

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

ANNEE : 2010

THESE N° : 48

**Les hémochromatoses primitives
Mise au point**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Anoir MANSOURI

Né le : 22 Octobre 1982 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Métabolisme de Fer – Hémochromatoses – Gène HFE –
Hepcidine.

JURY

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. B.E. LMIMOUNI

Professeur Agrégé de Parasitologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. S. LAMRANI

Professeur Agrégé de Virologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْنَا

أَنْتَ أَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**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 BENOMAR
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. BENSALIM 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
- 55. Pr. OHAYON Victor*

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

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

58. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

59. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

61. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

62. Pr. TOULOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

Cardiologie

64. Pr. ACHOUR Ahmed*

Chirurgicale

65. Pr. ADNANOUI Mohamed

Médecine Interne

66. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*

Oto-Rhino-Laryngologie

68. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

70. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

71. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

73. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

74. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

75. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

76. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

78. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

79. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaitounia

Anatomie-Pathologique

82. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

83. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

Néphrologie

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif

Chirurgie Générale

88. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

89. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

90. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

91. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

92. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

93. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

94. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

95. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

98. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

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. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato 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
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie

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

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 Amocrane*
 170. Pr. BENAZZOUZ 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
 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

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie

202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
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 Noureddine
216. Pr. KANOUNI AWAL
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.RL.
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*
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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

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

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 Nabih
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. AOUAD 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
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

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie

296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI 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

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. BENZ ZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 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

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

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

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

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

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-physiologie
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
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

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

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 Ibtissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 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

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
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique

- 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

Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

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*



DEDICACES

A la mémoire de ma mère

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence

Ton visage gai et souriant et ton amour incomparable.

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en
famille.*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans
la vie.*

Je te remercie pour ton grand amour.

*J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour mais le destin en a décidé
autrement.*

J'espère que tu es fière de moi maman

Je t'aime.

Que ton âme repose en paix.

A mon très cher père

Tu m'as appris le sens de la responsabilité, de la persévérance et de la droiture. Tu as fourni tous les efforts pour faire de moi un être utile et ambitieux.

Je t'aime très fort. Je te dédie ce travail avec mes sentiments d'amour les plus sincères.

A ma sœur Saloua et son époux El Mahdi

Pour toute l'aide, les encouragements que vous m'avez toujours apportés. Trouvez dans ce travail, le témoignage de mon affection et de mon respect. Que dieu vous protège.

A ma sœur Laila et son époux Ahmed

A travers ce travail je vous exprime toute mon affection et mon attachement.

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite bonheur et santé.

A ma sœur Loubna et son époux Jassim

Vous avez fait preuve de beaucoup de tendresse et d'amour.

*Que ce travail soit le témoignage de ma grande affection et mes
sentiments les plus sincères.*

A mes très chers neveux Alae, Rayan, Chadi et Abdalwahab

et ma très chère nièce Salma

*Je ne pourrais exprimer le grand amour que je vous porte. Je m'empresse
de vous voir un jour des personnes très distinguées.*

A la famille Malki, Derouich et fillali

Et spécialement pour mon oncle Jilali et ma tante

Fatima Azzahra

*Voulez-vous trouver ici l'expression de toute ma considération, ma
sympathie et mon amour.*

A toute l'équipe de la Grande Pharmacie

*Que ce travail soit le témoignage de ma grande affection et mes
sentiments les plus sincères.*

A Mme Didouche fatima et à Mme Didouche Siham

*Vous avez fait preuve de beaucoup de tendresse et de générosité.
Je vous dédie ce travail et je vous souhaite
bonheur et santé.*

A ma très chère femme Hanane

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement
et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse
et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.
Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail
n'aurait vu le jour.
Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de
mon amour sincère et fidèle.*

A toute ma famille

A mes amis

*En souvenir des agréables moments partagés et inoubliables, je vous
dédie ce travail avec tous mes vœux de réussite et de bonheur.*

*A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE A ELABORER CE
TRAVAIL.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de ma
sincère et parfaite amitié.*



REMERCIEMENTS

*À notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur M. ADNAOUI
Professeur de Médecine Interne*

*C'est un très grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider notre jury de thèse.*

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

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur A. BELMAKKI
Professeur agrégé d'Hématologie*

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier le sujet
de cette thèse.*

*Je vous remercie pour le temps que vous avez bien voulu me
consacrer, pour vos conseils et pour votre encadrement et votre
disponibilité permanente. Je garde un vif souvenir de la
simplicité et l'amabilité de votre abord.*

*Veillez accepter cette thèse en guise de mes sincères
remerciements.*

*A notre maître et juge De thèse
Monsieur le professeur B.LMIMOUNI
Professeur agrégé de Parasitologie*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les
membres du jury de cette thèse.*

*Permettez-moi de vous exprimer ma reconnaissance et ma profonde
gratitude.*

*À notre maître et juge De thèse
Madame le professeur N. MESSAOUDI
Professeur agrégé d'Hématologie Biologique*

*Vous avez accepté avec une grande amabilité de
juger cette thèse.*

*Cet honneur me touche infiniment et me tient à vous exprimer mes
sincères remerciements et mon respect.*

*A notre maître et juge De thèse
Monsieur le professeur S.MRANI
Professeur agrégé en Virologie*

*Je suis très honorée de vous compter parmi
le jury de ma thèse.*

*Puisse ce travail vous témoigner mes sincères remerciements
et ma profonde gratitude.*



SOMMAIRE

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	3
II. BASES PHYSIOLOGIQUES DU METABOLISME DU FER	4
1. Fer et métabolisme cellulaire.....	4
2. Circulation du fer dans l'organisme.....	6
3. Régulation du métabolisme intracellulaire du fer.....	18
III. LES HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES	22
1. Généralités.....	22
1.1. Définition de l'Hémochromatose	22
1.2. Les Hémochromatoses primitives.....	23
2. Les différents types des hémochromatoses primitives.....	26
3. Etude génétique :.....	39
3.1. Hémochromatose liée au Gène HFE	39
3.2. Autres hémochromatoses non liées au gène HFE	59
4. Expression phénotypique de l'hémochromatose.....	74
5. Evolution des hémochromatoses primitives.....	78
IV. DIAGNOSTIC DES HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES	78

1.	Diagnostic de la surcharge.....	78
1.1.	Éléments cliniques	78
1.2.	Éléments biologiques.....	80
1.3.	Tests génétiques.....	82
1.4.	Affirmation de la surcharge.....	82
2.	Examens permettant la quantification de la surcharge en fer.....	82
3.	Les facteurs modulateurs d'expression.....	88
4.	Démarche diagnostique : Arbre décisionnel.....	88
V. TRAITEMENT DES HEMOCHROMATOSES.....		92
1.	Traitement curatif.....	92
2.	Traitement préventif.....	97
2.1.	Justification du dépistage.....	97
2.2.	Dépistage familial.....	98
2.3.	Dépistage de masse.....	102
3.	Surveillance.....	102
4.	Pronostic.....	102
VI. CONCLUSION.....		102
RESUME.....		104
REFERENES BIBLIOGRAPHIQUES.....		10

LISTE DES FIGURES :

Fig. 1. Le rôle du Fer dans le métabolisme cellulaire.....	4
Fig. 2. Circulation du fer dans l'organisme.....	7
Fig. 3. Absorption du fer au niveau du tube digestif.....	9
Fig. 4. Absorption du fer au niveau cellulaire.....	12
Fig. 5. Relation entre le fer et système réticuloendothélial.....	14
Fig. 6. Principes de la régulation post- transcriptionnelle par le système IRE/IRP.....	20
Fig. 7. Représentation du chromosome 6 montrant la localisation du gène HFE.....	24
Fig. 8. Gène HFE.....	39
Fig. 9. Schéma de la protéine HFE.....	39
Fig. 10. Principaux rôles de l'hepcidine.....	62
Fig. 11. L'hepcidine est une hormone de régulation du fer.....	62
Fig. 12. Mode d'action de l'hepcidine au niveau du macrophage.....	64
Fig. 13. Mode d'action de l'hepcidine au niveau du tube digestif.....	64
Fig. 14. Tomodensitométrie.....	85
Fig. 15. Imagerie par résonance magnétique.....	85
Fig. 16. Carcinome hépatocellulaire.....	85
Fig. 17. Conduite à tenir en cas de suspicion d'hémochromatose primitive : Arbre décisionnel.....	89

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Distribution corporelle du fer chez l'adulte.....	5
Tableau 2 : Mutations rares ou privées du gène HFE.....	29
Tableau 3 Pénétrance biochimique et clinique de l'hémochromatose liée à la mutation C282Y homozygote.....	32
Tableau 4: Mutations décrites sur le gène <i>RTf2</i>	35
Tableau 5 : Mutations décrites dans le gène <i>SLC40A1</i>	35
Tableau 6: Principales caractéristiques du gène HFE.....	40
Tableau 7 : Fréquence de la mutation C282Y.....	47
Tableau 8 : Prévalence des mutations HFE.....	50

ABREVIATIONS :

ABC7 : Transporteur membranaire mitochondriale/: ATP binding cassette 7

ABCG2 : ATP binding cassette subfamily G member 2
(ATP liaison cassette sous-famille G membre 2)

ALA-S : Delta-aminolévulinate synthase

BVD : Biliveridine

CD₁₆₃ : Hemoglobing scavenger

Clp : Céruloplasmine

CMH ou MCH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CO : Monoxyde de carbone

CST : Coefficient de saturation de la transferrine

CYBRD1 : Cytochrome b réductase

DMT : Dimetal transporter (Dimetal transporteur)

Fe²⁺ : Fer ferreux

Fe³⁺ : Fer ferrique

Ferr : Ferritine

FPN : Ferroportine

Fe-S : Fer-Soufre

GR : Globule rouge

HEPH : Hephaestine

HFE : Haut Fer

HJ : Hémochromatose juvénile

HCP1 : heme carrier protein 1 (hème protéine porteuse 1)

HJV : Hémojuvéline

HO ou HMOX : Hème oxygénase

H₂O₂ : Eau oxygénée

IRE : Iron responsive element (Élément réactif de fer)

IRP : Iron responsive protein (Fer réactive protéine)

Mtf : Ferritine mitochondriale

NO : Monoxyde d'azote

PBGD : Porphobilinogène désaminase

RGD : Répulsive guidance domaine

- RGM** : Répulsive guidance molécule
- SFXN** : Sidéroxaline
- SLC** : Solute carrier family(Famille de transporteur Solute)
- Tf** : Transferrine
- TfR₂** : Récepteur à la transferrine 2
- USF** : Upstream stimulatory factor 2 (facteur 2 de stimulation en amont)

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

L'hémochromatose fut décrite pour la première fois au XIXe siècle, en 1865, par Trousseau, sous le terme de « cirrhose bronzée [1]», puis par Recklinghausen en 1889 qui, le premier, donna le nom d'hémochromatose à la maladie [2]. En 1935, Sheldon donna une description cohérente clinique et anatomopathologique de la maladie et évoqua pour la première fois une possible transmission héréditaire [3]. En 1975, Simon établit les bases génétiques de la transmission de la maladie et sa liaison au groupe HLA [4.5], il a montré le caractère autosomique récessif de la maladie et la présence de gène incriminé dans le bras court du chromosome 6.

À cette époque, l'hémochromatose définissait l'ensemble des maladies responsables de surcharges primitives en fer.

C'est en 1996 que Feder et al. [6] sont parvenus, après avoir réalisé une approche visant à identifier de façon plus précise la région suspecte du chromosome 6 et les gènes présents au sein de cette région, à mettre en évidence le gène HFE inconnu auparavant et l'association entre la mutation C282Y de ce gène et le phénotype d'hémochromatose génétique «classique».

L'identification du gène HFE, couplée aux développements technologiques notamment dans le domaine de la biologie moléculaire, a représenté le début d'une nouvelle ère dans le domaine des pathologies de surcharge en fer. Ils ont permis :

- d'améliorer la prise en charge des patients hémochromatosiques,
- de préciser que la pénétrance de l'hémochromatose génétique liée à HFE était incomplète
- et de mettre en évidence l'hétérogénéité des pathologies de surcharges en fer.

Au cours de ce travail, nous étudierons tout d'abord les bases physiologiques du métabolisme de fer avant d'aborder les hémochromatoses primitives ou nous allons détailler la génétique et les expressions phénotypiques. Pour les deux dernières parties, nous serons amenés à donner le diagnostic étiologique ainsi que les traitements possibles.

II. BASES PHYSIOLOGIQUES DU METABOLISME DU FER:

1. Fer et métabolisme cellulaire

Le fer joue un rôle fondamental dans le métabolisme cellulaire (Fig. 1). Il représente un élément fonctionnel clé des molécules de transport et de conservation de l'oxygène (comme l'hémoglobine et la myoglobine), de nombreuses enzymes impliquées dans les réactions d'oxydoréduction (comme les cytochromes), la production de nombreux intermédiaires métaboliques et dans les réactions de défense de l'organisme (par exemple, le NADPH).

Il représente aussi un catalyseur de certaines réactions chimiques aboutissant à la formation de radicaux libres toxiques impliqués dans le stress oxydatif et les altérations cellulaires (peroxydation lipidique, dysfonction des organelles voire mort cellulaire).

La régulation du fer est donc essentielle pour assurer ses fonctions vitales et limiter sa toxicité potentielle [7].

1.1. Stock en fer de l'organisme :

Le maintien constant du stock en fer de l'organisme, qui est d'environ 3 à 4 g chez l'adulte (Tableau 1), résulte d'un équilibre entre les entrées et les pertes du fer dans l'organisme.

Cet équilibre est possible grâce à une régulation du niveau d'absorption du fer, sa répartition est ubiquitaire [1].

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[1,36].

Le fer est essentiellement stocké dans le foie, les muscles squelettiques et la moelle osseuse. L'homéostasie du fer intracellulaire est régulée de manière stricte au niveau intestinal où elle est influencée par le contenu total en fer de l'organisme, l'hypoxie et l'activité

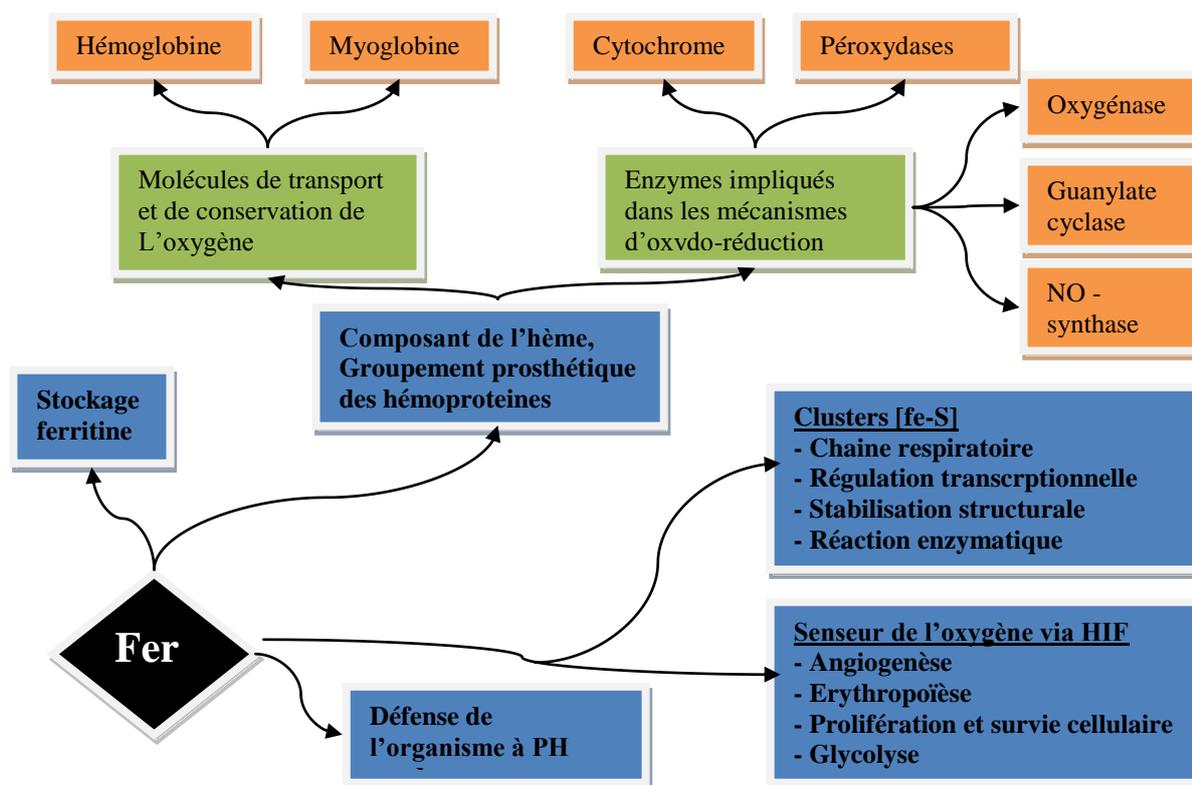


Fig. 1. Le rôle du Fer dans le métabolisme cellulaire [7].

Tableau 1 :

Distribution corporelle du fer chez l'adulte. Adapté de [1, 36]

	En mg (chez un être humain de 75 kg)	mg/kg
Fer «fonctionnel»		
▪ Hémoglobine	2300	31
▪ Myoglobine	320	4
▪ Enzymes «hémiques»	80	1
▪ Enzymes «non hémiques»	100	1
Stock de fer (essentiellement foie)		
▪ Ferritine	700	9
▪ Hémosidérine	300	4
Total	3800	50
Pertes physiologiques du fer		
	1-2	
▪ Desquamation de la peau		
▪ Menstruation		

érythropoïétique. Il est principalement stocké sous forme de ferritine dans les cellules (hépatocytes dans le foie, cellules réticuloendothéliales dans la moelle osseuse et la rate). Elle est également stockée sous forme d'hémosidérine, produit de dégradation partielle de la ferritine [2]. Il existe donc un flux d'échanges permanent du fer dans l'organisme (Fig.2).

2. Absorption du fer dans l'organisme :

L'absorption du fer est complexe. Elle est soumise à de nombreuses régulations notamment le contenu total en fer de l'organisme, l'activité érythropoïétique et l'hypoxie.

Schématiquement, cette régulation se déroule de la manière suivante :

2.1. Transport du fer au niveau de l'intestin (Fig. 3) :

Normalement, les cellules de la muqueuse intestinale (les entérocytes) proviennent de cellules indifférenciées présentes dans les cryptes intestinales (appelées cryptes de Lieberkühn).

Elles se différencient en migrant vers le pôle apical de la villosité intestinale en deux à trois jours pour être ensuite exfoliées et détruites par apoptose [82]. Durant leur migration, elles arrivent à maturation à mi-parcours en général et deviennent donc des entérocytes matures (à moitié de hauteur de la villosité intestinale). Cette maturation est importante puisqu'elle intervient entre autres, dans le processus de régulation de l'absorption du fer et de son passage dans le sang.

Les cellules cryptiques, précurseurs des entérocytes de la villosité intestinale, détectent les besoins en fer de l'organisme et se programment en conséquence au cours de leur maturation en cellules villositaires pour exprimer les protéines de transport du fer en quantité appropriée [78].

Son absorption est effectuée au niveau des cellules du duodénum et du jéjunum proximal par un mécanisme complexe qui fait intervenir différentes protéines.

L'absorption du fer est différente selon qu'il s'agit de fer hémique ou non hémique (inorganique) :

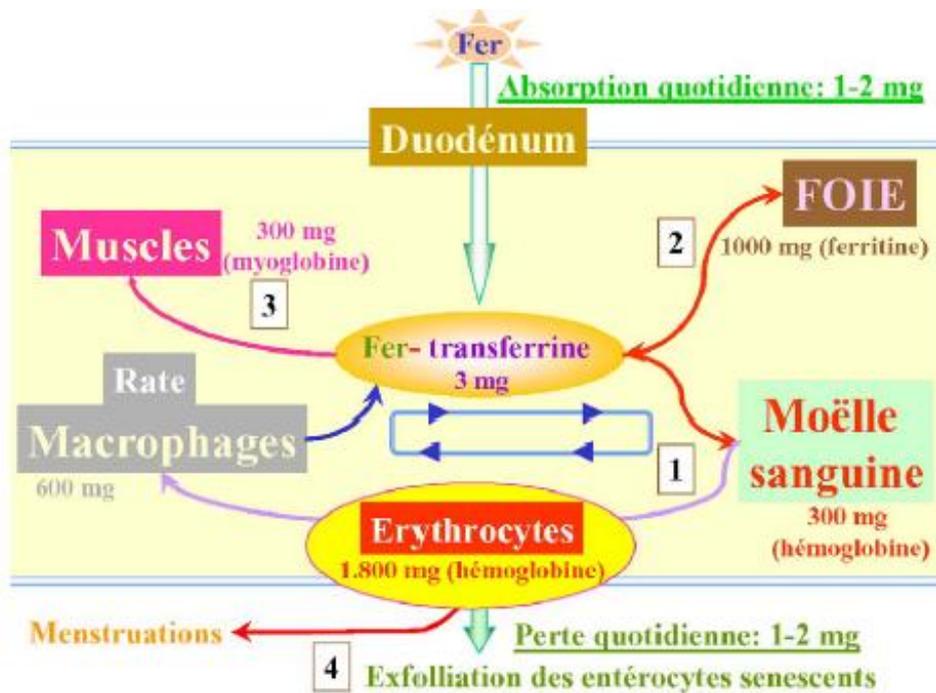


Fig. 2. Circulation du fer dans l'organisme. [1,36]

Le fer est absorbé sous forme héminique (par exemple : la viande rouge) ou sous forme non héminique (par exemple : les céréales) au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum. Après absorption par les entérocytes, le fer est majoritairement relargué dans le sang lié à la transferrine pour être capté par les cellules cibles.

2.1.1. Fer héminique :

L'hème traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique, récemment identifié, appelé heme carrier protein 1 (HCP1) [25]. L'ARNm de ce transporteur est fortement exprimé au niveau des cellules duodénales et est régulé par l'hypoxie. Dans le cytosol de l'entérocyte, l'hème subit l'action d'une hème oxygénase 1 (HMOX1) libérant le Fe^{2+} et générant du monoxyde de carbone (CO) et de la biliverdine.

Le fer libéré rejoint le pool cytoplasmique labile [1, 5].

2.1.2. Fer non héminique :

Il est absorbé à partir de la lumière intestinale dans l'entérocyte où il peut être stocké sous forme de ferritine ou être transporté vers la partie basolatérale de la cellule.

Le fer non héminique au niveau de la lumière intestinale est essentiellement sous forme ferrique (Fe^{3+}), insoluble et non digestible. Pour pouvoir être absorbé, il doit être réduit en fer ferreux (Fe^{2+}). Cette réaction est effectuée par une hémoprotéine à activité ferriréductase, Dctyb (duodenal cytochrome b réductase appelée aussi cytochrome b réductase 1, CYBRD1) au niveau luminal de l'entérocyte (qui réduit donc Fe^{3+} en Fe^{2+}) [84]. Après réduction, le fer est absorbé dans la cellule par l'intermédiaire d'une perméase transmembranaire, DMT1 (divalent metal ion transporter 1 appelée aussi Nramp2, natural resistance associated macrophage protein 2 ou solute carrier family 11A2 [SLC11A2]) [86]. Le fer peut alors soit être stocké dans le cytoplasme sous forme de ferritine ou être utilisé par la cellule pour certaines réactions métaboliques soit être transporté pour exportation hors de la cellule vers la circulation à partir de la membrane basolatérale de l'entérocyte [85].

À ce niveau, deux protéines interviennent dans cette exportation et agissent ensemble, une perméase transmembranaire, Ireg1 (iron regulator transporter 1 ou ferroportine [Fpn1] ou solute carrier family 40A1 [SLC40A1]) et une ferroxidase contenant du cuivre, l'héphaestine (HEPH, hephaestin) transformant le Fe^{2+} en Fe^{3+} avant sa sortie de la cellule. Elle participe à la sortie du fer de l'entérocyte. Cette protéine est l'homologue d'une autre enzyme qui

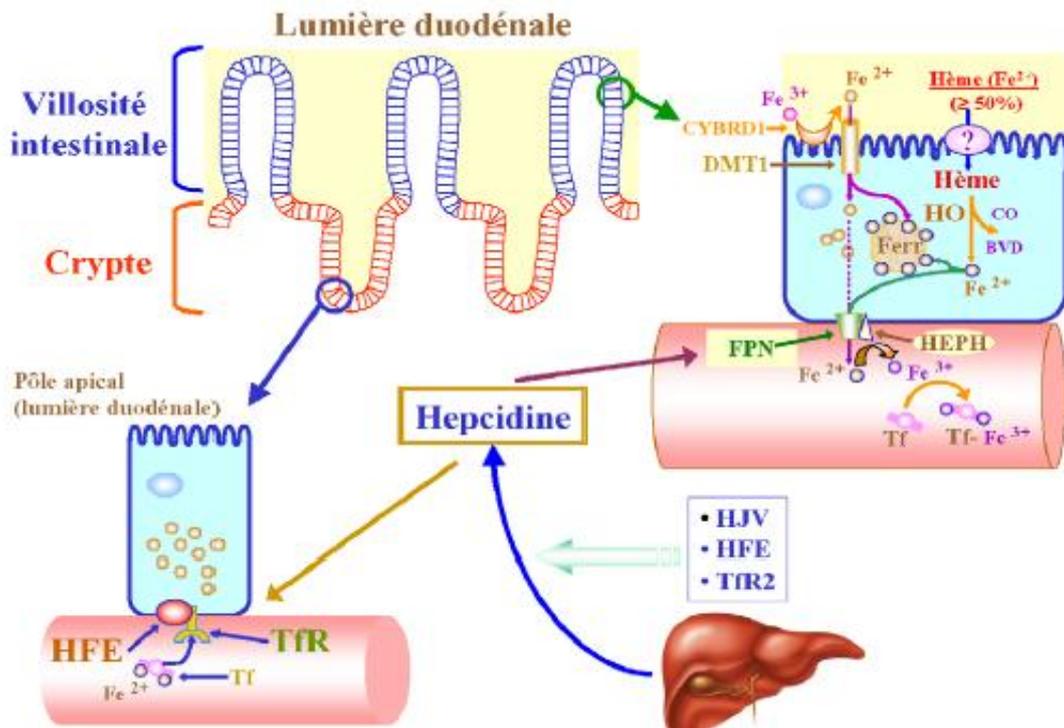


Fig. 3. Absorption du fer au niveau du tube digestif [96-102].

Le fer est absorbé par les entérocytes au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum. Schématiquement, le fer d'origine héminique ou non est absorbé au pôle apical sous forme de fer ferreux. Il peut alors être soit stocké sous forme de ferritine, soit être utilisé pour les métabolismes cellulaires soit être exporté par l'intermédiaire de la ferroportine et de l'héphaestine qui transforme le fer ferreux en fer ferrique. Le fer est alors capté par la transferrine pour circuler vers les organes cibles.

L'hepcidine module l'absorption du fer par un mécanisme non élucidé. Cette protéine est synthétisée par le foie et régulée par au moins 3 protéines, HJV, HFE et Tfr2.

Légende :

- CYBRD1, Cytochrome b réductase, 1 ;
- DMT1, dimetal transporteur 1 (appelé aussi SLC11A2, solute carrier family 11A2) ;
- FPN, ferroportine (appelée aussi SLC40A1, solute carrier family 40 member 1) ;
- HEPH, Hephaestine ;
- Tf, transferrine ;
- HO, Hème oxygénase ;
- CO, monoxyde de carbone ;
- BVD, biliverdine ;
- Ferr, ferritine ;
- HJV, hémojuvéline ;
- Tfr2, récepteur à la transferrine 2.

assure la même fonction dans les autres cellules, la céruloplasmine, oxydase contenant du cuivre, retrouvée en grande partie dans le plasma et qui fixe environ 95 % du cuivre de l'organisme

Bien que leur régulation soit toujours mal connue, les concentrations de DMT1 et de ferroportine exprimées au niveau de l'entérocyte mature déterminent la quantité de fer absorbée à partir de l'alimentation, ces concentrations (DMT1 et ferroportine) étant programmées en fonction de la concentration de fer au niveau des cellules cryptiques. Ainsi, elles augmentent quand la concentration de fer dans les cellules cryptiques diminue (probablement par l'action des protéines IRP1 et 2, iron regulatory protein 1 et 2) [114]. Une autre protéine appelée HFE est présente en grandes quantités dans les cellules cryptiques intestinales au niveau de la membrane plasmique. Son rôle dans le métabolisme du fer est important. Cette protéine est impliquée dans la régulation de l'absorption digestive du fer. La protéine HFE est également retrouvée au niveau du placenta où elle est exprimée au niveau du syncytiotrophoblaste. Schématiquement, deux hypothèses ont été avancées pour expliquer l'absorption du fer et sa régulation [106] :

- **Le modèle de programmation des cellules de la crypte :**

Modulé par HFE, le contrôle de la pénétration du fer liée à la transferrine en présence de TfR (récepteur de la transferrine) et de TfR2 (récepteur 2 de la transferrine) se ferait au niveau des cellules cryptiques intestinales [107, 108]. Ce contrôle aboutirait à la programmation de l'expression des gènes impliqués dans l'absorption du fer non hémique au niveau des entérocytes matures.

Au cours de la maturation des entérocytes, des expressions différentielles de gènes se produisent (par exemple, HFE et TfR ne sont plus synthétisés dans les entérocytes matures alors que l'inverse se produit pour DMT1). Pour certaines protéines telles que TfR et DMT1, la présence d'IRE (iron responsive element) sur les gènes codant ces protéines (soumis donc à une régulation post-transcriptionnelle de ces gènes) expliquent au moins en partie leur régulation différentielle dans un même entérocyte ;

▪ **Le modèle Hepsidine :**

La régulation au niveau intestinal de l'excrétion du fer depuis la membrane basolatérale de l'entérocyte vers l'organisme se ferait par l'intermédiaire de l'hepcidine qui inhibe l'absorption intestinale du fer [116]. Le rôle de l'hepcidine sera détaillé plus loin. Ces deux modèles ne sont pas exclusifs

2.2. Circulation et délivrance du fer aux cellules par le récepteur de la transferrine (TfR) (Fig. 4).

Le Fe^{3+} obtenu par l'action de l'héphaestine se fixe à la transferrine (Tf) et passe dans le système veineux porte puis circule vers le reste de l'organisme notamment le foie (dans les hépatocytes) et la moelle osseuse, site principal d'utilisation du fer (pour la synthèse de l'hème) [100-102].

En effet, une partie importante du fer provient du recyclage de l'hème endogène à partir des globules rouges sénescents phagocytés par les macrophages. Le fer ainsi libéré de l'hème dégradé par l'hème oxygénase est remis en circulation. Le fer (Fe^{3+}) fixé à la transferrine (deux atomes de fer par transferrine) est absorbé au niveau des cellules cibles par endocytose, après fixation de la transferrine sur son récepteur (TfR) en présence d'autres protéines dont la protéine HFE. La protéine HFE module probablement la fixation du fer par le complexe TfR–Tf.

