellement du recyclage du fer héminique par le phénomène de l'érythrophagocytose et pour une faible partie des apports alimentaires. L'absorption digestive du fer détermine le capital martial de l'organisme. Plusieurs protéines sont impliquées dans le transport et la régulation (DMT1, DCtyb, FPN, Héphaésthine, hepcidine, HFE).

Le maintien de l'homéostasie ferrique implique la régulation de l'absorption digestive du fer, le recyclage du fer par l'érythrophagocytose et le système IRE/IRP qui module l'expression des protéines intervenant dans le métabolisme du fer (RTf1, ferritine, DMT1, ferroportine).

Actuellement, les pathologies carencielles et de surcharge en fer sont liées à des mécanismes physiopathologiques bien établis.

La prise en charge thérapeutique repose sur les traitements substitutifs dans les carences et sur les chélateurs dans les surcharges ferriques.

Abstract:

Physiopathological metabolism of iron: current progress

Supervisor: Pr. Azlarab Masrar

Author : Sara Zayrit

Keywords: physiology of iron, pathology of iron, exploration, homeostasis

Iron is a vital element which is necessary for the survival of organisms. It is involved in multiple biological functions.

The aim of our work is to report the current progress on the metabolism of iron by highlighting deficiency diseases and overload related to its metabolism.

It comes mainly from the recycling of heme iron by the phenomenon of erythrophagocytosis and a small portion of food intake. Intestinal absorption of iron determines iron capital of the organism. Several proteins are involved in transport and regulation (DMT1, DCytb, FPN, hephaestin, hepcidin, HFE).

Maintaining iron homeostasis involves the regulation of the intestinal iron absorption, iron recycling by erythrophagocytosis and the IRE / IRP modulates the expression of proteins involved in iron metabolism (Rtf1, ferritin, DMT1, ferroportin).

Currently, deficiency diseases and overload are related to clear physiopathological mechanisms.

The therapy is based on replacement therapy in deficiency and also on chelators in the iron overload.

ملخص

الاستقلاب الفيزيومي مرضي للحديد: التطورات الحالية

المشرف: الأستاذ مسرار عز العرب

من طرف: سارة ازعيريط

الكلمات الرئيسية: فيزيولوجية الحديد-أمراض الحديد استكشاف توازن.

الحديد عنصر حيوي، ضروري لبقاء الكائنات ويشارك في العديد من الوظائف البيولوجية.


الهدف من عملنا هو نقل التطورات الحالية المتعلقة باستقلاب الحديد بإبراز أمراض نقص و فرط الحديد المرتبطة باستقلابه.

يعد مصدره الأساسي هو إعادة تدوير الحديد هيم بواسطة ظاهرة بلعمة الكريات الحمراء، وتوفر المصادر الغذائية جزءا صغيرا من الحديد.


يحدد الامتصاص المعوي للحديد مخزونه في الجسم، وتتدخل العديد من البروتينات في نقل الحديد وتنظيمه (الناقل 1 للمعادن ثنائية التكافؤ، سيتوكروم ب العفجي، فيربورتين، الهيفائستين، الهبسيدين وبروتين ارتفاع الحديد).

يتطلب الحفاظ على توازن الحديد: تنظيم امتصاص الأمعاء للحديد، وإعادة تدوير الحديد بواسطة بلعمة الكريات الحمراء، وتدخل النظام العنصر المستجيب للحديد/ البروتين المنظم للحديد، الذي ينظم تعبير البروتينات المشاركة في استقلاب الحديد (مستقبل الترانسفيرين 1، الفيريتين، الناقل 1 للمعادن ثنائية التكافؤ، الفيربورتين).

حاليا ترتبط أمراض نقص و فرط الحديد بآليات فيزيومترية واضحة. و يعتمد العلاج على العلاجات البديلة في حالات النقص و على اللواقظ في حالات فرط الحديد.



