

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

ANNEE : 2016

THESE N° : 49

LES HÉMOCHROMATOSES PRIMITIVES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle Nadia BERTAL

Née le 16 Mai 1991 à Taounate

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Métabolisme de fer-Hémochromatose génétique - Gène HFE – Heparidine-
Mutations.

MEMBRES DU JURY

Mr. A. MESRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme M. NAZIH

Professeur d'Hématologie

Mme I. RATBI

Professeur de Génétique Moléculaire

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur 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
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomic Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajac
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

 Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M’hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A MON TRÈS CHER PÈRE BERTAL ABDESSALEM

On dit que celui qui t'apprend une lettre devient ton maître, tu m'as donné la vie, appris à vivre et à être... à quel point je t'en suis donc redevable ? et comment pourrai-je te remercier ?...

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de ma gratitude et affection pour tous les sacrifices que tu as fait et la peine que tu t'es donné.

A toi mon père qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien être.

A toi mon père qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot, près de moi à me reconforter au bon moment.

A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé.

Merci père d'être le père idéal.

Merci père d'être le premier enseignant.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal, j'aurais encore et à toujours besoin de ton amour.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.



A MA TRÈS CHÈRE MÈRE ASSEMAR FATIMA

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

C'est grâce à Dieu puis à toi que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.



A MON TRÈS CHER FRÈRE NABIL

*Mon cher frère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement,
l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien et mon
fidèle accompagnant dans les moments.*

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux

A MON CHER PETIT FRÈRE ANAS

*Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examens par son
soutien moral et ses belles surprises sucrées.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de
réussite.*

A MON CHER GRAND-PÈRE MATERNEL

MA CHÈRE GRAND-MÈRE MATERNELLE

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessés
de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PÈRE PATERNEL,

LA MEMOIRE DE MA GRAND-MÈRE MATERNELLE

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,

je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.



A MA GRANDE FAMILLE :

Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible. Que Dieu vous protège ainsi que vos enfants et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A LA FAMILLE OU ALI

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

A MES CHERES AMI (E)S :

Niama Benzaira, Fatima Zahra Bensaid, Nadia Benrramou, Fatima Ezzahra El Harraze, Aicha El Ajouti, Mouad ghalmane, Ayoub akoudad.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs, frères et des amies sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédié ce travail et je vous souhaite une pleine de santé et de bonheur.

A MES CHERES COLLEQUES

*A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE DE PRÈS OU DE LOIN A
L'ELABORAION DE CE TRAVAIL*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.



Remerciements



A
NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AZLARAB MASRAR
CHEF DE SERVICE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE CHU

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider
le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable,
votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.*

*Nous vous exprimons ici notre admiration quant à l'immense travail que
vous abattez au Laboratoire d'Hématologie Avicenne.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration
ainsi que notre gratitude.*

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux,



A

NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SOUAD BENKIRANE
PROFESSEUR EN HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE CHU

Merci de m'avoir accueillie et confiée ce sujet de thèse, merci pour votre confiance et votre disponibilité.

Vos orientations éclairantes présentaient une immense aide jusqu'au dernier moment accompagnées d'une grande gentillesse.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre grand sens de l'humanisme.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tous en vous témoignant notre respect.



A
NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELLAH DAMI
PROFESSEUR EN BIOCHIMIE BIOLOGIQUE H.M.I Med V

Votre compétence, votre rigueur, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime, et un profond respect.

Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez nous permettre, cher maître, de vous formuler l'assurance de notre haute considération et sincère reconnaissance.



A
NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR MONA NAZIH
PROFESSEUR AGREGÉ EN HEMATOLOGIE CENTRE DE
TRANSFUSION SANGUINE H.M.I Med V

Nous étions énormément marqués par votre sérieux, votre compétence et votre culture scientifique, vous êtes pour nous un exemple à suivre.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous nous souviendrons toujours de votre bonté.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer, chère maître, notre haute estime, considération et gratitude.



A
NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR ILHAM RATBI
PROFESSEUR AGREGEE EN GENETIQUE MEDICALE INH

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi ce jury de thèse.
Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance pour avoir
aimablement accepté de juger ce travail.*

Votre chaleureux accueil n'a pas manqué de nous toucher.

*Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines,
votre disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.*

*Veillez accepter ici, chère maître, l'assurance de notre estime et l'expression
de notre profonde reconnaissance.*





LISTE DES ABREVIATIONS

Fe²⁺	: Fer ferreux
Fe³⁺	: Fer ferrique
Fe - S	: Fer-Soufre
Tf	: Transferrine
GR	: Globule Rouge
HCP 1	: Heme Carrier Protein 1
HMOX ou HO	: Hème Oxygénase 1
Dctyb	: Duodenal cytochrome b reductase
DMT1	: Divalent Metal Iron Transporter
HEPH	: Héphaestine
HFE	: High FE, Protéine de l'hémochromatose humaine
CP	: Céruloplasmine
SLC	: Solute Carrier Family
Ireg1	: Iron regulator transporter 1 ou Ferroportine [FPN]
Steap 3	: Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3
HRG1	: Heme Responsive Gene Protein 1
TFR1	: Récepteur à la transferrine 1
FNLT	: Fer Non Lié à La Transferrine
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HG	: Hémochromatose Génétique
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
CD₁₆₃	: Hemoglobing scavenger
NTBI	: Non Transferrin Bound Iron
IRE/IRP	: Iron Responsive Element / Iron Regulatory Protein
HAMP	: Hepcidin Antimicrobial Peptide
BMP	: Bone Morphogenetic Proteins
HJV	: Hémojuvéline
SMAD	: Son of Mothers Against Decapentaplegic homolog

TFR2	: Récepteur à la transferrine 2
HIF	: Hypoxia- inducible Factor
IL-6	: Interleukine 6
JAK	: Janus Kinase
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
GDF15	: Growth Differentiation Factor 15
RGM	: Repulsive Guidance Molecule
LPS	: lipopolysaccharides
EPO	: Erythropoïétine
ZIP 14	: Zinc Import protein 14
ABC 7	: ATP Binding cassette 7/ : Transporteur membranaire mitochondriale
ALAS	: Amino-leuvulinate-synthase
SFT	: transporteur potentiel du fer non lié à la transferrine FNLT
HAS	: Haute Autorité de santé
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
TGF-β1	: Transforming growth factor-β1
LPI	: Labile plasma iron
CHF	: Concentration Hépatique en Fer
CST	: Coefficient de saturation de transferrine
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Distribution de fer dans l'organisme.	7
Figure 2: Fer et principaux types cellulaires impliqués dans son métabolisme	9
Figure 3: Voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïtiques	13
Figure 4: Représentation schématique des voies d'acquisition spécifiques du fer	16
Figure 5: Représentation schématique d'un macrophage et des différentes étapes du processus d'érythrophagocytose et de recyclage du fer héminique	21
Figure 6: Structure de l'hepcidine chez l'homme diagramme en ruban et la séquence des acides aminés.	24
Figure 7: Régulation de l'hepcidine dans le foie.....	27
Figure 8: Régulation du fer au niveau systémique.....	31
Figure 9: Représentation schématique de l'impact de la modulation, par le statut cellulaire en fer, de l'interaction entre les IRPs et les IRE localisés respectivement sur les zones localisées dans les régions 5' et 3', non codantes des ARNm de la ferritine et du récepteur 1 de la transferrine.....	35
Figure 10: Principes de la régulation post-transcriptionnelle de gènes du métabolisme de fer par le système IRE/IRP.....	37
Figure 11: Mécanisme de la surcharge en fer dans les hémochromatoses de type 1, 2 et 3 (insuffisance quantitative en hepcidine).....	46
Figure 12: Surcharge hépatocytaire en fer au cours des hémochromatoses par hepcidinodéficiences (types 1, 2 et 3).....	48
Figure 13: Mécanismes de la surcharge en fer dans l'hémochromatose de type 4A et dans l'acéruoplasminémie (insuffisance en ferroportine)	50
Figure 14: Représentation schématique de constituants des chromosomes.	52
Figure 15: Haplotype de l'ancêtre sur le chromosome 6.	54
Figure 16: Représentation schématique de la protéine HFE, avec l'emplacement des 2 mutations communes, C282Y et H63D pour l'hémochromatose illustrée	55
Figure 17: Position des 17 mutations rares et privées du gène HFE.	57
Figure 18: Rôle de l'hepcidine dans le développement de l'hémochromatose génétique HFE.....	65
Figure 19: Figure 19. Les mutations du gène HAMP codant l'hepcidine.....	68
Figure 20: Modèle prédictif de FPN montrant la position des mutations qui conduisent à la résistance à l'hepcidine	71
Figure 21: Mélanodermie de la face et des parties découvertes chez un homme de 50 ans atteint d'hémochromatose génétique HFE.	76
Figure 22: Mains bronzées du même patient hémochromatosique	76
Figure 23: Cirrhose hémochromatosique : couleur gris fer, surface micronodulaire, foie difforme, recouvert de micronodules caractéristiques de la cirrhose.	77

Figure 24: Cirrhose d'hémochromatose génétique désaturée, cancer localisé au foie droit (partie supérieure, de couleur différente et surélevée, du lobe droit).	77
Figure 25: Arthropathie des articulations métacarpo-phalangiennes d'allure mixte, destructrice (pincement de l'interligne articulaire et géodes sous-chondrales) et constructive (condensation osseuse et ostéophytose périphérique).....	78
Figure 26: Chondrocalcinose femoro-tibiale droite caractéristique d'une hémochromatose	79
Figure 27: Coxarthrose.....	79
Figure 28: Radiographie du bassin de face.....	79
Figure 29: Rhumatisme hémochromatosique. Aspect inflammatoire typique des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales.	80
Figure 30: Schéma diagnostique de l'hémochromatose basé sur le coefficient de saturation de la transferrine (CST) et la ferritine:Arbre décisionnel.....	90
Figure 31: Photo d'IRM hépatique.....	91
Figure 32: Classification de l'expression phénotypique de l'hémochromatose liée à HFE	94
Figure 33: Conduite à tenir en cas de suspicion d'hémochromatose héréditaire	95
Figure 34: Stratégie diagnostique d'une surcharge héréditaire en fer rare.	98
Figure 35: Représentation schématique des différents types d'hémochromatose primitive [Travail personnel].	105
Figure 36: Saignée avec poche (don-saignée).....	119
Figure 37: Exemple : « Kit phléboset » pour saignée à domicile, contenant tous les accessoires nécessaires(gants, aiguille fine à ailette, flacon avec vide, seringue pour prélèvement, tubulure).....	119

LISTE DE TABLEAUX

Tableau I : Répartition des différentes formes du fer dans l'organisme.	6
Tableau II : Conséquences biologiques et cliniques d'une production d'hepcidine inadaptée aux besoins et au stock en fer de l'organisme.	25
Tableau III : Principaux acteurs du métabolisme du fer chez l'homme.	39
Tableau IV. Classification des surcharges martiales primitives.	43
Tableau V et VI: Classification des surcharges en fer primaires.	81
Tableau VII : les différents schémas de transmission génétique familiale selon l'identité génétique des deux Parents.	102
Tableau VIII :Mutations rares ou privées du gène HFE.	107
Tableau IX : Mutations du gène HAMP.	108
Tableau X : Mutations décrites sur le gène RTF2.	109
Tableau XI : Mutations décrites dans le gène SLC40A1.	110
Tableau XII : Devenir de certains symptômes de l'hémochromatose après traitement par saignées après la phase d'attaque.	121
Tableau XIII : Eléments standard de prise en charge de l'hémochromatose HFE. ...	122



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
LE FER DANS L'ORGANISME (BASES PHYSIOLOGIQUES)	4
I. FER ET METABOLISME CELLULAIRE	5
1. Absorption intestinal du fer	6
2. Export du fer transitant par l'entérocyte	10
3. Transport plasmatique du fer	10
4. Import du fer dans la cellule	11
II. CONTROLE DU METABOLISME DU FER	19
1. Contrôle systémique du métabolisme de fer.....	19
2. Contrôle cellulaire du métabolisme du fer	32
2.1. Captation du fer par la cellule.....	32
2.2. Répartition du fer cellulaire	32
2.3. Stockage du fer en excès	33
2.4. Régulation de l'homéostasie cellulaire du fer	34
LES HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES	41
I. GENERALITES	42
1. Définition de l'hémochromatose	42
2. Hémochromatoses primitives.....	42
II. EPIDEMIOLOGIE ;	44
1. Prévalence	44
2. Pénétrance.....	44
3. Facteurs génétiques.....	45
4. Facteurs environnementaux.....	45
III. PHYSIOPATHOLOGIE	45
1. Mécanismes sous-tendant le développement de l'excès en fer.....	46
1.1. La déficience en hepcidine.	46
1.2. La déficience en ferroportine.....	48
2. Mécanismes sous-tendant la toxicité du fer	49

IV. GENETIQUE MOLECULAIRE DE L'HEMOCHROMATOSE	50
1. Rappel sur la génétique moléculaire.	50
2. Hémochromatose héréditaire liée à HFE (HFE-1)	52
3. Hémochromatoses non liées au gène HFE-1	65
V. EXPRESSION PHENOTYPIQUE	74
1. Phases évolutives de la maladie.....	74
2. Symptômes	75
3. Complications	75
VI. DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE	82
1. Diagnostic de l'hémochromatose HFE 1	83
1.1. Affirmation du diagnostic	83
a. Présentation clinique	83
b. Présentation biologique.....	83
c. Tests Génétiques	87
1.2.Évaluation du retentissement du fer	90
a. Évaluation de l'intensité de l'excès en fer	90
b. Evaluation du retentissement viscéral et métabolique.....	92
2. Démarche diagnostique.	95
3. Diagnostic différentiel.....	96
4. Dépistage de l'Hémochromatose primitive HFE	100
4.1. Dépistage familial	100
4.2. Dépistage d'une prédisposition génétique[126]	102
VII .CLASSIFICATION DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE	105
1. Hémochromatose « HFE » ou de type 1	105
2. L'hémochromatose de type 2 (type 2A HJV ; type 2B HAMP).....	108
3. L'hémochromatose de type 3 (RTF2).....	109
4. L'hémochromatose de type 4 (ferroportine)	109
5. Acéru Plasminémie (ou hypocéru Plasminémie héréditaire).....	110
6. L'hémochromatose néonatale.	111

7. Surcharge ferrique des Africains.....	111
8. Hypotransferrinémie héréditaire.....	112
9. Syndrome « Gracile ».....	112
10. Surcharges localisées[21].....	113
VIII.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI DE L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE.....	116
1. Mesure diététiques	116
2. Traitement par saignées	116
3. Chélateurs	123
4. Erythraphérese.....	126
5. Conseil génétique.....	126
6. Perspectives thérapeutiques.....	127
CONCLUSION	129
RESUMES.....	131
REFERENCES	135



INTRODUCTION

En 1865, Trousseau fut le premier à décrire un cas d'hémochromatose dans la littérature de la pathologie française dans une série de rapports de cas décrivant « le diabète de bronze » et « la cirrhose pigmentée » [1]. Près de 25 ans plus tard, en 1889, Von Recklinghausen, pensant que la maladie était une maladie du sang qui a provoqué une augmentation de la pigmentation de la peau, a présenté le terme hémochromatose. En 1935, Sheldon formulait l'hypothèse que l'hémochromatose, était un trouble inné du métabolisme du fer et que toutes les manifestations pathologiques de la maladie ont été causés par une augmentation des dépôts de fer dans les organes affectés [2]. En 1972, la ferritinémie est devenue disponible comme une mesure des réserves de fer [1]. Trois ans plus tard, en 1975, Simon et al. démontraient l'existence d'une association entre le gène de l'hémochromatose et le locus HLA-A sur le bras court du chromosome 6, ainsi que le mode de transmission autosomique récessif de la maladie.

Il fallut attendre 1996 pour que Feder et son équipe identifient le gène responsable de l'hémochromatose. Le clonage du gène HFE et la mise en évidence d'une mutation principale, la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine HFE [3], permettaient enfin la mise en place d'un test génétique qui allait contribuer à faciliter le diagnostic de la maladie.

Fondé sur la recherche de signes cliniques de surcharge en fer et sur l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CST), le diagnostic fait désormais appel aux techniques de biologie moléculaire, à la recherche de mutations du gène HFE.

La mutation majeure, C282Y, présente à l'état homozygote chez 70 à 95 % des malades atteints d'hémochromatose génétique, définit l'hémochromatose HFE 1.

Il existe d'autres causes génétiques d'hémochromatose, dont la liste s'allonge au fur et à mesure de la découverte de nouvelles protéines impliquées dans le métabolisme du fer [4].

Pour évaluer efficacement les patients suspects atteints d'hémochromatose héréditaire, les cliniciens doivent comprendre la physiologie normale du métabolisme du fer et les mécanismes physiopathologiques conduisant à une surcharge en fer [5].

L'amélioration des connaissances au niveau moléculaire a en outre aidé notre compréhension de la pathogenèse et les implications thérapeutiques de l'hémochromatose, permettant aux nombreux patients atteints de cette maladie d'avoir une espérance de vie normale [1].

Le but de ce travail est de décrire la relation entre le métabolisme de fer et ses acteurs avec les hémochromatoses primitives, puis nous aborderons les principaux mécanismes qui ont abouti à la physiopathologie. La génétique moléculaire et l'expression phénotypique seront déterminées en établissant la démarche de diagnostique ainsi que la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.



**LE FER DANS L'ORGANISME
(BASES PHYSIOLOGIQUES)**

I. FER ET METABOLISME CELLULAIRE

Le fer, élément indispensable à la croissance et à la survie des organismes [6], présent en solution sous deux états d'oxydation, Fe^{2+} (fer ferreux) et Fe^{3+} (fer ferrique), possède une grande capacité à libérer et à accepter les électrons. Cette propriété lui confère un rôle majeur dans le transport de l'oxygène (hémoglobine, myoglobine), dans le transport des électrons au sein du cytochrome et dans certaines réactions enzymatiques (hydroxylation, synthèse de l'ADN ou du collagène...). Mais cette propriété le rend également très toxique. À l'état libre, Fe^{2+} peut catalyser la production de radicaux libres en altérant les structures cellulaires et entraînant la transformation ou la mort de la cellule. Le fer à l'état physiologique n'est donc pratiquement jamais libre ; il est lié à des protéines, que ce soit pour son transport, son stockage ou son utilisation [7].

Pour éviter la toxicité du fer, les organismes vivants ont développé des systèmes protéiques pour le transporter au travers des membranes cellulaires et le stocker sous une forme non toxique et facilement mobilisable en cas de besoin. Ainsi, une part importante du fer (65 % de la quantité totale de fer dans l'organisme) se trouve sous une forme héminique dans l'hémoglobine, la myoglobine et les enzymes respiratoires (cytochromes, oxydases, peroxydases, etc.). Le fer des réserves (forme non héminique, 35 % du total) est totalement capté par la ferritine, la protéine majeure de stockage intracellulaire. Enfin, une faible fraction du fer est présente dans le plasma associée à la transferrine (Tf), une protéine plasmatique le transportant vers les cellules. Il existe une autre forme de fer qui joue un rôle non négligeable dans l'homéostasie du fer mitochondrial : il s'agit des structures fer-soufre (Fe-S), assemblées dans la mitochondrie, qui sont des cofacteurs pour de nombreuses protéines mitochondriales (enzymes de la chaîne respiratoire) et quelques protéines cytosoliques. De plus, le fer étant peu éliminé par les voies urinaires, l'organisme en limite les apports en maintenant son absorption intestinale très basse et en favorisant son stockage dans le foie et les macrophages de la rate par un mécanisme hautement contrôlé. L'hepcidine, un peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie, sécrété dans le plasma et rapidement éliminé dans les urines, est l'élément principal de ce mécanisme de contrôle [8].

Tableau I : Répartition des différentes formes du fer dans l'organisme [9].

Fer héminique (Fe²⁺), réduit	g	%
Hémoglobine	2.5	65
Myoglobine	0.5	5
Enzymes et cytochromes	0.01	0.3
Fer non héminique (Fe³⁺), oxydé	g	%
Lié à la transferrine	0.004	0.1
Lié à la ferritine	.2	30

1. Absorption intestinal du fer

Normalement, les cellules de la muqueuse intestinale (les entérocytes) proviennent de cellules indifférenciées présentes dans les cryptes intestinales (appelées cryptes de Lieberkühn). Puis, 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. 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. 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 héminique ou inorganique [10] :

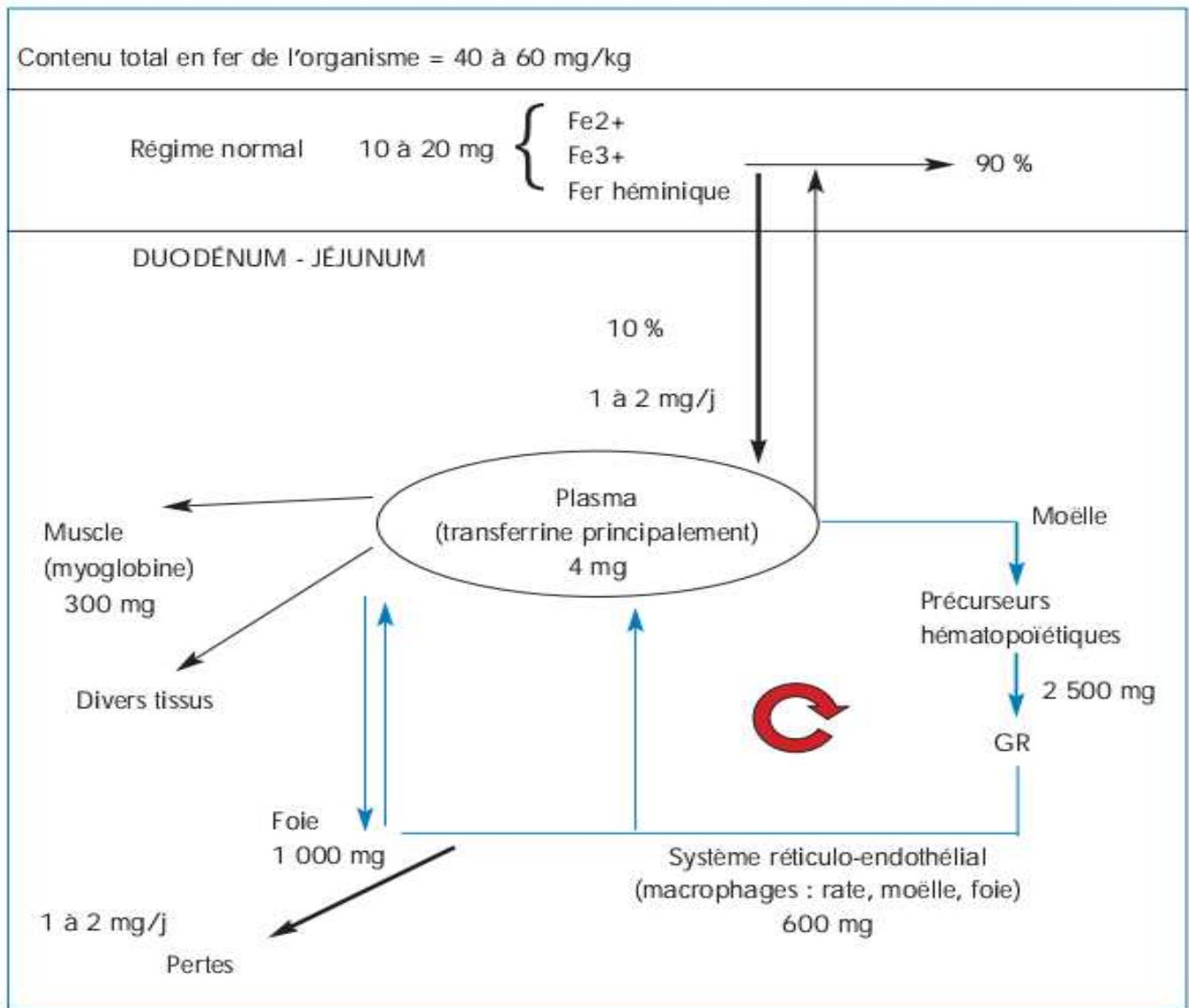


Figure 1: Distribution de fer dans l'organisme[7].

○ Absorption du fer héminique

L'absorption du fer héminique fait intervenir un transporteur membranaire spécifique, HCP1 (heme carrier protein 1). La localisation membranaire de ce transporteur est régulée par la charge en fer. Une fois entré dans l'entérocyte, l'hème est clivé par l'hème oxygénase 1 (gène HMOX1) et le fer est délivré dans le cytoplasme, rejoignant le pool de fer libre facilement mobilisable... [11].

○Absorption du fer non hémérique

Le fer inorganique 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. La régulation de cette absorption est encore mal connue. Plus précisément, le fer non hémérique 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 reductase appelée aussi cytochrome b reductase 1, CYBRD1) au niveau luminal de l'entérocyte (qui réduit donc Fe^{3+} en Fe^{2+}). 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 codé par le gène solute carrier family 11A2 [SLC11A2]). 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. À ce niveau, deux protéines interviennent dans cette exportation et agissent ensemble, une perméase transmembranaire, Ireg1 (iron regulator transporter 1 ou ferroportine [FPN1] codé par le gène solute carrier family 40A1 [SLC40A1]) et une ferroxidase contenant du cuivre, l'héphaestine (HEPH) 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 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 [10].

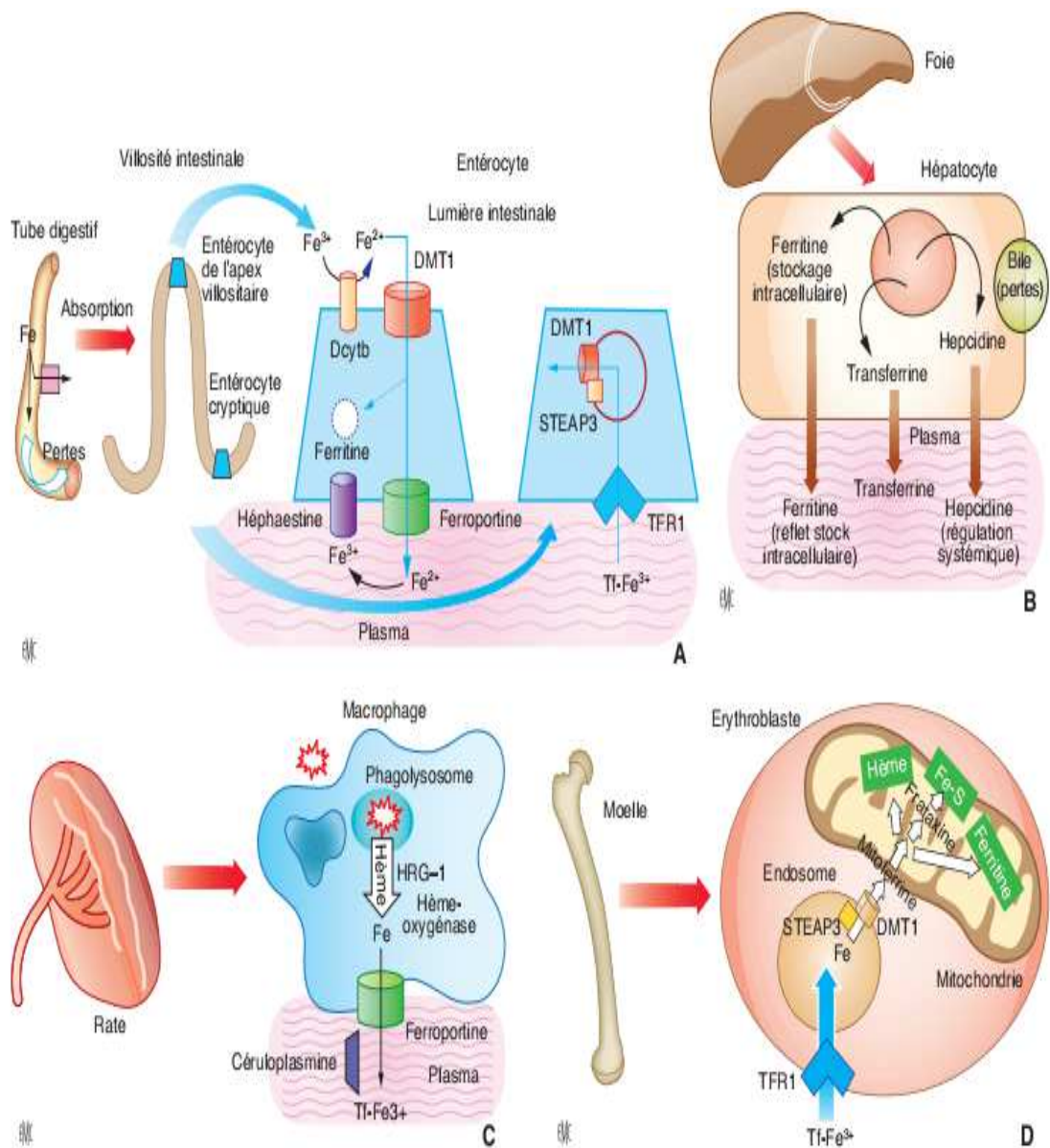


Figure 2: Fer et principaux types cellulaires impliqués dans son métabolisme [12].

A. Fer et entérocyte. Fe : fer ; Dcytb : duodenal cytochrome b ; DMT1 : divalent metal transporter 1 ; STEAP3 : six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 ; TFR1 : récepteur 1 de la transferrine.

B. Fer et hépatocyte.

C. Fer et macrophage. Erythrocyte sénescé (en rouge). Fe : fer ; HRG-1 : heme-responsive gene protein-1 ; STEAP3 : six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3.

D. Fer et érythroblaste. Fe-S : clusters fer-soufre ; DMT1 : divalent metal transporter 1 ; STEAP3 : six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 ; TFR1 : récepteur 1 de la transferrine

2. Export du fer transitant par l'entérocyte

Le couple ferroportine-héphaestine, localisé au pôle basal de l'entérocyte, est impliqué dans l'export entérocytaire du fer.

La ferroportine (également appelée IREG1) est l'exporteur du fer ferreux, codé par le gène SLC40A1.

Cette protéine transmembranaire pourrait s'associer en multimère. Elle a été décrite dans le placenta, le foie, la rate, le rein, les cellules du système réticuloendothélial, le duodénum et le côlon. Dans l'intestin, elle est exprimée à la surface basolatérale de l'entérocyte apical. Le taux de cette protéine est augmenté dans l'intestin lors de situations d'accroissement des besoins en fer, telles que l'hypoxie ou une carence en fer.

La régulation de l'expression de la ferroportine est complexe : transcriptionnelle par la charge en fer intracellulaire, traductionnelle via le système IRE/IRP (iron responsive element/iron regulatory protein), et post-traductionnelle par le niveau de sa dégradation induite par l'hépcidine, protéine clé du métabolisme du fer. Il est enfin possible que des changements de partenaires moléculaires et/ou de localisation subcellulaire régulent aussi l'activité de ce transporteur.

L'héphaestine (gène HEPH) est une ferroxidase qui permet l'oxydation de fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} , après l'export du fer par la ferroportine, forme sous laquelle le fer peut alors être pris en charge par la transferrine plasmatique. L'héphaestine est exprimée sur la membrane basale de l'entérocyte et présente également dans le cerveau, la rate et le poumon [11].

3. Transport plasmatique du fer

Le fer est distribué dans l'organisme par le courant sanguin. Le système de transport du fer dans le plasma fait intervenir la transferrine. Cependant, lorsque le fer plasmatique n'est pas lié à la transferrine, il est dénommé « fer non lié à la transferrine » (FNLT).

La transferrine (TF) est une β -globuline synthétisée dans le foie et sécrétée dans le plasma. Sa caractéristique majeure est de présenter deux sites de liaison capables de prendre chacun en charge un atome de fer ferrique Fe^{3+} . Le fer, sous sa forme complexée à la transferrine, est alors non toxique pour l'organisme [11].

Le fer provenant des entérocytes (5 %) et du recyclage des érythrocytes sénescents du système des macrophages mononuclés (95 %) (**Fig. 2**) est, en condition normale, majoritairement transféré vers le compartiment médullaire où il est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine. La fraction de fer non orientée vers ce compartiment est partagée entre les divers autres sites d'utilisation et les sites de stockage représentés par les macrophages, mais surtout par les hépatocytes particulièrement sensibles aux surcharges en fer.

Le complexe fer-transferrine est ensuite capté par le récepteur 1 de la transferrine (TFR1) présent au niveau de différents organes, en particulier le foie et les cellules érythropoïétiques. Au cours des surcharges en fer, une forme biochimique particulière du fer apparaît. Il s'agit du fer non lié à la transferrine dont la particularité, contrairement au fer lié à la transferrine, est d'être capté de façon préférentielle par le foie. Cette forme du fer, capable de générer des radicaux libres, échappe à toute forme de régulation connue et contribue de façon importante aux complications des surcharges en fer [6].

4. Import du fer dans la cellule

L'import du fer dans la cellule dépend de deux paramètres : la nature du fer plasmatique et le type cellulaire concerné par cette captation.

a. Cycle de la transferrine

Le système le plus répandu de captation intracellulaire du fer dans l'organisme repose sur l'internalisation de la transferrine diférique, appelé le cycle de la transferrine.

Au moins trois acteurs sont impliqués dans cette captation du fer : le récepteur 1 de la transferrine, la molécule HFE et la β -2-microglobuline.

Le récepteur 1 de la transferrine (TFR1) est une glycoprotéine transmembranaire constituée de deux sous-unités reliées par des liaisons disulfures. Chaque sous-unité possède un domaine extracellulaire de fixation pour la transferrine. Le récepteur 1 de la transferrine est presque ubiquitaire à l'exception des cellules érythroïdes matures. La régulation de l'expression du TFR1 est complexe, faisant surtout intervenir des détecteurs du taux intracellulaire de fer, par le système IRE/IRP, aboutissant, en situation d'excès de fer, à une dégradation de l'acide ribonucléique messenger (ARNm) du TFR1, visant à limiter l'entrée de fer dans la cellule.

La protéine HFE est une protéine de type HLA classe I-like qui possède un domaine transmembranaire et trois domaines globulaires extracellulaires. Elle est exprimée à la membrane cellulaire des entérocytes cryptiques des villosités intestinales ainsi qu'à celle des macrophages, et des hépatocytes. La protéine HFE forme un complexe stable avec le TFR1 et la β -2-microglobuline, régulant l'affinité du récepteur pour la transferrine diférique plasmatique et modulant ainsi les entrées du fer dans la cellule.

Le gène HFE est impliqué dans la forme la plus fréquente des surcharges en fer génétiques, l'hémochromatose de type 1, au cours de laquelle la protéine HFE mutée ne s'associe plus correctement avec la β 2-microglobuline.

Le cycle de la transferrine : la transferrine diférique se fixe sur le récepteur 1 de la transferrine (TFR1) présent à la surface cellulaire avec une haute affinité, provoquant l'internalisation du complexe transferrine-TFR1 par endocytose. Dans l'endosome, l'acidification du pH facilite la dissociation du fer ferrique Fe^{3+} et de la transferrine permettant le recyclage du complexe transferrine-TFR1 à la surface de la cellule, puis la dissociation de l'apotransferrine et du TFR1. Parallèlement, le fer ferrique Fe^{3+} endosomal est réduit en fer ferreux Fe^{2+} avant son export vers le cytoplasme. Une ferriréductase, baptisée Steap3, et impliquée dans cette étape du cycle de la transferrine, vient d'être récemment décrite

chez la souris. Elle est fortement exprimée dans les tissus hématopoïétiques comme la moelle osseuse et le foie fœtal. Cette protéine colocalise avec la transferrine (TF), le TFR1 et le DMT1. Une fois le fer endosomal réduit en fer ferreux, la sortie de ce fer de l'endosome est assurée par le transporteur DMT1 [11].

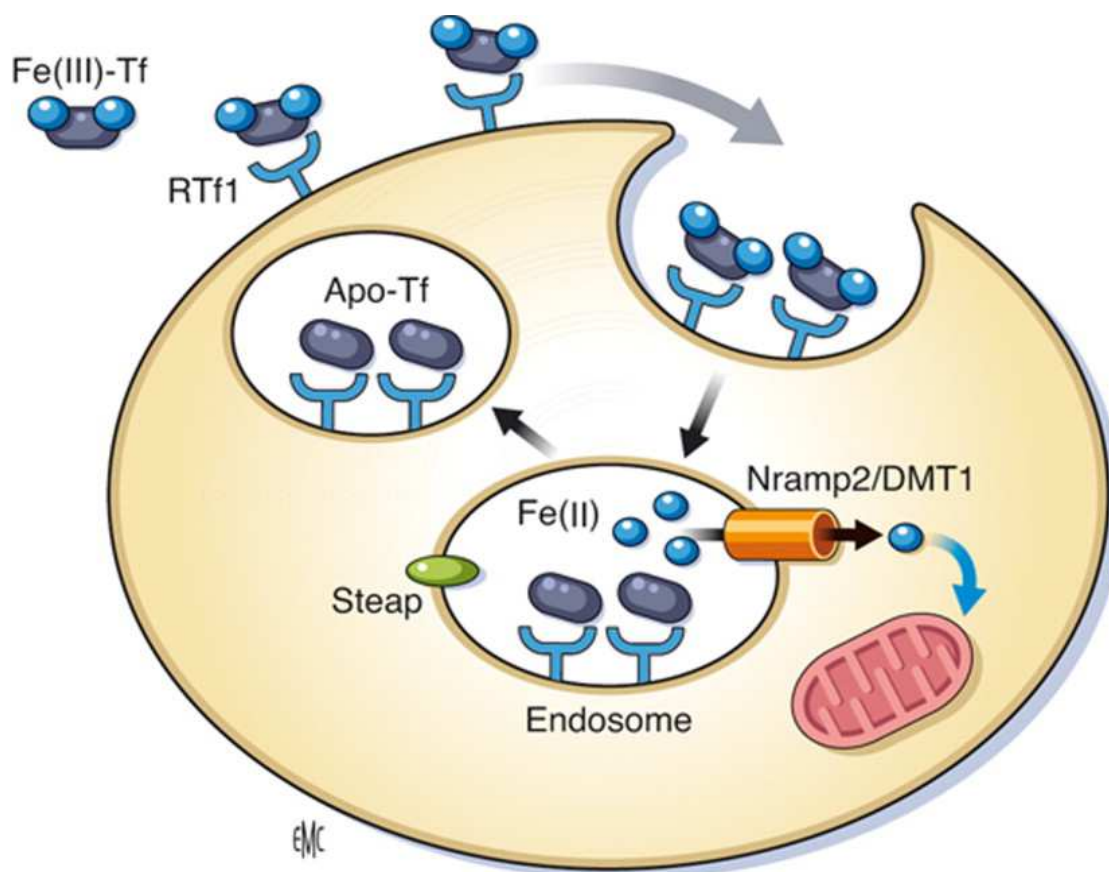


Figure 3: Voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïtiques de la moelle osseuse [13].