Le fer est ultérieurement libéré grâce au milieu acide des endosomes (qui fragilise la liaison du fer au couple TfR–Tf auquel serait fixé HFE). Ce fer sort de l'endosome grâce à l'action d'une ferriréductase, DMT1 (SLC11A2). Le complexe TfR–apo-Tf est recyclé à la surface cellulaire et l'apo-Tf (apotransferrine) relargué dans la circulation. Une protéine homologue à TfR, le TfR2 (récepteur de la transferrine 2) exprimée dans le foie intervient aussi dans la capture du fer à partir des hépatocytes. Par opposition à TfR, TfR2 n'interagit pas avec HFE. L'hémojuvénile semble jouer un rôle dans cette absorption dont le mécanisme n'est pas connu à ce jour. Le fer internalisé peut alors être utilisé par la cellule pour la synthèse de nombreuses protéines (principalement celles contenant de l'hème : cytochromes, myoglobine et hémoglobine), dans des réactions enzymatiques, ou être stocké sous forme de ferritine [3,4];

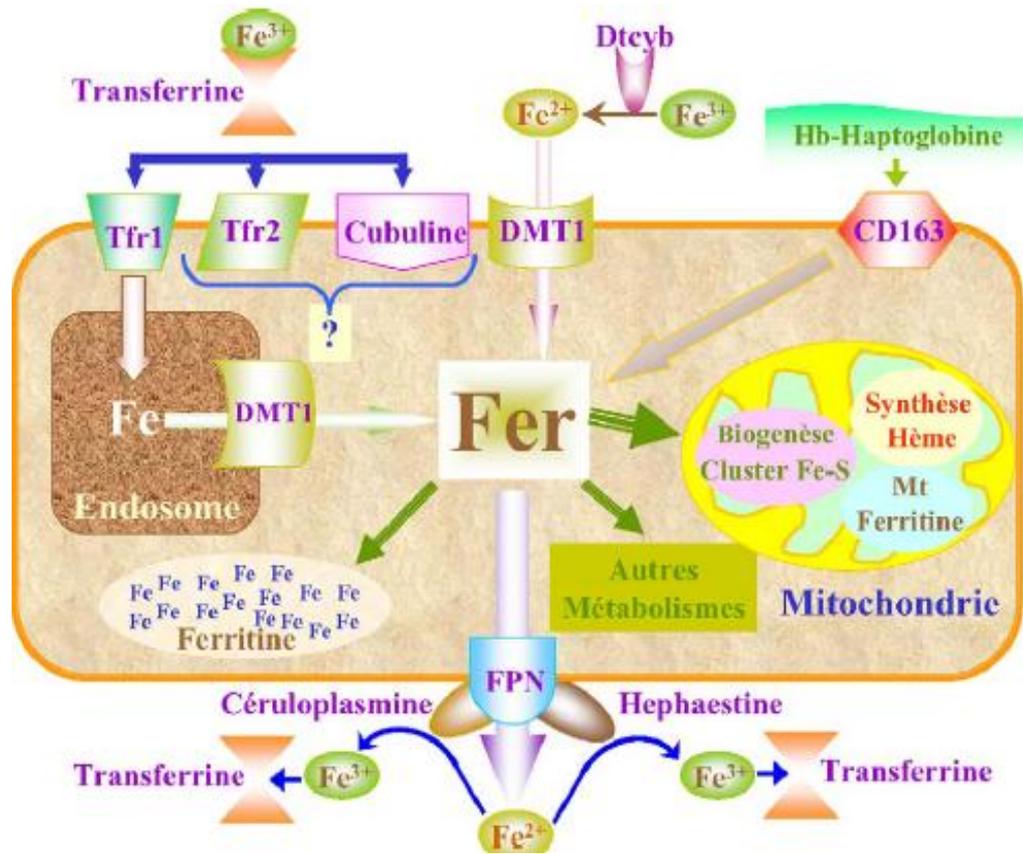


Fig. 4. Absorption du fer au niveau cellulaire [95,96-102].

Les différentes manières de pénétration du fer dans les cellules grâce à différents récepteurs membranaires.

Mt ferritine : ferritine mitochondriale. Fe-S : cluster fer-soufre. Tfr : récepteur de la transferrine. Fe : fer.

2.3. Fer et système réticuloendothélial.

En moyenne, chaque jour, la moelle sanguine utilise 24 mg de fer pour produire environ 200 millions de globules rouges.

Le fer est en grande partie recyclé à partir des globules rouges sénescents afin de répondre à la demande importante d'hème pour l'érythropoïèse. Ce recyclage est réalisé grâce aux macrophages du système réticuloendothélial par phagocytose dans le foie, la rate et la moelle [8].

10 à 20 % de l'hémoglobine sont détruites dans les vaisseaux libérant ainsi l'hémoglobine.

Une partie de cette hémoglobine se lie alors à l'haptoglobine pour être éliminée dans le foie. Une autre partie se fixe sur un récepteur, CD163 (hemoglobin scavenger receptor) présent sur les macrophages et les monocytes [72, 73].

La plus grande concentration de ce récepteur est trouvée dans le foie et la rate. Une faible partie de l'hémoglobine est fixée par l'hémopexine dans le sang puis se fixe sur un récepteur de l'hémopexine sur les hépatocytes mais aussi sur les macrophages et monocytes mais en faible quantité en conditions normales. Les macrophages peuvent aussi capter le fer fixé sur la transferrine après fixation sur le TfR (Fig. 5a).

En conditions physiologiques, cette captation semble très faible voire nulle. Au total, 80 % du fer circulant (essentiellement lié à la transferrine) circule entre la moelle et le système réticuloendothélial.

L'hémoglobine est digérée par protéolyse, ce qui libère l'hème, cette dernière est digérée par l'hème oxygénase (HMOX) dont il existe trois isoformes (HMOX 1, 2 et 3). L'HMOX-1 est la forme prédominante pour le catabolisme de l'hème. Le produit de cette catalyse est la libération de biliverdine (précurseur de la bilirubine), de CO et de Fe²⁺. Une partie de ce fer est stockée sous forme de ferritine. L'autre partie est relarguée de nouveau dans le sang liée à la transferrine.

Le relargage du fer après phagocytose fait intervenir la céruloplasmine, cette dernière transformant le Fe³⁺ en Fe²⁺ pour être fixée à la transferrine. Une autre molécule, la

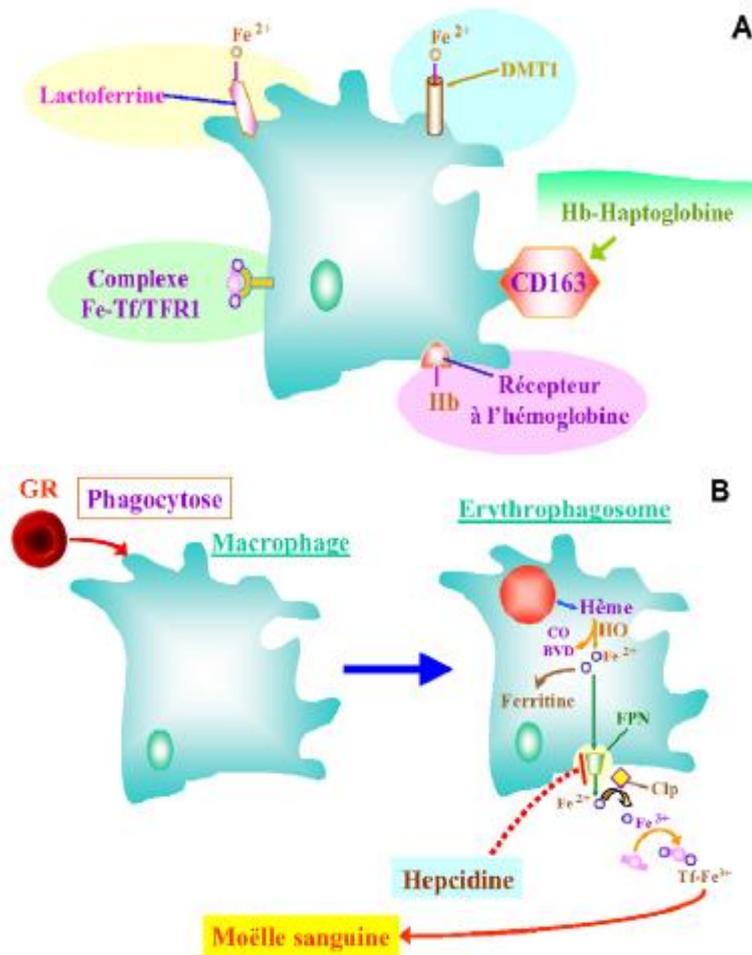


Fig. 5. Relation entre le fer et le système réticuloendothélial [72, 73].

5a. Dans les cellules du système réticulo-endothélial, le fer peut être capté de diverses manières par les macrophages.

5b. Les globules rouges (GR) sont phagocytés par le macrophage donnant alors l'érythrophagosome. L'hémoglobine provenant de l'érythrocyte est dégradée en biliverdine et CO par l'hème oxygénase, libérant ainsi le fer. Ce fer peut être stocké sous forme de ferritine ou peut être exportée par l'intermédiaire de la ferroportine dans le milieu extérieur. Le fer sous forme ferreux est converti en forme ferrique par la céruloplasmine avant d'être transporté par le récepteur à la transferrine. Ce fer peut de nouveau servir pour l'érythropoïèse. La ferroportine est régulée par l'hepcidine.

Légende

Clp : céruloplasmine.

HO : hème oxygénase.

CO : monoxyde de carbone.

BVD: biliverdine.

FPN: ferroportine.

Tf: transferrine

ferroportine intervient de manière importante dans l'exportation du fer hors du macrophage vers le plasma (Fig. 5b). Cette exportation est régulée par l'hepcidine.

La régulation du fer dans le système réticuloendothélial est sous la dépendance de la demande en fer de la moelle sanguine pour l'érythropoïèse. Les mécanismes en cause restent à déterminer. Il semblerait que la quantité de fer libérée par les macrophages est proportionnelle à la quantité d'hémoglobine pénétrant dans celui-ci et que la stimulation de l'érythropoïèse soit suivie d'une augmentation de la quantité de fer libérée par les macrophages. Les hépatocytes pourraient intervenir dans l'érythropoïèse. In vitro, en cas d'hypoxie ou d'augmentation de la quantité d'érythropoïétine (Epo) consécutive à une hypoxie, les hépatocytes relarguent du fer. Celui-ci se lie alors à la transferrine.

2.4. Fer et cerveau.

Le cerveau contient environ 30–40 mg de fer où il représente un élément fondamental pour de nombreuses fonctions métaboliques, telles que la synthèse de neurotransmetteurs (comme la dopamine, la sérotonine) ou la synthèse de myéline par les oligodendrocytes, comme cofacteur d'enzymes (par exemple, tyrosine hydroxylase et tryptophane hydroxylase). Physiologiquement, après la naissance, le fer s'accumule dans les zones de myélinisation. Au cours de l'adolescence, le fer s'accumule aussi dans les aires motrices telles que le cortex moteur et la substantia nigra, zone cérébrale particulièrement riche en fer. Le stock de fer dans le cerveau augmente progressivement jusqu'à l'âge de 40 ans environ pour rester stable après. En fait, selon l'âge, les modifications métaboliques dépendant du fer varient en fonction de la localisation (myélinisation) ou en fonction des régions. Bien évidemment, comme dans le reste de l'organisme, le fer est aussi un composant essentiel des enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif (cytochromes et les enzymes contenant un noyau fer-soufre). Une des sources fondamentales d'énergie du cerveau est l'ATP utilisée par exemple pour les gradients ioniques ou la transmission synaptique. Il n'est donc pas surprenant d'observer dans certaines

pathologies neurodégénératives des anomalies mitochondriales liées au fer. La capture du fer dans le cerveau est limitée par la barrière hématoencéphalique et par le liquide céphalorachidien. Elle se fait par l'intermédiaire des cellules endothéliales des microvaisseaux et par l'épithélium du plexus choroïde. Le fer est capturé dans le cerveau grâce aux TfR des cellules endothéliales et du plexus choroïde. Il est aussi capturé par des récepteurs de lactoferrine au niveau des neurones et des microvaisseaux. Après capture par endocytose du complexe Fe-TfR puis libération dans le cytoplasme en présence de DMT1, le fer est relargué dans les espaces extracellulaires en présence d'une céruloplasmine membranaire [15,16].

Le transfert du fer vers d'autres aires cérébrales est probablement réalisé à la fois par la transferrine mais aussi par un autre mécanisme (fer non lié à la transferrine). La transferrine du sérum ne pouvant pas traverser la barrière hématoencéphalique, le cerveau synthétise probablement la transferrine. Par ailleurs, DMT1 joue aussi probablement un rôle dans le transport axonal du fer.

Bien que la ferritine joue le rôle de stockage du fer, dans la substantia nigra et peut-être dans d'autres régions cérébrales, la molécule majeure de stockage du fer est la neuromélanine.

Le fer outre les actions métaboliques déjà décrites est essentiel pour la synthèse des lipides et du cholestérol dans le cerveau, notamment pour la synthèse de la myéline et comme cofacteur dans les oligodendrocytes. Par ailleurs, la mitochondrie est une organelle critique dans l'utilisation du fer (synthèse d'hème, de cytochromes et de cytochrome oxydase).

Le rôle du fer est donc fondamental dans le cerveau.

3. Régulation du métabolisme intracellulaire du fer

Les mécanismes de régulation sont différents selon qu'il s'agit d'un tissu hautement utilisateur du fer, tel que la moelle osseuse, ou de tissu qui assure le stockage, tel que le tissu hépatique[17].

3.1. Au niveau des cellules non érythroblastiques

La régulation du fer cellulaire est basée principalement sur un contrôle de la synthèse de la ferritine et du TfR1, assuré essentiellement par le niveau du pool labile cellulaire en fer. Ce contrôle s'exerce à un stade post transcriptionnel et fait appel à une famille de protéines nommées iron regulatory protein (IRP). La fixation des IRP sur des séquences nucléotidiques non codantes, iron responsive element (IRE), situées aux régions 5' ou 3' NC respectives de l'ARNm de la ferritine et du TfR1 module leur traduction.

Ces IRE sont constitués de 6 nucléotides ayant une structure en boucle caractéristique [4, 5, 19]. Le mode d'interaction le mieux documenté entre les IRP et les IRE est celui de la sous-classe IRP-1 dont le gène est situé au niveau du chromosome 9 [19, 20]. Les IRP-1 possèdent en leur centre, à l'instar des aconitases mitochondriales, un groupement fer-soufre [4Fe-4S] [19]. La présence ou l'absence du fer dans le centre Fe-S de l'IRP-1 conditionne sa fixation sur les IRE. Lorsque la teneur en fer du pool labile cytoplasmique est faible, les IRP-1 perdent leur centre fer-soufre et se fixent sur l'extrémité 5' et 3' respectives de l'ARNm de la ferritine et du TfR1 [5, 19]. Cette fixation inhibe la traduction de l'ARNm de la ferritine et favorise celle de l'ARNm du TfR1 en le protégeant de l'action des ribonucléases, d'où diminution du stockage et sollicitation de la captation du fer. À l'opposé, lorsque le pool labile en fer est normal ou élevé, les IRP-1 conservent leur centre fer-soufre et ne peuvent se fixer sur les IRE. Par conséquent, l'ARNm de la ferritine sera traduit alors que celui du TfR1, naturellement instable, sera dégradé par les ribonucléases cytoplasmiques [4, 6, 19]. Ceci reflète la tendance naturelle des cellules non érythroblastiques vis-à-vis du fer, à savoir une lutte contre toute surcharge martiale, en favorisant le stockage et en limitant la captation du fer.

D'autres facteurs peuvent influencer l'interaction IRP/IRE. Le monoxyde d'azote et les espèces réactives de l'oxygène semblent favoriser la liaison des IRP aux IRE en déstabilisant le groupement Fe-S des IRP-1. Ceci stimule la captation, inhibe le stockage du fer et aggrave les réactions de peroxydation [4, 20]. Par contre, les cytokines pro-inflammatoires et les hormones thyroïdiennes diminuent la liaison des IRP aux IRE, ce qui augmente la synthèse de la

ferritine et rend compte de l'hyperferritinémie des états inflammatoires chroniques et des hyperthyroïdies [4, 5]. L'interaction IRP/IRE peut être également influencée par des mutations ponctuelles de l'IRE de la ferritine. Une mutation au niveau de la chaîne L diminue l'interaction IRP/IRE, augmentant la production des chaînes L et la ferritine sérique. Elle est responsable du syndrome d'hyperferritinémie-cataracte héréditaire [21].

Une séquence de type IRE existe au niveau de l'ARNm de plusieurs protéines impliquées dans le métabolisme du fer telles que le DMT1, la delta aminolévulinate synthase et la ferroportine (FPN), protéine impliquée dans la sortie cellulaire du fer. Ceci montre que ce mode de régulation s'étend à d'autres fonctions que l'entrée et le stockage cellulaires du fer. Cependant, la synthèse du TfR2 n'est pas contrôlée par le système IRP/IRE, mais semble plutôt influencée par le degré de saturation de la Tf (8). La (figure 6) illustre la régulation du métabolisme cellulaire du fer par le couple IRP/IRE en fonction du pool cytoplasmique labile.

3.2. Au niveau des cellules érythroïdes

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 [22] et est transporté à travers la membrane endosomale par le DMT1.

Le fer, quittant la vacuole d'endocytose, rejoindrait directement les mitochondries sans transiter par un pool labile [4, 23]. Celui-ci ainsi que les IRP semblent avoir un rôle secondaire dans la régulation du métabolisme martial érythroïde. De même, la sortie du fer de la vacuole d'endocytose échappe à la régulation. En effet, l'ARNm de DMT1 des érythroblastes est dépourvu de la séquence IRE. À ce niveau, il existe d'emblée peu de molécules de ferritine et un nombre maximal de TfR1, dont l'expression est contrôlée au stade transcriptionnel [23, 24].

Ainsi, le tissu érythroïde privilégie naturellement la captation du fer et relègue au second plan la fonction de stockage.

3.3. Particularités de la régulation de l'homéostasie du fer dans l'entérocyte

À l'image des autres cellules de l'organisme, la régulation du métabolisme du fer dans l'entérocyte villositaire est tributaire du pool labile cytoplasmique en fer.

Toutefois, le fonctionnement du système IRP/IRE à ce niveau est partiellement différent dans la mesure où l'expression de la FPN et de la DMT1 se fait dans le même sens, bien que leurs IRE soient situés respectivement en 5' et 3' (fig.6).

De même, l'effet de l'interaction des IRP en région 5' de la ferritine et de la FPN n'est pas le même. Lorsque la teneur en fer du pool labile est faible, l'interaction IRP/IRE en 5' aboutit à l'arrêt de la traduction de l'ARNm de la ferritine, sans affecter celle de la FPN [10]. Ceci a été attribué au fait que la distance séparant l'IRE du site de transcription de l'ARNm est supérieure de 67 nucléotides pour la FPN comparativement à la ferritine [29].

Parallèlement, l'interaction IRP/IRE en région 3' stabilise l'ARNm du DMT1 et induit une entrée apicale du fer, qui sera suivie de sa sortie basale vers le pool circulant. Quand la teneur en fer du pool labile est normale, et de façon identique aux autres cellules de l'organisme, les IRP ne se fixent pas aux IRE. Ceci implique la dégradation de l'ARNm de DMT1 (type 3') et la traduction de l'ARNm des protéines de type 5' à savoir la ferritine et la FPN. Cependant, la sortie basolatérale du fer n'augmente pas car la FPN n'est pas exprimée à la surface de la membrane basolatérale en raison de son interaction avec l'hepcidine [30, 31].

Ainsi, l'entérocyte non déficitaire en fer, favorise naturellement le stockage et réduit simultanément l'entrée apicale et la sortie basolatérale du fer

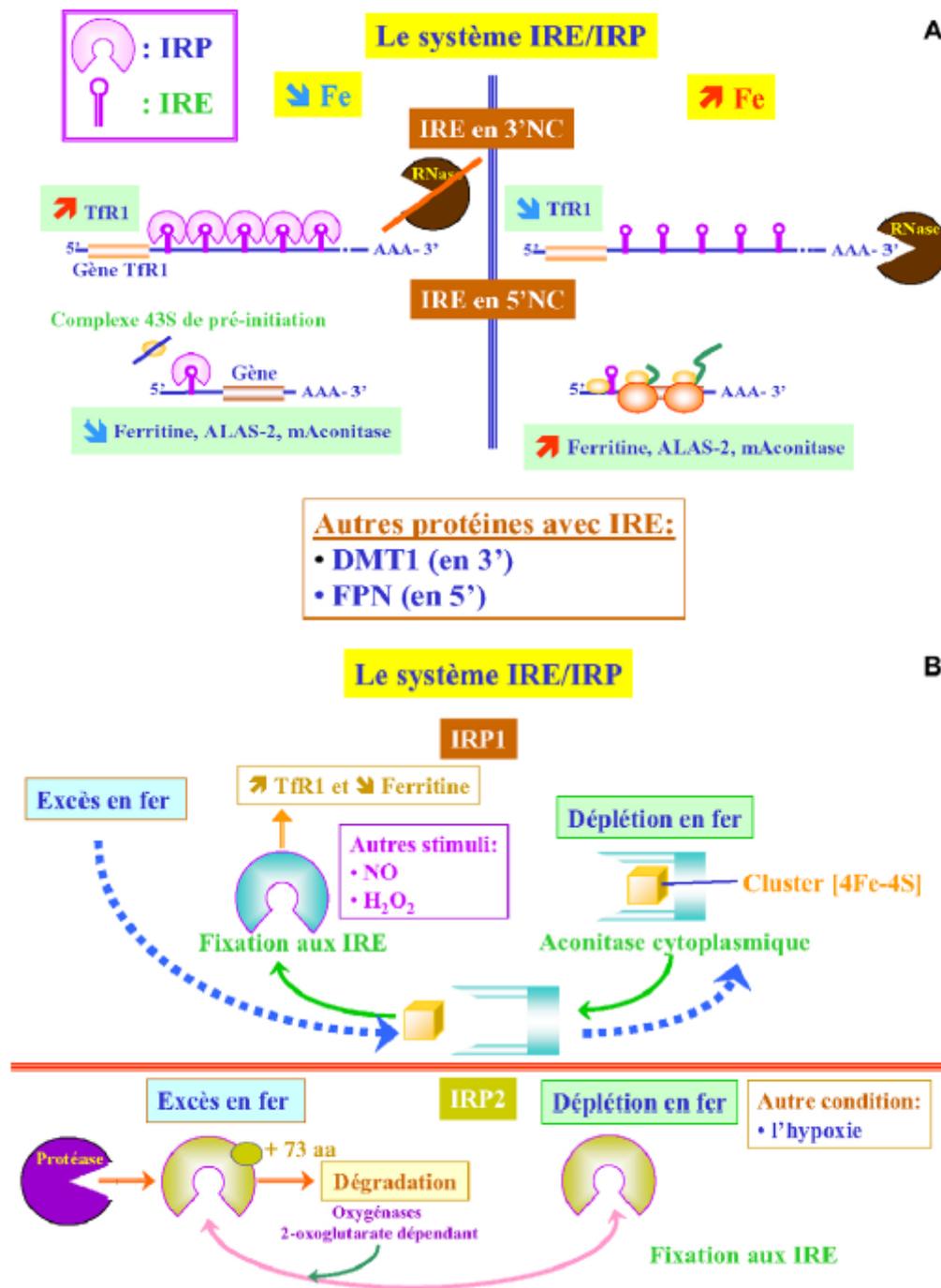


Fig. 6. Principes de la régulation post-transcriptionnelle par le système IRE/IRP [32].

IRE : iron responsive element / IRP : iron responsive protein / 5'NC et 3'NC : 5' et 3' non codant

La régulation de la synthèse de ferritine, de Tf et du TfR s'effectue par l'intermédiaire du fer de manière coordonnée et opposée en présence de protéines régulatrices les IRP 1 et 2 (iron regulatory proteins) grâce à un mécanisme de régulation traductionnelle en agissant sur des séquences nucléotidiques spécifiques de l'ARNm de ces protéines, appelées iron responsive element (IRE, Fig. 5). Par l'action des IRP, une diminution de la concentration de fer provoquera une augmentation de la Tf, du TfR et une diminution de la synthèse de ferritine. Une augmentation du fer aura l'effet inverse. À noter que des séquences IRE sont aussi présentes sur les gènes codant pour DMT1, FPN et ALA-S (delta-aminolévulinate synthase, enzyme impliquée dans la synthèse de l'hème).

III- Les hémochromatoses primitives :

1. Généralités

1.1. Définitions de l'hémochromatose:

L'hémochromatose est l'expression clinique d'une surcharge viscérale en fer ; elle peut être primitive ou secondaire.

- **Hémochromatoses primitives** : ce sont les hémochromatoses héréditaires telles que l'hémochromatose liée au HFE, l'hémochromatose juvénile ou néonatale, par exemple. L'hémochromatose est une maladie résultant de l'atteinte possible d'un ou plusieurs gènes (hétérogénéité génétique). Depuis la découverte du premier gène HFE associé à l'hémochromatose héréditaire en 1996, de nombreux progrès ont été réalisés tant sur le plan diagnostique que physiopathologique [10-15] ;

- **Hémochromatoses secondaires** : transfusions multiples, syndromes thalassémiques, anémies sidéroblastiques, anémies hémolytiques, hépatopathies chroniques par exemple. Le terme hémochromatose secondaire est de moins en moins employé et le terme « surcharge secondaire en fer » est désormais mieux adapté. Elles ne seront pas décrites dans ce chapitre.

De manière générale, l'hémochromatose primitive désigne une maladie du métabolisme du fer. Initialement décrite comme étant la conséquence d'une absorption intestinale anormale de fer, d'autres hémochromatoses de mécanisme différent ont été observées. Il en résulte dans tous les cas, un excès de fer dans les cellules parenchymateuses qui se traduit secondairement par une anomalie structurale et fonctionnelle des organes cibles.

1.2. Les hémochromatoses primitives :

C'est une dérèglement héréditaire, résultant d'une anomalie innée du métabolisme du fer responsable d'une hyperabsorption digestive de fer conduisant à une surcharge progressive en fer des cellules parenchymateuses du foie, du pancréas et du cœur[16] ; à la phase d'état, l'altération de la structure et de la fonction de ces organes est source de complications [17] : cirrhose et carcinome hépatocellulaire, diabète sucré, cardiomyopathie, arthropathies, mélanodermie, insuffisance hypophysaire à prédominance gonadotrope et ostéoporose.

L'hémochromatose génétique HFE implique la présence près du locus HLA-A [18], sur le bras court du chromosome 6 (fig.7), d'un gène HFE dans lequel 2 mutations faux sens, C282Y (C = Cystéine remplacée par Y = tyrosine) et H63D (H = histamine remplacée par D = acide aspartique) ont été identifiées par Feder et al. [19]. La mutation HFE C282Y à l'état homozygote est à l'origine de la surcharge en fer [20]. 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 [21,22]. Il y a perte de contact entre la protéine HFE et le récepteur de la transferrine [23,24]. Il en résulte une augmentation de l'activité du transporteur du fer DMT1 (Di-Metal Transporter 1) [25,26] à l'origine d'une entrée accrue de fer dans la cellule villositaire apicale [27–30]. Une des clefs de la communication mystérieuse entre les sites de réserves en fer (hépatocytes et système réticulo-endothélial) et la captation duodénale du fer est l'hepcidine. L'hepcidine a été découverte récemment de façon indépendante par 2 groupes à la recherche de nouveaux peptides antimicrobiens. Krause et al. [31] ont purifié le peptide à partir du sang humain (appelé LEAP1 pour Liver-Expressed Antimicrobial Peptide) ; Park et al. [32] ont isolé ce peptide à partir de l'urine humaine, l'appelant hepcidine (hepatic bactericidal protein), du fait de ses propriétés antibactériennes et antifongiques. L'ARNm a une expression élevée dans le foie fœtal et adulte. La structure du cADN suggère que le peptide est traduit comme un prépropeptide de 84 aa qui est transformé (propeptide convertase) en peptides de 20 et 25 acides aminés, trouvés dans l'urine. Pigeon et al. [33] ont ensuite isolé un nouvel ARNm murin spécifique du foie qui est surexprimé durant la surcharge ferrique chez la souris et qui code pour une protéine de 83 acides aminés homologue du peptide hepcidine humain antimicrobien.

Puis, Nicolas et al. [34] ont démontré l'absence d'expression de l'hepcidine chez des souris développant une surcharge ferrique secondaire à une inactivation par ciblage du gène codant pour le facteur de transcription USF2 (Upstream Stimulatory Factor 2) impliqué dans la régulation du glucose.

Enfin Nicolas et al. [35] ont démontré que l'absence de la protéine USF2 n'était pas responsable de la surcharge en fer et que des souris transgéniques surexprimant l'hepcidine mouraient rapidement d'une anémie par carence en fer. Ces résultats permettent d'attribuer à l'hepcidine un rôle de régulateur potentiel du fer qui pourrait être induit pour diminuer l'absorption intestinale du fer ou de facteur sécrété agissant comme une molécule « signal » requise pour contrôler l'homéostasie du fer. D'autres gènes codant pour le transport du fer [36,37] et d'autres mutations HFE (C282Y à l'état hétérozygote et H63D à l'état hétéro- ou homozygote) peuvent modifier l'expression des maladies caractérisées par une surcharge en fer, expliquant l'hétérogénéité de leur expression clinique [38–40].

L'hémochromatose primitive se définit par une transmission héréditaire le plus souvent selon un mode autosomal récessif [41], une hyperabsorption digestive du fer traduite par l'augmentation du coefficient de la transferrine [42] et un spectre phénotypique étendu de la triade classique cirrhose mélanodermie- diabète à la simple prédisposition génétique sans anomalies identifiables. Les 4 types d'hémochromatoses génétiques identifiés [26] actuellement ont été désignés :

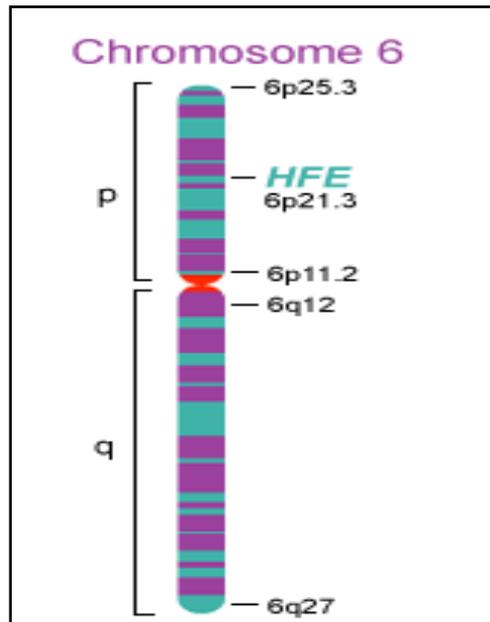


Figure 7 : représentation du chromosome 6 montrant la localisation du gène HFE-1 [19]

- HFE1 (hémochromatose classique ou européenne) caractérisée par la mutation principale C282Y qui, à l'état homozygote, est la seule à entraîner un phénotype « hémochromatose génétique » potentiellement complet ; l'hétérozygotie C282Y et l'homo-hétérozygotie pour la seconde mutation (H63D) n'entraînent pas de phénotype « hémochromatose génétique » complet, de même que l'hétérozygotie composite [43] ;
- HFE2 ou hémochromatose juvénile [37], caractérisée par une surcharge en fer plus précoce (2e et 3e décennie), une symptomatologie clinique plus sévère et un gène localisé sur le chromosome 1q ;
- HFE3 liée à la mutation du gène de la transferrine de type 2, localisé sur le chromosome 7 [44] ;
- HFE4 liée à la mutation de la ferroportine, caractérisée par des dépôts importants de fer dans les macrophages du foie [26,39].