*Références
bibliographiques*



- [1] **BEAUMONT C.**
Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer.
Médecine sciences 2004 ; 20 (1) : 68 – 72.
- [2] **MARIO N, PERNET P.**
Les difficultés d'interprétation du bilan martial.
Revue Francophone des Laboratoires 2008 ; 2008 (406) : 67-71.
- [3] **BOUIZEGARENE P, COULHON M, DEYBACH J, DIMITRI T, LAMORIL J.**
Les hémochromatoses héréditaires : partie III Les autres hémochromatoses héréditaires.
Immunoanalyse & biologie spécialisée 2006 ; 21(4) : 191 – 201.
- [4] **AGUILAR-MARTINEZ P.**
Surcharges en fer héréditaires non liées au gène HFE.
La Presse médicale 2007 ; 36 (9) :1279 – 1291.
- [5] **Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J.**
Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition.
La Revue de Médecine Interne 2005 ; 26 (4) :315-324.
- [6] **Loreal O, Pigeon C, Deugnier Y, Brissot P.**
Métabolisme du fer.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2000 ; 24 (5) : 56-61.

- [7] **Bouizegarène P, Coulhon P, Deybach C, Tchernitchko D, Lamoril J.**
Les hémochromatoses héréditaires.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 2006 ; 21 (2) : 65-78
- [8] **Omar S, Feki M, Kaabachi N.**
Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements.
Annales de Biologie Clinique 2006 ; 64 (6) : 523-34.
- [9] **Beaumont C.**
Actualités du métabolisme du fer.
La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30 suppl 4: S307-S310.
- [10] **Beaumont C, Nicolas G, Vaulont S.**
L'hepcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer.
Hématologie 2003 ; 9 (1) : 27-36.
- [11] **Delaby C, Deybach C, Beaumont C.**
L'hepcidine et le métabolisme du fer.
La Revue de Médecine Interne 2007 ; 28(7) : 510-512.
- [12] **AHID S.**
Etude comparative de l'exploration des paramètres du métabolisme du fer
dans les carences et les surcharges martiales.
Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat,
université MOHAMED V, 2001, n°58, p15.

- [13] **Brissot P.**
Les hémochromatoses nouvelle compréhension nouveaux traitements.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009 ; 33 (8-9) : 859-867.
- [14] **Rose C, Cambier N, Mahieu M, Ernst O, Fenaux P.**
Surcharge martiale et syndromes myélodysplasiques.
Transfusion Clinique et Biologique 2001 ; 8 (5) : 422-432.
- [15] **MERRET L.**
Interprétation des hyperferritinémies à l'heure du diagnostic de
l'hémochromatose génétique.
Thèse de médecine, faculté de médecine de CRETEIL, Université de Paris
VAL DE MARNE, 2006, p12.
- [16] **ERRACHID Y.**
La carence en fer aspects fondamentaux et mise au point de méthodes
qualitative et quantitative de contrôle de la farine enrichie.
Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat,
université MOHAMED V, 2006, n°57, p16.
- [17] **MOUCHERE A.**
Le récepteur soluble de la transferrine intérêt dans le diagnostic de la
carence martiale chez le patient insuffisant rénal chronique hémodialysé.
Thèse de pharmacie, faculté de pharmacie, université de NANTES, 2006,
n°32, p11.

- [18] **Beguïn Y.**
Le métabolisme du fer.
Hématologie 2002; 8 : 7-12.
- [19] **Loréal O, Brissot P.**
L'hepcidine petite molécule grands desseins.
La Revue de Médecine Interne 2003 ; 24 (4) : 213-215.
- [20] **Loréal O, Détivaud L, Bardou-Jacquet E, Island M, Jouanolle A.**
Hémojuvéline et pathologies du métabolisme du fer.
Hépto-Gastro2009 ; 16 (3) : 173-9.
- [21] **Loréal O, Island M, Holmström P, Fatih N, Deugnier Y, Brissot P.**
Hepcidine et son impact en pathologie.
Hépto-gastro 2008 ; 15 (4) : 275-283.
- [22] **Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, David V, Brissot P, Jouanolle A.**
Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE de type1.
La Presse Médicale 2007 ; 36 (9) : 1271-1277.
- [23] **LOREAL O , CAMBERLEIN E , TROADEC M , ABGUEGUEN E , DETIVAUD L, LESCOAT G , GABORIAU F , BRISSOT P.**
Métabolisme du fer chez le sujet normal.
Néphrologie & thérapeutique2006 ; 2 (5) : 290-297.