La fixation du complexe fer-transferrine sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. L'acidification progressive de l'endosome sous l'action d'une H⁺-ATPase et la réduction du fer par Steap3, une Ferriréductase endosomique, réduit le Fe(III) en Fe(II), permettant ensuite le transport de l'ion Fe(II) ainsi libéré vers le cytoplasme par Nramp2/DMT1. La majorité du fer est ensuite exportée vers la mitochondrie, en partie grâce à la mitoferrine, transporteur du fer de la face interne mitochondriale. Dans la mitochondrie, le fer est utilisé pour la synthèse d'hème et l'assemblage des centres fer-soufre.

b. Fer non lié à la transferrine

Lorsque la capacité de fixation de la transferrine est saturée, du fer peut apparaître dans le sérum sous forme libre, non lié à la transferrine (NTBI, non-transferrin bound iron.). Ce fer pénètre facilement dans les cellules, particulièrement dans le foie et dans le cœur, par diffusion passive facilitée ou par un système de transport encore non identifié ; il peut

contribuer à la survenue d'une surcharge tissulaire et se trouver à l'origine de dommages cellulaires importants [13].

c. Macrophage et entérocyte : des voies d'acquisition spécifiques

Les macrophages tissulaires expriment peu de TFR, au contraire des monocytes du sang circulant. Les macrophages jouent un rôle particulier dans le métabolisme du fer en phagocytant les globules rouges sénescents. La dégradation de l'hème par l'hème oxygénase représente une source de fer importante, qui est en grande partie recyclée vers le plasma mais peut aussi contribuer aux apports en fer pour le macrophage lui-même. Par ailleurs, les macrophages expriment le CD163, récepteur spécifique du complexe hémoglobine-haptoglobine qui permet de neutraliser l'hémoglobine libérée par l'hémolyse intravasculaire, qu'elle soit normale ou pathologique comme dans les anémies hémolytiques.

Ce mécanisme explique la diminution rapide de l'haptoglobine plasmatique au cours d'une hémolyse [13].

L'entérocyte a deux sources potentielles de fer : la lumière intestinale et le courant sanguin.

Les entérocytes matures de l'apex des villosités intestinales, dépourvus de TFR1, captent le fer alimentaire luminal par DCYTB/DMT1, alors que les entérocytes des cryptes utilisent principalement le fer plasmatique par le système TF/TFR1.

Cette particularité dans les modes de captation du fer a été à l'origine de la théorie de « la programmation des cellules des cryptes intestinales ». Brièvement, cette hypothèse proposait que les cellules des cryptes intestinales aient un rôle de détecteur des besoins en fer de l'organisme en captant le fer circulant par TF/TFR1/HFE et subissent une programmation pour que, au cours de leur différenciation, lorsqu'elles atteignent l'apex des villosités intestinales, qui est le siège effectif de cette absorption, leur arsenal protéique DCTYB/DMT1 soit adapté à ces besoins en fer. Aujourd'hui, on peut considérer que cette théorie est invalidée [11].

d. L'hépatocyte

L'hépatocyte capte le fer lié et non lié à la transferrine. Il est capable de capter le fer selon plusieurs mécanismes.

La source principale de fer provient, classiquement, de l'internalisation du complexe TF-TFR1.

L'hépatocyte exprime aussi un homologue du TFR1, le récepteur 2 de la transferrine (TFR2). Il est retrouvé dans le foie et les précurseurs érythroïdes. L'affinité du TFR2 pour la transferrine est 25 fois inférieure à celle du TFR1 pour la transferrine, le TFR2 n'est donc pas directement impliqué dans la captation du fer-transferrine. Si le TFR2 ne joue pas un rôle majeur dans la captation du fer lié à la transferrine, c'est un acteur incontournable de la régulation de la captation du fer par l'hépatocyte, par des mécanismes encore mal connus.

En revanche, l'hépatocyte a la particularité de capter massivement le fer non lié à la transferrine (FNLT), puisque 90 % du FNLT est retenu dans le foie dès son premier passage hépatique contre seulement 2 % pour la transferrine diferrique. Cette entrée du fer n'est pas régulée par l'augmentation du taux de fer intracellulaire, ce qui est important physio pathologiquement puisque le FNLT est toxique. Ce mode d'entrée du fer ne serait pas exclusif aux hépatocytes ; seraient aussi concernés les cellules d'origine érythroïde, le cœur et le pancréas [11].

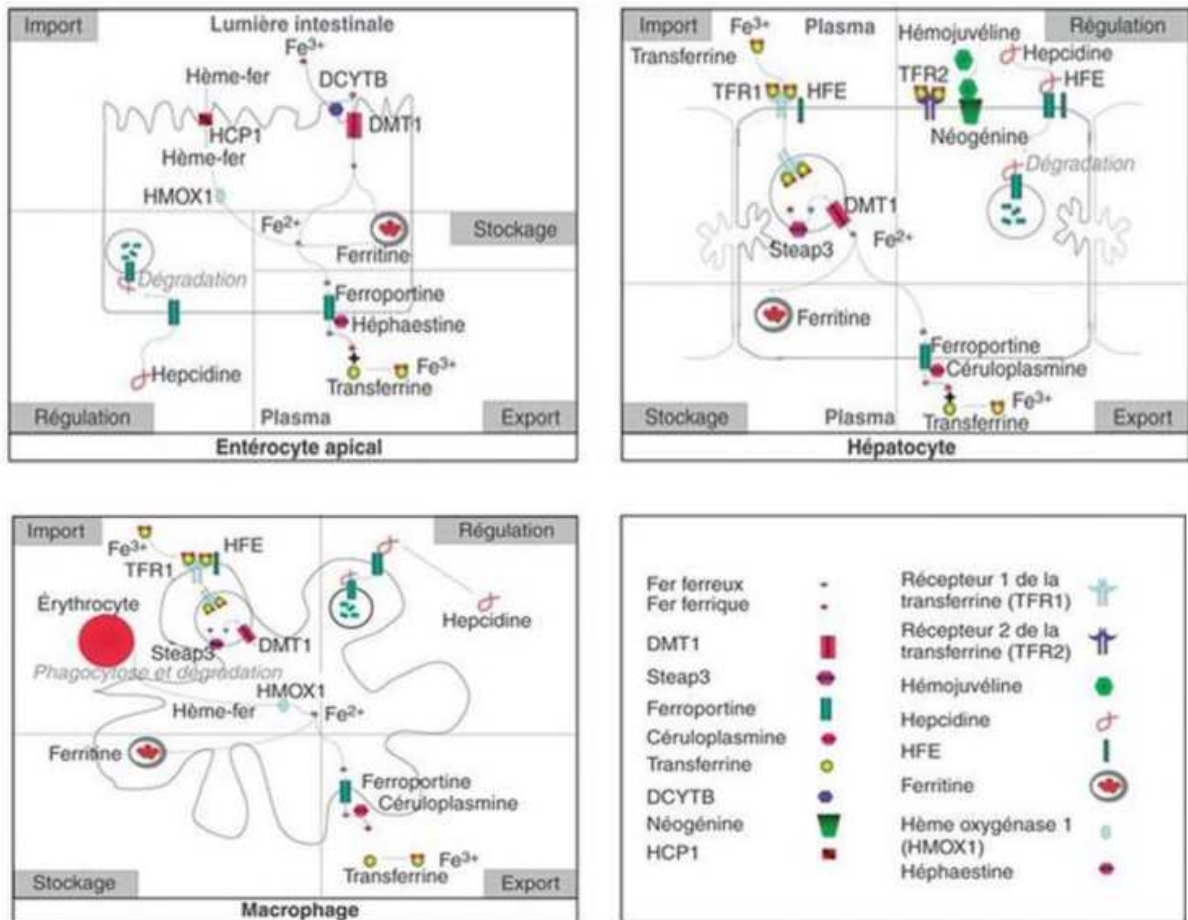


Figure 4: Représentation schématique des voies d'acquisition spécifiques du fer [11].

Trois types cellulaires majeurs sont représentés : l'entérocyte apical (absorption intestinale de fer), l'hépatocyte (stockage et régulation du métabolisme du fer) et le macrophage (dégradation de l'hème et recyclage du fer). Ces molécules ont été classées selon quatre items : import, stockage, export et régulateurs de l'homéostasie du fer.

5. Stockage cellulaire du fer

Le chélateur naturel du fer dans les cellules est la ferritine, protéine complexe hautement spécialisée permettant de séquestrer rapidement le fer sous une forme facilement disponible, non réactive, et de constituer des réserves à long terme. Cette protéine est très conservée dans le monde du vivant, puisque des formes analogues de ferritine existent dans les bactéries, les champignons, les plantes, les vertébrés et les invertébrés. Seule la levure

semble pouvoir se passer de ferritine en stockant le fer dans la vacuole. Chez l'homme, les principales réserves en fer se trouvent dans le foie et dans la rate.

La ferritine est une protéine hétérogène, constituée d'une coquille protéique creuse de diamètre extérieur de 12-13 nm et d'un noyau ferrique pouvant contenir jusqu'à 4 000 atomes de fer au sein de la cavité centrale. La coquille protéique est un hétéropolymère de 24 sous-unités réalisé par l'assemblage en proportions variables de deux sous-unités différentes appelées H et L.

La sous-unité H qui s'appelle H-ferritine ou la chaîne lourde (ferritin heavy chain) présente une activité catalytique ferroxidase qui oxyde le Fe(II) en Fe(III) et qui est nécessaire à la captation du fer par la molécule de ferritine. Plusieurs travaux montrent que cette sous-unité joue un rôle dans les défenses antioxydantes de la cellule, de par sa capacité à limiter le fer libre intracellulaire. L'existence dans le cytoplasme des cellules d'un pool de fer labile, faiblement lié à des composés de bas poids moléculaire, facilement accessible à des agents chélateurs, a fait l'objet de nombreuses controverses. Cependant, un faisceau d'arguments permet de proposer qu'il existe dans le cytosol des cellules un pool de fer redox-actif, faiblement lié à des composés de bas poids moléculaire, facilement chélatable, représentant moins de 5 % du fer cellulaire total, présent à des concentrations de l'ordre de 100 nm à 1 µm suivant les cellules, et jouant un rôle dans la régulation post-transcriptionnelle d'un certain nombre de gènes qui codent des protéines de transport et de stockage du fer. La taille de ce pool de fer libre semble très dépendante du niveau d'expression de la sous-unité H ferritine.

La sous-unité L qui s'appelle L-ferritine ou la chaîne légère (ferritin light chain), quant à elle, catalyse la formation du noyau ferrique au sein de la coquille protéique, ce qui explique que cette sous-unité prédomine dans les tissus impliqués dans la constitution des réserves de fer (foie, rate).

Il n'existe pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités puisque l'inactivation des deux allèles du gène H ferritine chez la souris conduit à une létalité embryonnaire précoce, entre 3 et 9 jours de développement.

Les réserves de fer tissulaires sont associées à la ferritine et aussi à l'hémosidérine, forme partiellement dégradée de la ferritine avec une teneur en fer plus élevée. La mobilisation du fer des réserves en réponse à un traitement chélateur ou à des saignées itératives nécessite

probablement la dégradation complète de l'hémosidérine dans les lysosomes pour mobiliser le fer de réserve mais curieusement, bien que la ferritine soit connue depuis 1935, le mécanisme de mobilisation du fer est encore mal connu.

La ferritine est aussi présente dans le plasma à l'état de traces (20 à 200 µg/l dans les conditions normales) et résulte probablement d'une sécrétion par les macrophages et les hépatocytes. En dehors d'une cytolysse aiguë, la ferritine sérique est glycosylée et pauvre en fer, contrairement à la ferritine tissulaire. Tout comme la ferritine tissulaire, la synthèse de ferritine sérique est régulée au niveau post-transcriptionnel par le fer et la mesure de la ferritine sérique est utilisée en clinique comme reflet du stock de fer. Il faut cependant savoir que de nombreuses situations pathologiques peuvent augmenter le taux de ferritine sérique en dehors de la surcharge en fer (états inflammatoires, lymphome de Hodgkin, syndrome cataracte-hyperferritinémie, maladie de Still, etc.) [13].

6. Export cellulaire du fer

L'export du fer ferreux des cellules sera assuré pour le transport, par la ferroportine, et pour l'oxydation, par la céruloplasmine.

Il est désormais acquis que la ferroportine joue un rôle dans le transfert de fer maternofoetal, le recyclage du fer macrophagique, l'absorption intestinale de fer et la mobilisation des stocks en fer du foie.

La céruloplasmine (CP) est une enzyme qui porte 90 à 95 % du cuivre présent dans le sérum ; elle est synthétisée par le foie, sécrétée ou exprimée par les astrocytes du cerveau et ancrée dans la membrane.

La céruloplasmine présente une activité ferroxidase qui permet de convertir le fer ferreux Fe^{2+} plasmatique en fer ferrique Fe^{3+} , forme permettant son recrutement par la transferrine.

L'expression de cette protéine serait peu modulée par le statut en fer [11].

II. CONTROLE DU METABOLISME DU FER

1. Contrôle systémique du métabolisme de fer

La quantité de fer de l'organisme est d'environ 4 g chez un sujet adulte. Soixante-dix pour cent de ce fer est localisé dans les hématies où il est associé à l'hémoglobine et permet le transport de l'oxygène.

Vingt pour cent du fer est associé à la myoglobine, le restant étant localisé au sein des différents types cellulaires des différents organes. C'est le plasma qui permet la délivrance du fer aux différents types cellulaires de l'organisme. La quantité de fer présente y est faible (12 à 25 M), mais déterminante car c'est ce fer qui représente le fer biodisponible pour les cellules. Au sein du plasma, le fer est véhiculé par la transferrine, protéine à synthèse hépatocytaire, qui assure son transport jusqu'aux cellules. À l'état normal, la saturation de la transferrine, dont chaque molécule peut transporter deux atomes de fer, est de 30 à 45 %. Dès lors, le contrôle de ce fer biodisponible est un enjeu capital pour l'organisme. Sachant que les cellules de l'organisme ont besoin de 15 à 25 mg de fer par jour, alors que la quantité de fer présente dans le plasma à un instant donné est d'environ 1 mg, le fer plasmatique doit être renouvelé 15 à 25 fois par jour. Ce sont les macrophages, mais aussi les entérocytes qui fournissent ce fer (Fig. 4), grâce à des mécanismes contrôlés faisant intervenir de multiples acteurs protéiques dont l'action est coordonnée[14].

1.1. Le macrophage, principale source de fer plasmatique

Le macrophage, par le processus d'érythrophagocytose, peut fournir en permanence du fer au plasma. En effet, au cours de ce processus, les macrophages vont :

- Phagocyter les érythrocytes ayant atteint leur durée de vie (environ 120 jours) ;
- Libérer l'hémoglobine puis le fer lui-même grâce notamment à l'activité de l'hème-oxygénase.

À ce stade, le fer peut être orienté vers la ferritine, protéine de stockage cellulaire du fer, ou être dirigé vers le plasma.

La libération plasmatique du fer est médiée par la ferroportine, protéine transmembranaire qui exporte le fer cellulaire sous forme de Fe²⁺. Celui-ci est alors oxydé en Fe³⁺ par la

céruleplasmine ce qui permet la prise en charge du fer par la transferrine et son transport dans le plasma. La céruleplasmine est une protéine plasmatique membre de la classe des « multicopper » oxydase, synthétisée par l'hépatocyte. Les atomes de cuivre qu'elle porte sont requis pour son activité ferroxidasique. Le macrophage est donc en permanence capable de fournir du fer au plasma pour compenser ce qui a été extrait par les cellules [14].

1.2. Place de l'érythrophagocytose dans l'homéostasie du fer

Le fer dans l'organisme est continuellement recyclé entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse) et de stockage (foie, rate) ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaires. Une part importante de ce fer est associée à l'hémoglobine des globules rouges circulants (environ 2,5 g sur une quantité totale de l'ordre de 4-5 g). Le fer héminique est recyclé suite à la phagocytose et au catabolisme des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires. Ce processus permet de recycler 25 à 30 mg de fer par jour, correspondant aux besoins en fer nécessaires pour produire journalièrement environ 200 milliards de nouveaux érythrocytes. L'absorption intestinale du fer assurée par les entérocytes matures au sommet de la villosité duodénale est de l'ordre de 1-2 mg par jour et ne permet que de compenser les pertes résultant principalement de la desquamation des cellules épithéliales. Chez l'homme, la durée de vie des globules rouges est limitée à 120 jours et les érythrocytes sénescents circulants sont phagocytés par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et du foie (cellules de Küpffer).

La pulpe rouge de la rate semble être le site le plus actif dans la dégradation des globules rouges. Cependant, après une splénectomie, la demi-vie des globules rouges ne change pas, indiquant que les macrophages du foie et de la moelle osseuse peuvent compenser rapidement la perte des macrophages spléniques. Lors de ce processus d'érythrophagocytose (EP), le fer libéré par le catabolisme de l'hème est redistribué dans la circulation sanguine pour répondre à la demande de fer des cellules érythrocytaires immatures présentes dans la moelle osseuse. La plupart du fer présent dans l'organisme se trouve donc en « perpétuel » échange entre ces deux types de cellules, les érythrocytes et les macrophages.

Il apparaît donc clairement que les perturbations du recyclage du fer héminique peuvent avoir des répercussions importantes et rapides sur la production des globules rouges. Un excès de

recyclage du fer hémérique contribue à la surcharge en fer des parenchymes dans les hémochromatoses, alors qu'à l'inverse une rétention anormale de fer dans les macrophages est un élément important contribuant aux anémies des états inflammatoires. Cependant, les mécanismes moléculaires intracellulaires impliqués dans le transport, la distribution et la sécrétion du fer lors du processus d'érythrophagocytose sont encore mal compris [15].

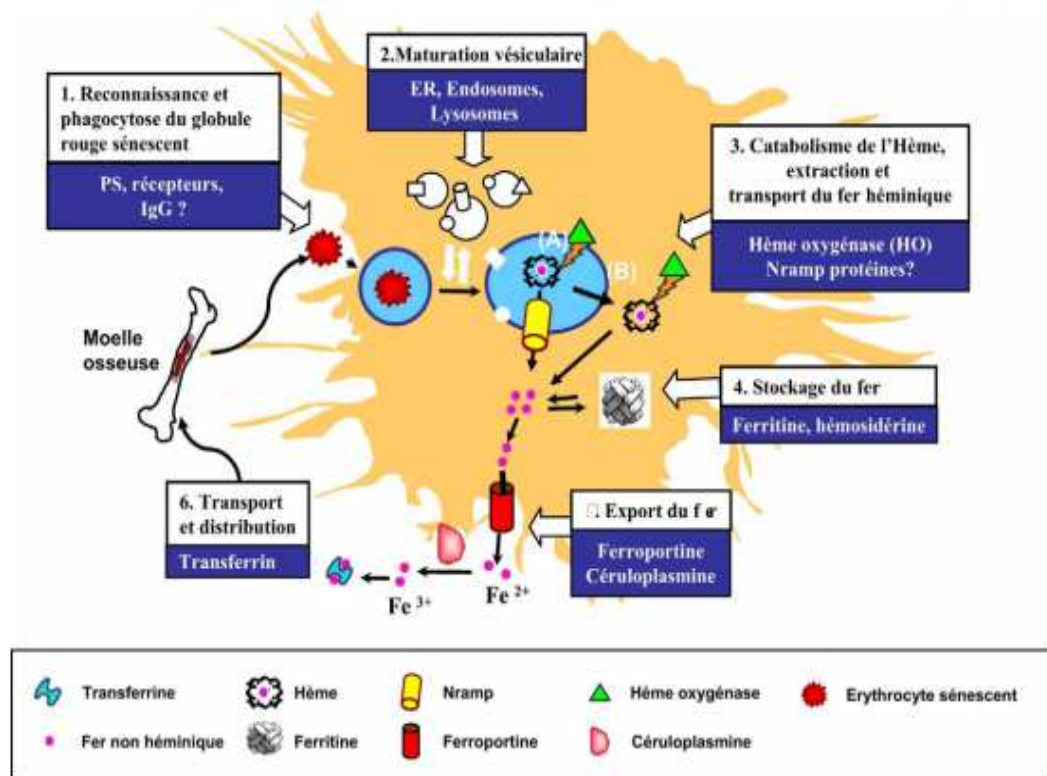


Figure 5: Représentation schématique d'un macrophage et des différentes étapes du processus d'érythrophagocytose et de recyclage du fer hémérique [15].

La reconnaissance spécifique d'un GR vieilli par un macrophage tissulaire (1) est suivie de l'internalisation du GR par phagocytose. La maturation de l'érythrophagosome permet le recrutement des enzymes nécessaires à la dégradation des constituants du GR(2). L'hème est ensuite dégradée par l'hème oxygénase (3) soit dans le phagosome, auquel cas le fer sort probablement de l'endosome par un transporteur de la famille Nramp (A) soit directement dans le cytoplasme après transport ou diffusion de l'hème à travers la membrane phagosomale (B). Le fer est ensuite soit mis en réserve associée à la ferritine (4), soit recyclé vers le plasma par la FPN, puis oxydé par la CP. Enfin, le fer se fixe sur la transferrine plasmique pour être distribué aux précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse (6).

1.3. L'entérocyte, source de fer pour l'organisme

Chaque jour l'organisme perd environ 1 mg de fer du fait de pertes totalement incompressibles : desquamation cellulaire, urine, bile, saignements. Il importe donc de compenser ces pertes par une absorption digestive de fer adaptée qui a lieu principalement au niveau duodéal. Celle-ci peut augmenter, jusqu'à un certain point, si les pertes de fer sont supérieures ou si des besoins complémentaires existent comme lors des grossesses et de la croissance. Les nutriments apportent de 10 à 20 mg de fer, sous forme non héminique ou héminique, dont seulement 1 mg sera absorbé. L'absorption du fer comprend une phase apicale de transfert vers le cytoplasme, puis une phase basolatérale de transfert vers le plasma. Le fer non héminique est réduit en Fe^{2+} par une enzyme (Dcytb) exprimée au niveau de la membrane apicale des entérocytes. Celui-ci est alors pris en charge par Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) qui permet l'entrée du fer dans la cellule. Le fer héminique serait capté dans la lumière digestive via un récepteur de l'hème, heme carrier protein 1 (HCP1), dont la fonction reste discutée. L'hème transféré dans le cytoplasme subit l'action de l'hème oxygénase qui libère le fer qui est alors soit stocké dans la ferritine entérocytaire soit transféré vers le pôle basolatéral où il est exporté vers le plasma par la ferroportine membranaire. Ce transfert vers la transferrine plasmatique est permis par l'action d'une oxydase ancrée dans la membrane basolatérale entérocytaire : l'héphaestine. Le fer stocké dans la ferritine sera perdu lors de la desquamation entérocytaire. Compte tenu de la faible quantité de fer absorbée par jour et du rythme des repas alors que les échanges entre plasma et cellules sont continuels, l'on comprend que l'absorption digestive de fer joue avant tout un rôle dans le maintien du stock en fer global de l'organisme, même si le fer absorbé transite par le plasma [14].

1.4. L'hépatocyte coordonne le métabolisme systémique du fer

L'hépatocyte produit des protéines plasmatiques qui jouent un rôle capital dans le contrôle du métabolisme du fer, dont la transferrine et la céruloplasmine. Il intervient de plus en étant la principale source d'hepcidine qui maîtrise la sortie de fer des macrophages et des entérocytes.

Les mécanismes contrôlant la production d'hepcidine jouent donc un rôle déterminant dans ce métabolisme [14].

1.5. Hecpidine, hormone régulatrice du métabolisme du fer

a. Structure de l'hepcidine

L'hepcidine est synthétisée sous forme d'un pré-pro-peptide de 84 acides aminés. Un peptide signal permet l'adressage dans le réticulum endoplasmique où la maturation du propeptide par des enzymes de la famille des furines permet la libération et la sécrétion du peptide mature de 25 acides aminés.

Ce peptide contient huit cystéines qui forment quatre ponts disulfures, lui conférant une structure très repliée. Il est rapidement éliminé dans les urines. L'hepcidine est principalement synthétisée par le foie. Des travaux récents montrent qu'elle est aussi synthétisée par les adipocytes et par les macrophages, mais dans ces cellules, elle pourrait rester sous forme de propeptide et être adressée dans le noyau au lieu d'être sécrétée [13].

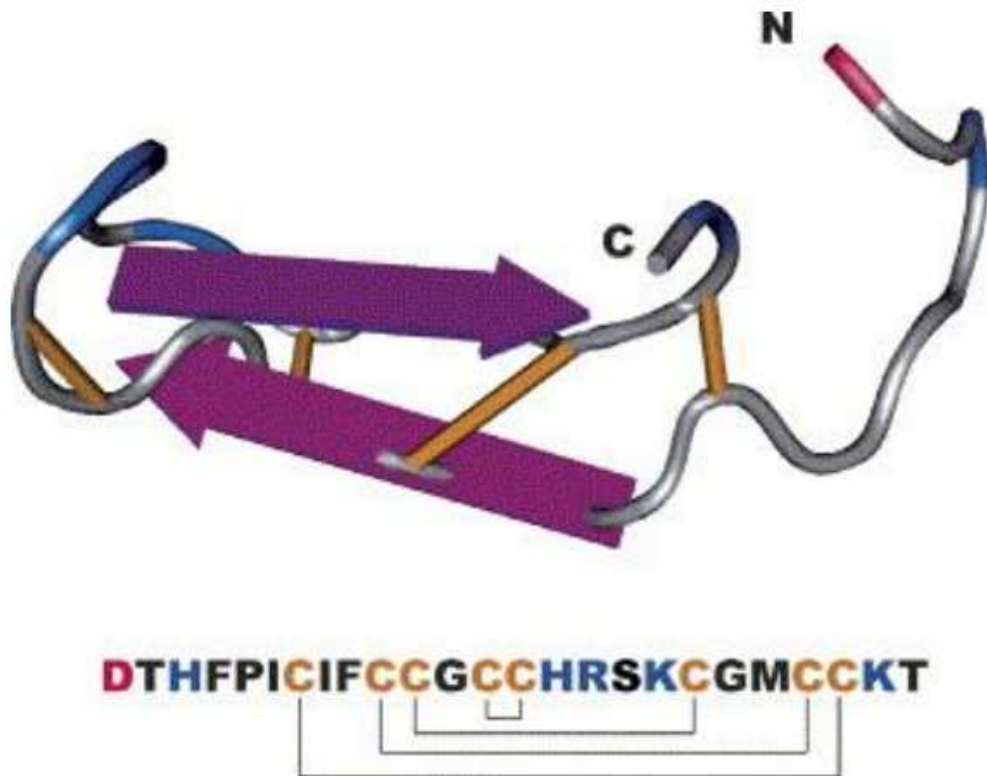


Figure 6: Structure de l'hepcidine chez l'homme diagramme en ruban et la séquence des acides aminés [16].

Riche en cystéine le peptide de l'hepcidine forme une épingle à cheveux avec deux bras reliés par quatre ponts disulfures. Ponts disulfures en jaune, acides aminés basiques en bleu, acides aminés acides en rouge.

b. Rôle de l'hepcidine

L'hepcidine interagit à distance avec la ferroportine membranaire des entérocytes et des macrophages, provoquant sa dégradation.

Ce faisant, l'hepcidine limite la sortie de fer de ces cellules et contrôle donc la concentration en fer plasmatique et la saturation de la transferrine. Cependant, le corollaire est que si les niveaux d'hepcidine sont anormaux au regard du stock en fer de l'organisme des situations pathologiques peuvent être observées (**Tableau II**).

Des niveaux anormalement élevés vont entraîner une séquestration du fer dans les macrophages et les entérocytes, limitant la concentration plasmatique, participant ainsi à la

survenue d'une anémie. À l'inverse, un niveau d'hepcidine anormalement bas augmente le fer plasmatique, la saturation de la transferrine et provoque l'apparition de fer non lié à la transferrine. Ce dernier est lié à des molécules de bas poids moléculaire (comme le citrate et l'ADP...) ou à l'albumine et est très avidement capté par certains tissus : foie, pancréas, cœur. Une forme particulière de ce fer appelée fer plasmatique réactif, non encore caractérisée chimiquement, est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène susceptibles d'induire des lésions moléculaires. Le niveau d'expression de l'hepcidine est dépendant de multiples signaux qui agissent notamment au niveau transcriptionnel (Fig. 7)[14].

Tableau II : Conséquences biologiques et cliniques d'une production d'hepcidine inadaptée aux besoins et au stock en fer de l'organisme [14].

Modulation du niveau d'hepcidine sérique	Conséquence biologique	Conséquence clinique
↑ Hpcidine	↓ Biodisponibilité plasmatique	Insuffisance fonctionnelle en fer
	↑ Stock en fer marcophagique	
↓ Hpcidine	↑ Biodisponibilité plasmatique	Surcharge parenchymateuse
	↑ Stock en fer marcophagique	

c. L'hepcidine, une hormone hyposidérémiant

Le rôle hormonal hyposidérémiant de l'hepcidine a d'abord été mis en évidence par une équipe de l'Institut Cochin, à partir de souris déficitaires en hepcidine qui présentaient une surcharge en fer tissulaire, et paradoxalement une diminution des réserves de fer dans les macrophages. Il est maintenant bien démontré que l'hepcidine réduit la quantité de fer dans la circulation en empêchant sa sortie des cellules, particulièrement des entérocytes et des

macrophages. Pour limiter la sortie cellulaire de fer, l'hepcidine se lie à la ferroportine, induisant de ce fait son internalisation, son ubiquitination et sa dégradation dans les lysosomes. Le déficit en hepcidine entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer, un efflux du fer des macrophages, aboutissant à une surcharge des parenchymes. Ce mécanisme d'action de l'hepcidine explique la réduction rapide de la concentration en fer du sérum qui suit l'injection directe d'hepcidine à la souris, l'activation d'un transgène hepcidine-inductible, ou la stimulation de l'hepcidine lors d'une perfusion d'interleukine 6 (IL6) chez des volontaires sains [13].

d. Régulation de l'expression du gène de l'hepcidine

La régulation de l'expression du gène de l'hepcidine est complexe et fait appel à de nombreux mécanismes, encore partiellement élucidés (**Fig. 7**). La surcharge en fer et l'inflammation stimulent la transcription du gène, alors que la carence en fer, l'hypoxie, les saignements, l'hémolyse et les dysérythropoïèses répriment son expression.

La signalisation émanant d'une stimulation de l'érythropoïèse ou d'une érythropoïèse inefficace domine sur celle issue de la surcharge en fer. Ainsi, des patients atteints de thalassémie intermédiaire ont une synthèse d'hepcidine effondrée, entraînant une surcharge en fer en l'absence de transfusions [13].

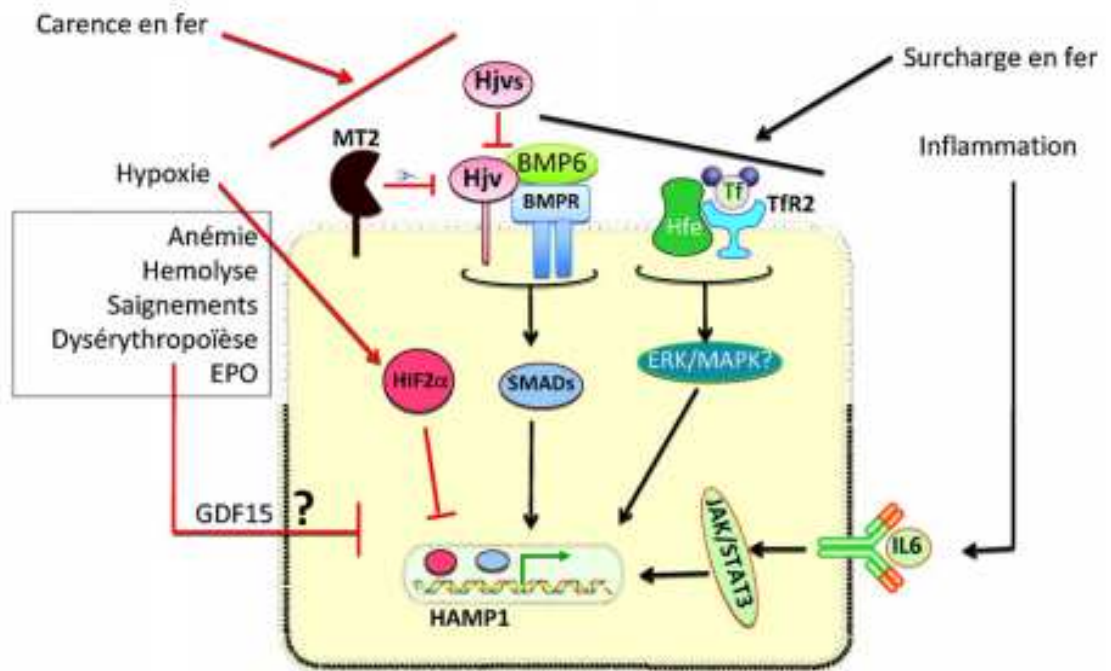


Figure 7: Régulation de l'hepcidine dans le foie [8].

L'expression de l'hepcidine est régulée par différents facteurs qui activent ou inhibent la transcription du gène HAMP1. Une surcharge en fer induit la voie BMP, BMP6 stimulé, vient se fixer sur son récepteur en interagissant avec l'HJV membranaire et active la voie SMAD puis la synthèse de l'hepcidine. Parallèlement, le récepteur à la transferrine 2 (TFR2) en présence de la transferrine (TF) interagit avec HFE et stimule la synthèse de l'hepcidine probablement via la voie Erk/MAPK. L'hepcidine est aussi stimulée en cas d'inflammation via la voie IL-6/JAK/STAT3. La transcription du gène HAMP1 est inhibée dans le cas d'une carence en fer, d'anémie, d'érythropoïèse ou dyérythropoïèse peut être sous l'effet de facteurs produits par les proérythroblastes ou les érythroblastes, tels que GDF-15 mais le mécanisme de ces régulations ne sont pas encore complètement élucidés. Les protéines Matriptase 2 aussi appelée TMPR SS6 (MT2, clivant l'HJV membranaire) et l'HJV soluble jouent un rôle important dans l'inhibition de la voie BMP/HJV/SMADS.

➤ **Hémojuvéline**

L'expression de l'hepcidine dans le foie est dépendante d'une protéine appelée hémojuvéline (HJV) qui a d'abord été identifiée comme étant la protéine mutée dans la majorité des cas d'hémochromatose juvénile. L'absence de HJV entraîne un déficit sévère d'expression de l'hepcidine. L'hémojuvéline appartient à la famille des repulsive guidance molecules (RGM). Chez la souris, Rgma et Rgmb sont exprimés dans le système nerveux central tandis que Rgmc, l'orthologue de la HJV humaine, est exprimée à un niveau élevé dans le muscle squelettique et plus faiblement dans le foie et le cœur. La HJV est un corécepteur des bone morphogenic proteins (BMP), dont BMP6 qui, par un effet probablement autocrine, va interagir avec son récepteur en présence de HJV. La stimulation de cette voie entraîne une phosphorylation de protéines SMADs qui permet la fixation d'un complexe SMAD1/5/8 et 4 sur un site de fixation au niveau du promoteur de l'hepcidine, activant alors la transcription du gène. HJV existe sous deux formes moléculaires distinctes, une forme insérée dans la membrane par une ancre GPI, qui stimule la signalisation induite par BMP, et une forme circulante soluble, qui agit comme un antagoniste de la signalisation BMP. La forme soluble serait produite par un clivage réalisé par la furine dans le réticulum endoplasmique et sa production pourrait être sous la dépendance de la saturation de la transferrine, par un mécanisme encore inexpliqué [13].

➤ **Hepcidine et inflammation**

L'injection des lipopolysaccharides (LPS) ou de térébenthine à des souris stimule la production d'hepcidine et des niveaux élevés d'hepcidine urinaire ont été détectés chez des patients atteints d'anémie inflammatoire. De nombreux travaux montrent que l'IL6 est la cytokine principalement responsable de cette activation, par une voie de transduction Stat3-dépendante. Par exemple, il a été montré que l'injection d'IL6 chez le volontaire sain est capable d'induire une augmentation précoce (dès la 3^e heure) de l'excrétion urinaire d'hepcidine et une baisse parallèle du fer sérique.

Le profil du bilan martial habituellement observé dans les anémies des maladies chroniques, avec diminution du fer sérique et augmentation de la ferritinémie, est compatible avec une augmentation de l'hepcidine circulante. Dans un modèle murin d'anémie inflammatoire par

péritonite expérimentale, il a été observé une induction des ARNm de l'hepcidine persistant 8 jours après le déclenchement de la péritonite, associée à une répression de la ferroportine [13].

➤ **Régulation de l'hepcidine par le fer**

L'étude des différentes formes d'hémochromatose génétique a mis en évidence le rôle de HFE et de TFR2 dans la régulation de l'hepcidine par le fer. L'hémochromatose constitutionnelle de l'adulte est due le plus souvent à une mutation du gène HFE, du gène TFR2 pour des formes plus rares, et se caractérise par un défaut d'activation de l'hepcidine en réponse à la surcharge en fer.

HFE est une molécule human leucocyte antigen (HLA) de classe I non classique qui est exprimée dans la plupart des tissus, et particulièrement dans le foie. Des expériences de cocristallisation ou co-immunoprécipitation ont montré que HFE et TFR interagissent à la surface des cellules et cette interaction semble participer à une voie de signalisation impliquée dans la régulation de l'expression de l'hepcidine. En effet, les souris déficitaires en HFE ou les patients porteurs de mutations HFE ont un taux d'ARNm de l'hepcidine bas dans le foie, malgré la présence d'une surcharge en fer. De même, les mutations de TFR2, deuxième forme de récepteur de transferrine fortement exprimée dans les hépatocytes, sont responsables d'hémochromatose héréditaire et altèrent également la réponse de l'hepcidine à la surcharge de fer. Par conséquent, il a été proposé que le niveau de la transferrine diférique dans la circulation puisse être impliqué dans la signalisation entre le niveau des réserves en fer et l'absorption intestinale, en modulant la synthèse d'hepcidine par une voie de signalisation initiée par l'interaction HFE-TFR1-TFR2 [13].

➤ **Hepcidine et TMPRSS6**

La découverte du défaut moléculaire de la souris Mask, qui présente une anémie microcytaire, une carence en fer et un déficit de pousse des poils sur le tronc, a permis d'identifier TMPRSS6 comme une nouvelle protéine impliquée dans la régulation de l'hepcidine. Cette souris mutante présente un déficit d'absorption intestinale et un taux anormalement élevé de l'expression de l'hepcidine, qui devrait normalement être totalement

réprimée du fait de la carence en fer. L'identification du gène en cause par les techniques de génétique positionnelle a révélé, de façon tout à fait inattendue, l'implication d'une sérine protéase membranaire, d'expression hépatique codée par le gène TMPRSS6, appelée Matriptase-2, appartient à une famille de sérine protéase transmembranaire de type II. Elle est constituée (de l'extrémité N terminale jusqu'à l'extrémité C terminale) :

- D'un court domaine intracytoplasmique dont la séquence en acides aminés n'est conservée que chez les mammifères placentaires ;
- D'un segment transmembranaire ;
- De différents modules communs à de nombreuses familles de protéines et permettant des interactions protéine-protéine ou protéine-ligand (2 motifs CUB et 3 motifs LDLR) ;
- D'un domaine sérine protéase.

Cette architecture complexe laisse supposer que l'activité de la protéine pourrait être modulée par des interactions moléculaires variées. Des travaux récents suggèrent que TMPRSS6 clive la forme membranaire de l'hémojuvéline, entraînant de ce fait une répression de l'expression de l'hepcidine. Il est possible que l'activité sérine protéase contribue à l'activation de la molécule par un mécanisme auto protéolytique, mais elle pourrait également cliver d'autres protéines impliquées dans la régulation de l'hepcidine [13].

➤ **Hepcidine et érythropoïèse**

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans la régulation de la synthèse d'hepcidine. Ainsi, toute situation qui stimule l'érythropoïèse réprime complètement la synthèse d'hepcidine, qu'il s'agisse de saignements, d'hémolyse, de dysérythropoïèse, d'hypoxie ou tout simplement d'injection d'Epo. Cette répression est une régulation forte qui s'exerce malgré la présence d'une inflammation ou d'une surcharge en fer. Cette observation a permis d'expliquer la situation paradoxale connue depuis longtemps sous le nom d'iron-loading anemia, dans laquelle une dysérythropoïèse comme dans la thalassémie intermédiaire ou les syndromes myélodysplasiques, s'accompagne d'une surcharge en fer en dehors de toute transfusion. Dans ce cas, la surcharge en fer est principalement hépatocytaire, secondaire à une saturation de la TF élevée résultant de l'augmentation de l'absorption intestinale du fer, au contraire de la surcharge post-

transfusionnelle qui est, avant tout, macrophagique. Le mécanisme de cette répression de l'expression de l'hepcidine n'est pas encore connu avec précision. Le growth differentiation factor 15 (GDF15), produit par les érythroblastes aux stades de maturation tardive, est très augmenté dans le plasma des patients atteints d'une dysérythropoïèse et il a été proposé que ce facteur réprime l'hepcidine, par un mécanisme encore mal élucidé. La contribution de GDF15 au contrôle de l'hepcidine en fonction des variations des taux d'Epo n'est pas connue non plus [13].

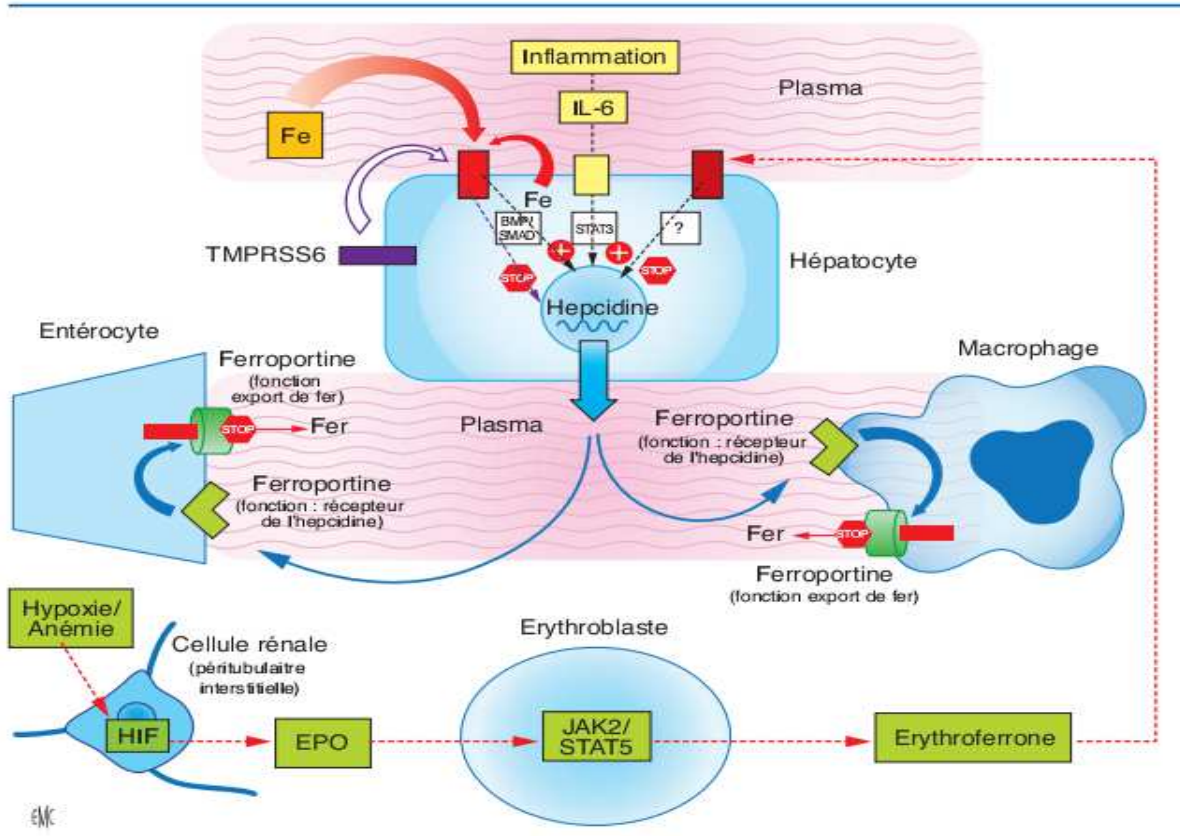


Figure 8: Régulation du fer au niveau systémique [12].

L'hepcidine diminue l'entrée du fer dans le plasma aux niveaux entérocytaire et macrophagique splénique en diminuant la capacité d'export du fer la ferroportine. L'augmentation de la charge en fer (plasmatique ou intrahépatocytaire) ainsi que l'inflammation sont des régulateurs positifs de l'hepcidine tandis que l'hypoxie et/ou l'anémie sont des régulateurs négatifs par le biais de l'érythroferrone, produite par les érythroblastes en réaction à la production rénale d'EPO (érythropoïétine). Tmprss6 est également un régulateur négatif de l'hepcidine. Fe: fer ; IL: interleukine ; BMP/SMAD: bone morphogenetic protein/son of mothers againstdecapentaplegic homologs ; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; HIF: hypoxia-inducible factor ; JAK2: Janus kinase 2.

2. Contrôle cellulaire du métabolisme du fer

La cellule doit contrôler la quantité de fer contenu dans la cellule, notamment en maîtrisant la quantité de fer captée et son adressage vers les protéines qui nécessitent sa présence ou bien vers un compartiment de stockage si le fer est en excès [14].

2.1. Captation du fer par la cellule

La captation du fer plasmatique associé à la transferrine (fer-transferrine) par l'ensemble des cellules (en dehors des érythrocytes matures) fait intervenir le récepteur 1 de la transferrine (TFRc). Ce récepteur est en fait constitué de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures et exprimées à la membrane cellulaire. Le complexe transferrine-récepteur de la transferrine est endocyté. L'abaissement du pH dans l'endosome permet la libération du fer qui est alors réduit par la protéine sixtransmembrane epithelial antigen of prostate 3 (STEAP3), puis exporté vers le cytoplasme par la protéine DMT1 exprimée dans la membrane endosomale. Si du fer non lié à la transferrine est présent, il pénètre dans les cellules probablement grâce à la protéine ZIP14 (gène Slc39a14) particulièrement exprimée par l'hépatocyte, expliquant l'avidité de ces cellules pour le fer non lié à la transferrine [14].

2.2. Répartition du fer cellulaire

Après avoir pénétré dans la cellule, le fer doit être correctement réparti entre trois pools différents représentés par le pool de transit, le pool fonctionnel et le pool de stockage [6].

➤ Le pool de transit

Le pool de fer labile intracytoplasmique, ou pool de transit, composé de fer "libre" lié à des composants de faible poids moléculaire. Ce pool joue un rôle essentiel dans le métabolisme intracellulaire du fer.

Il représente une interface entre le fer extracellulaire et les deux autres pools ; il régule l'entrée et le stockage du fer dans la cellule, mais il est aussi potentiellement toxique puisque sous forme libre.

L'expansion de ce pool peut entraîner la formation de radicaux libres délétères. Une régulation précise de ce pool apparaît donc essentielle.

En fonction des besoins et du fer disponible à l'intérieur de la cellule, le fer est réparti à partir de ce compartiment dans le pool fonctionnel ou dans le pool de stockage [7].

➤ **Le pool fonctionnel**

Le pool fonctionnel comprend le fer extra-mitochondrial incorporé dans diverses enzymes ferrodépendantes et le fer mitochondrial, qui participe à la formation de l'hème et donc à la synthèse de protéines héminiques telles que l'hémoglobine et les cytochromes.

Le métabolisme du fer dans la mitochondrie n'est que très partiellement connu. Deux protéines, étudiées principalement chez la levure, paraissent essentielles : la frataxine, qui jouerait un rôle dans la séquestration et la biodisponibilité du fer mitochondrial non incorporé à l'hème, et l'ABC7 (ATP Binding Cassette 7) qui permettrait le transport de l'hème à l'extérieur de la mitochondrie [7].

➤ **Le pool de stockage**

Le pool de stockage correspond à la ferritine. L'apoferritine, constituée de 24 sous-unités de 2 types, H (heavy) et L (light) assemblées en proportion variable, forme une coque protéique pouvant renfermer 4500 atomes de fer sous forme de cristaux de phosphate d'oxyhydroxyde ferrique. Les sous-unités H et L codées par des gènes distincts ont des fonctions différentes :

- H oxyde Fe^{2+} en Fe^{3+} et permet son entrée dans la molécule ;
- L facilite la formation des cristaux.

Ce fer stocké est mobilisable et réutilisable. Ainsi, la ferritine permet la séquestration d'un fer potentiellement toxique et constitue une réserve accessible.

L'hémosidérine, une autre protéine de stockage, ne constitue que 5 % du fer de réserve et serait une forme dégradée de la ferritine [7].

2.3. Stockage du fer en excès

Si du fer en excès est présent dans la cellule, il faut en limiter la concentration et le transformer en une forme chimiquement inactive pour éviter la production d'espèces réactives de l'oxygène, potentiellement toxiques. C'est la ferritine qui assure cette fonction. Elle est formée de 24 sous-unités de deux types (H et L) qui forment une structure présentant une cavité au sein de laquelle le fer en excès dans la cellule, jusqu'à 4500 atomes par molécule de ferritine peut être stocké sous une forme chimiquement inactive, évitant ainsi tout effet

délétère. Il est à noter qu'une ferritine mitochondriale, exprimée dans un nombre réduit de tissus, pourrait jouer un rôle de stockage du fer en excès dans la matrice mitochondriale [14].

2.4. Régulation de l'homéostasie cellulaire du fer

Le bon fonctionnement cellulaire nécessite une adéquation entre les besoins de la cellule et le fer biodisponible. Ce fer biodisponible est représenté par le pool de transit qui peut s'expandre en situation de surcharge en fer. Il représente alors un danger cellulaire potentiel majeur car certaines formes biochimiques de fer possédant la capacité de générer des radicaux libres susceptibles d'initier des phénomènes de peroxydation touchant en particulier les lipides et l'ADN. Ces phénomènes de peroxydation vont provoquer l'apparition de lésions cellulaires qui peuvent conduire à la mort ou à la transformation de la cellule. La nécessité de contrôler le pool de transit du fer est donc vitale.

Récepteur de la transferrine et ferritine, en <<médiant>> respectivement l'entrée du fer lié à la transferrine dans la cellule et le stockage du fer, possédant un rôle très important dans l'homéostasie cellulaire du fer. Ces deux protéines du métabolisme du fer sont principalement régulées par le couple IRE-IRP.

Cette régulation dépend de l'interaction entre des protéines cytoplasmiques appelées IRP qui jouent le rôle de senseur du fer et un motif ARN très conservé, appelé IRE, présent dans les ARNm des gènes cibles.

La reconnaissance d'un motif IRE présent dans la région 5' non codante d'un ARNm par une molécule d'IRP entraîne une répression de la traduction (ferritine H et L, ferroportine, ALAS2) alors que la fixation de molécules IRP sur des motifs IRE présents dans la partie 3' non codante d'un ARNm (RTf1, DMT1) augmente sa stabilité par protection contre un clivage par les endonucléases.

En situation de carence cellulaire en fer, les IRP se fixent sur les IRE, ce qui a pour conséquence de stabiliser l'ARNm du récepteur de la transferrine 1 et d'empêcher la traduction de l'ARNm de la ferritine. La cellule s'adapte au déficit en fer en facilitant l'entrée du fer et en limitant les capacités de stockage.

À l'inverse, en situation d'excès cellulaire de fer, les IRP ne peuvent se fixer sur les IRE, ce qui a pour conséquence de faciliter la dégradation de l'ARNm du récepteur de la transferrine

1 et de permettre la traduction de l'ARNm de la ferritine. La cellule s'adapte à cette situation en limitant l'entrée de fer dans la cellule et en augmentant sa capacité de stockage de fer inactif. Toutefois, dans ce cas, si du fer non lié est présent dans le plasma, il continue à cibler à plein canal les organes cibles et l'augmentation du niveau de synthèse de la ferritine est le seul mécanisme de défense cellulaire [17].

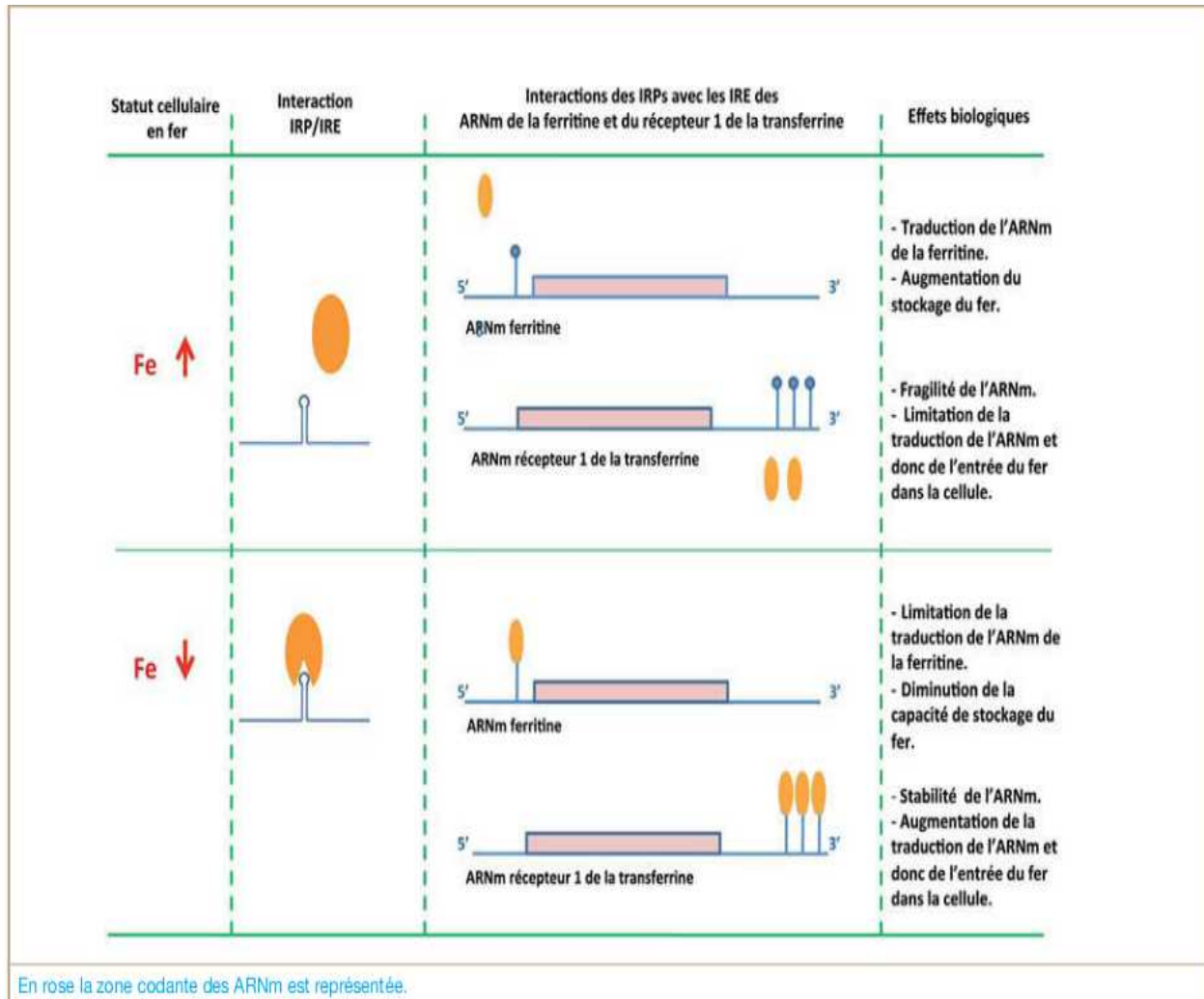


Figure 9: Représentation schématique de l'impact de la modulation, par le statut cellulaire en fer, de l'interaction entre les IRPs et les IRE localisés respectivement sur les zones localisées dans les régions 5' et 3', non codantes des ARNm de la ferritine et du récepteur 1 de la transferrine [18].

À ce jour, deux IRP ont été décrites : IRP1 et IRP2. IRP1 est une protéine cytoplasmique monomérique, ubiquitaire avec une prépondérance dans le foie, l'intestin et le rein. Cette protéine possède un centre fer-soufre dont l'état d'oxydation par le fer est le reflet de la charge en fer intracellulaire. Ainsi, en présence de fer, IRP1 possède une activité aconitase catalysant la transformation du citrate en isocitrate, et ne peut pas lier la séquence nucléotidique régulatrice IRE de l'ARNm. Ce n'est qu'en condition de carence en fer qu'IRP1 acquiert la capacité à lier l'IRE. L'idée est que la compétition entre ces deux fonctions, aconitase ou liaison à l'ARNm, confère à IRP1 un rôle central dans l'homéostasie cellulaire du fer : IRP1 répond au statut cytoplasmique de fer et au stress oxydatif grâce à son centre fer-soufre labile en alternant entre son activité aconitase cytoplasmique et sa fonction de liaison à l'ARN.

Chez l'homme, IRP2 est identique à 57 % avec IRP1 et peut également fixer l'IRE des ARNm. Bien que possédant un centre fer-soufre, IRP2 ne présente aucune activité aconitase. IRP2 est moins abondante qu'IRP1 dans la plupart des cellules et est majoritairement exprimée dans l'intestin et le cerveau. La protéine IRP2 voit sa dégradation par le protéasome modulée par deux paramètres : son ubiquitination et le statut en fer de la cellule. IRP2 est donc régulée par sa dégradation protéique en présence de fer et d'oxygène.

La force de ce système est qu'il régule le taux de protéines directement liées au métabolisme du fer, dont le récepteur 1 de la transferrine (entrée du fer), la ferritine-H, la ferritine-L (stockage du fer), la ferroportine (export du fer), DMT1 (absorption de fer) et l'ALAS (synthèse de l'hème) [11].

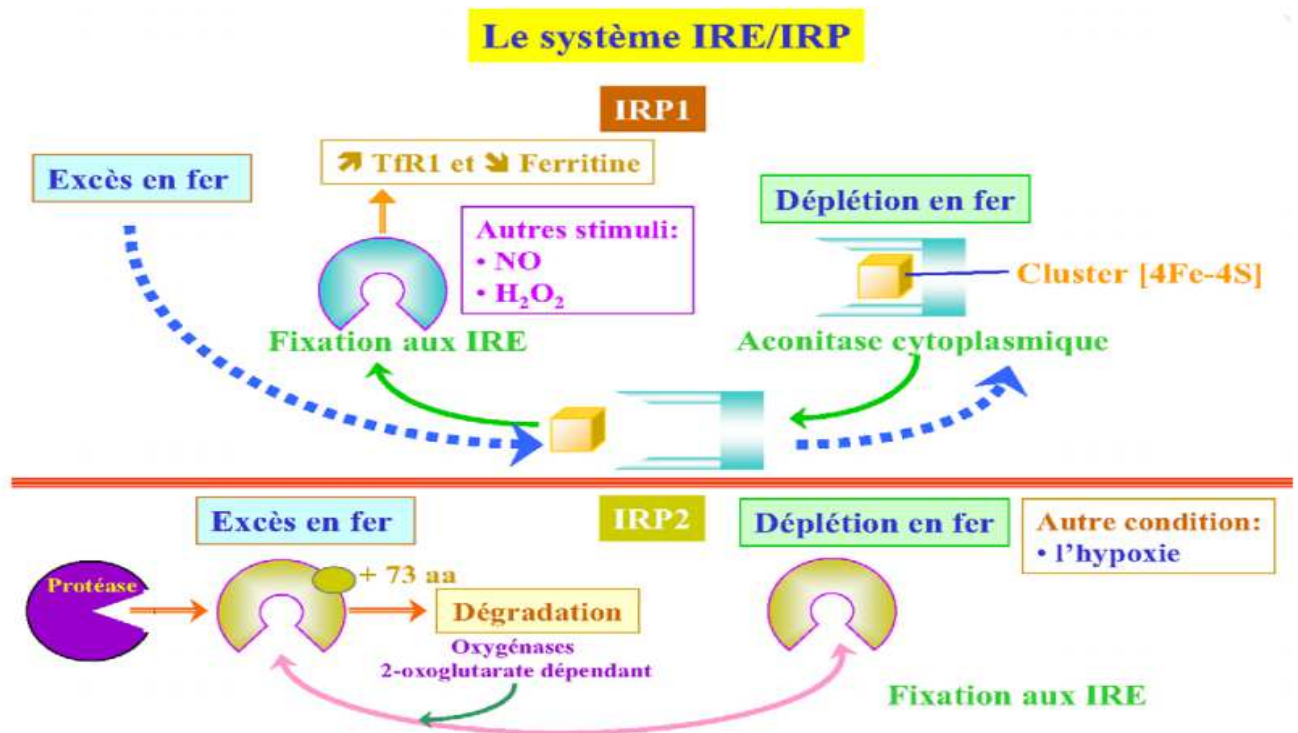


Figure 10: Principes de la régulation post-transcriptionnelle de gènes du métabolisme de fer par le système IRE/IRP [10].

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

Les mécanismes de contrôle du métabolisme cellulaire du FNLTL présenté à la cellule sont moins précis. Cette forme de fer passe dans le compartiment de transit et peut s'incorporer dans la ferritine. La cellule peut donc théoriquement être protégée des phénomènes toxiques. La régulation de l'expression de SFT, transporteur potentiel du FNTL, pourrait jouer un rôle dans sa captation. En effet, il a été montré in vitro que l'exposition des cellules à la

déféroxamine, un chélateur du fer, entraînait une hyperexpression de SFT, alors qu'au contraire l'exposition à une quantité excessive de fer diminuait son expression. De plus, une hyperexpression de l'ARNm a été paradoxalement mise en évidence dans des foies surchargés en fer de malades atteints d'hémochromatose, suggérant que SFT pourrait jouer un rôle dans la genèse de cette maladie. Cependant, contrairement à ce que laissent entrevoir ces éléments de régulation de SFT, il n'a pas été mis en évidence de régulation négative de l'entrée cellulaire du FNLT en fonction de la charge en fer, ainsi, alors même que le stock cellulaire en fer est déjà excessif chez un animal surchargé, le FNLT continue de pénétrer à plein canal dans les hépatocytes et joue donc un rôle majeur dans l'augmentation de la surcharge en fer. Ceci est d'autant plus vrai que l'excrétion biliaire du FNLT est diminuée chez les animaux surchargés en fer. Les mécanismes de régulation de l'entrée cellulaire du FNLT restent donc à préciser [17].

Tableau III : Principaux acteurs du métabolisme du fer chez l'homme [11].

Symbole officiel du gène	Locus chromosomique chez l'homme	Autres symboles	Protéine produite	Processus biologique	Fonction moléculaire
CYBRD1	2q31.1	DCYTB	DCYTB	Captation du fer alimentaire	Ferriréductase
SLC11A2	12q13	DMT1 ; NRAMP2 ; DCT1	DMT1	Captation du fer alimentaire et import de fer	Transporteur de fer ferreux
Nd	17q11.1	HCP1	Hème transporteur 1 (hème carrier protein 1)	Import du fer	Transporteur de fer hémique
CP	3q23-q25		Céruleoplasmine	Export du fer	Ferroxydase
SLC40A1	2q32	IREG1 ; MTP1 ; SLC11A3 ; FPN	Ferroportine	Export du fer	Transporteur de fer ferreux
HEPH	Xq11-q12	CPL ; KIAA0698	Héphaestine	Export entérocytaire	Ferroxydase
TF	3q22.1		Transferrine	Transport	Liaison au fer
TFRC	3q29	TFR1 ; TFR ; CD71	Récepteur 1 de la transferrine	Import du fer	Récepteur
Nd	décrit chez la souris	Steap3 (souris)	Ferriréductase 1 de mammifère (souris)	Import de fer (cycle de la transferrine)	Ferriréductase

HFE2	1q21.1	HJV ; RGMC ; HFE2A	Hémojuvéline	Régulation	Liaison à la néogénine
HAMP	19q13.1	HEPC ; LEAP1	Hepcidine	Régulation	Liaison à la ferroportine
HFE	6p21.3	HH ; HFE1 ; HLA-H	HFE	Régulation	Liaison à TFR1
ACO1	9p22-q32 ; 9p22-p13	IRP1 ; IREB1 ; IREBP	IRP1	Régulation	Aconitase et liaison aux IRE
IREB2	15q25.1	IRP2 ; ACO3 ; IRP2AD	IRP2	Régulation	Liaison aux IRE
NEO1	15q22.3-q23	NGN	Néogénine	Régulation	Liaison à l'hémojuvéline
TFR2	7q22		Récepteur 2 de la transferrine	Régulation	Nd
B2M	15q21-q22.2		β -2-microglobuline	Régulation	Liaison à HFE
FTH1	11q13	FTH	H-ferritine	Stockage	Ferroxydase
FTL	19q13.3-q13.4		L-ferritine	Stockage	
ALAS1	3p21.1	ALAS ; ALAS3 ; ALASH ; MIG4	Aminolévulinate synthase 1	Synthèse de l'hème	Synthétase
ALAS2	Xp11.21	ANH1 ; ASB	Aminolévulinate (delta) synthase 2	Synthèse de l'hème	Synthétase
HMOX1	22q13.1	HO-1	Hème oxygénase 1	Dégradation de l'hème	Oxygénase

Nd : non défini



**LES HEMOCHROMATOSES
PRIMITIVES**

I. GENERALITES

1. Définition de l'hémochromatose

Les surcharges en fer sont toxiques pour l'organisme en raison de la capacité du fer à réagir avec l'oxygène pour former des radicaux libres oxydants. Ces surcharges, rares mais pas exceptionnelles, sont appelées « hémochromatoses » dont la classification est maintenant assez précise. Tout d'abord il faut différencier les hémochromatoses primaires des causes secondaires de surcharge en fer.

Les premières sont d'origine génétique, dans 90 % des cas reliées à HFE, les secondes sont dues aux transfusions ou à des maladies de métabolisme du fer [9].

2. Hémochromatoses primitives

Les hémochromatoses primitives d'origine génétique (HG) constituent une famille de surcharges en fer liée à des mutations dans des gènes impliqués dans le contrôle du métabolisme du fer [19]. Elles sont plus rares que les carences mais non exceptionnelles, et sous divisées en plusieurs types: l'hémochromatose héréditaire liée au gène HFE, la plus fréquente dans la population caucasienne, l'hémochromatose juvénile, plus fréquente chez les sujets africains de race noire, et d'autres hémochromatoses plus rares touchant les gènes des protéines de régulation (ferroportine, hepcidine, récepteur de la transferrine de type 2...)[20]. Elles présentent une grande similitude clinique et pathologique. Résultant d'une erreur innée du métabolisme du fer responsable d'une hyperabsorption digestive de fer, elles conduisent à une surcharge progressive en fer des cellules parenchymateuses du foie, du pancréas et du cœur; à la phase d'état, l'altération de la structure et de la fonction de ces organes est source de complications: cirrhose et carcinome hépatocellulaire, diabète sucré, cardiomyopathie, arthropathies, mélanodermie, insuffisance hypophysaire à prédominance gonadotrope, ostéoporose [19].

Tableau IV : Classification des surcharges martiales primitives [19,21].

SURCHARGES MARTIALES PRIMITIVES				
Surcharges généralisées		Locus	Gène	Transmission
- Hémochromatose	HFE 1	6p21	HFE	Autosomique récessive
"	HFE 2A	1q21	HJV	" "
"	HFE 3	7q22	TfR2	" "
"	HFE 4	2q32	SLC11A3	" dominante
"	HFE 5	11q13	H-ferritine	" dominante
"	HFE 2B	19q13	HAMP	" récessive
- Atransferrinémie		3q21	Tf	" récessive
- Acéruplasminémie		3q21-24	Cp	" récessive
- Hémochromatose des Africains		?	?	?
- Hémochromatose néonatale		?	?	?
- Syndrome « Gracile »		2q33-37	BCS1L	" récessive
Surcharges localisées		Locus	Gène	Transmission
- Syndrome hyperferritinémie/cataracte		19q13	L. ferritine	Autosomique dominante
- Anémie sidéroblastique		Xq11-21	ALAS2	Liée à l'X
- " " avec ataxie		Xq13	ABC7	"
- Ataxie de Friedreich		9q13	FRDA	Autosomique récessive
- Neuroferritinopathie		19q13	L-Ferritine	" dominante
- Syndrome de Hallervorden-Spatz		20p13	PANK2	" récessive

Certaines formes (exceptionnelles) de surcharges primitives en fer comme l'hypotransferrinémie, l'acéruplasminémie ou le déficit en DMT1 sont liées à des anomalies génétiques de protéines impliquées dans le transport du fer, et entre autres responsables d'anémie, contrairement aux formes précédentes.

Enfin, de nombreux patients ont un phénotype de surcharge martiale ressemblant en tout point à celles liées à des mutations du gène HFE sans toutefois qu'aucune anomalie génétique connue ne puisse être identifiée. Ces formes, plus fréquentes en milieu méridional (à l'inverse

des formes HFE), sont sans doute liées à des anomalies génétiques non encore identifiées intéressant le métabolisme du fer.

La conduite à tenir demeure de toute façon identique tant pour le diagnostic que les traitements[22].

II. EPIDEMIOLOGIE ;

1. Prévalence

Dans les études épidémiologiques rapportées dans les rapports Andem 1995 et Anaes 1999, l'hémochromatose était définie selon son expression phénotypique (signes cliniques et biologiques de surcharge en fer confirmés par PBH, sans autre cause décelable). Cette définition était basée en 1995 sur

L'hypothèse d'une maladie génétiquement homogène, et, en 1999, sur celle d'une maladie liée aux mutations C282Y ou H63D au niveau du gène HFE1.

Selon cette définition la prévalence dans la population mondiale d'origine européenne était estimée comprise entre 1,5 et 3 pour 1 000 en 1995 et 1,6 et 4,6 pour 1 000 en 1999. La fréquence du génotype C282Y homozygote dans la population générale française rapportée dans les études incluant plus de 200 sujets varie entre 0,2 et 0,8 % [23], avec de grandes disparités selon un gradient décroissant Nord → Sud et Ouest → Est [24], en particulier la prévalence était plus élevée dans les pays du Nord de l'Europe.

Du fait de la pénétrance incomplète du génotype, le nombre exact de malades en France n'est pas connu en 2004[23].

2. Pénétrance

L'hémochromatose génétique a en effet une expressivité variable selon les individus. Certains patients sont très atteints par la maladie (maladie apparente, phénotypique), d'autres beaucoup moins, d'autres encore sont des porteurs sains (maladie quiescente, génotypique). Ainsi, la pénétrance se définit comme le nombre d'homozygotes qui expriment la maladie sur le nombre total d'homozygotes. Le pourcentage de pénétrance est variable suivant les pays, les auteurs. Il va de 1%, à 20%, à 50%. Il est plus élevé chez l'homme 28%, que chez la

femme 3% ; pour d'autres auteurs, 10% des hommes et 20% des femmes homozygotes C282Y n'ont aucun signe de la maladie [25]. Ceci s'explique par l'interaction nécessaire avec d'autres facteurs qui influencent l'expression phénotypique génétiques ou environnementaux[26].

3. Facteurs génétiques

La variabilité d'expression phénotypique est sous la dépendance de facteurs génétiques. Une forme sévère d'hémochromatose pourrait être liée à une mutation additionnelle dans les gènes codant l'hémojuvénile, l'hepcidine, le récepteur 2 de la transferrine ou encore la ferroportine de plus il est probable que de nombreux gènes restent à découvrir[27].

4. Facteurs environnementaux

Certains facteurs de l'environnement peuvent affecter l'expression de la maladie. Ainsi une supplémentation en fer ou en vitamine C (qui augmente l'absorption intestinale de fer) peut entraîner une expression plus précoce.

Inversement des dons du sang, des pertes physiologiques de fer (menstruations, grossesse) ou des pertes pathologiques de sang (ulcérations gastroduodénales..) peuvent retarder l'expression clinique[28].

D'après une étude menée sur une population d'homozygotes, il s'avère que le nombre de patients cirrhotiques est plus important lorsque la consommation d'alcool est supérieure à 60 g/jour[29].

Il semblerait que les maladies hépatotropes, comme les affections virales chroniques et les hépatopathies toxiques favoriseraient l'expressivité et le développement de la maladie[23].

III.PHYSIOPATHOLOGIE

Les hémochromatoses primitives sont d'origine génétiques résultent d'une carence absolue ou relative en hepcidine par atteinte du gène même de l'hepcidine ou d'un des gènes impliqués dans la cascade moléculaire aboutissant à la synthèse de l'hepcidine. Cette carence est à l'origine d'une hyperabsorption digestive et d'une fuite macrophagique du fer, qui

conduisent à une hypersaturation de la transferrine par augmentation du fer plasmatique. Ainsi apparaît une forme particulière de fer circulant, le fer non lié à la transferrine (FNLT), qui est le responsable direct de la surcharge en raison de l'avidité des parenchymes à son égard [24]. La physiopathologie sera abordée sous deux angles, celui de la constitution de la surcharge et celui de sa toxicité.

1. Mécanismes sous-tendant le développement de l'excès en fer

Deux grands mécanismes sont en cause.

1.1. La déficience en hepcidine.

Petit peptide de 25 acides aminés, l'hepcidine, essentiellement produite par le foie, est l'hormone principale de régulation du métabolisme du fer (**Fig.11**).

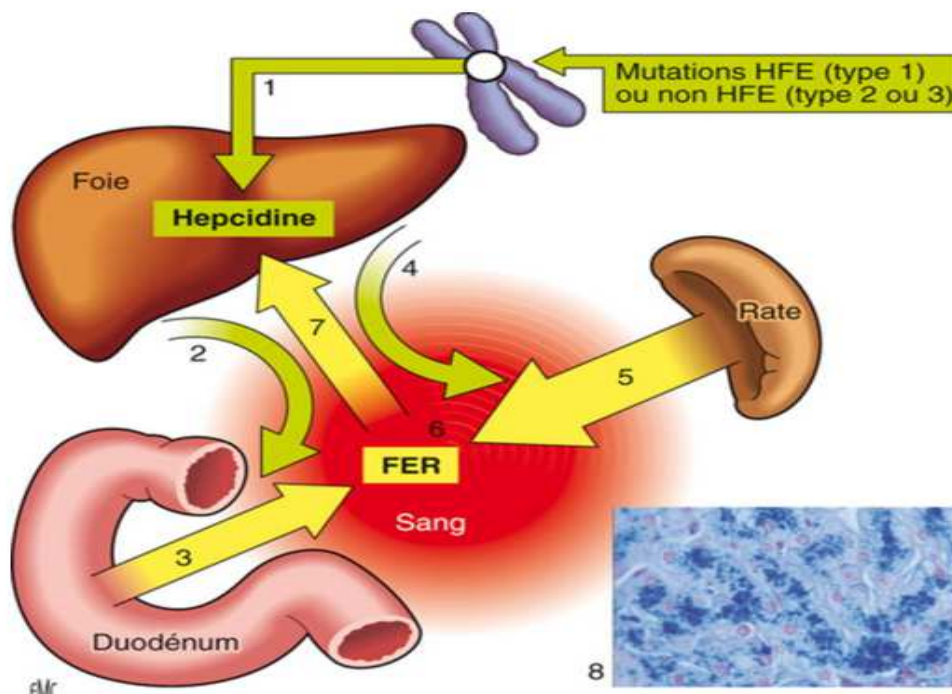


Figure 11: Mécanisme de la surcharge en fer dans les hémochromatoses de type 1, 2 et 3 (insuffisance quantitative en hepcidine) [30].

1 Les mutations (type 1, 2 et 3) diminuent la production hépatique d'hepcidine, **2** diminution de l'hepcidinémie, **3** augmentation de l'absorption duodénale du fer, **4** diminution de l'hepcidinémie, **5** augmentation de la libération du fer des macrophages spléniques, **6** hypersidérémie, **7** hypercaptation hépatique du fer, **8** surcharge hépatocytaire en fer (vue microscopique; coloration de Perls).

En cas d'hémochromatose de type 1, 2 ou 3, les mutations en causes ont à l'origine d'une cascade d'événements moléculaires, utilisant en particulier la voie bone morphogenetic protein (BMP)/SMAD[31,32]aboutissant à un défaut de production hépatique de l'hepcidine[33].La diminution de concentration plasmatique d'hepcidine qui en résulte est à l'origine d'une augmentation de la sidéremie. Cette hypersidéremie est due à la fois à une hyper absorption duodénale du fer alimentaire et à un excès de libération du fer splénique qui provient de la dégradation physiologique des globules rouges sénescents dans le cadre de l'érythrophagocytose. La conséquence de cette hypersidéremie est l'accumulation progressive de fer dans les principaux parenchymes (foie, pancréas, cœur), compte tenu de l'absence de mécanismes efficaces, chez l'homme, d'élimination du fer viscéral excédentaire.

Dans l'hémochromatose de type 4B (maladie de la ferroportine de type B), les mutations en cause perturbent la fonction de récepteur de l'hepcidine qui est assurée par la ferroportine à l'état physiologique. Elle s'en suit une situation d'hepcidinorésistance qui équivaut à un déficit « relatif » en hepcidine (l'hepcidine plasmatique n'est pas diminuée dans sa concentration mais devient inefficace) en sorte que le phénotype de cette affection mime celui des hémochromatoses par insuffisance de production hépatique de l'hepcidine.