2. Les différents types des hémochromatoses primitives

2.1. L'hémochromatose de type 1 (hémochromatose HFE)

L'hémochromatose génétique a longtemps été considérée comme une maladie rare [45]. La forme de type 1 ou hémochromatose HFE est aujourd'hui reconnue comme étant la forme la plus fréquente d'hémochromatose génétique dans les populations caucasiennes. Elle atteint entre un à cinq sujets sur mille chez les descendants des populations du Nord-Ouest de l'Europe [46].

Elle est caractérisée par une hyperabsorption intestinale du fer qui conduit au développement d'une surcharge en fer polyviscérale touchant en particulier le foie, le cœur et le pancréas. Son expression est tardive, les manifestations cliniques apparaissant rarement avant 35 ans chez l'homme et 45 ans chez la femme.

C'est une maladie autosomique récessive, l'hémochromatose HFE ou de type 1 est liée au gène HFE au sein duquel une mutation (C282Y) a été identifiée dans 85 % des 356 chromosomes initialement testés contre 3,2 % des 310 chromosomes témoins analysés [48]. Ce gène a tout d'abord été appelé par les auteurs HLA-H en raison des homologies de séquence avec les gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I. Ce nom ayant déjà été attribué à un pseudogène localisé au voisinage du gène HLA-A, il a été rebaptisé HFE lorsque la preuve de son rôle dans l'hémochromatose a été établie.

La mutation C282Y est une transition, dans l'exon 4, du nucléotide 845 (G845A) entraînant la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine (C282Y). La protéine HFE n'est alors plus exprimée à la surface cellulaire. La preuve de la causalité de cette mutation est maintenant bien établie [49] mais l'homozygotie pour cette dernière ne suffit pas à rendre compte de la totalité des diagnostics d'hémochromatoses primaires. Cette mutation est très majoritairement répandue dans les populations européennes ou d'origine européenne. Elle a cependant été décrite sur un haplotype différent de celui communément associé à cette substitution chez un sujet originaire du Sri Lanka[50]. En dehors de cette observation, cette mutation n'a pas été retrouvée dans les populations originaires d'Asie, du Moyen- Orient et d'Afrique [51,52]. Elle est faiblement présente chez les Juifs Ashkenazes [53]. Dans les populations d'origine européenne, entre 64 et 100 % des sujets atteints d'hémochromatose sont homozygotes pour la mutation C282Y de la protéine HFE [54]. La fréquence allélique de cette mutation diminue, dans la population générale, selon un gradient Nord-Ouest Sud-Est. On passe, en effet, d'un maximum de 14% dans une population irlandaise à des valeurs comprises entre 7 et 8 % dans l'Ouest de la France, à 4 % dans l'Est et enfin, à une fréquence voisine de 1% dans le Sud de l'Italie [51,54]. La fréquence moyenne de l'allèle Y en Europe est de 6,6 % [54].

Dans l'étude de Feder et al. une seconde mutation (H63D) a été trouvée chez les malades avec une fréquence allélique de 2,4 % [48]. Cette mutation, due à une transversion, dans l'exon 2, du nucléotide 187 (C187G), est responsable de la substitution d'une histidine par un acide aspartique en position 63 de la protéine.

Contrairement à C282Y, cette mutation ne perturbe pas le passage transmembranaire de la protéine HFE. La signification de cette deuxième mutation est d'interprétation plus difficile, essentiellement en raison de sa fréquence élevée dans la population générale (14 %) [54]. Contrairement à C282Y, H63D est retrouvée dans quasiment toutes les populations, y compris dans celles où l'hémochromatose génétique n'a jamais été rapportée [51,52,55]. L'origine multicentrique de cette mutation a été proposée par Rochette et al. [50].

Des situations équivoques ont été décrites chez des sujets hétérozygotes composites (CY/HD) ou homozygotes pour la mutation H63D (DD). Parmi les individus hétérozygotes composites, un certain nombre présente une surcharge en fer généralement de gravité moindre que la forme classique C282Y homozygote [56].

La pénétrance de la mutation H63D apparaît beaucoup plus faible que celle de la précédente ; l'hémochromatose avérée étant rare chez les homozygotes DD [57]. Plusieurs auteurs supportent l'idée que la mutation H63D ne peut expliquer à elle seule la constitution d'une surcharge en fer cliniquement significative [56,58].

Les mutations C282Y et H63D sont mutuellement exclusives sur un même chromosome. Toutefois, trois cas rapportent la présence de ces deux mutations en position cis [59–61]. Ces dernières observations n'ont, cependant, pas été suivies de travaux complémentaires fonctionnels sur la protéine portant les deux mutations.

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 % [62,63]. 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 [64].

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 [65]. 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 [66-83] (Tableau 2).

Sur la base des premières études publiées après la découverte du gène HFE, on estimait que la pénétrance du génotype C282Y homozygote était forte, voire complète. Mais en réalité, la situation était biaisée du fait d'analyses réalisées uniquement sur des populations de malades déjà connus et, le plus souvent, traités. Plusieurs études ont ensuite apporté des arguments en faveur d'une pénétrance incomplète de cette homozygotie C282Y [84-95]. En fonction des travaux, la pénétrance de la mutation C282Y (Tableau 3) est définie en termes de pénétrance biologique (% de cas où l'homozygotie C282Y donne lieu à des anomalies biologiques) ou de pénétrance clinique (% de cas où l'homozygotie C282Y donne lieu à des signes cliniques suffisamment caractéristiques).

Parmi les mécanismes physiologiques contrôlant l'expression de la maladie, certains sont déjà définis : l'âge [5], le sexe [56], les habitudes alimentaires [57], la consommation d'alcool [58], ou encore les pertes sanguines physiologiques ou pathologiques [57]. Plusieurs auteurs soulignent également l'existence de gènes modificateurs modulateurs ou aggravants de la maladie. Les meilleures preuves expérimentales ont successivement été apportées par Fleming et al. et Dupic et al. [59-61]. En effet, ces derniers ont mis en évidence des différences de surcharge tissulaire en fer chez des souris invalidées pour le gène HFE et appartenant à des lignées différentes (possédant, par conséquent, des patrimoines génétiques différents).

Des résultats obtenus au sein du Consortium européen de recherche sur l'hémochromatose, concernant l'étude d'un variant mitochondrial T16189C, suggèrent que la gravité de la surcharge en fer chez les sujets C282Y homozygotes est associée à la présence de ce dernier.

Tableau 2

Mutations rares ou privées du gène HFE

Mutation	Type de mutation	Allèle associé	Références bibliographiques
R6S (18 G → C)	faux-sens	282Y	[66]
H28H (84 C → T)	synonyme	282Y	[67]
L50-L57 del (148-169 del)	délétion	282Y	[68]
V53M (157 G → A)	faux-sens	WT	[69]
V59M (175 G → A)	faux-sens	WT	[69]
H63H (189 T → C)	synonyme	WT	[69]
R66C^c	faux-sens	WT	[70]
V68 ΔT (203delT)	délétion	282Y	[67]
R74X (211 C → T)	non-sens	282Y	[71]
G93R (277 G → C)	faux-sens	282Y	[72]
I105T (314 T → C)	faux-sens	63D	[72]
Q127H (381 A → C)	faux-sens	63D	[69]
P160ΔC (478 delC)^a	délétion	WT	[73]
E168Q (502 G → C)	faux-sens	63D	[74]
E168X (502 G → T)	non-sens	282Y	[75]
W169X (506 A → G)	non-sens	282Y	[76]
A176V (527 C → T)	faux-sens	WT	[75]
IVS3+1 G → T	affecte l'épissage (épissage de l'exon 3)	282Y	[77]
V212V (636 G → C)	synonyme	NP	[78]
R224G^c	faux-sens	WT	[28]
V272 I (814 G → T)	faux-sens	NP	[79]
E277 K (829 G → A)	faux-sens	WT	[78]
C282S (845 G → C)	faux-sens	282Y et 63D	[80]
Q283P (848 A → C)	faux-sens	282Y	[81]
V295A (884 T → C)	faux-sens	63Det 65D	[82]
R330M (989 G → T)^b	faux-sens	WT	[68]
IVS5+1 G → A	affecte l'épissage (épissage de l'exon 5 ou absence d'épissage entre les exons 4 et 6)	IVS5+1 G → A	[69]

Les mutations apparaissant en caractère gras correspondent à des mutations associées à des phénotypes plus ou moins sévères de surcharge en fer primaire.

WT : Wild Type (type sauvage) ; NP : non précisé.

a Il a été proposé que cette mutation présente un caractère dominant.

b Les auteurs n'ont pas fourni d'indications sur l'importance de la surcharge en fer chez le malade porteur de la mutation R330M. Il a simplement été précisé que celui-ci avait été sélectionné sur la base de la présentation d'un phénotype, dit classique, d'hémochromatose.

c Les seules indications fournies, par le résumé du poster, sont que les mutations R66C et R224G ont été mises en évidence chez des sujets présentant un phénotype d'hémochromatose et une ferritinémie supérieure à 400 µg/L.

Ce variant T→C, situé en position 16189 du génome mitochondrial, pourrait ainsi correspondre à un « modificateur » potentiel [62].

D'autres résultats, développés dans le chapitre suivant, suggèrent que le gène codant l'hépcidine est un gène modulateur majeur.

D'après toutes ces données, on comprend qu'il est difficile d'évaluer avec précision la pénétrance du génotype C282Y homozygote. La difficulté est accrue si l'on suppose que cette pénétrance puisse être différente d'une population à l'autre du fait notamment des habitudes alimentaires et des fonds génétiques différents.

2.2. L'hémochromatose de type 2 (type 2A HJV ; type 2B HAMP)

L'hémochromatose de type 2 ou hémochromatose juvénile se caractérise par une apparition des signes cliniques dès la puberté. Ils sont dominés par un tableau d'hypogonadisme d'origine hypophysaire et une insuffisance cardiaque avec ou sans trouble du rythme [63,64]. 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.

Cette forme autosomique récessive est assez rare. Elle semble toutefois plus fréquente en Italie et en Grèce que dans le reste de l'Europe [65,66].

La présence de cette hémochromatose de type 2 a également été rapportée chez des sujets d'une région isolée du Québec, la région de Saguenay-Lac- Saint-Jean [67].

Il existe une hétérogénéité génétique de ce type d'hémochromatose :

- une première localisation génétique a été faite sur le bras long du chromosome 1 (1q21) en 1999 [68] mais ce n'est que récemment que l'équipe de Papanikolaou et al. a identifié le gène responsable nommé HFE 2 [69] puis HJV pour lever toute ambiguïté car ce gène n'appartient pas à la même famille que celle du gène HFE [70]. Ce gène code une protéine appelée hémoujuvéline qui pourrait moduler l'expression de

l'hepcidine. À ce jour, 20 mutations différentes ont déjà été identifiées au sein de ce gène à l'état homozygote ou hétérozygote composite [69–71]. On parle, dans ce cas, de la forme 2A.

- une seconde forme notée 2B est la conséquence de mutations à l'état homozygote (93delG, 166C→T ou R56X, C70R) dans le gène HAMP [72,73]. Ce gène localisé sur le bras long du chromosome 19 (19q13) code l'hepcidine, peptide impliqué dans la régulation du métabolisme du fer [3].
- La mise en évidence de mutations dans le gène HAMP (à l'état hétérozygote) associées à la mutation C282Y (à l'état hétérozygote ou homozygote) du gène HFE nous a permis de suggérer que l'hepcidine pouvait influencer la pénétrance du génotype C282Y homozygote et conférer à l'hétérozygotie C282Y un phénotype atteint [74]. Ceci constitue le premier exemple de l'existence d'un déterminisme digénique dans l'expression des surcharges en fer primaires. Ces données constituent un élément nouveau dans la compréhension des bases moléculaires pouvant conduire à un phénotype de surcharge en fer primaire notamment chez l'adulte. Rappelons que la présence d'une mutation à l'état hétérozygote dans le gène HAMP semble être insuffisante pour conduire à une surcharge en fer [72].
- La présence d'une mutation dans certaines régions du gène HAMP pourrait amplifier la dysrégulation de l'absorption du fer au niveau intestinal et modifier sa libération à partir des macrophages aggravant alors le tableau d'hémochromatose de type 1 ou le révélant. Le gène HAMP serait donc bien un gène modulateur majeur. L'absence de la protéine HFE à la surface cellulaire, due à la mutation C282Y, permet d'envisager un rôle important de cette dernière dans une voie de synergie avec l'hepcidine. Cette hypothèse est confortée par la découverte de la pathogénicité de l'association de la mutation Met50del IVS2+1 (-G) du gène HAMP avec celle de la mutation C282Y du gène HFE. L'association de la mutation Met50del IVS2+1 (-G) avec la mutation H63D (qui permet à la protéine d'atteindre la surface cellulaire) n'a en revanche aucun effet pathogène [74].

Tableau 3 [84-95]

Pénétrance biochimique et clinique de l'hémochromatose liée à la mutation C282Y homozygote

	Pénétrance biochimique : Pourcentage d'individus C282Y homozygotes présentant une augmentation significative du CST et/ou de la ferritine ^a		Pénétrance clinique du génotype C282Y homozygote
Ryan et al. [44]	78 % hommes } 36 % femmes }	CST et ferritine	Signes cliniques décrits b : ♦ fatigue : 55 % hommes 43 % femmes ♦ arthralgies : 47 % hommes 21 % femmes
	93% hommes } 77% femmes }	CST	
Distante et al. [47]	71 % - ferritine		50 % ^c
Olynyk et al. [48]	94 % - CST		< 1 % ^d
Beutler et al. [49]	75 % hommes } 40 % femmes }	CST	
	76 % hommes } 54 % femmes }	ferritine	
Burt et al. [52]	100 % - CST 60 % - ferritine		
Rochette et al. [54]	72 % hommes } 53 % femmes }	ferritine	

CST : coefficient de saturation de la transferrine.

a Les valeurs anormales retenues varient en fonction des études.

b Compte tenu de la non spécificité des signes cliniques recherchés, le pourcentage d'individus observé n'est pas significativement différent de celui d'un groupe témoin non surchargé en fer.

c Le nombre de sujets C282Y homozygotes est limité ($n = 5$).

d Dans cette étude, sur les 152 C282Y homozygotes étudiés, moins de 1 % présentent des signes cliniques évocateurs d'une hémochromatose

2.3. L'hémochromatose de type 3 (RTf2)

Ce type d'hémochromatose est semblable, sur le plan phénotypique, à l'hémochromatose de type 1 mais est dû à des mutations dans un gène localisé sur le chromosome 7 (7q22) codant pour le récepteur 2 de la transferrine (RTf2) [75].

Comme les formes précédentes, cette hémochromatose est de transmission autosomique récessive. Plusieurs mutations pathogènes ont été décrites, principalement chez des patients originaires du Sud de l'Europe (Tableau 4) [75–78].

Le Tableau 4 présente les différentes mutations actuellement connues du gène RTf2. Des souris homozygotes pour la mutation Y250X retrouvée chez les patients ont validé la participation de ce récepteur aux mouvements du fer [79].

2.4. L'hémochromatose de type 4 (ferroportine)

Il s'agit d'une forme à transmission autosomique dominante. Elle implique le gène SLC40A1, localisé en 2q32, qui code la ferroportine [81]. Cette entité est caractérisée par une hyperferritinémie excessive contrastant avec une augmentation généralement modérée du coefficient de saturation de la transferrine. La surcharge en fer survient de façon précoce.

Selon les patients, celle-ci prédomine au niveau des cellules du système des macrophages mononucléés (anciennement appelé système réticulo-endothélial) ou est mixte, associant alors une surcharge parenchymateuse et une surcharge des cellules de Kupffer. Dans le premier type de surcharge, aucune manifestation clinique n'a été jusqu'à présent décrite alors que dans le second, les manifestations de l'hémochromatose classique sont présentes à des degrés divers [82]. Des résultats divergents sont apparus en regard de la tolérance aux saignées. Une mauvaise tolérance a été signalée par deux équipes [83,84] alors que d'autres ne rapportent aucune conséquence particulière [85–87]. Dans le but de prévenir une anémie, Devalia et al. ont administré de l'érythropoïétine à leurs deux patientes [84]. Des phénotypes différents semblent donc exister dans cette forme de surcharge en fer de transmission autosomique dominante.

Les différentes mutations décrites sur le gène SLC40A1 sont présentées dans (le Tableau 5) à partir duquel nous remarquons que la mutation Val162del a été décrite à plusieurs reprises chez des patients d'origine géographique différente.

Un point important concerne l'effet de ces mutations sur la protéine synthétisée. En effet, pour Njajou et al., les mutations entraîneraient un gain de fonction de la protéine en augmentant l'absorption du fer des entérocytes vers la circulation sanguine [81]. Pour d'autres équipes, ces mutations provoqueraient plutôt une perte de fonction de la ferroportine responsable d'une diminution de l'activité de cette dernière notamment au niveau du relargage du fer par les cellules du système des macrophages mononucléés [83–88]. Ainsi, la rétention du fer par les macrophages diminuerait la disponibilité de ce métal pour le système hématopoïétique et les autres tissus. En conséquence, il se produirait une activation de certains mécanismes permettant d'augmenter son absorption intestinale [86]. Pour Roetto et al. l'haploinsuffisance de SLC40A1 entraverait le relargage du fer des macrophages mais n'affecterait pas le transport du fer au niveau de l'entérocyte [85].

Ce type d'hémochromatose génétique ne doit pas être confondu avec le syndrome héréditaire cataracte hyperferritinémie. Ce syndrome, de transmission autosomique dominante, se caractérise par l'association d'une cataracte de développement généralement précoce et d'une augmentation de la ferritine sérique en l'absence de toute surcharge en fer. Les malades présentant ce syndrome tolèrent, de ce fait, très mal les saignées. Il ressort de l'étude des différentes familles que l'augmentation de la ferritine sérique n'est que le reflet de l'augmentation de la ferritine tissulaire.

L'augmentation des sous-unités de type L dans les tissus semble n'avoir aucune conséquence fonctionnelle en dehors du développement d'une cataracte par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé [94]. Plusieurs mutations (mutations ponctuelles ou délétions partielles) affectant la boucle ou la tige de l'IRE de l'ARNm L-ferritine ont été mises en évidence chez les patients atteints de ce syndrome [90].

Tableau 4Mutations décrites sur le gène *RTf2*

Mutations	Type de mutation	Localisation	Origine géographique	Références bibliographiques
E60X	décalage du cadre lecture	Exon 2	Sud de l'Italie	[76]
M172K	faux-sens	Exon 4	Italie du Centre	[76]
Y250X	non-sens	Exon 17	Sicile	[75]
AVAQ 594-597 del	délétion	Exon 16	Nord de l'Italie	[77]
Q690P	faux-sens	Exon 6	Japon Porugal	[80] [78]

Tableau 5Mutations décrites dans le gène *SLC40A1*

Mutations	Type de mutation	Localisation	Origine géographique	Références bibliographiques
Y64N	faux-sens	Exon 3	France / Canada	[89]
A77D	faux-sens	Exon 3	Italie	[83]
N144H	délétion	Exon 5	Pays-Bas	[81]
N144T	faux-sens	Exon 5	Îles Salomon	[87]
D157G	faux-sens	Exon 5	France	[90]
Val162 del	faux-sens	Exon 5	Australie	[86]
			Italie, Angleterre	[85]
			Angleterre	[84]
			Grèce	[91]
			France	communication personnelle (H.Tossou)
Q182H	faux-sens	Exon 6	France	[90]
Q248H	faux-sens	Exon 6	Afrique	[92]
			Afrique	[93]
G323V	faux-sens	Exon 7	France	[90]
G490D	faux-sens	Exon 8	Asie / Ile de la Réunion	[88]

Les patients porteurs des mutations Q182H et G323V présentent une hyperferritinémie associée à une cataracte bilatérale. Le patient hétérozygote pour la mutation Q182H est également homozygote pour la mutation H63D [90].

Gordeuk et al. ont conclu que la mutation Q248H représente, dans les populations africaines, un polymorphisme commun du gène SLC40A1 pouvant être associé à une légère anémie et à une disposition à la surcharge en fer [92].

2.5. L'hémochromatose néonatale

Les manifestations de cette maladie rare associent, dès les 48 premières heures de vie, insuffisance hépatocellulaire sévère avec hyperbilirubinémie, syndrome hémorragique, œdème, ascite, hypoglycémie et acidose lactique. Dans ce type d'hémochromatose, il n'y a pas d'élévation massive des transaminases. 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. Le décès survient, dans la plupart des cas, en période néonatale [95]. 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 [96]. 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 [97].

2.6. La surcharge en fer africaine

Une forme subsaharienne d'hémochromatose a été décrite [98]. Sa liaison au locus HLA a été exclue. Dans certaines populations rurales d'Afrique noire, elle peut atteindre jusqu'à 10 % de la population. Cette surcharge, encore dénommée sidérose bantou, résulterait d'une prédisposition génétique exacerbée par une alimentation riche en fer dont l'origine pourrait être liée à la consommation de bière à partir d'un conditionnement vecteur de fer [99,100]. Selon

des résultats récents, il serait possible que l'association mutation Q248H à l'état hétérozygote du gène SLC40A1 et alimentation riche en fer induise une réelle surcharge en fer [92].

2.7. Atransferrinémie et acéruplasminémie

Ces deux maladies génétiques autosomiques récessives exceptionnelles se caractérisent par une surcharge tissulaire en fer [101].

L'atransferrinémie, conséquence de l'absence du transporteur sérique du fer, s'accompagne d'une anémie microcytaire nécessitant des transfusions itératives qui aggravent la surcharge en fer tissulaire.

L'acéruplasminémie, caractérisée par l'absence de céruloplasmine (protéine impliquée dans la sortie cellulaire du fer), s'accompagne de diabète, d'un syndrome extrapyramidal, d'une rétinite pigmentaire et de troubles neurologiques divers pouvant aller jusqu'à la démence [102,103].

Biologiquement, la maladie réalise un tableau d'hyperferritinémie à fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine bas associé à un effondrement de la céruloplasminémie.

Chez ces patients, les soustractions sanguines induisent rapidement une anémie, si bien que le seul geste thérapeutique possible réside dans l'administration d'un chélateur du fer.

3. Etude génétique :

3.1. Hémochromatoses liées au Gène HFE [HFE 1]

Plusieurs gènes sont impliqués dans l'hémochromatose héréditaire, la forme la plus fréquente étant celle consécutive à une mutation sur le gène codant pour la protéine HFE (H pour High et FE pour Fe, fer).

La prévalence de cette maladie de transmission autosomique et récessive est estimée 1,6 à 4,6 pour mille dans la population d'origine caucasienne en Europe.

La fréquence et la pénétrance de la maladie sont encore l'objet de nombreuses discussions imparfaitement résolues à ce jour [3,7].

L'hémochromatose héréditaire liée au HFE se caractérise par une augmentation anormale de l'absorption intestinale de fer aboutissant à une augmentation et une accumulation de fer dans l'organisme. Malgré une érythropoïèse normalement réalisée, les entérocytes continuent de transférer du fer non nécessaire dans l'organisme au lieu de le stocker sous forme de ferritine. On observe d'ailleurs un déficit relatif en fer des entérocytes. Ce déficit relatif se retrouve aussi au niveau des macrophages.

3.1.1. Le gène HFE

En 1977, une association sur le bras court du chromosome 6 (Fig7) entre l'hémochromatose et le locus HLA (au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité [MHC]) a été décrite.

Dans les années 1980, une association haplotypique avec HLA-A3 sur le chromosome 6p fut décrite dans environ 30 à 50 % des cas d'hémochromatose (traduisant la présence d'un effet fondateur c'est-à-dire l'apparition d'une mutation unique chez un ancêtre commun à une grande partie des patients).

Entre 1975 et 1996, de nombreuses associations entre des microsatellites et cette région du MHC ont permis d'affiner la localisation d'un gène candidat.

En 1996, Feuder et al. découvrent le gène HFE sur le chromosome 6p21.3 à environ 4,5 Mb en télomérique du locus HLA-A et décrivent la première mutation responsable d'une hémochromatose héréditaire.

3.1.1.1. Structure du gène (fig.8)

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)

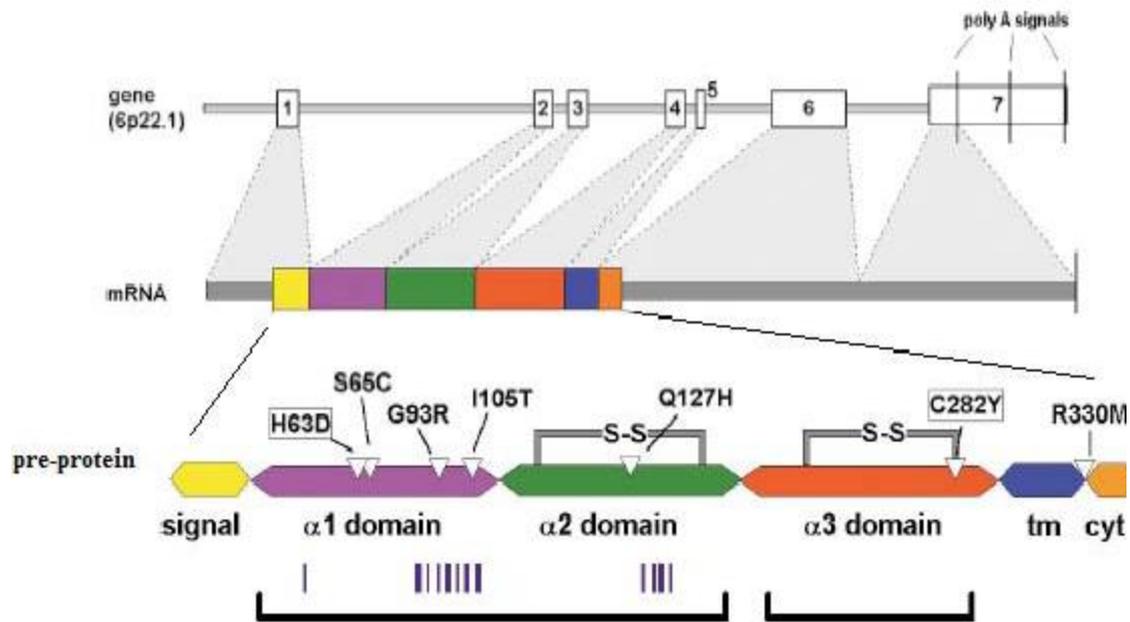


Figure .8. Le gène *HFE* [134].

Le gène *HFE* est constitué de sept exons, qui permettent d'obtenir l'ARNm. Chacun des six premiers exons code pour un domaine distinct de la protéine HFE.

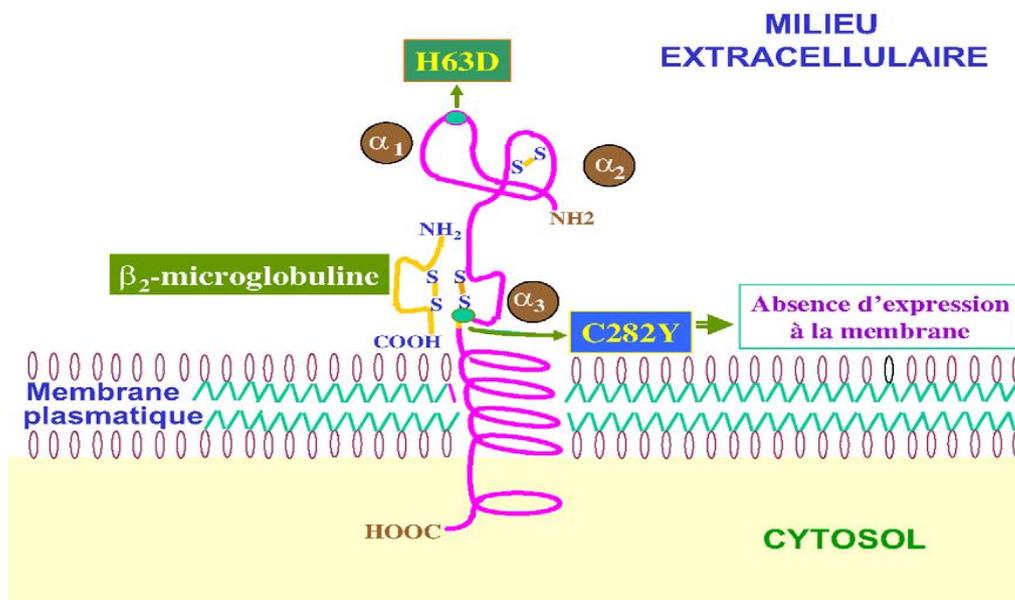


Fig. 9. Schéma de la protéine HFE [137]

La protéine est exprimée à la surface cellulaire en association avec la β_2 -microglobuline. Les trois domaines extracellulaires sont appelés α_1 , α_2 et α_3 .

C'est un petit gène d'environ 12 kb.

Le Tableau 6 résume ses caractéristiques principales.

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.

3.1.1.2. 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 (Fig. 9).

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 [137]. Les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ forment une poche (ou boucle) composée de feuillets bêta flanqués d'hélices. Cette boucle est également le site habituel de reconnaissance de l'antigène, région qui contient les peptides traités.

Le domaine $\alpha 3$ est intimement associé à la bêta-2-microglobuline (beta2m) par une liaison non covalente. Ce domaine est bien conservé parmi les gènes de classe I [132,133]

Dans la protéine HFE, la cystéine en position 282 joue probablement un rôle dans le maintien de la structure tertiaire du domaine $\alpha 3$. Elle est indispensable pour l'expression normale à la surface cellulaire des protéines de classe Ia. Cependant, contrairement aux autres protéines HLA de classe I normalement impliquées dans les réactions immunitaires, la protéine HFE ne joue aucun rôle dans la présentation des peptides. Par ailleurs, la protéine se lie au récepteur de la transferrine (TfR) mais pas au TfR2 (récepteur de la transferrine 2, de structure proche du TfR).