- [24] **Viatte L, Vaulont s.**
Hepcidin the iron watcher.
Biochimie2009; 91(10): 1223-1228.
- [25] **Cattan D.**
Anémies d'origine digestive.
EMC - Hépto-Gastroenterologie2005 ; 2 (2) :124-149
- [26] **Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, Renversez J, Sebahoun G.**
Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer.
Annales de Biologie Clinique2001 ; 59(2) : 149-55.
- [27] **Béguin Y.**
Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer.
Hématologie 2001 ; 7(3) : 161-9.
- [28] **Méchinaud F.**
Anémie par carence martiale.
Médecine thérapeutique / Pédiatrie2000 ; 3 (5):361-6.
- [29] **PIEDNOIR P.**
Carence martiale pré et post opératoire en chirurgie cardiaque une étude prospective observationnelle.
Thèse de médecine, faculté de médecine PARIS DESCARTES, université PARIS DESCARTES PARIS 5, 2009, p32.

- [30] **ESSADIKI A.**
Récepteur soluble de la transferrine intérêt chez l'hémodialysé chronique.
Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de rabat,
université MOHAMMED V, 2009, n°44, p27.
- [31] **MARIO N, PERNET P.**
Quels marqueurs pour le bilan martial.
Spectra biologie A 2007 ; 26 (163) : 48-53.
- [32] **Thielen V, Close P, Hennen G.**
L'hémochromatose la plus fréquente des maladies rares.
Rev Med Liege 2004; 59(3): 149-154.
- [33] **ABBAR O.**
Intérêt du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic de la
carence martiale au cours de l'anémie inflammatoire des maladies
chroniques.
Thèse de pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat,
université MOHAMMED V, 2009, N° 15, p24.
- [34] **Bouhnik Y, Nahon S, Landi B.**
Diagnostic et traitement des saignements digestifs occultes.
Gastroentérologie clinique et biologique 2000; 24(3) :317-323.
- [35] **Émile C.**
Démarche diagnostique devant une anémie.
Option/Bio 2009; 20(416): 19-21.

- [36] **Nahon S, Agret F.**
Bilan digestif des patients ayant une anémie ferriprive.
Hépto-Gastro 2003; 10 (5): 353-9.
- [37] **Nahon S, Bouhnik Y.**
Exploration d'un déficit en fer.
Gastroentérologie Clinique et biologique 2000 ; 24 (5) : 62-67.
- [38] **Espanel C, Kafando E, Hérault B, Petit A, Herault O, Binet C.**
Anémies ferriprives signes d'appel diagnostique et prise en charge.
Transfusion Clinique et Biologique 2007 ; 14(1) : 21-24.
- [39] **GROSBOIS B, CAZALETS-LACOSTE C, LAURAT E.**
La carence en fer d'origine nutritionnelle.
Médecine et nutrition A 2001; 37 (5): 203-208.
- [40] **FAIRBANKS V, BEUTER E.**
Iron deficiency.
In: Williams W, Beutler E, Ersley AJ, Lichmann MA, Edit.
Hématologie. New York: Mc Graw Hill; 1990. p: 482-505.
- [41] **GROSBOIS B, DECAUX O, CADOR B.**
Les carences en fer chez l'homme.
Bulletin de l'Académie nationale de médecine A 2005 ; 189 (8) : 1649-1664.
- [42] **Leporrier M, Seguin A.**
Iron deficiency anaemia.
Rev Prat 2004; 5: 217-23.

- [43] **Beyne-Rauzy O.**
Anémie inflammatoire physiopathologie et prise en charge.
La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30 suppl 4: 311-314.
- [44] **Pautas E, Chambon-Pautas C, Gouronnec A.**
Anémie du sujet âgé.
EMC – Médecine 2004 ; 1(6) :526-533.
- [45] **Varet B.**
Anémie inflammatoire diagnostic et traitement.
Hématologie 2002; 8: 17-9.
- [46] **KLEIN E, GEORGES A, BROSSAUD J.**
Erythropoïétine Quand la prescrire Pourquoi et comment la doser.
Annales de biologie clinique 2009 ; 67 (5) : 505-515.
- [47] **DIAKITE G.**
Etude épidémio-clinique de l'anémie sur grossesse à propos de 120 cas.
Thèse de médecine, Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-
Stomatologie, université de BA MA K O, 2005, p3.
- [48] **SUBIRAN BUISSET C.**
Traitement des anémies ferriprives de la grossesse par apport martial voie
intraveineuse versus voie orale.
Thèse de médecine, faculté de médecine de NANCY, université HENRI
POINCARÉ NANCY I, 2000, p43.