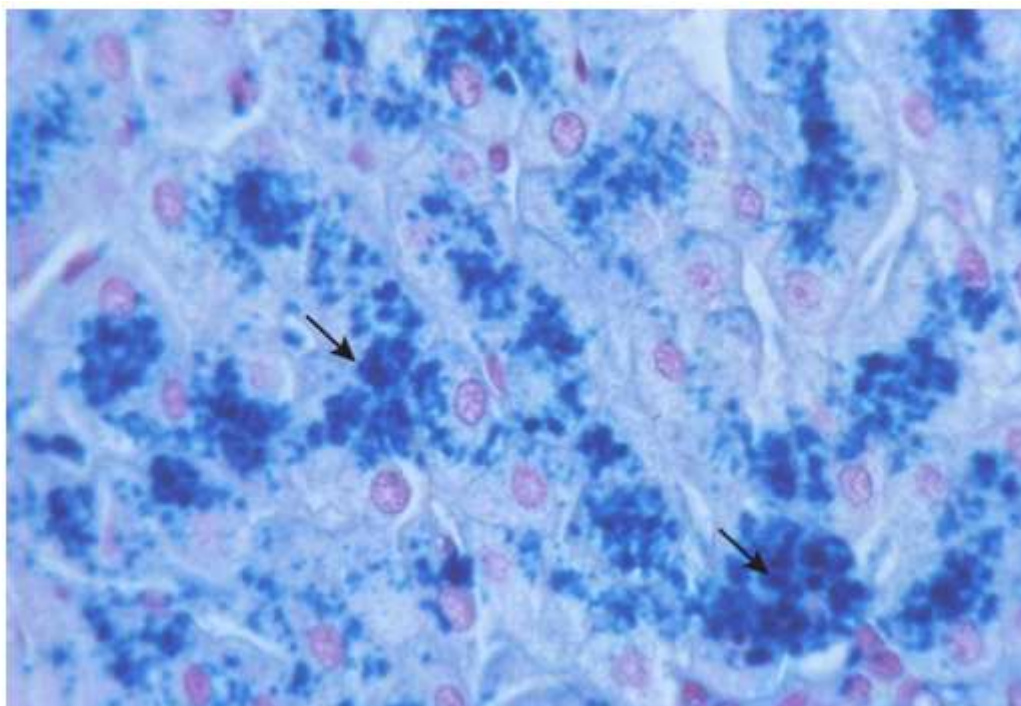


Figure 12: Surcharge hépatocytaire en fer au cours des hémochromatoses par hepcidinodéficience (types 1, 2 et 3) [30].

Les flèches pointent la sidérose hépatocytaire qui apparaît en bleu avec la coloration de Perls.

1.2. La déficience en ferroportine.

Elle est en cause dans deux types de surcharges génétiques (**Fig. 13**). Ici, les mutations responsables altèrent l'autre fonction de la ferroportine, à savoir l'export cellulaire du fer. Il s'en suit un « piégeage » du fer à l'intérieur des cellules et une diminution secondaire de la concentration plasmatique du fer:

- Hémochromatose de type 4A (maladie de la ferroportine de type 4A). Sachant que la ferroportine est particulièrement exprimée au niveau des macrophages, la surcharge cellulaire touche principalement le système réticulo-endothélial (macrophages spléniques et cellules de Kupffer au niveau hépatique);
- (A ou hypo-) céruloplasminémie qui est responsable d'une déficience en activité ferroxidase assurant dans le plasma l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, prérequis de la captation du fer par la transferrine circulante. En l'absence d'activité ferroxidase, la sortie cellulaire du fer est entravée.

En effet, le fer, qui doit être nécessairement à l'état ferreux pour traverser le canal de la ferroportine, se trouve bloqué dans ce canal, avec pour conséquence une internalisation et une dégradation de la ferroportine, à l'origine d'une surcharge intracellulaire en fer [34].

2. Mécanismes sous-tendant la toxicité du fer

L'accent est mis désormais sur le rôle délétère au niveau cellulaire du fer dit non lié à la transferrine (FNLТ)[35,36]. Ce fer apparaît dans le plasma dès que la saturation de la transferrine devient supérieure à 45 %. Surtout, lorsque cette saturation excède 75 %, le FNLТ est composé d'une forme particulière de fer circulant appelée labile plasma iron (LPI) ou fer plasmatique réactif (FPR)[37,38]. Ce FNLТ, outre qu'il pénètre dans les parenchymes, notamment hépatique [39] à grande vitesse, y exerce un effet toxique au niveau des membranes cellulaires par la production d'espèces radicalaires oxygénées. C'est ainsi que s'expliqueraient, au fil de l'accumulation du fer, les altérations du foie (avec le développement d'une fibrose), du pancréas (avec le développement d'un diabète) et du cœur (avec le développement d'une cardiomyopathie). Il apparaît donc, au plan physiopathologique, deux grands types de surcharges en fer:

- Celles en rapport avec une déficience (absolue ou relative) en hepcidine et se marquant par un phénotype d'hypersidérémie et d'excès sidérique essentiellement parenchymateux (hémochromatoses de types 1, 2, 3 et 4B);
- Celles en rapport avec une déficience en fonction d'export de la ferroportine, caractérisées par une sidérémie non élevée, voire basse, et une surcharge cellulaire préférentiellement macrophagique (surtout dans l'hémochromatose de type 4A)[40].

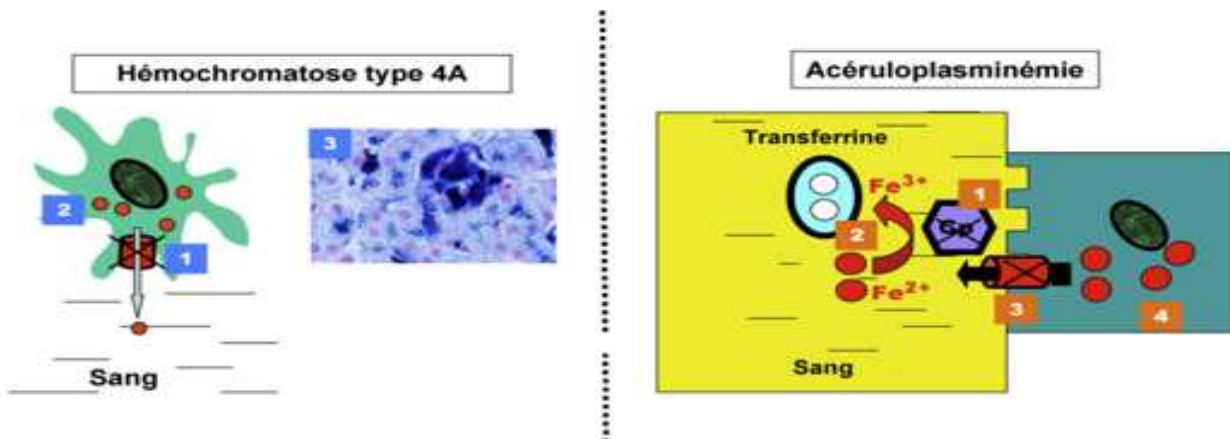


Figure 13: Mécanismes de la surcharge en fer dans l'hémochromatose de type 4A et dans l'acéruplasminémie (insuffisance en ferroportine) [40].

Hémochromatose de type 4A (à gauche): **1** mutation de la ferroportine, **2** sur charge en fer macrophagique par défaut d'export du fer intra cellulaire (sidérose kupfférienne en **3**) ; Acéruplasminémie (à droite): **1** mutation de la céruloplasmine (Cp), **2** absence d'activité ferroxidase (nécessaire pour la captation de fer par la transferrine), **3** dégradation excessive de la ferroportine conduisant à un défaut d'export du fer intracellulaire, **4** rétention intracellulaire de fer.

IV. GENETIQUE MOLECULAIRE DE L'HEMOCHROMATOSE

1. Rappel sur la génétique moléculaire.

- **Le génome:** séquence complète d'ADN humain est composé de 3,3 milliards de paires de bases, le nombre des gènes est estimé à environ 60.000.
- La taille des gènes est très variable, le plus petit gène comprenant quelques centaines de paires de bases, alors que le plus grand peut avoir plus d'un million de paires de bases de longueur ; un kilo base (1kb) équivaut à 1000 paires de bases (pb) [41].
- **Le gène:** est une portion de chromosome (donc d'ADN) située à un emplacement précis .il porte l'information génétique qui détermine un caractère héréditaire [42].
 - **Les introns:** sont des segments d'ADN localisés au sein du gène, transcrit en ARN, puis épissés avant que l'ARN messenger ne soit traduit en protéine.
 - **Les exons :** sont les régions du gène qui contiennent l'information codante.
 - **La région 5' et la région 3',** situées aux deux extrémités du gène sont des régions non codantes (non traduites) [41].

- **Le Locus** : Les gènes sont disposés de façon linéaire sur les chromosomes. On appelle locus l'emplacement spécifique qu'occupe un gène sur un chromosome. Un même locus peut être occupé par des allèles différents. Loci est le terme désignant plusieurs locus.
- **Les Allèles** : Un gène peut exister dans la population sous différentes formes. Deux gènes sont dits des allèles quand ils :
 - Occupent des loci identiques mais sont exclusifs l'un de l'autre.
 - Peuvent naître les uns des autres par mutations.
 - Ont la même fonction (avec une efficacité qui peut être différente).
- **Homozygote, hétérozygote** : Chez l'homme (organisme diploïde à 46 chromosomes), deux allèles occupent les deux loci correspondants sur les deux chromosomes homologues. Si les deux allèles sont identiques, on dit que le sujet est homozygote pour le locus considéré. Si les deux allèles sont différents, le sujet est dit hétérozygote.

L'état hémizygotique désigne tous les gènes portés par le chromosome X chez le sexe masculin (présent en un seul exemplaire).

Pour un locus donné avec deux allèles A et a, 3 génotypes sont possibles :

AA et aa	homozygotes
Aa	hétérozygote [42].

- **Une mutation** est une modification du matériel génétique. Différentes mutations sont observées :

Mutation faux-sens (missense mutation) consiste en un changement du triplet du codon en celui d'un acide aminé différent mais conservation du cadre de lecture, la protéine résultante aura soit une structure différente soit une fonction anormale.

Mutation non-sens transforme un codon normal en UAA, UGA ou UAG, créant un codon stop prématuré conduisant à une protéine tronquée non fonctionnelle.

Mutation décalant le cadre de lecture qui lorsqu'elle n'est pas un multiple de trois, une insertion ou une délétion d'un petit nombre de nucléotide dans une région codante va altérer le cadre de lecture de la traduction en aval de ce point, conduisant à une extrémité COOH de la protéine anormale.

Expansions de trinuécléotides. Le génome humain contient des répétitions de trinuécléotides en tandem n'excédant pas 5 à 35 répétitions. Quand leur nombre est plus important ou quand ils sont à proximité ou à l'intérieur d'un gène, ils provoquent des maladies [41].

Schéma-bilan :

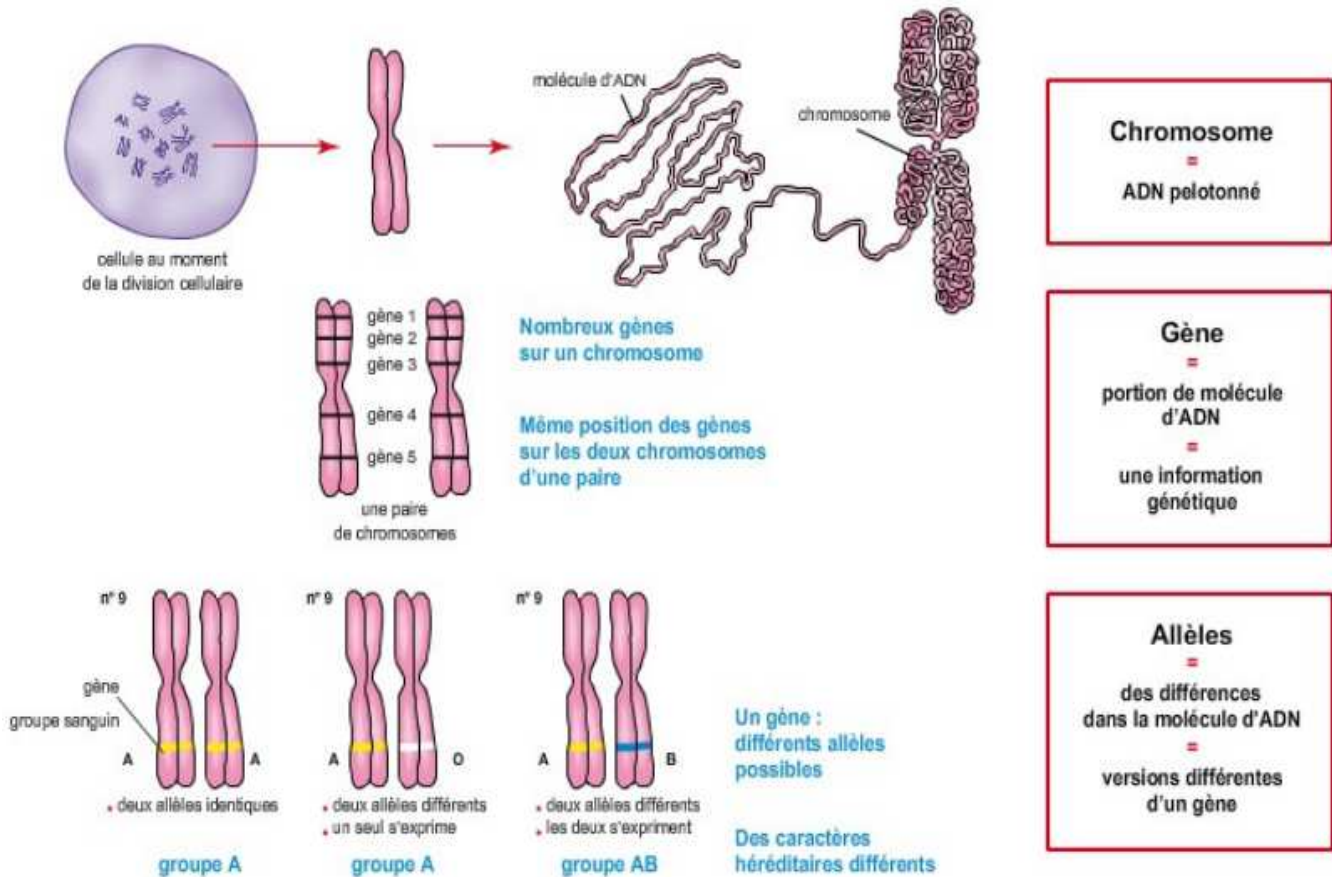


Figure 14: Représentation schématique de constituants des chromosomes [43].

2. Hémochromatose héréditaire liée à HFE (HFE-1)

2.1. Démonstration de la nature génétique de l'hémochromatose

Dès 1935, Sheldon, médecin anglais, attira l'attention sur une certaine concentration familiale de la maladie, dont il déduisit qu'elle résultait vraisemblablement d'une erreur innée du métabolisme du fer. La démonstration du fait héréditaire a été conduite sur un faisceau d'arguments: élimination du rôle de certains facteurs d'environnement plausibles (notamment l'alcool), constatation de troubles de l'absorption intestinale du fer indépendants de

l'environnement nutritionnel ; mise en évidence d'une cohérence entre la distribution familiale de la maladie et un mode de transmission héréditaire connu (récessif) illustrée par les travaux de Marcel Simon et al. sur le système HLA, faisant l'hypothèse en 1975 que le « gène » de l'hémochromatose était marqué par certains caractères HLA (A3), ceux-ci se transmettant en même temps que lui à l'intérieur des familles. Un lien était donc établi entre le fait d'avoir une hémochromatose et le marquage HLA-A3. Les études familiales ont ensuite suggéré que ce gène était physiquement situé très près de HLA-A, sur le chromosome 6, la distance génétique évaluée entre les deux loci étant inférieure à un centimorgan en raison de l'absence de recombinaison. Cette idée a été remise en cause en 1993 par la description d'une association aussi forte avec l'un des allèles du microsatellite D6S105 localisé à 2,5 mégabases télomériques de HLA-A [19].

2.2. Identification du gène

L'hémochromatose est une maladie héréditaire, sa fréquence importante a amené les généticiens à tenter d'identifier le gène de cette maladie. La connaissance du gène devait permettre un diagnostic plus facile, un dépistage des sujets à risque et donc la mise en place précoce d'un traitement et enfin une meilleure compréhension des mécanismes de surcharge en fer.

En l'absence d'anomalie biochimique connue, la recherche du gène d'une maladie peut suivre deux stratégies :

- la stratégie des gènes candidats ;
- la stratégie dite de génétique inverse encore appelée stratégie de clonage positionnel.

Dans le cas de l'hémochromatose une première orientation sur la localisation du gène avait été donnée par la mise en évidence d'une association avec l'antigène HLA-A3 du complexe majeur d'histocompatibilité, porté par le bras court du chromosome 6[44,45]. Aucun des gènes codant pour les protéines impliquées dans le métabolisme du fer, comme la transferrine, les récepteurs de la transferrine, les chaînes H ou L de la ferritine n'étant situé sur ce chromosome, la stratégie des gènes candidats ne pouvait pas être retenue.

C'est donc une stratégie de génétique inverse qui a été entreprise dans les années 80 pour tenter de localiser puis d'identifier le gène de l'hémochromatose. En raison de l'association

avec l'antigène HLA-A3, les travaux des différentes équipes se sont tout d'abord concentrés sur la portion du chromosome 6 entourant le locus HLA-A. Puis en 1993, la région candidate s'est déplacée successivement de 2,5 à 3 mégabases vers le télomère sur la base d'un fort déséquilibre de liaison avec de nouveaux marqueurs de type microsatellite, D6S105 et D6S1260 [46]. Il est alors apparu que l'ensemble de cette portion du chromosome 6 présentait une stabilité inhabituelle due à un faible taux de recombinaison, compliquant ainsi l'interprétation des résultats antérieurs de déséquilibre de liaison [47,48].

Ce n'est qu'en août 1996 que la société de biotechnologie Mercator Genetics a identifié le gène de l'hémochromatose [47]. Ce gène, appelé dans un premier temps HLA-H était, contre toute attente, localisé en 6p22 à 4,5 mégabases en position télomérique de HLA-A. Afin d'éviter toute confusion avec le pseudogène HLA-H déjà décrit, le gène de l'hémochromatose est nommé HFE suivant la nomenclature officielle.

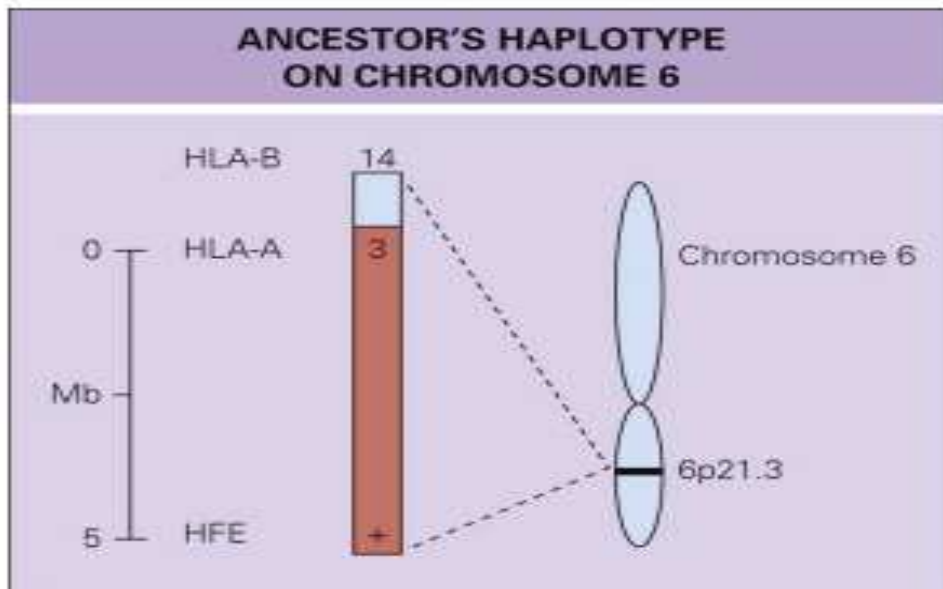


Figure 15: Haplotype de l'ancêtre sur le chromosome 6 [49].

2.3. Anomalies génétiques et moléculaires de HFE

2.3.1. Anomalies génétiques

Le gène HFE s'étend sur 12 kb et comprend 7 exons. Le produit de ce gène, dont la structure a été d'abord déduite de la séquence codante puis confirmée par cristallisation, est une protéine transmembranaire de 343 acides aminés, ayant de grandes similitudes avec les molécules HLA de classe I. Elle comporte trois domaines extracellulaires α_1 , α_2 , α_3 , un domaine transmembranaire et une courte séquence cytosolique. Les deux premiers domaines extracellulaires seraient susceptibles d'interagir avec un ligand, alors que le domaine α_3 , formant une boucle grâce à la présence d'un pont disulfure, interagirait avec la β_2 microglobuline, cette interaction constituant une étape préalable au routage de la protéine HFE vers la surface cellulaire [50].

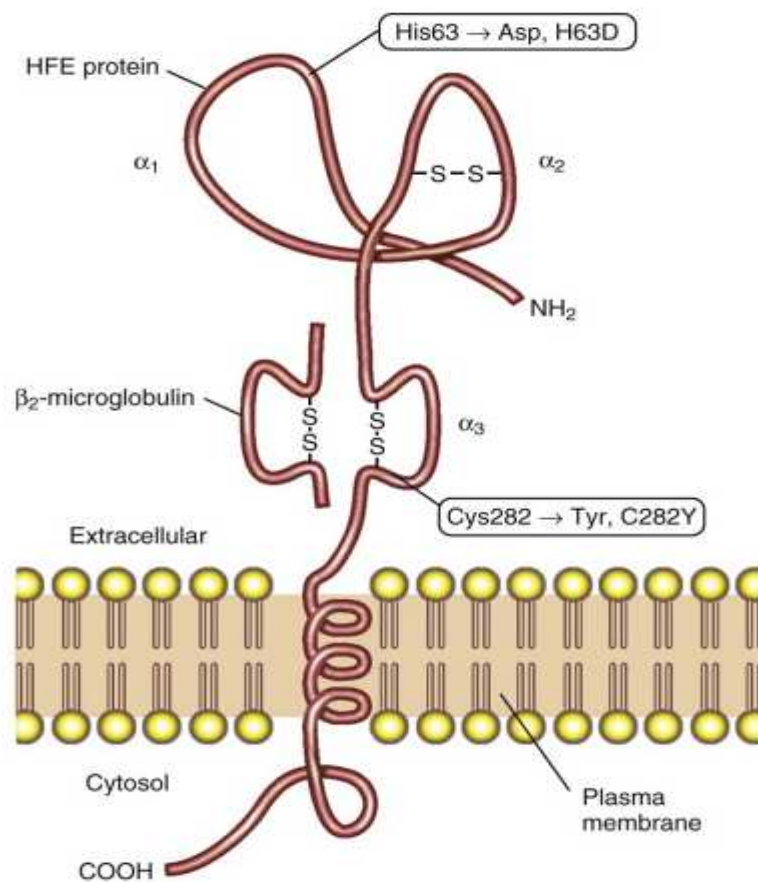


Figure 16: Représentation schématique de la protéine HFE, avec l'emplacement des 2 mutations communes, C282Y et H63D pour l'hémochromatose illustrée [51].

Deux mutations majoritaires ont été décrites dans le gène HFE :

- la mutation C282Y, dans l'exon 4, correspond à la transition d'une guanine en adénine en position 845 du cadre de lecture, entraînant le remplacement d'une cystéine par une tyrosine dans la chaîne polypeptidique [49]. Elle est étroitement associée à la maladie puisqu'elle a été retrouvée avec une fréquence très élevée sur les chromosomes hémochromatosiques : 85,7 % aux USA [47], 91 % au Royaume Uni, 100 % en Australie et 96% dans la population bretonne [21].

Deux arguments viennent à l'appui de l'implication de la mutation C282Y dans le déterminisme de la maladie :

- des souris dont le gène de la $\beta 2$ microglobuline a été invalidé, développent une surcharge en fer progressive [52];
 - la mutation C282Y, en détruisant un pont disulfure, entraîne bien un défaut de fixation de la B2 microglobuline au domaine $\alpha 3$ de la protéine HFE, et ensuite un défaut de routage de la protéine à la membrane cellulaire [50].
- la mutation H63D, transversion d'une cytosine en guanine dans l'exon 2 en position 187, se traduit par le changement d'une histidine en acide aspartique au niveau de l'acide aminé 63 [47].

Son rôle dans l'hémochromatose est controversé ; en effet sa fréquence élevée dans la population générale a spontanément suggéré qu'il s'agissait d'un simple polymorphisme. Mais, chez les sujets hémochromatosiques, les chromosomes non-C282Y portent la mutation H63D avec une fréquence plus élevée que dans la population générale. Les sujets hétérozygotes composites (C282Y/H63D) ou homozygotes H63D présentent une surcharge modérée ou nulle ; sur la base de ces différentes observations elle peut être définie comme une mutation mineure de pénétrance faible, favorisant la surcharge en fer en association avec d'autres facteurs génétiques ou environnementaux [53].

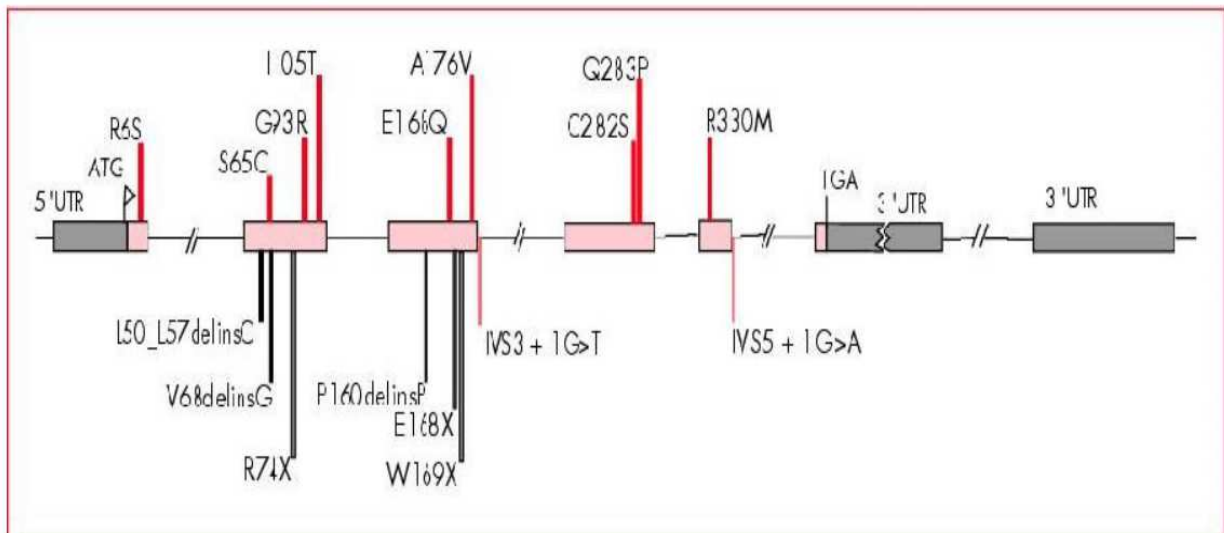


Figure 17: Position des 17 mutations rares et privées du gène HFE [54].

Les mutations faux sens sont indiquées en rouge, les délétions en noir, les mutations non-sens en gris et les mutations d'épissage en rose.

L'hémochromatose a toujours été décrite comme une pathologie d'origine celte ; la description du gène HFE et de la mutation principale C282Y semble confirmer cette hypothèse. En effet, cette mutation n'est jamais observée sur les continents Asiatique et Africain [55,56] et est essentiellement présente dans les populations nord-européennes ou d'origines européennes telles que celles des États-Unis ou d'Australie. La fréquence des hétérozygotes est basse ou nulle sur le pourtour méditerranéen et s'élève en suivant un gradient sud-est nord-ouest, atteignant son maximum en Irlande (20 %) [57] et dans le sud de la Bretagne (17,4 %) [46].

La fréquence relativement basse observée en Italie (60 %)[58, 59]et dans le sud de la France (inférieure à 80 %) [60] a fait évoquer la présence d'autres mutations au sein du gène HFE, ou même l'existence d'autres gènes.

L'absence d'autres mutations documentées dans des familles qui présentent une surcharge en fer non liée à la mutation C282Y, conduit à évoquer l'existence d'autres gènes ou facteurs génétiques. Ces autres déterminants génétiques pourraient être liés ou non au chromosome 6. L'hypothèse d'une localisation sur le chromosome 6 est étayée par des études de déséquilibre de liaison [61] et par la description de patients non-C282Y dont les apparentés, également

affectés, présentent les mêmes haplotypes au niveau du chromosome 6 [62]. Au contraire, la description de formes héréditaires de surcharge en fer non liées au chromosome 6 sont évocatrices de l'existence d'un ou plusieurs gènes localisés sur d'autres chromosomes [63]. Dans ce cadre, on peut évoquer les hémochromatoses juvéniles [64] ou les surcharges en fer héréditaires décrites chez les américains d'origines africaines [65] .

▪ **Hétérogénéité génique**

Une hétérogénéité génique (ou hétérogénéité de locus) est observée dans l'hémochromatose, plusieurs gènes pouvant être impliqués séparément, avec un seul gène par famille. Ainsi, d'autres gènes que le gène HFE1 sont responsables d'hémochromatoses.

- Les gènes HFE2 sont responsables de surcharges en fer précoces (débutant avant 30 ans) de transmission autosomique récessive :

- Le gène HFE2A, qui code pour l'hémochromatose juvénile, a été décrit récemment.

- Le gène HFE2B est responsable d'anomalies au niveau du gène codant pour l'hepcidine.

- Le gène HFE3, ou TFR2, est un gène présentant une homologie de structure avec le gène codant pour le récepteur 2 de la transferrine. L'étude de sujets originaires de Sicile ayant une hémochromatose non liée au gène HFE1 a permis de mettre en évidence une mutation au niveau du gène TFR2, la mutation Y250X .

- Le gène HFE4, gène codant pour la ferroportine 1 pour lequel plusieurs mutations ont été décrites, de transmission autosomique dominante, est responsable d'une forme particulière de surcharge en fer qui s'exprimerait plus tardivement que l'hémochromatose HFE [23] .

-

▪ **Hétérogénéité allélique**

Au niveau du gène HFE1, une hétérogénéité allélique est observée, un grand nombre de mutations d'un même gène peuvent être responsables de la maladie. Les deux premières mutations identifiées étaient la mutation C282Y, à l'origine d'une altération de la liaison de la protéine HFE à la β 2- microglobuline, et la mutation H63D dont le rôle dans la genèse de la surcharge en fer est mal connue. Depuis 1999 de nouvelles mutations ont été mises en

évidence au niveau du gène HFE1 (**tableau VIII**). Le rôle de ces différentes mutations, dans la surcharge en fer, reste à définir [23].

▪ **Polymorphismes**

Différents polymorphismes au niveau d'exons ou d'introns ont également été mis en évidence au niveau des sites d'épissage à l'origine de la délétion d'un exon ou pouvant être à l'origine d'erreurs de génotypage, mais sans influence sur le métabolisme du fer. Dans certaines conditions opératoires non conformes aux procédures de la PCR (Polymerase Chain Reaction), la présence de ces polymorphismes empêcherait l'amplification des allèles normaux, et il en résulterait une surestimation du nombre de sujets homozygotes C282Y. Jeffrey et Adams ont analysé la littérature consacrée aux faux positifs liés au polymorphisme 569A associé à la mutation C282Y et pouvant interférer avec les enzymes de restriction utilisées en PCR. Sur les 5 études publiées et analysées par ces auteurs, le nombre de faux positifs était compris entre 0 et 4,5 % [23].

2.3.2. Anomalies moléculaires

Le mécanisme moléculaire qui lie HFE au métabolisme du fer reste imparfaitement connu. Un rôle de HFE comme molécule participante, au niveau entérocytaire, aux mécanismes permettant d'apprécier le contenu de l'organisme en fer et d'adapter alors le niveau d'absorption digestive de fer est évoqué. L'impact de l'expression d'HFE au niveau macrophagique apparaît aussi non négligeable. Enfin, plus récemment, le rôle de l'expression d'HFE dans le contrôle de l'expression de l'hepcidine, molécule clé du métabolisme du fer, a été montré. Malgré tout de nombreuses incertitudes persistent [66].

▪ **HFE et le métabolisme du fer**

Bien que proche structurellement des molécules HLA de classe I, HFE ne jouerait pas de rôle dans la présentation d'antigènes. Si, comme nous le verrons, les fonctions moléculaires qu'elle exerce ne sont pas identifiées, on peut affirmer avec certitude qu'elle joue un rôle dans le contrôle du métabolisme du fer.

L'association de la mutation C282Y et du phénotype hémochromatosique a bien sûr été le premier élément en faveur du rôle de HFE dans le métabolisme du fer. La conséquence de

cette mutation est la rupture d'un pont disulfure qui participe à la conformation globulaire de la partie extracellulaire, gênant l'association avec la $\beta 2$ microglobuline et altérant ainsi l'expression de la protéine sur la membrane des cellules [47, 67,68].

Les mutations H63D et S65C n'entraînent a priori pas de modifications aussi importantes de la zone d'interaction avec la $\beta 2$ microglobuline. Ainsi pourrait s'expliquer le moindre impact de ces mutations sur le métabolisme du fer.

L'hypothèse du rôle de la protéine HFE dans le métabolisme du fer a été confirmée par l'obtention, par plusieurs équipes, de souris invalidées (knock-out) pour le gène HFE qui, alors qu'elles n'exprimaient pas la protéine HFE, ont développé une surcharge en fer comparable à celle observée au cours de l'hémochromatose génétique [69]. De plus, Levy et al. générant des souris Knock-in, c'est-à-dire présentant une mutation du gène HFE identique à la mutation observée C282Y chez l'homme, ont aussi mis en évidence une surcharge en fer « hémochromatosique ». Enfin, un argument supplémentaire est apporté par la constatation chez les souris invalidées pour le gène de la $\beta 2$ microglobuline (partenaire de HFE) du développement d'une surcharge en fer [52].

▪ **HFE et l'absorption digestive de fer**

Très rapidement après la description de l'association entre la mutation C282Y du gène HFE et le phénotype hémochromatosique, un autre élément a permis de rapprocher la molécule HFE du métabolisme du fer, mais cette fois au niveau moléculaire.

En effet, dans une étude structurale, Lebron et al. [70], ont clairement montré l'association possible du complexe HFE – $\beta 2$ microglobuline avec le récepteur de la transferrine 1. Ce récepteur est une molécule clef du métabolisme du fer car il permet aux cellules d'effectuer la première étape de captation du fer-transferrine à partir du courant plasmatique participant ainsi aux mécanismes qui permettent d'assurer l'approvisionnement en fer de la cellule. Ceci est réalisé pour une revue voir [71,72] après liaison de la transferrine chargée en fer au récepteur de la transferrine, par internalisation du complexe au cours d'un processus d'endocytose. Le récepteur est ensuite recyclé à la surface de la cellule après libération du fer dans la vésicule d'endocytose puis transfert dans le cytosol, probablement grâce au transporteur transmembranaire de fer qu'est DMT1 (DivalentMetal Transporter 1). Cette liaison du récepteur de la transferrine à HFE a été confirmée biologiquement.

Différentes études ont montré que la protéine HFE normale pourrait diminuer l'affinité de la transferrine pour le récepteur de la transferrine et affecter ainsi la quantité de fer-transferrine internalisé dans la cellule, en particulier au niveau entérocytaire au niveau de son pôle basal.

Cependant, dans cette hypothèse, lorsqu'existe une mutation C282Y, la non expression de HFE sur la membrane cellulaire devrait conduire à une pénétration plus importante de fer-transferrine dans l'entérocyte, informant la cellule d'un niveau de fer plasmatique trop élevé dans l'organisme. Ceci est paradoxal puisque l'entérocyte apical du malade atteint d'hémochromatose a une absorption de fer augmentée et se comporte en fait comme un entérocyte averti qu'il n'y a pas assez de fer dans l'organisme. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que la régulation de l'expression de la ferritine, du récepteur de la transferrine et de l'Iron Regulatory Protein (IRP), protéines régulées par le stock en fer cellulaire, étaient coordonnées.

Il faut cependant mentionner que la majorité des résultats sur la relation HFE-récepteur de la transferrine 1 ont été obtenus in vitro dans des modèles surexprimant l'un ou l'autre des éléments du complexe ternaire HFE- β 2 microglobuline-récepteur 1 de la transferrine ce qui est probablement un élément susceptible d'introduire des biais. Ainsi, Waheed et al. ont montré dans un modèle de cellules de hamster exprimant le récepteur de la transferrine 1 que la protéine HFE normale augmentait la captation du fer-transferrine par ces cellules.

Toutes ces constatations ont fait évoquer la participation de la protéine HFE au contrôle de l'absorption digestive de fer [72].

L'hypothèse est que la molécule HFE qui est exprimée au niveau des entérocytes des cryptes villositaires participerait à la perception du contenu en fer de l'organisme et ainsi à la programmation du niveau d'absorption des entérocytes matures de l'apex des villosités. Plusieurs auteurs ont analysé l'expression de certaines molécules impliquées dans la captation entérocytaire du fer. Les résultats obtenus concernant DMT1, qui intervient dans le transport transmembranaire apical du fer à partir de la lumière digestive vers le cytoplasme entérocytaire, sont contradictoires. En effet, une augmentation de l'expression de DMT1 a été rapportée chez la souris HFE knock-out et chez l'homme au cours de l'hémochromatose génétique.

À l'inverse, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de modification significative de ce transporteur dans des modèles murins d'hémochromatose génétique.

Certains ont retrouvé des anomalies d'expression de Dcytb, ferriréductase exprimée sur la membrane apicale de l'entérocyte et dont l'activité permet la captation de Fe²⁺ par l'entérocyte, ou bien de la ferroportine, protéine localisée sur le versant plasmatique de l'entérocyte apical et contribuant à la sortie du fer des entérocytes vers le courant plasmatique [72].

▪ **HFE et macrophages**

Le macrophage est une source très importante de fer biodisponible pour l'organisme. Le fait qu'il ne se surcharge que très tardivement au cours de l'hémochromatose génétique a fait évoquer l'hypothèse d'un impact de la mutation C282Y du gène HFE sur le métabolisme du fer macrophagique. Montosi et al.[73] étudiant des macrophages de patients hémochromatosiques ont montré que ces cellules captaient le fer en quantité comparable à celle retrouvée dans des macrophages de sujets témoins. Par contre, le fer entré dans les macrophages hémochromatosiques était libéré de façon plus rapide. Cette fuite anormale de fer était corrigée lorsque les macrophages des malades hémochromatosiques exprimaient artificiellement la protéine HFE normale. Ces constatations sont en parfait accord avec les observations histologiques et, dans ce cas, la protéine HFE normale jouerait un rôle dans le contrôle du contenu en fer du macrophage. Cette hypothèse est renforcée par les résultats similaires de Drake Smith et al. dans une lignée de monocyte/macrophage et dans des macrophages obtenus de sujets témoins et hémochromatosiques [74].

Dans le but de réconcilier les hypothèses duodénale et macrophagique, les auteurs proposent que la protéine HFE puisse jouer, selon l'état de saturation en fer de la transferrine, deux rôles distincts et exclusifs. Si la saturation de la transferrine est basse, HFE en se liant à son récepteur favoriserait la libération du fer par les macrophages et l'absorption digestive de fer. À l'inverse, si la saturation de la transferrine est haute, la molécule HFE ne pourrait se fixer sur le récepteur de la transferrine, favorisant la rétention de fer dans les macrophages et la diminution de l'absorption digestive de fer. Au cours de l'hémochromatose liée à HFE, ce mécanisme serait perturbé, limitant la capacité de rétention de fer dans les macrophages et favorisant l'absorption digestive du fer.

▪ HFE et hepcidine

L'hepcidine, dont le gène est localisé sur le chromosome 19, est une molécule identifiée chez l'homme tout d'abord dans le plasma et dans l'urine [75,76]. La proforme de l'hepcidine est synthétisée par le foie, et plus particulièrement par les hépatocytes [77]. La molécule a initialement été caractérisée pour ses effets antimicrobiens [75,76]. Le rôle potentiel de l'hepcidine dans la « défense » de l'organisme a été renforcé par des résultats expérimentaux qui ont montré son induction dans différentes situations de stress [77,78].

Un lien entre hepcidine et métabolisme du fer a été mis en évidence par Pigeon et al. [77] qui ont identifié deux gènes homologues codant l'hepcidine chez la souris (hepcidine 1 et 2) et mis en évidence l'induction de l'expression de l'hepcidine lors d'une surcharge en fer expérimentale. Cette inductibilité était retrouvée, à un niveau plus modeste, chez des souris n'exprimant pas la $\beta 2$ microglobuline présentant une surcharge en fer d'origine génétique. Nicolas et al. étudiant un modèle de souris knock-out pour le gène USF2, localisé à proximité des gènes de l'hepcidine, ont observé que ces souris développaient une surcharge en fer comparable à celle observée au cours de l'hémochromatose génétique et mis en évidence la non expression des gènes de l'hepcidine chez ces souris. Ils ont alors émis l'hypothèse que l'hepcidine pouvait être une hormone qui régulerait le métabolisme du fer en contrôlant l'absorption digestive du fer et la sortie du fer des macrophages [79]. Cette hypothèse a été renforcée par la démonstration que des souris transgéniques hyperexprimant le gène codant l'hepcidine 1 présentaient une déficience en fer majeure qui était le plus souvent létale à la naissance [80].

L'hypothèse est donc qu'un faible niveau d'hepcidine serait à l'origine d'une surcharge en fer en favorisant l'hyperabsorption digestive de fer et la libération de fer à partir des macrophages [79]. Cette hypothèse a été largement renforcée par la description par Roetto et al. [81] de mutations homozygotes du gène de l'hepcidine chez des malades qui présentent une hémochromatose juvénile non liée à HFE. À l'inverse, un niveau élevé d'hepcidine serait responsable d'une carence en fer par limitation de la captation de fer par l'organisme et rétention de fer dans les macrophages, comme observé au cours des anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques [79, 82,83]. Le mécanisme moléculaire par lequel l'hepcidine pourrait contrôler le métabolisme du fer n'est actuellement pas connu.

L'hypothèse d'un rôle de l'hepcidine dans l'hémochromatose génétique liée à la mutation C282Y du gène HFE avait été évoquée [79]. Elle est renforcée par la constatation d'un niveau anormalement bas d'ARNm de l'hepcidine chez les souris knock-out pour le gène HFE [82] et chez des malades présentant une hémochromatose génétique [84,85]. Un autre argument a été apporté par un modèle de souris invalidées pour le gène HFE qui exprimaient de faibles niveaux d'ARNm de l'hepcidine et présentaient une surcharge en fer, et dont le phénotype de surcharge a été corrigé en faisant exprimer le gène de l'hepcidine à un niveau élevé chez ces souris. Enfin, il faut signaler que des hémochromatoses « digéniques », associant une mutation du gène HFE à l'état hétérozygote et une mutation hétérozygote du gène de l'hepcidine ont été rapportées [86].

Les mécanismes qui lient HFE et hepcidine doivent aujourd'hui être précisés. Une interaction physique entre hepcidine plasmatique et le complexe membranaire associant HFE, β 2 microglobuline et récepteur de la transferrine 1 avait été évoquée mais n'est pour l'instant pas confirmée [79,87]. Il faut noter que la démonstration d'un effet de la mutation HFE sur l'expression de l'hepcidine et l'hypothèse d'un rôle hormonal de l'hepcidine sur le métabolisme du fer vont dans le sens d'un effet systémique de la mutation HFE, le foie gouvernant alors le métabolisme du fer. À l'inverse, tous les résultats obtenus in vitro dans des modèles mimant les systèmes entérocytaires et macrophagiques prônent un effet local de la mutation HFE. Une intégration de l'ensemble de ces données est donc nécessaire.

Le mécanisme impliqué dans le rétrocontrôle de l'expression de l'hepcidine dans l'hémochromatose liée à la mutation du gène HFE doit être précisé. Les facteurs régulateurs identifiés incluent le statut en fer de l'organisme [79, 88,89], certains médiateurs de l'inflammation [77, 78,90], une modification du phénotype hépatocytaire et l'anémie [90,91].

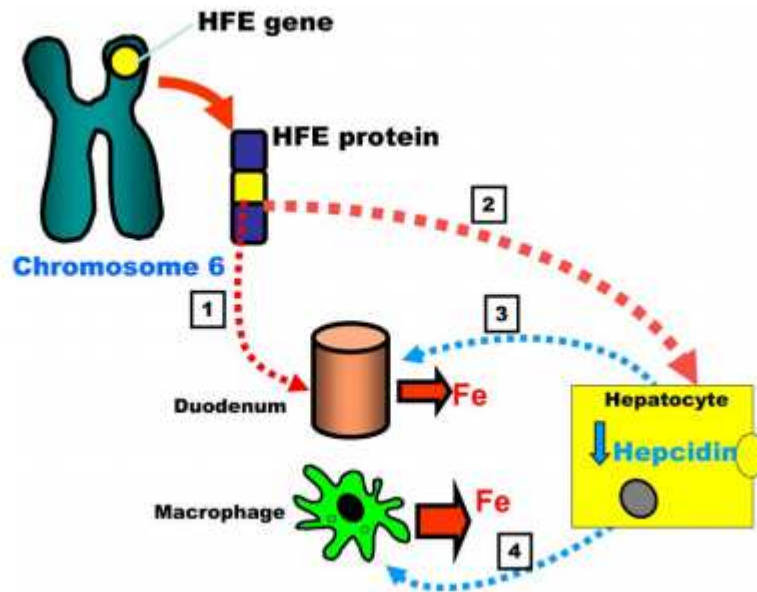


Figure 18: Rôle de l’hepcidine dans le développement de l’hémochromatose génétique HFE [92].

1 Programmation cryptique. **2** Programmation systémique, impliquant le rôle hormonal de l’hepcidine, dont la diminution de production hépatocytaire conduit à un efflux accru de fer à la fois à partir des entérocytes duodénaux **3** et des macrophages **4**.

3. Hémochromatoses non liées au gène HFE-1

Il a récemment été identifié d’autres entités de surcharge en fer transmises génétiquement et correspondant donc à des hémochromatoses génétiques, mais non liées aux mutations du gène HFE.

Une nomenclature a été proposée où l’hémochromatose génétique classique liée à HFE, de très loin la plus fréquente, a été appelée hémochromatose HFE-1, les autres hémochromatoses étant classées numériquement en fonction du gène impliqué [72].

3.1. Hémochromatose de type 2

3.1.1. Hémochromatose de type 2a, hémochromatose liée au gène HJV

Le gène le plus fréquemment en cause dans hémochromatose juvénile (type2a) a été identifié en 2004 [93]. Il est localisé sur le chromosome1 (1p21) et code une nouvelle protéine

appelée hémojuvéline [94]. Les modèles animaux de souris invalidées pour le gène HJV ont confirmé que HJV était responsable de formes sévères d'hémochromatose juvénile [95].

La protéine HJV est hautement exprimée dans le foie, les muscles et le cœur. Son identification a hautement contribué à éclaircir la voie de régulation de l'hepcidine.

HJV est un membre de la famille des repulsive guidance molecules (RGM). HJV, comme les autres RGMs, agit comme corécepteur des bone morphogenic proteins (BMP), révélant un lien non suspecté entre fer et cytokines de la famille TGF- β [94]. BMP6 à la surface de l'hépatocyte forme un complexe avec les récepteurs BMP de type 1 et 2 et le corécepteur HJV pour activer la voie mothers against decapentaplegic homolog (SMAD). Les SMAD 1/5/8 phosphorylées forment alors des complexes hétéromériques avec SMAD4, migrent vers le noyau et activent la transcription du gène cible HAMP, aboutissant à la sécrétion de la forme active de l'hormone hepcidine qui agit sur la ferroportine (exportatrice du fer ferreux) exprimée dans les entérocytes matures et dans les macrophages du foie et de la rate.

L'interaction de l'hepcidine avec la ferroportine bloque la sortie cellulaire du fer. BMP6 est contrôlé par le fer[96] et constitue un régulateur endogène capable d'induire dans le foie l'expression de l'hepcidine. Une disruption du gène BMP6 ou une invalidation du gène SMAD4 chez la souris entraîne une surcharge en fer massive du foie [97].

La disruption conjointe des gènes HFE et TFR2 entraîne un phénotype juvénile, suggérant que l'effet de HFE et TRF2 est additif sur la modulation de l'hepcidine [98], ce complexe étant potentiellement requis pour l'expression de l'hepcidine induite par la transferrine [99]. Si l'expression de BMP6 est indépendante de HFE, HFE semble cependant faciliter la transduction du signal initié par BMP6 [100].

3.1.2. Hémochromatose de type 2b, hémochromatose liée au gène HAMP

L'hepcidine (codée par le gène HAMP) a été découverte en 2000 et 2001 de façon indépendante par deux groupes à la recherche de nouveaux peptides antimicrobiens.

Krause et al.[75] ont purifié, en 2000, le peptide à partir du sang humain (appelé LEAP1 pour liver expressed antimicrobial peptide) ; Park et al.[76] en 2001, 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 ADNc suggère que le peptide est traduit comme un prépropeptide de 84 acides aminés qui est transformé (propeptide convertase) en peptides de 20 et 25 acides aminés, trouvés dans l'urine [76]. En 2001, Pigeon et al.[77] ont ensuite isolé l'ARNm murin correspondant dans le foie du fait de sa surexpression durant la surcharge ferrique chez la souris. Il code une protéine de 84 acides aminés dont la forme mature de 25 acides aminés est sécrétée dans le plasma.

Nicolas et al.[79] ont alors 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 up Stream stimulatory factor 2(USF2) impliqué dans la régulation du glucose. Ils ont ensuite montré [80] que des souris transgéniques surexprimant l'hepcidine mouraient rapidement d'une anémie par carence en fer.

La surexpression du gène de l'hepcidine a plus d'importance que l'effet de la mutation p.Cys282Tyr sur l'absorption du fer et empêche la survenue de l'hémochromatose chez les souris HFE-/-.

Ces résultats ont permis d'attribuer à l'hepcidine un rôle de régulateur central du fer, diminuant la concentration plasmatique du fer en diminuant l'absorption intestinale du fer et le relargage du fer des macrophages vers le plasma ; elle se lie à la ferroportine pour entraîner sa dégradation : le fer reste intracellulaire, dans la cellule duodénale pour être éliminé, ou dans le macrophage pour être stocké [101]. L'expression de l'hepcidine est normalement augmentée par la surcharge en fer, entraînant un mécanisme de rétrocontrôle pour limiter l'absorption intestinale de fer. Parce que cette régulation à la hausse de l'hepcidine, attendue en réponse à la surcharge en fer, est altérée chez les patients porteurs d'une HG, HFE est supposé être impliqué dans la régulation de l'expression de l'hepcidine [100,102]. Chez l'homme, dès 1978, des observations cliniques anecdotiques isolaient une forme particulière d'hémochromatose sévère (hypogonadisme, cardiomyopathie), à début précoce, dans les deux sexes, avec une surcharge en fer considérable [103].

Le premier gène identifié en 2003 dans cette forme d'hémochromatose (hémochromatose juvénile type2b) a été HAMP, localisé sur le chromosome19 (19q13.1), codant l'hepcidine [81]; les deux allèles de l'hepcidine étaient inactivés par des mutations chez des probands non apparentés d'origines méditerranéennes. Les mutations rapportées sont à l'origine d'une

inactivation complète de la protéine, ou d'une substitution d'une des cystéines invariantes du peptide, ou encore d'un nouveau codon d'initiation ATG hors phase [104]. Des mutations dans le promoteur du gène codant l'hepcidine peuvent aussi altérer la transcription du gène [105].

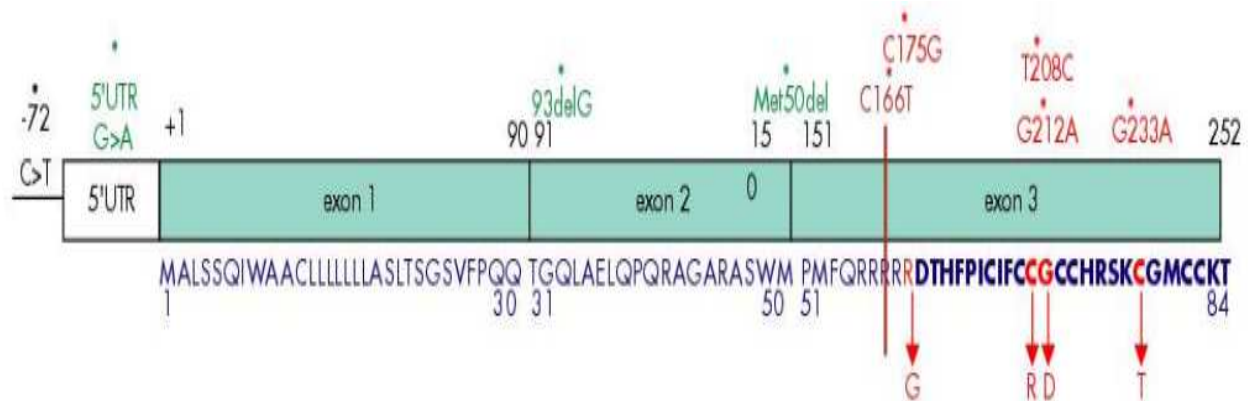


Figure 19: Les mutations du gène HAMP codant l'hepcidine [106].

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

3.2. Hémochromatose de type 3 (TFR2)

L'impact de mutations du gène TRF2 localisé sur le chromosome 7 (7q22), à l'origine de l'hémochromatose de type 3 a été rapporté en 2000 [107]. Le gène TFR2 code une protéine transmembranaire, membre de la famille des récepteurs à la transferrine, homologue de TRF1. TRF2 est hautement exprimé dans le foie, où il contribue à contrôler le métabolisme du fer, bien qu'il semble-t-il un rôle mineur sur le transport du fer [108]. En effet, son interaction avec HFE en présence de la transferrine peut réguler la production de l'hepcidine. Lorsque HFE est muté, une inhibition de l'activité biologique de TFR2 pourrait se produire, conduisant à une perturbation de la voie MAP/ERK, à l'origine d'une diminution de la transcription du gène codant l'hepcidine [109]. Les premiers patients décrits étaient homozygotes pour une mutation non-sens (p.Y250X) à l'origine d'une protéine tronquée. D'autres mutations ont été identifiées en Europe (sud) et au Japon, avec un phénotype moins

sévère que l'hémochromatose juvénile et plus proche de l'hémochromatose HFE, malgré un début plus précoce [110].

Le gène TFR2. 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 [111].

▪ **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. 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 [112].

▪ **Forme digénique d'hémochromatose juvénile**

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.

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 [112].

3.3. Hémochromatose de type 4

Gène de la ferroportine (SLC40A1) et mutations : l'hémochromatose à double face.

La ferroportine IREG1/MTP1 (SLC40A1), protéine avec un domaine transmembranaire multiple, a été identifiée en 2000, avec un rôle présumé d'exporteur du fer ferreux, exprimée uniquement sur des cellules jouant un rôle essentiel dans l'homéostasie du fer : entérocytes duodénaux, macrophages tissulaires et syncytiotrophoblastes placentaires. La ferroportine est codée par un gène présent sur le chromosome 2q32, dont les mutations sont à l'origine de deux phénotypes très différents de la maladie de la ferroportine, selon l'altération de la fonction de la protéine. Dès 1999, une forme particulière d'hémochromatose est décrite (type macrophage, qui deviendra le type 4A), singulière par sa transmission autosomique, une surcharge en fer principalement localisée aux cellules de Küpffer et une hyperferritinémie contrastant avec une saturation de la transferrine normale; la mutation associée p.A77D de la ferroportine sera découverte deux ans plus tard. De nombreuses mutations ont été trouvées, le plus souvent privées, à l'exception d'une délétion de la valine (p.V162del), plus constante.

Dans ces cas, la surcharge en fer est due à une perte de fonction de la ferroportine, entraînant une rétention anormale du fer dans les macrophages et une réduction du pool de fer plasmatique. Bien différente est la seconde forme de la maladie de la ferroportine, caractérisée par un phénotype d'hémochromatose (type4B) avec saturation élevée de la transferrine et surcharge en fer hépatique, liée à des mutations telles que p.N144H et p.C326Y. Dans ces cas, la ferroportine a une expression cellulaire normale et une fonction de transport préservée, mais présente une résistance soit partielle (p.N144H), soit totale (p.C326Y) à l'effet inhibiteur de l'hepcidine, entraînant un «gain» de fonction de la ferroportine, exprimée en permanence à haut niveau, permettant une libération importante du fer vers le plasma. D'autres mutations telles que N144D/T, Y64K/N, C326S, Y501C affectent la capacité de l'hepcidine à internaliser, puis dégrader le complexe-hepcidine-ferroportine[19].

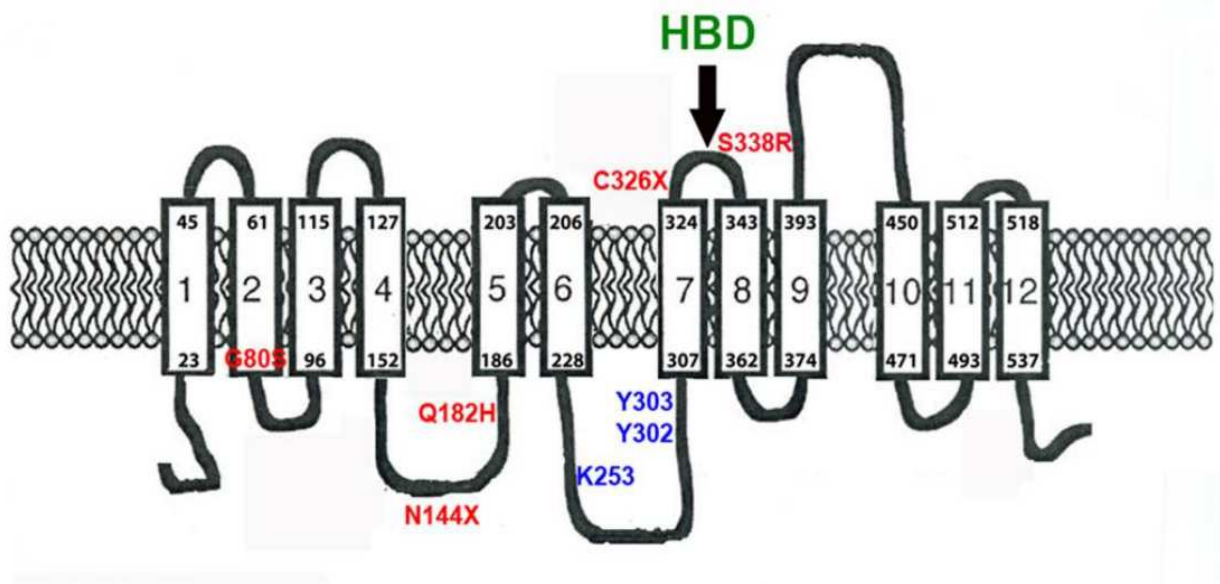


Figure 20: Modèle prédictif de FPN montrant la position des mutations qui conduisent à la résistance à l'hepcidine [113].

▪ **FPN1 et hémochromatose [112].**

Il s'agit d'une hémochromatose de transmission autosomique dominante. Elle constitue une forme atypique d'hémochromatose. 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.**

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 [112].

▪ **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 [112].

3.4. L'hémochromatose néonatale.

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

La transmission génétique est cependant encore discutée. Arguant contre une origine génétique de la maladie, certains auteurs ont mis en évidence un facteur maternel à savoir un anticorps antifacteur ribonucléoprotéique (de nature inconnue) 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 en cause reste à découvrir. Il est probable que l'antigène en cause soit une protéine hépatique fœtale [114,115].

V. EXPRESSION PHENOTYPIQUE

1. Phases évolutives de la maladie

L'hémochromatose HFE1 affecte les sujets des deux sexes, mais les femmes expriment plus tardivement la maladie (effet protecteur vis-à-vis de la surcharge en fer des menstruations et des grossesses). Elle évolue en plusieurs phases : une phase de latence clinique où seuls les signes biologiques de surcharge en fer prédominent, une phase symptomatique plus tardive, et une phase durant laquelle les complications organiques liées à la surcharge en fer sont observées.

- La phase de latence clinique (absence de plainte symptomatique des patients) a une durée moyenne estimée à 20 ans. Biologiquement, elle est caractérisée par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine, le CST étant considéré comme anormal dès qu'il est > 45 %, puis une augmentation de la ferritinémie. Chez l'adulte sain, la ferritinémie est comprise entre 30 et 300 µg/l chez l'homme, et 20 et 200 µg/l chez la femme, mais ces valeurs de référence ne sont données qu'à titre indicatif, compte tenu de la variabilité pouvant exister entre les réactifs utilisés par les laboratoires.
- La phase clinique symptomatique est caractérisée par des signes aspécifiques, très variés, les tableaux mono ou paucisymptomatiques étant fréquent : asthénie, arthropathies (mains, poignets, chevilles), perturbation du bilan hépatique ou du métabolisme des glucides, hypogonadisme, troubles du rythme cardiaque [23]. Elle apparaît à partir de l'âge de 20 à 30 ans [26].
- La phase de complications correspond à l'installation des lésions viscérales, et caractérisée par l'un des signes suivants: mélanodermie, diabète, insuffisance cardiaque, myocardiopathie, hépatomégalie liée à une fibrose hépatique, voire une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire [23]. Elle ne se manifeste en général qu'à partir de l'âge de 40 à 60 ans [26].

2. Symptômes

La méconnaissance des premiers symptômes qui n'ont rien de spécifique doivent attirer l'attention chez un sujet « trop jeune pour avoir » :

- Une fatigue extrême, physique et psychique, véritable épuisement jusqu'à l'état dépressif, inexplicable par les causes habituelles mais sans anorexie, ni amaigrissement et due à l'atteinte du système endocrinien.
- Des douleurs articulaires métacarpo-phalangiennes des 2^{ème} et 3^{ème} doigts (serrement de main, passage de vitesse en voiture, utilisation d'outils manuels...), des douleurs des chevilles pour descendre ou monter les escaliers et à la marche, parfois déjà douleurs des grosses articulations (hanche, genou...).
- Des troubles sexuels (troubles de l'érection, de la libido, aménorrhée) expliqués, refoulés, non avoués souvent.
- Une arythmie cardiaque par intermittence.
- Un essoufflement à un effort minime.
- Des douleurs abdominales diffuses [25].

3. Complications

La fatigue permanente extrême (95 %) gênant toute activité professionnelle ; le patient « dévalué », incompris, rejeté, considéré comme « fumiste » par la famille ou l'employeur, est souvent obligé de limiter ses activités. Une invalidité, plus tard définitive, pour raisons professionnelles, précédée de harcèlement au travail, d'incapacité, d'état dépressif pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation.

Les signes cutanés et la mélanodermie (90%) : la mélanodermie, différente du hâle solaire, est une hyperpigmentation gris verdâtre sur les zones exposées au soleil, les cicatrices (**fig. 21 et 22**). Elle est due à la stimulation de la mélanogénèse dans la couche basale de l'épiderme par l'hémosidérine. Il y a aussi une pigmentation ardoisée dans la bouche, le palais et sur les conjonctives. Beaucoup plus rares sont les déformations des ongles (blancs: leuconychie, ou concaves: koïlonychie, perte de la lunule), une diminution de la pilosité, une peau fine ou parfois squameuse, écailleuse, véritable ichtyose (peau en « écailles de poisson ») [25].



Figure 21: Mélanodermie de la face et des parties découvertes chez un homme de 50 ans atteint d'hémochromatose génétique HFE [25].



Figure 22: Mains bronzées du même patient hémochromatosique [25].

L'Atteinte hépatique Avant le stade de cirrhose, l'hépatomégalie est un signe commun. Elle prédomine volontiers en lobe gauche. La biologie hépatique est normale ou peu perturbée, l'anomalie la plus fréquente étant une augmentation, au maximum d'un facteur 3, du taux sérique des alanines aminotransférases (ALAT) chez près de la moitié des patients non cirrhotiques.

En l'absence de cofacteurs hépatotoxiques, le développement d'une cirrhose intervient pour des concentrations hépatiques en fer supérieures à 300 $\mu\text{mol/g}$. Il s'agit d'une fibrose annulaire qui respecte l'architecture vasculaire et dont la traduction se limite longtemps à une volumineuse hépatomégalie prédominant en lobe gauche et, dans deux tiers des cas, à une cytolyse modérée en ALAT. Cette cirrhose se complique rarement d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'une hypertension portale, sauf en cas d'association à une autre cause de maladie chronique du foie. Les homozygotes C282Y qui boivent plus de 60 g (voire 40 g) d'alcool pur par jour présentent un risque de cirrhose multiplié par un facteur 9 par rapport aux autres homozygotes.

La complication majeure de la cirrhose hémochromatosique demeure la survenue d'un cancer primitif du foie qui rend compte du décès de 30 % à 45 % des patients hémochromatosiques dans les séries les plus récentes. Il s'agit, dans plus de 80 % des cas, d'un carcinome hépatocellulaire et, dans les autres cas, d'un cholangiocarcinome ou d'une tumeur mixte. Ces tumeurs n'ont pas de caractéristiques cliniques ou biologiques particulières. Le risque d'un patient cirrhotique de développer un cancer primitif du foie a été estimé 200 fois supérieur à celui de la population générale. Il persiste après la désaturation dès lors qu'une cirrhose est installée. Des facteurs de risque additionnels existent. Ce sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, les stigmates d'une infection virale B ou C et la présence, sur la biopsie initiale, de foyers hépatocytaires dépourvus de fer. Plus de la moitié des patients qui présentent de tels foyers évoluent vers un carcinome hépatocellulaire[24].



Figure 23: Cirrhose hémochromatosique [25]: couleur gris fer, surface micronodulaire, foie difforme, recouvert de micronodules caractéristiques de la cirrhose.



Figure 24: Cirrhose d'hémochromatose génétique désaturée, cancer localisé au foie droit (partie supérieure, de couleur différente et surélevée, du lobe droit) [25].

Les lésions ostéo-articulaires (90 %)

Très fréquentes dans l'HG, elles sont de deux types :

a. Les atteintes articulaires caractéristiques sont précoces. Elles altèrent la qualité de vie, plus que la fatigue. Un fait spécifique est la présence de rhumatismes localisés à 20-30 ans, surtout aux 2^{ème} et 3^{ème} doigts (**fig. 25 à 29**). Elles ressemblent à l'arthrose banale : pincements articulaires, condensations osseuses, géodes, becs de perroquet ; rapidement diffuses aux chevilles, genoux, hanches, épaules, rachis. L'atteinte des grosses articulations peut mimer une polyarthrite rhumatoïde avec des accès de synovite ou de pseudo-goutte [25].

Radiologiquement, peuvent être observés :

-des stigmates de chondrocalcinose dans les interlignes articulaires et à la périphérie des articulations.

- des signes d'arthropathie chondrale et sous-chondrale sur des articulations peu touchées par l'arthrose, avec des géodes cernées par une condensation et disposées dans la zone osseuse sous-chondrale, des ostéophytes à extrémité arrondie ou acuminée en hameçon [24].



Figure 24: Arthropathie des articulations métacarpo-phalangiennes d'allure mixte, destructrice (pincement de l'interligne articulaire et géodes sous-chondrales) et constructive (condensation osseuse et ostéophytose périphérique) [116].

A. Radiographie de la main de face. B. Cliché centré sur les articulations métacarpo-phalangiennes.



Figure 25: Chondrocalcinose femoro-tibiale droite caractéristique d'une hémochromatose (liseré blanchâtre à gauche sur la photo) formée par des cristaux de calcium [25].

Figure 27: Coxarthrose (perte de l'interligne artriculaire (↙), foyer d'ostéonécrose en haut de la tête fémorale (↑↑) [25].

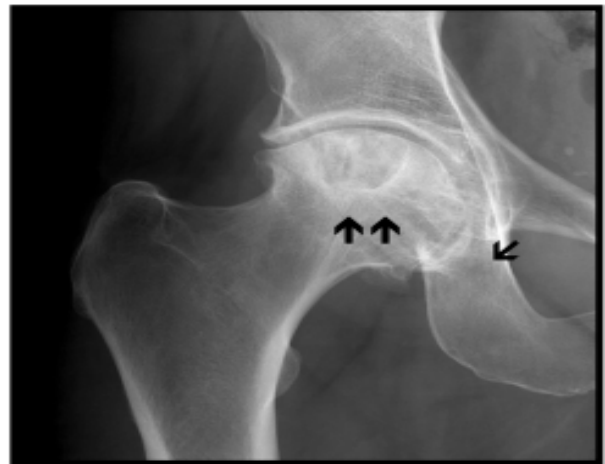


Figure 28: Radiographie du bassin de face, avec prothèse à droite (↓), coxarthrose à gauche typique d'une lésion osseuse évolutive (disparition complète de l'intervalle artriculaire (→), remaniement osseux de la tête fémorale (↓) [25].

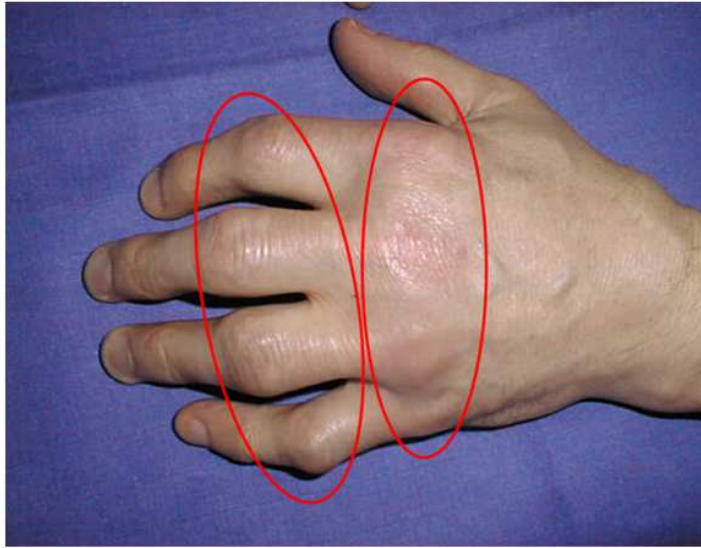


Figure 29: Rhumatisme hémochromatosique. Aspect inflammatoire typique des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales [30].

b. L'atteinte osseuse est l'ostéoporose (20%), corrélée au taux de ferritine, accrue fortement par la ménopause, qui peut conduire à des fractures (poignet (12%), hanche (7%), vertèbre (2%)) ou à des tassements vertébraux (2 %). L'ostéodensitométrie confirme la fuite du calcium, due au fer, à l'atteinte hépatique, à l'insuffisance gonadique [25].

Le diabète sucré (40 %) : il est insulino-nécessitant, dû à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans par le fer. Le diabète de type 1 est le plus souvent irréversible. L'insulinorésistance due à la cirrhose hépatique aggrave encore le diabète. En plus des saignées, un traitement insulinique est nécessaire mais difficile à contrôler, car le turn-over des hématies accéléré par les saignées va sous-estimer l'hémoglobine glyquée et donc l'appréciation de l'équilibre glycémique. Un diabète de type 2 peut être associé, plus rarement [25].

L'hypogonadisme (35 %) : est dû à l'accumulation de fer dans l'hypophyse. Il y a diminution de la sécrétion de FSH et LH qui en est la cause. De ce fait, chez l'homme, il y a une impuissance sexuelle, une atrophie testiculaire, une perte de la pilosité qui s'associent à une diminution de la sécrétion de testostérone. Chez la femme, le déficit hormonal peut provoquer une aménorrhée et une ménopause précoce. Il n'y a pas de stérilité entre 20 et 35 ans [25].

L'atteinte cardiaque (15%) : est rare [25]. Dans ses formes évoluées, elle se traduit par :

- Des troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation auriculaire, de tachycardie supra ventriculaire paroxystique, de flutter auriculaire ou de bloc auriculoventriculaire ;
- Une insuffisance cardiaque congestive avec gros cœur radiologique, dysfonction systolique globale en échocardiographie et hyposignal cardiaque en IRM.

Le plus souvent, elle se limite à des anomalies échocardiographiques associant hyperéchogénicité cardiaque, augmentation de volume du ventricule gauche sans épaissement pariétal et diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [24] .

Tableau V et VI: Classification des surcharges en fer primaires [117].

Tableau V.

	Mode de transmission	locus	Gène impliqué	Type de surcharge	Phénotype clinique observé	Phénotype biologique observé
HFE1.	Autosomique récessif.	6p21.	HFE	Parenchymateuse ou mixte	Surcharge hépatique, pancréatique, cardiaque de l'adulte	CST* augmenté puis hyperferritinémie.
HFE 2A.	Autosomique récessif.	1q21.	Hémojuvéline	Parenchymateuse	Hémochromatose juvénile.	CST* et ferritine augmentés.
HFE 2B.	Autosomique Récessif.	19q13.	Hepcidine (HAMP).		Défaillance cardiaque et insuffisance gonadotrope vers 30 ans.	
HFE 3.	Autosomique récessif.	7q22.	Récepteur de la transferrine 2.	Parenchymateuse ou mixte	Comme HFE1.	CST* et ferritine augmentés.
HFE 4.	Autosomique Dominant.	2q32.	SLC 11 A3 = SLC 40 A1 (Ferroportine)	Mésenchymateuse ou mixte.	Surcharge hépatique et SPLÉNIQUE.	Ferritine augmentée CST normal ou bas tendance à l'anémie avec les saignées.
HFE5.	Autosomique Dominant.	11q13.	H-Ferritine.	Comme HFE1.	Phénotype semblable à HFE1.	

Tableau VI.

	Mode de transmission	locus	Gène impliqué	Type de surcharge	Phénotype clinique observé	Phénotype biologique observé
Atransferrinémie congénitale.	Autosomique récessif	3q21.	Transferrine.	Comme HFE1.	Surcharge hépatique, pancréatique, rénale, myocardique, thyroïdienne.	Hyperferritinémie et anémie
Acéruleo-plasminémie.	Autosomique récessif.	3q21-24.	Céruleoplasmine	Surcharge mixte.	Surcharge mixte, hépatique, pancréatique et structures cérébrales.	Hyperferritinémie mais CST bas. Anémie.
Hémochromatose africaine.	?	?	? Non liée à HFE	Mixte.	Surcharge hépatique. Risque de CHC*	
Hémochromatose néonatale.	?	?	?	Parenchymateuse	Surcharge massive. insuffisance hépatocellulaire sur cirrhose. Mortalité périnatale.	CST* et ferritine augmentés.
Syndrome GRACILE	Autosomique récessif.	2q33-37.	BCS1L.		Retard de croissance, Amino-acidurie, cholestase, acidose lactique surcharge en fer, décès précoce.	

VI. DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

Beaucoup de médecins considèrent hémochromatose comme une maladie rare. Cette croyance est due à un manque de pénétrance du gène (pas exprimer homozygote) et l'insuffisance de médecins pour étudier le diagnostic. Il est probable que ces deux facteurs sont contributifs. Un problème majeur dans le diagnostic de l'hémochromatose est l'absence de symptômes et de la nature non spécifique des symptômes. Un patient âgé qui présente des symptômes articulaires et du diabète est rarement considéré comme ayant l'hémochromatose génétique. Beaucoup de patients supposent que les tests sanguins de routine effectués souvent dans des cliniques ambulatoires auraient testé leur statut en fer ; Toutefois, à moins que la carence en fer est suspectée, mesure du niveau de fer est pas dans le panneau habituelle de tests sanguins. Les caractéristiques présentant varient selon âge et le sexe, mais la fatigue est la plainte la plus fréquente. Les femmes sont plus susceptibles d'avoir de la fatigue, arthralgie, et la pigmentation plutôt que de maladie du foie[51].

1. Diagnostic de l'hémochromatose HFE 1

Le diagnostic positif ou diagnostic individuel deux étapes successives.

1.1. Affirmation du diagnostic

La démarche comporte essentiellement trois étapes :

a. Présentation clinique

Le diagnostic doit être évoqué le plus tôt possible à 20-35 ans [25] devant une asthénie, non spécifique, et/ou des arthralgies, très évocatrices alors que le tableau biologique ne retrouve parfois, à côté des anomalies du bilan martial qui vont orienter le diagnostic, qu'une hypertransaminémie modérée ($\times 3N$) qui ne fait pas sa preuve ou une hyperglycémie intermittente ($> 1,5$ g/l).

Les formes évoluées doivent rester l'exception, le plus souvent à 50-70 ans. A ces âges, le fer avec une surcharge de 20 à 30g altère divers organes et provoque différentes complications [25,72] :

- 1) des anomalies cutanéophanéariennes avec une mélanodermie diffuse grisâtre, atteignant également les zones non exposées à la lumière solaire.
- 2) une hépatomégalie.
- 3) un diabète, le plus souvent non insulino dépendant.
- 4) des arthralgies touchant en particulier les deuxièmes et troisièmes articulations métacarpo-phalangiennes qui sont à l'origine du classique signe de la poignée de main douloureuse, mais aussi les genoux et les poignets.
- 5) des manifestations cardiaques à type de troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire, voire d'insuffisance cardiaque.
- 6) une impuissance chez l'homme[72].

b. Présentation biologique

Les marqueurs biologiques sériques du fer constituent les éléments majeurs du diagnostic. Demandés devant un contexte clinique évocateur, il doit comprendre un dosage à jeun de [22]:

🚩 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.

a) Il existe une variabilité circadienne[118] dont le taux est maximum le matin et décroît, parfois de plus de 30 %, au fil de la journée[24]. De plus, l'ingestion de fer majore la sidérémie. C'est pourquoi le prélèvement sanguin doit idéalement se faire le matin et à jeun.

b) Divers facteurs peuvent modifier la sidérémie indépendamment de toute variation de la charge en fer. Ainsi, l'inflammation diminue le taux de fer alors que la cytolysé hépatique le majore.

En pratique, la variabilité de ce paramètre jointe à son manque de sensibilité dans l'hémochromatose en limitant beaucoup l'intérêt clinique et sa véritable utilité est de permettre la détermination du taux de saturation de la transferrine[118].

🚩 Coefficient de Saturation de la Transferrine (ST)

Sa détermination peut faire appel à deux méthodes principales :

-Le dosage de la Capacité Totale de Fixation du Fer par la transferrine(CTF).

Le CS (%) s'obtient en divisant le fer sérique par la CTF et en multipliant le résultat par 100 ;

-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 sidérémie. 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. , 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 (taux au-dessus de la moyenne + 2 déviations standards 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), d'autre part aux données récentes basées sur

l'étude de 137 hétérozygotes (identifiés par le test HFE) qui n'a pas confirmé ces résultats . 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) [118].

Ferritine

Le taux de ferritine sérique est bien corrélé au stock en fer de l'organisme [24] dont la fourchette des valeurs normales est de 10-300 µg/l [118]. Au cours de l'hémochromatose, il dépasse volontiers 500 µg/l chez la femme et 1000 µg/l chez l'homme. Il peut cependant être normal dans les formes non ou faiblement surchargées.

Les faux positifs de ce dosage sont fréquents: consommation excessive d'alcool, syndrome polymétabolique, lyse cellulaire, syndrome inflammatoire et syndromes d'activation macrophagique, tumeurs, thésaurismoses macrophagiques (maladie de Gaucher) et mutations sur le gène de la L ferritine avec ou sans cataracte associée[24], et son taux peut être minoré par une déficience en vitamine C.

La ferritinémie reflète le degré de surcharge en fer et, en conséquence, peut être normale lorsque l'hémochromatose est faiblement surchargée[118].

Tableau VII : Principales caractéristiques cliniques biologiques discriminantes des surcharges en fer d'origine génétique dans leurs formes typiques [72].

Pathologie	Gène	Mutation	Transmission	Age	Tableau neurologique	Fer sérique	Saturation de la transferrine	Ferritine	Hémo-globine	Céru-lo-plasmine
Hémochromatose HFE-1	HFE	C282Y	Récessive	Adulte	Non	↑	↑	↑	Normale	Normale
Hémochromatose Juvenile (HFE-2)	Hémojuvénile	?		< 30 ans	Non	↑	↑	↑	Normale	ND
	Hepcidine	Plusieurs mutations	Récessive	< 30 ans	Non	↑	↑	↑	Normale	ND
Hémochromatose HFE-3	Récepteur de la transferrine 2	Plusieurs mutations	Récessive	Adulte	Non	↑	↑	↑	Normale	ND
Hémochromatose HFE4	Ferroportine	Plusieurs mutations	Dom-inante	Adulte	Non	→	→	↑↑↑	Normale	ND
Acéru-lasminé-mie	Céru-lasmine	Plusieurs mutations	Récessive	Adulte	Oui	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	Abaissée	Effondrée

L'hémochromatose génétique liée à la mutation C282Y du gène HFE est, de très loin, la plus fréquente. Pour l'hémochromatose HFE, d'autres mutations telles H63D et S65C, en association avec une hétérozygotie C282Y (hétérozygotie composite) pourraient jouer un rôle dans l'apparition de formes peu sévères de la maladie.

Autres tests sériques

Le dosage du récepteur soluble de la transferrine qui donne un reflet fidèle du stock martial, notamment en cas de syndrome inflammatoire associé, est exceptionnellement utile à la prise en charge de l'hémochromatosique. Les dosages du fer non lié à la transferrine et de sa forme potentiellement toxique, le labile plasma iron (LPI), qui apparaît lorsque la saturation de la transferrine excède 75 %, demeurent du domaine de la recherche clinique[24] .

Hors de l'hémochromatose, une hyperferritinémie peut être observée dans les surcharges en fer secondaires en particulier d'origine transfusionnelle ou par hépatosidérose dysmétabolique, en cas de syndrome inflammatoire, de cytolyse hépatique ou d'alcoolisme [118].

En résumé, la saturation de la transferrine est le meilleur marqueur du fer reflétant l'existence d'une hémochromatose et sa normalité permet d'écarter le diagnostic avec une quasi-certitude[24] .

c. Tests Génétiques

🚩 Quand l'analyse du gène HFE doit-elle être envisagée ?

En 2005, la HAS a recommandé de pratiquer le test génétique HFE devant une élévation du CS-Tf > 45 %. Les membres du réseau constatent que la demande d'analyse du gène HFE est souvent prescrite devant une augmentation de la ferritine sérique et n'est pas toujours accompagnée de la détermination du coefficient de saturation de la transferrine.

Deux rappels sont essentiels :

- plus de 90 % des hyperferritinémies peuvent être expliquées par des causes secondaires (acquises), aux premiers rangs desquelles : le syndrome inflammatoire, la lyse cellulaire, la consommation excessive d'alcool et le syndrome métabolique [119]. Le diagnostic de ces formes secondaires d'hyperferritinémie repose sur des éléments simples, pour l'essentiel d'ordre biologique ;
- l'élévation du CST étant le meilleur paramètre d'orientation diagnostique de l'hémochromatose HFE, aucun test génétique ne devrait être demandé quand le CST est normal en l'absence de tout syndrome inflammatoire. En effet, un syndrome inflammatoire peut masquer l'élévation du CST, il est donc important d'associer un dosage de CRP à sa détermination. L'élévation du CST n'est cependant pas spécifique de l'hémochromatose HFE, elle peut s'observer en cas de cytolyse, d'insuffisance hépatocellulaire ou de surcharge d'origine transfusionnelle. La concentration d'hémoglobine, le dosage des transaminases, ainsi que le taux de prothrombine, permettent d'éliminer ces causes d'élévation du CST[3].

Quelles mutations doit on rechercher ?

-La mutation p.Cys282Tyr (C282Y)

La mutation p.Cys282Tyr est la principale mutation en cause dans l'hémochromatose HFE. L'homozygotie p.Cys282Tyr explique, en France, près de 80 % des cas d'hémochromatose HFE. La fréquence de l'homozygotie est élevée dans les populations d'origine caucasienne (jusqu'à 1 individu sur 260 dans certaines populations). La pénétrance clinique de ce génotype est faible et pourrait n'atteindre que 1 % chez les femmes et 28 % chez les hommes, ce qui suggère l'existence de cofacteurs, génétiques ou acquis, susceptibles de moduler son expression [105,120].

La présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote permet de confirmer le diagnostic d'hémochromatose génétique [26].

-Les variants p.His63Asp (H63D) et p.Ser65Cys (S65C)

Deux variants fréquents, p.His63Asp et p.Ser65Cys, ont été identifiés sur le gène HFE.

La fréquence allélique du variant p.His63Asp est assez élevée dans les populations caucasiennes (environ 15 %), elle n'est que de 0,5 % pour p.Ser65Cys. La présence de ces variants à l'état hétérozygote ou homozygote n'a pas de traduction pathologique.

Il est actuellement admis, par la plupart des auteurs, que le génotype d'hétérozygotie composite p.[Cys282Tyr]; [His63Asp] peut conduire à une surcharge en fer modérée, qui restera sans conséquence clinique en l'absence de facteurs de comorbidité, génétiques ou acquis. Muraet al. ont décrit des formes modérées de surcharge en fer associées au génotype composite p.[Cys282Tyr];[Ser65Cys][3]. Les enfants d'un patient avec HG ou d'un individu avec C282Y / H63D hétérozygotie sont à risque que si l'autre parent exerce également des mutations du gène de l'hémochromatose [1], une enquête familiale est recommandée aux apparentés du premier degré afin d'identifier d'éventuels homozygotes p.Cys282Tyr.

La présence de facteurs de comorbidité associés expliquerait les formes plus sévères. Cependant que seule l'homozygotie p.Cys282Tyr associée à une élévation du CST permet de porter le diagnostic d'hémochromatose HFE.

La présence de génotypes d'hétérozygotie composite peut conduire à des interprétations erronées et le recours aux laboratoires spécialisés est parfois nécessaire[3].

Autres génotypes

Les autres génotypes ne permettent pas de poser le diagnostic d'hémochromatose HFE selon les critères de la HAS. En l'absence d'étiologie secondaire évidente, il est indispensable d'adresser ces patients à une consultation spécialisée afin que soit envisagée une analyse génétique complémentaire (recherche de mutations rares sur le gène HFE ou sur les autres gènes responsables de surcharge en fer) [3].

En pratique

Chez un patient qui présente un bilan martial évocateur d'hémochromatose, mais qui n'est pas homozygote pour la mutation p.Cys282Tyr, l'interprétation du test génétique HFE doit intégrer des données cliniques et biologiques complémentaires afin d'évaluer les facteurs de comorbidité.

Quand plusieurs bilans biologiques ont été réalisés dans de bonnes conditions, que les causes fréquentes de surcharge en fer acquise ont été éliminées (apport excessif de fer, lyse cellulaire, syndrome dysmétabolique, alcool, syndrome inflammatoire aigu ou chronique), que la surcharge hépatique en fer a été confirmée (IRM, biopsie, quantification rétrospective après saignées), le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée car une analyse génétique plus exhaustive peut être envisagée.

L'étude génétique exhaustive, réalisée dans les laboratoires spécialisés du réseau, inclut la recherche de mutation(s) rare(s) du gène HFE et/ou l'analyse d'autres gènes impliqués dans la survenue de surcharges en fer non-HFE. En effet, d'autres formes de surcharge en fer non liées au gène HFE sont répertoriées [3].

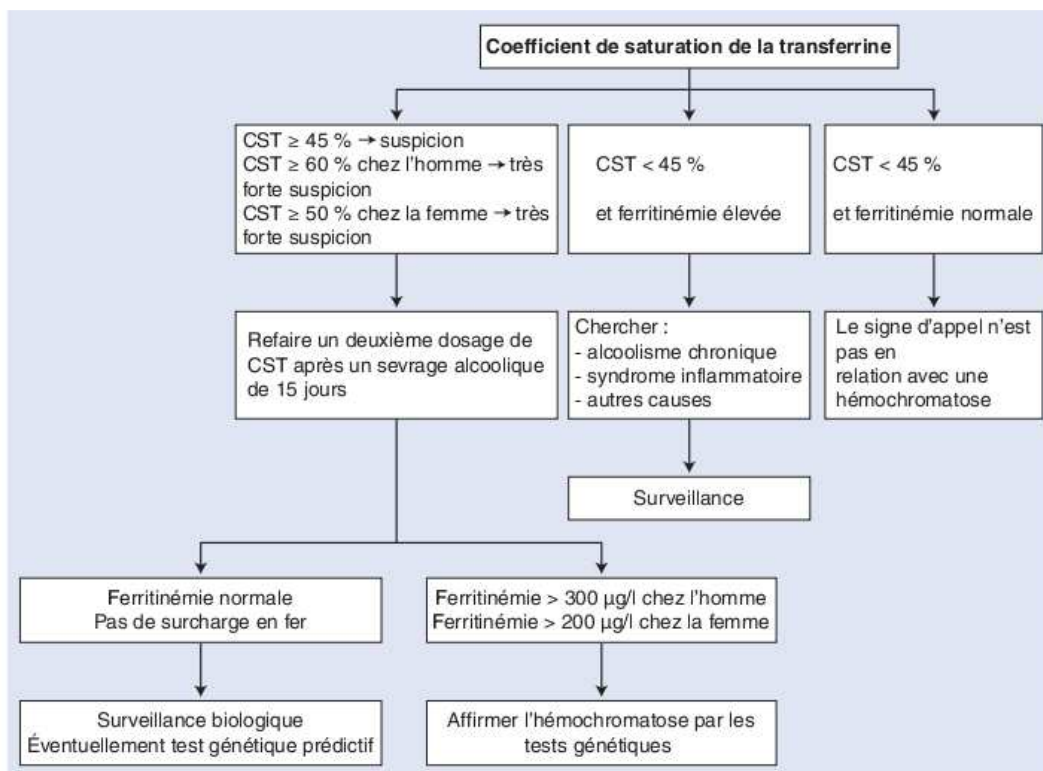


Figure 30: Schéma diagnostique de l'hémochromatose basé sur le coefficient de saturation de la transferrine (CST) et la ferritine [121] :Arbre décisionnel.

1.2.Évaluation du retentissement du fer

Une fois le diagnostic d'hémochromatose affirmé (que ce soit dans le cadre du diagnostic individuel ou familial), il s'agit d'apprécier l'intensité de la surcharge en fer et son éventuel retentissement viscéral et métabolique[92].

a. Évaluation de l'intensité de l'excès en fer

Imagerie par résonance magnétique hépatique (IRM hépatique)

Il s'agit d'une méthode fiable et sensible[92] qui permet de visualiser la surcharge (le fer induisant un hyposignal en T2) [118], sans le recours à un équipement spécifique mais en appliquant une formule, mis sur le site web du CHU de Rennes (<http://www.radio.univ-rennes1.fr>) [92], Cette formule concerne la quantification de la charge en fer au niveau du foie, mais il ne faut pas oublier de prendre en compte la présence éventuelle d'un excès de fer

au niveau de la rate qui est l'autre organe majeur de stockage du fer. La base de l'intérêt de l'IRM pour l'évaluation de la charge en fer est que ce métal entraîne de manière spécifique un hyposignal en T2, hyposignal d'autant plus marqué (c'est-à-dire correspond à un assombrissement de l'image hépatique d'autant plus intense) que l'excès viscéral en fer est plus important. Normalement, la concentration hépatique en fer (CHF) est inférieure à 40 $\mu\text{mol/g}$. L'excès en fer peut être considéré comme modéré en dessous de 120 $\mu\text{mol/g}$, marqué de 120 à 250 $\mu\text{mol/g}$ et majeur au-delà [30].

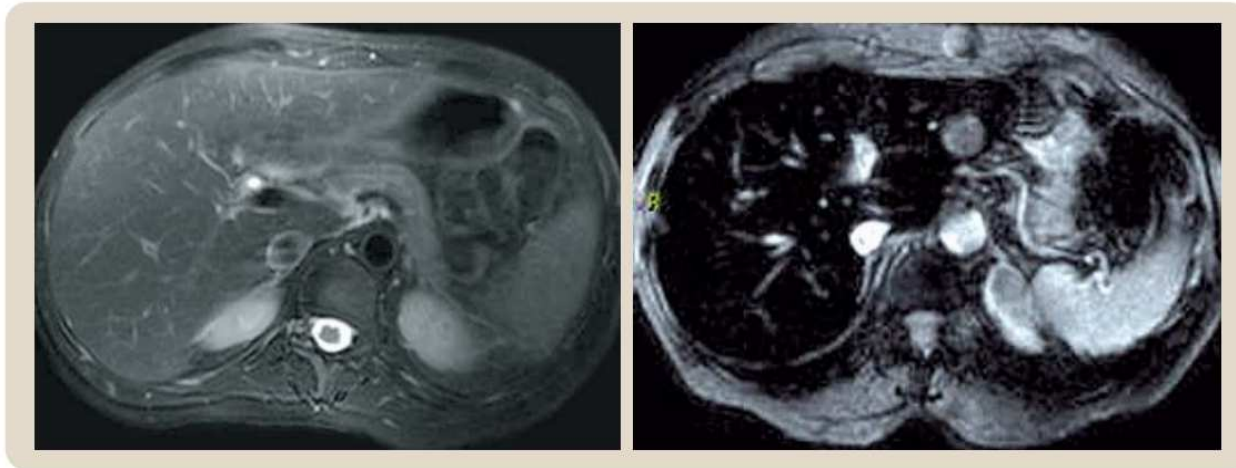


Figure 31: Photo d'IRM hépatique. À gauche : normale. À droite : surcharge martiale (le foie apparaît noir) [22].

Autres examens

D'autres examens peuvent s'avérer nécessaires en fonction du contexte.

La ponction biopsie hépatique (Chez l'homozygote C282Y, n'a plus d'intérêt que pronostique dans le but d'identifier une éventuelle cirrhose dont la présence modifierait la prise en charge ultérieure en raison du risque de carcinome hépatocellulaire qui lui est associé [24] . Lorsque la ferritinémie est inférieure à 1 000 pg/L et en absence d'hépatomégalie et de signes de cytolyse (augmentation des transaminases), la ponction biopsie n'a aucune indication car le risque de cirrhose est nul. En revanche, lorsque l'une de ces conditions n'est pas remplie, la ponction est primordiale, les études statistiques montrant une fibrose (ou une cirrhose) dans plus de la moitié des cas [122].

Il est vraisemblable que, dans un proche avenir, la validation de marqueurs biochimiques, tel le dosage sérique de l'acide hyaluronique ou physiques, telle l'élastométrie, conduira à réduire davantage l'indication de la biopsie hépatique chez l'hémochromatosique [24].

Ostéodensitométrie osseuse : en raison de la fréquence de l'ostéoporose au cours de l'hémochromatose, il est recommandé de réaliser cet examen médical qui permet de mesurer la densité de l'os, c'est-à-dire son contenu minéral, pour prévenir tassements vertébraux et fractures[123], notamment les femmes de plus de 40 ans.

Les autres examens (dosage sérique de la testostérone, radiographies articulaires, etc.) ne sont envisagés qu'en cas de symptomatologie d'appel [24].

Une échographie du foie et un dosage de l'alphafoetoprotéine sont à faire tous les 6 mois dès que le taux de ferritine dépasse 1500 µg/l, à la recherche d'un cancer débutant du foie (complétés si nécessaire par une ponction biopsie en cas de fibrose ou de cirrhose)[123].

b. Evaluation du retentissement viscéral et métabolique.

Elle repose sur un bilan clinique rigoureux et sur des examens complémentaires qui sont essentiellement guidés par les syndromes repérés cliniquement. En pratique, il est utile, au terme de ce bilan clinique et paraclinique, de classer le stade phénotypique de l'hémochromatose conformément au score de sévérité (**Fig. 32**).

Ce score à cinq niveaux repose sur quatre critères : le taux de saturation de la transferrine, le taux de ferritinémie, l'existence de signes affectant la qualité de vie et la présence de signes pouvant compromettre le pronostic vital [92].

- Au stade 0, sans symptôme, avec un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 45 % et une ferritinémie normale : aucun examen complémentaire ni de traitement n'est initialement justifié. Tous les 3 ans, interrogatoire, examen clinique, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine permettent d'évaluer la progression de la surcharge en fer et ses conséquences.

- Au stade 1, sans symptôme, avec un coefficient de saturation supérieur à 45 % [26], en fait souvent > 60 % chez l'homme et à 50 % chez la femme [30], mais une ferritinémie toujours normale : pas d'examen complémentaire, pas de traitement, et de façon plus

rapprochée, chaque année, interrogatoire, examen clinique, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine.

- Au stade 2, sans symptômes, avec coefficient de saturation supérieur à 45 % et hyperferritinémie [26] ($> 300 \mu\text{g/l}$ chez l'homme et $> 200 \mu\text{g/l}$ chez la femme) [30]

- Aux stades 3 et 4 correspondent à l'apparition de signes cliniques, il faut chercher les atteintes suivantes : pancréatique (glycémie à jeun), hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse), cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4), gonadique (dosage de testostérone s'il s'agit d'un homme), osseuse (ostéodensitométrie en présence de cofacteurs d'ostéoporose tels qu'un hypogonadisme ou une ménopause).

Une orientation vers un spécialiste est à conseiller en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan, tout particulièrement si la ferritinémie est supérieure à $1\ 000 \mu\text{g/L}$ [26].

Cette classification permet de définir les modalités de prise en charge (nature des examens à surveiller, fréquence de ces contrôles)[109].

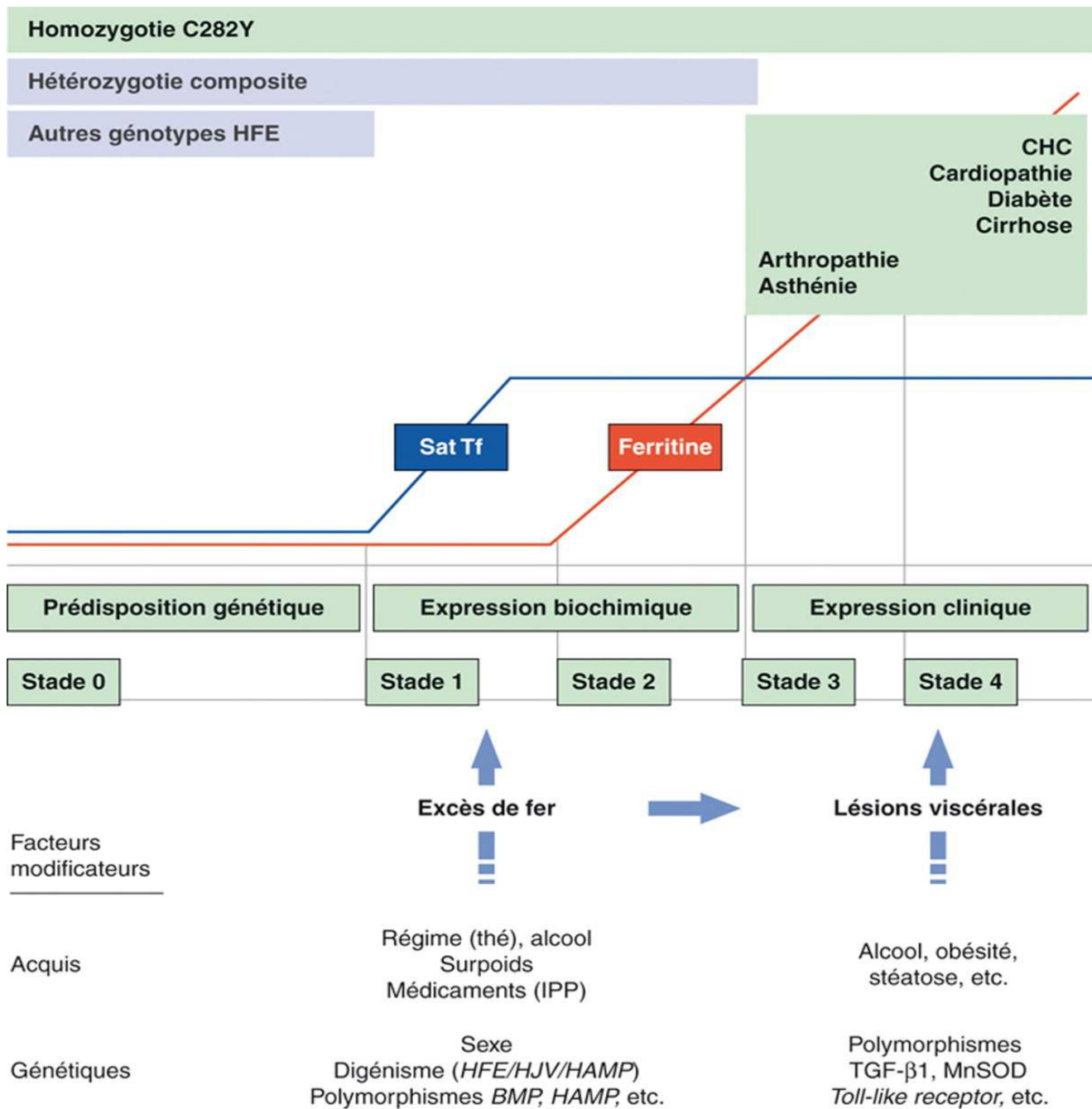


Figure 32: Classification de l'expression phénotypique de l'hémochromatose liée à HFE [24].

BMP : bone morphogenic protein ; HAMP : human antimicrobial polypeptide = gène de l'hepcidine ; HJV : gène de l'hémojuvéline ; MnSOD : manganèse superoxide dismutase ; Sat Tf : saturation de la transferrine ; TGF : transforming growth factor ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

2. Démarche diagnostique.

Il comporte cinq étapes successives [30] :

- Evoquer la surcharge en fer
- Affirmer la surcharge en fer
- Eliminer une surcharge en fer acquise
- Etablir la nature génétique de la surcharge
- Dresser le bilan du retentissement polyviscéral de cette surcharge

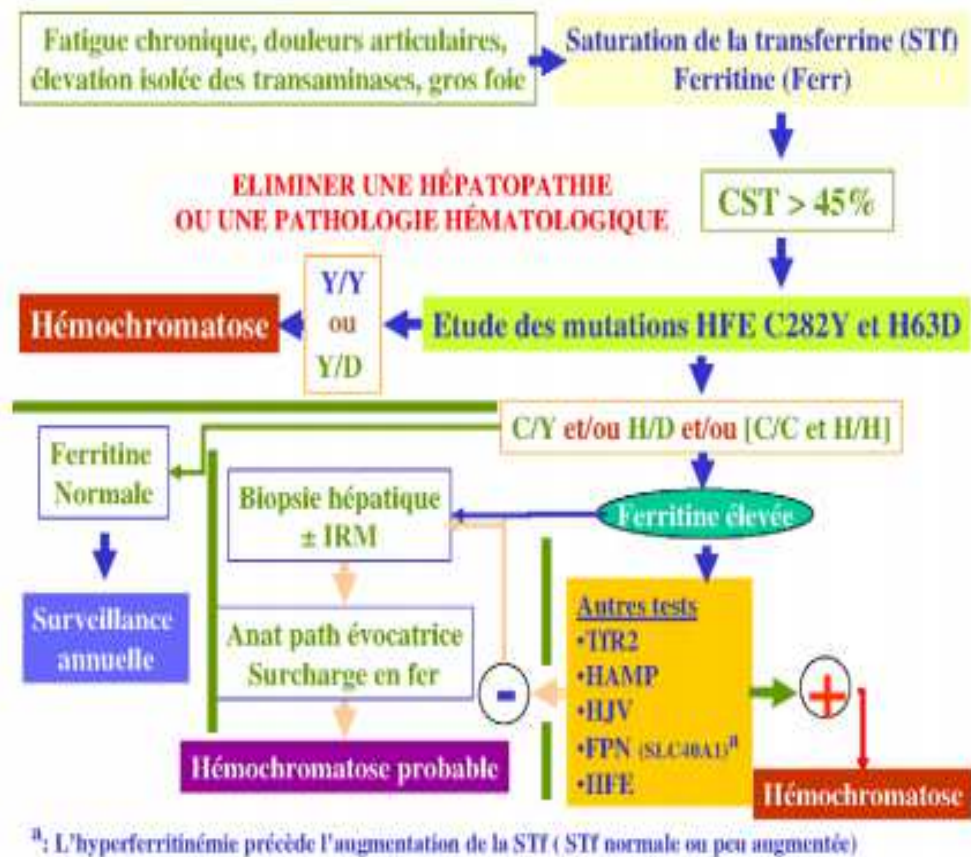


Figure 33: Conduite à tenir en cas de suspicion d'hémochromatose héréditaire [112].

3. Diagnostic différentiel

S'il n'existe aucune mutation du gène HFE, il faut aussi rechercher une autre cause de surcharge en fer, des formes exceptionnelles d'hémochromatose génétique (hémochromatose juvénile, mutations du gène du récepteur de la transferrine 2 et du gène de l'hepcidine) ou d'authentiques hémochromatoses non liées à HFE si le patient est d'origine méditerranéenne [116].

3.1. Cadre des hémochromatoses juvéniles

Suspectées chez tout sujet de moins de 30 ans qui présente une forte surcharge en fer avec élévation de la saturation de la transferrine d'autant que prédomineraient les atteintes endocrinienne et cardiaque, elles correspondent à deux entités de rencontre exceptionnelle :

- l'hémochromatose juvénile par mutation du gène de l'hémojuvéline (chromosome 1) ;
- l'hémochromatose juvénile par mutation du gène de l'hepcidine (chromosome 19), forme rare et particulièrement sévère d'hémochromatose juvénile [92].

3.2. Cadre de la surcharge en fer par mutation du gène du récepteur de la transferrine de type 2

Rapportée dans quelques familles siciliennes, portugaises et bretonnes, il s'agit d'une affection très rare dont le phénotype mime celui de l'hémochromatose HFE. Le gène correspondant se situe sur le chromosome 7. Dans ces deux types d'entités (hémochromatoses juvéniles et surcharge par mutation du gène du récepteur de la transferrine de type 2) un déficit en hepcidine a été rapporté soulignant la parenté physiopathologique avec l'hémochromatose HFE au plan du mécanisme causant l'excès en fer [92].

3.3. Surcharge par mutation du gène de la ferroportine (chromosome 2)

Cette surcharge en fer, rare mais non exceptionnelle, se caractérise par :

- le contraste entre l'importance de l'hyperferritinémie et l'absence (ou le peu d'élévation) du taux de saturation de la transferrine (**Tableau V**);
- la prédominance macrophagique de la surcharge en fer;
- une transmission à caractère dominant.

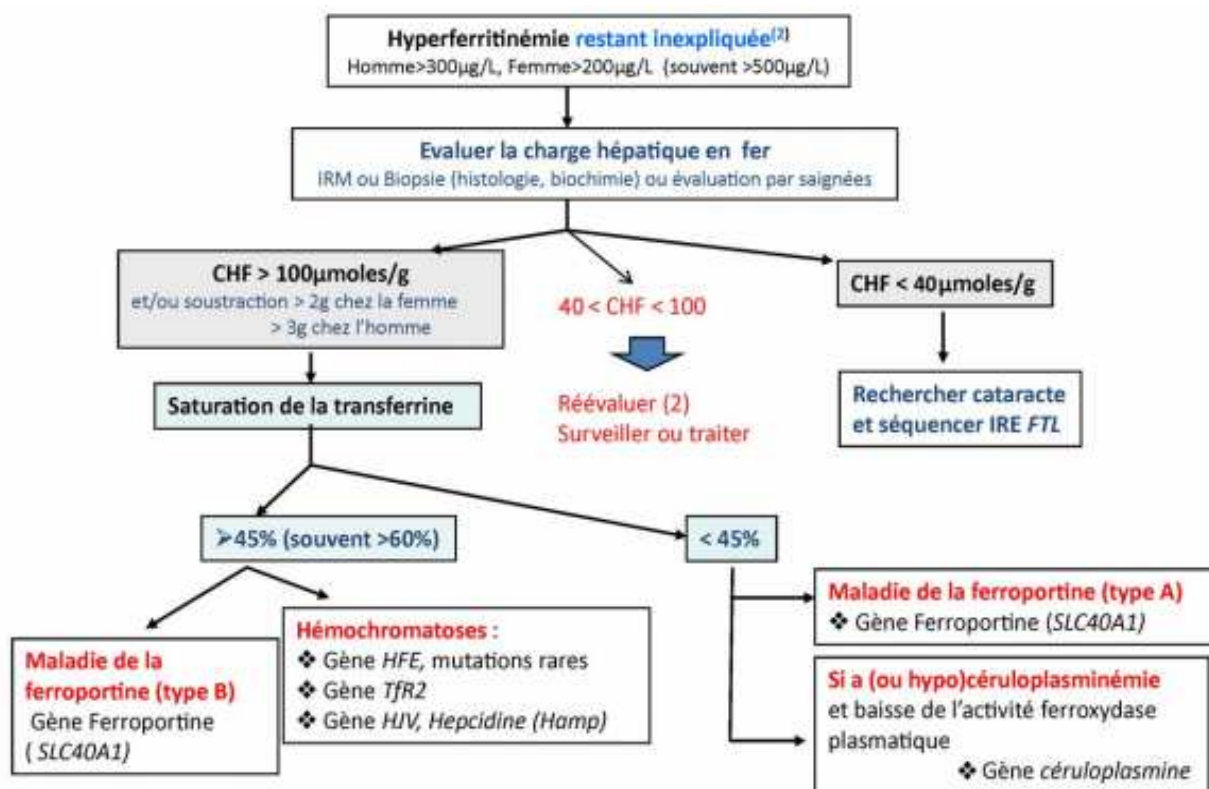
La surcharge est en rapport avec un défaut de sortie du fer de la cellule macrophagique, la ferroportine étant une protéine qui sert à l'export cellulaire du fer[92].

3.4. Surcharge par mutation du gène de la céruloplasmine (chromosome 3)

Cette affection exceptionnelle, appelée acéruplasminémie héréditaire, se marque par :

- une tendance anémique avec baisse de la saturation de la transferrine contrastant avec une nette hyperferritinémie (**Tableau VI**) ;
- une ambiance neurologique (signes extrapyramidaux, troubles psychiques) ; une surcharge hépatique en fer mimant celle de l'hémochromatose HFE ;
- le caractère indosable de la céruloplasmine plasmatique qui confirme simplement le diagnostic[92].

Diagnostic des surcharges en fer d'origine génétiques –formes rares (1)



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

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

Figure 34: Stratégie diagnostique d'une surcharge héréditaire en fer rare [109].

Augmentation de saturation de la transferrine

Si la mutation C282Y HFE est absente, la prochaine information pertinente est l'âge d'apparition :

- Les jeunes patients (<20 ans) suggèrent hémochromatose de type 2, soit de type 2A (mutation HJV) ou de type 2B (mutation d'hepcidine).
- Les patients âgés suggèrent l'hémochromatose de type 3 (TFR2), de type 4B maladie de la ferroportine, ou des mutations privées du gène HFE. Mutations privées requièrent séquençage complet du gène à la place du sous-programme cible HFE C282Y séquençage.

L'âge est un indice pour décider quel test génétique devrait être effectué en premier [124].

Saturation de la transferrine normal ou faible

Le diagnostic le plus probable est la forme classique de la maladie de la ferroportine (type 4A de l'hémochromatose). Dans ce cadre et si diabète, l'anémie, et / ou symptômes neurologiques sont présents, acéruoplasminémie héréditaire peut être envisagée. Compte tenu de sa simplicité, les niveaux de céruloplasmine de plasma devraient être déterminés en premier. Dans ce désordre, les niveaux de céruloplasmine sont généralement indétectable, mais dans certains cas céruloplasmine est seulement diminué de façon significative [124].

3.5. Hémochromatose secondaire

Elles sont beaucoup plus fréquentes que l'HG [25], Elles sont surtout d'origine transfusionnelle, sinon dans les thalassémies intermédiaires, les anémies sidéoblastiques, certains déficits enzymatiques érythrocytaires (en pyruvate-kinase) et certaines dysérythropoïèses héréditaires. Le mécanisme est toujours le même ; on retrouve une hyper-absorption digestive du fer en partie due à la répression de la synthèse de l'hepcidine sous l'effet de la dysérythropoïèse chronique. Mais la cause la plus fréquente est la transfusion de culots érythrocytaires, chacun apportant environ 200 mg de fer. Les complications induites par la surcharge martiale post-transfusionnelle apparaissent pour des apports de plus de 400 mg/kg de poids corporel. On les retrouvera surtout dans le traitement des anémies comme les thalassémies majeures, certaines formes de drépanocytose, certains déficits enzymatiques érythrocytaires (en G6PD par exemple), l'anémie de Blackfan-Diamond et certaines insuffisances médullaires comme après une transplantation médullaire allogénique ou une chimiothérapie lourde pour une maladie constitutionnelle ou acquise [125].

Leur diagnostic est plus facile car les manifestations cliniques ou biologiques sont souvent évidentes [25].

4. Dépistage de l'Hémochromatose primitive HFE

4.1. Dépistage familial

La maladie est transmise selon un mode autosomique récessif. Un sujet malade (= homozygote) naît donc, le plus souvent, du mariage entre deux hétérozygotes. Toutefois, en raison de la fréquence de la mutation au sein de la population générale, les mariages entre un hétérozygote et un homozygote ne sont pas rares (transmission pseudodominante). Sujets concernés et modalités. Adultes apparentés au premier degré (c'est-à-dire parents, fratrie et descendants). Le dépistage doit être phénotypique (à savoir recherche de signes cliniques et biologiques de surcharge en fer) et, si possible, génotypique (à savoir recherche de la mutation C282Y). En effet, d'une part, les anomalies du bilan martial sont fréquentes en dehors de l'hémochromatose et, d'autre part, l'expressivité de la maladie est très variable, notamment chez la femme non ménopausée qui, dans 30 % des cas, a une saturation de la transferrine encore normale, voire basse. Le risque est donc, d'un côté, d'attribuer à tort à une hémochromatose des perturbations clinicobiologiques d'une autre nature et, de l'autre, de faussement rassurer un(e) authentique homozygote. D'après la loi française, seul le probant est habilité à contacter ses apparentés pour les engager à bénéficier d'un dépistage. C'est dire l'importance de sa bonne information initiale sur la maladie, son traitement et l'enjeu d'un diagnostic précoce. Le rôle du médecin qui a en charge la procédure est bien évidemment primordial.

Concernant les enfants du probant, il est recommandé soit d'attendre l'âge de 18 ans pour engager le dépistage (l'hémochromatose HFE est une affection de l'âge adulte), soit de proposer une recherche de la mutation C282Y au conjoint afin de préciser leur risque d'être homozygotes.

Conséquences thérapeutiques. On distingue :

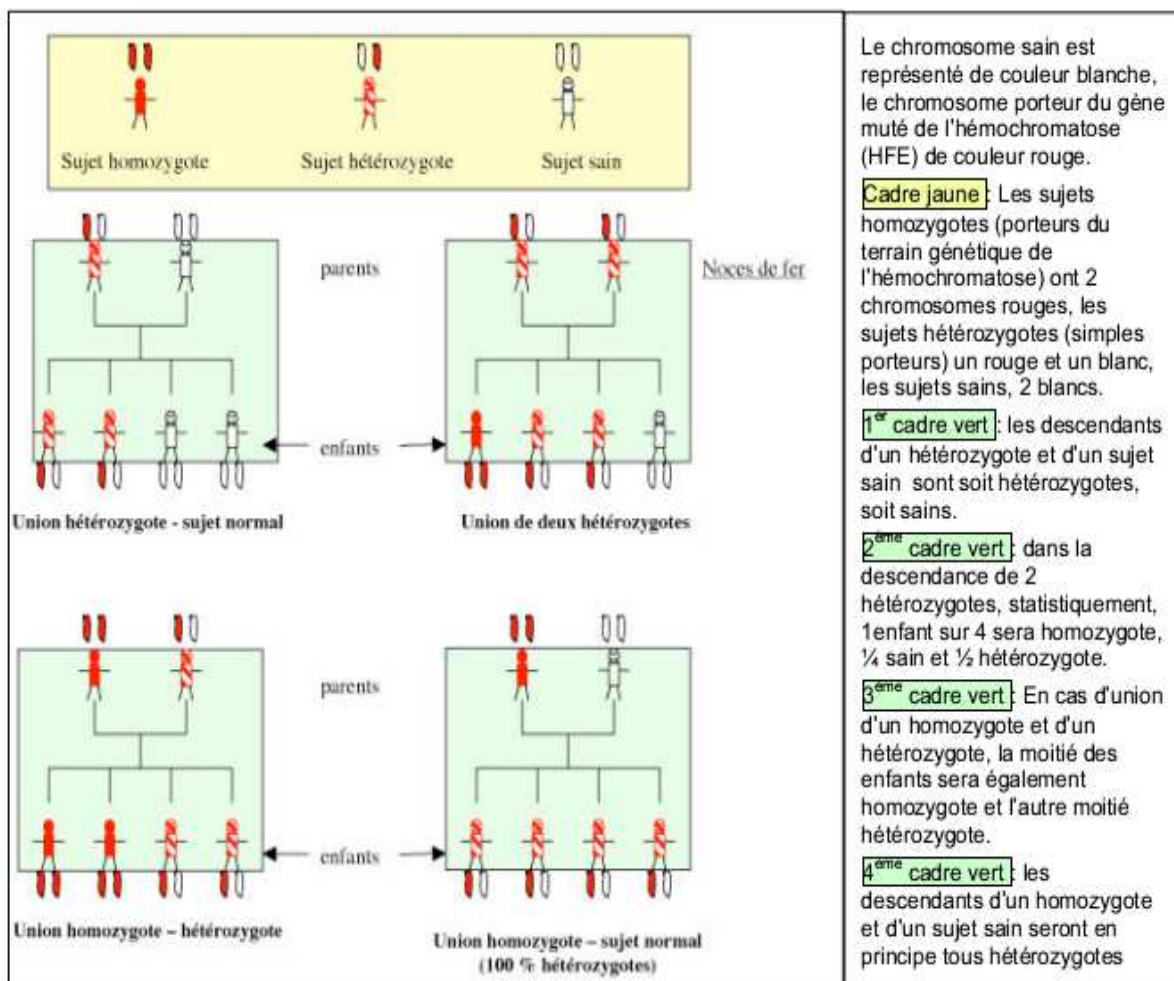
- l'homozygotie C282Y. Les recommandations édictées en France sous l'égide de la Haute Autorité de santé rejoignent celles émises aux États-Unis et en Europe. Si la ferritinémie est inférieure à 200 µg/l chez la femme ou 300 µg/l chez l'homme, une simple surveillance est proposée, tous les 3 ans, tant que la saturation de la transferrine demeure normale, puis tous les ans lorsqu'elle est augmentée. Au-delà de ces taux, un traitement déplétif est mis en œuvre ;

- l'hétérozygotie C282Y. En l'absence d'anomalie du bilan martial, le sujet peut être rassuré et libéré de toute surveillance, car il n'est pas à risque de développer une maladie d'hémochromatose. En cas d'élévation de la saturation de la transferrine et/ou de la ferritinémie, un bilan diagnostique est mis en œuvre qui peut déboucher sur le diagnostic d'hétérozygotie composite ou de surcharge non hémochromatosique. En cas d'hétérozygotie composite, un court programme de phlébotomies peut être engagé et suivi d'une simple surveillance. Le génotypage du conjoint est souhaitable de façon à dépister un éventuel risque d'homozygotie dans la descendance ;

- l'absence de mutation C282Y. Si le bilan martial est normal, le sujet doit être rassuré et libéré de toute surveillance. En cas d'élévation de la saturation de la transferrine et/ou de la ferritinémie, un bilan diagnostique est mis en œuvre [24].

Voici les schémas principaux démontrant une transmission autosomique récessive (2 gènes atteints nécessaires).

Tableau VIII : les différents schémas de transmission génétique familiale selon l'identité génétique des deux parents.



Plus rare est le cas de deux parents homozygotes, dans ce cas tous les enfants sont homozygotes (non représenté ici) [25].

4.2. Dépistage d'une prédisposition génétique[126]

Le dépistage de masse de l'hémochromatose génétique a des fondements théoriques : il s'agit de la maladie autosomique récessive la plus fréquente dans les populations d'origine nord-européenne et elle répond à la plupart des critères de l'OMS justifiant un dépistage à l'échelon de la population générale, ce qui est confirmé par certains experts. Le rapport coût-efficacité est cependant incertain car un nombre significatif de sujets homozygotes pour la mutation C282Y ne développeront jamais la maladie. Pour ces raisons, le dépistage

phénotypique (saturation de la transferrine > 45 %) est recommandé par de nombreux experts, à condition d'utiliser une mesure colorimétrique du fer et une mesure immunochimique de la transferrine et de répéter la mesure, permettant d'identifier 94 à 98 % des hémochromatoses homozygotes.

Pour éviter les faux positifs, il faut aussi garder à l'esprit les nombreuses hépatopathies qui peuvent s'accompagner d'une surcharge en fer secondaire (hépatopathie nutritionnelle, virale, cirrhoses). L'autre avantage potentiel de ce dépistage phénotypique est de détecter aussi les carences en fer et leurs pathologies sous-jacentes (cancer du côlon, pathologie ulcéreuse, malabsorption), si on y associe le dosage de la ferritine. La probabilité pour un patient d'être C282Y homozygote peut être approchée, grâce à un normogramme, à partir de larges fourchettes de valeurs de ferritine ou de saturation de la transferrine.

L'alternative au dépistage phénotypique est le dépistage génotypique. Il peut être réalisé à tout âge, mais n'est pas indiqué à la naissance. En revanche, il détecte à la fois les homozygotes C282Y ayant une surcharge en fer et ceux qui n'expriment pas la maladie ; en effet, il a été rapporté que 30 % des femmes homozygotes C282Y n'exprimaient pas la maladie. Les inconvénients du dépistage d'homozygotes n'exprimant pas la maladie doivent être soulignés : stigmatisation par la maladie, difficultés avec les compagnies d'assurance, l'employeur, les membres de la famille. Ces inconvénients liés à l'absence de données sur l'évolution naturelle de la maladie et les facteurs modulant son expression phénotypique ont fait qu'un panel d'experts et l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) ont émis un avis défavorable à la généralisation d'un dépistage systématique. En effet la connaissance du nombre d'homozygotes sans surcharge ferrique est essentielle pour apprécier les coûts de cette stratégie : celle-ci deviendrait acceptable, selon Adams et Valberg, si seulement 20% des patients souffraient de complications vitales. Enfin, le seul dépistage génotypique ne permet pas la détection des patients ne portant pas la mutation C282Y mais ayant une surcharge hépatique en fer identique à celle des homozygotes.

Les données épidémiologiques ont montré que le dépistage devait être centré sur les populations d'origine nord-européenne et plusieurs travaux ont montré que 30 ans était l'âge optimal pour le dépistage ; celui-ci doit d'abord être phénotypique puis génotypique : cette stratégie améliore la valeur prédictive positive du test génétique et augmente l'identification

des hétérozygotes pour les mutations du gène HFE. Plusieurs études de dépistage de populations ont démontré l'intérêt de dépister de nouveaux patients hémochromatosiques «à risque», avec une fibrose ou une cirrhose, apportant des arguments forts en faveur d'un dépistage de masse : celui-ci a débuté en février 2001 sur une population de 100 000 personnes aux États-Unis et au Canada. En attendant les résultats, il faut éduquer le grand public et les médecins dans un esprit de prévention pour favoriser le dépistage d'une maladie aussi aisément curable.

Le problème majeur du diagnostic de l'hémochromatose génétique est l'attribution de symptômes non spécifiques à cette maladie. La prévalence des manifestations articulaires et de l'ostéoporose est plus élevée dans la population générale féminine que dans l'hémochromatose. C'est dire que l'expertise du rhumatologue est importante, une fois dépistée l'homozygotie C282Y, pour affirmer le lien entre les manifestations ostéoarticulaires et l'hémochromatose génétique.

Les futurs progrès dans l'hémochromatose génétique passeront par un dépistage systématique [25].

VII .CLASSIFICATION DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

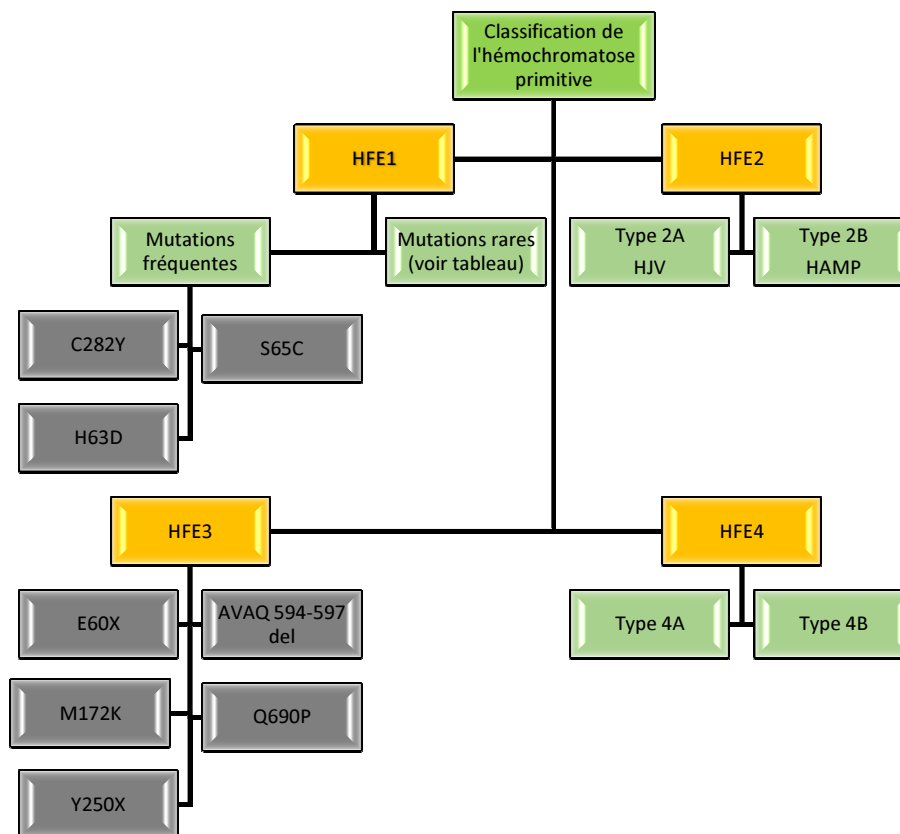


Figure 35: Représentation schématique des différents types d'hémochromatose primitive [Travail personnel].

1. Hémochromatose « HFE » ou de type 1

L'hémochromatose HFE1, également connue sous le nom d'hémochromatose héréditaire ou classique est l'une des maladies génétiques la plus fréquente dans la population blanche originaire du Nord de l'Europe, à transmission autosomique récessive, due à la mutation du gène HFE situé sur le chromosome 6.

Elle atteint entre un à cinq sujets sur mille chez les descendants des populations du Nord-Ouest de l'Europe [127]. Il existe différentes mutations :

- Mutation C282Y : elle correspond à une transition d'une guanine en adénine en position 845 avec pour conséquence le remplacement de la cystéine (C) 282 par une tyrosine (Y) [21]. La mutation est présente à l'état homozygote chez 96% % des patients hémochromatosiques en Bretagne, 91 % et au Royaume-Uni et, 100 % en Australie

notamment [72]. Chez les patients, il existe un gradient décroissant Nord-Ouest/Sud-Est de cette homozygotie C282Y, les fréquences les plus faibles étant observées dans le sud de la France (68%), en Italie (64 %), en Grèce (30 %) et absente dans les populations Africaines ou asiatiques. Les fréquences les plus élevées d'hétérozygotes s'observant en Irlande (20 %) et en Bretagne (16 %).

Ces données ont très vite suggéré l'existence d'autres formes d'hémochromatoses, en relation avec les origines ethniques des populations concernées [21].

- Mutation H63D : il s'agit d'une substitution d'une cytosine par une guanine en position 187 sur le gène HFE avec pour conséquence sur la protéine, le remplacement d'une histidine (H) par un acide aspartique (D) en position 63. Les conséquences de ce variant sont moins évidentes que C282Y. La mutation H63D est fréquente, parce qu'elle est présente chez 15 à 20 % de la population à l'état hétérozygote, et chez 0,3 à 0,7 % à l'état homozygote. elle a été trouvée à l'état hétérozygote chez quelques patients hémochromatosiques également hétérozygotes pour C282Y (hétérozygotes composites) [4].

- Mutation S65C : cette mutation résulte de la substitution d'une serine en cystéine en position 65 de la protéine HFE. Elle est assez rare avec 2 à 4 % d'hétérozygotes et 0,03 à 0,1% d'homozygotes. Elle pourrait être associée à une surcharge en fer modérée chez les hétérozygotes composites H63D/S65C ou C282Y/S65C.

Dans quelques cas exceptionnels, d'autres mutations du gène HFE ont été identifiées chez des patients atteints d'hémochromatose génétique, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote composite en association par exemple avec C282Y [4].

-Autres mutations: il existe des mutations rares comme présentées dans le **(tableau IX)**.

Tableau IX: Mutations rares ou privées du gène HFE [127].

Mutation	Type de mutation	Allèle associé
R6S (18 G □ C)	faux-sens	282Y
H28H (84 C □ T)	synonyme	282Y
L50-L57 del (148-169 del) V53M (157 G □ A)	délétion	282Y
V59M (175 G □ A) H63H (189 T □ C) R66C^c	faux-sens	WT
V68 ΔT (203delT)	faux-sens	WT
R74X (211 C □ T)	délétion	282Y
G93R (277 G □ C)	non-sens	282Y
I105T (314 T □ C)	faux-sens	282Y
Q127H (381 A □ C)	faux-sens	63D
P160ΔC (478 delC)^a	faux-sens	63D
E168Q (502 G □ C)	délétion	WT
E168X (502 G □ T)	faux-sens	63D
W169X (506 A □ G)	non-sens	282Y
A176V (527 C □ T)	non-sens	282Y
IVS3+1 G □ T	faux-sens	WT
	affecte l'épissage	282Y
V212V (636 G □ C)	(épissage de l'exon 3)	
R224G^c	synonyme	NP
V272 I (814 G □ T)	faux-sens	WT
E277 K (829 G □ A)	faux-sens	NP
C282S (845 G □ C)	faux-sens	WT
O283P (848 A □ C)	faux-sens	282Y et 63D

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.

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

Encore dénommée hémochromatose juvénile, cette affection touche les adolescents ou adultes de moins de 30 ans [109], les signes cliniques sont dominés par un hypogonadisme d'origine hypophysaire et une insuffisance cardiaque avec ou sans de trouble du rythme. Cette forme autosomique récessive est assez rare. Elle semble toutefois plus fréquente en Italie et en Grèce que dans le reste de l'Europe [127].

Il existe une hétérogénéité de ce type d'hémochromatose :

- le type 2A : lié à des mutations du gène codant l'hémojuvéline sur le chromosome 1 (1q21).

- le type 2B : lié à des mutations du gène HAMP (**tableau X**) codant l'hepcidine sur le chromosome 19 (19q13) [4].

Tableau X : Mutations du gène HAMP [106].

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

HJ= hémochromatose juvénile. Digénique= mode de transmission digénique. HFE CY :

patient hétérozygote pour la mutation C282Y. HFE YY patient homozygote pour la mutation C282Y.

HFE HD : patient hétérozygote pour la mutation H63D.

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 le récepteur 2 de la transferrine (RTF2). 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 (Italie, Sicile et Portugal).

Des souris homozygotes pour la mutation Y250X retrouvée chez les patients ont validé la participation de ce récepteur aux mouvements du fer. Le **Tableau XI** présente les différentes mutations actuellement connues du gène RTF2 [127].

Tableau XI : Mutations décrites sur le gène RTF2 [127].

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

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 [127]. Cette entité est moins rare que les hémochromatoses de type 2 et 3. Encore appelée maladie de la ferroportine, elle est la seule forme d'hémochromatose à transmission dominante.

Elle présente deux phénotypes bien différents :

- Type 4A, le plus fréquent et correspond à une hyperferritinémie avec normalité du taux de saturation de transferrine plasmatique et surcharge en fer macrophagique.
- Type 4B mime l'hémochromatose de type 1 avec hyperferritinémie, élévation du taux de saturation de la transferrine et surcharge parenchymateuse [109].

Tableau XII : Mutations décrites dans le gène SLC40A1 [127].

Mutations	Type de mutation	Localisation	Origine géographique
Y64N	faux-sens	Exon 3	France / Canada
A77D	faux-sens	Exon 3	Italie
N144H	délétion	Exon 5	Pays-Bas
N144T	faux-sens	Exon 5	Îles Salomon
D157G	faux-sens	Exon 5	France
Val162 del	faux-sens	Exon 5	Australie Italie, Angleterre Angleterre Grèce France
Q182H	faux-sens	Exon 6	France

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.

Gordeuk et al. concluent au fait 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.

5. Acéruloplasminémie (ou hypocéruloplasminémie héréditaire)

L'acéruloplasminémie est une rare affection autosomale récessive, surtout observée dans la population japonaise. Diverses mutations du gène de la céruloplasminase, localisé en 3q21-24, ont été décrites ; elles font disparaître son activité oxydase entraînant un défaut de recyclage du fer provenant pour l'essentiel du catabolisme de l'hémoglobine. Les conséquences en sont une insuffisance de l'érythropoïèse et une accumulation tissulaire de fer, y compris dans le système nerveux central. Le tableau clinique est riche : anémie,

insuffisance hépatique avec dépôt de fer aussi bien dans les hépatocytes que dans les cellules du système réticulo-endothélial, diabète, dégénérescence rétinienne, ataxie cérébelleuse et démence[21].

6. L'hémochromatose néonatale.

L'hémochromatose néonatale (HN) est une maladie rare décrite pour la première fois en 1957; son mode de révélation est souvent anténatal ,constituée in utero et très rapidement mortelle. Elle se caractérise par une surcharge en fer intra- et extra-hépatique, responsable d'une cirrhose du foie néonatale associée à une atteinte d'autres organes et de très sombre pronostic. Son mode de transmission n'obéit pas à un mécanisme génétique mais la récurrence est fréquente dans une même fratrie . Elle s'oppose à la forme de l'adulte, due à une absorption excessive du fer au niveau du duodénum et liée à l'existence d'une mutation d'un gène, présente sur les deux chromosomes 6 [128].

La seule possibilité thérapeutique est la transplantation hépatique. Il est vraisemblable que l'affection correspond à un syndrome aux étiologies multiples tant somatiques telles que des infections virales, que génétiques. Plusieurs modes de transmission ont été proposés : autosomique récessif, transmission maternelle évoquant un mosaïcisme ou une mitochondriopathie. Aucune anomalie des gènes connus du métabolisme du fer n'a été retrouvée à ce jour [21].

La surcharge hépatique en fer n'est, toutefois, pas spécifique de l'Hémochromatose néonatale. Elle est aussi retrouvée à l'occasion d'une souffrance anoxique sévère, ou lors d'un déficit de synthèse des acides biliaires ou des anomalies de la chaîne respiratoire telles que les cytopathies mitochondriales, d'une hémosidérose, d'un trouble du métabolisme des acides aminés tel que la tyrosinose, d'une infection virale (CMV), ou lors d'une maladie de Zellweger[128].

7. Surcharge ferrique des Africains

Les surcharges ferriques sont fréquentes en Afrique sub-saharienne, où elles entraînent fibrose portale hépatique et cirrhose, souvent compliquée d'hépatocarcinome.

Elles sont considérées également comme un facteur favorisant différentes maladies infectieuses, en particulier la tuberculose. L'examen histologique montre chez les malades, une accumulation de fer touchant à la fois les hépatocytes et les cellules du système réticulo-endothélial. D'abord considérées comme exclusivement d'origine alimentaire en raison de la consommation de breuvages fermentés riches en fer, ces surcharges ont été ensuite également rattachées à un facteur génétique non lié au chromosome 6, c'est-à-dire à HFE1. L'existence d'un tel facteur génétique est également démontrée chez les Afro-Américains atteints de surcharge martiale primitive. Aucune mutation de HFE1, de TfR2 ou de la ferroportine n'a été retrouvée chez ces malades[21].

8. Hypotransferrinémie héréditaire

Il s'agit d'une maladie exceptionnelle, autosomale récessive liée à une mutation du gène de la transferrine sur le chromosome 3. La carence en transferrine est responsable d'une anémie hypochrome microcytaire sévère présente dès la naissance nécessitant des transfusions sanguines ou des injections de transferrine et d'une surcharge en fer prédominant au niveau du foie, pancréas, cœur, thyroïde et rein.

L'anémie s'explique par le fait que les précurseurs érythropoïétiques ne captent le fer que via la transferrine, la surcharge tissulaire étant secondaire à une hyperabsorption digestive et à l'apport transfusionnel, le fer étant distribué aux tissus sous forme non lié à la transferrine[7].

9. Syndrome « Gracile »

Il s'agit d'une affection autosomale récessive, diagnostiquée chez 25 enfants appartenant à 18 familles en majorité finlandaise. L'essentiel du tableau est regroupé sous le terme de « Gracile », acronyme de «Growth retardation, aminoaciduria type Fanconi, cholestasis, iron overload, lactic acidosis and early death » [129] ; à ce syndrome clinique, il convient d'ajouter surcharge martiale hépatique, hypersidérémie, augmentation de la saturation de la transferrine. Le gène responsable de ce syndrome est BCS1L ; il code pour une protéine de la membrane interne des mitochondries, connue pour être une protéine chaperonne nécessaire au bon assemblage du complexe III de la chaîne respiratoire. Une mutation unique (S78G) est

retrouvée à l'état homozygote chez l'ensemble des malades finlandais, atteints du syndrome Gracile mais ces malades ne présentent pas de déficit d'activité du complexe III.

Récemment, cinq mutations de ce gène ont été rapportées chez 3 patients anglais, ainsi que quatre mutations chez des malades turcs se présentant avec un tableau de déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les relations entre BCS1L et métabolisme du fer sont à ce jour totalement inconnues[21].

10. Surcharges localisées[21]

10.1. Ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie à transmission autosomique récessive. Le gène localisé en 9q13 appartient donc à l'ADN nucléaire, mais code pour une protéine mitochondriale, la frataxine. Dans l'immense majorité des cas, l'anomalie est une expansion du triplet GAA dans l'intron 1 du gène, entraînant une réduction de sa transcription et de sa traduction. La diminution de la concentration en frataxine a pour conséquence l'accumulation de fer dans les mitochondries, entraînant une augmentation des réactions de stress oxydatif et expliquant l'atteinte préférentielle de cellules spécifiquement sensibles comme les cardiomyocytes et certains neurones.

Le rôle de la frataxine dans le métabolisme du fer mitochondrial n'est pas entièrement compris.

Le travail expérimental est cependant facilité par l'existence d'un modèle animal particulièrement simple puisqu'il s'agit de *Saccharomyces cerevisiae* : l'orthologue de la frataxine chez la levure est appelé YFH1 ; il existe des mutants déficitaires qui présentent également une accumulation de fer dans les mitochondries. Dans ce modèle, la frataxine interviendrait dans l'incorporation du fer dans les protéines à groupement fer-soufre et dans l'utilisation du fer par la ferrochélatase.

10.2. Anémies sidéroblastiques liées à l'X

Il y a deux formes d'anémies sidéroblastiques liées à l'X, l'une avec et l'autre sans ataxie. Les deux formes, s'accompagnent d'une diminution de l'efficacité de la biosynthèse de l'hème, conduisant à une accumulation de fer dans la mitochondrie.

La forme sans ataxie est due à des mutations de la δ amino-levulinate synthétase (ALAS2), premier système enzymatique et enzyme clef de la voie de biosynthèse des porphyrines et de l'hème, et dont le gène est localisé en X q11-21. Par ailleurs un certain nombre de patients répondent à des doses pharmacologiques de pyridoxine, cofacteur de l'ALAS2.

L'anémie sidéroblastique avec ataxie correspond à des anomalies d'ABC-7, protéine appartenant à la grande famille des protéines ABC, liant l'ATP et dont le gène est localisé en Xq13.1-q13.3. Le lien entre ABC-7, métabolisme du fer et biosynthèse de l'hème est encore mal compris ; il a été montré que chez *Saccharomyces Cerevisiae*, la protéine orthologue (ATM 1p) était impliquée dans le transport des groupements « fer-soufre » depuis leur site de biosynthèse dans la mitochondrie vers le cytoplasme. ABC-7 régulerait l'expression de la ferrochélatase, également protéine à cluster fer-soufre.

10.3. Syndrome d'Hallervorden-Spatz

Le syndrome d'Hallervorden-Spatz, décrit en 1922, est une affection neurodégénérative, à transmission autosomale récessive, associée à une accumulation de fer dans le globus pallidus et la pars reticulata de la substantia nigra. La maladie débute au cours de la première ou deuxième décennie de la vie et le tableau confirmé associe un syndrome extra pyramidal avec dystonie, rigidité, choréoathétose, une rétinite pigmentaire avec atrophie optique, un syndrome parkinsonien et une démence progressive. Par clonage positionnel, le gène a été localisé en 20p12.3 et des mutations du gène de la pantothénate kinase 2 (PANK2) ont été identifiées. Le gène est transcrit et traduit en deux isoformes dont l'une serait spécifiquement mitochondriale, et responsable de l'affection. La pantothénate-kinase catalyse la première des cinq étapes de biosynthèse du coenzyme A ; le phosphopantothénate obtenu se condense normalement avec la cystéine. En cas de déficit d'activité de la pantothénate kinase, il y a donc accumulation de cystéine dont les propriétés de chélation du fer seraient responsables de l'accumulation du métal dans les mitochondries. Neuroferritinopathies Décrite en 2001, chez des patients de 40 à 55 ans originaires du Nord de l'Angleterre, cette affection est caractérisée par des mouvements involontaires et un syndrome extrapyramidal, mais sans atteinte des

fonctions cognitives. Tous les malades étaient hétérozygotes pour l'insertion d'une adénine en position 460 dans le gène de la L-ferritine.

La conséquence de cette insertion est un décalage du cadre de lecture dans la partie C terminale du gène. L'examen histologique du cerveau montre une accumulation importante de fer et de ferritine dans les neurones du globus pallidus, mais aussi dans le cerveau antérieur et le cervelet. Ces patients n'ont par ailleurs aucune anomalie sérique du métabolisme du fer, avec en particulier une ferritinémie normale voire basse.

10.4. Syndrome hyperferritinémie-cataracte

Le syndrome hyperferritinémie-cataracte, à transmission dominante, n'est pas en réalité une anomalie du métabolisme du fer : la sidérémie est normale et la ponction hépatique ne montre aucune anomalie de surcharge. Il touche néanmoins une protéine de ce métabolisme puisqu'il est provoqué par des mutations dans le motif IRE du gène de la L Ferritine. Une dizaine de mutations a été décrite dans ce motif IRE ; elles ont pour conséquence de réduire l'affinité de l'IRE de l'ARN messager de la ferritine pour les IRP (« Iron Responsive Protein »), entraînant donc une traduction de l'ARN messager non régulée par les concentrations intracellulaires en fer. La cataracte est due à des dépôts de ferritine, sous forme de cristaux, à l'intérieur du cristallin.

Les surcharges martiales primitives, dont le nombre est sans doute encore appelé à augmenter, apportent donc des éclairages nouveaux sur le métabolisme du fer. Au-delà de la diversité d'expression phénotypique de ces maladies, deux notions méritent ainsi d'être soulignées : celle d'anomalies du métabolisme mitochondrial et celle d'anomalies touchant spécifiquement le tissu cérébral. Dans l'un et l'autre cas, les voies métaboliques en cause restent très largement à éclaircir.

VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI DE L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

1. Mesure diététiques

Au niveau des mesures diététiques :

- Un régime pauvre en fer n'est pas indiqué.
- La limitation de la consommation d'alcool est à conseiller voire une abstinence complète en cas de fibrose hépatique sévère [26].
- Une vaccination contre le virus de l'hépatite B (afin de minimiser le cumul de « risques » hépatiques associés).
- Éviter les prescriptions et les consommations de fer ou de vitamine C (qui majorent l'absorption digestive du fer).
- La consommation régulière de thé vert, réduisant l'absorption digestive du fer, peut être suggérée [22].

•

2. Traitement par saignées

2.1. Hémochromatose de type 1

Traitement par saignées :

Elles demeurent le traitement de référence de l'hémochromatose, car elles sont bien tolérées et efficaces.

Il s'agit de phlébotomies de 5 à 7 ml/kg (sans dépasser 550 ml par saignée) [24]. Une saignée thérapeutique permet de soustraire le fer contenu dans les globules rouges (0,5 g dans 1 litre de sang) et de susciter ainsi un déplacement des réserves tissulaires vers le tissu hématopoïétique qui travaille à la régénération des hématies. La répétition régulière des saignées permet ainsi de venir progressivement à bout de la surcharge martiale [22].

Indications du traitement par saignées :

la mise en œuvre du traitement déplétif est recommandée à partir du stade 2, c'est-à-dire lorsque le sujet homozygote pour C282Y présente une augmentation du taux de ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme), qu'il y ait des signes cliniques (stade 3 ou 4) ou non (stade 2), que l'indication de la réalisation de saignées se trouve posée [30].

✚ Contre-indications du traitement par saignées :

Avant de les débiter, il convient de s'assurer de l'absence de contre-indications.

Ces contre-indications peuvent être permanentes (toute pathologie susceptible de menacer la santé du patient à l'occasion de la saignée, anémie sidéroblastique et autre anémie centrale non carenentielle, thalassémie majeure, cardiopathies sévères ou décompensées non dues à l'hémochromatose) ou temporaires (anémie par carence martiale inférieure à 11 g/dl, hypotension artérielle : pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg , artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs, antécédents d'ischémie aiguë artérielle d'origine thrombotique d'un membre ou d'accident vasculaire cérébral récents [moins de 6 mois], fréquence cardiaque inférieure à 50 ou supérieure à 100 battements/min, grossesse, réseau veineux très insuffisant ou inaccessible [membre supérieur]), la survenue d'une pathologie intercurrente entraînant une altération de l'état général [30].

✚ Modalités pratiques de réalisation et de suivi des saignées

Volume des saignées

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

Fréquence et durée des saignées

En phase d'induction (correspondant à l'élimination de l'excès en fer), la fréquence est en règle hebdomadaire mais doit être adaptée à l'importance de la surcharge en fer et à la tolérance du traitement, la fréquence pouvant ainsi aller de deux à quatre saignées par mois. La durée est fonction de l'atteinte de l'objectif qui est l'obtention d'un taux de ferritinémie de l'ordre de 50 µg/l. En phase d'entretien (correspondant à l'évitement de la reconstitution de la surcharge), il est recommandé d'effectuer une saignée régulièrement tous les 2, 3 ou 4 mois (à adapter en fonction des patients) afin de maintenir la ferritinémie stable vers 50 µg/l. La durée est théoriquement illimitée, le traitement déplétif ne traitant bien sûr nullement la prédisposition génétique à la surcharge en fer [30], sachant que :

- pendant la grossesse, le traitement est suspendu ;
- au moment de la ménopause, le rythme et/ou le volume des phlébotomies doivent être ajustés aux nouvelles conditions physiologiques ;

- chez les sujets âgés, il est d'usage de réduire le volume unitaire des soustractions à 200-250 ml [24].

Lieu des saignées

Les saignées peuvent être réalisées en centre hospitalier, en cabinet médical ou hospitalier. La prise en charge à domicile :

- Peut être proposée en cas d'éloignement du patient d'une structure de soins habilitée ou à la demande de celui-ci, par exemple en vue d'une amélioration attendue de son observance ;
- Est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie décompensée, de mauvais état général, d'antécédents de malaises à l'occasion de prélèvements sanguins ayant nécessité l'intervention d'un médecin ;
- Concerne essentiellement la phase d'entretien ;
- Peut être acceptée en phase d'induction mais uniquement après que les cinq premières saignées ont été effectuées dans une des structures de soins précédentes (car les éventuels problèmes de tolérance générale se situent habituellement au début de la mise en route du traitement déplétif) ;
- Implique une surveillance constante par une infirmière et la possibilité d'intervention rapide d'un médecin ;
- Doit s'accompagner de l'élaboration d'un projet thérapeutique écrit entre les différents partenaires médicaux et paramédicaux assurant la prise en charge du patient. Le carnet de suivi, constitue à cet égard un outil pratique [30].



Figure 36: Saignée avec poche (don-saignée) [25].

Figure 37: Exemple : « Kit phléboset » pour saignée à domicile, contenant tous les accessoires nécessaires (gants, aiguille fine à ailette, flacon avec vide, seringue pour prélèvement, tubulure) [25].



Suivi des saignées

Au plan de l'efficacité : en phase d'induction, il est recommandé que le contrôle de la ferritinémie soit mensuel (toutes les quatre saignées) jusqu'à l'atteinte de la borne supérieure de la normalité, soit 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme et 200 $\mu\text{g/l}$ chez la femme. Au-dessous de ces valeurs, un contrôle de la ferritinémie toutes les deux saignées est recommandé. En pratique, ces contrôles sont réalisés sur la tubulure en dérivation de la poche. En phase d'entretien, la ferritinémie est à contrôler toutes les deux saignées quel que soit l'espacement de celles-ci [30].

Au plan de la tolérance : cliniquement, une évaluation est conseillée comportant au minimum la vérification de la bonne tolérance de la saignée précédente, de l'absence de contre-indications pour une nouvelle saignée et un contrôle de la pression artérielle avant et après chaque soustraction sanguine [30]. Biologiquement, un hémogramme mensuel ou bimensuel pendant la phase de déplétion et avant chaque saignée pendant la phase d'entretien. Une

hémoglobininémie inférieure ou égale à 11 g/dl doit conduire à la suspension transitoire des saignées [24].

Les résultats sont les suivants

- Vis-à-vis de la survie, il est clairement démontré que les sujets diagnostiqués et traités avant le stade des complications viscérales (cirrhose, cardiomyopathie et diabète) ont une espérance de vie identique à celle de la population générale ;
- Vis-à-vis des atteintes viscérales, l'asthénie et la mélanodermie s'atténuent progressivement pour disparaître.
- Concernant les mesures associées, il n'est pas certain qu'un régime pauvre en fer soit, à long terme, bénéfique.
- La consommation de thé qui réduit l'absorption intestinale de fer peut être conseillée, car elle permettrait l'espacement des phlébotomies [24].

Traitement des complications

Complications hépatiques.

Leurs traitements sont les mêmes que dans toute hépatopathie chronique. Un sevrage total en boissons alcoolisées pendant la phase initiale de déplétion est recommandé, mais rien n'indique que, par la suite et en l'absence de fibrose, la reprise d'une consommation raisonnable soit préjudiciable. La transplantation hépatique peut être indiquée en cas :

- De maladie hépatique terminale, le plus souvent alors dans le cadre d'une hémochromatose compliquée d'alcoolisme ou d'une infection virale ;
- D'un carcinome découvert lors du dépistage systématique mis en place chez tout patient cirrhotique. La survie post-transplantation de ces sujets pourrait être inférieure à celle des patients transplantés pour une autre cause de maladie du foie, les décès intervenant surtout par complications cardiovasculaires et infectieuses, surtout lorsque le traitement déplétif n'a pas été entrepris avant le remplacement hépatique [24].

Complications extrahépatiques.

Les complications extrahépatiques réclament une prise en charge classique. Certaines précautions doivent toutefois être prises. La supplémentation vitaminique C doit être évitée en début de traitement déplétif dans la mesure où elle pourrait précipiter une décompensation cardiaque en mobilisant le fer de façon massive. Le traitement de l'hypogonadisme peut faire

appel aux androgènes dès lors que leur administration se fait par voie transcutanée et à doses physiologiques, les autres formes d'androgénothérapie étant suspectées d'aggraver le risque de cancer hépatique [24].

Malgré les saignées, les principales manifestations de l'hémochromatose génétique diagnostiquée à 50-70 ans peuvent rarement s'améliorer, plutôt s'aggraver et souvent se stabiliser (**tableau XIII**). D'où l'intérêt d'une surveillance « à vie » de ces patients par échographie hépatique et dosage de l'alpha-foetoprotéine pour dépister un cancer. La régression de la cirrhose est très discutée. La mélanodermie, la dépression peuvent s'améliorer parfois. Ces faits soulignent encore l'intérêt d'un traitement précoce à 20-35 ans qui peut prévenir leur survenue [25].

Tableau XIII : Devenir de certains symptômes de l'hémochromatose après traitement par saignées après la phase d'attaque [25].

Symptômes	Amélioration [°]	Aggravation [°]	Stabilisation [°]
Mélanodermie	59	4	37
Asthénie	54	17	29
Dépression	41	10	49
Douleurs abdominales	22	12	66
Baisse de la libido	13	28	59
Arthralgies	9	34	57
Troubles du rythme	6	10	84

(°) : données exprimées en pourcentage rapportées au nombre de sujets exprimant ce symptôme.

Tableau XIV : Eléments standard de prise en charge de l'hémochromatose HFE [23].

ÉVALUATION INITIALE : INTERROGATOIRE, EXAMEN CLINIQUE, BILAN MARTIAL (FERRITINÉMIE & CS-TF)				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf < 45 % ▪ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Ferritinémie normale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de symptôme ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase d'expression clinique ▪ CS-Tf > 45 % ▪ Hyperferritinémie
STADES	STADE 0	STADE 1	STADE 2	STADES 3 & 4
BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE	Pas d'examens complémentaires		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechercher une atteinte : <ul style="list-style-type: none"> - pancréatique (glycémie à jeun) ; - hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ; - cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ; - gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ; - osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose. ▪ Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie \geq 1 000 $\mu\text{g/l}$). 	
TRAITEMENT	Pas de traitement		<p>Traitement déplétif par saignée (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Phase d'induction</u> par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne \leq 50 $\mu\text{g/l}$. ▪ <u>Phase d'entretien</u> par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie \leq 50 $\mu\text{g/l}$. <p>Traitement des complications à adapter en fonction de la clinique.</p>	
SUIVI	<p><u>Tous les 3 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf 	<p><u>Chaque année :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interrogatoire ▪ examen clinique ▪ ferritinémie & CS-Tf 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>À chaque saignée</u> : interrogatoire et évaluation clinique. ▪ <u>En phase d'induction</u> : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de 300 $\mu\text{g/l}$ chez un homme et 200 $\mu\text{g/l}$ chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. ▪ <u>En phase d'entretien</u> : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobininémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée. ▪ <u>Suspendre les saignées en cas d'hémoglobininémie < 11 g/dl.</u> <p>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</p>	

2.2. Autres hémochromatoses

🚩 Hémochromatoses de type 2, 3 et 4B

Les saignées restent la thérapeutique de référence, le recyclage du fer à partir des zones de stockage se faisant aisément (puisque la protéine d'export, la ferroportine, n'est pas affectée). En cas de surcharge massive, comme il est observé dans les hémochromatoses juvéniles, l'adjonction d'un nouveau chélateur oral du fer, le déférasirox (Exjade®), peut désormais être considéré afin de raccourcir la phase d'induction[109].

🚩 Hémochromatose de type 4A (forme habituelle de la maladie de la ferroportine)

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

plus d'acuité dans l'a(hypo) céruloplasminémie où l'existence d'une anémie contre-indique ce traitement [109].

3. Chélateurs

Dans les surcharges en fer d'origine génétique, les soustractions sanguines sont préférées en raison d'un bien meilleur rapport coût/efficacité/bénéfice. Il peut arriver cependant que les saignées soient difficiles voire impossibles du fait de l'absence d'abord veineux, d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'une anémie héréditaire associée à l'hémochromatose génétique[130].

Le traitement par chélation du fer constitue une alternative de 2^{ème} intention dans les cas de contre-indication, permanente ou temporaire, ou de non-faisabilité des saignées.

3.1. Les différents chélateurs utilisables

Déféroxamine (Desféral[®])

Le déféroxamine (Desféral[®]) dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hémochromatose primitive. Il est théoriquement le plus puissant des chélateurs disponibles : en raison de sa structure (hexadentate), il peut chélater un plus grand nombre d'atomes de fer par molécule que le déféripone (bidendate) (Ferriprox[®]) et le déférasirox (tridendate) (Exjade[®]). Il reste la référence des chélateurs du fer. Le caractère très vague du libellé de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France permet de l'utiliser dans de très larges indications et traduit l'ancienneté du produit : « hémossidérose secondaire », « hémochromatose primitive lorsque les saignées ne sont pas possibles ». La rançon de son haut poids moléculaire est une très mauvaise biodisponibilité intestinale, obligeant à une utilisation sous-cutanée ou intraveineuse. La posologie chez l'adulte est de 40 à 50 mg/kg administrés par voie sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe spécifique pendant huit à 12 heures, habituellement la nuit, cinq à sept jours par semaine. La posologie exacte est choisie en fonction du degré de surcharge en fer mais on recommande souvent de ne pas dépasser 50 mg/kg en raison d'une augmentation de la toxicité à des posologies supérieures. Il a été utilisé des posologies de 60 mg/kg par voie veineuse chez des patients présentant une surcharge majeure et menaçante avec atteinte cardiaque ou une intolérance totale à la voie

sous-cutanée. Les risques d'infection et de thrombose sur cathéter limitent cependant considérablement cette utilisation par voie veineuse. Le fer chélaté est principalement éliminé sous forme de féroxamine par voie rénale, mais la voie d'élimination biliaire peut être significative dans les surcharges majeures.

Un des avantages du Desféral[®] est sa capacité de mise à l'abri de son pouvoir oxydant du fer chélaté dans le plasma, comme le fait physiologiquement la transferrine, elle-même dépassée dans les surcharges importantes. La demi-vie courte du déféroxamine (20 minutes) impose une utilisation en continue pour que cette propriété soit effective[130].

Compte tenu de son coût, de ses effets indésirables potentiels (réactions érythémateuses au point d'injection, manifestations allergiques locales ou générales), du mode d'administration (voie parentérale), elle est réservée aux formes non curables par saignées. Ces données expliquent la place grandissante des chélateurs oraux actuellement disponibles : déféripone (Ferriprox[®]) avec risque d'agranulocytose et déférasirox (Exjade[®]) [26].

Déféripone (Ferriprox[®])

Le Ferriprox[®] a été le premier chélateur du fer disponible par voie orale. N'a pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France pour l'hémochromatose car responsable de neutropénies graves. Indiqué dans les surcharges cardiaques en fer avec grande prudence [25].

Le fer chélaté est éliminé par voie urinaire. Le déféripone est une de petite taille qui lui permet de rentrer dans la cellule et de chélater le fer libre intracellulaire en évitant théoriquement la formation de radicaux libres. Cette propriété semble se confirmer dans les études cliniques de cohortes, avec une meilleure efficacité en monothérapie sur le fer myocardique mesuré en IRM (T2*) par rapport aux deux autres chélateurs. Cet avantage cardiaque semble décisif dans une étude contrôlée et randomisée avec un bénéfice sur la mortalité totale [130].

Déférasirox (Exjade[®])

Dernier-né des chélateurs du fer employés par voie orale, l'Exjade[®] présente sans doute le meilleur profil de tolérance. Les publications sont nombreuses et bien soutenues

par le laboratoire concerné. L'AMM en France chez l'adulte est beaucoup plus large que celle du déféripone : « traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les patients présentant une thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines ou présentant d'autres types d'anémies ». Il est cependant souvent utilisé avant le déféroxamine, aussi bien dans les hémoglobinopathies que dans les syndromes myélodysplasiques. Sa demi-vie longue (8 à 16 heures) autorise une seule prise quotidienne per os à la posologie de 20 à 30 mg/kg, avec la possibilité de monter à 40 mg/kg dans certaines surcharges sévères[130].

Les indications potentielles de la chélation orale dans les surcharges génétiques en fer sont liées aux mécanismes physiopathologiques en cause. Ainsi, pour les surcharges en lien avec un déficit quantitatif en hepcidine (hémochromatoses de types 1, 2, 3), les saignées restent l'option de première intention. Le déférasirox pourrait avoir une place en cas de surcharge en fer massive, en association aux saignées, afin de raccourcir la phase d'élimination de l'excès en fer. Il pourrait aussi se justifier en remplacement des saignées lorsque celles-ci sont contre-indiquées ou mal tolérées, que cette mauvaise tolérance soit physique (en cas, par exemple, de difficultés d'abord veineux) ou psychologique. En termes d'efficacité, le potentiel du déférasirox est réel, sachant que sa voie d'élimination est essentiellement biliaire, ce qui signifie que ce composé cible les hépatocytes, lesquels sont précisément concernés par les dépôts de fer lorsqu'un déficit quantitatif en hepcidine est en cause. C'est en fait essentiellement dans les surcharges en rapport avec une déficience en ferroportine que la chélation orale pourrait trouver ses indications. En effet, du fait de la gêne au recyclage du fer cellulaire liée à la limitation de sa sortie dans le courant sanguin, les saignées sont soit contre-indiquées comme dans l'acéruoplasminémie héréditaire soit médiocrement tolérées comme dans l'hémochromatose de type 4A (forme habituelle de la maladie de la ferroportine)[40].

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 [26].

4. Erythraphérese

Les saignées hebdomadaires de sang total, jusqu'à épuisement des réserves en fer, représentent le traitement de référence de l'hémochromatose génétique de type 1. Cependant, pour les patients les plus surchargés, la phase de déplétion peut être très longue, souvent supérieure à deux ans et génératrice de fatigue et d'un manque d'observance préjudiciables à la qualité de la prise en charge [131].

La déplétion érythrocytaire par apherèse consiste, par deux voies veineuses, à capter les globules rouges et à réinjecter le plasma, les plaquettes et globules blancs. Elle correspond à l'efficacité de 3 saignées. Cette technique s'adresse aux patients sans anémie ni insuffisance cardiaque [25].

Il y a plus de dix ans que cette réflexion a été menée, pour améliorer la prise en charge de ces patients par rapport à la saignée de sang total.

L'Erythraphérese a un triple intérêt :

- Adaptation précise de volumes prélevés, la quantité de fer prélevé par séance est très supérieure, diminution du nombre de séances nécessaires pour obtenir la normalisation des réserves martiales ;
- Réduction du nombre des déplacements et de l'absentéisme pour les patients en activité ;
- Contribution à la bonne observance du traitement et amélioration le confort de vie des patients[131].

5. Conseil génétique

La présence de la mutation C282Y fait partie de la définition de l'hémochromatose HFE1. La recherche de cette mutation C282Y est à envisager dans deux indications : dans un contexte individuel :

- Lors d'un bilan général, pour lequel une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine > 45 % a été découverte après exclusion des autres causes, lors d'un bilan orienté si les signes cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'histologie suggèrent une hémochromatose ;

- Dans le cadre d'une famille comptant déjà un probant (sujet atteint dont la mutation est déjà mise en évidence) [26], Le conseil génétique doit être proposé aux apparentés de premier degré, à savoir les frères et sœurs, les ascendants (père et mère), les descendants (fils et filles) s'ils sont majeurs. C'est en principe le patient qui doit informer ses apparentés de leur risque génétique ; il y est largement incité dans le cadre des nouvelles lois de bioéthique.

Le conseil génétique comporte la réalisation du test HFE et du bilan martial sérique (CST et ferritine). Pour les enfants mineurs, le test génétique sera réalisé uniquement en cas d'élévation des marqueurs sériques du bilan martial. En revanche, en l'absence d'anomalie du bilan martial, le test HFE ne doit pas être proposé chez les enfants mineurs[3].

Dans la mesure où aucun traitement n'est attendu chez le sujet mineur, il n'est pas légitime de réaliser chez lui un bilan génétique. Tout au plus peut-on prévoir vers l'âge de 15 ans un contrôle du taux de saturation de la transferrine et de la ferritine. En cas de demande pressante des parents de connaître le statut génétique de leur(s) enfant(s) mineur(s), il peut être proposé de génotyper le conjoint du probant (en gardant à l'esprit, si le probant est la mère, que l'interprétation du résultat n'est valable qu'en cas de paternité biologique) [109].

6. Perspectives thérapeutiques

L'approche thérapeutique idéale est la « remise à niveau » du taux d'hepcidinémie chez les sujets présentant une pathologie par déficit quantitatif en ce peptide. C'est là l'un des grands défis actuels : trouver le moyen de supplémenter en hepcidine les sujets qui en sont constitutionnellement déficients. On peut concevoir soit une supplémentation directe supposant un conditionnement pharmacologique permettant une absorption digestive du composé, soit une supplémentation indirecte par stimulation des voies de synthèse (qui sont multiples) de l'hepcidine endogène. Quant à la transfection de gènes non mutés permettant le vrai traitement étiologique de ces maladies, elle suppose que soient mis au point des procédés efficaces et bien tolérés de ces manipulations génétiques ; un long chemin reste encore à parcourir dans ce domaine, sans que l'on puisse exclure que l'une de ces avancées spectaculaires et imprévisibles dont la science à ce secret ne survienne, permettant alors, dans un avenir moins lointain, d'atteindre ce but thérapeutique ultime.

Telles sont les principales données actuelles et futures concernant les surcharges génétiques en fer.

On ne peut, au terme de ce bilan, manquer d'être impressionné par les progrès considérables dans la compréhension de ces pathologies et conjointement de la physiologie du fer réalisés en quelques années seulement. Tout aussi remarquable est la rapidité avec laquelle l'amélioration de cette compréhension a conduit, et promet encore de conduire, à des améliorations majeures de la prise en charge des malades, tant pour leur diagnostic que pour leur traitement [40].



L'hémochromatose génétique HFE est une maladie aussi fréquente que méconnue des médecins généralistes, pharmaciens, ou spécialistes. Ceci malgré les progrès des connaissances sur le mécanisme de la surcharge en fer, les découvertes des gènes, le traitement peu onéreux, simple, efficace. En fait le problème de l'HG n'est pas celui du traitement mais du diagnostic précoce. En effet, cette maladie reste grave dans environ 45 à 50 % des cas.

Elle provoque : cirrhose, cancer, maladie du cœur, diabète sucré, surtout douleurs et destructions articulaires....

Ainsi à 25-35 ans, la surcharge en fer est minime (5 à 6 g), quelques saignées désaturantes sont suffisantes. Par contre, à 50-65 ans, la surcharge en fer est de 20 à 30 g, donc les dégâts viscéraux sont déjà provoqués et les saignées sont inefficaces dans la plupart des cas.

Un dépistage précoce de l'HG est fortement souhaitable. Les progrès sur l'hepcidine ouvrent des perspectives thérapeutiques innovantes.



RESUME

TITRE : Les hémochromatoses primitives

AUTEUR : Melle BERTAL Nadia

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

OBJECTIFS : Ce travail a pour objectif de :

- ❖ Rapporter une meilleure compréhension du métabolisme de fer.
- ❖ Favoriser le diagnostic des patients atteints d'hémochromatose.
- ❖ Evaluer les modes de prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

Les hémochromatoses correspondent à une surcharge en fer qui peuvent être primitives d'origines génétiques ou secondaires.

Les hémochromatoses génétiques sont rares, conduisant à des complications viscérales dues à une augmentation inappropriée de l'absorption intestinale du fer.

La forme la plus commune reste l'hémochromatose HFE1 associée à la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE. Récemment, plusieurs d'autres causes d'hémochromatose génétique ont été identifiées, dénommées le plus souvent hémochromatoses non-HFE résultant de mutations de gènes impliqués dans la régulation de l'homéostasie du fer (HJV, RT2, HAMP, SLC40A1) dont le développement de la surcharge est dû soit à un déficit en hépécidine ou à un déficit en ferroportine, protéines clés de la régulation du métabolisme du fer.

Les symptômes de l'hémochromatose génétique ne sont pas spécifiques et généralement absents dans les premiers stades. Si elle est présente, les symptômes peuvent inclure une faiblesse, léthargie, arthralgies, impuissance. Manifestations ultérieures comprennent des arthralgies, l'ostéoporose, la cirrhose, le cancer hépatocellulaire, cardiomyopathie, dysrythmie, diabète sucré et hypogonadisme.

Le diagnostic repose sur des critères essentiellement cliniques, biologiques par une confirmation de l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et hyperferritinémie, avec ou sans symptômes, radiologiques (IRM) et les outils de génétique moléculaire.

Le traitement est fondé sur les saignées pour les atteintes liées à un déficit quantitatif en hépécidine, la perspective innovante étant la supplémentation en hépécidine. En cas de déficit en ferroportine, la chélation orale représente une alternative intéressante.

SUMMARY

TITLE: Primitive hemochromatosis.

AUTHOR: BERTAL Nadia

KEY WORDS: Iron Metabolism - Hereditary hemochromatosis- HFE gene -Hepcidin-Mutations

OBJECTIVES: This work is intended to:

- ❖ To report a better understanding of iron metabolism.
- ❖ Promote the diagnosis of patients with hemochromatosis.
- ❖ Evaluate the therapeutic management of this pathology.

The hemochromatosis correspond to iron overload that can be primitive hereditary or secondary. Genetic hemochromatosis are rare, leading to visceral complications due to an inappropriate increase in intestinal iron absorption.

The most common form, hemochromatosis HFE1, is associated with the C282Y mutation in the HFE gene encoding the protein. Recently, several other causes of hereditary hemochromatosis have been identified, known as hemochromatosis often resulting non-HFE gene mutations involved in the regulation of iron homeostasis (HJV, RT2, HAMP, SLC40A1) whose development overload is due to deficiencies in either hepcidin or ferroportin, both are key proteins of regulation of iron metabolism.

Symptoms of hemochromatosis are not specific and usually absent in the early stages. When present, symptoms may include weakness, lethargy, joint pain, impotence. Later manifestations include arthralgia, osteoporosis, cirrhosis, hepatocellular cancer, cardiomyopathy, dysrhythmia, diabetes mellitus and hypogonadism.

Diagnosis is essentially based on clinical criteria, biological by a confirmation of the increased transferrin saturation and serum ferritin level, with or without symptoms, radiological (MRI) or molecular genetic tools.

The treatment is based on bloodletting for offenses related to a deficit in quantitative hepcidin, an innovative perspective being supplementation hepcidin. In ferroportin deficiency, oral chelation is an interesting alternative.

ملخص

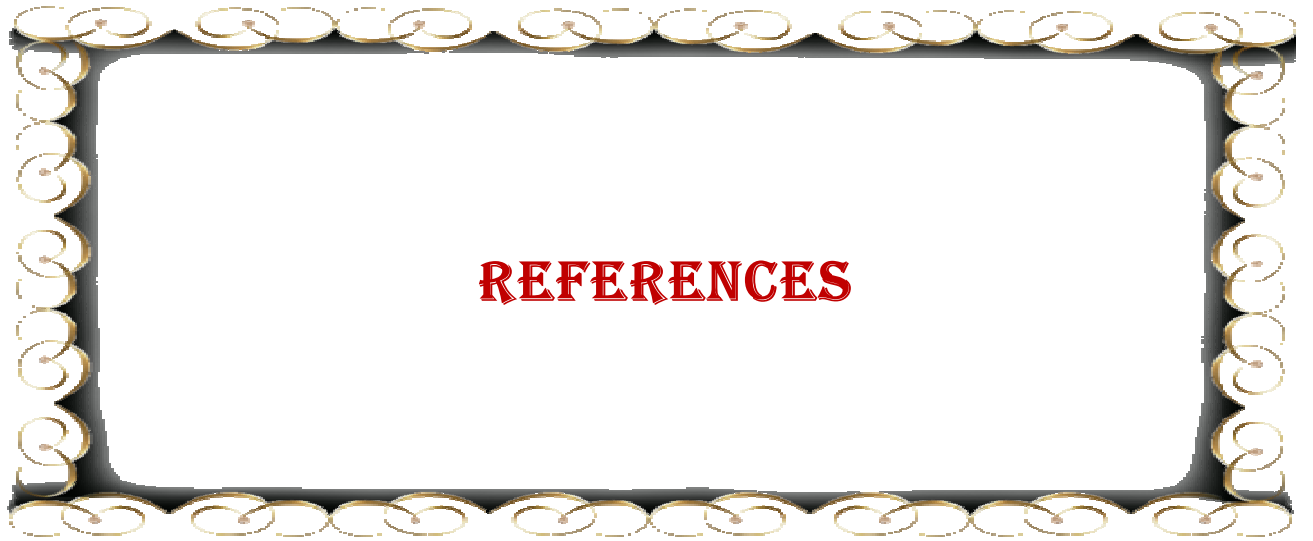
عنوان الأطروحة : الصباغ الدموي البدائي (هيموكروماتوز)

المؤلف (ة) : برطال نادية

الكلمات الرئيسية : استقلاب الحديد - الصباغ الدموي (هيموكروماتوز) الوراثي – المورثة بروتين ارتفاع الحديد – هيبسيدين – الطفرات.

الأهداف : يهدف هذا العمل إلى :

- ❖ إبلاغ عن فهم أفضل لاستقلاب الحديد.
 - ❖ دعم تشخيص للمرضى المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية.
 - ❖ تقييم أساليب العلاج لهذا المرض.
 - ❖ داء ترسب الأصبغة الدموية يتجلى في تراكم الحديد الزائد الذي يمكن أن يتكون بدائيا ذا أصل وراثي أو ثانوي.
- داء ترسب الأصبغة الدموية يتجلى في تراكم الحديد الزائد الذي يمكن أن يتكون بدائيا ذا أصل وراثي أو ثانوي.
- داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي مرض نادر يؤدي إلى مضاعفات عميقة بسبب زيادة غير عادية في امتصاص الحديد على مستوى الأمعاء. ويبقى داء ترسب الأصبغة الدموية للبروتين ارتفاع الحديد 1 الشكل الأكثر شيوعا حيث ينتج عن طفرة تتمثل في حلول التيروزين بدلا من السيستين في موضع 282 على مستوى المورثة التي ترمز للبروتين ارتفاع الحديد مؤخرا، تم تحديد العديد من الأسباب الأخرى لداء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي، والمعروفة باسم داء ترسب الأصبغة الدموية غير بروتين ارتفاع الحديد الناتجة عن طفرات في المورثات التي تشارك في تنظيم توازن الحديد (هيموجلين، مستقبلة الترونسفيرين 2، بيتيد الهبسيدين مضاد للميكروبات، عائلة الناقل المذاب A1 40) حيث هذا التطور الزائد راجع إلى نقص في الهبسيدين أو الفيروبروتين، البروتينات الأساسية في تنظيم استقلاب الحديد الزائد.
- أعراض داء ترسب الأصبغة الدموية ليست محددة، وعادة ما تغيب في المراحل المبكرة. عندما تكون موجودة يمكن أن تشمل أعراض الضعف، الخمول، آلام المفاصل والعجز الجنسي.
- المظاهر المتأخرة تشمل آلام المفاصل، هشاشة العظام، تليف الكبد، اعتلال عضلة القلب، خلل في نبضات القلب، وقصور الغدد التناسلية.
- التشخيص يقوم أساسا على المعايير السريرية، البيولوجية من خلال تأكيد ارتفاع معامل تشبع الترانسفيرين وكمية الفيبريتين في الدم، مع أو من دون أعراض، الإشعاعية (التصوير بالرنين المغناطيسي) والأدوات الوراثية الجزيئية.
- ويستند العلاج على النزيف بالنسبة للإصابات المرتبطة بنقص كمي في الهبسيدين، المنظور المبيكر يتوقف على مكملات في الهبسيدين. في حالة نقص الفيروبروتين، مستخلب الحديد عن طريق الفم هو بديل مهم.



REFERENCES

1. Gary S, Firestein MD, Ralph C, Budd MD, Sherine E, Gabriel MD, et al. Kelley's textbook of rheumatology. Ninth Edition : Elsevier Health Sciences; 2013.p. 1907-14
2. Mark Feldman MD, Lawrence S, Friedman MD, Brandt. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Tenth Edition : Elsevier Health Sciences ; 2015.p. 1261-9.
3. Jouanolle AM, Gérolami V, Le Ged C, Grandchamp B, Pissard S. Recommandations pour la (bonne) pratique du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose liée au gène HFE. *Ann Biol Clin.* 2012; 70(3): p. 305-13
4. Dehan C, Delacour H, Terrier F, Gardet V, Koeck JL. Rôle du Laboratoire dans le Diagnostic et le Suivi des Hémochromatoses Héritaires. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2007; (394): p. 41-9.
5. Bardou-Jacquet E, Brissot P. Diagnostic Evaluation of Hereditary Hemochromatosis (HFE and Non-HFE). *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2014; 28(4): p. 625-35.
6. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer: un état de transition. *La revue de medecine interne.* 2005; 26(4): p. 315-24.
7. Imbert A, Darnige L, Barbare JC. Progrès en hépatologie. *Act. Méd. Int.* 2001; (8):p.212-20
8. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne.* 2013; 34(1): p. 17-25.
9. Baudin B. Fer, ferritine et récepteur soluble de la transferrine. *Encyl Med Chir. Biologie médicale*, [Article 90-10-0445-A] , 2015; 10(4): p.1-11.
10. Bouizegarène P, Coulhon MP, Deybach JC, et al. Les hémochromatoses héréditaires. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2006; 21(2): p. 65-78.

11. Troadec MB, Loréal O, Brissot P .Métabolisme du fer. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition,10-359-A-10, 2006, 9p.*
12. Brissot P, Cavey T, Troadec MB, Ropert M , Loréal O. Métabolisme du fer. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson SAS), Endocrinol Métabol, 10-359-A-10, 2015, 11.*
13. Beaumont C, Girot R. *Hématologie. Métabolisme du fer: physiologie et pathologie.* *Encycl Méd Chir. (Elsevier Masson SAS). 2010; 5(2): p. 14.*
14. Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM , Gandon Y^e, Deugnier Y , Brissot P, et al., Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *La Revue de médecine interne. 2012; 33: p. 53-9.*
15. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytose et recyclage du fer hémérique dans les conditions normales et pathologiques; régulation par l'hepcidine. *Transfusion clinique et biologique .2005; 12(2): p. 123-30.*
16. Vyoral D, Petrák J. Hpcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. *The international journal of biochemistry & cell biology. 2005; 37(9): p. 1768-73.*
17. Loreal O, Pigeon C, Deugnier Y, Brissot P. Métabolisme du fer. *Gastroentérologie clinique & biologique. 2000; 24: p. 56-61.*
18. Loréal O, Ropert M , Doyard M, Island ML, Fatih N, Detivaud I, et al. Métabolisme du fer en 2012. *Revue Francophone des Laboratoires. 2012; (442): p. 31-7.*
19. Chalès G, Guggenbuhl P, Jouanelle AM, Loréal. Les gènes des hémochromatoses. *Revue du Rhumatisme Monographies. 2010;77(4): p. 335-340.*
20. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone des Laboratoires. 2012; (442): p. 39-48.*

21. Le Gall JY, Jouanolle AM, Fergelot P, Mosser J, David V, Bourel M, et al. Génétique des surcharges martiales primitive. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 2004; 188(2): p. 247-63.
22. Lefrère F. Hémochromatose. La Revue du praticien. 2007; 57(20): p. 2291-6.
23. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE: Anaes; 2004.
24. Deugnier Y, Lainé F, Le Lan C, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Brissot. Hémochromatoses et autres surcharges hépatiques en fer. Encycl Med Chir.(Elsevier Masson SAS).Hépatologie. 2011; 6(3): p. 1-12.
25. Henri M. Les Hémochromatoses Génétiques et les Hémochromatoses Secondaires. Association Hémochromatose France. 2014; Bulletin n°136: p.7-32.
26. Hémochromatose. Hépto-gastro-entérologie. Deuxième édition : Elsevier Masson SAS ; 2012: p. 213-20.
27. McCullen MA, Fletcher LM, Dimeski G, Pink A, Powell LW, Crawford DH, Hickman PE. Patient-focused outcomes following detection in a hospital-based screening programme for C282Y haemochromatosis. Internal medicine journal. 2008; 38(8): p. 651-6.
28. Durupt S, Durieu I, Nové-Josserand R, Bencharif L, H Rousset, Vital Durand D. L'hémochromatose génétique. La Revue de médecine interne. 2000; 21(11): p. 961-71.
29. Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005; 18(2): p. 203-220.

30. Brissot P, Latournerie M, Bardou-Jacquet E, Loréal O, Jouanolle AM, Deugnier Y, Surcharges génétiques en fer. *Encycl Med Chir.*(Elsevier Masson SAS).2011; 6(2) : p. 1-8.
31. Babitt JL, Huang FW, pedagogues DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature genetics* .2006; 38(5): p. 531-9.
32. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *blood*. 2008; 112(2): p. 219-230.
33. Spasić MV, Kiss J, Herrmann T, Galy B, Martinache S, Stolte J, et al. Hfe acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *Cell metabolism* . 2008; 7(2): p. 173-8.
34. De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, Jeong SY, David S, Musci G, Kaplan J, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin. *The EMBO journal*. 2007; 26(12): p. 2823-31.
35. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA, et al. Non-Specific Serum Iron in Thalassaemia: an Abnormal Serum Iron Fraction of Potential Toxicity. *British journal of haematology*. 1978;40(2): p. 255-63.
36. Hider R. Nature of nontransferrin-bound iron. *European journal of clinical investigation*. 2002; 32 suppl: p. 50-54.
37. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI, et al., Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003; 102(7): p. 2670-7.
38. Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, Pouchard M, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005; 105(11): p. 4527-31.

39. Brissot P, Wright TL, Ma WL, Weisiger RA, et al. Efficient clearance of non-transferrin-bound iron by rat liver. Implications for hepatic iron loading in iron overload states. *Journal of Clinical Investigation*. 1985; 76(4): p. 1463-70.
40. Brissot P. Les hémochromatoses. Nouvelle compréhension, nouveaux traitements. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009; 33(8): p. 859-867.
41. Makri-Mokrane S, Tazir M. Introduction à la génétique moléculaire [En ligne]. Université de Médecine d'Alger. 2006 : [12 pages]. Disponible à l'URL : <http://www.sante.dz/adrmng/cours02.pdf>
42. Sefiani A. Les modes de transmission des maladies héréditaires. Cours de Génétique Médicale [En ligne]. 2011 Septembre : [120 pages]. Disponible à l'URL : http://www.jamiati.ma/Cours_En_Ligne/Documents/genetique.pdf
43. Chromosomes, Gènes et Informations Génétiques [En ligne]. Disponible à l'URL : <http://www.ac-grenoble.fr/college/pierre.grange.albertville/images/3%E8me%20chap.2.pdf>
44. Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, Yaouanq J, David V, Edan G, et al. A study of 609 HLA haplotypes marking for the hemochromatosis gene: (1) mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and (2) hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis-HLA association. *American journal of human genetics*. 1987; 41(2): p. 89.
45. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Hémochromatose idiopathique. Maladie associée à l'antigène tissulaire HLA-A3. *Nouv Presse Med*. 1975;4(1): p. 432.
46. Jazwinska E, Lee SC, Webb SI, Halliday JW, Powell LW. Localization of the hemochromatosis gene close to D6S105. *American journal of human genetics*. 1993; 53(2): p. 347.

47. Feder J, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature genetics*. 1996; 13(4): p. 399-408.
48. Gandon G, Jouanolle AM, Chauvel B, Mauvieux V, le Treut A, Feingold J, et al. Linkage disequilibrium and extended haplotypes in the HLA-A to D6S105 region: implications for mapping the hemochromatosis gene (HFE). *Human genetics*. 1996; 97(1): p. 103-113.
49. Marc C, Hochberg MD, Alan J, Silman MD, Josef S, Smolen MD, et al. Hemochromatosis. *Rheumatology* .Sixth Edition. 2015; 196: p. 1628-1632.
50. Waheed A, Parkkila S, Yan Zhou X, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder N, et al. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with β 2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997; 94(23): p. 12384-12389.
51. Boyer TD, Wright TL, Manns MP, Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Sixth edition .(Elsevier Inc).2012: p. 1127-1144
52. De Sousa M, Reimão R, Lacerda R, Hugo P, Kaufmann S, Porto G, et al. Iron overload in β 2-microglobulin-deficient mice. *Immunology letters*. 1994.;39(2): p. 105-11.
53. Beutler E. The significance of the 187G (H63D) mutation in hemochromatosis. *American journal of human genetics*. 1997; 61(3): p. 762.
54. Le Gac G, Gourlaouen I, Mercier AY, Chanu B, Jacolot S, Scotet V, Mura C, et al., Hétérogénéité génétique et allélique des hémochromatoses héréditaires. *Hématologie*. 2004; 10(1): p. 24-32.

55. Cullen LM, Gao X, Eastal S, Jazwinska EC, et al. The hemochromatosis 845 G→A and 187 C→G mutations: prevalence in non-Caucasian populations. *The American Journal of Human Genetics*. 1998; 62(6): p. 1403-7.
56. Roth M, Giraldo P, Hariti G, Poloni ES, Sanchez-Mazas A, Stefano GF, et al. Absence of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation in three ethnic groups from Algeria (Mزاب), Ethiopia, and Senegal. *Immunogenetics*. 1997; 46(3): p. 222-5.
57. Merryweather-Clarke AT, Worwood M, Parkinson L, Mattock C, Pointon JJ, Shearman JD, et al. The effect of HFE mutations on serum ferritin and transferrin saturation in the Jersey population. *British journal of haematology*. 1998; 101(2): p. 369-73.
58. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, Girelli D, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *American journal of human genetics*. 1997; 60(4): p. 828-32
59. Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, Arosio C, Lupica L, Montosi G, Vergani A, et al. Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology*. 1998; 114(5): p. 996-1002.
60. Borot N, Roth M, Malfroy L, Demangel C, Vinel JP, Pascal JP, et al. Mutations in the MHC class I-like candidate gene for hemochromatosis in French patients. *Immunogenetics*. 1997; 45(5): p. 320-4.
61. Barton JC, Shih WW, Sawada-Hirai R, Acton RT, Harmon L, Rivers C, et al. Genetic and clinical description of hemochromatosis probands and heterozygotes: evidence that multiple genes linked to the major histocompatibility complex are responsible for hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis*. 1997. 23(1): p. 135-45.
62. Adams PC, Campion ML, Gandon G, LeGall JY, David V, Jouanolle AM. Clinical and family studies in genetic hemochromatosis: microsatellite and HFE studies in five atypical families. *Hepatology*. 1997. 26(4): p. 986-90.

63. Pinson S, Yaouanq J, Jouanolle AM, Turlin B, Plauchu H. Non-C282Y familial iron overload: evidence for locus heterogeneity in haemochromatosis. *Journal of medical genetics*. 1998; 35(11): p. 954-56.
64. Camaschella C, Roetto A, Cicilano M, Pasquero P, Bosio S, Gubetta L, et al. Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders. *European journal of human genetics: EJHG*. 1996; 5(6): p. 371-5.
65. David V, Jouanolle AM, Fergelot P, Brissot P, Deugnier Y, Le Gall JY. Génétique moléculaire de l'hémochromatose. *Annales d'endocrinologie*. 2008; 60(3).p 204
66. Loréal O, Le Lan C, Troadec MB, Guyader DB, Brissot P. Actualités sur l'hémochromatose. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004;28(5):p. 92-102
67. Parkkila S, Parkkila AK, Waheed A, Britton RS, Zhou XY, Fleming RE, et al. Cell surface expression of HFE protein in epithelial cells, macrophages, and monocytes. *Haematologica*. 2000; 85(4): p. 340-5.
68. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, Lee VK, Mapa FA, Morikang E, et al. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts β 2-microglobulin interaction and cell surface expression. *Journal of Biological Chemistry*. 1997; 272(22): p. 14025-8.
69. Levy JE, Montross LK, Cohen DE, Fleming MD, Andrews NC. The C282Y mutation causing hereditary hemochromatosis does not produce a null allele. *Blood*. 1999; 94(1): p. 9-11.
70. Lebrón JA, Bennett MJ, Vaughn DE, Chirino AJ, Snow PM, Mintier GA, et al., Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell*. 1998; 93(1): p. 111- 23.
71. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(26): p. 1986- 95.

72. Loréal O, Le Lan C, Troadec MB, Guyader DB, Brissot P. Actualités sur l'hémochromatose. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004;28(5):p. 92-102
73. Montosi G, Paglia P, Garuti C, Guzman CA, Bastin JM, Colombo MP, et al. Wild-type HFE protein normalizes transferrin iron accumulation in macrophages from subjects with hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2000; 96(3): p. 1125-9.
74. Drakesmith H, Sweetland E, Schimanski L, Edwards J, Cowley D, Ashraf M, et al. The hemochromatosis protein HFE inhibits iron export from macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99(24): p. 15602-7.
75. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS letters*. 2000; 480(2-3): p. 147-50.
76. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of biological chemistry*. 2001; 276(11): p. 7806-10.
77. 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. *Journal of biological chemistry*. 2001; 276(11): p. 7811-9.
78. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003; 101(7): p. 2461-3.
79. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98(15): p. 8780-5.

80. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99(7): p. 4596-601.
81. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature genetics*. 2003; 33(1):p.21-2
82. Ahmad KA, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Britton RS, Bacon BR, et al. Decreased liver hepcidin expression in the Hfe knockout mouse. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 29(3): p. 361-6.
83. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102(3): p. 783-8.
84. Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel HD, Bents K, Veltkamp C, et al. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. *Blood*. 2003; 102(1): p. 371-6.
85. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *The Lancet*. 2003; 361(9358): p. 669-73.
86. Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, McHugh PJ, et al. Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Human molecular genetics*. 2003; 12(17): p. 2241-7.
87. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98(15): p. 8160-2.

88. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002; 100(10): p. 3776-81.
89. Ilyin G, Courselaud B, Troadec MB, Pigeon C, Alizadeh M, Leroyer P, et al. Comparative analysis of mouse hepcidin 1 and 2 genes: evidence for different patterns of expression and co-inducibility during iron overload 1. *FEBS letters*. 2003; 542(1-3): p. 22-6.
90. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2002; 110(7): p. 1037-44.
91. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 29(3): p. 327-35.
92. Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Lorho R, Ropert M, Lescoat G, et al. Hemochromatose HFE: approche pathogénique et diagnostique. *Transfusion clinique et biologique*. 2005; 12(2): p. 77-82.
93. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nature genetics*. 2004; 36(1): p. 77-82.
94. Loréal O, Détivaud L, Bardou-Jacquet E, Island ML, Jouanolle AM, Brissot P. Hémojuvénine et pathologies du métabolisme du fer. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2009; 16(3): p. 173-9.
95. Malyszko J. Hemojuvelin: the hepcidin story continues. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2009; 32(2): p. 71-6.
96. Camaschella C. BMP6 orchestrates iron metabolism. *Nature genetics*. 2009; 41(4): p. 386-8.

97. Metzler M. An ancient disorder under iron control. *Clinical genetics*. 2009. 76(4): p. 341-3.
98. Wallace DF, Summerville L, Crampton EM, Frazer DM, Anderson GJ, Subramaniam VN. Combined deletion of Hfe and transferrin receptor 2 in mice leads to marked dysregulation of hepcidin and iron overload. *Hepatology*. 2009; 50(6): p. 1992-2000.
99. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang AS, Enns CA. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell metabolism*. 2009; 9(3): p. 217-27.
100. Kautz L, Meynard D, Besson-Fournier C, Darnaud V, Al Saati T, Coppin H, et al. BMP/Smad signaling is not enhanced in Hfe-deficient mice despite increased Bmp6 expression. *Blood*. 2009; 114(12): p. 2515-20.
101. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *science*. 2004; 306(5704): p. 2090-93.
102. Gehrke SG, Herrmann T, Kulaksiz H, Merle U, Bents K, Kaiser I, et al. Iron stores modulate hepatic hepcidin expression by an HFE-independent pathway. *Digestion*. 2005;72(1): p. 25-32.
- 103. Lamon JM, Marynick SP, Roseblatt R, Donnelly S. Idiopathic hemochromatosis in a young female. A case study and review of the syndrome in young people. *Gastroenterology*. 1979; 76(1):p. 178-83.**
104. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood*. 2005; 106(12): p. 3710-17.

105. Island ML, Jouanolle AM, Mosser A, Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. A new mutation in the hepcidin promoter impairs its BMP response and contributes to a severe phenotype in HFE related hemochromatosis. *haematologica*. 2009; 94(5): p. 720-4.
106. Viatte L, Vaulont S. L'hepcidine: un nouveau regard sur le métabolisme du fer. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2005; 12(3): p. 199-209.
107. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nature genetics*. 2000; 25(1): p. 14-5.
108. Chua AC, Delima RD, Morgan EH, Herbison CE, Tirnitz-Parker JE, Graham RM, et al. Iron uptake from plasma transferrin by a transferrin receptor 2 mutant mouse model of haemochromatosis. *Journal of hepatology*. 2010; 52(3): p. 425-31.
109. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Ropert-Bouchet M, Island ML, Loréal O, et al. Surcharges héréditaires en fer. *Pathologie Biologie*. 2010; 58(5): p. 316-23.
110. Camaschella C, Poggiali E. Rare types of genetic hemochromatosis. *Acta haematologica*. 2009; 122(2-3): p. 140-5.
111. Kawabata H, Yang R, Hirama T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2 A new member of the transferrin receptor-like family. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(30): p. 20826-32.
112. Bouizegarène P, Coulhon MP, Deybach JC, Dimitri T, Lamoril J. Les hémochromatoses héréditaires: partie III. Les autres hémochromatoses héréditaires. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2006; 21(4): p. 191-201.
113. De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, Phillips JD, Ajioka RS, Kay MS, et al. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell metabolism*. 2008; 8(2): p. 146-56.

114. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *The Lancet*. 2004; 364(9446): p. 1690-8.
115. Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005; 40(5): p. 544-9.
116. Marcelli C. Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant. *Rhumathologie 5e édition* : Elsevier Masson SAS ; 2015. p. 266-70.
117. Merret L. Interprétation des hyperferritinémies à l'heure du diagnostic de l'hémochromatose génétique [thèse]. *Medecine générale* : Creteil ; 2006. 147p.
118. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Jouanolle AM, David V, Deugnier Y. Le diagnostic de l'hémochromatose à l'heure du gène. *Anneles d'endocrinologie*.1991; 60(3): p.210.
119. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Journal of hepatology*. 2010; 53(1): p. 3-22.
120. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload–related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(3): p. 221-30.
121. Bacon BR ,Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS .Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54(1): p. 328-43.
122. Fergelot P, Le Gall JY, Mosser J.Hémochromatoses et surcharges primitives en fer. *Revue Francaise des Laboratoires*. 2002; (339): p. 39-43.
123. Henri M. Les Hémochromatoses Génétiques et les Hémochromatoses Secondaires. *Association Hémochromatose France*. 2014; Bulletin n°136: p.7-32.

124. Bardou-Jacquet E, Brissot P. Diagnostic Evaluation of Hereditary Hemochromatosis (HFE and Non-HFE). *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014; 28: p. 625-35.
125. Girot R, Hagège I, Deux JF, Lionnet F. Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). *Hématologie*. 2006; 12(3): p. 181-193.
126. Chalès G, Guggenbuhl P. Quand et comment dépister une hémochromatose génétique? *Revue du rhumatisme*. 2003; 70(7): p. 573-81.
127. Cadet E, Perez AS, Capron D, Rochette J. Bases moléculaires des hémochromatoses génétiques. *La revue de medecine interne*. 2005; 26(5): p. 393-402.
128. Paupe A, Duclos B, Leroy B, Molho M. Traitement anténatal préventif de l'hémochromatose néonatale par administration maternelle d'immunoglobulines intraveineuses (à propos de quatre observations). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2011; 39(7): p. 418-24.
129. Visapää I, Fellman V, Vesa J, Dasvarma A, L. Hutton J, Kumar V, et al. GRACILE Syndrome, a Lethal Metabolic Disorder with Iron Overload, Is Caused by a Point Mutation in BCS1L. *The American Journal of Human Genetics*. 2002; 71(4): p. 863-76.
130. Ruivard M. Les chélateurs du fer: quand et comment les utiliser chez l'adulte? *La Revue de médecine interne*. 2013;34(1): p. 32-8.
131. Poullin P, Lefèvre PA. Intérêt des érythraphérèses à la phase initiale du traitement des hémochromatoses génétiques de type 1: expérience à propos de 30 cas. *Transfusion clinique et biologique*. 2011; 18(5): p. 553-8.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis

Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes

Confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس بالفضل العظيم

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

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 49

سنة : 2016

الصباغ الدموي البحائي (هيموكروماتوز)

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : فادية برهال

المزداة في 16 ماي 1991 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: استقلاب الحديد - الصباغ الدموي (هيموكروماتوز) الوراثي - المورثة بروتين ارتفاع الحديد - هيبسيدين - الطفرات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرفة

السيدة : سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة : منى نزيه

أستاذة في علم الدم

أعضاء

السيدة : إلهام راتبي

أستاذة في علم الوراثة