Tableau 6

Principales caractéristiques du gène HFE [132-137]

Famille	Gène du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I
Localisation chromosomique	6p21.3
Structure du gène	Taille : 12 kb Sept exons (le septième exon est non codant et contient un signal de polyadénylation majoritaire, d'autres signaux de polyadénylation ayant été décrits) Le gène code pour une protéine de 343 acides aminés
Expression	Ubiquitaire (expression faible) Expression plus importante dans le foie et l'intestin grêle (sièges majeurs du métabolisme du fer)
Transcrit ARNm Séquences homologues	Un transcrit majoritaire d'environ 4,2 kb HLA-A2, HLA G et récepteur Fc néonatal.
Pathologie moléculaire	Deux mutations majoritaires : C282Y/G845A (exon 4) H63D/C187G (exon 2) Autres mutations décrites R6S V53M V59M S65C R66C V68ΔT G93R I105T Q127H P160ΔC E168X E168Q W169X R224G C282S Q283P T281M R330M 370del22 IVS2+4T→C IVS3+1G→T IVS5+1G→A

Cette association a pu être prouvée notamment au niveau du syncytiotrophoblaste (placenta) et au niveau des entérocytes de la crypte intestinale.

Cette association est présente à la surface de la cellule et dans les endosomes. Il s'agit en fait d'un complexe HFE/TfR/Tf-Fe²⁺. Il a été montré que l'association de HFE au TfR était primordiale pour la fonction de HFE.

3.1.1.3. Expression et rôle de la protéine HFE

3.1.1.3.1. Expression de la protéine.

La protéine HFE est exprimée dans tous les tissus (sauf dans le cerveau), mais son expression prédomine au niveau du foie (cellules de Kupffer et cellules endothéliales) et des cellules cryptiques (entérocytes de la crypte) de l'intestin où elle s'associe notamment au récepteur de la transferrine (TfR). 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

3.1.1.3.2. Rôle de la protéine.

Elle intervient dans l'absorption du fer au niveau du tube digestif par un mécanisme encore mal connu. Elle joue aussi un rôle dans la modulation du niveau de fer dans la cellule [138].

En effet, comme précisé plus haut, il y a formation d'un complexe HFE/TfR/Tf-Fe²⁺ à la surface de la cellule. Cet ensemble va être internalisé par endocytose dans un endosome. Le compartiment ainsi formé va s'acidifier, relâchant ainsi le fer du complexe (notamment de la Tf) et HFE. Les conséquences de la dissociation de HFE du complexe sur le relargage du fer

sont encore discutées. Des études sur cellules HeLa (cellule cancéreuse utilisée dans la recherche médicale) en culture en étudiant les mutations HFE ont montré qu'il existait des altérations dans l'interaction entre TfR et HFE.

La surexpression de HFE diminue la captation du complexe Tf-Fe²⁺ par la cellule (et parallèlement une augmentation de l'activité IRP, de l'expression de TfR et une diminution de ferritine). Ces phénomènes sont compatibles avec le phénotype de carence en fer.

La surexpression de HFE diminuerait l'affinité de Tf-Fe²⁺ pour le TfR. Ce mode d'action de HFE est cependant discuté par certains auteurs et pour certains, la surexpression de HFE modifierait plutôt l'endocytose du complexe HFE/TfR/Tf-Fe²⁺ ou la libération du fer à partir de l'endosome.

D'autres études de surexpression ont été faites sur cellules intestinales épithéliales CaCO₂. Ces études ont amené certains auteurs à évoquer une interaction au niveau du transport du fer à travers la cellule intestinale par interaction entre HFE et DMT1 au niveau des endosomes (où est aussi exprimé DMT1).

L'ensemble de ces modèles a été réalisé in vitro. Il semblerait que le comportement de la molécule soit différent in vivo.

Par exemple, dans un modèle de cellules de hamster exprimant le TfR, il a été démontré que la protéine HFE augmentait la captation du complexe Fe-TfR dans la cellule [9]. Par ailleurs des études ont montré sur des cellules intestinales de patients mutés HFE une augmentation d'activité de la Dctyb (CYBRD1), du contenu en ARNm de DMT1 et de ferroportine et une diminution de ferritine. La perte de HFE fonctionnel provoquerait ainsi au niveau des cellules cryptiques intestinales un état de déficit relatif en fer et dans un second temps, au niveau des entérocytes apicaux, une altération de l'expression des protéines du fer provoquant une absorption inappropriée de fer. Il semble que le rôle d'HFE au niveau du macrophage soit non négligeable sans pour autant être encore élucidé.

Dans le macrophage, on observe aussi une surcharge en fer. Cependant, celle-ci est tardive dans l'hémochromatose liée au HFE. On note dans ces cellules déficitaires en HFE, une captation normale du fer mais un relargage plus rapide du fer hors du macrophage.

Le macrophage présente ainsi un déficit relatif en fer. Il semble donc que HFE participe au contrôle du fer intramacrophagique.

Pour tenter d'unifier les observations observées et proposer un rôle à la protéine HFE, 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. Là aussi, le mécanisme précis n'est pas connu (voir paragraphe sur l'hepcidine). Son action a également été démontrée au niveau du placenta. 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. Ces observations démontrent qu'il existe bien un lien entre la protéine HFE et le métabolisme du fer. On ne sait cependant toujours pas de manière précise comment HFE régule le transport du fer. Ce qui est certain en revanche, c'est que la protéine HFE joue un rôle de modulateur de l'absorption du fer spécialement au niveau intestinal et plus particulièrement au niveau du duodénum (cellules cryptiques).

3.1.2. Le modèle animal [24,29]

De nombreux modèles animaux ont été décrits. Nous en citerons trois.

3.1.2.1. La souris knock-out bêta-2-microglobuline

La souris knock-out bêta-2-microglobuline (c'est-à-dire dont on a aboli totalement l'expression du gène bêta-2-microglobuline) meurt par surcharge en fer. La maladie ressemble à l'hémochromatose.

Une accumulation de fer dans les cellules parenchymateuses avec élévation de la saturation de la transferrine et augmentation de l'absorption de fer sont observées.

Cette expérience apporte une preuve majeure de la contribution de la classe I du CMH dans la régulation du fer. Les manifestations biologiques sont partiellement corrigées par l'apport de bêta-2-microglobuline exogène.

Les stocks de fer « migrent » du foie vers les cellules de Küpffer avec baisse du fer sérique dans les trois mois qui suivent.

L'absorption du fer et la saturation de la transferrine restent élevées.

Par conséquent, les cellules exprimant les molécules de classe I ne peuvent pas corriger le défaut intestinal primitif mais peuvent corriger le défaut dans le système réticuloendothélial du foie.

3.1.2.2. La souris knock-out HFE

La souris knock-out HFE (c'est-à-dire dont on a aboli totalement l'expression du gène HFE) développe une maladie proche de l'hémochromatose. Cette expérience confirme la causalité du gène HFE dans l'hémochromatose humaine. Par ailleurs, d'autres études sur des souris knock-out HFE ont montré l'importance du fond génétique pour le développement d'une surcharge en fer, confirmant la nécessité d'autres influences génétiques à déterminer « gènes modificateurs » pour le développement d'une hémochromatose liée au gène HFE.

En effet, la surcharge en fer est variable suivant le fond génétique de la souris.

3.1.2.3. La souris knock-in HFE

La souris knock-in HFE (c'est-à-dire dont on a fait surexprimer le gène HFE muté C282Y/C282Y). On observe une surcharge en fer typique d'une hémochromatose.

Dans tous les cas, il a pu être montré que le terrain génétique joue un rôle important dans la pénétrance et l'expressivité de la maladie.

3.1.3. Pathologie moléculaire de l'hémochromatose génétique

L'hémochromatose héréditaire est la conséquence d'une mutation retrouvée à l'état homozygote chez environ 85 % des sujets malades, la substitution d'une cystéine en tyrosine en position 282 de la protéine HFE (C282Y résultant de la transition d'un G en A sur le nucléotide 845 ; G845A). La mutation est située sur le domaine $\alpha 3$ de la protéine HFE. Par convention, l'usage est d'appeler cette mutation C282Y au lieu de G845A.

Au cours de la découverte du gène et la description de la principale anomalie moléculaire responsable de la maladie, un second variant de la séquence protéique a été retrouvé à l'état homozygote chez certains patients (2,4 %) ne présentant pas la mutation C282Y. Il s'agit de la substitution d'une histidine en acide aspartique en position 63 (H63D résultant de la transversion d'un C en G au nucléotide 187 ; C187G). Cette mutation est située sur le domaine $\alpha 1$ de la molécule. Par convention, l'usage est d'appeler cette mutation H63D et non C187G.

3.1.4. Conséquences fonctionnelles des anomalies moléculaires

3.1.4.1. *Le mutant C282Y*

La présence de la mutation C282Y à l'état homozygote est un critère de diagnostic de l'hémochromatose héréditaire. Mais sa présence isolée ne suffit pas à établir le diagnostic (voir infra, la discussion sur la pénétrance). Dans un certain nombre de cas, des sujets homozygotes ne développent pas la maladie même après 60 ans. La conséquence structurale de la mutation est la rupture d'un pont disulfure nécessaire à l'établissement d'une liaison non covalente avec la bêta-2-microglobuline (bêta2m).

Cette observation a été confirmée chez la souris knockout bêta2m qui développe une surcharge en fer responsable d'une maladie proche de l'hémochromatose humaine. La mutation entraîne une précipitation intracellulaire de la protéine HFE mutée. Le mutant HFE reste donc intracellulaire. La mutation bloque ainsi l'expression de la protéine mutée à la surface de la cellule.

Par ailleurs, d'autres études sur des cellules transfectées ont montré que le mutant C282Y ne fixait plus le TfR au niveau de la membrane de la cellule. La fréquence de la mutation C282Y à l'état homozygote chez les sujets atteints d'hémochromatose a été retrouvée élevée dans la population d'origine caucasienne de nombreux pays :

Tableau 7 :

Fréquence de la mutation C282Y

Pays	Fréquence de la mutation C282Y
États-Unis	82–89 %
Canada	92 %
Australie	100 %
Suède	94 %
Italie	93 %
Grande-Bretagne	91 %
Allemagne	90 %
France	72–92 %
Espagne	87 %
Irlande	64 %

En Europe, où un effet fondateur a été retrouvé dans les populations d'origine celte, un gradient nord/sud existe. Cette mutation étant fréquente, un avantage sélectif existe probablement.

Certains ont évoqué une protection vis-à-vis d'une carence en fer (plus particulièrement chez les femmes en âge de procréer avec amélioration de la survie des nouveau-nés à la naissance en cas de carence maternelle en fer). La mutation n'a pas été retrouvée jusqu'à maintenant à l'état homozygote dans les populations d'origine africaine ou asiatique. Une étude sur des populations non caucasiennes (aborigènes d'Australie, chinois et habitants du Pacifique) a

montré que la mutation C282Y à l'état hétérozygote était retrouvée avec une faible fréquence (0,32 %).

3.1.4.2. Le variant allélique H63D

Les conséquences de ce variant sont moins évidentes. Il n'est pas retrouvé à l'état homozygote avec une fréquence significativement différente entre les patients hémochromatosiques et la population générale (environ 3 % chez les sujets atteints d'hémochromatose héréditaire contre environ 15–40 % dans la population générale non hémochromatosique).

Des études ont montré que les sujets homozygotes ou hétérozygotes ont un fer sérique et une saturation de la transferrine significativement plus élevés que des individus ne présentant pas de mutation sur le gène HFE. Les sujets homozygotes pour la mutation H63D auraient un risque quatre à neuf fois supérieur de développer une surcharge en fer. Mais la majorité des sujets homozygotes n'avaient pas de surcharge en fer pour cette mutation.

Des auteurs ont suggéré que d'autres facteurs tels que l'alcool, une hépatite ou des facteurs génétiques non identifiés (gène modificateur, par exemple) seraient nécessaires au développement de la surcharge en fer chez ces sujets homozygotes. Par conséquent, la mutation H63D isolée (c'est-à-dire à l'état homozygote, génotype D/D) ne serait pas suffisante pour provoquer une surcharge en fer, celle-ci nécessitant des facteurs additionnels. Donc, il s'agit d'une mutation dont la conséquence fonctionnelle est mineure. En effet, bien que la protéine mutée H63D n'empêche pas la formation d'une liaison non covalente avec la bêta-2 microglobuline, ni l'expression d'HFE à la surface de la cellule, il a été montré que ce variant se fixait à TfR, mais ne diminuait pas l'affinité de ce dernier pour la transferrine contrairement à la protéine normale. On ne peut exclure totalement l'hypothèse d'un polymorphisme H63D en déséquilibre de liaison avec une mutation à découvrir.

Il existe un déséquilibre de liaison quasi complet entre le polymorphisme H63D et la mutation C282Y (l'allèle mutant 845A est en déséquilibre de liaison complet avec l'allèle normal 187C). Cela signifie qu'un chromosome possédant le variant allélique 63D ne possède pas la mutation Y282 (par conséquent, on ne retrouve jamais les deux génotypes Y/Y et D/D chez un même

patient) , mais de rares cas de transmission en cis des mutations Y et D ont été décrits (c'est-à-dire avec la mutation H63D et C282Y sur le même chromosome).

3.1.4.3. Les sujets hétérozygotes composites H63D/C282Y

Une surcharge en fer est parfois observée. Selon les études, 1–5 % des sujets hétérozygotes composites H63D/C282Y ont une surcharge en fer.

3.1.4.4. Le variant allélique S65C

Ce variant résulte de la substitution d'une sérine en cystéine en position 65 de la protéine HFE. Cette mutation est en trans soit de la mutation H63D ou de la mutation C282Y (c'est-à-dire ne se trouve pas sur le même chromosome). Comme pour le variant H63D, ce variant serait pour certains une mutation et pour d'autres un polymorphisme fonctionnel. Ce variant retrouvé dans 1–5 % de la population caucasienne pourrait être associé à une surcharge en fer modérée chez les hétérozygotes composites H63D/S65C (génotype D/C) ou C282Y/S65C (génotype Y/C)

3.1.4.5. Autres variants alléliques

Chez les patients atteints d'hémochromatose et ne possédant pas la mutation C282Y, un certain nombre d'études n'ont retrouvé aucune autre mutation sur le promoteur, les jonctions exon–intron ou les parties codantes du gène. Dans quelques cas rares, des mutations ont été retrouvées, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote composite en association par exemple avec C282Y (par exemple, V59M, R66C, G93R, I105T, R224G, V295G).

3.1.5. Pénétrance de la maladie

De nombreuses études ont tenté d'établir la pénétrance de la maladie.

En effet, bien que les sujets homozygotes C282Y (génotype Y/Y) développent la maladie dans de nombreux cas, les sujets homozygotes Y/Y peuvent ne pas exprimer la maladie : la pénétrance est incomplète.

La mutation C282Y à l'état homozygote (génotype Y/Y) ne suffit pas pour l'apparition d'un tableau d'hémochromatose génétique. Dans les études de pénétrance de la maladie, les résultats sont hétérogènes, de nombreux biais et la définition du phénotype variant selon les études.

En effet, on retrouve chez les patients et selon les régions la mutation C282Y à l'état homozygote dans 70 à 90 % des cas et des sujets hétérozygotes composites C282Y/H63D dans environ

5 % des cas. Une étude portant sur 41 000 sujets de la population générale de plus de 25 ans (79 % caucasiens, 7 % hispaniques, 3,6 % noirs, 4,4 % asiatiques) aux États-Unis a rapporté la prévalence des mutations HFE suivante : [2] :

Tableau 8 :

Prévalence des mutations HFE

Mutations HFE	Prévalence
C282Y homozygote (Y/Y)	0,5 %. Environ 10–20 % de ces sujets avaient une anomalie du bilan du fer sérique ;
Hétérozygotes C282Y/H63D (Y/D)	1,7 %
H63D homozygotes (D/D)	2,3 %
Hétérozygotes C282Y (C/Y)	9,6 %
Hétérozygotes H63D (H/D)	23,2 %
Normaux (H/H et C/C)	62,7 %

En France, une étude portant sur 2000 sujets dans la population générale a rapporté une prévalence de la mutation C282Y homozygote à 0,2–0,8 %. Les sujets Y/Y ou Y/D ont une saturation de la transferrine plus élevée que les sujets C/C ou C/Y, ces derniers ayant un chiffre intermédiaire entre les homozygotes mutés et sauvages. Ces mutations interviennent dans l'élévation du fer sérique. Les études montrent qu'il existe essentiellement une corrélation entre les mutations HFE et le chiffre de la saturation de la transferrine, et semble montrer que ce n'est pas le cas avec la ferritine.

Ces résultats ont d'ailleurs été retrouvés dans d'autres grandes études. Par ailleurs, une autre étude réalisée chez des sujets de plus de 85 ans a retrouvé une fréquence de 0,7 % de sujets homozygotes Y/Y indiquant que les sujets homozygotes pour cette mutation pouvaient avoir une espérance de vie similaire aux autres personnes. Les mutations H63D et C282Y n'étaient pas sous représentées dans cette population âgée. Cette étude (et d'autres parfois controversées) confirme que la pénétrance c'est-à-dire le pourcentage de patients présentant l'anomalie moléculaire et exprimant phénotypiquement la maladie, est incomplète. Le phénotype observé est variable depuis l'anomalie biologique (bilan du fer anormal dans le sang) jusqu'à l'expression clinique de la maladie.

Les études divergent sur la valeur chiffrée précise de celle-ci, notamment en ce qui concerne les sujets homozygotes pour la mutation C282Y (Y/Y). Ainsi, une méta-analyse a montré que 50 % des sujets homozygotes Y/Y développaient une authentique hémochromatose et 25 % une surcharge en fer biologique isolée alors que dans une autre étude, 5–10 % des patients homozygotes pour la mutation C282Y avaient une atteinte hépatique par surcharge en fer. La divergence des résultats est fonction du mode d'étude effectué.

En effet, dans les grandes séries rapportées dans la littérature, selon que la population étudiée est une population malade ou une population générale, les pourcentages ne sont pas les mêmes [1]. De manière générale, il semblerait en reprenant l'ensemble des grandes études réalisées que la pénétrance clinique de l'hémochromatose héréditaire liée au HFE chez les sujets homozygotes

C282Y (Y/Y) soit faible, comprise entre 1 et 5 %. Si on ne considère que la biologie, la pénétrance biologiquement exprimée chez les Y/Y serait inférieure à 50 %. Ainsi, pour beaucoup d'auteurs, la mutation est fréquente et la maladie rare. La discussion sur l'importance de la pénétrance est donc encore ouverte... d'autant plus que cette donnée est fondamentale pour déterminer la politique de dépistage de cette maladie.

3.1.6. Mutations du gène HFE et mutations dans d'autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer (di- ou oligogénisme)

Des mutations ont été retrouvées dans d'autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer, à savoir les gènes codant pour l'hepcidine (HFE 2B), le TfR2 (HFE 3) et la ferroportine (HFE4) .

Dans certains cas, des mutations à l'état hétérozygote ont été retrouvées pour C282Y ou H63D en association avec les mutations sur un de ces gènes. Ces observations et la discussion actuelle sur la véritable pénétrance de l'hémochromatose héréditaire liée à HFE ont amené un certain nombre d'auteurs à se poser la question du mode de transmission de la maladie : maladie monogénique (un gène–une maladie) ou oligogénique (quelques gènes– une maladie). Dans certains cas, une synergie d'action des mutations sur la régulation du métabolisme du fer provoquerait le phénotype de surcharge en fer. À titre d'exemple, certains auteurs ont suggéré une hérédité digénique associant une (des) mutation(s) sur le gène HFE et d'autre(s) sur le gène codant pour l'hepcidine ou sur le gène codant pour l'hémojuvéline.

3.1.6.1. *Génotype vs phénotype*

Le phénotype de la maladie est très variable depuis une anomalie biochimique isolée (augmentation de la saturation de la transferrine) jusqu'aux manifestations cliniques graves telles que la cirrhose hépatique, l'insuffisance cardiaque ou le diabète (voire infra)..

Néanmoins, dans les pays développés, la forme clinique de la maladie est devenue rare. Les hémochromatoses non liées au HFE étant peu fréquentes, nous envisagerons uniquement la relation génotype–phénotype dans le cadre de l'hémochromatose liée au HFE, celle-ci étant la seule pathologie par surcharge en fer dont l'étude moléculaire est pratiquée en routine dans les laboratoires agréés.

En pratique, la mutation C282Y à l'état homozygote associée à une augmentation de la saturation de la transferrine (> 60 % chez l'homme et > 50 % chez la femme) caractérise l'hémochromatose héréditaire liée au HFE [3].

L'interprétation est plus délicate dans les autres cas.

3.1.6.2. *Les sujets hétérozygotes C/Y*

Les sujets hétérozygotes C/Y sont le plus souvent normaux, mais ils peuvent développer la maladie, mais celle-ci ne semble pas évolutive.

Comparé à une population normale, les sujets hétérozygotes ont un fer sérique, une saturation de la transferrine et une ferritine plus élevée. La ferritine augmente avec l'âge des sujets hétérozygotes. Elle est retrouvée à des taux pathologiques chez 20 % des hommes et 8 % des femmes.

Les complications liées à la surcharge en fer sont rares (en dehors de toute association avec une hépatite ou un éthyliste chronique).

Selon les études, une authentique hémochromatose est rapportée dans 1–1,5 % des cas chez des sujets hétérozygotes C/Y. Ces sujets peuvent aussi être hétérozygotes composites en association avec soit le variant H63D ou S65C.

Enfin, dans de rares cas d'hémochromatose typique, une mutation sur le gène HFE peut être présente. Le séquençage du gène peut être indiqué. Il ne faut cependant pas oublier que des formes digéniques ont été décrites dans quelques cas (voire infra).

3.1.6.3. Les sujets homozygotes pour la mutation H63D (D/D)

Les sujets homozygotes pour la mutation H63D (D/D) ont une modeste mais réelle association avec l'hémochromatose (le risque relatif est quatre fois supérieur à celui des sujets non homozygotes et n'ayant pas la mutation C282Y).

L'étude du gène HFE (séquençage du gène) et des autres gènes impliqués dans le métabolisme du fer peuvent être discutés dans les cas d'authentiques hémochromatoses chez ces sujets.

3.1.6.4. Le variant H63D à l'état hétérozygote (H/D)

Le variant H63D à l'état hétérozygote (H/D) est retrouvé avec la même fréquence dans la population normale et hémochromatosique.

Les sujets hétérozygotes pour H63D et ne possédant pas la mutation C282Y sont normaux.

3.1.6.5. Le variant S65C

Le variant S65C est aussi recherché dans un certain nombre de laboratoires dans le cadre du bilan moléculaire d'exploration d'une surcharge en fer. Bien que son rôle en tant que mutation soit discuté par un certain nombre d'auteurs, d'autres ont suggéré que dans un faible pourcentage de cas, associé à la mutation C282Y (double hétérozygote), elle pourrait être responsable d'une surcharge en fer. Les études récentes semblent montrer

Il s'agit probablement d'un polymorphisme fonctionnel et non d'une mutation causale.

Pour beaucoup d'auteurs, la recherche de ce variant allélique dans le cadre d'un bilan moléculaire d'exploration d'une surcharge en fer est sans intérêt.

3.1.6.6. *Les hétérozygotes composites*

Les hétérozygotes composites (hors le variant H63D). De rares cas d'hétérozygotes composites chez des sujets atteints d'hémochromatose liée au HFE ont été rapportés dans la littérature (à titre d'exemple, C282Y/Q283P).

La majorité des explorations moléculaires sur le gène HFE sont limitées à l'étude des mutations C282Y et H63D. Par conséquent, on ne peut éliminer la possibilité dans certains cas de mutation(s) sur une autre partie du gène HFE. Comme cela a déjà été souligné précédemment, l'étude des autres gènes du métabolisme du fer peut être discutée dans ces cas.

3.1.7. Mutations du gène HFE et autres pathologies

3.1.7.1. *Porphyrie cutanée tardive*

La porphyrie cutanée tardive (PCT) la plus fréquente des porphyries, est une photodermatose bulleuse associée à une surcharge en fer. Cette maladie non héréditaire, essentiellement observée chez l'homme d'âge mûr, est induite par de nombreux facteurs (alcool, hépatite virale C, certains médicaments comme les estroprogestatifs...). Elle est la conséquence d'un déficit limité au foie d'une enzyme intervenant dans la chaîne de synthèse de l'hème, l'uroporphyrinogène décarboxylase.

Cette maladie est associée à un trouble du métabolisme du fer. Le stock de fer de l'organisme, le turnover et l'absorption du fer sont augmentés.

Cliniquement, il n'existe aucun signe de surcharge en fer. Un mécanisme d'action inhibiteur dépendant du fer et d'origine inconnue inhiberait l'enzyme dans le foie.

Une série de saignée améliore considérablement les signes cliniques. Un traitement par la chloroquine peut aussi être proposé.

Dans les années 1980, certaines études réalisées en Grande-Bretagne montrèrent une association entre la PCT et l'allèle HLA-A3 (lié à l'hémochromatose). Ces résultats furent infirmés par d'autres études notamment en France.

En 1997, une étude anglaise rapporta la présence d'au moins un allèle muté C282Y chez 44 % des sujets atteints de PCT (21 % d'entre eux étaient homozygotes C282Y sans association avec une hémochromatose) contre 11 % dans une population témoin.

Cette association fut aussi retrouvée en France, Hollande, aux États-Unis et en Australie. Une autre étude effectuée en Italie ne retrouva pas cette association. Mais, elle retrouva une association avec la mutation H63D (28,7 % chez les sujets atteints de PCT vs 12 % dans une population témoin). Ces études permettent de penser que les mutations du gène HFE confèrent une susceptibilité à la PCT. Certains auteurs ont montré aussi une association avec un polymorphisme dans le gène codant pour le TfR. Ces résultats font évoquer un rôle probable d'un grand nombre de gènes du métabolisme du fer dans la pathogenèse de la PCT, maladie multifactorielle [4]. D'où la recherche systématique des mutations C282Y et H63D chez les patients atteints de PCT.

3.1.7.2. Hépatite C

La prévalence des mutations sur le gène HFE ne diffère pas entre les sujets atteints d'hépatite C et la population générale.

Dans l'hépatite C, une surcharge modérée en fer est souvent observée (selon les études, 18–35%). La surcharge en fer dans le foie est encore plus importante chez les patients en phase

terminale de l'hépatite. Certaines études ont montré une association entre la surcharge en fer hépatique et la mutation C282Y sur le gène HFE. Il semblerait qu'elle contribue à la surcharge en fer et à la fibrose observée au cours de la maladie (le fer est un inducteur de fibrose par stimulation des cellules de Kupffer et les cellules stellaires). Il ne semble pas qu'elle participe à l'évolution vers la phase terminale de la maladie. Certains auteurs ont aussi évoqué le rôle de la mutation H63D. Ces hypothèses, contredites par certaines études semblent progressivement se confirmer.

Ainsi, dans une étude récente, le rôle direct du fer sur la traduction du génome du virus VHC a été démontré. Cette action se fait par l'intermédiaire d'une interaction du fer avec le complexe protéique eIF3 (translation initiation factor 3) qui joue un rôle important dans l'initiation de la traduction (en interaction avec les ribosomes) au niveau de l'IRES (internal ribosome entry site) de l'ARN viral. Par ailleurs, le fer joue un rôle important sur le plan immunitaire. Une surcharge en fer réduit le nombre de précurseurs fonctionnels des lymphocytes T helper, favorise la croissance des cellules T suppressors et module négativement la génération de cellules T cytotoxiques.

Elle affaiblit par ailleurs le potentiel immun des macrophages en dirigeant la réponse immunitaire d'un profil Th1 vers un profil Th2. L'ensemble de ces dysfonctionnements immunitaires explique en partie qu'une surcharge en fer soit associée à une moins bonne réponse au traitement par l'interféron alpha [8].

3.1.7.3. Pharmacogénétique et HFE

La doxorubicine est un agent anticancéreux cytotoxique de la famille des anthracyclines, connue déjà pour sa cardiotoxicité dose dépendante et atteignant jusqu'à 20 % des patients traités. Cette molécule toxique aboutit à la formation des radicaux libres qu'elle produit, conséquence de la constitution d'un complexe avec l'ion Fe²⁺ qui après complexation, se transforme en Fe³⁺ puis formation de radicaux libres, peroxydation des lipides et atteinte de l'ADN. Le rôle du fer dans l'action toxique de cette molécule est donc déterminant. Il a aussi été montré qu'une surcharge en fer expérimental accroissait la toxicité de la doxorubicine. Par ailleurs, le traitement par doxorubicine augmente le fer sérique et la saturation de la transferrine

dans le sérum. Sur ces bases, certains auteurs ont donc pensé qu'une surcharge en fer d'origine génétique pouvait avoir des conséquences importantes sur la toxicité de la doxorubicine.

Une étude a montré l'influence néfaste de la mutation C282Y (sur le gène HFE) sur la cardiotoxicité de la doxorubicine par suite de la surcharge en fer qui en résulte. L'étude a été réalisée sur des souris KO hfe $-/-$ (homozygote) et $+/-$ (hétérozygote).

Les auteurs observent non seulement une exacerbation de la surcharge en fer dans le foie et dans le coeur après traitement par la doxorubicine mais aussi une mortalité augmentée.

Dans le coeur, les auteurs ont observé une souffrance mitochondriale importante consécutive à cette surcharge en fer.

Le complexe fer-doxorubicine agirait sur le pool total des IRP dans la cellule altérant ainsi le métabolisme du fer dans la cellule.

3.2. Les hémochromatoses héréditaires non liées au HFE

Dans la grande majorité des cas, les patients ayant une hémochromatose et ne possédant pas la mutation C282Y (environ 15 %) n'ont pas d'autre anomalie sur la partie codante et les jonctions exon-intron du gène HFE (explorées par exemple par séquençage direct, SSCP, southern blot). De même, chez ces sujets, aucune association allélique avec des microsatellites de la région n'est retrouvée. Lors de la découverte du gène HFE et des mutations responsables d'hémochromatose héréditaire, plusieurs hypothèses ont alors été envisagées pour expliquer l'absence d'anomalies :

- Hétérogénéité allélique
- Mutation dans une partie non codante ou non explorée du gène (intron, promoteur, partie non transcrite)
- Autre locus - Existence d'autre(s) gène(s) dont le(s) défaut (s) provoquerai(en)t une surcharge primitive en fer
- Cause non génétique -Facteur environnemental
- Transmission oligogénique

Depuis la découverte du gène HFE en 1996 et son implication dans l'hémochromatose héréditaire, les recherches sur le métabolisme du fer ont amené à découvrir d'autres gènes. D'autres formes d'hémochromatoses étaient déjà connues (telles que des hémochromatoses d'apparition précoce [les hémochromatoses juvéniles] ou des hémochromatoses mal caractérisées). La découverte de ces nouveaux gènes dont les produits sont impliqués dans le métabolisme du fer a permis de décrire de manière plus précise ces hémochromatoses et ont amené à établir une nouvelle classification en fonction du gène causal [17] :

3.2.1. L'hémochromatose juvénile (HJ, hémochromatose de type 2, HFE2)

3.2.1.1. *L'hémochromatose juvénile liée à l'hepcidine (HFE2a)*

Bien qu'historiquement les études ont montré une association de la maladie au chromosome 1q21, chronologiquement, le premier gène trouvé associé à cette pathologie est celui codant pour l'hepcidine, molécule majeure du métabolisme du fer [114].