- [49] **Arfi J.**
Anémies de la grossesse.
Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2004 ; 17 (4) :181-184.
- [50] **Schaefer R, Huch R, Krafft A.**
Recommandations actuelles pour le traitement de l'anémie ferriprive.
Revue Médicale Suisse 2007 ; N° 105, Numéro d'article : 31015.
- [51] **Dine G, Rehn Y, Brahim S, Genty V.**
Surcharge en fer intérêt des tests biomoléculaires dans la prise en charge diagnostique.
Immunoanalyse & Biologie Spécialisée 2002 ; 17(2) :85-89.
- [52] **Ruivard M.**
Surcharges en fer d'origine génétique et hépatosidérose dysmétabolique.
La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30 (1) : 35-42.
- [53] **BRISSOT P , LE LAN C , LORHO R , LOREAL O.**
Hémochromatoses non liées à HFE-1.
La Lettre de l'hépatogastroentérologue 2005 ; 8 (2) : 62- 64
- [54] **Abergel A, Sapin V, Bonny C, Rosenfeld L, Creveaux I, Dalens I.**
Le déficit héréditaire en céruléoplasmine.
Hépatogastro 2000 ; 7 (2) : 93-101.
- [55] **Thuret I, Fossat C, Perrimond H.**
Hypersidéroses de l'enfant.
EMC – Pédiatrie 2005 ; 2 (4) : 296-302.

- [56] **Cadet E, Perez A, Capron D, Rochette J.**
Bases moléculaires des hémochromatoses génétiques.
La Revue de Médecine Interne 2005 ; 26 (5) : 393-402.
- [57] **Martinez P, Schved J.**
Vers une classification raisonnée des surcharges en fer et des
hyperferritinémies d'origine génétique.
Hématologie 2004 ; 10 (4) : 275-85.
- [58] **DE KORWIN.**
Les surcharges en fer.
Néphrologie et thérapeutique 2006; 2 (5): 304-312.
- [59] **Fellman V.**
The GRACILE Syndrome a Neonatal Lethal Metabolic Disorder with Iron
Overload.
Blood Cells Molecules and Diseases 2002; 29 (3):444-450.
- [60] **Malliopoulos X, Maisonneuve B, Vassel C.**
Diagnostic d'ataxie de Friedreich apport des explorations
neurophysiologiques.
Archives de Pédiatrie 2007 ; 14 (12) :1431-1434.
- [61] **Pandolfo M.**
Friedreich's Ataxia.
Genetic Instabilities and Neurological Diseases 2006; 277-296.

- [62] **Lainé F, Deugnier Y.**
Hépatosidérose dysmétabolique saigner ou ne pas saigner.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008 ; 32 (4) : 421-424.
- [63] **Hezode C, Dhumeaux D.**
Fer et hépatopathies chroniques en dehors de l'hémochromatose génétique
et de l'hépatosidérose dysmétabolique.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2000 ; 24(5) :82-87.
- [64] **Deugnier Y, Moirand R, Lainé F, Brissot P.**
Diagnostic des surcharges en fer.
Hématologie 2000 ; 6 (6) :442-8.
- [65] **Deugnier Y, Moirand R, Mendler M, Brissot P.**
Surcharges en fer non hémochromatosiques.
Hépatogastro 2000 ; 7 (2) :103-8.
- [66] **Dhumeaux D, Revuz J.**
Les manifestations hépatiques au cours des porphyries.
Médecine thérapeutique 2000 ; 6 (1) : 54-8.
- [67] **Janower S, Rosmorduc O, Cohen A.**
Atteinte cardiaque de l'hémochromatose.
La Presse Médicale 2007 ; 36 (9): 1301-1312.
- [68] **Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M,
Island M, Loréal O, Jouanolle A.**
Surcharges héréditaires en fer.
Pathologie Biologie. In press 2009.