3.2.1.2. *L'hepcidine (HAMP, hepcidine antimicrobial peptide*[115].

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. L'hepcidine est majoritairement exprimée au niveau du foie au niveau des hépatocytes à la membrane basolatérale (elle est probablement relâchée dans les sinusoides du foie à ce niveau). On la retrouve en faible quantité dans l'intestin, le côlon, les poumons et le cœur. On la retrouve dans le sang mais aussi dans les urines où elle a été initialement découverte. Cette molécule initialement découverte pour ses propriétés antimicrobiennes et s'apparentant aux bêta-défensines, est aussi une hormone clé dans la régulation de l'absorption du fer (Fig. 10 et 11)

3.2.1.3. *Physiopathologie :*

- **L'hepcidine est un régulateur négatif du fer.**

L'hepcidine est un régulateur négatif du relargage du fer des entérocytes dans le tube digestif et du relargage du fer des macrophages qui recyclent le fer des globules rouges sénescents (Fig. 2). Une souris knock-out pour l'hepcidine 1 (la souris possède deux gènes codant pour l'hepcidine, 1 et 2) présente une surcharge massive en fer avec des signes authentiques d'hémochromatose et des signes similaires à ceux observés par la souris knock-out HFE. Bien que les mécanismes précis d'action de l'hepcidine soient encore mal connus, il a été montré que la ferroportine est un récepteur de l'hepcidine[24,29]. En effet, l'hepcidine se fixe sur la ferroportine, aboutissant à l'internalisation de celle-ci et à son élimination (Fig. 12). Ainsi, au cours d'une élévation de la quantité d'hepcidine (dans les surcharges en fer ou au cours de l'inflammation), celle-ci va agir au niveau des macrophages et selon les auteurs soit au niveau des cellules de la crypte ou des entérocytes matures [3] aboutissant alors à une diminution d'excrétion du fer (par élimination de la ferroportine) dans le plasma (Fig. 13). Le phénomène inverse est observé en cas de diminution d'hepcidine.

L'hepcidine est une protéine de l'inflammation. À l'inverse, une surexpression d'hepcidine dans des souris transgéniques provoque une anémie microcytaire massive avec un contenu total en fer de l'organisme très faible et rapidement la mort des souriceaux après la naissance. Par ailleurs, confirmant les études réalisées chez l'animal, chez des patients présentant des adénomes hépatiques surexprimant l'hepcidine, des auteurs ont rapporté la présence d'une anémie résistante à tout apport en fer. Après résection de l'adénome, ces derniers observèrent la résolution spontanée de l'anémie. De manière générale, les états inflammatoires et infectieux de toute nature stimulent la synthèse d'hepcidine indépendamment des effets des protéines HFE, HJV et TfR2.

En effet, au cours des anémies inflammatoires, on observe une augmentation de l'excrétion urinaire d'hepcidine, corrélée par ailleurs à l'augmentation de la ferritine. Le lien entre inflammation et anémie est donc partiellement expliqué par l'action de l'hepcidine dont le

mécanisme d'action précis reste à élucider. En outre, il a pu être montré que certaines cytokines (notamment IL-6) ou les liposaccharides (LPS) impliqués dans les réactions immunitaires non spécifiques induisaient la synthèse d'hepcidine dans les hépatocytes alors qu'en présence de fer en grande quantité (lié à la transferrine ou non), les hépatocytes n'induisaient pas cette synthèse et même la supprimaient. La synthèse d'hepcidine dans les hépatocytes est donc indirectement régulée par le fer et les inflammations. Les réactions immunitaires non spécifiques provoquent la synthèse d'IL-6 considéré comme le principal médiateur inducteur de la synthèse d'hepcidine dans les macrophages et les cellules de Kupffer. L'interleukine 6 est donc le principal responsable de l'augmentation d'hepcidine au cours des inflammations. Cette synthèse provoque dans un deuxième temps une baisse de fer dans le sang (et donc une anémie hyposidérémique).

L'hepcidine inhiberait le relargage du fer par les macrophages (qui recycle le fer des globules rouges sénescents). La chute de la quantité de fer disponible provoquerait l'anémie. L'interleukine 6 n'est cependant pas nécessaire pour la régulation de l'hepcidine par le fer. Il s'agit de deux voies de régulation différentes. Pour certains auteurs, l'hepcidine modulerait aussi l'absorption du fer au cours des hémolyses, de l'hypotransferrinémie et en cas d'élévation importante de la saturation de la transferrine.

Au cours des hémolyses ou après phlébotomie par exemple, on observe une diminution de la synthèse d'hepcidine même si la surcharge en fer est importante. Le fer non lié à la transferrine (NTBI) jouerait un rôle important dans la diminution de la synthèse d'hepcidine.

Ces observations pourraient expliquer au moins en partie le rôle de l'hepcidine dans un certain nombre de pathologies avec surcharge en fer comme les hémochromatoses, les thalassémies et l'hypotransferrinémie héréditaire. Ces hypothèses restent à confirmer. Par ailleurs, bien qu'aucune interaction directe n'ait été mise en évidence entre HFE et l'hepcidine, il semblerait qu'HFE intervienne dans la régulation de l'hepcidine en cas de surcharge en fer. Par ailleurs, au cours d'autres études, il a pu être montré que l'érythropoïétine (Epo) diminuait la synthèse hépatique d'hepcidine. Ce dernier phénomène expliquerait l'élévation de la quantité d'hepcidine

chez les hémodialysés (qui présentent un déficit relatif en Epo). En conclusion, les mécanismes d'action de l'hepcidine restent à préciser. Il semble que l'hepcidine inhibe l'absorption du fer au niveau intestinal, le relargage du fer recyclé à partir des macrophages et le transport du fer transplacentaire. L'hepcidine est donc impliqué dans les nombreuses pathologies du métabolisme du fer.

-Relation HFE et hepcidine

Dans l'hémochromatose liée à HFE, les souris KO HFE ne présentent pas d'augmentation d'hepcidine après surcharge en fer (contrairement aux souris normales) mais un déficit d'hepcidine qui semblerait en fait le principal facteur d'accumulation du fer des souris KO HFE.

Chez les patients homozygotes C282Y, on observe un déficit en hepcidine malgré la surcharge en fer alors que chez le sujet normal, on observe une augmentation d'hepcidine. Par ailleurs, dans un modèle murin d'hémochromatose, l'expression constitutive d'hepcidine empêche la surcharge en fer. L'absence d'expression d'HFE est responsable de l'expression anormale d'hepcidine.

Il existe donc une anomalie de la régulation de l'hepcidine chez les sujets atteints d'hémochromatose. Ces observations amènent l'hypothèse d'un effet synergique entre les molécules HFE et hepcidine. HFE joue probablement un rôle dans la régulation du niveau sérique d'hepcidine. Ainsi, quand la molécule HFE est mutée C282Y, elle ne peut atteindre la membrane cellulaire et modulerait négativement l'expression de l'hepcidine. Par ailleurs, la description d'une hémochromatose conséquence d'une mutation sur le gène codant pour HFE et d'une autre sur le gène codant pour l'hepcidine (double hétérozygote) confirme le lien entre les deux protéines et démontre que l'hémochromatose peut être une maladie digénique [7].

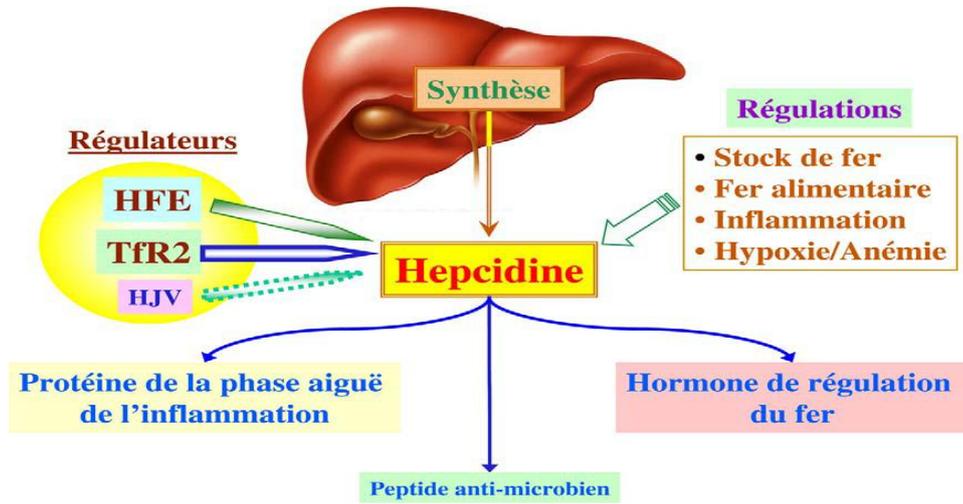


Fig. 10. Principaux rôles de l'hepcidine.

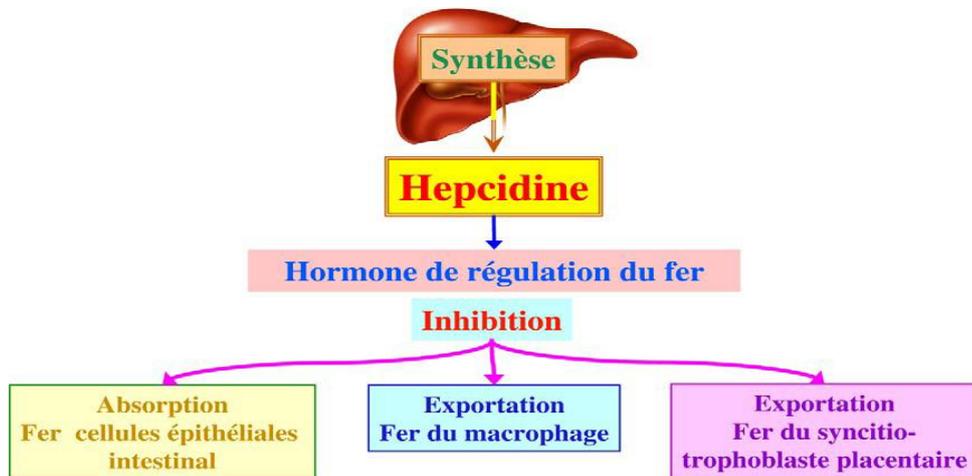


Fig. 11. L'hepcidine est une hormone de régulation du fer.

Par ailleurs, d'autres études ont montré que le gène codant pour l'hepcidine est un gène modificateur. En effet, il augmente la surcharge en fer chez les sujets homozygotes pour la mutation C282Y sur le gène HFE. Ainsi, une surcharge massive en fer a été décrite chez des patients homozygotes pour la mutation C282Y. Ces patients présentaient aussi une mutation sur le gène hepcidine à l'état hétérozygote.

3.2.1. L'hémochromatose juvénile liée à l'hémojuvénile (HFE2b)

Il s'agit d'une forme rare (environ 100 patients décrits dans la littérature) mais souvent sévère d'hémochromatose de transmission autosomique récessive, atteignant de la même manière les deux sexes et caractérisée par une surcharge en fer massive d'apparition précoce au cours de l'enfance ou de l'adolescence avec une fréquence identique pour les hommes et les femmes.

Les signes cliniques apparaissent dès l'enfance avec des douleurs abdominales, et apparition dans la deuxième décennie de la vie (moyenne : 23 ans) d'un hypogonadisme par insuffisance hypophysaire. L'hypogonadisme est d'ailleurs souvent la forme de révélation de la maladie. Des troubles du rythme cardiaque apparaissent ensuite rapidement. La mort est précoce (avant 35 ans le plus souvent par insuffisance cardiaque terminale) [124].

Des formes de révélation plus tardive (vers 30–35 ans et même jusqu'à 50 ans) et moins sévères ont été décrites. Ces formes de révélation tardive suggèrent la présence de facteurs modificateurs (génétiques ou acquis) non identifiés à ce jour.

Les anomalies histologiques sont similaires à celles observées au cours de l'hémochromatose héréditaire liée au HFE. Il semblerait que cette molécule module l'expression de l'hepcidine.

La physiopathologie de cette forme rare est inconnue. On observe une absorption digestive très importante de fer (certains auteurs ont estimé qu'elle était trois à quatre fois plus importante que ce qui est observé dans les hémochromatoses héréditaires liées au HFE).

Les études montrent par ailleurs que l'hémojuvénile module l'expression de l'hepcidine, cette dernière étant diminuée dans l'hémochromatose juvénile (déficit relatif ou absolu en hepcidine). La relation entre hepcidine et hémojuvéline est cependant mal connue à ce jour.

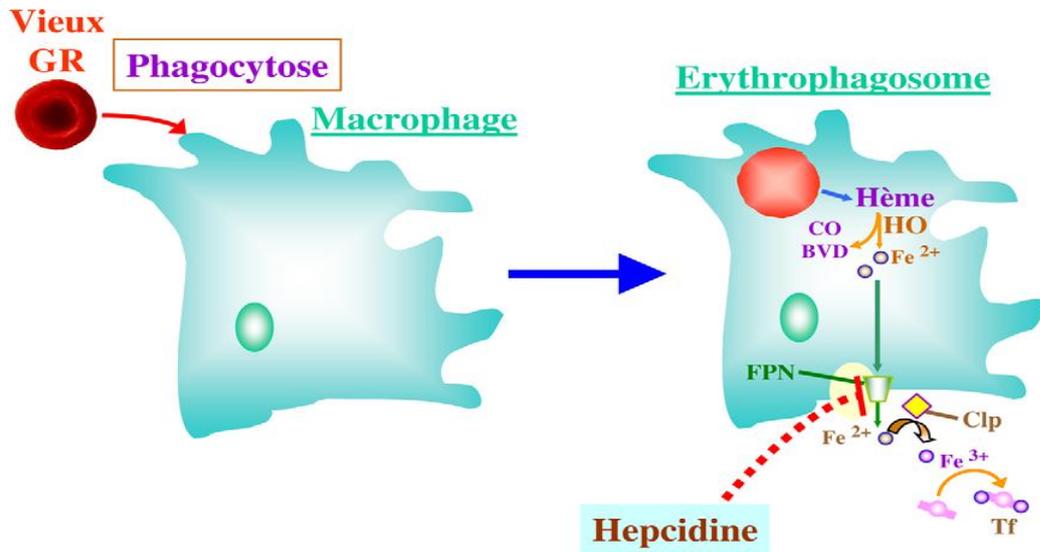


Fig. 12. Mode d'action de l'hepcidine au niveau du macrophage.

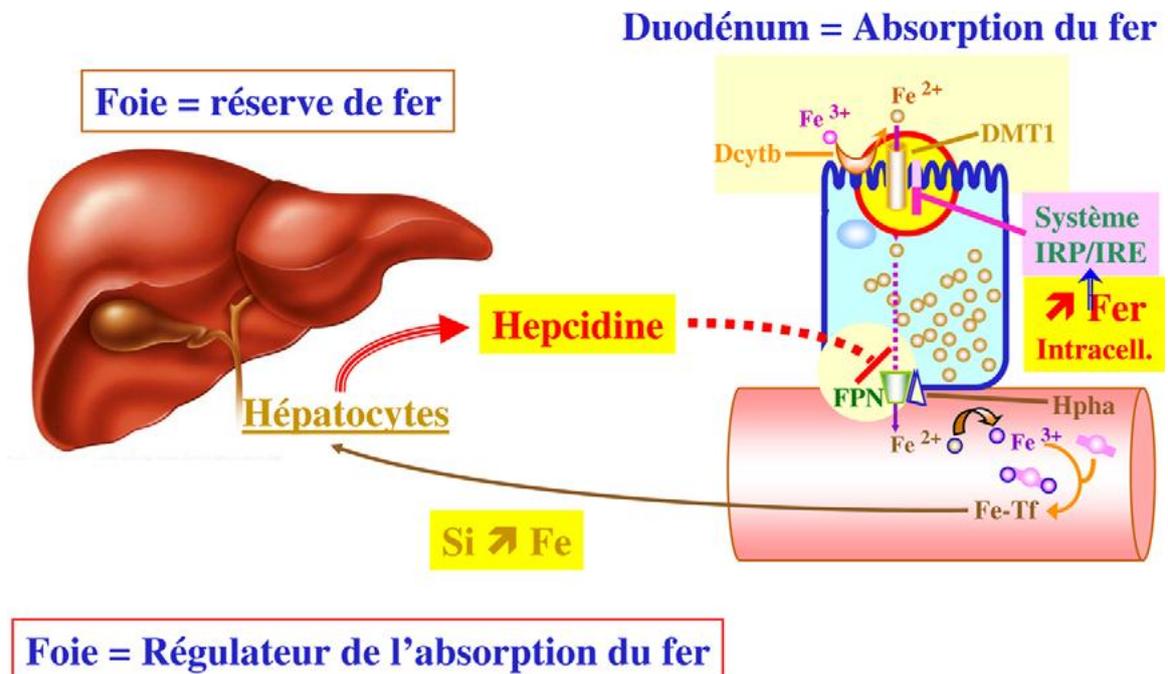


Fig. 13. Mode d'action de l'hepcidine au niveau du tube digestif.

3.2.1.1. *HJV et génétique moléculaire.*

Localisé sur le chromosome 1 au locus q21, le gène causal, l'hémojuvéline (HJV) a été identifié en 2004 [10]. Il code pour une protéine du même nom.

Cette protéine transmembranaire est retrouvée dans le foie, le coeur et les muscles squelettiques. Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Ce gène de 2,6 kb contenant quatre exons et à l'origine de cinq transcrits par épissage alternatif. Le plus long de ces transcrits contient 426 aas et est exclusivement retrouvé dans le foie, le muscle squelettique et le coeur. La protéine contient un motif retrouvé dans les protéines RGM (repulsive guidance molecule) impliqué dans la migration des cellules neuronales.

Les autres transcrits possèdent plusieurs domaines fonctionnels (un domaine Von Willebrand type D-like et un motif RGD [repulsive guidance domaine] notamment). De nombreuses mutations ont été identifiées et montrent une grande hétérogénéité avec essentiellement des mutations spécifiques de famille (appelées aussi mutations « privées»). Une mutation semble retrouvée avec une plus grande fréquence, la G320V traduisant un effet fondateur. Dans tous les cas, aucune relation génotype–phénotype n'a été retrouvée [5]. Dans certains cas, on peut retrouver des patients hétérozygotes pour les mutations C282Y et H63D (il n'a jamais été décrit à ce jour de patients atteints d'hémochromatose juvénile et homozygotes pour la mutation C282Y). La présence de ces mutations à l'état hétérozygote n'élimine pas le diagnostic d'hémochromatose juvénile. Il est important de diagnostiquer très rapidement cette forme d'hémochromatose, le traitement par saignées permettant d'éviter l'évolution fatale de la maladie. Par ailleurs, dans une étude récente, il a été montré que des patients homozygotes C282Y (génotype Y/Y) avaient une surcharge en fer plus importante lorsqu'ils présentaient une mutation sur le gène HJV à l'état hétérozygote suggérant que le gène HJV était un gène modificateur du phénotype chez les sujets homozygotes C282Y [6].

3.2.2. *Forme digénique d'hémochromatose juvénile [117]*

Récemment, une forme clinique typique d'hémochromatose juvénile a été décrite. Dans cette dernière, la maladie résultait d'une forme digénique dans laquelle le sujet était double

hétérozygote pour HFE (C282Y/H63D, génotype Y/D) et homozygote pour la mutation Q317X sur le gène codant pour TfR2 [12].

L'hémochromatose juvénile résulte donc de la présence de mutation soit dans le gène codant pour l'hepcidine ou soit dans celui codant pour l'hémojuvéline. Dans ces cas, il s'agit d'une forme monogénique. La maladie peut aussi être la conséquence de mutations dans différents gènes comme le démontre la description récente d'une forme digénique associant des mutations sur le gène TfR2 et le gène HFE

3.2.2.1. L'hémochromatose liée au TfR2 (hémochromatose de type 3, HFE3).

Le TfR2 (Récepteur de la transferrine 2). TfR2 est une protéine transmembranaire homologue à TfR (66 % d'homologie dans le domaine extracellulaire) exprimée majoritairement à la surface de la cellule au niveau du foie et de la lignée érythroïde. Son expression est aussi faiblement retrouvée au niveau des entérocytes de la crypte et des villosités du petit intestin. Bien que son rôle ne soit pas encore très clair, TfR2 comme son homologue fixe le fer lié à la transferrine (avec une affinité moindre cependant) et le transporte dans le cytoplasme. Contrairement à TfR, TfR2 ne possède pas de séquences IRE (iron responsive element), n'est pas régulé par le contenu en fer de l'organisme et ne semble pas interagir avec HFE (ce qui est contesté par certains auteurs). En effet, contrairement à TfR dont l'expression est réprimée au cours d'une surcharge en fer, l'expression de TfR2 n'est pas modifiée dans ce cas. Les souris KO HFE ont un taux normal de TfR2. Cette observation pourrait expliquer la susceptibilité du foie vis-à-vis d'une surcharge en fer telle que celle observée au cours de l'hémochromatose liée au HFE. Par ailleurs, certaines études ont montré une interaction possible entre TfR et TfR2 (formation d'hétérodimères) sans préciser néanmoins les conséquences de cette interaction. L'hypothèse de l'induction d'un signal de régulation par cet hétérodimère a été évoquée sans être prouvée.

Il a par ailleurs été montré que la forme α de TfR2 interagit avec l'holoTf et non avec l'apoTf. Il semble donc que TfR2 joue un rôle dans le transport du fer cellulaire [118,119].

Mais, sa fonction précise reste à déterminer. Certains auteurs ont proposé un modèle dans lequel TfR2 modulerait la captation du fer au niveau des cellules du foie en agissant sur l'expression de l'hepcidine de la manière suivante : en cas d'augmentation

du fer lié à la transferrine dans le plasma, le complexe est capté par TfR2 induisant une augmentation de synthèse d'hepcidine. Celle-ci libérée dans la circulation, interagit alors avec le complexe HFE-TfR au niveau des cellules cryptiques intestinales et au niveau des macrophages en diminuant indirectement l'absorption du fer dans la lumière intestinale. La coopération TfR2– Hepsidine permettrait ainsi une régulation indirecte de l'absorption du fer. De la même manière, les patients présentant une mutation homozygote sur le gène HFE ou sur le gène HJV ont un taux bas inapproprié d'hepcidine, les sujets homozygotes pour le gène TfR2 ont aussi un taux bas d'hepcidine suggérant que TfR2 se trouve en amont de l'hepcidine dans la régulation du métabolisme du fer sans que les détails de cette régulation ne soient encore connus. Par ailleurs, il a pu être montré chez la souris KO TfR2 une baisse modeste d'expression d'HFE et d'HJV dans le foie. Cette observation est un argument supplémentaire en faveur d'une régulation commune associant HFE, TfR2 et HJV sur l'expression d'hepcidine.

3.2.2.2. *Le gène HJV.*

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 [4].

3.2.2.3. *TfR2 et hémochromatose.*

Une forme rare d'hémochromatose héréditaire typique et de transmission autosomique récessive a été décrite pour laquelle aucune association au gène HFE ou au locus HLA n'a été trouvée. Les premiers cas ont été décrits dans quatre familles italiennes non apparentées. Un autre cas a été décrit chez un sujet issu d'un mariage consanguin dans une famille canadienne d'origine portugaise. Il semblerait y avoir une grande hétérogénéité clinique au sein de chaque famille depuis la surcharge en fer isolée jusqu'au tableau clinique complet d'hémochromatose. Il n'existe pas d'explication à cette variabilité. Dans les descriptions initiales, la surcharge en fer

et ses conséquences cliniques sont apparues précocement, c'est-à-dire avant l'âge de 30 ans, aussi bien pour les femmes que pour les hommes, évoquant d'ailleurs un diagnostic d'hémochromatose juvénile. Cette dernière pathologie avait cependant été éliminée sur plusieurs arguments :

- L'absence de liaison génétique au locus 1q ;
- La progression clinique plus lente que dans l'hémochromatose juvénile.

En histologie, la surcharge hépatique précoce (dans l'adolescence) est similaire à celle observée dans l'hémochromatose héréditaire liée au HFE. Le traitement par saignées est efficace.

Les études de génétique moléculaire ont trouvé la présence de mutations dans le gène codant pour TfR2 dans quelques familles.

Dans certains cas, les sujets présentaient aussi une mutation H63D à l'état hétérozygote associée aux mutations sur le gène TfR2.

Par ailleurs, les sujets hétérozygotes pour une mutation sur le gène TfR2 ne présentent pas de surcharge en fer ni clinique ni biologique. Les études systématiques de recherche de mutations sur le gène TfR2 semblent indiquer que l'hémochromatose liée au TfR2 est rare dans la population de sujets présentant une surcharge en fer. Une souris knock-out pour TfR2 a été obtenue [2]. Elle montre des signes caractéristiques de l'hémochromatose dans sa forme homozygote (et non dans sa forme hétérozygote où elle ne présente pas de surcharge en fer). Cependant, le mécanisme par lequel les mutations décrites sont responsables d'hémochromatose n'est pas encore élucidé.

3.2.2.4. L'hémochromatose liée à la ferroportine (hémochromatose de type 4, HFE4).

- **La ferroportine (FPN1, iron regulated transporter 1 [Ireg1], metal transport protein 1 [MTP1], anciennement solute carrier family 11 member A3 [SLC11A3] renommé SLC40A1)[124,125,126].**

La ferroportine (FPN) est une protéine transmembranaire de 570 acides aminés intervenant dans l'exportation du fer²⁺ de la membrane basolatérale de l'entérocyte de la villosité (au niveau du duodénum) vers la circulation. Son expression a été retrouvée notamment dans le

foie (surface des hépatocytes, cytoplasme des cellules de Kupffer), la rate (macrophages) et le syncytiotrophoblaste (où elle joue probablement un rôle important dans le passage transplacentaire du fer). La ferroportine est aussi un récepteur de l'hepcidine.

La fixation d'hepcidine sur cette molécule provoque son internalisation puis sa dégradation inhibant ainsi toute exportation du fer hors de la cellule.

Le gène est localisé sur le chromosome 2q32. Ce gène de 20 kb possède neuf exons et présente à son extrémité 5' non codante une séquence IRE.

- **FPN1 et hémochromatose.**

Il s'agit d'une hémochromatose de transmission autosomique dominante [13]. Elle constitue une forme atypique d'hémochromatose [8,9]. En effet, bien que cliniquement, elle se traduise par une hémochromatose typique quoique moins sévère, biologiquement, l'élévation de la ferritine précède l'augmentation de la saturation de la transferrine et du fer, ces deux paramètres pouvant aussi être normaux (alors que dans l'hémochromatose liée au HFE, la saturation de la Tf précède souvent l'élévation de la ferritine). La maladie peut donc se révéler par une ferritinémie élevée apparaissant dans la première décennie. L'élévation de la saturation de la transferrine apparaît vers 30–40 ans. Cette hyperferritinémie s'explique par l'accumulation importante de fer intracellulaire conséquence de l'absence d'exportation hors de la cellule par FPN. Récemment, dans cette pathologie conséquence d'une mutation sur le gène codant pour la ferroportine, une cataracte a aussi été décrite chez certains patients (vers l'âge de 40–50 ans). Habituellement, cela est observé inconstamment dans le syndrome hyperferritinémie-cataracte liée à une mutation sur la séquence IRE du gène codant pour la ferritine L. Dans cette dernière pathologie, la cataracte apparaît à un âge précoce (à l'adolescence) et il n'existe pas de surcharge tissulaire. Sur le plan physiopathologique, on observe une surcharge en fer précoce et prédominante au niveau du système réticuloendothélial (SRE) c'est-à-dire au niveau des cellules de Kupffer dans le foie. Dans ce dernier, la surcharge est plus tardive dans les hépatocytes sauf dans quelques cas où une surcharge intrahépatocytaire prépondérante a été rapportée. Certains auteurs suggèrent que le déficit en FPN1 (haplo-insuffisance) serait responsable d'un recyclage insuffisant du fer par les macrophages du SRE. Les signes cliniques sont néanmoins similaires à ceux observés dans la forme liée au HFE. L'histologie hépatique

montre des signes de surcharge en fer dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer (alors que dans l'hémochromatose liée au HFE, la surcharge des cellules de Kupffer est beaucoup plus tardive). Contrairement à l'hémochromatose liée à HFE, on n'observe pas de fibrose hépatique. Par RMN, on remarque aussi une surcharge en fer de la rate. Le traitement par saignées n'est pas toujours efficace. En effet, chez certains patients, le traitement par saignées semble moins efficace et moins bien toléré avec persistance de l'augmentation de ferritine et apparition d'une anémie mal supportée. Certains auteurs ajoutent de l'érythropoïétine comme traitement adjuvant aux saignées.

Les études de génétique moléculaire ont trouvé la présence de mutations dans le gène codant pour FPN1 dans quelques familles.

- **Ferroportine et HFE [126].**

Chez la souris KO HFE $-/-$, on observe une augmentation d'expression de la ferroportine dans le foie notamment. Cette observation amène à penser que la ferroportine joue un rôle protecteur dans la cellule en favorisant la libération du fer en excès. Lors des saignées, on retrouve aussi cette augmentation d'expression, observation aussi en faveur d'un effet protecteur de l'excès cellulaire de fer. Chez certains patients mutés pour FPN, la mutation H63D a été retrouvée à l'état hétérozygote ou homozygote.

- **La sidérose des Bantu ou surcharge en fer africaine.**

Phénotypiquement, cette pathologie rare retrouvée chez les africains (d'origine Bantu notamment) buvant une bière traditionnelle brassée dans des tonneaux en acier non galvanisés, ressemble à l'hémochromatose liée à FPN. On observe une hyperferritinémie et une surcharge des cellules du système réticuloendothélial.

Bien que l'origine alimentaire soit incontestable, de nombreux auteurs ont émis l'hypothèse d'un terrain génétique de susceptibilité.

Un polymorphisme Q248H sur le gène de la FPN a été proposé comme facteur modificateur associé à cette surcharge en fer chez les africains Bantu et leurs descendants (retrouvés notamment aux États-Unis). Cela reste à confirmer.

3.2.2.5. *Les hémochromatoses digéniques.*

Comme cela a déjà été précisé, d'authentiques hémochromatoses ont été rapportées chez des sujets hétérozygotes composites pour HFE et HAMP (par exemple C282Y sur HFE [génotype C/Y] et M50del sur HAMP [génotype M/M50del]). L'hémochromatose est sévère et ressemble à une hémochromatose juvénile alors qu'une autre mutation sur le gène HAMP, G71D à l'état hétérozygote (génotype G/D) associée à la mutation C282Y à l'état hétérozygote (génotype C/Y) donne un phénotype d'hémochromatose « classique ». Certains auteurs le pensent que le gène HAMP est un gène modificateur du phénotype

La même hypothèse a été posée pour le gène HJV. Une autre forme clinique d'hémochromatose juvénile a été rapportée résultant aussi d'une atteinte digénique : le sujet était double hétérozygote pour HFE (C282Y/H63D, génotype C/Y et H/D) et homozygote pour la mutation Q317X (génotype X/ X) sur le gène codant pour TfR2 (Pietrangelo gastroenterol 205). Ainsi, l'hérédité digénique dans les hémochromatoses est possible.