- [69] **Durupt S, Durieu I, Nové-Josserand R, Bencharif L, Rousset H.**
L'hémochromatose génétique.
La Revue de Médecine Interne 2000 ; 21(11) : 961-971.
- [70] **Bouizegarène P, Coulhon M, Deybach J, Dimitri T, Lamoril J.**
Les hémochromatoses héréditaires partie II L'hémochromatose héréditaire liée au HFE.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 2006 ; 21(3) : 128-137.
- [71] **David V, Jouanolle A, Mosser J, Brissot P, Deugnier Y, Le Gall J.**
Diagnostic génétique de l'hémochromatose.
Hématologie 2004 ; 10 (6) : 447-52.
- [72] **Le Gall J.**
Hémochromatoses : génétique moléculaire.
Hépatogastro 1999 ; 6 (3) :183-8.
- [73] **Cattan D.**
Régulation de l'absorption du fer : données nouvelles.
EMC – Hépatologie 2004 ; 1 (2) :82-97.
- [74] **Lacombe D.**
Les pathologies génétiques ostéoarticulaires à l'ère de la biologie moléculaire.
Revue du Rhumatisme 2004 ; 71(10-11) : 865-871.

- [75] **Deugnier Y, David V.**
Génétique et épidémiologie des hémochromatoses génétiques.
Médecine thérapeutique 2001 ; 7 (5) : 346-9.
- [76] **Grandchamp B.**
Classification des hémochromatoses.
Hépatogastro 2003 ; 10 (2) :97-102.
- [77] **Lucotte G, Champenois T.**
Recherche des mutations de l'hémochromatose dans une série de 1 615 patients présentant une surcharge sérique en fer.
Immunoanalyse & Biologie Spécialisée 2002 ; 17 (1) : 14-17.
- [78] **Le Gac G, Gourlaouen I, Mercier A, Chanu B, Jacolot S, Scotet V, Mura C, Férec C.**
Hétérogénéité génétique et allélique des hémochromatoses héréditaires.
Hématologie 2004 ; 10 (1) : 24-32.
- [79] **Chalès G, Guggenbuhl P.**
Quand et comment dépister une hémochromatose génétique.
Revue du Rhumatisme 2003 ; 70 (7) :573-581.
- [80] **Buffet C.**
L'hémochromatose à l'heure de la génétique.
La Presse Médicale 2007 ; 36 (9) : 1269-1270.

- [81] **Brissot P, Le Lan C, Troadec M, Lorho R, Ropert M, Lescoat G, Loréal O.**
Hémochromatose HFE approche pathogénique et diagnostique.
Transfusion Clinique et Biologique 2005 ; 12 (2) : 77-82.
- [82] **DEUGNIER Y, BOURGAIN C, MOSSER J.**
Facteurs acquis et génétiques de modulation de la pénétrance de
l'hémochromatose HFE.
Bulletin de l'académie nationale de médecine 2008 ; 192 (5) :873-881.
- [83] **Guggenbuhl P, Albert J, Chalès G.**
Manifestations rhumatologiques de l'hémochromatose génétique.
La Presse Médicale 2007 ; 36 (9) : 1313-1318.
- [84] **Langlard J.**
Cardiomyopathies restrictives.
EMC - Cardiologie-Angéiologie2004 ; 1(3) : 256-270.
- [85] **Young J.**
Conséquences endocrines des hémochromatoses.
La Presse Médicale2007 ; 36 (9) : 1319-1325.
- [86] **Moirand R.**
Hémochromatose.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2000 ; 24 (5) : 68-78.

- [87] **DUBOSCLARD E, KOTTLER M.**
Déficits gonadotropes d'origine génétique et infertilité masculine.
Reproduction humaine et hormones 2003; 16 (6): 391 – 400.
- [88] **Vyoral D, Petrák J.**
Hepcidin a direct link between iron metabolism and immunity.
The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2005; 37 (9):
1768-1773.
- [89] **Viatte L, Vaulont S.**
L'hepcidine un nouveau regard sur le métabolisme du fer.
Hépatogastro 2005 ; 12 (3) :199-209.
- [90] **Viatte L, Vaulont S.**
L'hepcidine une histoire de fer au cœur du foie.
Hématologie 2007 ; 13 (3) : 165-76.
- [91] **Loréal O, Le Lan C, Troadec M, Guyader D, Brissot P.**
Actualités sur l'hémochromatose.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2004 ; 28 (5) : 92-102.
- [92] **Goncalves A, Beaumont C.**
La ferroportine une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme
du fer. Hématologie 2004 ; 10 (6) : 453-63.
- [93] **Camberlein E, Fatih N, Detivaud L, Bardou-jacquet E, Jouanolle A,
Deugnier Y, Brissot P, Loréal O.**
Ferroportine et pathologies du métabolisme du fer.
Hépatogastro 2008; 15 (5): 355-361.

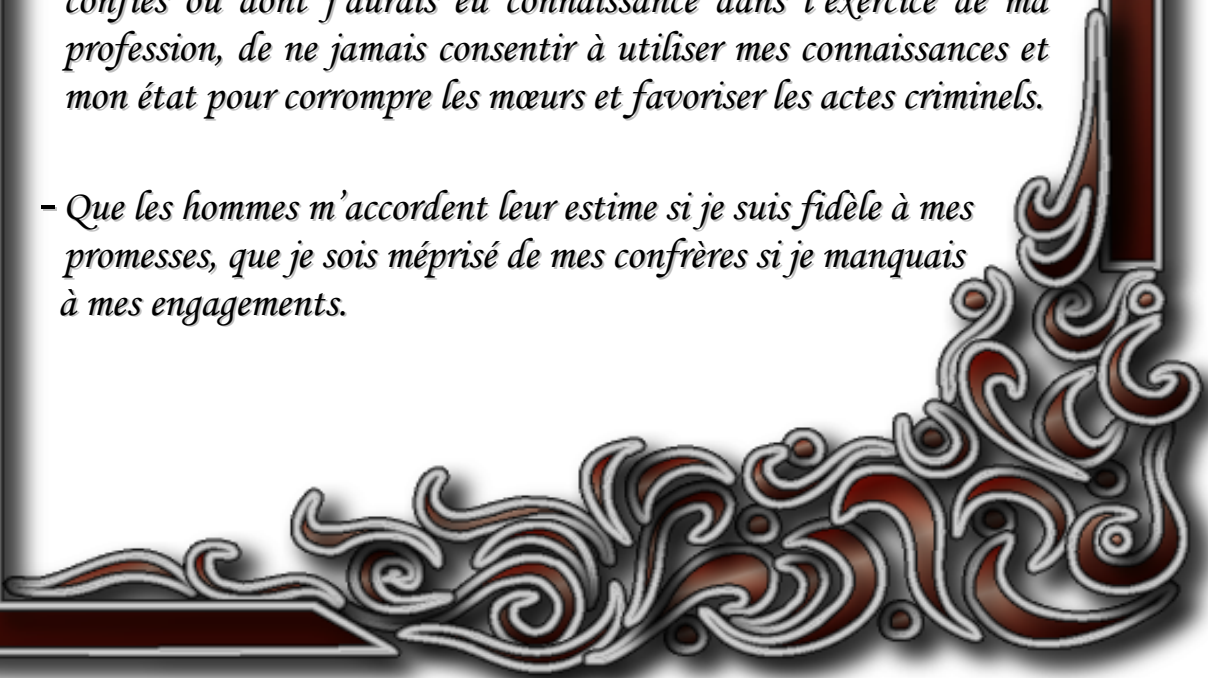
- [94] **De Domenico I, Nemeth E, Nelson J, Phillips J, Ajioka R, Kay M, Kushner J, Ganz T, Ward D, Kaplan J.**
The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved.
Cell Metab 2008; 8(2): 146–156.
- [95] **Sarfati J.**
Hémochromatose de la génétique à la clinique.
Annales d'Endocrinologie 2008 ; 69 (1) : 88-90.
- [96] **Brissot P.**
Stratégie diagnostique d'une surcharge en fer de l'adulte (hors surcharges en fer d'origine hématologique).
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2000 ; 24 (5) : 88-89.
- [97] **Moirand R.**
Traitement de l'hémochromatose.
Médecine thérapeutique 2001 ; 7 (5) : 356-60.
- [98] **EYMARD C.**
Effet de la déplétion sanguine sur les marqueurs du cartilage et de la synoviale chez les patients ayant une hémochromatose de type HFE1.
Thèse de médecine, faculté de médecine de CRETEIL, université PARIS Val DE MARNE, année 2008, p12.
- [99] **BRISSOT P, DE BELS F.**
Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE : Hémochromatose.
La Presse médicale 2007 ; 36 (9) : 1295-1300.