3.2.2.6. *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. Bien que le(s) gène(s) n'ai(en)t pas été identifié(s), il semblerait que cette pathologie rare soit de transmission autosomique récessive.

La transmission génétique est cependant encore discutée (Whittington PF J Ped Gastroenterol 2005). Arguant contre une origine génétique de la maladie, certains auteurs ont mis en évidence un facteur maternel à savoir un anticorps antifacteur ribonucléoprotéique suggérant l'hypothèse d'une transmission maternelle au fœtus de ce facteur. Il pourrait s'agir d'une allo-immunisation maternelle contre un antigène fœtal (comme dans la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité rhésus par exemple). L'antigène responsable de cette anomalie reste

à découvrir [15,16]. Il est probable que l'antigène en cause soit une protéine hépatique fœtale. Le diagnostic est difficile à porter. Il s'agit souvent d'un diagnostic d'élimination après avoir éliminé les autres causes d'insuffisance hépatique terminale du nouveau né.

Il n'existe aucun traitement efficace actuellement. La transplantation hépatique serait le seul traitement donnant des résultats encourageants (expérience très limitée : quelques cas dans le monde avec succès limité mais recul insuffisant). Malgré ce traitement, les nouveau-nés meurent dans 70 % des cas. Très récemment, l'injection d'immunoglobulines intraveineuses à des femmes enceintes (à 18 semaines d'aménorrhée) ayant eu des nouveau-nés atteints d'hémochromatose néonatale a été efficace.

Sur les 16 grossesses traitées, à la naissance tous les nouveau-nés étaient en bonne santé apparente. Néanmoins, les examens biologiques montrèrent que 12 d'entre eux avaient une hémochromatose néonatale et quatre avaient une atteinte hépatique clinique et histologique. Les nouveau-nés eurent un traitement médical et se portent bien actuellement. Aucun à ce jour n'a d'insuffisance hépatique (recul le plus important : six ans). Ce traitement semblerait donc efficace et serait désormais le traitement de cette gravissime maladie. Cette étude reste à confirmer.

4. Expression phénotypique

La présentation syndromique suivante correspond à la forme pleinement exprimée de l'hémochromatose, qui est de moins en moins rencontrée du fait du diagnostic précoce [1-4].

4.1. Atteinte hépatique

Le foie peut être considérablement augmenté de volume, principalement aux dépens du lobe gauche. Il est ferme à la palpation avec un bord inférieur tranchant. L'hépatomégalie est rarement associée à des symptômes de dysfonctionnement, telle une hypertension portale ou

une insuffisance hépatocellulaire. La biologie fonctionnelle hépatique est le plus souvent normale, à l'exception d'une discrète augmentation de l'activité sérique des aminotransférases (en règle inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale) prédominant sur l'ALAT. La complication majeure de la maladie hépatique est le développement d'un cancer du foie dans 15 à 36 % des cas [5-7]. Il s'agit le plus souvent d'un carcinome hépatocellulaire sans particularités cliniques ou évolutives, développé sur un foie cirrhotique [6]. Dès lors qu'il existe une fibrose hépatique sévère, le risque de carcinome hépatocellulaire apparaît, même chez le sujet correctement traité. C'est souligner l'importance du dépistage précoce de l'hémochromatose avant le stade de fibrose et, en cas d'hémochromatose déjà évoluée, la nécessité de mettre en place un dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire. Un tel dépistage est d'autant plus impérieux que le malade a des facteurs de risque additionnels : sexe masculin, âge supérieur à 50 ans, alcoolisme ou tabagisme chroniques, contact antérieur avec les virus des hépatites B et C [6]. A l'inverse, la tumeur peut révéler l'hémochromatose. L'IRM est alors d'une bonne aide diagnostique en raison du contraste spontané entre l'hypersignal relatif de la tumeur et l'hyposignal global du foie lié à la surcharge [8].

4.2. Signes cutanés et unguéaux

Une hyperpigmentation, plus souvent grisâtre que brune, est fréquemment observée, surtout au niveau des zones d'exposition solaire, des organes génitaux, et des cicatrices. Elle est attribuée à des dépôts de mélanine et évolue en fait de façon parallèle à l'accumulation de fer dans la peau, préférentiellement autour des glandes sudoripares. La pigmentation mélanique n'existe pas chez les malades roux. Les autres signes possibles sont l'ichtyose un aspect blanc (leuconychie), plat (platonychie) voire incurvé des ongles (koïlonychie), et une diminution globale de la pilosité.

4.3. Atteinte ostéoarticulaire

L'arthropathie [9, 10] est une manifestation commune de l'hémochromatose génétique (elle semble concerner 3 malades sur 4, parfois révélatrice et souvent cause d'erreur diagnostique initiale. Le retard diagnostique a été estimé entre 4 et 10 ans [11].

Cliniquement, l'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les deuxième et troisième métacarpophalangiennes dont la traduction clinique est « une poignée de main douloureuse », signe hautement suggestif de la maladie dans les régions où l'hémochromatose est fréquente. Les articulations radiocubitale inférieure, métacarpophalangienne du pouce, et interphalangiennes proximales peuvent être affectées, aussi bien que les genoux, les poignets, ou les hanches. Les malades peuvent également avoir des crises aiguës de pseudo-goutte en rapport avec une arthropathie au pyrophosphate. Radiologiquement, les signes les plus fréquents sont l'arthropathie souschondrale (pincement articulaire, sclérose et formation de kystes sous-chondraux) et la chondrocalcinose, notamment au niveau des genoux. Le rôle du fer pourrait être soit direct (augmentation de la concentration en pyrophosphates par inhibition de la pyrophosphatase et attaque des chondrocytes) ou indirect (par l'intermédiaire d'une atteinte parathyroïdienne que suggèrent l'existence d'une corrélation entre la ferritinémie et les résultats du dosage du fragment 44-68 de la parathormone) [12].

La déminéralisation osseuse est fréquente. Elle est en règle cliniquement asymptomatique mais peut conduire à des fractures, en particulier au niveau du rachis. L'hypogonadisme [13], le déficit en vitamine C et/ou en vitamine D contribuent à cette déminéralisation.

4.4. Diabète et autres complications endocriniennes

4.4.1. Diabète

La prévalence du diabète dans les séries classiques d'hémochromatose génétique se situe entre 50 et 60 %. Les complications dégénératives sont observées avec la même fréquence que dans le diabète ordinaire mais sont moins sévères. Deux principaux facteurs pathogéniques contribuent à l'intolérance au glucose dans l'hémochromatose [14] : 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.

4.4.2. Autres désordres endocriniens

Le tableau clinique est dominé par l'hypogonadisme. Chez la femme, il s'agit classiquement d'une ménopause précoce et chez l'homme d'une diminution de la libido (observée chez près de 80 % des malades), d'une impuissance sexuelle, et d'une atrophie testiculaire associée à une diminution significative de la concentration sérique de testostérone. La diminution des concentrations sériques de FSH et de LH, avec peu ou pas de réponse au clomiphène et à la LH-RH, associée à une insuffisance de la réponse prolactinique au TRH, suggèrent une atteinte gonadotrophinique prédominante. De fait, les dépôts de fer sont principalement retrouvés dans les cellules gonadotrophiques hypophysaires.

4.5. Atteinte cardiaque

Les anomalies électrocardiographiques sont, par ordre décroissant de fréquence, un aplatissement et une inversion de l'onde T, un bas voltage et des troubles du rythme (tachyarythmie auriculaire et, de façon moins fréquente, extrasystolie et tachycardie ventriculaires). Elles s'inscrivent dans le cadre d'une cardiomyopathie plus souvent de type dilaté que restrictive [15].

L'insuffisance cardiaque congestive est rare mais peut être fatale. Au cours de l'hémochromatose, le risque de mort par cardiopathie est près de 300 fois supérieur à celui d'une population normale [16].

4.6. signes généraux et divers

L'asthénie est présente chez 80 % des malades au moment du diagnostic. Elle est isolée, sans anorexie ni amaigrissement. Une relation a été suggérée entre la surcharge en fer et la survenue d'infections à *Yersinia enterocolitica* [17]. Cependant, la fréquence globale de ces infections semble très limitée. Une augmentation de la prévalence des marqueurs viraux B [18] et C [19] a également été rapportée.

5. Evolution de la maladie peut être schématisée en trois phases :

- La première correspond à la phase de latence, elle est asymptomatique tant sur le plan clinique que sur le plan biologique. Elle s'étend de la naissance à l'âge de 20 ans environ.
- La seconde est la phase d'expression biologique se traduisant par une augmentation du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine. Au premier stade, la ferritinémie est normale témoignant de l'absence de surcharge. Progressivement, celle-ci va augmenter reflétant alors les quantités de fer mises en réserve. Cette deuxième phase s'étend le plus souvent de la 2^e à la 4^e décennie de la vie.
- La troisième phase encore appelée phase d'expression clinique correspond tout d'abord à l'apparition des manifestations cliniques précoces (asthénie, arthralgies principalement révélées par une poignée de main douloureuse) puis à celle des signes tardifs (atteinte hépatique, diabète, hypogonadisme, ostéoporose et atteinte cardiaque).

IV. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic de la surcharge

1.1. Éléments cliniques [12]

1.1.1. Les signes précoces

Ils correspondent aux atteintes générales, cutanéó-phanérienne et ostéo-articulaire.

* *L'atteinte générale*

Très fréquente, en sorte que toute asthénie chronique inexplicée doit faire rechercher une hémochromatose.

* *Les signes cutanéó-phanériens.*

Une mélanodermie (aspect bronzé) est fréquemment observée, surtout au niveau des zones d'exposition solaire, des mamelons, des organes génitaux et des cicatrices. Elle n'existe pas chez les patients roux. Les autres signes possibles sont l'ichtyose, un aspect plat, voire incurvé des ongles (koïlonychie), et une diminution globale de la pilosité.

* *L'atteinte ostéo-articulaire.* [13]

L'arthropathie est une manifestation commune de l'hémochromatose, volontiers révélatrice et souvent cause d'égarement diagnostique. Cliniquement, l'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les deuxième et troisième métacarpophalangiennes dont la traduction clinique est « une poignée de main douloureuse », signe hautement suggestif de la maladie. Les articulations interphalangiennes proximales peuvent être affectées aussi bien que les genoux, les poignets ou les hanches. Les patients peuvent également présenter des crises aiguës de pseudo-goutte en rapport avec une arthropathie au pyrophosphate. Radiologiquement, les signes les plus fréquents sont l'arthropathie sous-chondrale (pincement articulaire, sclérose

et formation de kystes sous-chondraux) et la chondrocalcinose, notamment au niveau des genoux. La déminéralisation osseuse par ostéoporose est fréquente, surtout chez la femme après la ménopause.

1.1.2. Les signes tardifs

Ils correspondent aux atteintes hépatique, cardiaque et endocrinienne qui témoignent, en règle, d'une surcharge importante responsable de dommages viscéraux.

*** *L'atteinte hépatique* [2].**

Le foie peut être considérablement augmenté de volume, principalement son lobe gauche. Il apparaît ferme à la palpation avec un bord inférieur tranchant. L'hépatomégalie est rarement associée à des symptômes cliniques de dysfonctionnement, telle une hypertension portale et/ou une insuffisance hépatocellulaire. La biologie fonctionnelle hépatique est le plus souvent normale, à l'exception d'une discrète augmentation des aminotransférases (en règle inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale). La complication majeure de la maladie hépatique est le développement d'un carcinome hépatocellulaire, dont les principaux facteurs de risque sont l'existence d'une cirrhose, le sexe masculin et l'âge supérieur à 50 ans. En cas de cirrhose constituée, le risque de cancer persiste malgré le traitement déplétif.

*** *L'atteinte endocrinienne.***

Le diabète est une complication rarement révélatrice de l'hémochromatose. Il nécessite souvent le recours à l'insuline. Les autres désordres endocriniens sont dominés par l'hypogonadisme hypogonadotrope. Chez l'homme, il s'agit d'une diminution de la libido, d'une impuissance et d'une atrophie testiculaire, chez la femme classiquement d'une ménopause précoce mais qui n'est plus retrouvée dans les études récentes.

*** *L'atteinte cardiaque***

Il est le plus souvent infra-clinique, s'exprimant par des anomalies à l'électrocardiogramme (aplatissement, voire inversion des ondes T) et/ou échocardiographiques (cardiomyopathie de

type dilaté). Lorsqu'elle est clinique, il s'agit surtout de troubles du rythme et, au maximum, d'une insuffisance cardiaque congestive dont la survenue peut être précipitée par la prise de vitamine C.

1.2. Eléments biologiques [14]

1.2.1. Les tests biologiques

*** *Fer sérique.***

Son taux est normalement de l'ordre de 20 $\mu\text{mol/l}$, légèrement plus élevé chez l'homme que chez la femme. Il est souvent supérieur à 30 en cas de surcharge en fer prononcée. Son interprétation est délicate. Il existe une variabilité circadienne (avec des taux plus élevés le matin que le soir). De plus, l'ingestion de fer majore la sidéremie. C'est pourquoi le prélèvement sanguin doit idéalement se faire le matin et à jeun. Divers facteurs peuvent modifier la sidéremie indépendamment de toute variation de la charge en fer. Ainsi, l'inflammation diminue le taux de fer alors que la cytolysse hépatique le majore. En pratique, la variabilité de ce paramètre jointe à son manque de sensibilité dans l'hémochromatose en limite beaucoup l'intérêt clinique et sa véritable utilité est de permettre la détermination du taux de saturation de la transferrine.

*** *Saturation de la transferrine (CST).***

Sa détermination peut faire appel à deux méthodes principales : 1) le dosage de la capacité totale de fixation du fer (CTF) qui s'obtient en divisant le fer sérique par la CTF et en multipliant le résultat par 100 ; 2) la mesure directe de la transferrine par dosage immunologique avec déduction secondaire de la ST. Cette technique, plus simple, est devenue la méthode de choix. Le coefficient de saturation de la transferrine est normalement de 30-40 %. Son interprétation doit prendre en compte les mêmes facteurs que ceux susceptibles d'influer sur la sidéremie. Mais dans le cadre du diagnostic phénotypique d'hémochromatose, il s'agit du

paramètre biochimique le plus sensible. Ainsi que l'ont montré Edwards *et al.* [11], la ST est habituellement supérieur à 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme. En outre, la transferrine reste hautement saturée tout au long du nyctémère. Un certain chevauchement des valeurs avec l'hétérozygotie a été rapporté [12] (taux au-dessus de la moyenne + 2 déviations standard chez 18 % des hommes et 11 % des femmes hétérozygotes), mais ces résultats doivent être reconsidérés à la lumière d'une part de la notion d'hétérozygotie composite (sujets C282Y⁺ et H63D⁺, chez lesquels la saturation de la transferrine peut être élevée [13]). De plus, en cas de surcharge en fer massive, la ST (de même que la sidéremie) peut être minorée du fait du développement d'une carence en vitamine C (liée à une oxydation par le fer de la vitamine C [15]).

*** Ferritine.**

La fourchette des valeurs normales est de 10-300 µg/l. Ses taux sont un peu plus élevés chez l'homme que chez la femme, mais il n'y a pas de cycle nyctéméral de la ferritinémie. Une étude portant sur 10 centres américains [16] a montré que, chez l'homme, la ferritinémie atteignait un plateau de 120 à partir de 32 ans. Chez la femme, son taux se situe vers 30 jusqu'à la ménopause, puis augmente vers 80 µg/l. Dans l'hémochromatose, la ferritinémie peut présenter plusieurs profils : 1) Elle peut être normale. Tel est le cas lorsque l'excès en fer est modéré, de sorte qu'en pratique sa seule normalité ne doit pas faire écarter le diagnostic. En outre, il importe de considérer comme étant possiblement augmentées des concentrations qui se situent à la limite supérieure de la normale, sachant notamment la large étendue des fourchettes de normalité fournies par les laboratoires. 2) Lorsqu'elle est élevée, la ferritinémie reflète un excès significatif de la concentration tissulaire en fer. 3) Sa concentration peut être diminuée par une déficience en vitamine C [17]. 4) La ferritinémie lors de l'hétérozygotie est diversement évaluée. [12], elle dépassait la limite supérieure de la normale chez 20 % des hommes et 8 % des femmes, mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres études [14] où, lorsqu'il y a élévation, un cofacteur de surcharge en fer (terrain dysmétabolique et/ou alcoolisme) est habituellement retrouvé.

Hors de l'hémochromatose, une hyperferritinémie peut être observée dans les surcharges en fer

secondaires (en particulier d'origine transfusionnelle ou par hépatosidérose dysmétabolique [18]), en cas de syndrome inflammatoire, de cytolysse hépatique ou d'alcoolisme [19].

1.3. Les tests génétiques

La recherche des mutations C282Y et H63D est réalisée par une technique de biologie moléculaire avec amplification génique de cible in vitro : la polymérase chain reaction (PCR). Les laboratoires ont la possibilité d'utiliser soit une technique de PCR « maison », soit des trousse commercialisées par les laboratoires de diagnostic dont certaines permettent de détecter, en une seule expérimentation, de 1 à 12 mutations. Aucun des tests commercialisés n'a reçu, en 2004, d'agrément de l'AFSSAPS dans le cadre du diagnostic de l'hémochromatose HFE1. Ils sont classés en tant que « réactifs de recherche ».

1.4. Affirmation de la surcharge

Elle impose d'écarter une fausse surcharge en fer et de démontrer l'existence d'une surcharge hépatique en fer.

- **Les « fausses surcharges en fer »**

Sont définies par l'élévation des paramètres sériques de charge en fer en l'absence de toute surcharge viscérale sont fréquentes. Les fausses surcharges en fer peuvent être dues à une hémolyse, une myolyse, une prise oestro-progestative au long cours, à l'alcoolisme chronique (même en l'absence de lésions hépatiques) ou une hépatopathie chronique cytolitique.

2. Examens permettant la quantification de la surcharge en fer

2.1. La biopsie hépatique et la détermination de la concentration hépatique en fer

Les limites des dosages sériques en termes de sensibilité, de spécificité et de corrélation à la surcharge expliquent la fréquence du recours à la biopsie hépatique. Celle-ci permet d'affirmer la surcharge en fer, de la quantifier et d'en apprécier le mécanisme : une surcharge hépatocytaire à topographie périportale et périlobulaire est un fort argument pour une hyperabsorption digestive de fer.

2.1.1. La concentration hépatique en fer CHF

Effectuée sur du tissu frais ou sur le bloc biopsique, elle est étroitement corrélée avec le stock en excès et constitue la méthode de référence pour apprécier le niveau de la charge hépatique en fer [1]. Utilisant la technique de Barry & Sherlock [5], la limite supérieure de la normale est de 36 µmoles par gramme de foie sec. Il faut signaler que, si la CHF est certainement un indicateur fiable de la surcharge en fer, elle est soumise aux aléas de l'échantillonnage de la biopsie hépatique, ce qui peut poser problème lorsqu'il existe une cirrhose où la surcharge n'est pas uniforme et où une variabilité importante des mesures a été démontrée [6]. Cela est d'autant plus vrai lorsque la surcharge n'est pas hémochromatosique, car l'hétérogénéité de répartition est alors maximale [7, 8].

2.2.2. L'examen histopathologique hépatique

Les dépôts sidériques ne sont repérables, surtout dans les faibles surcharges, que par une coloration spéciale. En routine, la technique de Perls est largement utilisée en raison de sa simplicité, de la netteté du contraste qu'elle offre et de sa spécificité [9]. Certains scientifiques [10] ont proposé une grille de quantification histologique de la charge hépatique en fer de l'hémochromatose dont le principe est celui d'une évaluation des dépôts sidériques selon, à la fois, leur importance (granulométrie), leur situation lobulaire (zones de Rappaport) et leur localisation cellulaire (secteurs hépatocytaire, sinusoidal et portal). Cette grille aboutit à trois scores, hépatocytaire (0 à 36), sinusoidal (0 à 12) et portal (0 à 12) dont la somme définit le score total en fer (STF = 0 à 60) qui est très bien corrélé à la concentration hépatique en fer déterminée biochimiquement. Il faut insister sur le fait que cette grille a été proposée chez des

malades ayant une hémochromatose et que son utilisation en dehors de ce cadre, dans les surcharges non hémochromatosiques en particulier, n'a pas été validée.

2.2. La méthode des saignées

Les saignées permettent une détermination tout à fait précise de la charge en fer excédentaire lorsqu'elles sont réalisées selon un protocole strict : saignées hebdomadaires de 400 à 500 ml dont le malade consigne soigneusement la date, le nombre et la quantité. La surcharge peut être évaluée de façon rétrospective en calculant le volume de sang nécessaire pour obtenir l'évacuation du fer en excès (en pratique, pour obtenir une valeur de ferritine inférieure à 50 µg/l), sachant qu'un litre de sang contient 500 mg de fer. Il faut corriger ces données en fonction de l'apport martial alimentaire (ajouter 2 mg de fer par jour pendant le programme de traitement par saignées). Une surcharge en fer calculée par cette technique à plus de 3 g chez la femme et 5g chez l'homme faisait partie des critères diagnostiques classiques de l'hémochromatose homozygote.

2.3. La quantification par imagerie

Du fait des propriétés physiques du fer, la surcharge peut être décelée et quantifiée par tomодensitométrie ou par imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM).

2.3.1. La tomодensitométrie

La tomодensitométrie est la première méthode qui a été évaluée. Du fait de sa densité, le fer augmente l'atténuation des rayons X, d'où une hyperatténuation hépatique spontanée qui permet une visualisation anormalement nette des structures vasculaires portales et sus-hépatiques (fig. 14 A et B). L'atténuation dépend des caractéristiques physiques (densité) de l'organe étudié, mais également d'autres variables telles que l'énergie du faisceau incident de rayons X. Les mesures doivent être faites, avant injection de produit de contraste, au niveau de plusieurs zones d'intérêt tracées dans le foie droit en évitant les artéfacts et les structures vasculaires du hile. Toutes les études ont retrouvé une augmentation de l'atténuation hépatique supérieure à 70 unités Hounsfield (UH) lors des surcharges en fer, qu'elles soient primitives [11-14] ou

secondaires. Cette augmentation est mieux corrélée à la concentration hépatique en fer que la ferritine [11, 12, 14]. Les valeurs d'atténuation diminuent lors du traitement par saignées et retournent à la normale lorsque le malade est désaturé [14].

L'hyperatténuation hépatique peut être également notée lors des traitements prolongés par amiodarone (du fait de la richesse en iode de cette molécule et de son stockage hépatique préférentiel) [15]. En dehors de cette situation, elle est spécifique de la surcharge en fer. En fait, le peu d'intérêt clinique de la tomodensitométrie est expliqué par son manque de sensibilité : elle ne décèle une surcharge en fer que lorsque celle-ci dépasse 5 fois la limite supérieure de la normale [12]. De plus, les valeurs d'atténuation sont très dépendantes de l'appareillage utilisé (notamment de l'énergie du faisceau de rayons X) expliquant la variabilité des mesures et des valeurs normales d'un appareil à l'autre. La limite supérieure de la normale est fixée à 70 unités Hounsfield (UH) dans la plupart des études. De plus, la stéatose (qui diminue l'atténuation hépatique) risque de masquer une surcharge en fer même majeure (fig.14 C). Toutes ces raisons expliquent l'abandon de la technique. Toutefois, il faut garder en mémoire que la découverte fortuite d'une atténuation hépatique élevée lors d'un scanner effectué pour une autre raison que la prise en charge d'une surcharge en fer doit faire évoquer le diagnostic.

La technique de double énergie était susceptible d'augmenter la sensibilité de la technique et de minimiser l'influence de la stéatose [16]. Quelques études préliminaires portant sur un petit nombre de malades surchargés ont suggéré l'intérêt de la méthode [17, 18] qui ne s'est pas développée car elle nécessitait des adaptations techniques de l'appareillage (et notamment des filtres utilisés) et parce que l'IRM s'est imposée à cette date comme la technique de référence.

1.1.1.L'imagerie par résonance magnétique nucléaire

Le fer en lui-même ne crée pas de signal IRM mais, du fait de ses propriétés dites « superparamagnétiques », il influe fortement sur le signal des protons voisins induisant un raccourcissement des temps de relaxation, qui est plus marqué sur le T2 (temps de relaxation transversal) que sur le T1 (temps de relaxation longitudinal), proportionnel à la quantité de fer

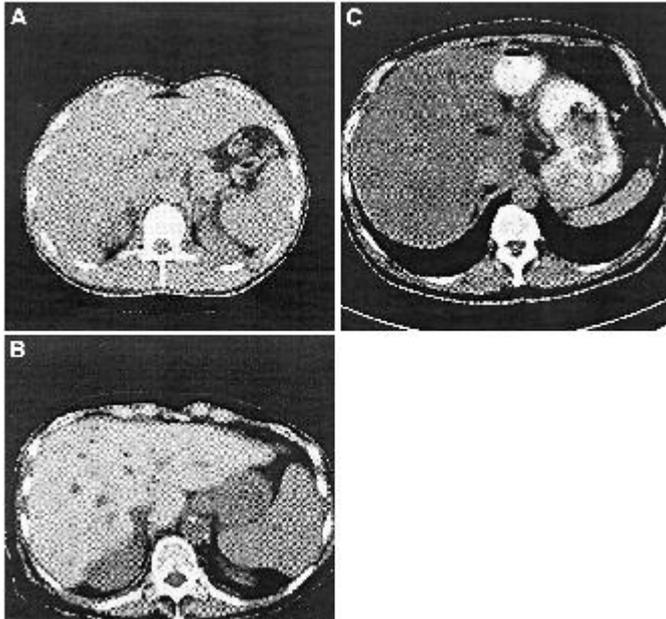


Fig 14. Tomodensitométrie avant injection. A. Foie normal : densité hépatique normale < 70 unités Hounsfield (UH). La densité splénique est voisine de celle du foie. B. Hémochromatose : hyperdensité hépatique de 96 UH en cas d'hémochromatose massivement surchargée en fer (CHF = 500 $\mu\text{mol/g}$). La densité splénique est normale et la différence de densité entre le foie et la rate est supérieure à 20 UH. C. Stéatose : hypodensité hépatique (= 5 UH) liée à une stéatose, qui risque de masquer une éventuelle surcharge en fer associée.

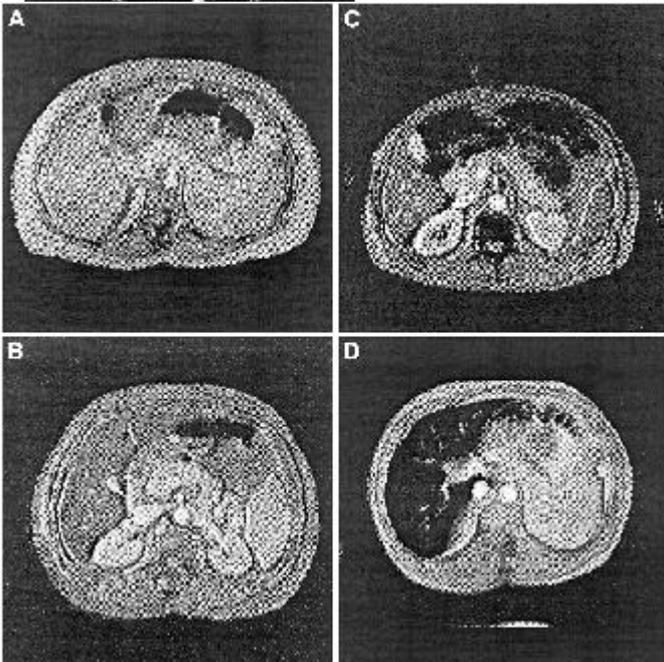


Fig 15. Imagerie par résonance magnétique nucléaire. Séquences en écho de gradient T2* (TR = 120 ms ; TE = 14 ms ; PA = 20° ; Signa 1,5 tesla). A. Signal hépatique normal (CHF < 36 $\mu\text{mol/g}$) : l'intensité de signal hépatique est voisine de celle des muscles paravertébraux et de la rate. B. Faible surcharge hépatique = 50 $\mu\text{mol/g}$ (N < 36) : l'intensité de signal hépatique devient inférieure à celle de la rate et des muscles paravertébraux. C. Surcharge hépatique modérée (CHF = 120 $\mu\text{mol/g}$). D. Forte surcharge en fer (CHF = 500 $\mu\text{mol/g}$) : le signal hépatique est effondré voisin de zéro. Noter la normalité du signal de la rate et du pancréas.

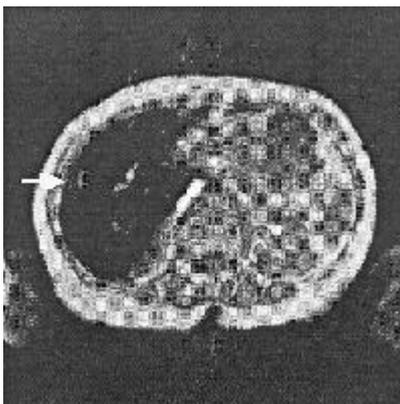


Fig16. Carcinome hépatocellulaire compliquant une hémochromatose. Le signal du foie non tumoral est effondré témoignant d'une surcharge massive en fer. Le signal de la tumeur (dépourvue de fer) est normal créant un contraste important permettant la visualisation de lésions de petite taille.

en excès. Cela conduit à une diminution de l'intensité de signal du foie et/ou des autres organes concernés par la surcharge, sur les images pondérées en T2 (fig.15). L'influence de la ferritine sur les temps de relaxation n'est pas suffisante pour expliquer l'hyposignal observé. Des expérimentations en spectroscopie *in vitro* utilisant des solutions de Fe Cl3 ont suggéré que le pool intracellulaire de fer libre devait jouer un rôle essentiel [19, 20]. Les séquences utilisées pour quantifier la surcharge en fer ne sont pas significativement influencées par le contenu du foie en triglycérides [21]. La stéatose ne diminue donc pas la sensibilité de la technique, ce qui est un grand avantage par rapport à la tomодensitométrie. L'IRM est moins soumise aux fluctuations d'échantillonnage que la biopsie hépatique. Chaque fois que la surcharge est hétérogène, c'est-à-dire essentiellement en cas de cirrhose, l'IRM est donc probablement une technique plus fiable que le dosage biochimique de la CHF.

Les surcharges par hyperabsorption digestive de fer comme celle de l'hémochromatose concernent le parenchyme hépatique. La surcharge splénique est très discrète, même à des stades évolués de la maladie. Une surcharge du pancréas est possible dans certains cas de forte surcharge, elle serait plus fréquente en cas de cirrhose et s'accompagnerait d'un diabète [28]. En revanche, les surcharges secondaires s'accumulent dans le système des phagocytes mononucléés (rate, moelle osseuse et macrophages hépatiques) et sont responsables d'un hyposignal marqué de la rate [29]. Il est possible que l'étude de la répartition du fer permette d'appréhender le mécanisme de constitution des surcharges, mais cela reste à déterminer sur une population adéquate.

Outre son intérêt de quantification, l'IRM est utile pour mettre en évidence de petites lésions tumorales hépatiques du fait de l'excellent contraste apporté par la surcharge en fer [30]. En effet, les lésions tumorales ne contenant pas de fer ont un signal normal et sont donc repérées comme des nodules de signal normal au sein de l'hyposignal hépatique induit par la surcharge (fig.16). Cela incite, lorsqu'une IRM hépatique est demandée pour quantification de la surcharge en fer, à réaliser des coupes jointives à la recherche de ces lésions, chaque fois que des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire sont présents (sujet masculin, cirrhotique, ayant plus de 45 ans [31]). La sensibilité de l'IRM est toutefois insuffisante pour détecter les

nodules dépourvus de fer qui sont décrits à l'échelle histologique et dont on connaît la signification préneoplasique [30].

2.4. Affirmation de la nature génétique de la surcharge

En dehors du contexte familial, il n'existait pas de marqueur permettant, chez un sujet pris isolément, de certifier la nature génétique d'une surcharge en fer et, a fortiori, d'affirmer son caractère homozygote ou hétérozygote.

En particulier, le groupage HLA n'avait aucun intérêt diagnostique puisque 25 % des sujets normaux sont HLA A3 positifs et 25 % des sujets porteurs d'une hémochromatose génétique homozygote sont HLA A3 négatifs.

3. Les facteurs modulateurs d'expression

Ils sont divers.

**** Facteurs génétiques propres à l'individu.***

L'expression, c'est-à-dire la pénétrance de l'homozygotie hémochromatosique, n'est que partielle. Il est en effet de plus en plus établi que des sujets homozygotes pour cette mutation peuvent ne pas développer d'excès en fer cliniquement problématique tout au long de leur vie. Ainsi, dans notre récente série [3], 9 % des frères ou sœurs HFE identiques aux probands (C282Y^{+/+}) n'exprimaient pas de profil clinico-biologique d'homozygotie et ce en l'absence de facteurs susceptibles de minorer cette expression (tels des dons de sang ou l'âge jeune). Un travail australien [4] conclut que 17,3 % des sujets homozygotes pour C282Y n'expriment pas de surcharge en fer caractéristique de l'homozygotie.

**** Facteurs liés au sexe.***

Il est classique de dire que le sexe féminin protège de la maladie (règles, grossesses, lactation). En fait, si en moyenne les femmes sont en effet deux fois moins surchargées que les hommes, certaines femmes présentent des surcharges massives, aussi marquées que celles des hommes

les plus surchargés, et ce, même avant la ménopause. Les signes les plus fréquents chez les femmes sont l'asthénie et l'arthropathie [5].

*** *Facteurs nutritionnels.***

Diverses habitudes alimentaires peuvent modifier l'expression de l'hémochromatose, soit dans le sens d'une atténuation (forte consommation de thé ou de café, régime végétarien), soit dans celui d'une accentuation (forte consommation de viande). L'alcoolisme aggrave l'expression phénotypique en majorant les anomalies biologiques (hyperferritinémie, hypertransaminasémie) et les lésions viscérales (accroissement du risque de cirrhose [6]).

*** *Facteurs thérapeutiques.***

La consommation prolongée de comprimés de fer ou de vitamine C à forte dose (pour combattre l'asthénie...) peut aggraver la maladie. À l'inverse, des dons de sang multiples peuvent minorer l'expression de l'hémochromatose.

4. Démarche diagnostique : Arbre décisionnel

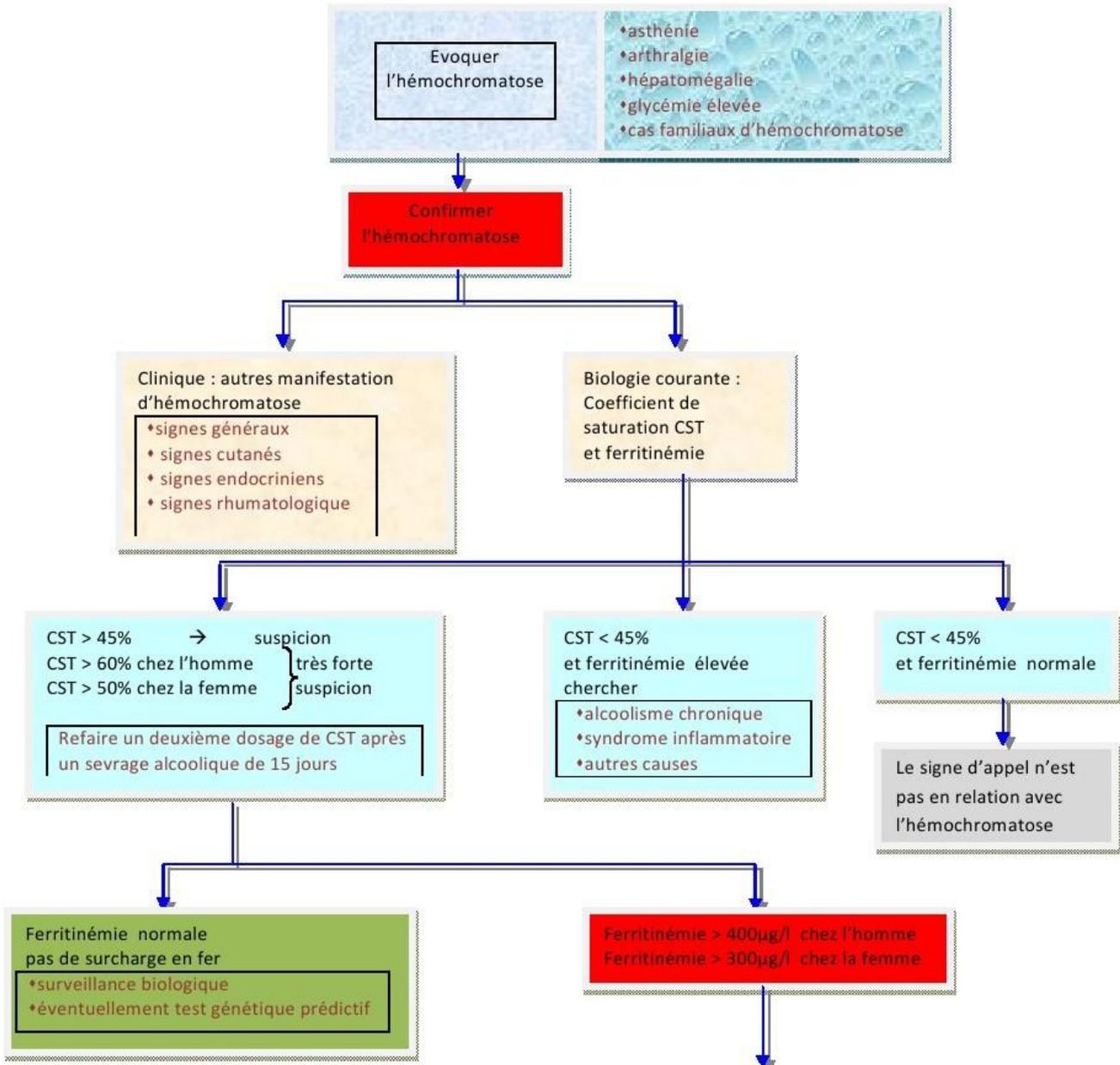
La démarche diagnostique repose sur cinq étapes :

- Penser à la possibilité d'une hémochromatose
- Affirmer des anomalies biologiques sériques du métabolisme du fer et détecter une augmentation de la saturation de la transferrine
- Affirmer l'hémochromatose et quantifier la surcharge
- Évaluer le retentissement de la surcharge
- Prendre en compte des facteurs susceptibles de moduler l'expression de l'hémochromatose

La fig.17 montre l'arbre décisionnel en cas de suspicion d'hémochromatose

Arbre décisionnel de l'hémochromatose

Suivez les flèches



Arbre décisionnel de l'hémochromatose (Suite)

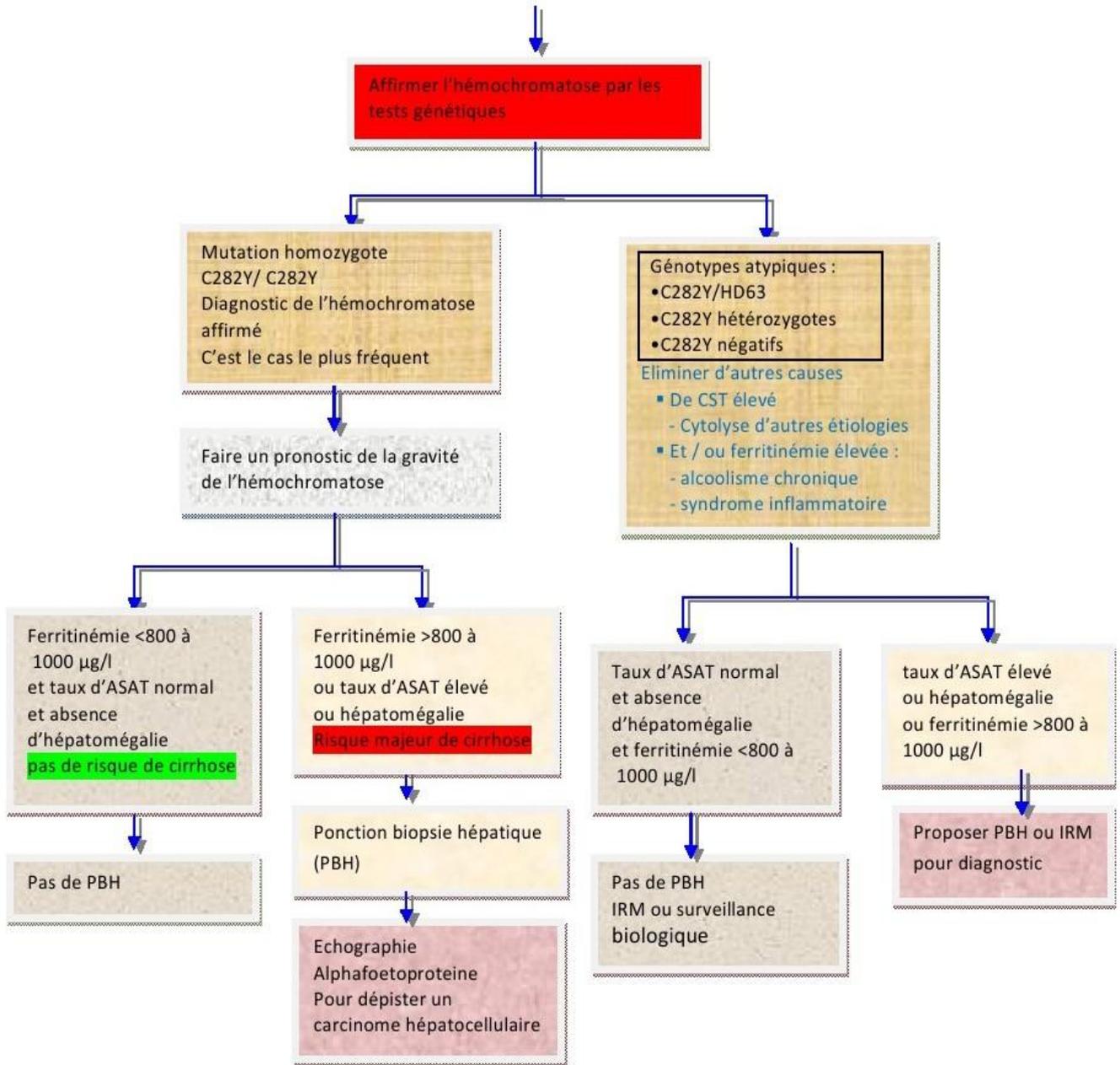


Fig 17. Conduite à tenir en cas de suspicion d'hémochromatose primitive [1,11] :
Arbre décisionnel

V. TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE

Le traitement de l'hémochromatose génétique repose essentiellement sur les soustractions sanguines. Au niveau des mesures diététiques, un régime pauvre en fer n'est pas indiqué, mais par contre une consommation modérée d'alcool voire une abstinence complète en cas de fibrose sévère, est à conseiller. Éviter les prescriptions de fer ou de vitamine C (qui favorise l'absorption du fer).

1. Traitement curatif

1.1. Déplétion de la surcharge en fer

1.1.1. Méthodes

1.1.1.1. Mesures diététiques

Le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. La consommation d'alcool doit être minimale 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) [1].

1.1.1.2. Phlébotomies

- **Technique**

Les phlébotomies peuvent être réalisées au domicile du patient par une infirmière, au cabinet médical ou en milieu hospitalier. La ponction veineuse se fait sur le patient en décubitus dorsal avec une poche à don de sang posée sur le sol. Il est recommandé de faire boire au malade, au décours de la phlébotomie, une quantité de liquide approximativement équivalente au volume soustrait.

- **Surveillance**

Le patient doit tenir un carnet de suivi où il consignera les phlébotomies (date et volume), les résultats des examens de suivi, ses observations ainsi que celles de son médecin traitant.

* La tolérance est évaluée cliniquement à chaque phlébotomie (état général, tension artérielle) et hématologiquement (hémoglobininémie) à intervalles réguliers.

* L'efficacité est jugée sur des critères à la fois cliniques (état général, mélanodermie, hépatomégalie) et, surtout, paracliniques. Le plus intéressant des paramètres paracliniques de surveillance est la ferritinémie. Lors du traitement par phlébotomie, la décroissance du taux de ferritine sérique reflète globalement la diminution de la surcharge [2]. L'utilisation de l'IRM hépatique en surveillance du traitement déplétif est intéressante lorsque la fiabilité de la ferritinémie est rendue aléatoire, par exemple en situation d'hépatopathie évoluée ou de consommation excessive d'alcool.

- **Les 2 phases du traitement déplétif**

- ♦ **Phase de déplétion** : Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 ml par semaine. Chez le sujet âgé et/ou aux antécédents vasculaires, il est souhaitable de débiter plus prudemment par une phlébotomie de 250 ml tous les 15 jours, puis toutes les semaines en cas de bonne tolérance. En cas de faible surcharge, on peut réaliser des phlébotomies de 400 ml tous les 15 jours. La durée du traitement d'attaque est directement fonction de la quantité de fer en excès et s'échelonne de 3 mois à deux ans. La périodicité de la surveillance biologique dépend de l'excès de départ. La numération formule sanguine est mensuelle. Le dosage de la ferritinémie peut être trimestriel initialement si le taux de départ est supérieur à 1 000 µg/l, puis mensuel lorsque la désaturation approche. Fer sérique et saturation ne sont dosés que lorsque la ferritine approche de la normale. En effet, ils ne se normalisent que tardivement, peu avant l'obtention de la désaturation. Le but à atteindre est une ferritinémie inférieure ou égale

à 50 µg/l, un fer sérique inférieur à 15 µmol/l et/ou une saturation de la transferrine inférieure à 20 %.

♦ **Phase d'entretien** : engagée dès la désaturation, elle doit durer toute la vie. L'habitude est d'effectuer des phlébotomies de 400 à 500 ml tous les mois à tous les trois mois. L'objectif est de maintenir la ferritinémie, la sidérémie et la saturation de la transferrine aux mêmes taux qu'à la fin de la phase d'attaque.

1.1.1.3. Chélateurs

- **La desferrioxamine**

Le seul chélateur disponible à l'heure actuelle est la desferrioxamine (Desféral®). Ce chélateur, non utilisable par voie orale, doit être administré par voie parentérale [3]. 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 [4].

* La tolérance de ce traitement peut être considérée comme bonne. Un certain nombre de complications ont cependant été décrites [3] : ophtalmologiques, traduites par une diminution de l'acuité visuelle et une perte de la vision des couleurs, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement [5] ; auditives à type de déficit portant sur les hautes fréquences, pouvant aller jusqu'à la surdité, et semblant moins réversibles [6] ; 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.

- **Les nouveaux chélateurs**

Un chélateur efficace par voie orale est activement recherché. Le composé le plus étudié, la déféripone (**Ferriprox**), est utilisé chez des patients thalassémiques surchargés en fer. Son efficacité est attestée par une diminution des taux de ferritine sérique [7] et de la charge hépatique en fer [8], d'autant plus que les patients ont une surcharge importante au départ. Sa marge thérapeutique est étroite avec un risque non négligeable de toxicité hématologique, en particulier d'agranulocytose. Son efficacité n'a pas encore été évaluée dans l'hémochromatose.

Ces données expliquent la place grandissante des chélateurs oraux actuellement disponibles : deferiprone (Ferriprox) avec risque d'agranulocytose et deferasirox (Exjade).

Les chélateurs sont essentiellement utilisés dans les surcharges secondaires aux maladies hématologiques. Ils ne sont envisageables dans l'hémochromatose génétique que dans les cas exceptionnels de contre-indication ou de non-faisabilité de la soustraction sanguine.

- **Autres possibilités**

D'autres modalités thérapeutiques ont été décrites, mais restent d'utilisation anecdotique : érythrocytaphérèses, qui permettent de retirer uniquement les globules rouges [9] ; adjonction d'érythropoïétine recombinante chez des patients présentant une surcharge en fer et une anémie co-existante [10].

Indications :

L'utilisation des chélateurs n'a que des indications très restreintes, constituées par les contre-indications aux phlébotomies : anémie, insuffisance hépatique avec décompensation œdémato-ascitique, hypoprotidémie sévère, âge avancé, antécédents vasculaires marqués ou impossibilité technique.

Résultats :

Le pronostic vital est sensiblement amélioré. La survie rejoint celle de la population générale lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation de la cirrhose [11-14]. Aucun essai prospectif contrôlé n'a été effectué dans ce domaine mais l'évidence du bénéfice du traitement par phlébotomie rend aujourd'hui la conduite d'une telle étude éthiquement injustifiée.

Les manifestations de la maladie répondent de façon variable au traitement. Le patient, 3 à 6 mois après l'institution des phlébotomies, ressent une amélioration certaine de son état général. La mélanodermie s'atténue puis disparaît. En l'absence de cirrhose constituée, l'hépatomégalie régresse et la biologie fonctionnelle hépatique se normalise. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée, mais la cirrhose est irréversible et représente alors le facteur pronostique majeur de la survie, faisant courir le risque de carcinome hépatocellulaire [15], justifiant un dépistage systématique. La cardiomyopathie réagit bien au traitement par phlébotomie [16]. Les manifestations ostéo-articulaires sont peu influencées par les phlébotomies, pouvant même apparaître ou s'aggraver en cours de traitement. L'insuffisance gonadique ne répond pas classiquement aux phlébotomies. Cependant, l'augmentation des taux de testostérone plasmatique et le retour d'une fonction sexuelle normale ont été décrites chez quelques patients jeunes [17].

Au total, le traitement par phlébotomie représente la thérapeutique élective de l'hémochromatose génétique car simple, peu coûteux, bien toléré et efficace. Cette efficacité est d'autant plus marquée que le traitement est entrepris tôt, avant le stade des complications viscérales irréversibles. C'est donc insister sur l'absolue nécessité d'un diagnostic précoce.

1.1.1.4. Traitement des complications viscérales

Seules sont rapportées les particularités liées à l'hémochromatose.

- ***Atteinte hépatique***

Une vingtaine de transplantations effectuées chez des sujets hémochromatosiques ont été publiées. Les résultats en seraient un peu moins bons que dans d'autres indications [18, 19], du fait de complications cardiaques.

- *Manifestations ostéo-articulaires*

Les synoviorthèses sont fréquemment indiquées dans les formes résistantes.

- *Insuffisance gonadique*

Le potentiel co-carcinogène des androgènes incite à peser le risque encouru et le bénéfice espéré, notamment en cas de cirrhose. Les nouveaux dérivés naturels d'application transcutanée apparaissent bien tolérés [20]. Ils ne seront prescrits qu'après authentification du déficit hormonal et élimination d'une impuissance psychogène qui nécessite une prise en charge sexologique.

2. Traitement préventif

2.1. Justification du dépistage

L'hémochromatose répond aux critères de l'OMS concernant les maladies nécessitant la mise en route d'un dépistage [21]. La maladie à dépister doit représenter un problème de santé significatif. Or la prévalence du phénotype hémochromatose est de l'ordre de 2,2 pour mille, avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,5 à 3 pour mille [22], tandis que la prévalence de l'homozygotie C282Y est encore supérieure, de l'ordre de 5 pour mille [23, 24]. L'histoire naturelle de la maladie doit être bien connue et comprendre une phase pré-symptomatique prolongée. Cette condition est pleinement remplie par l'hémochromatose. De plus, toutes les études récentes convergent vers le fait qu'un diagnostic précoce de l'hémochromatose, en particulier par dépistage familial, permet de détecter des formes pauci- ou asymptomatiques de la maladie, correspondant à des surcharges en fer moins importantes que celles diagnostiquées auparavant [25, 26]. La maladie doit être accessible à un traitement, et les indications de celui-ci doivent être généralement acceptées. Cette condition est pleinement remplie par l'hémochromatose, qui est la seule maladie génétique pour laquelle existe un traitement simple, efficace et peu coûteux [11-14]. Les tests diagnostiques doivent être connus et acceptables par

la population. La séquence largement proposée repose sur un premier test phénotypique, coefficient de saturation de la transferrine ou capacité libre de fixation du fer, suivi, en cas d'anomalie, de la recherche de la mutation C282Y du gène HFE [27]. Des études sont encore en cours pour définir les stratégies optimales. Le rapport coût/ efficacité doit être favorable. Le dépistage doit être financièrement acceptable, permettant au mieux une économie en diminuant, malgré le coût de sa mise en œuvre, les frais inhérents à la prise en charge des formes diagnostiquées tardivement. Il doit être en tout cas chiffré, exprimé au mieux par année de vie sauvée.

Il est clairement démontré à l'heure actuelle que le dépistage précoce de l'hémochromatose, avant l'apparition de signes fonctionnels et l'installation d'une cirrhose, permet de normaliser la qualité et l'espérance de vie des patients, au prix d'un traitement simple et bien toléré. Aucune étude à l'heure actuelle ne permet de démontrer formellement l'efficacité clinique du dépistage de l'hémochromatose, c'est-à-dire l'obtention d'une amélioration potentielle de l'état de santé de la population dépistée par rapport à une population qui ne le serait pas [22]. Mais il existe un faisceau d'arguments convergents pour penser que tel serait le cas.

2.2. *Dépistage familial*

2.2.1. *Bases génétiques*

Le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose est posé est appelé probant. La maladie se transmettant selon un mode autosomal récessif, seuls les sujets porteurs, sur leurs deux chromosomes 6, du gène hémochromatose muté (gène HFE) (homozygotes ou hh) expriment la maladie. Les sujets porteurs d'un seul gène muté (hétérozygotes ou Hh) n'expriment pas la maladie en l'absence d'autres facteurs étiologiques de surcharge en fer [28].

Le probant est le plus souvent issu de l'union de 2 parents hétérozygotes, et c'est dans sa fratrie qu'il y a le plus de risque de trouver un autre homozygote : en effet, l'union de deux

hétérozygotes donne statistiquement naissance à 1/4 d'enfants homozygotes, 1/2 d'enfants hétérozygotes et 1/4 d'enfants indemnes.

Les enfants du probant sont au minimum hétérozygotes, puisqu'ils reçoivent obligatoirement un gène muté (voir l'article Deugnier Y. et David V. dans cette revue). Cependant, l'union du probant à un sujet hétérozygote est possible (fréquence des hétérozygotes dans la population générale bretonne : 12 %) et donne statistiquement naissance à une fratrie constituée, à parts égales, de sujets homozygotes et de sujets hétérozygotes

Les parents du probant sont au minimum hétérozygotes. Étant donné leur âge, il est rare mais possible (surtout chez les mères) de faire le diagnostic d'homozygotie chez l'un des deux parents en cas d'union homo-hétérozygote.

2.2.3. Réalisation du dépistage

2.2.3.1. Dépistage phénotypique - dépistage génétique

Le dépistage phénotypique reproduit la démarche diagnostique de l'hémochromatose. La disponibilité du test génétique a transformé l'enquête familiale. La réalisation de ce test répond à une réglementation stricte (loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative à la médecine prédictive et identification génétique) : le sujet à qui il est pratiqué doit donner son consentement éclairé par écrit. Le résultat doit lui être communiqué et donner lieu à un conseil génétique. Le test n'est actuellement pas inscrit à la nomenclature.

2.2.3.2. Définition du probant

Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage génétique ne se conçoit que dans les familles des probants homozygotes C282Y. En cas de tableau phénotypique évocateur d'hémochromatose génétique, mais non marqué par l'homozygotie C282Y, ce qui représente

moins de 4 % des patients dans notre série, un dépistage phénotypique simple peut être réalisé dans la famille (avec une rentabilité nulle dans notre expérience) [29].

2.2.3.3. Apparentés

Le dépistage s'adresse en première intention aux apparentés du probant au premier degré, c'est-à-dire aux parents, aux frères et sœurs et aux enfants. Il sera étendu à la descendance des homo et hétérozygotes dépistés.

Les parents sont souvent âgés, c'est dire qu'une éventuelle homozygotie sera soit exprimée phénotypiquement, soit ne s'exprimera probablement pas ou peu. Nous conseillons un dépistage phénotypique ne débouchant sur un test génétique qu'en cas d'anomalies.

La fratrie doit faire l'objet d'un dépistage phénotypique et d'un test génétique : en effet, certains homozygotes, en particulier de sexe féminin, peuvent ne pas encore exprimer de surcharge. Il importe surtout, de distinguer les sujets indemnes des sujets hétérozygotes afin de conseiller ou non un dépistage dans la descendance.

Les enfants posent le problème de l'âge optimal du dépistage. Le Comité consultatif national d'éthique ne favorise pas de dépistage avant la majorité, et l'existence de lésions viscérales est exceptionnelle avant l'âge de 35 ans. Cependant, une surcharge en fer peut être présente dès l'âge de 10 ans [30]. Une façon élégante de résoudre le problème, tout en répondant à l'inquiétude des parents, est de faire le test génétique chez le conjoint du probant : si celui-ci n'est pas hétérozygote, les enfants peuvent être rassurés.

De plus, il a été démontré que cette démarche économique permet de diminuer le coût de 40 % [31].

2.2.3.4. Conduite pratique

L'organisation du dépistage dans la famille d'un patient atteint d'hémochromatose se heurte à des difficultés pratiques (dispersion de la fratrie) et surtout éthiques et même légales. Le patient n'est pas obligé de prévenir ses apparentés, et le médecin ne peut passer outre : la démarche recommandée par le Comité consultatif national d'éthique implique que le probant prévienne lui-même les membres de sa famille, puis que ceux-ci prennent contact avec le corps médical, au mieux par l'intermédiaire d'une consultation de conseil génétique, pour la réalisation du dépistage. Il revient au médecin du probant de lui expliquer clairement l'utilité de dépister ses apparentés. Il faut ensuite une information claire de chaque apparenté sur la nature, les conséquences et le mode de transmission de la maladie, ainsi que sur les modalités thérapeutiques éventuelles et leur incidence sur le pronostic.

2.2.3.5. Conséquences thérapeutiques

Les homozygotes C282Y doivent être traités. Un certain nombre n'ont aucune expression de la maladie, et doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle de la ferritinémie.

L'existence d'anomalies martiales chez un hétérozygote doit faire rechercher une autre cause de surcharge en fer. En leur absence, un contrôle de la ferritinémie vers la cinquantaine pourrait être conseillé. Mieux, ces sujets pourraient être dirigés vers les centres de transfusion sanguine pour devenir donneurs de sang réguliers.

Les sujets sans mutation peuvent être totalement rassurés, aucune surveillance n'étant nécessaire.

2.2.3.6. Efficacité du dépistage

Le dépistage familial est beaucoup plus efficace que le dépistage de masse, car il s'adresse à une population à plus haut risque d'homozygotie C282Y [30].

2.2.3. Dépistage de masse

Il reste controversé, les principaux obstacles étant techniques (choix du marqueur phénotypique initial et des seuils à utiliser), éthiques (conséquences sur les assurances en particulier), logistiques et surtout financiers. Il n'a pas été recommandé par la conférence de consensus sur l'hémochromatose [32].

3. Surveillance

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire est à effectuer chez les malades ayant une cirrhose ou une fibrose sévère, lors du diagnostic. Le dépistage est effectué par échographie et dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 6 mois. Il faut aussi chercher une hypertension portale justifiant un traitement bêta-bloquant préventif en cas de varices oesophagiennes importantes.

4. Pronostic

La survie des malades atteints d'hémochromatose génétique rejoint celle de la population générale, lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation d'une cirrhose. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée mais le risque de carcinome hépatocellulaire est présent, même après désaturation.



CONCLUSION

VI. Conclusion

L'hémochromatose reste la maladie génétique dont le traitement est le plus simple et le plus efficace. Les progrès ne peuvent maintenant venir que du dépistage systématique, ce qui nécessite d'arriver à en surmonter les difficultés de mise en place.



RESUME

MOTS CLES: Métabolisme de fer – Hémochromatose – Gène HFE – Hépécidine.

TITRE DE LA THESE: Les hémochromatoses primitives mise au point.

RAPPORTEUR : Pr A. BELMAKKI

AUTEUR : Mr Anoir MANSOURI

OBJECTIFS : dans ce travail on a fixé trois objectifs :

- ▶ Connaître les bases physiologiques du métabolisme de fer.
- ▶ Etre capable d'évoquer et d'affirmer le diagnostic
- ▶ Etre capable de surveiller le traitement et de faire le dépistage familial

L'hémochromatose primitive est une maladie autosomique récessive, résultant d'une anomalie innée du métabolisme du fer responsable d'une hyperabsorption digestive du fer conduisant à une surcharge progressive en fer des cellules parenchymateuses du foie, pancréas, cœur, articulations, glandes endocrines et peau.

On distingue deux types d'hémochromatoses primitives :

- Hémochromatoses liées au gène HFE
- Hémochromatoses non liées au gène HFE

Cette maladie est très souvent méconnue, elle atteint une personne sur trois cents de la population de l'Europe de l'ouest.

Les symptômes cliniques de la maladie sont : la fatigue, troubles sexuels, rhumatisme, insuffisance cardiaque, cirrhose du foie et mélanodermie.

Le diagnostic biologique est basé essentiellement sur l'élévation du coefficient de saturation de la transferrine qui est supérieur à 45% dans l'hémochromatose et l'hyperferritinémie, donc en cas de positivité de ces deux tests, on doit effectuer un test génétique pour confirmation de l'anomalie.

D'autres moyens de diagnostic notamment radiologiques permettent de quantifier le degré de la surcharge en fer.

Le traitement est simple si le diagnostic est effectué tôt, il est basé essentiellement sur les saignés, mais il est moins efficace si le diagnostic est fait tardivement quand il existe des complications au niveau des organes atteints.

ABSTRACT

KEY WORDS: Iron Metabolism - Hemochromatosis - HFE gene - Heparin.

TITLE OF THE THESIS: Hemochromatosis primitive development.

REPORTER: Professor A. BELMAKKI

AUTHOR: Mr Mansouri Anoir

OBJECTIVES: In this work we set three objectives:

- ▶ Knowing the physiological basis of iron metabolism
- ▶ Being able to discuss and confirm the diagnosis
- ▶ Being able to monitor treatment and to family screening

The Hemochromatosis primitive is an autosomal recessive condition resulting from an inborn abnormality of iron metabolism responsible hyperabsorption intestinal iron leading to a progressive overload of iron in parenchymal cells of liver, pancreas, heart, joints, endocrine glands and skin.

There are two types of hemochromatosis primitive

- Hemochromatosis related HFE gene
- Hemochromatosis not linked to HFE

This disease is often misunderstood, it reaches one in three hundred of the population of Western Europe.

The clinical symptoms of the disease include fatigue, sexual dysfunction, arthritis, heart failure, cirrhosis of the liver and melanoderma.

The laboratory diagnosis is based mainly on the elevation of the saturation of transferrin, which is higher than 45% in hemochromatosis and serum ferritin level, so in case of positivity of these two tests; one must perform a genetic test for confirmation of the anomaly.

Other diagnostic tools include radiology can quantify the degree of iron overload

Treatment is simple if the diagnosis is made early, it is based essentially on bled, but it is less effective if the diagnosis is made late when there are complications in the affected organs

الملخص

الكلمات الرئيسية: استقلاب الحديد الصباغ الدموي (هيموكروماتوز) المورثة EFH- هيبسيدين ENIDICPEH
عنوان الأطروحة: إيضاح الصباغ الدموي البدائي (هيموكروماتوز)
المشرف : أستاذ ع. بالمكي

المؤلف : السيد أنوار منصوري

الأهداف : في هذا العمل قمنا بتحديد ثلاثة أهداف:

- ♦ معرفة الأساس الفيزيولوجي لاستقلاب الحديد
- ♦ القدرة على مناقشة وتأكيد التشخيص
- ♦ القدرة على رصد العلاج والفحص الأسري

الصباغ الدموي البدائي هو مرض جسيمي متنحي ، ناتج عن شذوذ وراثي لاستقلاب الحديد وهو مسؤول عن الامتصاص المفرط للحديد في الأمعاء مما يؤدي إلى تراكم الحديد في النسيج الخلوي للكبد والبنكرياس والقلب والمفاصل والغدد الصماء والجلد.

هناك نوعان من الصباغ الدموي البدائي

• الصباغ الدموي البدائي المرتبط بالمورثة HFE

• الصباغ الدموي البدائي الغير المرتبط بالمورثة HFE

وكتيرا ما يساء فهم هذا المرض، فهو يصيب واحد في 300 من سكان أوروبا الغربية
الأعراض السريرية لهذا المرض وتشمل التعب ، والخلل الوظيفي الجنسي ، والتهاب المفاصل وقصور القلب وتشمع الكبد وتلوين الجلد باللون البني بسبب الحديد الزائد.

ويستند التشخيص المختبري أساسا على معامل التشبع الترانسفيرين الذي تكون نسبته أعلى من 45 ٪ و عن ارتفاع كمية الفريتين في الدم فإن في حالة إيجابية الاختبارين يجب إجراء اختبار للتأكد من الشذوذ الوراثي للصباغ الدموي.
هناك وسائل تشخيصية أخرى تشمل الأشعة تمكن من قياس درجة الحديد الزائد .
إن العلاج بسيط إذا تم التشخيص في وقت مبكر، و يعتمد بالأساس على النزيف، ولكنه أقل فاعلية إذا تم في وقت متأخر
عندما تحصل مضاعفات في الأعضاء المصابة.

REFERENVES
BIBLIOGRAPHIQUES



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] **Trousseau.** In: **Diabète sucré.** Leçon de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Paris: Baillière; 1865. p. 663–7.

[2] **Von Recklinghausen F.** **Über häemochromatose.** Tagebl Versamml Natur Ärzte Heidelberg 1889;62:324–5.

[3] **Sheldon JH.** **Haemochromatosis.** Oxford University Press; 1935.

[4] **Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B,** association of HLA-A3 and HLA-B24 antigens with idiopathic haemochromatosis. Gut 1976;17:332- 4.

[5] **Simon M, Pawlostsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B.** Idiopathic hemochromatosis associated with HLA 3 tissular antigen. Nouv Presse Med 1975;4:1432.

[6] **HAS (Haute Autorité de Santé).** Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Juillet 2005.

[7] **Papanikolaou G, Pantopoulos K.** **Iron metabolism and toxicity.** Toxicol Appl Pharmacol 2005;202:199–211.

[8] **Beaumont C, Canonne-Hergaux F.** Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique dans les conditions normales et pathologiques : régulation par l'hepcidine. Transfus Clin Biol 2005;12:123–30.

[9] **Staud F, Pavek P.** Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). Int J Biochem Cell Biol 2005;37:720–5.

[10] **Franchini M, Veneri D.** Recent advances in hereditary hemochromatosis. Ann Hematol 2005;84:347–52.

[11] **Loréal O, Le Lan C, Troadec MB, Guyader D, Brissot P.** Actualités sur l'hémochromatose. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D92–D102.

[12] **Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK, et al.** Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2005;143:517–21.

[13] **Siah CW, Trinder D, Olynyk JK.** **Iron overload.** Clin Chim Acta 2005; 358:24–36.

[14] **Worwood M.** **Inherited iron loading:** genetic testing in diagnosis and management. Blood Rev 2005;19:69–88.

[15] **Zoller H, Cox TM. Hemochromatosis:** genetic testing and clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:945–58.

[16] **International Consensus EASL.** Conference on Haemochromatosis. J Hepatol 2000;33:485–504.

[17] **Brissot P, Deugnier Y. Haemochromatosis.** In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J, editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. 2nd ed. Oxford: University Press; 1999. p. 1379–91.

[18] **Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Hémochromatose idiopathique :** maladie associée à l'antigène tissulaire HL-A3. Nouv Presse Méd 1975;4:1432.

[19] **Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis.** Nat Genet 1996;13:399–408.

[20] **Zhou XY, Tomatsu S, Flemming RE, Parkkila S, Waheed A, Jiang J, et al. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis.** Proc Natl Acad Sci 1998;95:2492–7.

[21] **Lebron JA, West AP, Bjorkman PJ.** The hemochromatosis protein HFE competes with transferrin for binding to the transferrin receptor. J Mol Biol 1999; 294:239–45.

[22] **Fleming RE, Sly WS.** Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. Annu Rev Physiol 2002; 64:663–80.

[23] **Townsend A, Drakesmith H.** Role of HFE in iron metabolism, hereditary haemochromatosis, anaemia of chronic disease and secondary iron overload. Lancet 2002;359:786–90.

[24] **Trinder D, Olynyk JK, Sly WS, Morgan EH.** Iron uptake from plasma transferrin by the duodenum is impaired in the HFE knockout mouse. Proc Natl Acad Sci 2002;99:5622–6.

[25] **Rolfs A, Bonkovsky HL, Kohlroser JG, McNeal K, Sharma A, Berger UV, et al.** Intestinal expression of genes involved in iron absorption in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282:G598–607.

[26] **Andrews NC.** Metal transporters and disease. Curr Opin Chem Biol 2002; 6:181–6.

[27] **Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR.** Haemochromatosis in the new millennium. J Hepatol 1999;32(suppl. 1):48–62.

[28] **Brissot P, Guyader D, Pigeon C, Lainé F, Loréal O.** Physiopathologie et diagnostic de l'hémochromatose. *Médecine Thérapeutique* 2001;7: 350–5.

[29] **Dupic F, Fruchon S, Bensaid M, Borot N, Radosavljevic M, Loreal O, et al.** Inactivation of the hemochromatosis gene differentially regulates duodenal expression of iron-related mRNAs between mouse strains. *Gastroenterology* 2002; 122:745–51.

[30] **Philpott CC.** Molecular aspects of iron absorption: insights into the role of HFE in hemochromatosis. *Hepatology* 2002; 35:993–1001.

[31] **Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, et al.** LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147–50.

[32] **Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T.** Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276:7806–10.

[33] **Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al.** A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276:7811–9.

[34] **Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al.** Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:8780–5.

[35] **Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al.** Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:4596–601.

[36] **Lee PL, Gelbart T, West C, Halloran C, Felitti V, Beutler E.** A study of genes that modulate the expression of hereditary hemochromatosis: Transferrin Receptor-1, Ferroportin, Ceruloplasmin, Ferritin light and heavy chains, Iron Regulatory Proteins (IRP) -1 and -2 and Heparin. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:783–802.

[37] **Fletcher LM, Halliday JW.** Haemochromatosis: understanding the mechanism of disease and implications for diagnosis and patient management following the recent cloning of novel genes involved in iron metabolism. *J Intern Med* 2002;251:181–92.

[38] **Roy CN, Andrews NC.** Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet* 2001;10:2181–6.

[39] **Fleming RE, Sly WS.** Ferroportin mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J Clin Invest* 2001;108:521–2.

[40] **Britton RS, Fleming RE, Parkkila S, Waheed A, Sly WS, Bacon BR.** Pathogenesis of hereditary hemochromatosis: genetics and beyond. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13:6879.

[41] **Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R.** Idiopathic hemochromatosis, Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *New Engl J Med* 1977;297:1017–21.

[42] **Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Le Gall JY, David V, Deugnier Y.** Phenotypic expression of HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron-overload patients and relatives. *Gastroenterology* 1999;116:372–7.

[43] **Deugnier Y, David V.** Génétique et épidémiologie des hémochromatoses génétiques. *Médecine Thérapeutique* 2001;7:346–9.

[44] **Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R, et al.** Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in Transferrin Receptor 2 gene. *Gastroenterology* 2002;122:1295–302.

[45] **Finch SC, Finch CA.** Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. Iron metabolism in hemochromatosis. *Medicine (Baltimore)* 1955;34:381–430.

[46] **Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP.** Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318:1355–62.

[47] **Niederau C, Fisher R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G.** Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107–19.

[48] **Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al.** A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399–408.

[49] **Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, Parkkila S, Waheed A, Jiang J, et al.** HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2492–7.

[50] **Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA, Perera G, Arambepola M, Kodikara Arichchi DS, et al.** Multicentric origin of hemochromatosis gene (*HFE*) mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64:1056–62.

[51] **Merryweather-Clarke A, Pointon J, Shearman J, Robson K.** Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997;34:275–8.

[52] **Roth MP, Giraldo P, Hariti G, Poloni ES, Sanchez-Mazas A, Franco De Stefano G, et al.** Absence of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation in three ethnic groups from Algeria (Mزاب), Ethiopia, and Senegal. *Immunogenetics* 1997;46:222–5.

[53] **Beutler E, Gelbart T.** HLA-H mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Blood Cell Mol Dis* 1997;23:95–8.

[54] **Merryweather-Clarke A, Pointon J, Jouanolle A, Rochette J, Robson K.** Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000;4:183–98.

[55] **Cullen LM, Gao X, Eastel S, Jazwinska EC.** The hemochromatosis 845G→A and 187 C→G mutations : prevalence in non-caucasien populations. *Am J Hum Genet* 1998;62:1403–7.

[56] **Moirand R, Jouanolle A, Brissot P, Le Gall J, David V, Deugnier Y.** Phenotypic expression of the HFE mutations : a French study of 1110 unrelated iron-overloaded and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116:372–7.

[57] **Hanson EH, Impetore G, Burke W.** HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001;154:193–206.

[58] **Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK.** A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002;112: 646–51.

[59] **Thorstensen K, Asberg A, Kvitland M, Svaasand E, Hveem K, Bjerve KS.** Detection of an unusual combination of mutations in the *HFE* gene for hemochromatosis. *Genet Test* 2000;4:371–6.

[60] **Best LG, Harris PE, Spriggs EL.** Hemochromatosis mutations C282Y and H63D in “cis” phase. *Clin Genet* 2001;60:68–72.

[61] **Lucotte G, Champenois T, Sémonin O.** A rare case of a patient heterozygous for the hemochromatosis mutation C282Y and homozygous for H63D. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:892–3.

[62] **Mura C, Raguenes O, Ferec C.** HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands : evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502–5.

[63] **Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N.** The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med* 2000;133:329–37.

- [64] **Wallace DF, Walker AP, Pietrangelo A, Clare M, Bomford AB, Dixon JL, et al.** Frequency of the S65C mutation of HFE and iron overload in 309 subjects heterozygous for C282Y. *J Hepatol* 2002;36: 474–9.
- [65] **Pointon JJ, Wallace D, Merryweather-Clarke AT, Robson KJH.** Uncommon mutations and polymorphisms in the hemochromatosis gene. *Genet Test* 2000; 4:151–61.
- [66] **Wigg AJ, Harley H, Casey G.** Heterozygous recipient and donor HFE mutations associated with a hereditary haemochromatosis phenotype after liver transplantation. *Gut* 2003;52:433–5.
- [67] **Liechti-Gallati S, Varga D, Reichen J.** Screening for haemochromatosis. In: Switzerland : detection of a new pathogenic mutation and two additional variants in exon 2 of the HFE gene. Genève: European Society of Human Genetics Meeting; 1999. p. 122.
- [68] **Kinkely SM, Brown BD, Lyng AT, Harrison WK, Schep GN, Goddard- Hill AC, et al.** Absence of overt iron overload in two individuals compound heterozygotes for a 22 base pair deletion of exon 2 and the C282Y missense mutation of the HFE gene. *Clin Genet* 2003;63: 163–5.
- [69] **De Villiers JNP, Hillermann R, Loudser L, Kotze MJ.** Spectrum of mutations in the *HFE* gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet* 1999;8:1517–22.
- [70] **Biasiotto G, Belloli S, Ruggeri G, Zanella I, Gerardi G, Albertini A, et al.** In: DHPLC scanning of a population at risk of hemochromatosis : identifications of new mutations of HFE and hepcidin genes. Bethesda: Bioiron; 2003. p. 120.
- [71] **Beutler E, Griffin MJ, Gelbart C, West A.** A previously undescribed nonsense mutation of the HFE gene. *Clin Genet* 2002;61:40–2.
- [72] **Barton JC, Sawada-Hirai R, Rothenberg BE, Acton RT.** Two novel missense mutations of the *HFE* gene (I105T and G936R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. *Blood Cells Mol Dis* 1999;25:146–54.
- [73] **Pointon JJ, Shearman JD, Merryweather-Clarke AT, Robson KJH.** A single nucleotide deletion in the putative haemochromatosis gene in patients who is negative for the C282Y and H63D mutations. *Proceedings of the International Symposium on iron and biology and medicine.* Saint Malo, 1997, p. 268.
- [74] **Lüthi U, Käser I, Reganass S, Huber AR.** Mild hereditary hemochromatosis in a Swiss kindred with rare compound heterozygous HFE point mutation (H63D and E168Q). *Blood* 2001;98 Abstract 6b.

- [75] **Piperno A, Arosio C, Fossati L, Vigano M, Trombini P, Vergani A, et al.** Two novel nonsense mutations of *HFE* gene in five unrelated Italian patients with haemochromatosis. *Gastroenterology* 2000;119: 441–5.
- [76] **Imanishi H, Liu W, Cheng J, Ikeda N, Amuro Y, Hada T.** Idiopathic hemochromatosis with the mutation of Ala176Val heterozygous for HFE gene. *Intern Med* 2001;40:479–83.
- [77] **Wallace DF, Dooley JS, Walker AP.** A novel mutation of *HFE* explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology* 1999;116:1409–12.
- [78] **Bradbury R, Fagan E, Goodson S, Steer K, Payne SJ.** New mutations in the HFE gene for haemochromatosis. *J Med Genet* 1999; 36(Suppl.1):S96.
- [79] **Worwood M, Jackson HA, Feeney GP, Edwards C, Bowen DJ.** A single tube heteroduplex PCR for the common HFE genotypes. *Blood* 1999;94(Suppl 1):405a.
- [80] **Rosmorduc O, Poupon R, Nion I, Wendum D, Feder J, Berezziat G, et al.** Differential *HFE* allele expression in hemochromatosis heterozygotes. *Gastroenterology* 2000;119:1075–86.
- [81] **Le Gac G, Dupradeau FY, Mura C, Jacolot S, Scotet V, Esnault G, et al.** Phenotypic expression of the C282Y/Q283P compound heterozygosity in HFE and molecular modeling of the Q283P mutation effect. *Blood Cells Mol Dis* 2003;30:231–7.
- [82] **Jones DC, Young NT, Pigott C, Fuggle SV, Barnardo MC, Marshall SE, et al.** Comprehensive hereditary hemochromatosis genotyping. *Tiss Antigens* 2002;60:481–8.
- [83] **Steiner M, Ocran K, Genschel J, Meier P, Gerl H, Ventz M, et al.** A homozygous HFE gene splice mutations (IVS5+1 G/A) in a hereditary hemochromatosis patient of Vietnamese origin. *Gastroenterology* 2002;122:789–95.
- [84] **Adams PC, Campion ML, Gandon G, Le Gall JY, David V, Jouanolle AM.** Clinical and family studies in genetic hemochromatosis : microsatellite and HFE studies in five atypical families. *Hepatology* 1997;26:986–90.
- [85] **Brissot P, Moirand R, Jouanolle AM, Guyader D, Le Gall JY, Deugnier Y, et al.** A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as “genetic hemochromatosis” on “classical” phenotypic criteria. *J Hepatol* 1999;30:588–93.
- [86] **Ryan E, Byrnes V, Coughlan B, Flanagan AM, Barrett S, O’Keane JC, et al.** Underdiagnosis of hereditary haemochromatosis : lack of presentation or penetration *Gut* 2002;51:108–12.

- [87] Merryweather-Clarke AT, Worwood M, Parkinson L, Mattock C, Pointon JJ, Shearman JD, et al. The effects of *HFE* mutation on serum ferritin and transferrin saturation in the Jersey population. *Br J Haematol* 1998;101:369–73.
- [88] Crawford DHG, Jazwinska EC, Cullen LM, Powell LW. Expression of HLA-linked hemochromatosis in subjects homozygous or heterozygous for the C282Y mutation. *Gastroenterology* 1998;114:1003–8.
- [89] Distante S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. HFE gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalised population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000;47:575–9.
- [90] Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718–24.
- [91] Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845 G (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211–8.
- [92] McCune CA, Al-Jader LN, May A, Hayes SL, Jackson HA, Worwood M. Hereditary haemochromatosis : only 1% of adult HFE C282Y homozygotes in SouthWales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet* 2002;111:538–43.
- [93] Coppin H, Bensaïd M, Fruchon S, Borot N, Blanche H, Roth MP. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene : case control study of 492 French centenarians. *BMJ* 2003;327:132–3.
- [94] Burt MJ, George PM, Upton JD, Collett JA, Frampton CMA, Chapman TM, et al. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population : implications for screening. *Gut* 1998;43: 830–6.
- [95] Jackson H, Carter K, Darke C, Guttridge M, Ravine D, Hutton R, et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114:474–84.
- [96] Rochette J, Cadet E, Thein SL, Charbit Y, Ducroix JP, Capron D. Penetrance of the HFE 1 C282Y homozygote in North of France : implications for public health. *Blood* 2002;100(Suppl 1):222a.
- [97] Cox T, Rochette J, Camaschella C, Walker A, Robson K. Clinical haemochromatosis in HFE mutation carriers. *Lancet* 2002;360:412.
- [98] Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997; 127:105–10.

- [99] **Bothwell TH, MacPhail AP.** Hereditary hemochromatosis : etiologic, pathologic, and clinical aspects. *Semin Hematol* 1998;35:55–71.
- [100] **Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG.** Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281–9.
- [101] **Fleming RE, Holden CC, Tomatsu S, Waheed A, Brunt EM, Britton RS, et al.** Mouse strain differences determine severity of iron accumulation in Hfe knockout model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2707–11.
- [102] **Dupic F, Fruchon S, Bensaid M, Borot N, Radosavljevic M, Loreal O, et al.** Inactivation of the hemochromatosis gene differentially regulates duodenal expression of iron-related mRNAs between mouse strains. *Gastroenterology* 2002;122:745–51.
- [103] **Dupic F, Fruchon S, Bensaid M, Loreal O, Brissot P, Borot N, et al.** Duodenal mRNA expression of iron related genes in response to iron loading and iron deficiency in four strains of mice. *Gut* 2002;51:648– 53.
- [104] **Livesey KJ, Wimhurst VLC, Carter K, Worwood M, Cadet E, Rochette J, et al.** The 16189 variant of mitochondrial DNA occurs more frequently in C282Y homozygotes with haemochromatosis than those without iron loading. *J Med Genet* 2004;41:6–10.
- [105] **Lamon JM, Marynick SP, Rosenblatt R, Donnelly S.** Idiopathic hemochromatosis in a young female. A case study and review of the syndrome in young people. *Gastroenterology* 1978;76:178–83.
- [106] **Cazzola M, Ascari E, Barosi G, Claudiani G, Dacco M, Kaltwasser JP, et al.** Juvenile idiopathic haemochromatosis : a life-threatening disorder presenting as hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Genet* 1983;65:149–54.
- [107] **Camaschella C, Roetto A, Cicilano M, Pasquero P, Bosio S, Gubetta L, et al.** Juvenile and adult haemochromatosis are distinct genetic disorders. *Eur J Hum Genet* 1997;5:371–5.
- [108] **Papanikolaou G, Politou M, Terpos E, Fourlemadis S, Sakellaropoulos N, Loukopoulos D.** Hereditary hemochromatosis : HFE mutations analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:163–8.
- [109] **Rivard SR, Mura C, Simard H, Simard R, Grimard D, Le Gac G, et al.** Clinical and molecular aspects of juvenile hemochromatosis in Sagueney-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:10–4.

[110] Roetto A, Totaro A, Cazzola M, Cicilano M, Bosio S, D'Ascola G, et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999;64:1388–93.

[111] Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald MLE, Franchini PL, Dube MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36:77–82.

[112] Lee PL, Beutler E, Rao SV, Barton JC. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis : mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. *Blood* 2004;103:4669–71.

[114] Lanzara C, Roetto A, Daraio F, Rivard S, Ficarella R, Simard H, et al. Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Blood* 2004;103:4317–21.

[115] Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21–2.

[116] Roetto A, Daraio F, Porporato P, Caruso R, Cox TM, Cazzola M, et al. Screening hepcidin for mutations in juvenile hemochromatosis : identification of a new mutation (C70R). *Blood* 2004;103:2407–9.

[117] Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, et al. Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Hum Mol Genet* 2003;12:2241–7.

[118] Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene encoding transferrin receptor 2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14–5.

[119] Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 2001;97:2555–60.

[120] Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R, et al. Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology* 2002; 122:1295–302.

[121] Mattman A, Huntsman D, Lockitch G, Langlois S, Buskard N, Ralston D, et al. Transferrin receptor 2 (TfR2) and HFE mutational analysis in non-C282Y iron overload : identification of a novel TfR2 mutation. *Blood* 2002;100:1075–7.

[122] Fleming RE, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Koeffler HP, Kawabata H, et al. Targeted mutagenesis of the murine transferrin receptor- 2 gene produces hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 10653–8.

[123] Hattori A, Wakusawa S, Hayashi H, Harashima A, Sanae F, Kawanaka M, et al. AVAQ 594-597 deletion of the Tfr2 gene in Japanese family with hemochromatosis. *Hepatol Res* 2003;26:154–6.

[124] Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, Van Dongen JW, Breuning MH, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001;28:213–4.

[125] Cazzola M. Genetic disorders of iron overload and the novel “ferroportine disease”. *Haematologica* 2003;88:721–4.

[126] Montosi G, Donavan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, et al. Autosomal dominant hemochromatosis with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001;108:619–23.

127. Nicolas, G., et al., The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002. 110(7): p. 1037-44.

128. Nemeth, E., et al., Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 2003. 101(7): p. 2461-3.

129. Nemeth, E., et al., IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 2004. 113(9): p. 1271-6.

130. Rivera, S., et al., Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*, 2005. 106(6): p. 2196-9. 105

131. Rivera, S., et al., Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*, 2005. 105(4): p. 1797-802.

132. Cox, J.S. and P. Walter, A novel mechanism for regulating activity of a transcription factor that controls the unfolded protein response. *Cell*, 1996. 87(3): p. 391-404.

133. Powell, L.W., C.B. Campbell, and E. Wilson, Intestinal mucosal uptake of iron and iron retention in idiopathic haemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality. *Gut*, 1970. 11(9): p. 727-31.

134. Feder, J.N., et al., A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996. 13(4): p. 399-408.

135. Lebron, J.A., et al., Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell*, 1998. 93(1): p.

111-23.

136. Feder, J.N., et al., The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem*, 1997. 272(22): p. 14025-8.

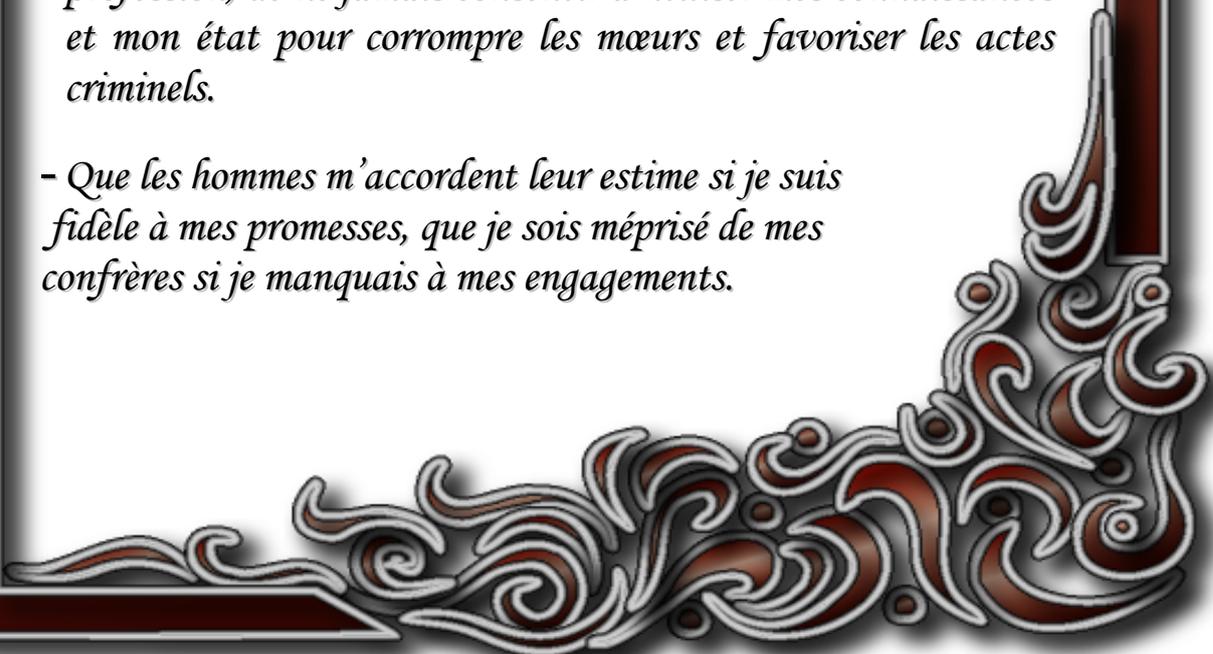
137. Fleming, R.E. and W.S. Sly, Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Physiol*, 2002. 64: p. 663-80.

138. Corsi, B., et al., Overexpression of the hereditary hemochromatosis protein, HFE, in HeLa cells induces an iron-deficient phenotype. *FEBS Lett*, 1999. 460(1): p.149-52

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 la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne 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 -

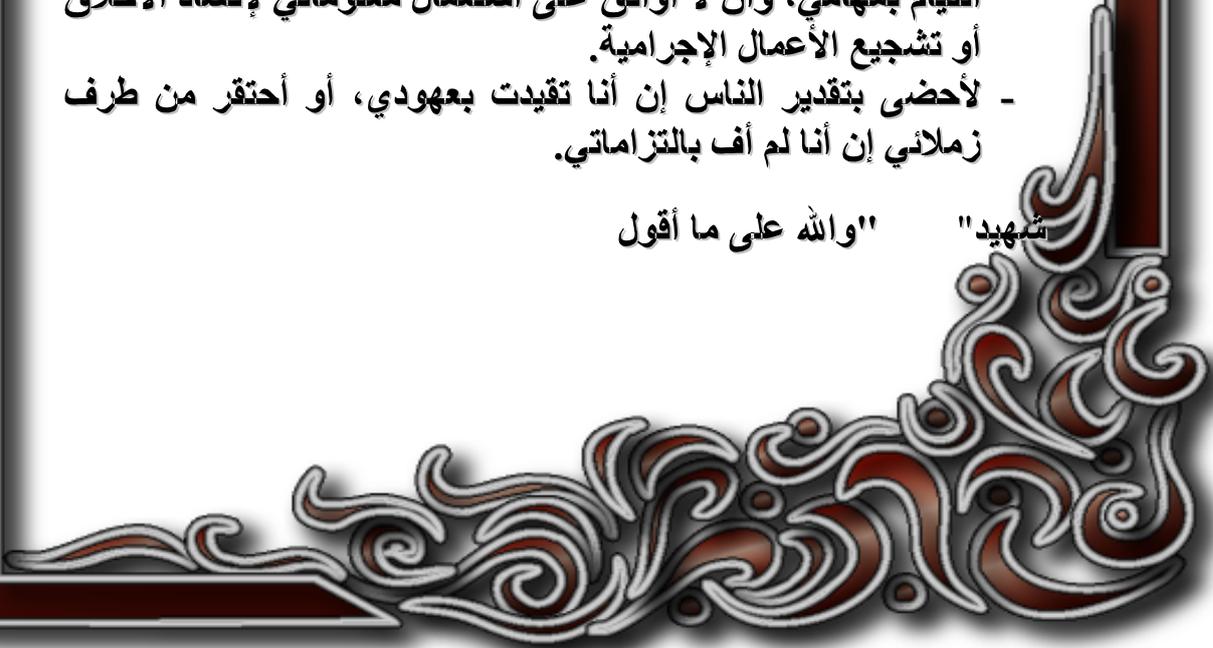
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحسب باللَّهِ 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 إلي 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.

شهادتي " والله على ما أقول



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروح رقم: 48

سنة: 2010

إيضاح الصباغ الدموي البدائي "هيموكروماتوز"

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: أنوار منصوري

بالرباط المزداد في: 22 أكتوبر 1982

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: استقلاب الحديد – الصباغ الدموي – المورثة HFE - هبسيدين (hepcidine)

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء



السيد: محمد عدناوي

أستاذ الطب الباطني

السيد: عبد القادر بالمكي

أستاذ ميرز في علم الدم

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ ميرز في الطفيليات

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيد: سعد مراني

أستاذ ميرز في علم الفيروسات