- [100] **Dehan C, Delacour H, Terrier F, Gardet V, Koeck J.**
Rôle du Laboratoire dans le Diagnostic et le Suivi des Hémochromatoses
Héréditaires.
Revue Francophone des Laboratoires 2007 ; 2007 (394) : 41-49.
- [101] **Poullin P, Lefèvre P.**
L'érythrophérèse thérapeutique technique et applications cliniques.
La Revue de Médecine Interne 2008 ; 29 (4) :290-296.
- [102] **Deugnier Y.**
Hyperferritinémies 2009.
Revue Francophone des Laboratoires 2009 ; 2009 (409) Suppl 1 :6-8.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

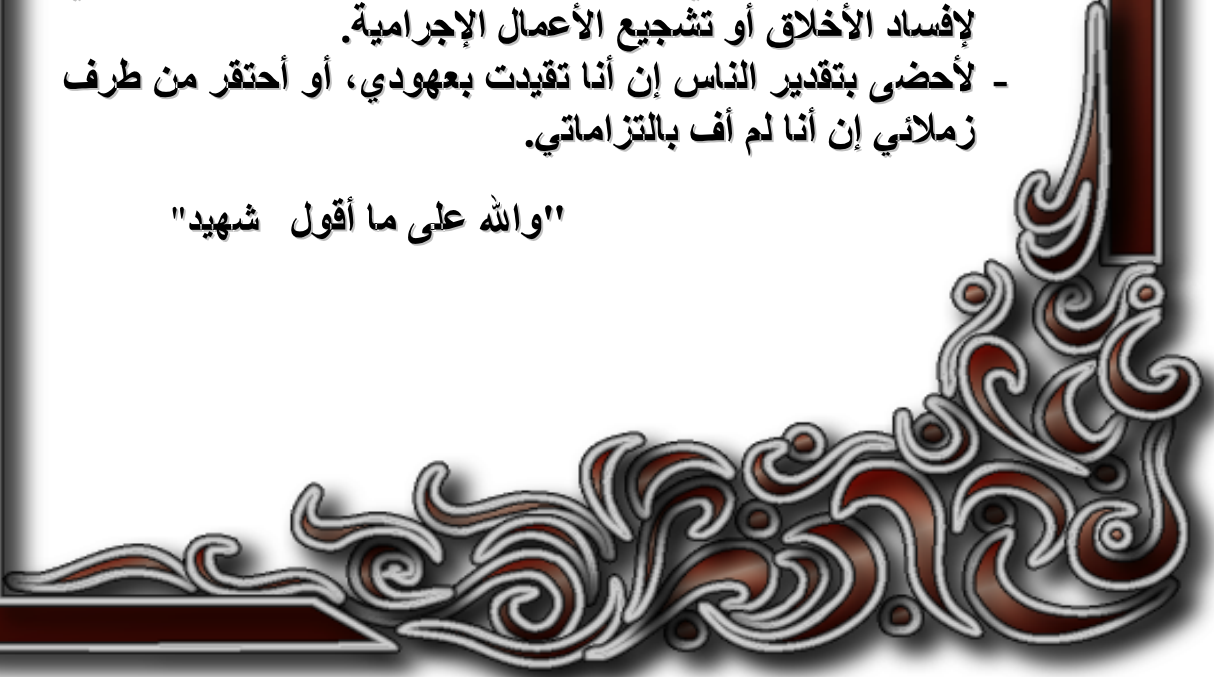
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



**الاستقلاب الفيزيومي مرضي للحديد:
التطورات الحالية**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سارة ازعيربط

المزادة في: 1 يناير 1985 بزواية الشيخ

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيزيولوجية الحديد – أمراض الحديد – استكشاف – توازن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: أمال تهيمو

مشرف

أستاذة في طب الأطفال

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيدة: نزهة مسعودي

أعضاء

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم