



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 261

ANOMALIES MOLECULAIRES DU METABOLISME DU FER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Othmane EL MANOUNI

Né le 18 Août 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Métabolisme de fer; Hépécidine; Hémochromatose; Anémie

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mona NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

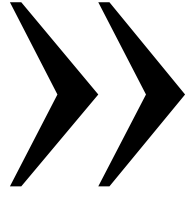
Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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. 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. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 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
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilal
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 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. HACHI Hafid

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

* Enseignants Militaires

Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Moncef*
Pr. RADOUANE Bouchaïb*
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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Neza *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Moutassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
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 JAoudi Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynecologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Génécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoulina	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* 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 .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

* Enseignants Militaires

Dédicaces



À mes très chers parents : Noureddine et Bahija

Aucune expression et aucune dédicace ne pourraient exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves et être digne toute ma vie privée et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Votre dévouement, vos encouragements, votre confiance en moi, votre bénédiction ainsi que vos prières m'ont été d'un grand soutien pour mener à bien mes études, mais aussi pour faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Je vous dédie ce travail.

Puisse Allah vous protéger et vous accorder santé bonheur et longue vie, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

Je vous aime.

À mes très Chers frères Ismail et Omar

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront
exprimer toute l'affection que je vous porte.*

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

À toute la famille maternelle

À ma grand-mère,

Mes tantes (Maria et Jamila),

Mes oncles (Saïd et Youssef) et leurs épouses

À toute la famille paternelle

Mes oncles (Hassan, Idriss, Farouk, Mohammed) et leurs épouses

Ma tante Ghita et son époux

Mes cousins et mes cousines (Doha, Zineb, Youssef, Tahar, Hajar, Amine, Hajar, Sara, Ahmed, Hafsa)

*Je vous suis reconnaissant de pouvoir compter sur votre soutien chaque jour. J'aimerais vous
exprimer ma profonde gratitude pour votre aide permanente et votre amour.*

Qu'Allah vous protège et vous exauce tous vos vœux.

Remerciements

A notre maître et présidente de thèse

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

*Nous vous remercions pour avoir accepté de présider le jury de la présente thèse et vous exprimons
toute notre gratitude et tous nos remerciements.*

Nous vous prions d'accepter dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger et d'encadrer ce travail.

Sans vos précieux conseils et orientations, ce travail n'aurait pas pu aboutir.

*De même, votre amabilité, votre expérience et votre disponibilité ont grandement contribué à la
finalisation du présent travail.*

A notre maître et juge de thèse

Madame Mona NAZIH

Professeur agrégée d'Hématologie

Nous vous sommes reconnaissants pour avoir accepté de participer activement au jury et nous sommes très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Anass JEALDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Tous nos remerciements pour le soutien et l'aide que vous nous avez accordés.

Nous sommes très sensibles à vos conseils et à votre précieuse contribution.

Liste des abréviations

Abréviations

ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ATOH8	: Atonal bHLH transcription factor 8
ALK	: Activin like kinase
ActRIIA/B	: Activin type II receptor A/B
BMP	: Bone morphogenetic protein
BMP re	: Bone morphogenetic protein response element
CTFT	: Capacité totale de fixation en fer
CST	: Coefficient de saturation de transferrine
CP	: Céruloplasmine
CRP	: Protéine C réactive
Dcytb	: Duodenal cytochrome b
DMT1	: Divalent metal transporter 1
ECG	: Electrocardiographie
ERFE	: Erythroferrone
EPO	: Erythropoietin
FNLT	: Fer non lié à la transferrine
FBXL5	: Leucine-rich repeat protein 5
FPN	: Ferroportine
Gp130	: Glycoprotéine 130
GPI	: Glycophosphatidylinositol
GR	: Globule rouge
HC	: Hémochromatose
HH	: Hémochromatose héréditaire
Hb	: Hémoglobine
HCP1	: Heme Carrier protein 1
HFE	: High Fe
HIF	: Hypoxy inducible factor
HRE	: Hypoxy responsive element
HJV	: Hémojuvéline
HYIPO%	: Pourcentage d'hématies hypochromes
HOX1	: Hème oxygénase1
ISC	: Iron sulfur cluster
IRP	: Iron regulatory protein
IRIDA	: Iron-refractory iron deficiency anemia

IL-6	: Interleukine 6
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRE	: Iron responsive element
IL6R	: Récepteur de l'IL-6
JAK	: Janus kinase
LPI	: Labile plasma iron
NTBI	: Non-transferrin bound iron
NBIA	: Neurodegeneration with brain iron accumulation
Nramp1	: Natural resistance-associated macrophage protein 1
NFS	: Numération formule sanguine
NF	: Neuroferritinopathie
PPZ	: Protoporphyrines Zinc érythrocytaires
PPIX	: Protoporphyrine IX
PFC	: Plasma frais congelé
PDGF-BB	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PCBP1	: Poly rC-binding protein 1
RTF1/2	: récepteurs de la transferrine 1/2
ROS	: Reactive oxygen species
RGM	: Repulsive guidance molecule
rEPO	: Recombinant erythropoietin
RsTF	: Récepteurs solubles de la Tf
Steap 2/3	: Six-transmembrane Epithelial Antigen of the prostate
SLC4A1	: Solute carrier family 4A1
SMAD	: Mothers Against Decapentaplegic homolog
SIR	: Mesure du rapport d'intensité du signal foie/muscle
STAT3	: Signal transducer and activator of transcription 3
TF	: Transferrine
TSAT	: Saturation de la transferrine
TGF-β	: Transforming Growth Factor
TMPRSS6	: Transmembrane Protease Serine 6
TDM	: Tomodensitométrie
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TNF -α	: Facteur de nécrose tumorale
VGM	: volume globulaire moyen
Zip14/8	: Zinc-irt-like protein 14/ 8



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : répartition du fer dans l'organisme.	5
Figure 2 : Focus sur l'absorption intestinale du fer. Le transporteur de métaux DMT1 absorbe le fer ferreux, réduit par DCYTB, du côté luminal de l'entérocyte. Le fer non utilisé à l'intérieur de la cellule est soit stocké dans la ferritine (FT), soit exporté vers la transferrine circulante (TF) par la ferroportine (FPN), après que le fer ferreux a été oxydé en fer ferrique par l'héphaestine (HEPH). L'hème, après être entré dans la cellule par un mécanisme inconnu, est converti en fer par l'hème oxygénase.	6
Figure 3 : Le cycle de captation du fer par le TfR1. Le TfR1 est situé à la surface cellulaire où il lie le TBI. L'HFE est également situé à la surface cellulaire et compétitionne avec le TBI afin de limiter sa liaison au TfR1. Puis, le complexe TfR1/TBI/HFE est internalisé par endocytose clathrine-dépendante avant que le TBI ne soit libéré du complexe dans les endosomes en raison du pH acide de 5.5. Le fer est ensuite exporté des endosomes vers le cytosol grâce au transporteur DMT-1 afin d'être entreposé et disponible sous forme de ferritine dans le cytosol.	8
Figure 4 : Focus sur le processus de recyclage du fer. Les macrophages récupèrent le fer des globules rouges phagocytés après la dégradation de l'hème par l'hème oxygénase. Ils récupèrent également l'hème des complexes hémoglobine (Hb) -haptoglobine (HP) ou hème-hémopexine (HPX) . Le fer non utilisé à l'intérieur des cellules est soit stocké dans FT, soit exporté vers la circulation par FPN avec la coopération de la céruloplasmine (CP). Cette dernière est la voie préférentielle dans des conditions normales.	11
Figure 5 : Principales cellules et protéines impliquées dans le métabolisme du fer. (Brissot, Loréal 2016)	12
Figure 6 : Structure de la ferritine.	15
Figure 7 : La captation de la transferrine et de la ferritine par le RTf1.	18
Figure 8 : Fonctions dépendantes du type cellulaire du récepteur de la transferrine 2 (TfR2). (À gauche) TfR2- α en tant que composant du mécanisme de détection du fer dans les hépatocytes. Le TfR2- α interagit physiquement avec le HFE. Lors de la liaison de l'holo-Tf saturé en fer, le TfR2- α est stabilisé et améliore l'expression de l'hepcidine en interagissant avec la voie BMP / SMAD. (À droite) TfR2 en tant que partenaire du récepteur de l'érythropoïétine (EPO) (EPOR) dans les précurseurs érythroïdes. TfR2- α forme un complexe avec EPOR et facilite le trafic du complexe vers la surface cellulaire. Ce complexe est impliqué dans l'érythropoïèse et régule le nombre d'érythrocytes, en particulier dans des conditions de déficit en fer.	20
Figure 9 : Les quatre isoformes du DMT1, A-I, A-II, B-I et B-II. Ces quatre isoformes ont une localisation cellulaire différente.	23

Figure 10: Rôle du DMT1 dans la captation du fer. (a) La captation du fer par le système Transferrine-Récepteur de la transferrine 1, fait intervenir STEAP 3 et DMT1 : après endocytose de la transferrine chargée en fer, l'acidification de l'endosome va permettre la libération du fer qui, réduit sous forme Fe ²⁺ par STEAP3, pourra être transporté vers le cytosol par DMT1 (b) Captation du fer non héminique au pôle apical des entérocytes. Asc : ascorbate ; DHA : acide déhydroascorbique; e : électron.	23
Figure 11: (A) Représentation des 6 domaines de liaison au cuivre dans Cp (domaines 1 à 6: domaine 1 en rouge; domaine 2 en orange; domaine 3 en jaune; domaine 4 en vert; domaine 5 en bleu; et domaine 6 en violet). Les emplacements des métaux liés dans Cp sont: les sphères bleues Cu ²⁺ délimitées en noir pour plus de clarté; Ca ²⁺ sphères vert olive et Na ¹ comme sphères rouges. (B) L'amas trinuéculaire, qui représente 3 des 6 ions cuivre, est situé entre les domaines 1 et 6 et a une molécule d'eau attachée aux ions cuivre. Il y a un dioxygène dans le cluster de type 3.	29
Figure 12: Rôles de la ferroportine, de la céruloplasmine et de l'héphaestin dans le macrophage et dans l'entérocyte.	30
Figure 13: HJV membranaire et soluble : des effets inverses.	32
Figure 14: Représentation de la structure 3D de l'hepcidine. L'hepcidine présente une conformation en épingle à cheveux. Les deux feuilletts β anti parallèles sont reliés par 4 ponts disulfures (jaune).	35
Figure 15: La régulation proposée de la protéine ferroportine par l'hepcidine. L'hepcidine en circulation se lie à la ferroportine en formant une liaison disulfure avec la cystéine libre en position 326 de la ferroportine (1) conduisant à la polyubiquitination de la protéine ferroportine (2). Cela conduit à l'internalisation du complexe ferroportine / hepcidine (3) et à sa dégradation dans les lysosomes (4).	36
Figure 16: L'activation de la voie de signalisation SMAD par la protéine morphogénétique osseuse-6 (BMP6). Lorsque la BMP se lie au complexe HJV/néogénine, il se produit une endocytose avec le complexe BMP- récepteur. L'acidification de cet endosome relâche la BMP de complexe HJV/néogénine lui permettant de se lier aux récepteurs BMP, induisant la phosphorylation des SMAD et donc l'expression de l'hepcidine.	42
Figure 17: Structure de la protéine HFE.	43
Figure 18: Les deux hypothèses principales décrivant la régulation de l'hepcidine par la protéine HFE et les récepteurs de la transferrine (TFR).	44
Figure 19: La régulation systémique de l'hepcidine.	49
Figure 20: Homéostasie intracellulaire du fer : le système IRE/ IRP.	51

Figure 21: (A) Les trois principaux variants identifiés sur la protéine HFE, d'après (Bacon et al., 2011) (B) Représentation schématique de mutations dans le gène <i>HFE</i> , d'après (Le Gac and Férec, 2005).....	66
Figure 22: Les facteurs contribuant à la sévérité phénotypique de l'hémochromatose HFE.	69
Figure 23: Histoire naturelle de l'hémochromatose HFE.	74
Figure 24: Schéma montrant le transfert anormal de fer dans la circulation sanguine dans la maladie de la ferroportine (HC type 4A) par opposition à l'hémochromatose héréditaire associée au FPN (HC type 4B).	92
Figure 25: Les différents stades et résultats de la «rétenion de fer» dans la maladie de la ferroportine par rapport à «l'accumulation de fer» dans l'hémochromatose associée au FPN (HC).	95
Figure 26: Rôle de l'inflammation systémique dans l'anémie.	99
Figure 27: La régulation de l'expression de l'hepcidine par la matryptase-2.....	101
Figure 28: Biosynthèse de la céruloplasmine (Cp). Plusieurs mécanismes différents par lesquels les variants pathogènes faux sens de CP entraînent le manque d'activité enzymatique. Comme p.Pro177Arg, p.Gly176Arg et p.Ile9Phe la protéine mutée est retenue dans le réticulum endoplasmique, l'acéruloplasminémie est causée par des défauts dans le transport de protéines. Les mutations pathogènes p.Gly631Arg, p.Ala331Asp et p.Met966Val provoquent une déficience en CP par d'autres mécanismes: dysfonctionnement indirect d'un site de liaison au cuivre ou autres anomalies structurelles dans la protéine qui empêchent l'incorporation de cuivre (Cu) dans le CP. Le variant de protéine p.His978Gln n'a aucune activité ferroxidase. Les variantes des protéines p.Gln146Glu et p.Gly876Ala se dégradent rapidement lorsque l'holocéruloplasmine est sécrétée dans l'espace extracellulaire.	109
Figure 29: Coupes axiales cérébrales (rangée supérieure) et abdominales (rangée inférieure) de TDM (A,D) et IRM pondérée en T1(C)et T2(B,E) d'un individu atteint d'acéruloplasminémie. La TDM du cerveau et de l'abdomen montre des zones anormales de haute densité dans les noyaux gris centraux et le foie. L'IRM montre une atténuation du signal des noyaux gris centraux et du thalamus ainsi que du foie.	111
Figure 30: Présentations initiales de patients atteints de neuroferritinopathie avec les mutations respectives dans l'étude de 2016.La chorée (39,7%) et la dystonie (38,5%) sont les présentations initiales les plus courantes, suivies des tremblements (7,2%), du syndrome parkinsonien (6%), de l'ataxie cérébelleuse (4,8%), des symptômes psychiatriques (2,4%) et des tics (1,2%). Les mutations associées sont répertoriées à côté des symptômes.	116

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales hémochromatoses génétiques.	64
Tableau 2: Diagnostic différentiel de l'hémochromatose HFE en comparaison avec les autres surcharges en fer génétiques.....	76
Tableau 3: Tests génétiques moléculaires utilisés dans l'hémochromatose juvénile.....	86
Tableau 4: Suspecter et diagnostiquer la maladie de la ferroportine.	93
Tableau 5: Les valeurs des marqueurs biochimiques en cas d'une carence en fer et d'une anémie inflammatoire.	98
Tableau 6: Tableau comparatif entre les caractéristiques des principales anémies sidérolastiques et non sidérolastiques.....	107
Tableau 7: Manifestations cliniques / âge de début dans une étude de 71 personnes atteintes d'acéruoplasminémie. [kono & miyajima 2015].....	110

Sommaire

Introduction	1
Première partie : Le métabolisme du fer	3
A- Homéostasie du fer	4
1- Généralités	4
2- Absorption du fer	5
3- Transport et captation du fer	7
4- Utilisation et stockage	9
5- Recyclage du fer.....	10
B- Molécules impliquées dans le métabolisme du fer	13
1- Molécule impliquée dans le stockage du fer	13
2- Molécules impliquées dans le transport : la transferrine et ses récepteurs	15
3- Molécules impliquées dans la captation du fer	20
3.1- Heme Carrier Protein 1 (HCP1)	20
3.2- Divalent Metal Transporter 1 (DMT1)	21
3.3 - Duodenal Cytochrome b (DCytb)	24
3.4 – Six transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 (STEAP3)	24
3.5 – Zinc Transporter Protein 8 et 14 (ZIP 8 et 14)	25
4- Molécules impliquées dans l’export du fer	26
4.1- Ferroportine	26
4.2 – Céruloplasmine	28
4.3 – Héphaestine	29
5- Hémojuvéline	30
C- Régulation du métabolisme du fer	32
1- Régulation systémique : rôle majeur de l’hepcidine	33
1.1- Historique de la découverte	33

1.2- Gène et structure de la protéine	34
1.3- Mode d'action de l'hepcidine	35
1.3-1 : Interaction avec la ferroportine	35
1.3-2 : Autres fonctions	37
1.4- Régulation de l'expression de l'hepcidine	37
1.4.1- Régulation par le fer	37
1.4.1.1- La voie BMP/SMAD	38
1.4.1.2- L'interaction HFE / Rtf1 et Rtf2	42
1.4.2- Régulation par l'inflammation	45
1.4.3- Régulation par l'anémie / l'hypoxie	46
1.4.4 – Régulation par l'érythropoïèse	47
2- Régulation cellulaire du métabolisme du fer	50
D- Marqueurs biologiques de l'exploration du métabolisme du fer	52
I- Marqueurs biochimiques	52
1- Fer sérique : la sidéremie	52
2- Transferrine, capacité totale de fixation et coefficient de saturation	53
3- Ferritine	55
4- Autres méthodes	57
4.1- Protoporphyrines Zinc érythrocytaires (PPZ)	57
4.2- Récepteurs solubles de la Tf (RsTF)	58
4.3- L'hepcidine	59
4.5- Céruloplasmine et activité ferroxidase	59
II- Marqueurs hématologiques	60
1- L'hémogramme	60
2- Teneur en hémoglobine des réticulocytes Ret-He ou cHr	60
3- Pourcentage d'hématies hypochromes (HYPO%)	61

Deuxieme partie: les anomalies des principales protéines impliquées dans le métabolisme du fer et leur impact sur la clinique	62
Introduction	63
A- Anomalies moléculaires du fer avec surcharge en fer : Les hémochromatoses génétiques.....	63
1- Anomalies de l’HFE	64
1.1- Epidémiogénétique	64
1.2- Histoire naturelle et expression clinique	70
1.2.1- Atteinte hépatique	70
1.2.2- Atteintes extrahépatiques.....	71
1.3- Diagnostic	74
1.4- Diagnostic différentiel	76
1.5- Traitement	77
1.6- Dépistage	79
2- Anomalies de l’hémojuvénine	80
2.1- Epidémiogénétique	80
2.2 – Clinique	81
2.3 – Diagnostic	83
2.4- Traitement	85
3- Anomalies du gène de l’hepcidine	86
4- Anomalies du Rtf2	86
4.1- Epidémiogénétique	86
4.2- Clinique	88
4.3- Diagnostic	88
4.4 – Traitement	89
5- Anomalies de la ferroportine	90

5.1 – Epidémiogénétique	90
5.2 – Pathogénèse moléculaire	91
5.3 – Clinique et diagnostic	93
5.4- Traitement	94
B- Anomalies moléculaires du fer avec anémie	96
1 - L'anémie de l'inflammation	97
2- Anémies microcytaires rares liées à des anomalies du métabolisme du fer	100
2.1- Anomalies de la matriptase-2	101
2.2- Anomalies de la DMT1	104
2.3- Anomalies de la transferrine	105
2.4- Anomalie de la STEAP 3	106
C- Anomalies moléculaires de fer avec surcharge cérébrale en fer (NBIA)	108
1- Anomalies de la céruloplasmine	108
1.1- Epidémiogénétique	108
1.2- Description clinique	109
1.3- Diagnostic	111
1.4 - Diagnostic différentiel	112
1.5 – Traitement	113
2- Anomalie de la ferritine	114
2.1- Epidémiogénétique	114
2.2- Clinique	115
2.3- Diagnostic.....	117
Conclusion	119
Résumés	121
Références bibliographiques	125

Introduction

Le fer est un élément essentiel à la vie. Du fait de ses propriétés d'oxydo-réduction, le fer est utilisé dans les organismes vivants essentiellement pour assurer le transport d'oxygène, ou catalyser des réactions de transfert d'électrons, de fixation d'azote ou de synthèse d'ADN. Mais c'est un élément paradoxal dans la mesure où, s'il est essentiel à toute forme de vie sur terre, il est aussi potentiellement dangereux de par sa capacité à catalyser la production des espèces réactives de l'oxygène, en particulier lorsqu'il n'est pas parfaitement pris en charge, ou lorsqu'il est présent en excès.

Le sujet de l'homéostasie du fer et de ses désordres a connu un grand essor et chaque année des centaines d'articles sont publiés dans ce domaine. Bien que certaines protéines impliquées dans l'homéostasie du fer, telles que la ferritine et la transferrine, soient connues depuis de nombreuses décennies, une grande partie de notre compréhension de la base moléculaire du métabolisme du fer est intervenue au cours des 15 à 20 dernières années. Une période de 5 ans particulièrement prolifique, de 1996 à 2001, a conduit à l'identification de nombreuses protéines clés dans ce domaine, notamment le transporteur des ions métalliques divalents importés de fer 1 (DMT1), la protéine d'exportation de fer ferroportine (FPN) et le «maître» régulateur de l'homéostasie du fer, le peptide hépatique dérivé de l'hepcidine. Bien qu'un certain nombre de découvertes importantes aient été faites depuis ce temps, une grande partie de ce que nous avons appris au cours des 15 dernières années n'a fait qu'ajouter des couches de complexité aux processus de transport et de réglementation de base qui ont été établis plus tôt. L'élucidation de la régulation de l'hepcidine a été particulièrement importante. Ces avancées moléculaires ont étayé notre compréhension de la physiologie et de la physiopathologie du corps entier. À son tour, l'analyse des troubles liés au fer a été une force motrice majeure dans la définition des mécanismes moléculaires.

Le but de cette thèse est de fournir un aperçu complet du métabolisme du fer et également d'offrir quelques informations sur la physiologie et la physiopathologie des principaux troubles en rapport avec le métabolisme du fer.

Première partie :
Le métabolisme du fer

A- Homéostasie du fer :

1- Généralités :

La teneur en fer d'un organisme humain adulte est d'environ 4-5 g, la majeure partie étant associée à l'hémoglobine des globules rouges circulant (approximativement 2,5 g). Ce fer de l'hème est continuellement recyclé vers le plasma après la phagocytose et le catabolisme des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires (figure 1). Ce processus permet de recycler approximativement 25 à 30 mg de fer par jour, correspondant à la quantité de fer nécessaire pour l'érythropoïèse journalière qui doit produire environ 200 milliards de globules rouges. L'absorption intestinale du fer au niveau du duodénum est de 1-2 mg par jour, ce qui compense les pertes de fer résultant principalement de l'exfoliation des cellules épithéliales, de la desquamation des cellules de la peau et de pertes sanguines mineures. Seule une régulation fine de l'absorption intestinale du fer permet d'éviter la surcharge de fer de l'organisme car il n'existe aucun moyen d'éliminer le fer absorbé en excès. L'absorption de fer peut être considérablement augmentée en cas de carence ou de saignement [1,2].

Deux formes de fer sont apportées par l'alimentation :

- Le fer héminique d'origine animale (viande et poisson) se présente sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) lié à l'hémoglobine et à la myoglobine.
- Le fer non héminique dont l'absorption est limitée et influencée par des facteurs digestifs et alimentaires, il est d'origine végétale (cacao et céréales) en majorité à l'état ferrique (Fe^{3+}) [3].

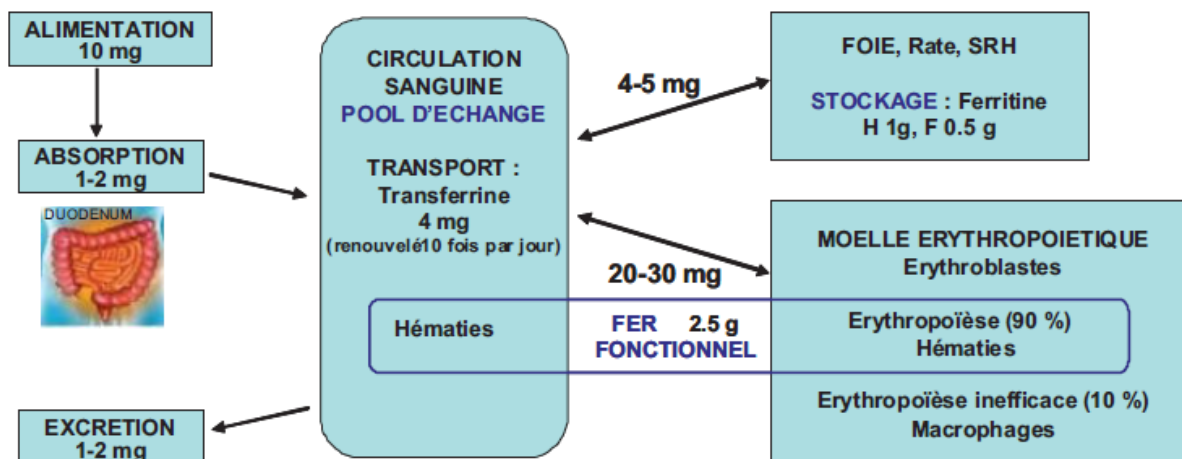


Figure 1 : Répartition du fer dans l'organisme.

2- Absorption du fer :

L'alimentation étant la seule source d'apport extérieur en fer, l'absorption digestive du fer permet de compenser ses pertes passives. Celle-ci s'effectue au niveau des entérocytes matures principalement par les villosités de l'intestin grêle. Même si de petites quantités de fer sont absorbées par les parties les plus distales du tractus gastro-intestinal, ce sont les parties proximales de l'intestin grêle (le duodénum et la première partie du jéjunum) qui sont particulièrement adaptées à ce rôle [5] :

a- Au pôle apical de l'entérocyte, l'absorption dépend de la forme du fer. Le fer non hémérique doit être réduit en Fe^{2+} avant de pénétrer dans l'entérocyte [6]. Cette réduction se fait par l'intermédiaire de quelques protéines présentes dans la membrane apicale de l'entérocyte telles que la DCytb (Duodenal cytochrome b) et probablement la Steap2 (six trans-membrane epithelial antigen of the prostate 2). Elle est favorisée par le pH diminué de l'estomac et l'acide ascorbique. Par la suite, le Fe^{2+} pénètre dans la cellule grâce à un transporteur transmembranaire de cations divalents : le DMT1 (divalent metal transporter 1). Ce transfert est couplé à un co-transport de protons et favorisé par le pH relativement faible de la partie proximale du duodénum ainsi qu'au

microenvironnement acide qui stabilise le fer sous forme ferreux [7]. Le mécanisme d'entrée du fer héminique n'est pas encore entièrement élucidé, mais ferait intervenir un transporteur de l'hème situé au niveau du pôle apical des entérocytes : le HCP1 (Heme Carrier Protein 1). Une fois à l'intérieur du cytoplasme le fer est libéré de l'hème par l'intervention d'une hème oxygénase [8].

b- Dans le cytoplasme de l'entérocyte, le fer sera soit mis en réserves dans la ferritine où il sera perdu lors de la desquamation des entérocytes, soit adressé au pôle basolatéral où il sera exporté. Cette étape dépend des besoins de l'organisme en fer (surtout l'état des réserves et l'importance de l'érythropoïèse) [9].

c- Au pôle basolatéral de l'entérocyte, le fer est libéré dans le plasma grâce à la ferroportine, l'unique protéine d'export de fer découverte à ce jour [10], où il sera oxydé par les ferroxydases (héphaestine) pour pouvoir s'associer à la transferrine circulante [11,12].

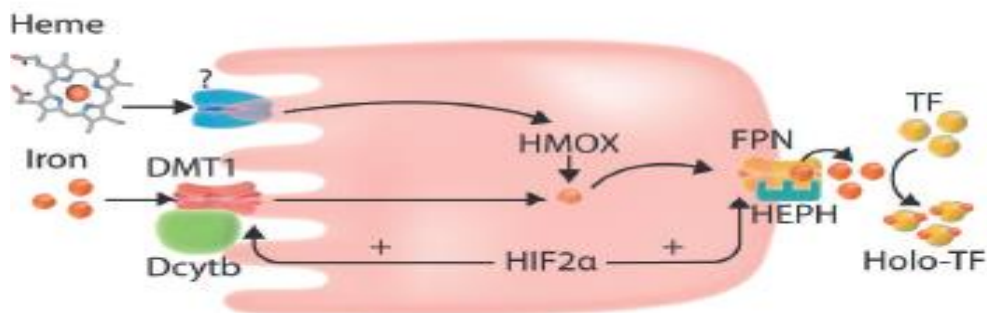


Figure 2: Focus sur l'absorption intestinale du fer. Le transporteur de métaux DMT1 absorbe le fer ferreux, réduit par DCYTB, du côté luminal de l'entérocyte. Le fer non utilisé à l'intérieur de la cellule est soit stocké dans la ferritine (FT), soit exporté vers la transferrine circulante (TF) par la ferroportine (FPN), après que le fer ferreux a été oxydé en fer ferrique par l'héphaestine (HEPH). L'hème, après être entré dans la cellule par un mécanisme inconnu, est converti en fer par l'hème oxygénase.

3- Transport et captation du fer :

Le fer ne peut être transporté que sous forme oxydée (Fe^{3+}). L'oxydation fait intervenir l'héphaestine (la céruloplasmine au niveau du macrophage). Le fer est ensuite pris en charge par la transferrine, protéine bi-lobée ayant la capacité de fixer un atome de fer ferrique avec une haute affinité dans chaque lobe [13]. Cette fixation nécessite la présence d'un ion carbonate ou bicarbonate. La transferrine est retrouvée au niveau du plasma sous trois formes : diferrique (appelée aussi holotransferrine) transporte deux molécules de fer, monoferrique ne transporte qu'une seule molécule de fer et apoTf ne transportant aucune molécule de fer [14]. L'existence concomitante de ces trois formes permet d'éviter les effets toxiques du fer en cas d'absorption aigue du fer.

Le fer lié à la transferrine est acheminé aux diverses cellules de l'organisme (à l'exception de l'érythrocyte mature). Il est capté par le récepteur 1 de la transferrine Rtf1, une protéine transmembranaire [15]. Puis le complexe transferrine – fer – récepteur 1 de la transferrine est internalisé par endocytose clathérine dépendante. A l'intérieur de l'endosome, le pH diminue suite à l'entrée des ions H^+ sous l'action d'une H^+ ATPase. Le fer est alors libéré et réduit par la protéine réductase STEAP3 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3) et passe dans le cytoplasme grâce au transporteur divalent (DMT1) situé dans la membrane endosomale. Au pH acide des endosomes, l'apotransferrine reste fixée à son récepteur. Ils sont tous deux recyclés au niveau de la membrane où le pH plus neutre du plasma permet la dissociation de l'apotransferrine et du RTf1. L'apotransferrine est alors remise en circulation, prête à fixer deux nouveaux atomes de fer, pour un nouveau cycle d'endocytose. Une même molécule de transferrine est capable d'effectuer des milliers de voyages. Le cycle complet est réalisé entre 4 et 15 minutes [16,17].

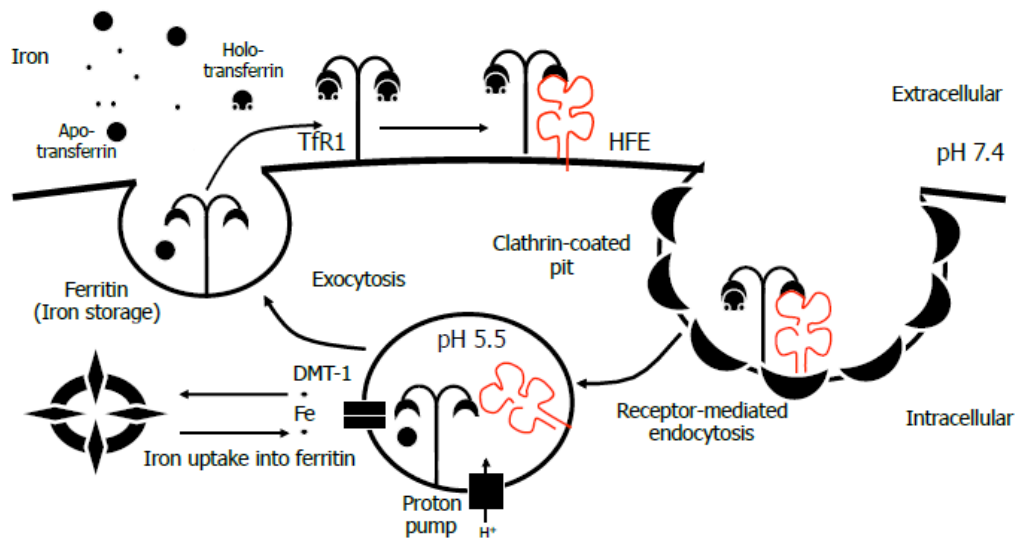


Figure 3: Le cycle de captation du fer par le TFR1. Le TFR1 est situé à la surface cellulaire où il lie le TBI. L'HFE est également situé à la surface cellulaire et compétitionne avec le TBI afin de limiter sa liaison au TFR1. Puis, le complexe TFR1/TBI/HFE est internalisé par endocytose clathrine-dépendante avant que le TBI ne soit libéré du complexe dans les endosomes en raison du pH acide de 5.5. Le fer est ensuite exporté des endosomes vers le cytosol grâce au transporteur DMT-1 afin d'être entreposé et disponible sous forme de ferritine dans le cytosol.

À noter l'existence d'une autre forme de transport de fer, lorsque la capacité de fixation de la transferrine est dépassée (surcharge en fer par exemple) : c'est le fer non lié à la transferrine (FNLT) (en anglais : NTBI = Non-transferrin bound iron) [18]. On pensait au début que ce FNLT est circulant sous forme de Fe^{3+} lié au citrate. Mais d'autres transporteurs ont été détectés comme l'acétate [19]. L'origine et les mécanismes impliqués dans la captation de cette forme de fer restent flous. On sait qu'elle a une grande affinité aux hépatocytes et sa captation se ferait par un mécanisme d'endocytose. Le transporteur du FNLT le plus probable est le transporteur du zinc Zip14 (Zinc-irt-like protein 14) [20].

4- Utilisation et stockage :

L'organisme a un besoin élevé en fer, sa majorité étant utilisée par les érythroblastes pour la synthèse de l'hémoglobine. Environ 70% du pool de fer corporel se trouve sous forme de fer héminique dans les érythrocytes [21].

Après son export dans le cytosol, une partie du fer est adressée à la mitochondrie tandis que l'autre partie est stockée :

La mitochondrie est le principal organite humain responsable du maintien de l'homéostasie cellulaire du fer. L'acheminement du fer vers la mitochondrie se fait soit par l'intermédiaire d'une protéine chaperonne la PCBP1 (poly (rC)-binding protein 1) [22] soit directement délivré par l'endosome par un mécanisme de « kiss-and-run », observé dans les érythrocytes en plein développement, qui nécessitent une quantité importante de fer pour la synthèse de l'hème [23]. Le transport dans la membrane interne de la mitochondrie se fait grâce aux protéines mitoferrines 1 et 2 [24]. Une fois à l'intérieur de la mitochondrie, le fer peut être utilisé pour la synthèse de l'hème ou l'assemblage des centres fer-soufre Fe-S (ISC = iron sulfur cluster) :

- La synthèse de l'hème nécessite l'activation d'une cascade de réactions enzymatiques, permettant la production de plusieurs porphyrines et l'incorporation durant l'étape finale d'un atome Fe(II) dans la dernière molécule, la protoporphyrine IX (PPIX), donnant naissance à la molécule d'hème. Cette étape est catalysée par la ferrochélatase [25].

- Les centres Fe-S consistent en des groupes de deux, trois ou quatre atomes de fer, chacun dans un état d'oxydation lié à des anions sulfure S²⁻. Ils se trouvent dans diverses métalloprotéines (ferrédoxines, NADH déshydrogénase etc...) et sont impliqués dans les transferts d'électrons (complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale...) et d'autres fonctions comme la régulation de l'expression de certains gènes ou impliqués dans une fonction enzymatique (aconitase...) [26,27].

Le stockage du fer nécessite la présence d'une protéine qui va protéger la cellule de la toxicité du fer et être capable de le rendre disponible en cas de besoin biologique. Cette fonction est assurée par la ferritine qui va être capable de stocker le fer en le minéralisant / déminéralisant en fonction des besoins de l'organisme. La ferritine est une protéine essentiellement intracellulaire. Cependant il a été montré que la fraction circulante plasmatique de la ferritine est proportionnelle au stock intracellulaire. Ainsi, le dosage de la ferritine sérique fut rapidement mis en évidence comme un élément essentiel à l'évaluation du stock en fer chez l'homme [28].

5- Recyclage du fer

Une des principales fonctions des macrophages du foie et de la rate est de récupérer et dégrader les érythrocytes sénescents afin de libérer le fer de l'hémoglobine [29]. Au terme d'environ 120 jours de vie, les érythrocytes sénescents présentent plusieurs altérations qui signalent leur fin de vie (Notamment des modifications de la protéine SLC4A1 (erythrocyte solute carrier family 4 member 1), la présence de phosphatidylserine et la diminution de la flexibilité membranaire, de l'acide sialique et du CD47) [30-33]. Une combinaison de ces modifications déclenchera la phagocytose des GR par les macrophages. Une fois dans le phagolysosome, l'hème sera libéré du GR sous l'action d'hydrolases et des espèces réactives de l'oxygène, puis l'hème oxygénase 1 combinée à l'oxygène clivent l'hème en fer, monoxyde de carbone et biliverdine [34]. Le transport du fer à l'intérieur du macrophage implique : (a) le mouvement du fer à travers la membrane du phagosome par les transporteurs DMT1 et Nramp1 (natural resistance-associated macrophage protein 1) [35], (b) le transport dans le cytoplasme par les PCBP chaperonnes [22] et (c) l'acheminement du Fe^{2+} à la ferroportine pour son export [36]. Une fois dans le plasma, le fer exporté est sous forme Fe^{2+} et doit être oxydé en Fe^{3+} par une multicopper oxidase qui est la céruloplasmine au niveau du macrophage (et l'héphaestine au niveau de la membrane basolatérale de l'entérocyte). Le Fe^{3+} est

alors pris en charge par la transferrine et transporté dans le plasma jusqu'aux cellules cibles. En fonction des besoins de l'organisme, le fer pourra être stocké au sein de la ferritine à l'intérieur des macrophages.

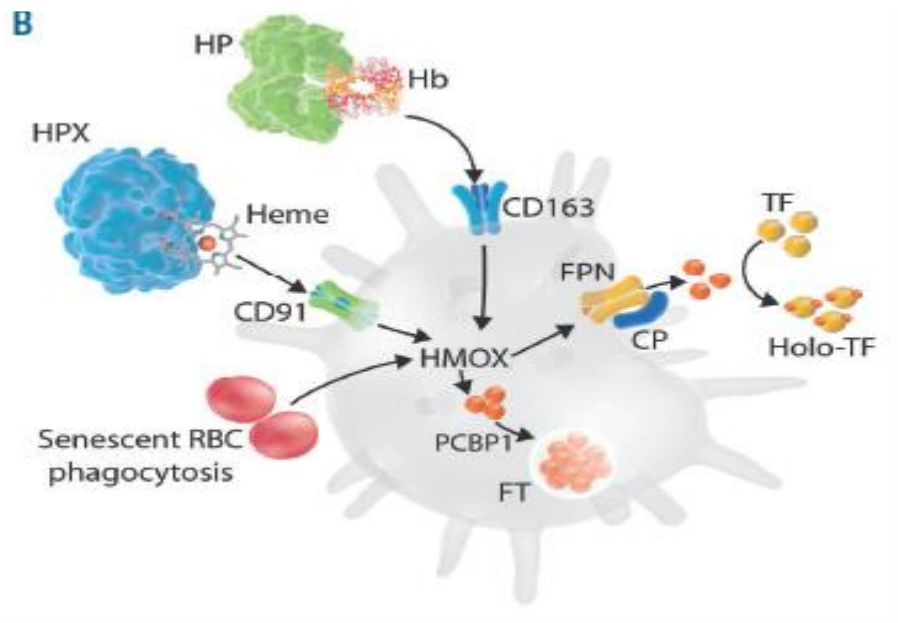


Figure 4: Focus sur le processus de recyclage du fer. Les macrophages récupèrent le fer des globules rouges phagocytés après la dégradation de l'hème par l'hème oxygénase. Ils récupèrent également l'hème des complexes hémoglobine (Hb) -haptoglobine (HP) ou hème-hémopexine (HPX) . Le fer non utilisé à l'intérieur des cellules est soit stocké dans FT, soit exporté vers la circulation par FPN avec la coopération de la céruloplasmine (CP). Cette dernière est la voie préférentielle dans des conditions normales.

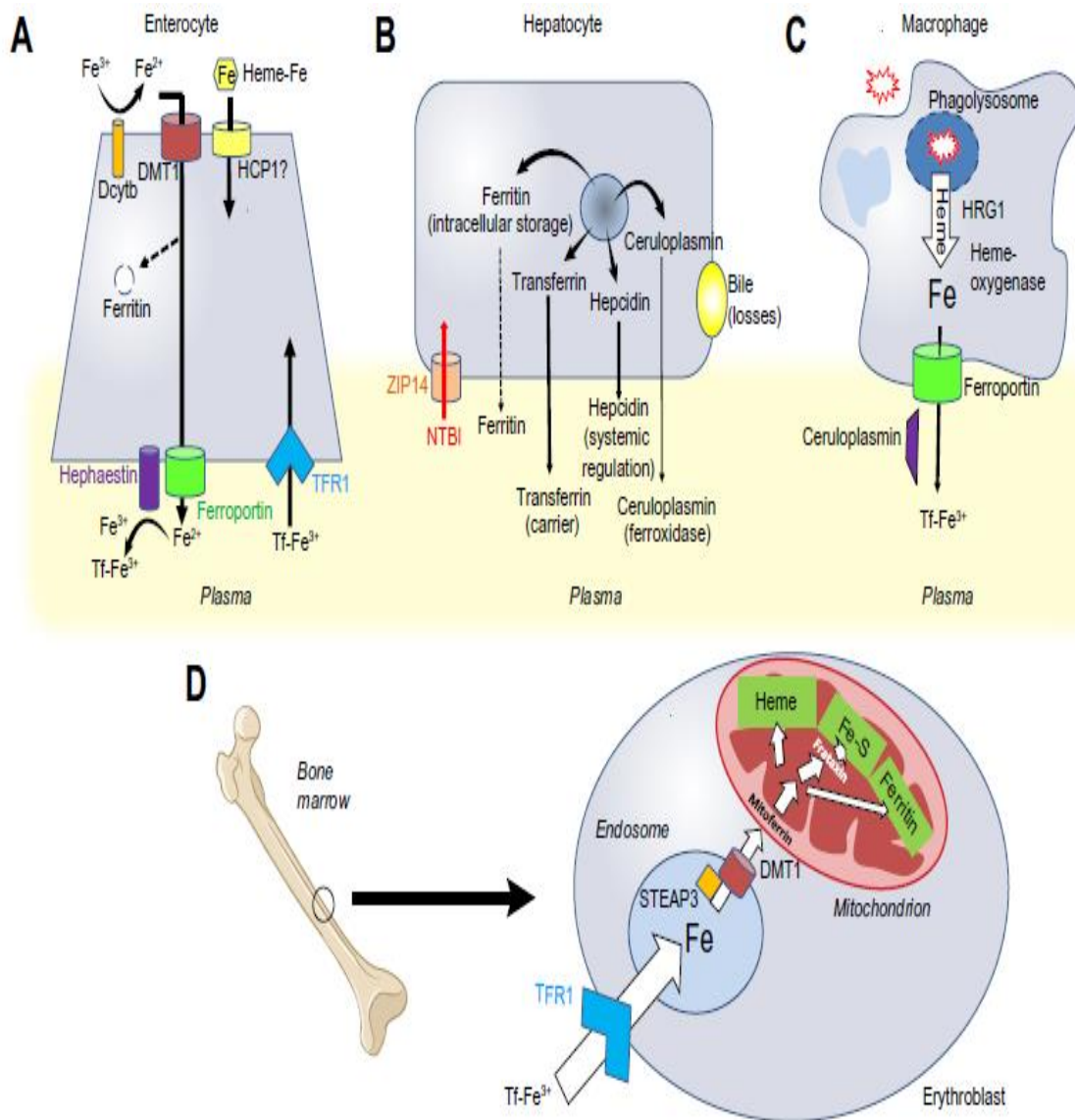


Figure 5: Principales cellules et protéines impliquées dans le métabolisme du fer. (Brissot, Loréal 2016)

B- Molécules impliquées dans le métabolisme du fer :

1- Molécule impliquée dans le stockage du fer :

- La ferritine

La ferritine est une métalloprotéine ubiquitaire qui permet de séquestrer le fer sous une forme de réserve mais aussi de l'isoler sous une forme non toxique permettant d'éviter les dommages oxydatifs. Cette protéine a une structure quaternaire et est formée par l'assemblage de 24 sous-unités formant une cavité centrale où le fer est séquestré. Dans la ferritine cytosolique (la plus fréquente) les sous-unités sont de deux types : type H (chaîne lourde, *heavy heart*) et L (chaîne légère, *light liver*), et s'assemblent en proportion variable suivant le tissu [37]. Les tissus ayant une fonction de stockage principale (foie et rate) contiennent une ferritine riche en chaînes L (jusqu'à 90%) qui sont plus stables et peuvent contenir plus de fer, tandis que ceux à forte activité d'oxydation de fer (cœur et cerveau) privilégient les ferritines riches en chaînes H, avec une activité antioxydante importante [39,40]. La quantité de fer séquestrée dépend essentiellement du contenu en fer présent dans la cellule, la ferritine pouvant lier jusqu'à 4 500 atomes de fer ferrique (Fe^{3+}) [37]. En outre, pour assurer une chélation suffisante dans les situations de surcharge, la synthèse de ferritine est induite directement par le fer par le système IRE-IRP (voir plus loin).

Les chaînes H et L sont codées par deux gènes distincts situés respectivement sur les chromosomes 11 et 19. Elles partagent environ 55% des séquences acides aminés [41]. La structure 3D des deux chaînes est très similaire : un amas formé de quatre hélices avec une longue boucle qui connecte l'hélice B et C et une cinquième hélice appelée E dans la partie C-terminale qui forme un angle de 60° par rapport à l'amas de 4 hélices dirigée vers le centre de la cavité [42]. La chaîne H a un centre ferroxidase où se déroule l'oxydation du fer. La plupart des résidus dans la chaîne H qui créent le site de liaison pour le fer sont différents dans la chaîne L créant un pont de sel qui

stabilise la protéine. La chaîne L facilite la minéralisation du fer dans la cavité soutenant l'activité ferroxidase de la chaîne H. Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les hétéropolymères des deux sous-unités incorporent le fer plus efficacement que les homopolymères [43-46].

Le fer stocké dans la ferritine est recyclé et remis à disposition. Néanmoins, les mécanismes de ce relargage sont peu connus. La réduction du fer est nécessaire à ce recyclage et plusieurs agents réducteurs ont été proposés, particulièrement l'anion superoxyde et l'ascorbate. De nombreuses études suggèrent que le fer est libéré par une dégradation protéolytique de la ferritine, de type protéosomale ou lysosomale [47].

Il existe aussi une forme de ferritine mitochondriale [37]. Il s'agit d'un homopolymère de sous-unités codées par un gène sans intron présent sur le chromosome 5q23.1 chez l'homme. Cette sous-unité présente une séquence d'adressage mitochondriale qui lui assure une localisation exclusivement intra-mitochondriale. Elle possède l'activité ferroxidasique nécessaire à la captation du fer. Elle est principalement exprimée dans les spermatozoïdes, les neurones et les cardiomyocytes. On la trouve également dans la mitochondrie des sidéroblastes dans les cas d'anémie sidéroblastique génétique ou acquise

À ce jour, on ne connaît toujours pas les mécanismes précis qui gouvernent la sécrétion de la ferritine. Dans une revue récente de la littérature qui aborde tous les aspects concernant la ferritine sérique, les auteurs proposent d'utiliser cette protéine comme un marqueur, non pas des stocks en fer (pour cela ils recommandent d'utiliser l'index RTfs), mais plutôt de l'inflammation [48]. Les auteurs pensent que la ferritine proviendrait d'une fuite des cellules endommagées et non d'un mécanisme de sécrétion classique.

Ferritin

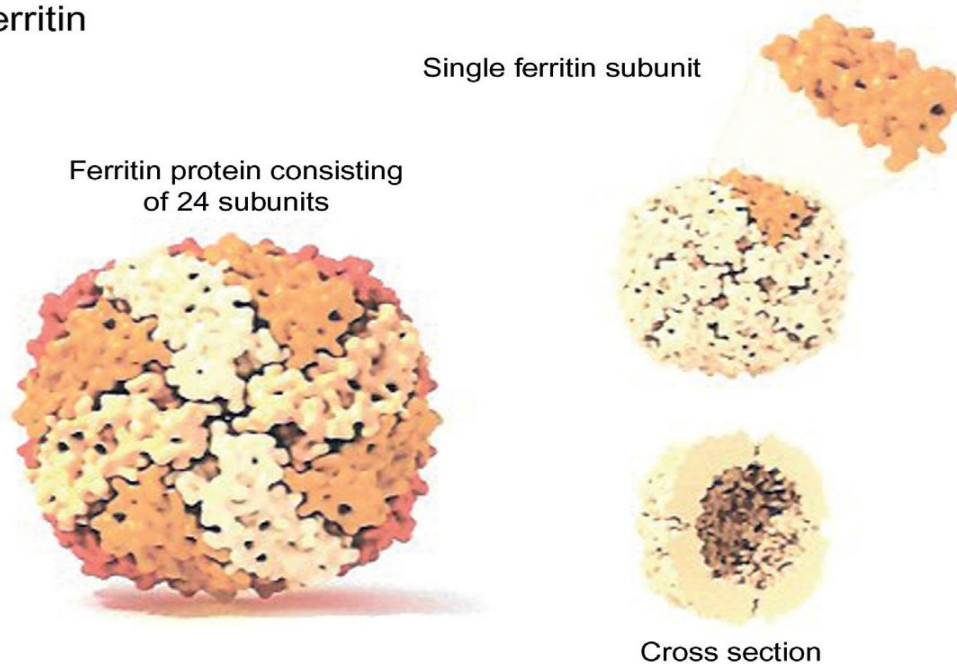


Figure 6: Structure de la ferritine.

2- Molécules impliquées dans le transport : la transferrine et ses récepteurs :

- Transferrine :

La transferrine est une protéine monomérique de 76 à 81 kDA, codée par le gène *TF* situé sur le bras long du chromosome 3. Elle est synthétisée par le foie avec une $\frac{1}{2}$ vie de 8 jours dans le sérum [51]. La transferrine est la principale protéine de transport du fer dans l'organisme, liant le fer présent dans le flux sanguin et le transportant vers les cellules nécessitant du fer. Par ailleurs, la transferrine pourrait jouer un rôle dans la défense contre les agents infectieux en les privant d'apports en fer indispensables à leur prolifération [52].

La transferrine est constituée de deux lobes au niveau des parties N- et C-terminales de structure similaire et connectés [53,54]. Chaque lobe peut attacher un métal comme le fer, le gallium, l'aluminium, le zinc ou le cadmium avec une affinité différente [55]. Par conséquent, chaque molécule de transferrine peut transporter deux molécules de fer ferrique. L'interaction Fe^{3+} et transferrine est pH dépendante, l'affinité est forte au pH extracellulaire de 7.4 et diminue lors de l'acidification, permettant alors la dissociation du fer dans l'endosome [56].

A sa sortie de la cellule, le fer ferreux est transformé en fer ferrique par des ferroxidases, car seul le fer ferrique se lie à la transferrine. Les mécanismes d'interactions entre la transferrine et les ferroxidases sont largement méconnus, l'existence ou non d'une interaction directe restant débattue [57].

Quand la TSAT dépasse 45%, le fer non lié à la transferrine (NTBI) apparaît dans le sérum pouvant causer des atteintes d'organe. NTBI a une cinétique très spéciale. Contrairement au fer de transferrine, il cible préférentiellement - et avec une affinité très élevée - les cellules parenchymateuses, notamment les hépatocytes. L'absorption de NTBI par les hépatocytes implique principalement le transporteur ZIP14. Ce NTBI n'est pas un fer «libre» mais est probablement lié à des ligands de faible poids moléculaire (citrate, acétate) ou à des groupes carboxyliques d'albumine. Lorsque TS dépasse 75%, une forme NTBI particulière, appelée fer plasmatique labile (LPI) ou fer plasma réactif, définie par sa capacité à produire des ROS, peut apparaître. Il correspond à une forme potentiellement toxique de fer circulant [59,60].

Le récepteur de la transferrine (RTf) est une glycoprotéine transmembranaire dimérique de 2 sous-unités identiques liées par des ponts disulfures. Il possède un large domaine extracellulaire qui lui permet de lier 2 molécules de transferrine. On distingue aujourd'hui deux types de récepteurs :

- **Récepteur de la transferrine 1 (Rtf1) :**

Le RTf1 codé par le gène *RTf1* présent sur le chromosome 3q39, est une glycoprotéine dimérique faite de deux chaînes identiques ayant une masse moléculaire de 84 Da [61,62]. Chaque chaîne est formée de trois domaines fonctionnels :

- Un domaine cytosolique aminoterminal de 61 acides aminés, directement impliqué dans le déclenchement de l'internalisation du récepteur chargé de son ligand [63] ;
- Un domaine transmembranaire de 28 acides aminés assurant l'ancrage du récepteur dans la membrane plasmique [64,65] ;
- Un domaine extracellulaire carboxyterminal comportant 671 acides aminés, qui fixe la Tf avec une affinité beaucoup plus grande lorsque celle-ci est chargée de ses deux atomes de fer [64] [66].

Le RTf1 est exprimé de manière ubiquitaire à la surface cellulaire des progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse, ainsi que sur de nombreuses autres cellules de l'organisme et sur les cellules cancéreuses et peut interagir avec la holo-Tf [67], ce qui initie l'internalisation du complexe par endocytose clathrine dépendante [68]. Dans le milieu acide de l'endosome, Fe^{3+} se dissocie de la Tf. Il sera converti en Fe^{2+} par des métallo-réductases, telles que la STEAP3 (sixtransmembrane epithelial antigen of the prostate 3) [69], puis sera transporté dans le cytosol par le DMT1 [70,71]. Le complexe RTf1/Tf est alors recyclé vers la surface cellulaire, où l'apo-Tf sera relâchée dans le sang [72].

La régulation du *RTf1* se fait selon le niveau de fer dans la cellule : plus le taux de fer intracellulaire diminue plus l'expression du Rtf1 augmente et l'inverse est vrai. Les cellules à prolifération rapide et les cellules nécessitant de l'énergie, telles que les cellules cancéreuses, les ostéoclastes [73], les lymphocytes activés [74] ainsi que les érythroblastes (qui ont besoin d'une grande quantité de fer pour synthétiser l'hémoglobine) expriment des niveaux élevés de RTf1 en raison de l'augmentation de la demande en fer.

Cette régulation se fait aux niveaux transcriptionnel (mettant en jeu les HRE (hypoxia response elements) qui se trouvent au niveau de la séquence promotrice du gène RTf1 et qui vont activer l'expression de ce gène lors de l'hypoxie et de déficit en fer) et post-transcriptionnel (mettant en jeu le système IRP/IRE) [75-77].

Dans une étude datant de 2010 *Li et al.* ont démontré que la ferritine était aussi un ligand du RTf1, mais seule la chaîne H pouvait s'y associer. L'interaction entre H-ferritine et le RTf1 se fait au niveau de cellules qui expriment une large quantité de RTf1 sur la surface cellulaire suggérant que plus d'un complexe RTf1 serait nécessaire pour capter la ferritine qui est une molécule faisant plus de 470 kDa. Cette interaction peut se faire au niveau des érythroblastes. La ferritine est par la suite incorporée par endocytose puis transportée jusqu'au lysosome où elle sera dégradée. Le rôle physiologique de la ferritine après son incorporation reste encore à élucider, mais il a été démontré que la chaîne H de la ferritine inhibe l'hématopoïèse [78,79].

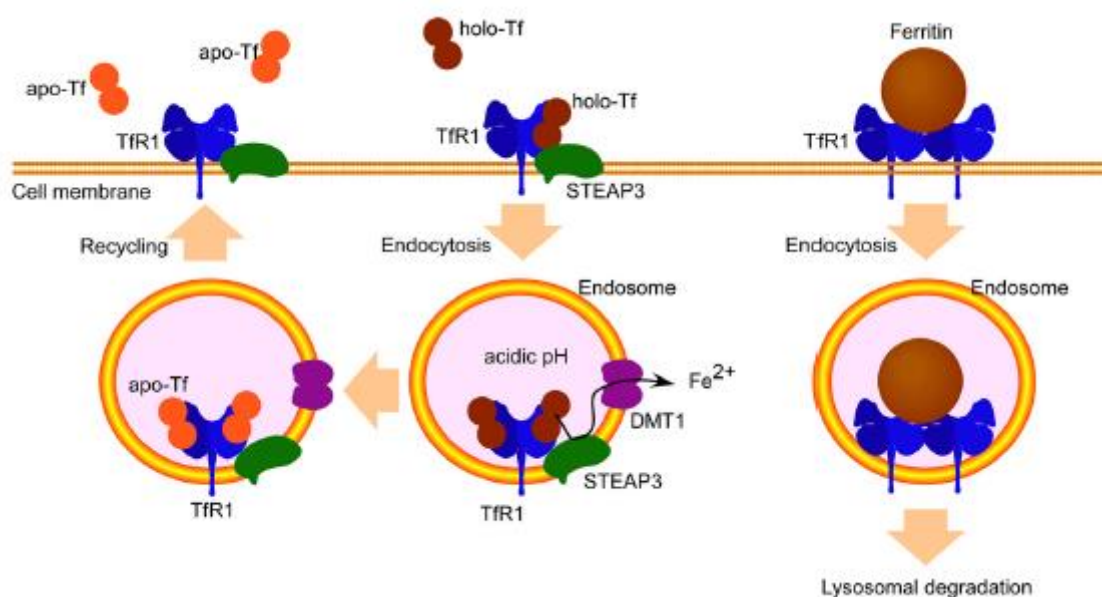


Figure 7: La captation de la transferrine et de la ferritine par le RTf1.

- **Récepteur de la transferrine 2 (Rtf2) :**

Le récepteur 2 de la transferrine est codé par le gène *RTf2* situé sur le bras long du chromosome 7 et présente une forte homologie avec le *RTf1*. Exprimé principalement par les hépatocytes et accessoirement par les entérocytes, c'est une glycoprotéine membranaire de 801 acides aminés qui possède un domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique [80].

Le gène *RTf2* est transcrit en deux isoformes : une forme longue (α) et une plus courte (β). Le RTf2- α est une protéine type II transmembranaire avec un poids moléculaire compris entre 90 - 105 kDa, exprimé sélectivement dans les hépatocytes (où il va indirectement activer le gène d'hépcidine) et les précurseurs érythroïdes (formerait un complexe avec le récepteur de l'EPO) (voir figure 8) [80]. En contraste avec le RTf2- β qui est cytosolique et exprimé dans plusieurs cellules à des niveaux bas [81].

Le RTf2 possède aussi une capacité semblable à lier le TBI (transferrine bond iron). L'affinité du RTf2 pour l'holotransferrine est 25 fois plus faible comparativement au Rtf1 [82]. Par contre, le RTf2 réussit tout de même à internaliser le TBI dans les entérocytes et les hépatocytes. Le RTf2 lie également HFE de par son domaine α_3 , contrairement au RTf1 qui lie le domaine α_1 de HFE [83] (voir interaction HFE / RTF1 et 2).

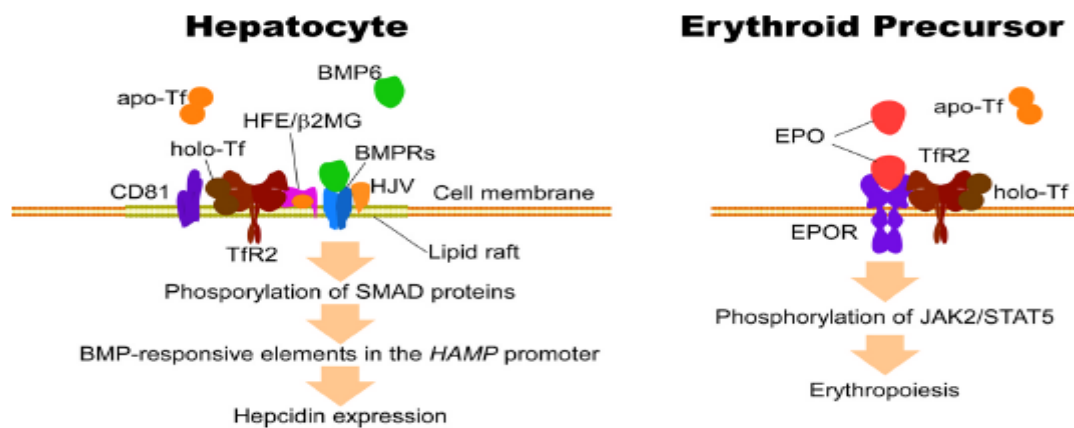


Figure 8: Fonctions dépendantes du type cellulaire du récepteur de la transferrine 2 (TfR2). (À gauche) TfR2- α en tant que composant du mécanisme de détection du fer dans les hépatocytes. Le TfR2- α interagit physiquement avec le HFE. Lors de la liaison de l'holo-Tf saturé en fer, le TfR2- α est stabilisé et améliore l'expression de l'hepcidine en interagissant avec la voie BMP / SMAD. (À droite) TfR2 en tant que partenaire du récepteur de l'érythropoïétine (EPO) (EPOR) dans les précurseurs érythroïdes. TfR2- α forme un complexe avec EPOR et facilite le trafic du complexe vers la surface cellulaire. Ce complexe est impliqué dans l'érythropoïèse et régule le nombre d'érythrocytes, en particulier dans des conditions de déficit en fer.

3- Molécules impliquées dans la captation du fer :

3.1- Heme Carrier Protein 1 (HCP1) :

Bien que le fer héminique ne constitue qu'une faible proportion de fer présent dans le bol alimentaire, il représente la majeure partie de fer absorbé en raison de la grande efficacité de son absorption [84].

L'absorption se fait par une protéine l'HCP1 identifiée en 2005 par *Shayeghi et al.* [85] comme transporteur potentiel de l'hème avec une faible affinité chez la souris. Cependant, des travaux ont ultérieurement démontré qu'il s'agissait d'un transporteur avec une forte affinité pour les folates (proton-coupled folate transporter, PCFT/SLC46A1) [86,87]. Plus récemment, certains résultats *in vitro* utilisant une molécule de l'hème marquée au Fer et des techniques d'inhibition de HCP1 par ShRNA semblent confirmer la capacité de HCP1 dans le transport de l'hème [88].

L'HCP1 est une protéine permettant le transport transmembranaire des molécules d'hème de la lumière du tube digestif aux entérocytes. Cette protéine hautement hydrophobe est composée de 446 acides aminés. Elle est codée par le gène situé sur le chromosome 17q11.1. L'expression de HCP1 à la fois sur la membrane apicale des entérocytes et dans la membrane plasmique des cellules entériques a été documentée. L'HCP1 est située sur la membrane apicale et est constituée de neuf domaines transmembranaires. Bien qu'une forte expression de HCP1 soit typique du segment proximal de l'intestin grêle (principalement le duodénum), la présence de cette protéine a également été détectée dans le foie et les reins. La synthèse de HCP1 est régulée à la fois avant et après la traduction. L'expression de l'ARNm de HCP1 est modulée par l'hypoxie et l'hypotransferrinémie. Au cours de la phase post-traductionnelle, le taux de l'HCP1 est modulé par la concentration de fer dans le duodénum. Ce processus est probablement associé au transfert de l'HCP1 de la membrane apicale de l'entérocyte dans son cytoplasme et vice versa. Des concentrations élevées de HCP1 dans la membrane apicale ont été observées chez des souris carencées en fer, tandis que le phénomène inverse a été documenté chez des animaux suralimentés en fer, où l'expression de cette protéine était principalement limitée au cytoplasme. [85][89]

3.2- Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) :

Connu aussi sous le nom de Nramp2 (Natural resistance-associated macrophage protein2) ou DCT1 (Divalent Cation Transporter1) [2], c'est une protéine transmembranaire de répartition ubiquitaire codée par le gène *SLC11A2* sur le chromosome 12q13.12 et constituée de 17 exons [91]. Elle appartient à la famille des transporteurs membranaires et assure le transport de nombreux cations divalents (fer, zinc, cadmium, manganèse, cuivre, cobalt...) avec une forte affinité pour le fer [92-94].

DMT1 est composé de 12 domaines transmembranaires avec les deux régions N- et C-terminales se trouvant dans le cytoplasme cellulaire [95,96]. L'expression du DMT1 est régulée selon le tissu et le type de cellule et elle est dépendante du fer. *Gunshin et al.* ont rapporté une augmentation du taux d'ARNm du DMT1 dans le duodénum chez les animaux présentant un déficit en fer [2]. L'ARNm présente dans sa région 3' non traduite des boucles IRE (iron responsive elements) pouvant se lier aux protéines IRP quand il y a un déficit en fer, entraînant une stabilisation de la transcription et ainsi une augmentation de la synthèse du DMT1 [97,98]. La dégradation du DMT1 se fait par le système Ubiquitine-protéasome [99].

L'ARNm de DMT1 comporte aussi des isoformes supplémentaires ne contenant pas d'IRE, qui sont générées par un épissage alternatif et ne dépendent pas du taux de fer [100]. Elles codent différentes séquences d'acides aminés dans leurs régions C-terminales et génèrent quatre isoformes de DMT1 : A-I, A-II, B-I et B-II, dont l'expression diffère selon le type de tissu [102,103] :

- DMT1A-I est hautement exprimé dans le duodénum et les reins (TCP, anse de Henlé et TC) et permet l'absorption du fer non lié (NTBI) dans le cytosol à partir de l'alimentation ou de l'urine ;
- DMT1B-I est exprimé dans le système réticuloendothélial et capte le fer de l'endosome/lysosome ;
- DMT1A-II est exprimé dans le duodénum. Son taux d'expression est le plus bas de toutes les isoformes ;
- DMT1B-II est exprimé dans les tissus périphériques et incorpore le fer libéré de la transferrine.

Le DMT1 ne peut transporter le fer que lorsqu'il est réduit (Fe^{2+}). Cette réduction se fait au niveau des entérocytes dans la membrane apicale en collaboration avec une ferriréductase la Dcytb.

Dans l'érythrocyte, l'absorption du fer se fait par l'interaction TF/ RTf1, qui subira une endocytose. Suite à l'acidification de l'endosome, le fer ferrique est réduit par la STEAP3 puis passe à travers la DMT1.

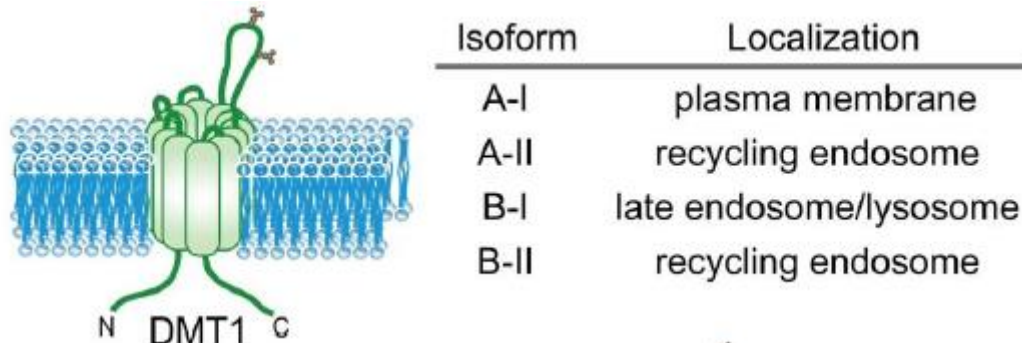


Figure 9: Les quatre isoformes du DMT1, A-I, A-II, B-I et B-II. Ces quatre isoformes ont une localisation cellulaire différente.

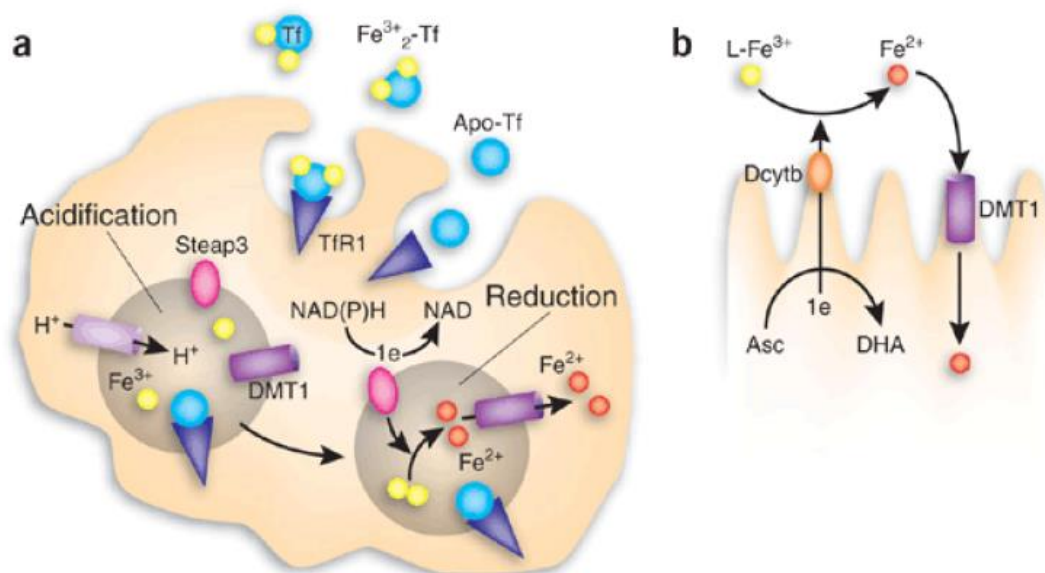


Figure 10: Rôle du DMT1 dans la captation du fer. (a) La captation du fer par le système Transferrine-Récepteur de la transferrine 1, fait intervenir STEAP 3 et DMT1 : après endocytose de la transferrine chargée en fer, l'acidification de l'endosome va permettre la libération du fer qui, réduit sous forme Fe²⁺ par STEAP3, pourra être transporté vers le cytosol par DMT1 (b) Captation du fer non hémique au pôle apical des entérocytes. Asc : ascorbate ; DHA : acide déhydroascorbique; e : électron.

3.3 - Duodenal Cytochrome b (DCytb) :

Dcytb est une protéine membranaire découverte en 2001 et codée par le gène *CYBRD1* au niveau du chromosome 2 [105]. Présente à la surface apicale des entérocytes, elle joue un rôle d'importance contestée de réducteur du fer non héminique (Fe^{3+} en Fe^{2+}) afin de permettre son absorption au niveau duodénal.

En effet, le fer non héminique présent dans l'estomac est essentiellement sous forme ferrique Fe^{3+} incapable d'être absorbé par l'entérocyte sans une étape de réduction et de solubilisation. Le pH acide de l'estomac ainsi que la vitamine C favorisent la réduction du fer [106]. Le rôle important du pH acide est souligné par la conséquence néfaste sur l'absorption du fer de l'utilisation de traitement à base d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) [107] et les conséquences de l'hypochlorhydrie gastrique en rapport avec l'infection à *Helicobacter Pylori* [108].

Cette réduction se fait par le Dcytb qui agirait en oxydant un pool d'ascorbate sur un côté de la membrane plasmique afin de réduire un accepteur d'électrons (le fer non héminique) [109,110].

L'ARNm du Dcytb est régulé par le déficit en fer et l'hypoxie qui vont activer le HIF2 (Hypoxie inducible factor 2) qui se lie aux HRE (éléments de réponse à l'hypoxie) au sein du promoteur du gène de Dcytb et augmente sa transcription [111].

3.4 – Six transmembrane epithelial antigen of the prostate 3 (STEAP3):

La STEAP3 est une protéine découverte en 2005 avec la mise en évidence de son activité ferorréductase au niveau de l'endosome. Elle est codée par le gène *STEAP3* (également appelé TSATP6) situé sur le chromosome 2q14.2 [69][112].

STEAP3 est composé de 488 acides aminés et de 6 domaines transmembranaires dans la région COOH-terminale et d'un domaine oxyréductase cytoplasmique N-terminal avec libre accès aux électrons transportés par NAD(P)H, essentiel pour l'absorption du fer et du cuivre [69].

Comme nous l'avons précédemment mentionné, le fer lié à la transferrine est capté par l'endosome via le récepteur de la transferrine 1 (Rtf1). La transferrine se liant à Rtf1 est internalisée par une endocytose clathrine dépendante. L'acidification du contenu de l'endosome permet la libération du fer par la transferrine. Ce fer, libéré sous forme de fer ferrique Fe^{3+} , est alors réduit en fer ferreux Fe^{2+} par STEAP3 permettant ainsi son transport par DMT1 vers le cytoplasme où il pourra être stocké ou utilisé pour le métabolisme [69].

3.5 – Zinc Transporter Protein 8 et 14 (ZIP 8 et 14) :

Les ZIP 8 et 14 sont des protéines transmembranaires appartenant à la famille des SLC (solute carrier protein).

ZRT/IRT-like protein 14 (ZIP14) fut découverte en 2005, et initialement décrite comme étant un transporteur transmembranaire du zinc [113]. Sa capacité à transporter le fer au niveau de la membrane fut décrite dans un deuxième temps et il est maintenant admis comme étant un transporteur multifonctionnel ayant une plus forte affinité pour le Zinc. Les premières expérimentations ont montré l'implication de la ZIP14 dans la captation du fer non lié à la transferrine au niveau de la membrane cellulaire [20,115]. Par la suite, la caractérisation de la ZIP14 dans une lignée cellulaire hépatique, a montré sa présence au niveau de la membrane des vésicules d'endocytose associée à TFR1 et son implication dans l'absorption du fer lié à la transferrine [116] dans un mécanisme qui serait similaire à celui de DMT1 (**Figure 10**). Il a été démontré que ZIP14 pouvait être régulé positivement par le niveau de surcharge en fer de l'organisme [117] et que cette régulation pourrait faire intervenir la protéine HFE [118].

Le rôle de la ZIP 8 n'est pas encore totalement bien expliqué. Cependant, plusieurs études ont démontré l'importance de cette molécule dans le développement embryonnaire, où elle jouerait le rôle de transporteur de fer (et autres métaux) à travers le placenta [119,120].

4- Molécules impliquées dans l'export du fer :

4.1- Ferroportine :

La ferroportine, codée par le gène *SLC40A1* situé sur le bras long du chromosome 2 (locus 2q32), est une protéine transmembranaire considérée, à ce jour, comme le seul exportateur cellulaire du fer « libre » connu, découverte en 2000 presque simultanément par trois équipes différentes [121,122,123]. Les avis divergent sur la structure tertiaire et quaternaire de cette protéine. Selon les modèles, elle présente 9 à 12 domaines transmembranaires. Le modèle de structure comportant 12 domaines transmembranaires est actuellement le plus utilisé [124,125] avec une validation théorique, a posteriori, de par la concordance de ce modèle avec les conséquences de mutations pathologiques observées chez l'homme [126,127]. La ferroportine joue aussi un rôle dans l'export du manganèse [128] et du zinc [129].

Le rôle critique de la ferroportine dans le métabolisme du fer est souligné par le caractère létal, au stade embryonnaire, de la délétion homozygote du gène [121]. La délétion du gène *in utero* aboutit à des animaux viables, qui présentent une surcharge en fer importante au niveau des entérocytes, des hépatocytes et des macrophages, associée à une anémie et un retard de croissance [130]. Ce phénotype illustre les principaux sites d'expression de la ferroportine qui correspondent aux sites d'absorption et de relargage du fer : les entérocytes et le système réticulo-endothélial constituant ainsi le passage unique et obligatoire pour la disponibilité du fer dans l'organisme. Une expression de la ferroportine est aussi retrouvée au niveau du placenta [121], du foie [131,132] (avec une expression plus importante dans les cellules de Kupffer que dans les hépatocytes), du rein [122] et du cerveau [133].

Une régulation de l'expression de la ferroportine est possible à trois niveaux : transcriptionnel (niveau d'ARNm), traductionnel (synthèse protéique) et posttraductionnel (modifications post-traductionnelles et stabilité de la protéine).

Au niveau transcriptionnel, l'expression de la ferroportine est régulée par l'hypoxie et l'anémie. En effet, une des équipes ayant décrit la ferroportine travaillait sur un modèle de souris hypotransferrinémiques qui présente une anémie profonde et une réponse accrue à l'hypoxie [121]. Cette régulation par l'hypoxie passerait par la présence au niveau du promoteur de la ferroportine d'un élément de réponse à HIF (Hypoxia Inductible Factor), avec un effet de HIF2 α sur le niveau de transcription [134,135]. Une régulation transcriptionnelle en lien avec l'hème et le fer a été démontrée dans certaines lignées cellulaires, mais les résultats sont contradictoires et les facteurs de transcriptions non clairement identifiés [136,137]. Un impact de l'inflammation a aussi été proposé à travers l'injection de lipopolysaccharide, entraînant une diminution de sa transcription [138].

Au niveau post-transcriptionnel, l'expression de la ferroportine est régulée par le système IRE/IRP [122]. Dans une situation de stock cellulaire en fer bas, les IRPs se lient à l'IRE bloquant la traduction de la ferroportine.

Au niveau post-traductionnel, l'expression de la ferroportine est régulée par deux mécanismes d'internalisation dépendant ou non de l'hepcidine. L'hepcidine est le seul ligand identifié de la ferroportine qui va induire son internalisation puis sa dégradation et représente le mécanisme principal de la régulation de son activité (description dans le chapitre hepcidine). Toutefois, une autre voie d'internalisation a été décrite, indépendante de l'hepcidine et impliquant la céruloplasmine. L'activité ferroxidase de la céruloplasmine est nécessaire à l'expression membranaire de la ferroportine [139]. Ainsi, lors de l'expression de céruloplasmine mutante inactive [140], la synthèse de la céruloplasmine était conservée mais il existait une internalisation et une dégradation rapide de la ferroportine, secondaire à l'absence d'activité ferroxidase.

Toutefois, le mécanisme exact du transport du fer reste peu connu. Le caractère indispensable de l'activité ferroxidase extracellulaire suggère que c'est le fer ferreux Fe²⁺ qui est pris en charge. Cette activité ferroxidase est liée à la céruloplasmine au niveau des macrophages et des hépatocytes et ce rôle a été associé à l'héphaestine au niveau de l'entérocyte [128].

4.2 – Céruloplasmine :

La céruloplasmine est une glycoprotéine plasmatique codée par le gène *CP* (3q24-q25.1) [142], décrite pour la première fois en 1948 [143]. Elle est synthétisée au niveau du foie et possède six atomes de cuivres dans sa structure [144]. C'est une métalloprotéine qui transporte 95% du cuivre de l'organisme. Elle possède également une activité ferroxidase cuivre dépendante, indispensable à l'activité de la ferroportine [145].

La céruloplasmine se présente sous deux formes :

- Une forme sécrétée (constituée de 1040 aa) : principalement produite par les hépatocytes. C'est une alpha2-glycoprotéine qui joue un rôle important en tant que ferroxidase dans la mobilisation du fer dans les différents tissus [146] ;
- Une forme à ancrage GPI (constituée de 1065 aa) : principalement exprimée dans les astrocytes et dans les viscères, elle est formée suite à un épissage alternatif en aval de l'exon 18, ce qui entraîne un remplacement de cinq acides aminés de la partie C terminale de la forme sécrétée en une séquence de 30 aa, ce qui signale l'addition du glycolipide GPI permettant son ancrage. Cette forme joue un rôle de ferroxidase important dans le métabolisme de fer dans le système nerveux central [133].

Le fer ferreux Fe^{2+} transporté par la ferroportine est oxydé en Fe^{3+} . Il peut alors être fixé par la transferrine pour être transporté dans le secteur plasmatique. Il est suggéré qu'en l'absence d'activité ferroxidase, le fer restant bloqué dans la ferroportine pourrait provoquer une modification conformationnelle qui engendrerait alors l'internalisation et la dégradation de la ferroportine [148].

L'activité de la céruloplasmine dans l'export du fer par la ferroportine est particulièrement importante au niveau du système réticulo-endothélial, des hépatocytes et du cerveau.

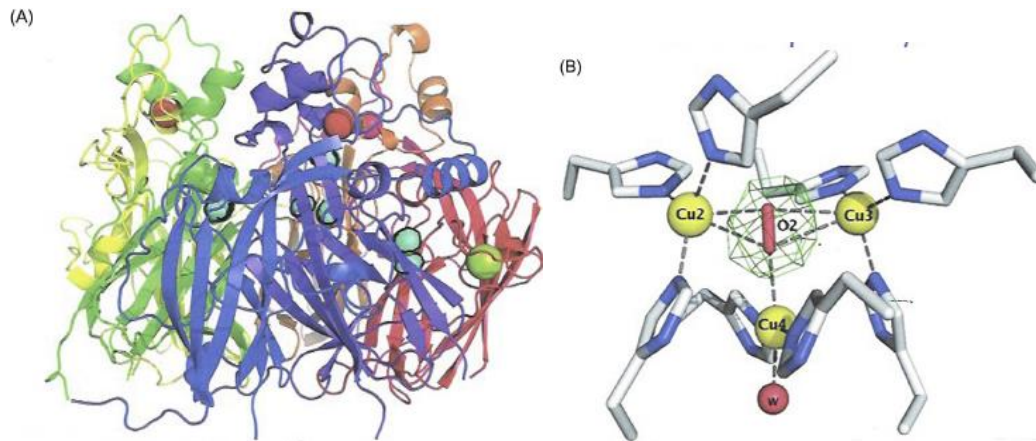


Figure 11: (A) Représentation des 6 domaines de liaison au cuivre dans Cp (domaines 1 à 6: domaine 1 en rouge; domaine 2 en orange; domaine 3 en jaune; domaine 4 en vert; domaine 5 en bleu; et domaine 6 en violet). Les emplacements des métaux liés dans Cp sont: les sphères bleues Cu²⁺ délimitées en noir pour plus de clarté; Ca²⁺ sphères vert olive et Na¹ comme sphères rouges. (B) L'amas trinuéculaire, qui représente 3 des 6 ions cuivre, est situé entre les domaines 1 et 6 et a une molécule d'eau attachée aux ions cuivre. Il y a un dioxygène dans le cluster de type 3.

4.3 – Héphaestine :

Découverte en 1999, l'Héphaestine est une protéine codée par le gène *HEPH* (Xq29) [149]. Elle joue le rôle de ferroxidase ancrée au niveau de la membrane basale de l'entérocyte. À ce jour, aucune maladie humaine n'a été associée à l'héphaestine.

L'héphaestine est similaire à 50% avec le céruloplasmine. Elle est formée de 86 acides aminés supplémentaires à l'extrémité C-terminale. Ce segment comprend un seul domaine transmembranaire et une courte queue cytosolique, suggérant que l'héphaestine est une protéine liée à la membrane avec un grand domaine transmembranaire comme la céruloplasmine [150].

L'héphaestine est fortement exprimée dans l'intestin grêle, contrairement à la céruloplasmine qui est produite principalement dans le foie. La synthèse de l'héphaestine n'a été démontrée que dans les entérocytes matures sans expression

délectable dans les cellules de la crypte. Étonnamment, l'expression de l'héphaestine est également détectable dans l'intestin grêle distal et le côlon, où l'absorption du fer est négligeable. Un faible taux a aussi été détecté dans la rate, le poumon, le placenta et les reins [149][151].

En contraste avec la plupart des protéines impliquées dans le métabolisme du fer, l'expression de l'héphaestine n'est pas régulée par le système IRE/IRP. Parmi les facteurs influençant la régulation de la production d'héphaestine on trouve le taux de fer et de cuivre. L'expression de l'héphaestine est inversement proportionnelle aux taux de fer ou de cuivre circulant [151,152,153].

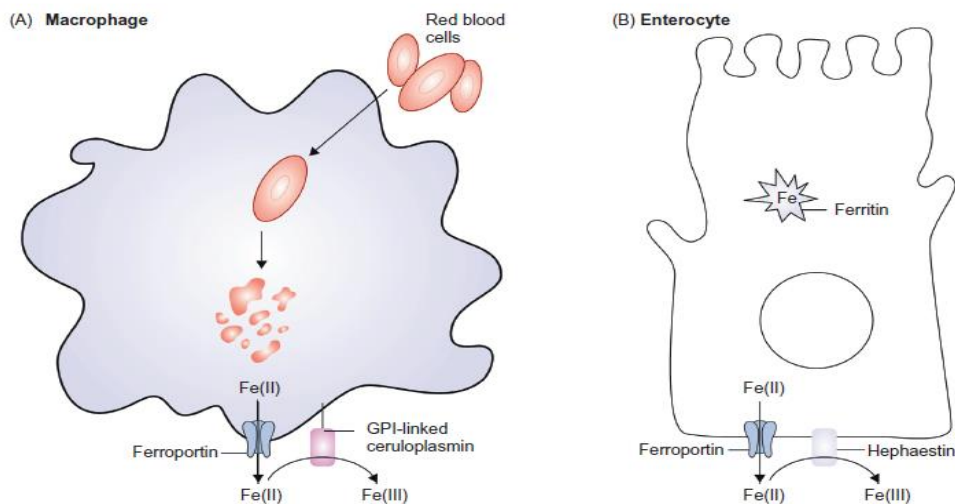


Figure 12: Rôles de la ferroportine, de la céruloplasmine et de l'héphaestine dans le macrophage et dans l'entérocyte.

5- Hémojuvéline :

Le gène codant pour l'hémojuvéline a été identifié au cours d'une stratégie de clonage positionnel. Il est localisé sur le chromosome 1 (1q21.1). Le gène *HJV* (4 265 paires de bases) est transcrit en un ARNm dont la taille maximale est de 2 200 bases. L'expression de l'ARNm de l'HJV est majoritairement retrouvée de façon significative au niveau du parenchyme hépatique foetal et adulte, du muscle squelettique strié et du muscle cardiaque [154].

- Structure de la protéine hémojuvéline :

La séquence primaire de la protéine résulte de la traduction du transcrit majoritaire et comprend 426 acides aminés [154]. Elle présente une homologie avec la répulsive guidance molécule A (RGM or RGMA) et la RGMB (DRAGON), toutes deux principalement exprimées dans le cerveau et impliquées dans le guidage des axones [155]. Elle a aussi été appelée RGMC chez la souris. En son sein, plusieurs domaines, présents chez les protéines RGM, ont été identifiés : un domaine peptide signal en région N-terminale de la protéine, un site de clivage, un domaine de type facteur Von Willebrand D et enfin un domaine GPI (glycophosphatidylinositol) impliqué dans l'ancrage de la protéine au niveau de la membrane plasmique [154].

Le site de clivage est la cible de protéines de type proconvertase (furines) qui permettent la libération d'une forme soluble de la protéine qui est sécrétée dans le plasma (HJVs) [156][157]. Le clivage se déroule dans le réticulum endoplasmique [158]. Les quantités sont directement sensibles aux niveaux de fer. HJVs se fixe aux BMPs et constitue ainsi, par titration des ligands BMP, un antagoniste de cette voie de signalisation. HJVs est donc un régulateur négatif de l'hépcidine. (Voir figure 13).

- Fonction de l'hémojuvéline :

L'hémojuvéline joue le rôle de co-récepteur aux BMP (Bone Morphogenetic Protein) [159]. La transmission du signal implique deux récepteurs de type I et deux récepteurs de type II qui ont été caractérisés. Leur interaction avec les BMP induit la phosphorylation des récepteurs de type I, entraînant secondairement la phosphorylation des protéines cytoplasmiques SMAD 1/5/8. Celles-ci forment, en interagissant avec la protéine CoSmad (Smad4), un complexe protéique qui est secondairement transloqué vers le noyau. Ce complexe peut alors interagir avec des séquences nucléotidiques de type BMP-responsive element (BMP-re) qui ont été identifiées au sein du promoteur du gène codant l'hépcidine. Il en résulte une induction de l'expression du gène codant pour l'hépcidine.

Ce mécanisme est nécessaire à l'expression de l'hepcidine mais il n'est pas unique.

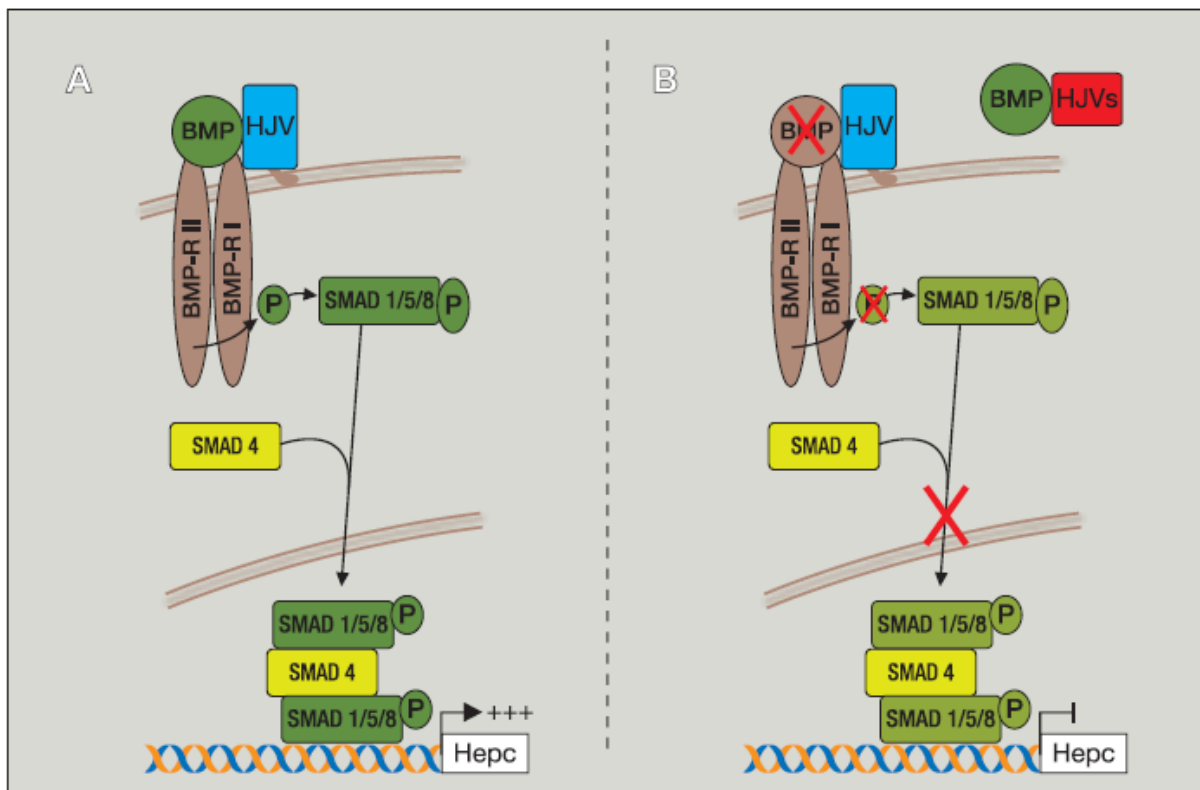


Figure 13: HJV membranaire et soluble : des effets inverses.

C- Régulation du métabolisme du fer :

Deux systèmes de régulation des quantités de fer coexistent dans l'organisme pour le maintien de l'homéostasie du métal :

- Un système de régulation systémique qui permet aux différents organes consommateurs de fer de communiquer pour maintenir l'homéostasie du métal. Ce système est assuré par une hormone, l'hepcidine, baptisée l'hormone du fer ;

- Un système qui permet à l'intérieur même d'une cellule d'adapter l'entrée, le stockage et la mobilisation du fer selon les quantités présentes dans la cellule, le système IRE/IRP (Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein).

1- Régulation systémique : rôle majeur de l'hepcidine

1.1- Historique de la découverte :

En l'an 2000, un groupe de recherche a découvert un peptide à activité antimicrobienne dans le plasma et l'a nommé LEAP-1 « liver-expressed antimicrobial peptide » [159].

Plus tard *Park et al.* découvrent le même peptide dans l'urine et lui donnent son nom actuel. L'hepcidine tient son nom de son site majeur de synthèse « hep » pour hépatique et « idine » de son activité bactéricide [160]. Cette protéine a été signalée pour la première fois, comme un peptide antimicrobien synthétisé par le foie, semblable aux β -defensines (une famille de peptides antimicrobiens) [159]

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

- des souris traitées par un régime riche en fer présentent une augmentation des transcrits hepcidine dans le foie [161],
- des souris déficientes en hepcidine (déficit fonctionnel, souris knock-out (KO) *Usp2* [162] ou, déficit génique, souris KO *Hepc1* [163]) présentent une surcharge en fer multiviscérale avec un déficit en fer dans les macrophages du foie et de la rate,
- des souris transgéniques surexprimant l'hepcidine de façon constitutive et précoce dans le foie présentent une forte anémie ferriprive hypochromique [164], le degré de l'anémie étant directement corrélé au niveau d'expression du transgène.

Ainsi, on a pu conclure que l'hepcidine, préalablement décrite comme un peptide antimicrobien, était induit par une accumulation du fer dans le foie et que l'absence d'hepcidine entraînait une grave surcharge en fer de l'organisme.

1.2- Gène et structure de la protéine :

Le peptide d'hépcidine mature est formé par 25 acides aminés et codé par le gène *HAMP* situé sur le bras long du chromosome 19 (19q13.1) [159]. Chez la souris, il existe deux gènes *HAMP*, *HAMP1* et *HAMP2*, tous les deux codant pour deux peptides d'hépcidine, seul *HAMP1* joue un rôle dans l'homéostasie du fer, le rôle du gène *HAMP2* reste inconnu [165].

Le gène de l'hépcidine est formé de 3 exons codant pour un précurseur de 84 acides aminés : la prohépcidine. Ce précurseur est formé d'une partie N-terminale contenant un peptide signal de 24 acides aminés qui va l'adresser vers le réticulum endoplasmique où il sera clivé. La partie C-terminale représente le peptide biologiquement actif de 25 acides aminés [159,160]. Entre ces deux extrémités, il existe un propeptide de 35 acides aminés contenant un site consensus de clivage par une furine [166]. La furine fait partie de la famille des prohormones convertase, et, au niveau de l'hépatocyte, va permettre la maturation de l'hépcidine en clivant le propeptide libérant ainsi le peptide actif de 25 acides aminés. Cette étape de maturation par la furine est indispensable à l'obtention d'un peptide actif. En effet, il a été démontré que la prohépcidine n'avait pas d'activité biologique sur la ferroportine [167]. Des isoformes de plus petite taille de l'hépcidine ont été retrouvées dans les urines ou le sérum : l'hépcidine 20 et l'hépcidine 22. Ces isoformes sont tronquées dans leur partie N-terminale et leurs rôles biologiques restent mal déterminés. Elles pourraient être impliquées dans d'autres fonctions. Ainsi, l'hépcidine 20 pourrait exercer une activité anti fongique et/ou anti bactérienne [168,169].

L'autre particularité structurale de ce peptide actif de 25 acides aminés est l'abondance en cystéines. L'hépcidine est formé de 8 cystéines qui vont former quatre ponts disulfures lui donnant une structure particulière en épingle à cheveux [160].

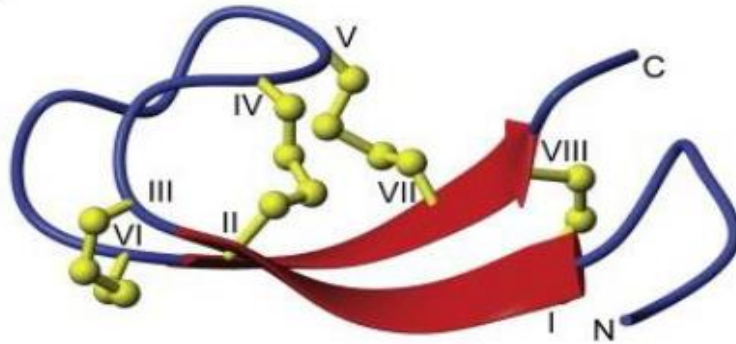


Figure 14: Représentation de la structure 3D de l'hepcidine. L'hepcidine présente une conformation en épingle à cheveux. Les deux feuillets β anti parallèles sont reliés par 4 ponts disulfures (jaune).

L'expression de l'hepcidine se fait majoritairement par les hépatocytes, de faibles taux d'expression ont été détectés dans d'autres cellules comme les macrophages, les adipocytes, les reins, les poumons et les cellules bêta du pancréas, s'impliquant probablement dans la régulation locale du taux de fer [160,170-172].

1.3- Mode d'action de l'hepcidine :

1.3-1 : Interaction avec la ferroportine :

L'hepcidine interagit avec la ferroportine, l'exportateur de fer cellulaire localisé principalement sur la membrane des macrophages et des entérocytes duodénaux [173]. Un résidu de cystéine à la position 326 (C326) de la ferroportine, situé dans une boucle extracellulaire est important pour la liaison de l'hepcidine [174] et participe probablement à un échange de liaison disulfure avec l'un des quatre ponts disulfures dans le peptide d'hepcidine [175]. Les mutations de C326 provoquent une forme sévère de surcharge en fer autosomique dominante en raison d'un échec de la régulation négative appropriée de la ferroportine [176]. On pense que d'autres résidus dans la même boucle extracellulaire interagissent directement avec l'hepcidine, y

compris F324 et Y333 [177]. La liaison de l'hepcidine à la ferroportine provoque la polyubiquitination rapide des lysines entre les résidus 229 et 269 dans la troisième boucle intracellulaire de la ferroportine [178]. Suite à cette ubiquitination, il en résulte une internalisation puis une dégradation lysosomale de la ferroportine membranaire à l'intérieur des cellules cibles. De ce fait, l'hepcidine entraîne à la fois une diminution de la sortie du fer provenant des macrophages de la rate (fer issu du processus d'érythrophagocytose) et une diminution de l'absorption digestive du fer *via* la ferroportine [179]. L'hepcidine contrôle donc le fer biodisponible en diminuant la concentration plasmatique en fer et la saturation de la transferrine. Le duo hepcidine-ferroportine joue ainsi un rôle majeur dans la régulation systémique du métabolisme du fer.

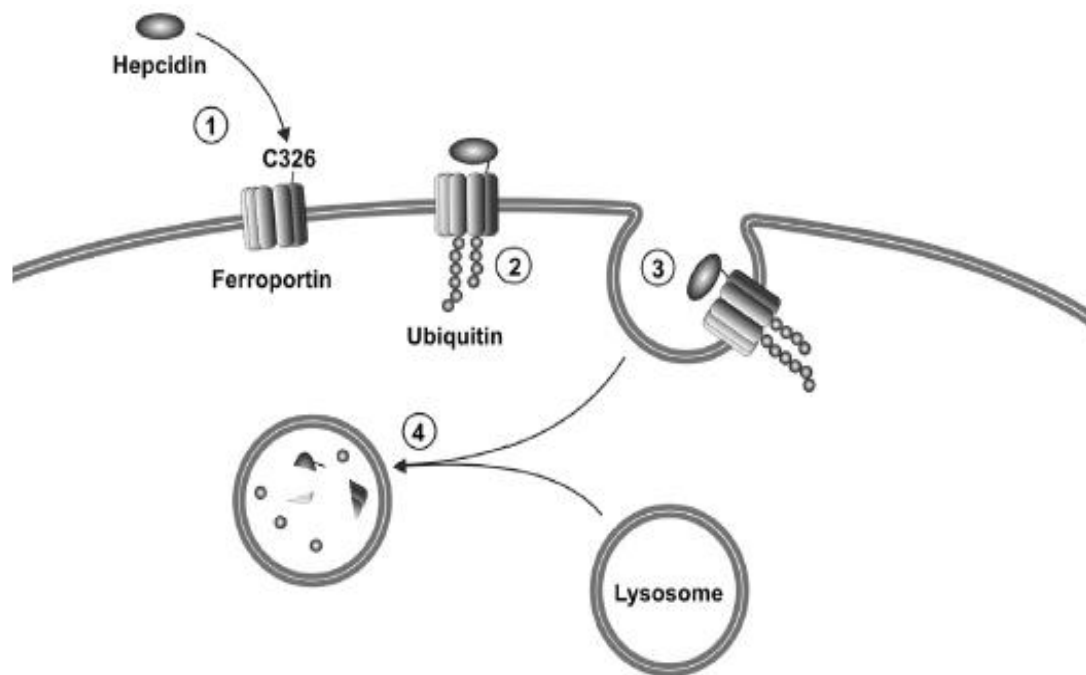


Figure 15: La régulation proposée de la protéine ferroportine par l'hepcidine. L'hepcidine en circulation se lie à la ferroportine en formant une liaison disulfure avec la cystéine libre en position 326 de la ferroportine (1) conduisant à la polyubiquitination de la protéine ferroportine (2). Cela conduit à l'internalisation du complexe ferroportine / hepcidine (3) et à sa dégradation dans les lysosomes (4).

1.3-2 : Autres fonctions :

L'hepcidine jouerait un autre rôle dans l'homéostasie du fer en modulant indirectement l'expression de la protéine DMT1 responsable de l'entrée du fer non héminique au pôle apical des entérocytes [180]. En diminuant l'expression de DMT1, l'hepcidine contribuerait d'autant plus à la diminution de l'absorption digestive du fer d'origine alimentaire [181].

L'hepcidine possède aussi une activité antibactérienne et antifongique, reléguée au second plan vu l'importance de son rôle dans la régulation du fer. Ces propriétés sont explorées en raison du développement des résistances bactériennes aux antibiotiques qui imposent de trouver de nouvelles options thérapeutiques [168-169][182].

L'hepcidine semble faire partie intégrante de la réponse immunitaire innée [183]. Dans un travail récent étudiant le développement de l'immunotolérance dans le cadre de la transplantation hépatique, l'expression de l'hepcidine était significativement associée à l'immunotolérance [184].

1.4- Régulation de l'expression de l'hepcidine :

Étant le régulateur central du métabolisme du fer, l'expression de l'hepcidine doit pouvoir répondre à plusieurs facteurs physiologiques connus. La première régulation qui a permis la découverte de l'hepcidine est la régulation par le fer. Depuis, il a été montré que différentes voies physiologiques ou pathologiques liées directement ou indirectement au fer telles que l'érythropoïèse, l'anémie, l'hypoxie, l'inflammation chronique et les surcharges martiales secondaires utilisent l'hepcidine comme régulateur pour ajuster les besoins de l'organisme.

1.4.1- Régulation par le fer :

Le statut en fer de l'organisme est un régulateur central de la synthèse hépatique de l'hepcidine.

1.4.1.1- La voie BMP/SMAD :

La première indication de l'implication de cette voie dans la régulation de l'hépcidine a été reportée en 2005 par la constatation chez les souris SMAD4 K.O d'un développement d'une surcharge en fer dû au déficit de production de l'hépcidine [185].

Les BMP (Bone Morphogenic Protein) sont des glycoprotéines appartenant à la famille des TGF- β (Transforming Growth Factor). Elles sont impliquées dans de très nombreux processus biologiques tels que le développement, l'homéostasie de l'organisme ou certains processus néoplasique [186]. Les BMP se lient à leur récepteur situé à la surface membranaire, activant alors une kinase qui va phosphoryler les protéines cytoplasmiques SMAD1, SMAD5, SMAD8 (Mother Against Decapentaplegic homolog 1/5/8) [187]. Ces protéines forment alors un complexe de transcription avec SMAD4 qui va être transloqué dans le noyau pour se lier aux BMPRE (BMP responsive elements) présents au niveau du promoteur du gène *HAMP*, induisant la transcription des gènes cibles [188].

En plus de la stimulation de l'expression de l'hépcidine, les BMP stimulent la production d'autres molécules dans les hépatocytes, assurant ainsi un rétrocontrôle. Comme les SMAD 6 et 7 qui sont des inhibiteurs des SMAD induits par la cascade de signalisation, la SMAD 6 inhibiteur spécifique de la cascade de signalisation et la SMAD7 antagoniste de la famille des TGF β [189,190]. D'autres molécules comme l'ID1 (Inhibitor of DNA binding 1) et ATOH8 (Atonal bHLH transcription factor 8) sont également produites. Leur rôle dans la régulation de l'hépcidine a été démontré in vitro, alors que leur rôle exact in vivo reste indéterminé [191,192].

Le rôle de la BMP 6 :

Il existe une vingtaine de BMP exprimées et les études in vitro montrent que BMP2, 4, 5, 6, 7 et 9 sont capables d'induire l'expression d'hépcidine [193]. Cependant, c'est la BMP6 qui a été identifiée comme régulateur majeur et important de l'expression de l'hépcidine. L'expression hépatique de la BMP6 est réduite quand le stock en fer est diminué et augmente avec la charge en fer alimentaire. C'est en 2009 que le rôle important de la BMP6 a été confirmé, quand des souris présentant une délétion du gène BMP6 ont développé une surcharge sévère en fer dans le foie, le cœur et le pancréas, conséquence d'une réduction de la production de l'hépcidine [194,195].

La BMP6, contrairement à l'hépcidine, n'est pas produite par les hépatocytes, mais par les autres cellules non parenchymateuses du foie (cellules de Kupffer, cellules étoilées, cellules endothéliales sinusoidales), en réponse à une augmentation du stock de fer. Suggérant que BMP6 agit de manière paracrine pour réguler l'expression de l'hépcidine. On ne sait pas exactement comment ces cellules réagissent aux changements de la charge en fer des hépatocytes. Il a été suggéré que les hépatocytes produisent une cytokine qui relaie les niveaux de fer aux cellules non parenchymateuses, qui répondent en modifiant la production de BMP6 [196].

Le complexe BMP-récepteur :

Ce complexe est formé de deux récepteurs de type I et deux récepteurs de type II. Il existe 4 types de récepteurs de type I (Activin Like Kinase (ALK) 1/2/3/4) et seuls les ALK2 et ALK3 sont essentiels pour la régulation de l'hépcidine [197]. Il existe 3 types de récepteurs de type II (Bone Morphogenic Protein Receptor 2 (BMP2R), activin type IIA receptor (ActRIIA) et ActRIIB). Ces deux derniers jouent un rôle redondant dans la régulation [198]. La BMP6 stimule la production de l'hépcidine en se liant au complexe BMP récepteur à la surface des hépatocytes. Cette liaison induit la phosphorylation du récepteur de type I par le récepteur de type II. Ce qui entraîne à son tour la phosphorylation des SMAD 1/5/8 dans le cytosol activant la cascade de signalisation [199].

Plusieurs autres molécules sont associées à ce complexe et jouent un rôle essentiel dans la production de l'hépcidine. La plus importante est l'hémojuvéline. Comme on l'a déjà vu, l'HJV est une protéine transmembranaire qui fonctionne comme un co-récepteur du complexe BMP récepteur et lie les différentes BMP (incluant la BMP6 [195]), renforçant sa capacité à induire la phosphorylation des SMAD [187].

Il est important de noter que l'HJV peut être clivée à partir de son site de clivage par une furine, ce qui résulte de la production d'une forme soluble de l'HJV qui entre en compétition avec l'HJV transmembranaire pour la liaison de la BMP6, inhibant l'expression de l'hépcidine (figure13). La production de l'HJV soluble serait inversement proportionnelle au taux de fer intracellulaire, ce qui entraînerait l'inhibition de la production de la furine [158]. Une autre étude suggérerait un rôle de la transferrine différique indépendamment du taux de fer intracellulaire [201]. La raison de ces résultats contradictoires est inconnue. Cependant, toutes les études ont été réalisées sur des cellules cultivées et les différences peuvent donc être dues aux lignées cellulaires et aux conditions utilisées pour chaque étude. Cela n'a pas encore été étudié en détail *in vivo*.

D'autres molécules interagissent avec l'HJV. Telles que la **néogénine** et la **matriptase-2**.

La néogénine est une protéine membranaire ubiquitaire codée par le gène *NEO1* [202] qui se lie à l'HJV et renforce sa capacité de production de l'hépcidine induite par la voie des BMP [203]. Dans une étude, des cellules de culture surexprimant l'HJV avec déficit en néogénine ont montré une inhibition de l'expression de l'hépcidine plus que les cellules ne présentant qu'un déficit en néogénine seule, suggérant que l'HJV en l'absence de la néogénine a un effet négatif sur l'expression de l'hépcidine [204].

La matriptase-2 est une sérine protéase codée par le gène *TMPRSS6* (Transmembrane Protease Serine 6) situé sur le bras long du chromosome 22 et exprimée dans la membrane plasmique principalement au niveau du foie [205]. Quand une mutation touche le gène de la matriptase, il y a apparition d'une anémie par déficit en fer, réfractaire au traitement par le fer (voir IRIDA) chez la souris [207] et l'homme [206] à cause de l'augmentation de la production de l'hepcidine. Il est ainsi apparu que la matriptase-2 était un régulateur négatif de l'expression de l'hepcidine. Les souris présentant un déficit simultané en matriptase-2 et HJV développent une surcharge en fer suite à la réduction de l'expression de l'hepcidine, similaire aux souris avec uniquement un déficit en HJV, suggérant que l'HJV est nécessaire pour le fonctionnement de la matriptase-2 [208]. La matriptase-2 interagit avec l'HJV qui est son seul substrat connu, ainsi qu'avec la néogénine formant alors un complexe qui va permettre le clivage de l'HJV membranaire au niveau du résidu arginine en position [209]. L'HJV clivée ne peut donc plus jouer son rôle de corécepteur au BMP et la matriptase-2 inhibe ainsi l'expression de l'hepcidine.

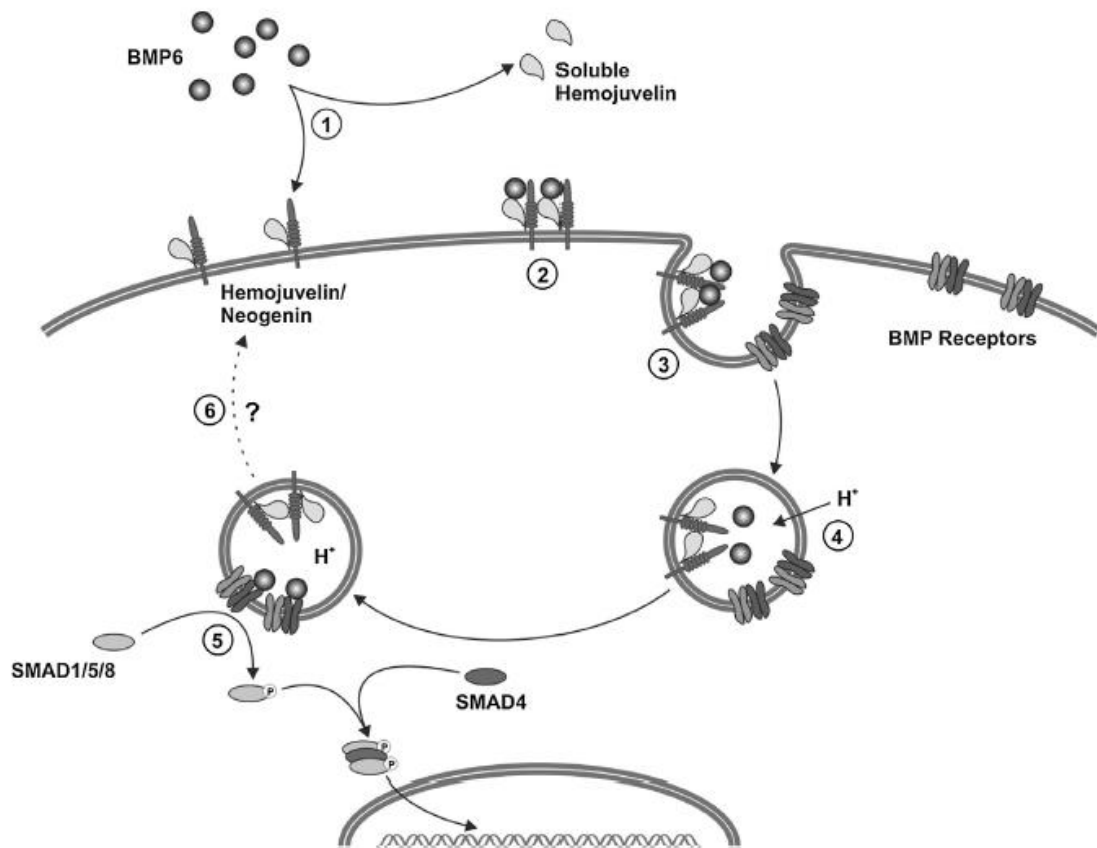


Figure 16: L'activation de la voie de signalisation SMAD par la protéine morphogénétique osseuse-6 (BMP6).Lorsque la BMP se lie au complexe HJV/néogénine, il se produit une endocytose avec le complexe BMP- récepteur. L'acidification de cet endosome relâche la BMP de complexe HJV/néogénine lui permettant de se lier aux récepteurs BMP, induisant la phosphorylation des SMAD et donc l'expression de l'hepcidine.

1.4.1.2- L'interaction HFE / Rtf1 et Rtf2 :

- La protéine HFE :

Le gène *HFE* identifié en 1996 par clonage positionnel, situé sur le chromosome 6p21.3, proche du locus HLA, résulte en la synthèse d'une protéine transmembranaire du même nom de 343 acides aminés et 45 kDa [210].

La protéine HFE (de l'anglais *High*, « élevé », et du symbole de l'élément fer, Fe) est une protéine de membrane dont la structure est similaire aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I), avec lesquelles elle possède 37% d'analogie [210]. Elle est constituée d'une partie extracellulaire (trois domaines alpha $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ qui lient la beta2-microglobuline ($\beta 2$ -m)), d'une région transmembranaire et d'une petite partie intracellulaire [211]. HFE possède également trois sites de glycosylation situés aux asparagines (N) présentes aux positions N-110, -130 et -234.

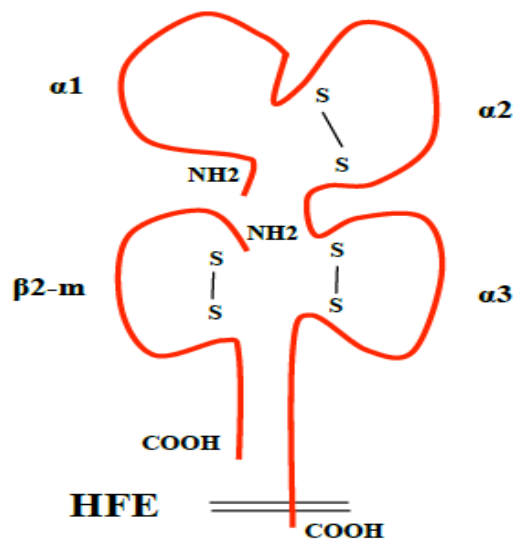


Figure 17: Structure de la protéine HFE.

- Interaction HFE/ Rtf 1 et 2

En l'absence de fer, l'HFE se lie avec le Rtf1 via son domaine $\alpha 1$ à la surface cellulaire des hépatocytes, laissant le Rtf2 non lié. Cette association est inversement corrélée au taux sérique de transferrine chargée de fer circulant. Si le taux de transferrine différique augmente, cette dernière se liera avec le Rtf1 dû à son affinité accrue libérant ainsi l'HFE [212], lui permettant d'interagir avec le Rtf2 via son domaine $\alpha 3$. Contrairement au Rtf1, le taux de transferrine différique ne régule par le Rtf2 [213]. Les conséquences de l'interaction de HFE avec le Rtf2 restent controversées. Deux hypothèses ont été avancées (voir Figure 18):

Première hypothèse : l'HFE et le Rtf2 activeraient la cascade de signalisation SMAD de manière séparée [213]. Après la séparation du HFE/Rtf1 par la liaison de la transferrine diférique, l'HFE libre va entraîner l'activation des SMAD, probablement par stabilisation de récepteur BMP de type I activine like kinase 3 (alk3) [214]. Le Rtf2 quant à lui va se lier à l'holotransferrine activant la signalisation des SMAD par un mécanisme inconnu.

La deuxième hypothèse suggérerait que l'HFE, le Rtf2 et l'hémojuveline forment un complexe, activant la signalisation des SMAD via le même mécanisme [215]. Après la séparation de l'HFE/Rtf1, l'HFE va se lier avec le Rtf2 formant un complexe qui activerait la cascade de signalisation par les SMAD suite à l'interaction avec l'HJV et le complexe BMP-récepteur.

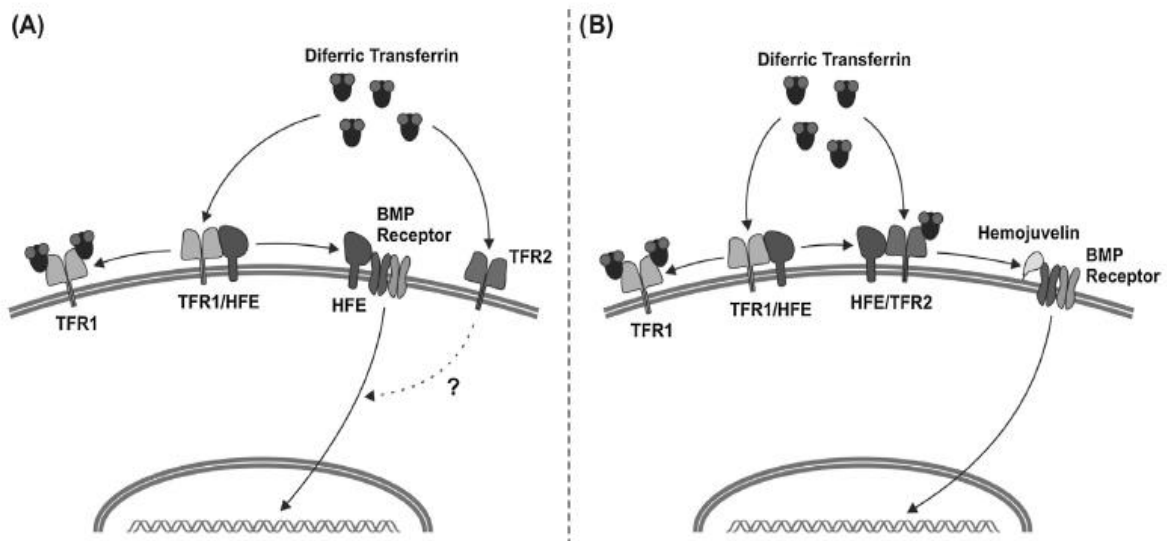


Figure 18: Les deux hypothèses principales décrivant la régulation de l'hepcidine par la protéine HFE et les récepteurs de la transferrine (TFR).

1.4.2- Régulation par l'inflammation :

L'expression de l'hepcidine est stimulée positivement par l'inflammation [161]. Ceci entraîne une hyposidérémie qui joue un rôle important lors de l'infection car elle prive l'agent pathogène du fer [216]. Un état d'inflammation et d'hyposidérémie prolongé empêche aussi le bon fonctionnement de l'érythropoïèse, en diminuant le développement des érythrocytes, contribuant ainsi au développement de l'anémie inflammatoire qui survient lors des infections par exemple [217].

Plusieurs cytokines inflammatoires comme les interleukines l'IL-6, IL-1, IL-22 et l'interferon- α [218,219] régulent positivement l'expression de l'hepcidine. Cependant, l'IL-6 semble être la principale cytokine responsable de l'induction de l'hepcidine durant l'inflammation. Le mécanisme d'action de l'IL-6 est bien caractérisé, il est enclenché par la fixation de l'IL-6 à son récepteur IL6R ainsi qu'à la molécule gp130 ce qui entraîne l'activation de la protéine janus kinase (jak) induisant la phosphorylation de STAT3. Les STAT 3 se dimérisent et pénètrent ainsi dans le noyau par translocation nucléaire, se liant aux éléments de réponse présents sur les promoteurs de nombreux gènes dont l'hepcidine. Gp130 et STAT3 sont essentiels pour que l'IL-6 stimule l'expression de l'hepcidine [220,221]. Une diminution de l'activité de la voie STAT3 par des inhibiteurs de Jak2 diminue l'expression de l'hepcidine.

Il existe une connexion entre cette voie de médiation de l'inflammation et la voie des BMP/SMAD. En effet, dans un modèle de souris invalidées pour le gène *SMAD4*, il a été observé une réponse diminuée à l'injection d'IL-6, suggérant que la voie BMP/SMAD était indispensable à la régulation de l'hepcidine par l'inflammation [185]. Ces résultats ont été confortés par l'observation que la réponse à l'IL-6 était fortement diminuée lors d'une mutation des éléments de réponse aux BMP sur le promoteur de l'hepcidine [222]. Enfin, il a récemment été montré que l'inflammation entraînait au niveau hépatique l'expression de l'activine B qui est une cytokine inflammatoire induisant l'expression de l'hepcidine par la voie des BMP/SMAD par le biais d'un BMPR de type I [223].

1.4.3- La régulation par l'anémie / l'hypoxie :

Une répression de l'expression de l'hepcidine est observée dans les situations au cours desquelles la demande en fer est augmentée et l'érythropoïèse accélérée : en réponse à une hypoxie ou à une anémie secondaire à une hémorragie, une hémolyse ou une carence en fer [224].

Le système HIF (Hypoxia Inducible Factors) a été identifié comme le principal régulateur de l'érythropoïèse et du métabolisme du fer au cours de l'hypoxie [225]. HIF est un facteur de transcription hétérodimérique (HIF- α /HIF- β) dont l'expression est régulée par l'oxygène au niveau protéique. La sous-unité régulatrice HIF- α répond à l'oxygène tandis que HIF- β (aussi appelée ARNT pour Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) est constitutivement exprimée.

L'HIF se lie aux éléments de réponse de l'hypoxie (HRE : Hypoxia Responsive Element) contrôlant la transcription génétique [226]. Le taux des protéines HIF est régulé par le taux d'oxygène. Dans des conditions normales d'oxygène, la sous unité HIF- α est hydroxylée par une prolyl-hydroxylase (PHD), ce qui entraîne la dégradation par le protéasome après ubiquitinylation par un complexe E3-ligase comprenant le produit du gène suppresseur de tumeur vHL (von Hippel-Lindau) [227]. Pendant l'hypoxie, l'activité des hydroxylases est inhibée, la protéine HIF- α est stabilisée et transloquée dans le noyau où elle se fixe à HIF- β et des cofacteurs (p300/CBP) permettant ainsi la régulation transcriptionnelle des gènes cibles. Les HIF régulent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme du fer comme *TF*, *Rtf1*, *HMOX*, *SLC11A2*, *CYBRD1* et *EPO* (responsables respectivement de l'expression de transferrine, récepteur 1 de la Tf, HO1, DMT1, Dcytb et érythropoïétine) [75][111][229,231]. L'HIF1 jouerait un rôle dans l'inhibition de l'expression du gène de l'hepcidine dans le foie [232]. Toutefois, du fait de l'activation de la production de l'EPO et de la stimulation de l'érythropoïèse par l'hypoxie, la nature directe ou indirecte du mécanisme d'action est controversée. Chez des souris surexprimant ou en déficit en HIF- α 1, l'expression de l'hepcidine n'est pas

affectée [233,234]. Ce qui suggère une régulation indirecte de l'expression du gène de l'hepcidine. Par exemple, l'HIF augmente la production de la furine qui va entraîner le clivage de l'HJV et par conséquent un effet indirect sur la régulation de l'expression du gène de l'hepcidine [158].

1.4.4 – La régulation par l'érythropoïèse :

En situation physiologique, la stimulation de l'érythropoïèse survient en cas d'hypoxémie notamment lors d'une d'anémie, par l'intermédiaire d'une synthèse rénale d'EPO via des (HIF) [235]. Lorsqu'on reproduit cette situation de stimulation de l'érythropoïèse par une phlébotomie ou par l'injection d'EPO chez la souris ou chez des volontaires sains, on observe une diminution de la synthèse d'hepcidine [236,237]. Cette diminution permet la stabilisation de la ferroportine, facilite la mise à disposition du fer depuis ses sites de stockage ainsi que l'augmentation des apports digestifs de fer destinés à compenser l'augmentation des besoins liés à la production d'érythrocytes. Mais l'EPO n'exerce pas son action directement sur la synthèse de l'hepcidine. En effet, l'étude in vitro d'hépatocytes murins mis en culture en présence de différentes concentrations d'EPO, ne met pas en évidence de modification de la synthèse d'hepcidine. De même, la synthèse d'hepcidine est diminuée après injection d'EPO in vivo chez des souris transgéniques exprimant le récepteur à l'EPO exclusivement au niveau des tissus hématopoïétiques. Cette diminution est comparable à celle observée chez les souris sauvages [238].

- Le facteur érythroïde :

Si l'EPO n'agit pas directement sur la synthèse d'hepcidine, c'est qu'il existe un acteur intermédiaire qui réprime la synthèse d'hepcidine lors d'une stimulation de l'érythropoïèse. Cet acteur intermédiaire a été nommé facteur érythroïde afin de signifier qu'il serait synthétisé après une stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO, indépendamment des stocks de fer, afin de mettre le fer à disposition en diminuant la synthèse d'hepcidine [239]. Chez la souris, en cas d'insuffisance médullaire induite par un cytotoxique ou une irradiation myéloablatrice, la synthèse d'hepcidine n'est pas

modifiée après une phlébotomie ou une injection d'EPO [240,241]. Ceci indique qu'un facteur érythroïde synthétisé par la moelle osseuse en réponse à la stimulation de l'érythropoïèse est nécessaire pour réduire la synthèse de l'hepcidine.

- Identification du facteur érythroïde : suspicion de l'érythroferrone (ERFE)

En 2014, *Kautz et al.* ont mis en évidence in vitro une augmentation de la synthèse de l'ARNm du gène *Fam132b*, dans la moelle osseuse de souris phlébotomisées. Cette augmentation est également observée chez des souris auxquelles de l'EPO a été injectée. Les différentes populations d'érythroblastes murins ont été isolées 15 heures après phlébotomie, afin de démontrer l'origine érythroïde de cette production. Les érythroblastes murins synthétisant l'ARNm du gène *Fam132b* étaient les proérythroblastes, les érythroblastes basophiles, polychromatophiles et orthochromatiques. La synthèse de cet ARNm est augmentée au niveau médullaire et splénique, alors que les autres sites de synthèse constitutionnelle ne sont pas sensibles à l'EPO. Le gène *Fam132b* code pour une protéine précédemment connue sous le nom de myonectine ou CTRP15, que *Kautz et al.* ont renommé érythroferrone pour indiquer son rôle d'hormone produite par les érythroblastes et agissant sur le métabolisme du fer [242].

L'inhibition in vitro de la voie JAK2-STAT5 d'érythroblastes murins, s'accompagne d'une diminution de la synthèse d'ERFE, montrant que cette voie de signalisation est nécessaire à la stimulation de la production d'ERFE [242].

La synthèse d'ERFE est concomitante d'une diminution de l'hepcidine sérique. Le lien entre les deux protéines est confirmé par l'absence de modification après phlébotomie de la concentration sérique de l'hepcidine chez les souris invalidées pour le gène *Fam132b*. De plus, une diminution de l'hepcidine sérique est observée après injection d'ERFE recombinante ou après surexpression de sa production au moyen d'un vecteur lentiviral, chez la souris [242]. Des résultats similaires ont été observés sur un modèle murin d'anémie hémolytique [243].

Au total, l'ERFE est une hormone de régulation du métabolisme du fer, indépendante des stocks de fer, synthétisée par les érythroblastes en cas de stimulation de l'érythropoïèse via la voie JAK2-STAT5 après un signal requérant la synthèse d'EPO. Mais le rôle de l'ERFE chez l'homme reste à démontrer in vivo car aucun test de dosage n'a été validé à ce jour.

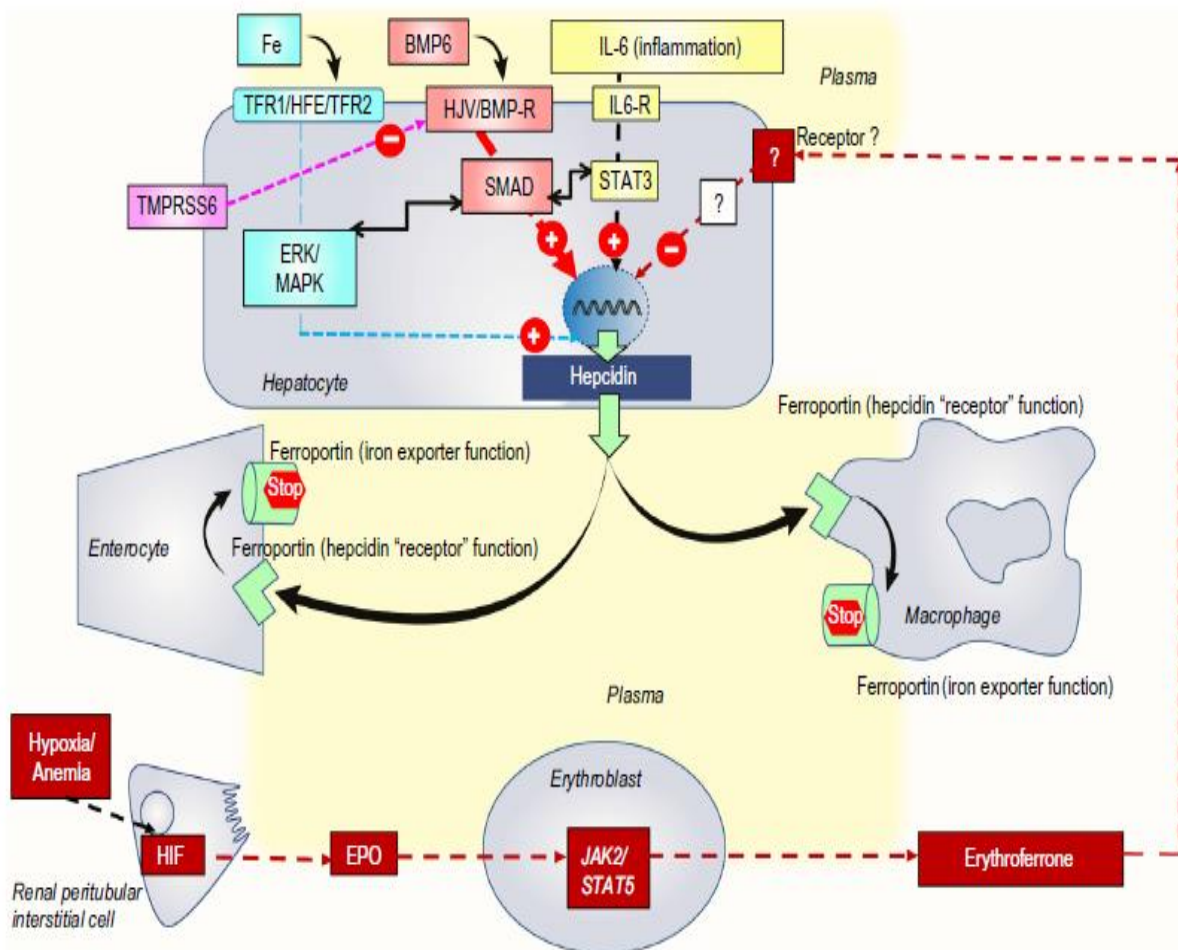


Figure 19: La régulation systémique de l'hepcidine.

2- Régulation cellulaire du métabolisme du fer :

Parallèlement au rôle majeur de l'hepcidine dans la régulation systémique du fer, les cellules présentent d'autres mécanismes de régulation, qui régulent spécifiquement l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme du fer. Ces mécanismes peuvent concerner la phase initiale de la transcription de l'ARNm mais la régulation la plus importante concerne la régulation post transcriptionnelle notamment grâce au système IRE/IRP [244].

- Le système IRE/IRP :

Les IRE (Iron Responsive Element) sont des petites séquences nucléotidiques, présentes dans les zones non traduites en 5' ou 3' de l'ARN messager. Au niveau des régions non traduites des ARN messagers, elles vont former des structures en formes d'épingles à cheveux sur lesquelles vont pouvoir interagir les IRP [244,245].

Les IRP (Iron Regulatory Protein) sont des protéines régulatrices du fer cellulaire chez l'homme. Il en existe deux formes distinctes : les IRP1 et IRP2. Elles se lient aux IRE des ARNm matures qui codent pour des protéines responsables de l'absorption de fer (DMT1 et Rtf1), de stockage de fer (FtL et FtH) et d'export (le ferroportine) [244,245].

Quand il y a déficit en fer, les IRP1 se lient aux IRE grâce à une cavité dans leur structure. Pendant la surcharge en fer, cette cavité est occupée par un cluster fer-soufre $[Fe_4S_4]$ et donc les IRP1 ne peuvent pas se lier avec les IRE [247].

L'activité des IRP2 est enclenchée par le fer d'une manière différente : une augmentation du fer cellulaire entraîne l'ubiquitination des IRP2 et donc une dégradation protosomale empêchant ainsi leur liaison avec les IRE [248]. Ce processus est régulé par le complexe E3 Ubiquitine ligase qui contient la F box et la protéine FBXL5 (Leucine-rich repeat protein 5). Après avoir fixé le fer et l'oxygène par son domaine hemerythrin, la FBXL5 se stabilise, ce qui entraîne l'ubiquitination des IRP2 [249]. L'inactivation du gène de FBXL5 induit une surcharge en fer massive fatale pour l'embryon. Ce phénotype ne peut être prévenu que par l'inactivation du gène *IRP2* [250].

Quand les cellules sont privées de fer, on a :

- D'un côté, les IRP se lient aux IRE localisés dans la séquence 5' non traduite de l'ARNm des gènes *FtH*, *FtL* et *SLC40A1* (codant pour les protéines de stockage et d'export), ce qui empêche la traduction ribosomale [251, 252].
- D'un autre côté, les IRP vont se lier aux IRE localisés dans la séquence 3' de l'ARNm des gènes *Rtf1* et *SLC11A2* (codant pour les protéines d'absorption de fer), ce qui augmente la stabilité de ces gènes et par conséquent leur traduction [253].

En résumé, l'interaction entre les IRE et IRP permet, en situation de déficit en fer, de stimuler l'absorption de fer et l'inhibition du stockage et de l'export.

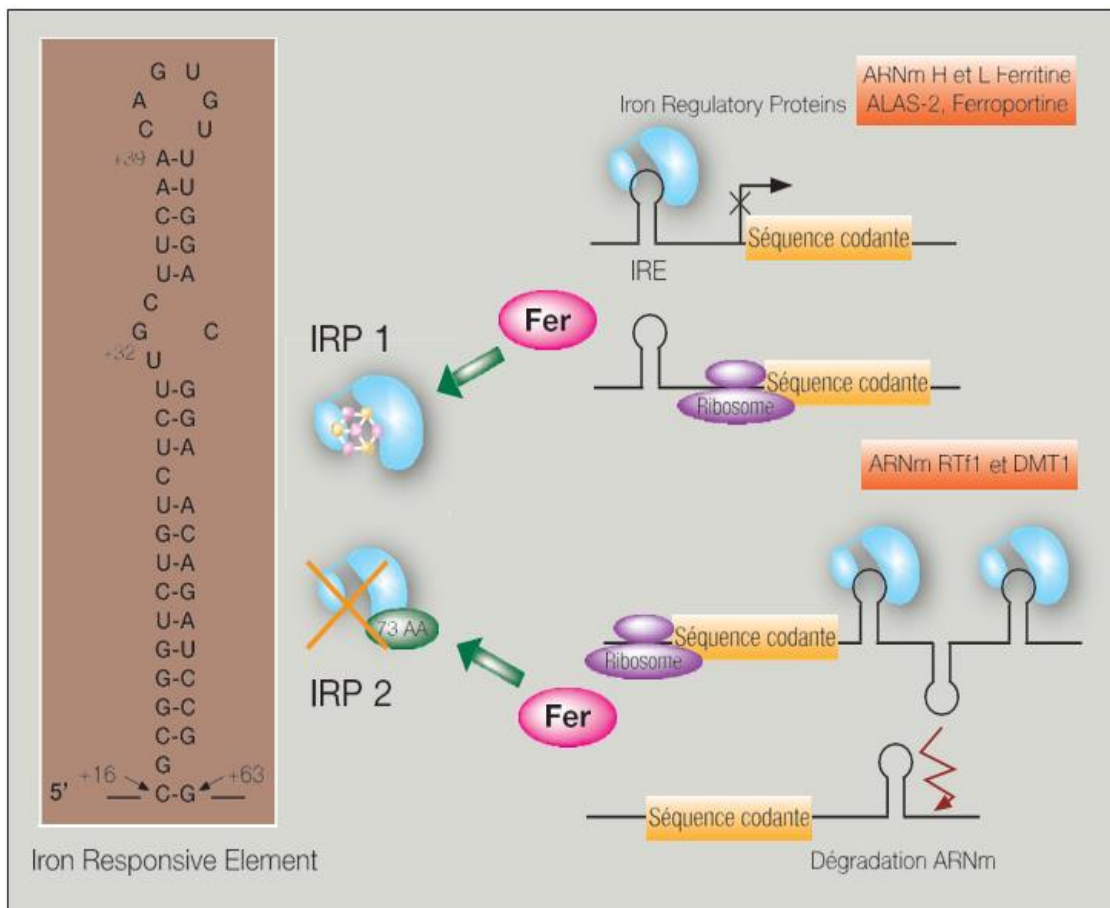


Figure 20: Homéostasie intracellulaire du fer : le système IRE/ IRP.

D- Marqueurs biologiques de l'exploration du métabolisme du fer :

I- Marqueurs biochimiques :

1- Fer sérique : la sidérémie

C'est le taux de fer en circulation libre dans le plasma sanguin et non fixé à l'hémoglobine des GR. La mesure isolée du fer sérique n'a aucun intérêt. En effet, la concentration du fer peut varier du simple au double dans une même journée en raison de l'existence d'un cycle nyctéméral et de brusques variations intra-individuelles (30% à 40%) liées aux mouvements du fer dans l'organisme [3].

En revanche, ce dosage reste utile, puisqu'il est indispensable à la détermination du coefficient de saturation de la Tf et, dans l'hémochromatose évoluée, la concentration plasmatique s'avère souvent élevée. Un regain d'intérêt pour ce paramètre est également lié à la découverte de nouvelles entités en pathologies, notamment les anémies microcytaires rares par carence en fer d'origine héréditaire.

Conditions de prélèvement :

Le sang est prélevé sur tube sec, éventuellement avec un gel séparateur. Un prélèvement hémolysé est rédhibitoire compte tenu de la grande quantité de fer contenue dans l'hémoglobine. La sidérémie est fluctuante au cours du nyctémère, maximale à midi et minimale à minuit, avec une amplitude de 30 à 40% en moyenne dans la journée. Ainsi, une sidérémie demandée en cours de journée, en consultation par exemple, n'aura que peu de valeur, sauf chez les patients en état de surcharge, car ce cycle circadien est aboli chez eux. Il est donc généralement conseillé de doser le fer sérique le matin à jeun (après 8h de jeûne) afin de limiter l'impact de ces variations nyctémérales.

La sidérémie normale oscille pour un homme de 10 à 30 micromoles/L (0,55 – 1,65 mg/l) et pour une femme de 9 à 29 micromoles/L (0,46 – 1,62 mg/l).

Augmentation :

- Apport oral repas ou traitement (nécessité d'être à jeun)
- Surcharge en fer génétique (Hémochromatose) ou acquise
- Hépatites et cirrhose
- Alcoolisme chronique
- Hémolyse
- Syndrome myélodysplasique.

Diminution :

- Carence martiale
- Inflammation

2- Transferrine, capacité totale de fixation et coefficient de saturation :

La transferrine est un paramètre à faible variation interindividuelle (4,3 %) et intra-individuelle (3 %) pour lequel l'imprécision et l'erreur totale basées sur la variation biologique sont faibles et difficilement atteignables (1,5 % et 3,8 %, respectivement) [101].

Condition de prélèvement : les mêmes que celles de la sidérémie.

Méthode de dosage : dosage immunochimique (immuno-néphélométrie, immunoturbidimétrie).

Valeurs de référence :

Adulte (homme ou femme) : 2 – 3,5 g/l.

Enfant (1 an à puberté) : 2,2 – 4 g/l.

La capacité totale de fixation en fer :

$$\text{CTFT } (\mu\text{mol/l}) = \text{transferrine } (\text{g/l}) \times 25$$

Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) :

A l'état normal, une partie seulement des sites transferriniques de fixation du fer sont occupées. Cette notion se traduit par des valeurs du taux (ou coefficient) de saturation en fer de la transferrine (CST) plasmatique de l'ordre de 30-45 %. L'évaluation technique du CST doit reposer sur le dosage conjoint du fer plasmatique et de la transferrinémie (et non sur le dosage de la capacité totale de fixation de la transferrine, acte désormais supprimé de la nomenclature, de même que le dosage isolé du fer sérique) [104]. C'est un paramètre essentiel sur le plan diagnostique, doté en outre d'un intérêt pronostique et thérapeutique.

Le CST est obtenu par le calcul suivant :

$$\text{CST (\%)} = \frac{\text{Fer plasmatique } (\mu\text{mole/l}) \times 100}{\text{CTFT } (\mu\text{mole/l})}$$

Le CST est habituellement compris 20 et 40 % (un peu moins chez la femme).

L'augmentation du CST (valeur supérieure à 45 %) est observée dans deux mécanismes [114]:

- L'hypersidérémie qui peut être la conséquence d'une surcharge en fer qu'elle soit génétique dans les hémochromatoses ou acquise (supplémentation excessive en fer), apport martial transfusionnel, dysérythropoïèse (présente surtout dans les thalassémies). Avant de confirmer le diagnostic de surcharge en fer, il faut éliminer les hémolyses, les cytolyses hépatocytaires ou musculaires.

- L'hypotransferrinémie : peut être secondaire aux surcharges en fer, à une dénutrition protéique (manque d'apport), insuffisance hépatocellulaire (défaut de synthèse) ou syndrome néphrotique. Parfois, la cause peut être génétique (hypoatransferrinémie héréditaire).

La diminution du CST en dessous de 20 % est observée dans [114]:

- L'hyposidérémie peut être secondaire à un déficit quantitatif acquis (malabsorption, consommation accrue (grossesse, croissance) ou saignement) ou génétique vu dans l'IRIDA (maladie rare due à la mutation du gène de la matriptase-2) ou déficit qualitatif (anomalie de répartition vue dans les inflammations)
- L'hypertransferrinémie dans les carences en fer ou dans l'imprégnation oestrogénique (augmentation de plus de 50% de la transferrinémie dans la deuxième partie de la grossesse)

3- Ferritine :

- La ferritine sérique :

La ferritine sérique reflète les réserves en fer de l'organisme. Chez le sujet sain, la concentration en ferritine plasmatique ou érythrocytaire est corrélée à la ferritine tissulaire et donc au fer de réserve. L'augmentation de 1 µg/L de la concentration en ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer. Cette relation n'est plus valable au-delà de 1 000 µg/L car la ferritine tissulaire s'agrège alors sous forme d'hémosidérine insoluble.

Intérêt du dosage :

Le dosage de la ferritinémie est incontournable dans la réalisation d'un bilan martial. C'est souvent, à l'heure actuelle, le premier (voire le seul) dosage demandé par le médecin. La ferritine sérique est le paramètre de choix en matière d'évaluation des réserves en fer. Elle est retrouvée dans le sang en faible quantité mais présente une bonne corrélation avec le fer stocké. Cependant, l'interprétation d'un résultat de ferritinémie ne peut s'effectuer isolément et d'autres paramètres sont le plus souvent nécessaires [141].

Méthodes de dosage :

Les 24 chaînes polypeptidiques qui constituent la ferritine peuvent être des chaînes H (acides) ou des chaînes L (basiques) selon l'origine tissulaire de la protéine. Les dosages immunochimiques, utilisant tous des anticorps anti-ferritine L, sont exacts lorsque, comme dans le sérum normal, les sous-unités de la ferritine sérique sont en majorité de type L. Ils le sont moins dans les pathologies où la proportion de sous-unités H augmente.

Le dosage est réalisé par immuno-enzymologie, chimiluminescence, immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. Malgré la standardisation, des écarts sont observés entre les différents systèmes analytiques. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser la même technique pour le suivi d'un même patient.

Les valeurs usuelles de la ferritinémie sont d'environ 30 à 300 $\mu\text{g/L}$ pour les hommes, de 20 à 200 $\mu\text{g/L}$ pour les femmes.

Les seuils de ferritine sérique ne font pas consensus pour l'enfant et la grossesse.

Classiquement, une diminution de la ferritine est le signe majeur de l'absence de stock martial, et donc de réserves, et synonyme de carence.

Il faut cependant se méfier d'une ferritinémie normale qui peut s'observer dans certains cas de carence véritable, parce qu'il existe une cause associée d'hyperferritinémie, ou bien dans des formes rares de carence martiale héréditaire.

L'élévation de la ferritine sérique s'observe en cas de surcharge en fer, mais peut être aussi liée à un grand nombre d'autres étiologies, notamment syndrome inflammatoire, cytolyses (hémolyse, cytolysse hépatique ou musculaire, d'origine tumorale). Elle est également augmentée dans d'autres situations aussi différentes que l'alcoolisme chronique, l'hyperthyroïdie ou les infections. De plus, la ferritinémie n'est pas toujours élevée dans l'hémochromatose ou certaines surcharges en fer en raison de pathologies interférentes ou en relation avec le mécanisme particulier de certaines de ces surcharges.

- **La ferritine érythrocytaire :**

La ferritine érythrocytaire reflète l'équilibre entre les entrées de fer dans la moelle érythropoïétique, sous la forme de transferrine diférique essentiellement et les « sorties » correspondant à la synthèse de l'hémoglobine. Une augmentation des entrées non justifiée par des besoins accrus (hémochromatose) ou une utilisation défailante (hémoglobinopathies) sans restriction des apports, ont pour conséquence une augmentation de la concentration érythroblastique (et donc érythrocytaire) en ferritine. A l'inverse, une carence d'apport en fer ou une accélération de son utilisation (anémie hémolytique) se traduisent par des valeurs plus basses [147].

Les valeurs de référence sont de 2,8 – 24 Attog / GR.

La ferritine érythrocytaire est diminuée très spécifiquement dans les carences martiales et elle est augmentée en cas de surcharge. Elle a l'avantage de ne pas être influencée par les états inflammatoires. Mais sa méthode de détermination, qui nécessite une déleucocytation parfaite du prélèvement, limite son utilisation en pratique courante. Elle trouve son intérêt dans les situations diagnostiques difficiles, notamment en cas d'association carence ou surcharge martiale et syndrome inflammatoire.

Dans les hémochromatoses génétiques, elle est très élevée (jusqu'à 60 fois la normale), alors que dans l'hémochromatose secondaire (à une cirrhose alcoolique par exemple), elle l'est beaucoup moins, voire pas du tout.

4- Autres méthodes [156] :

4.1- Protoporphyrines Zinc érythrocytaires (PPZ) :

La ferrochélatase catalyse l'étape finale de la synthèse de l'hème, l'incorporation du fer dans la protoporphyrine IX. Si l'apport de fer pour l'érythropoïèse est insuffisant, c'est le zinc qui prend sa place dans la protoporphyrine IX et la protoporphyrine à zinc remplace l'hème.

Par conséquent : une PPZ augmentée = carence en fer.

4.2- Récepteurs solubles de la Tf (RsTf):

Au cours de la maturation érythroblastique, les remaniements de la structure membranaire conduisent au relargage de certaines protéines transmembranaires. C'est ce mécanisme de clivage protéolytique qui est à l'origine de la forme soluble du récepteur de la transferrine (RsTf) retrouvée dans le plasma.

Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires présents à la surface des cellules qui dépend quant à elle du nombre de précurseurs érythrocytaires et de l'apport de fer à l'organisme. La déterminante la plus importante de la concentration de RsTf est l'activité érythropoïétique médullaire.

Des concentrations basses se voient dans l'hypoplasie médullaire, comme c'est le cas dans l'insuffisance rénale chronique, les anémies aplasiques ou après chimiothérapie intensive. Des concentrations très faibles correspondent à une érythropoïèse diminuée. Des concentrations augmentées, jusqu'à 20 fois la norme, se voient dans les situations de stimulation de l'érythropoïèse, par exemple les anémies hémolytiques, les syndromes thalassémiques graves, les anémies mégalo-blastiques et les syndromes myélodysplasiques.

Le RsTf n'est un paramètre de l'activité érythropoïétique que lorsque les réserves de fer sont suffisantes. Si elles sont épuisées et s'il n'y a plus assez de fer disponible pour l'érythropoïèse, l'expression du récepteur de la transferrine est augmentée, tout comme la densité des récepteurs sur les précurseurs érythrocytaires. C'est ainsi que le RsTf augmente proportionnellement aux besoins en fer. L'intérêt du RsTf est que sa concentration n'est pas modifiée par l'existence d'un syndrome inflammatoire.

4.3- L'hepcidine :

Des difficultés méthodologiques de dosage ont retardé l'évaluation de l'importance de ce paramètre. Les méthodes utilisées actuellement pour le dosage de l'hepcidine sont les suivantes:

- Méthode ELISA.
- La spectrométrie de masse.

Pour le moment, le développement commercial de ces méthodes de mesures est faible et elles restent du domaine de la recherche

Les indications actuelles ou potentielles du dosage de l'hepcidine en pratique clinique sont les suivantes :

- Anémies hypochromes microcytaires avec suspicion d'une origine héréditaire, afin d'orienter le diagnostic étiologique et l'étude génétique ;
- Hémochromatoses héréditaires : pour le suivi thérapeutique, insuffisance rénale chronique ;
- Syndrome inflammatoire chronique : pour évaluer l'indication de supplémentation martiale.

4.5- Céruloplasmine et activité ferroxidase :

Les dosages de la céruloplasmine et de son activité ferroxidase permettent d'explorer les surcharges en fer au cours desquelles existe paradoxalement, conjointement à une hyperferritinémie, un abaissement marqué du fer sérique et de la saturation de la transferrine. Ils peuvent permettre d'évoquer le diagnostic d'acéruoplasminémie soit héréditaire soit acquise après exposition au zinc.

II- Marqueurs hématologiques :

1- L'hémogramme :

La suspicion d'un carence en fer indique le recours à :

- La numération érythrocytaire (nombre d'hématies)
- La concentration en hémoglobine
- L'hématocrite
- Les constantes érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH)

HEMATOLOGIE	
	VR = Valeurs de référence: données à titre indicatif variables selon laboratoire, sexe et âge du patient
Numération globulaire	
Hématies.....	VR : 4 à 5 T/L
Hémoglobine	VR : 11,5 à 15 g/dL
Hématocrite	VR : 37 à 47%
VGM	VR : 80 à 100 femtolitres
TCMH	VR : 27 à 32 pg
CCMH	VR : 30 à 35 g/dl

Lors d'une carence martiale, les anomalies de l'hémogramme apparaissent tardivement. Elles traduisent un déficit déjà important des réserves.

2- Teneur en hémoglobine des réticulocytes Ret-He ou cHr [156]:

Cette mesure est un reflet de la quantité de fer dans la moelle osseuse qui est disponible pour l'incorporation dans les réticulocytes.

Valeurs adultes : 28,2 – 36,6 pg

Si valeur < à 28pg = indiquent une carence martiale,

Ret-He > à 36 pg = suffisamment de fer disponible pour l'érythrocyte.

3- Pourcentage d'hématies hypochromes (HYPO%) [156]:

C'est la mesure de l'Hb dans les globules rouges (GR), qui tient compte de la teneur absolue Hb ainsi que la taille du GR. Cela peut être utilisé pour mesurer la carence fonctionnelle en fer. Marqueur important dans le suivi du traitement.

Si l'approvisionnement en fer est faible (par exemple lors de traitement par EPO), alors une quantité moindre de Hb est incorporée dans chaque GR l'HYPO% augmente.

*Deuxieme partie:
les anomalies des principales
protéines impliquées dans
le métabolisme du fer et leur
impact sur la clinique*

Introduction :

On peut diviser les pathologies dues au métabolisme de fer en trois sous catégories :

- Anomalies entraînant une surcharge : les hémochromatoses génétiques.
- Anomalies entraînant une anémie.
- Anomalies avec atteinte neurologique.

Parfois, cette distinction n'est pas aussi nette, certaines anomalies comme l'acéruplasminémie, peuvent entraîner à la fois une surcharge, une anémie et une atteinte neurologique.

A- Anomalies moléculaires du fer avec surcharge en fer : Les hémochromatoses génétiques

Les hémochromatoses sont le fait d'une carence absolue ou relative en hepcidine, par atteinte soit du gène même de l'hepcidine, soit d'un des gènes impliqués dans la cascade mettant en œuvre la synthèse de l'hepcidine.

Cette carence induit une hyperabsorption digestive et une fuite macrophagique du fer. Il s'ensuit une élévation du fer plasmatique et, de ce fait, une augmentation de la saturation de la transferrine, laquelle est à l'origine de l'apparition d'une forme particulière de fer circulant, le fer non lié à la transferrine (FNLT). Ce dernier est le responsable direct de la surcharge en raison de l'avidité des parenchymes à son égard. Le phénotype hémochromatosique est donc caractérisé par une augmentation de la saturation de la transferrine et une surcharge parenchymateuse en fer de localisation essentiellement hépatique, endocrine et cardiaque.

Surcharges en fer génétiques	Type	Gène (chromosome)	Transmission	Début	SAT de la TF	Principaux signes
Surcharges hémochromatosiques						
Hémochromatose de l'adulte	1	HFE (6p21.3)	Récessive	Adulte	Augmentée++	Articulations, foie (cirrhose, cancer)
	3	RTF2 (7q22)	Récessive	Adulte	Augmentée++	Foie
	4B	SLC40A1	Dominante	Adulte	Augmentée++	Foie (surcharge hépatocytaire)
Hémochromatose juvéniles	2A	HJV (1p21)	Récessive	Adulte jeune	Augmentée++	Cœur, cirrhose, glandes
	2B	HAMP (19q13.1)	Récessive	Adulte jeune	Augmentée++	Cœur, cirrhose, glandes
Surcharges non hémochromatosiques						
Hémochromatose de type 4A (maladie de la FPN)		SLC40A1	Dominante	Adulte	Normale ou peu élevée	Foie (surcharge kupfférienne)

Tableau 1: Principales hémochromatose génétiques.

1- Anomalies de l'HFE :

1.1- Epidémiogénétique :

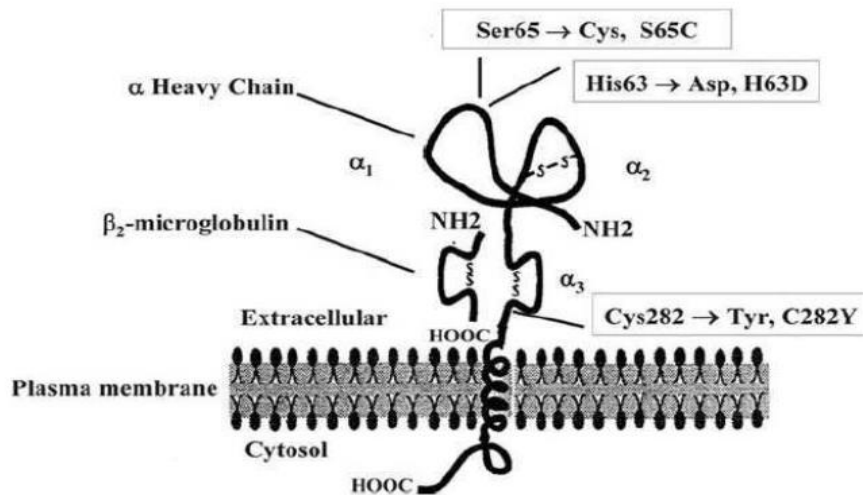
Les mutations du gène *HFE* situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour la protéine du même nom, sont à l'origine de l'hémochromatose HFE aussi appelée l'hémochromatose génétique de type 1 [210].

Plusieurs mutations ont été identifiées, dont la plus fréquente est la mutation *C282Y* (*p.Cys282Tyr*, nouvelle dénomination). Elle correspond à une transition dans l'exon 4 du nucléotide 845 (*G845A*) entraînant la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine [210]. Cette mutation empêche la formation du pont disulfure situé dans le domaine $\alpha 3$ de la protéine HFE [254], empêchant son interaction avec la $\beta 2$ -m [255], ce qui nuit à la stabilité de la protéine [256]. Puis, la chaîne lourde, incapable d'être correctement repliée, est marquée et rétrotransloquée vers le cytoplasme via le translocon Sec61, afin d'être dégradée par le protéasome [210]. La mutation HFE *C282Y* empêche donc toute expression de surface de HFE et ainsi, toute interaction avec le Rtf1 et toute inhibition de la captation du fer subséquente.

Les autres mutations HFE sont plus rares. Les plus fréquentes sont :

- La mutation *H63D* (*p. His63Asp*), correspondant à une transversion dans l'exon 2 du nucléotide 187 (C187G). Elle est responsable de la substitution d'une histidine par un acide aspartique en position 63 de la protéine. Cette mutation n'affecte pas la stabilité de la protéine car il y a liaison avec la β 2-m et la protéine est correctement exprimée à la surface cellulaire. Par contre, la substitution d'une histidine par un acide aspartique affecte l'interaction de HFE avec le Rtf1, ce qui décroît son affinité et limite la capacité à réguler négativement la captation du fer [254].
- La mutation *S65C* (*p. Ser65Cys*), correspondant à une transversion de l'adénine en thymine au nucléotide 193 (A193T), est responsable de la substitution d'une sérine par une cystéine en position 65 de la protéine.

(A)



(B)

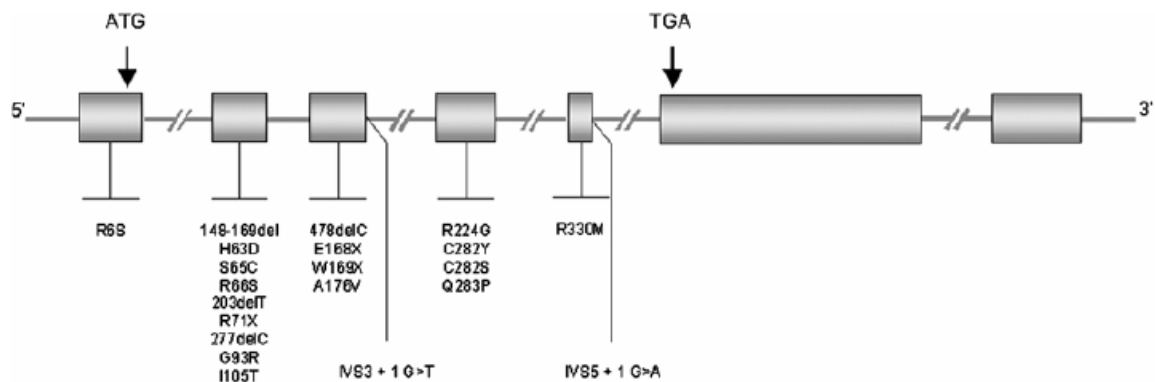


Figure 21: (A) Les trois principaux variants identifiés sur la protéine HFE, d'après (Bacon et al., 2011) (B) Représentation schématique de mutations dans le gène *HFE*, d'après (Le Gac and Férec, 2005)

L'hémochromatose de type 1 est de loin la plus fréquente des erreurs génétiques du métabolisme du fer dans la population caucasienne [257]. La prévalence de l'homozygotie *C282Y*, dans cette population, est de 0.5% et la prévalence de l'hétérozygotie *C282Y* et *H63D* est proche de 40% [257][258]. (Voir tableau1)

Environ 80 à 90 % des patients qui présentent une forme héréditaire de surcharge en fer sont homozygotes pour la mutation *C282Y* du gène *HFE* [259]. Une petite partie d'entre eux sont des hétérozygotes composites et présentent la mutation *C282Y* associée au variant *H63D* ou *S65C*. Cependant, cette hétérozygotie composite semble surtout un cofacteur d'hyperferritinémie dans des situations cliniques associant syndrome métabolique ou alcoolisme. Il n'est d'ailleurs plus conseillé d'effectuer la recherche de cette mutation *H63D* en pratique clinique [260].

La pénétrance de l'hémochromatose HFE est faible :

- Pour l'homozygotie *p.Cys282Tyr*, la pénétrance pour la surcharge en fer définie biochimiquement chez les homozygotes *p.Cys282Tyr* est relativement élevée, mais pas à 100%. En revanche, la pénétrance d'une surcharge en fer définie cliniquement est faible. La pénétrance des critères d'évaluation cliniques de la surcharge en fer n'a pas été déterminée pour les individus homozygotes pour *p.Cys282Tyr*. La pénétrance était de l'ordre de 2% dans la grande étude de *Beutler et al* en 2002 [261]. Actuellement, aucun test ne peut prédire si un individu homozygote pour *p.Cys282Tyr* développera une hémochromatose clinique HFE.
- Pour l'hétérozygotie *p.Cys282Tyr/p.His63Asp*, la pénétrance de ce génotype est faible: 0,5% à 2,0% de ces individus développent des signes cliniques de surcharge en fer [262]. La majorité des porteurs de ce génotype présentent d'autres facteurs en parallèle (hépatite virale, stéatose hépatique...)
- Pour l'homozygotie *p.His63Asp*, la pénétrance est encore plus basse, même si certaines anomalies biologiques peuvent être présentes, les manifestations cliniques sont très rares [263]

Influence de facteurs génétiques et non génétiques :

L'homozygotie *C282Y*, si elle est nécessaire, n'est pas suffisante à l'expression de la maladie, ce qui suggère l'existence de cofacteurs, génétiques ou acquis, susceptibles d'en moduler l'expressivité [264]. Toute forme majeure d'hémochromatose chez un sujet homozygote *C282Y* doit faire rechercher un cofacteur acquis ou génétique de surexpression.

- L'âge : L'âge est un facteur de risque important d'apparition ou d'aggravation des complications de l'hémochromatose HFE. Ceci est directement lié à l'histoire naturelle de la maladie qui est marquée par l'accumulation progressive de fer au niveau des tissus de l'organisme. L'évolution des complications est donc directement liée à la durée d'exposition des tissus à la surcharge en fer. C'est d'ailleurs ce critère qui devrait être considéré comme le facteur de risque le plus pertinent. Ainsi, le risque d'apparition des symptômes liés à l'hémochromatose HFE et notamment le développement d'une cirrhose hépatique augmente lorsque le taux de ferritinémie approche les 1000 µg/L [265,266]. L'âge d'apparition des premiers symptômes est généralement compris entre 45 et 60 ans selon le sexe, mais il est impossible de déterminer avec précision un âge seuil de survenue des complications. De même, il n'est pas possible de définir un âge au-delà duquel toute survenue de complication supplémentaire serait écartée [267].

- Le sexe : L'hémochromatose HFE se manifeste habituellement plus tardivement chez les femmes que chez les hommes (respectivement environ 60 ans versus 50 ans). L'expression biologique est moins marquée chez les femmes avec des coefficients de saturation de la transferrine et des taux de ferritinémie généralement plus faibles que chez les hommes. Chez les femmes, les manifestations cliniques de la surcharge en fer sont 5 à 8 fois moins fréquentes que chez les hommes et sont développées en moyenne 10 à 20 années plus tard, ceci serait en rapport avec les pertes en fer lors des menstruations [268,269].

- Autres mutations : Plusieurs études réalisées auprès de patients *C282Y* homozygotes ont permis d'identifier des mutations rares ou privées des gènes *HAMP* et *HJV* associées à une augmentation du degré de surcharge en fer [270-271]. Ainsi, dans une cohorte de 392 patients *C282Y* homozygotes, cinq patients présentant un degré de surcharge en fer particulièrement élevé ont été identifiés porteurs d'une mutation du gène *HAMP* [270]. Une mutation du gène *HJV* a pu être identifiée chez neuf individus d'une cohorte composée de 310 patients *C282Y* homozygotes. Ces neuf patients présentaient un degré de surcharge en fer plus important que le reste de la cohorte, après appariement sur l'âge et le sexe [271].

- Facteurs non génétiques : comme la consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique et obésité, pertes en fer chronique par saignement ou apport de fer important par voie orale [273,274].

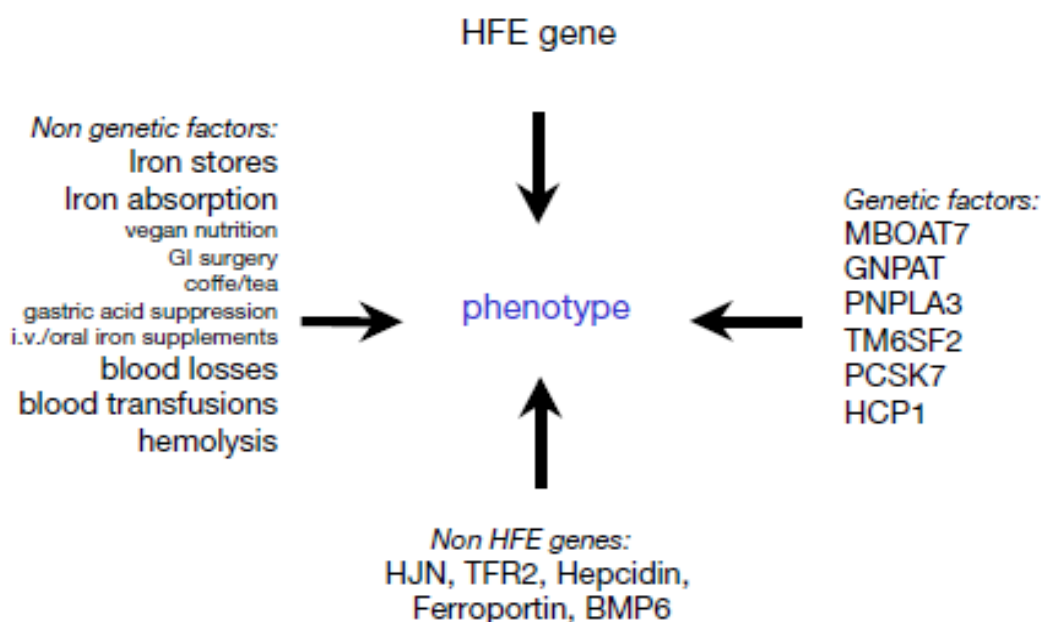


Figure 22: Les facteurs contribuant à la sévérité phénotypique de l'hémochromatose HFE.

1.2- Histoire naturelle et expression clinique :

On peut décrire cinq stades de la maladie, plus dans le but d'aider à la prise en charge d'un patient donné que dans celui de documenter l'histoire naturelle de l'hémochromatose car, celle-ci n'étant pas linéaire, le passage d'un stade à l'autre n'est pas la règle.

Le stade 0 correspond à une simple prédisposition génétique, les stades 1 et 2 à une expression biologique sous forme d'une élévation de la saturation de la transferrine, soit isolée (stade 1), soit associée à une ferritinémie supérieure à 200 µg/l chez la femme et à 300 µg/l chez l'homme, et les stades 3 et 4 à une expression clinique susceptible d'engager soit le pronostic fonctionnel (stade 3 : asthénie, arthralgies, etc.), soit le pronostic vital (stade 4 : atteintes hépatique, endocrinienne, cardiaque, etc.). Quoiqu'il en soit, les formes peu exprimées sont aujourd'hui la règle dans les pays développés, en raison du caractère plus précoce du diagnostic lié à une meilleure connaissance de la maladie, à la fréquence des bilans biologiques systématiques et à la mise en œuvre des enquêtes familiales [275]. Ainsi, l'espérance de vie d'un patient présentant une hémochromatose est similaire à celle de la population générale [276].

1.2.1- Atteinte hépatique :

Avant le stade de cirrhose, l'hépatomégalie est un signe commun. 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 alanine-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 µmol/g [277,278]. Il s'agit d'une fibrose annulaire qui respecte l'architecture vasculaire et dont la traduction se limite longtemps à une volumineuse hépatomégalie, et dans deux

tiers des cas, à une cytolysé 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 [279].

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 [276]. 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 [280][281].

1.2.2- Atteintes extrahépatiques.

- *Signes généraux* : La fatigue est un des premiers symptômes de la maladie. Elle concerne plus de la moitié des patients et motive fréquemment un bilan martial dans l'hypothèse d'une carence en fer. Dans ce contexte, l'augmentation des paramètres sériques en fer est souvent mal interprétée et le retard au diagnostic peut atteindre 10 ans [282].

- *Signes cutanéophanériens* : La mélanodermie, classiquement grisâtre, est un signe inconstant et tardif. Elle prédomine au niveau des zones découvertes, des organes génitaux et des cicatrices. Elle serait liée plus à des dépôts mélaniques situés dans la basale de l'épiderme qu'à la présence de fer, laquelle n'est retrouvée qu'au niveau et autour des glandes sudoripares. Ichtyose, leuconychie (coloration blanche des ongles), platonychie (aplatissement des ongles), voire koïlonychie (incurvation à type de creusement des ongles) sont des signes classiques de même qu'un aspect glabre chez l'homme [283].

- *Atteinte articulaire [284]* : Volontiers révélateurs, notamment chez la femme, les signes articulaires exposent, comme l'asthénie, à un retard diagnostique de plusieurs années [282] et engagent gravement le pronostic fonctionnel [285]. Selon les séries, leur prévalence varie de 28 % à 81 %. Les petites articulations distales sont

particulièrement concernées et, notamment, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales des deuxième et troisième doigts dont l'atteinte se traduit par le signe évocateur de la poignée de main douloureuse. D'autres articulations peuvent être touchées dont les poignets, les chevilles et, plus rarement, les hanches, les genoux et les épaules. Les symptômes consistent en des arthralgies de rythme plutôt inflammatoire, évoluant par poussées avec, dans 5 % à 10 % des cas, des accès aigus pseudogoutteux correspondant à la précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium. Dans les formes évoluées, les articulations sont déformées et l'impotence fonctionnelle peut devenir majeure. Radiologiquement, diminution de l'espace articulaire, ostéopathie sous-chondrale kystique, sclérose, ostéophytose s'associent diversement. Des lésions de chondrocalcinose sont présentes dans 4 % à 38 % des cas. Bien qu'il ait été démontré que le fer accélère la nucléation des cristaux de pyrophosphate de calcium et inhibe leur dégradation, la physiopathologie de l'atteinte articulaire de l'hémochromatose demeure mystérieuse d'autant que :

- Il n'y a aucun parallélisme entre son intensité et l'importance de la surcharge;
 - Les phlébotomies ont peu d'impact sur son évolution [286]. L'intervention d'autres facteurs, notamment génétiques, est donc soupçonnée dont une anomalie du métabolisme de la parathormone [279].
- *Atteinte osseuse* [287] : Il s'agit d'une ostéopénie fréquente et, en règle, latente qui est responsable de fractures rachidiennes, le plus souvent asymptomatiques, chez 2 % à 18 % des patients, s'inscrit au-dessous du seuil ostéodensitométrique fracturaire dans 9 % à 45% des cas.

Il est difficile de faire la part de la surcharge en fer, de l'hépatopathie et de l'hypogonadisme dans son développement.

- *Atteintes endocriniennes* : Dominées par le diabète et l'atteinte hypophysaire, elles témoignent toujours d'une affection évoluée.

On distingue :

- Le diabète qui n'est plus présent que dans moins de 20 % des cas au moment du diagnostic et révélateur dans moins de 2 % des cas. C'est un élément pronostique indépendant majeur de la maladie, la survie des hémochromatosiques diabétiques étant clairement amputée. Son mécanisme est double par insulino-résistance d'origine hépatique et, à un moindre degré, musculaire et par insulino-pénie secondaire à la destruction des cellules bêta pancréatiques par la surcharge. L'intervention de facteurs additionnels, en particulier génétiques, reste discutée [288,289].
- L'atteinte antéhypophysaire qui se traduit principalement par un hypogonadisme qui, chez l'homme, est présent dans 12 % à 38 % des cas au moment du diagnostic et s'exprime, cliniquement, par une diminution de la libido, voire une impuissance, une atrophie testiculaire et une dépilation et, biologiquement, par une diminution de la testostéronémie. Les cas de panhypopituitarisme, d'hypothyroïdie, d'hyposécrétion de *human growth hormone* (HGH) et d'insuffisance surrénalienne attribuables à l'hémochromatose HFE demeurent exceptionnels [290].
- *Atteinte cardiaque [291]* : L'atteinte cardiaque est rare. Dans ses formes évoluées, elle se traduit par :
 - Des troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation auriculaire, de tachycardie supraventriculaire 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.

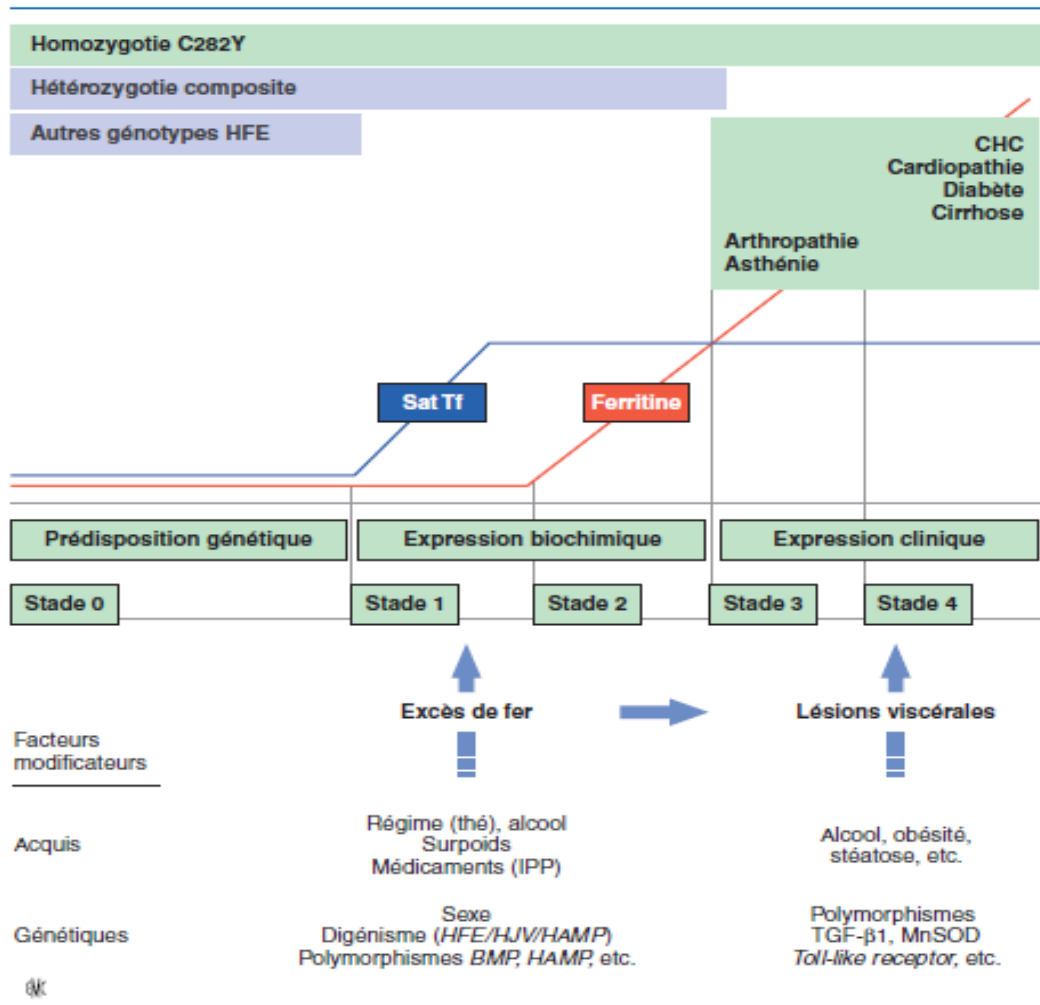


Figure 23: Histoire naturelle de l'hémochromatose HFE.

1.3- Diagnostic :

Suspecté devant la perturbation du bilan martial sérique et, plus particulièrement, une augmentation de la saturation de la transferrine, le diagnostic d'hémochromatose est à présent facilement posé par la recherche de la mutation C282Y.

Bilan martial sérique : Sidérémie et saturation de la transferrine. Une sidérémie supérieure à 30 $\mu\text{mol/l}$ et une saturation de la transferrine au-delà de 50 % sont la règle au cours de l'hémochromatose. Il s'y associe une discrète hypotransferrinémie de l'ordre de 1,5 à 1,9 g/l. Dans les formes les plus exprimées, la saturation de la transferrine est rapidement totale.

La saturation de la transferrine reste le meilleur test d'orientation diagnostique. À tel point qu'en l'absence de syndrome inflammatoire et hors la situation d'un dépistage familial, la normalité de la saturation de la transferrine permet d'écarter le diagnostic avec une quasi-certitude [293].

Ferritinémie : Le taux de ferritine sérique est bien corrélé au stock en fer de l'organisme. Au cours de l'hémochromatose, il dépasse volontiers 500 $\mu\text{g/l}$ chez la femme et 1000 $\mu\text{g/l}$ 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 métabolique, lyse cellulaire, syndrome inflammatoire et syndromes d'activation macrophagique, tumeurs, maladie de Gaucher et mutations sur le gène de la L-ferritine avec ou sans cataracte associée [295].

Autres tests sériques. Les dosages du fer non lié à la transferrine et de sa forme potentiellement toxique, le fer plasmatique réactif, qui apparaît lorsque la saturation de la transferrine excède 75 %, demeurent du domaine de la recherche clinique [296]. Bien que mis au point avec une fiabilité satisfaisante [297], le dosage sérique de l'hepcidine n'a, en dépit de son rôle majeur dans la physiopathologie de l'hémochromatose, actuellement pas de place dans la prise en charge diagnostique.

Recherche de la mutation C282Y du gène *HFE*. En situation de suspicion de surcharge en fer, cette recherche est indiquée si – et seulement si – la saturation de la transferrine est élevée et confirmée élevée à un second dosage effectué le matin chez le sujet à jeun. L'homozygotie C282Y permet d'affirmer le diagnostic d'hémochromatose HFE.

Les autres variants du gène HFE (H63D, S65C) ne sont plus considérés comme responsables d'une authentique surcharge en fer [257]. Leur recherche n'est plus recommandée.

1.4- Diagnostic différentiel :

	Gène(s)	transmission	Signes cliniques par rapport à l'HC à HFE	
			Similarité	différence
HC juvénile	HJV HAMP	Récessive	<ul style="list-style-type: none"> - Accumulation du fer dans les cellules parenchymateuses. - Cirrhose, hypogonadisme, arthropathie & ostéoporose, diabète. 	<ul style="list-style-type: none"> - Début plus précoce. - Manifestations cliniques plus sévères. - Absence de tumeur hépatique.
HC de type 3	Rtf2	Récessive	<ul style="list-style-type: none"> - Accumulation du fer dans les cellules parenchymateuses. - Cirrhose, hypogonadisme, arthropathie & ostéoporose, diabète. 	<ul style="list-style-type: none"> - Début plus précoce. - Progression similaire à l'HJV.
HC de type 4	SLC40A1	Dominante	Dans l'HC 4B (résistance à l'hepcidine) : <ul style="list-style-type: none"> - Saturation TF & ferritinémie plus élevées. - Dépôt de fer dans les hépatocytes. 	Dans la forme classique (perte de fonction d'export de la FPN) : <ul style="list-style-type: none"> - Anémie. - Ferritinémie élevée. - Saturation TF normale ou diminuée. - Dépôt de fer dans les cellules du système réticuloendothélial. - Début plus tard. Plusieurs patients ne présentent pas ou peu de lésions hépatiques.
Acéruoplasmie	CP	Récessive	Dépôt de fer progressif dans le foie, le pancréas (entraînant une cirrhose et un diabète).	<ul style="list-style-type: none"> - Surcharge en fer cérébrale expliquant l'atteinte neurologique. - Dépôt de fer dans la rétine. - Anémie. - Plus rare.
Surcharge en fer liée à la BMP6	BMP6	Dominante	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de l'adulte. - Arthralgies chez certains patients. 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients souvent >50 ans. - Surcharge souvent modérée. - Dépôt de fer dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer. - Taux d'hepcidine souvent normale ou à la légèrement élevé.
Surcharge en fer africaine	?	?	<ul style="list-style-type: none"> - Dépôt de fer dans les cellules de Kupffer et les hépatocytes. - Cirrhose. 	<ul style="list-style-type: none"> - Touche les personnes d'origine sub-saharienne. - En relation avec une consommation de breuvages fermentés riches en fer. - Association fréquente avec une tuberculose, CHC ou cancer de l'œsophage.

Tableau 2: Diagnostic différentiel de l'hémochromatose HFE en comparaison avec les autres surcharges en fer génétiques

Les autres diagnostics différentiels se font avec les surcharges en fer acquises :

- Apport en fer excessif (alimentation, traitement par voie orale ou parentérale, transfusion dans les anémies chroniques), l'absorption du fer est augmentée dans certaines pathologies comme les bêta-thalassémies,
- Maladies chroniques du foie (l'hépatopathie des alcooliques chroniques, l'hépatite aigue, néoplasme, porphyrie cutanée tardive, les troubles inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et la NASH)

1.5- Traitement :

La prise en charge thérapeutique a fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de santé en 2005.

Traitement de la surcharge :

Les phlébotomies demeurent le traitement de référence car elles sont bien tolérées et efficaces. La conduite à tenir est la suivante : phlébotomies de 5 à 7 ml/kg (sans dépasser 550 ml par saignée). Elles sont hebdomadaires dans une première phase, dite « d'attaque », jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie inférieure à 50 µg/l. Cette phase peut durer de quelques semaines à plus de 2 ans, en fonction de l'importance de la surcharge initiale. Elle doit être suivie d'une phase d'entretien qui dure à vie et consiste en des soustractions dont le rythme et le volume sont individualisés de façon à maintenir la ferritinémie inférieure à 50 µg/l avec, si possible, et en veillant à ne pas induire d'anémie, une saturation de la transferrine inférieure à 50 % [286]. Une phlébotomie tous les mois à tous les quatre mois suffit.

La mise en œuvre du traitement déplétif est recommandée dès lors que la ferritinémie excède 200 µg/l chez la femme et 300 µg/l chez l'homme. Jusqu'à ces seuils, il est possible de se contenter d'une simple surveillance.

Dans des circonstances – exceptionnelles – où la réalisation de phlébotomies est impossible ou trop mal tolérée (en situation de myélodysplasie associée par exemple), le recours aux traitements chélateurs peut être une option. Sous réserve d'un bilan préthérapeutique oculaire, rénal, audiolgique et cardiaque, et d'une surveillance régulière, la déféroxamine en infusion continue sous-cutanée peut être envisagée car elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'hémochromatose. Ce n'est pas encore le cas du déférasirox disponible par voie orale et utilisé avec succès dans les maladies hématologiques.

Evolution :

Le traitement est en règle bien toléré. La pression artérielle doit être prise avant et après chaque soustraction sanguine et une numération formule sanguine (NFS) réalisée tous les mois puis tous les 15 jours pendant la phase de déplétion et avant chaque saignée pendant la phase d'entretien. Une hémoglobininémie inférieure ou égale à 11 g/dl contre-indique la soustraction sanguine. L'efficacité est suivie sur l'évolution de la ferritinémie, demandée tous les mois en début de traitement d'attaque, puis toutes les deux saignées lorsque ce taux est passé au-dessous de 300 µg/l chez l'homme ou 200 µg/l chez la femme. Les résultats sont les suivants :

- 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, voire supérieure à celle de la population générale [276][298].
- L'asthénie et la mélanodermie s'atténuent progressivement pour disparaître [283].
- L'hépatomégalie et la cytolyse régressent de même que, lorsqu'elles existent, les varices œsophagiennes [299]. Une régression de la fibrose hépatique a également été rapportée [300].

- L'atteinte cardiaque répond particulièrement bien au traitement déplétif dont elle n'est pas, sous réserve d'un avis spécialisé, une contre-indication [291].
- Les manifestations articulaires sont peu influencées par les phlébotomies et, une fois déclarées, paraissent évoluer pour leur propre compte [285].
- Il en va de même pour le diabète insulino-requérant alors que, dans 50 % des cas, les troubles mineurs de la glycorégulation régressent avec l'élimination de la surcharge [288]. Quant à l'hypogonadisme, il s'améliore rarement sous l'effet des seules phlébotomies [290].

1.6- Dépistage :

Dépistage familial. La maladie est transmise selon un mode autosomique récessif. Toutefois, en raison de la fréquence de la mutation au sein de la population générale (européenne), les mariages entre un homozygote et un hétérozygote ne sont pas rares (transmission pseudo-dominante).

Sujets concernés et modalités. Il s'agit des adultes apparentés au premier degré (parents, fratrie et descendants). Le dépistage doit être phénotypique (signes cliniques et biologiques de surcharge en fer) et génotypique (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 clinico-biologiques d'une autre nature et, de l'autre, de faussement rassurer un authentique homozygote.

2- Anomalies de l'hémojuvénine :

2.1- Epidémiogénétique :

Les mutations du gène *HJV* (anciennement appelé *HFE2*) situé sur le chromosome 1q21.1 constitué de quatre exons et codant pour la protéine du même nom, sont à l'origine de l'hémochromatose génétique de type 2A aussi appelé hémochromatose juvénile.

Plus de 70 mutations du gène ont été identifiées jusqu'à présent, la substitution *p.Gly320Val* (c.959 G>T) est la plus fréquente. Décrite pour la première fois en 2004 par Papanikolaou et al, cette mutation est responsable d'une altération du processus de protéolyse de l'HJV, l'empêchant de s'exprimer dans la membrane plasmique. L'HJV étant un co-récepteur des BMP, son absence se traduit par une inactivation de la voie SMAD/BMP et donc l'absence de l'expression de l'hepcidine [301].

Comme la mutation *p.Gly320Val*, la plupart des autres mutations résultent en une protéine HJV incapable de s'exprimer à la membrane plasmique [301]. En revanche certaines mutations comme la *G99V* ou *C199F* et autres N-terminal mutants produisent des protéines HJV pouvant s'exprimer au niveau de la membrane, mais il n'y aurait pas d'interaction avec les protéines impliquées dans la voie des SMAD/BMP telles que les récepteurs BMP, néogénine ou encore HFE/Rtf2 et donc absence d'activation de l'hepcidine [302].

L'hémochromatose juvénile type 2A est une maladie autosomique récessive très rare, la fréquence globale des allèles pathogènes a été estimée à 0.000316 – 0.00074 [303]. Elle touche une population variée et diffère selon l'ethnicité, la prévalence de la mutation *p.Gly320Val* est >50% de tous les cas reportés, la mutation *p.Cys321Ter* est la plus fréquente chez les individus d'origine chinoise, *p.Gln312Ter* et *p.Asp249His* sont les plus fréquentes chez les japonais [304], *p.Arg385Ter* est récurrente chez les nord-africains et les italiens [305,306], les brésiliens et afro-américains présente la mutation *p.Ala310Gly* [307].

Plus de 90% des homozygotes avec des variantes pathogènes du *HJV* dans les exons 2 et / ou 3 ont développé une hémochromatose avant l'âge de 30 ans, contre seulement 66% des homozygotes avec des variantes pathogènes du *HJV* dans l'exon 4, indiquant que les défauts génétiques dans les exons 2 et 3 peuvent avoir un effet plus délétère sur la fonction de la protéine HJV [306].

2.2 – Clinique :

L'hémochromatose juvénile se caractérise par une surcharge en fer sévère précoce. Les signes cliniques apparaissent généralement dans la première à la troisième décennie de la vie; cependant, une apparition tardive a été décrite chez des personnes atteintes d'hémochromatose HJV [308,309]. Les hommes et les femmes sont également affectés.

Les personnes atteintes d'hémochromatose juvénile sont rarement diagnostiquées avant l'installation d'une surcharge significative en fer. Les principales caractéristiques cliniques comprennent l'hypogonadisme hypogonadotrope, la cardiomyopathie, le diabète et l'intolérance au glucose, l'arthropathie et la fibrose hépatique ou cirrhose.

-Atteinte cardiaque : Les manifestations cardiaques sont étonnamment élevées [306][312], parfois révélatrices [310]. Il s'agit d'une cardiomyopathie restrictive avec dysfonctionnement diastolique, conséquence d'une accumulation du fer dans le myocarde. Le développement se fait vers une cardiomyopathie dilatée. L'insuffisance cardiaque est la principale cause de décès chez les individus non traités. Parfois présence de troubles du rythme. L'élimination du fer peut considérablement améliorer, voire normaliser la fonction cardiaque [311].

- Atteinte endocrinienne : la complication endocrinienne la plus fréquente est l'hypogonadisme hypogonadotrope caractérisée par une diminution du taux des gonadotrophines (FSH et LH) et de la testostérone [312]. Elle entraîne une diminution

de la libido avec infertilité, aménorrhée chez les femmes et impotence chez les hommes, elle contribue aussi au développement de l'ostéoporose. L'élimination du fer à un stade précoce peut améliorer les symptômes, voire rééquilibrer le taux d'hormones [313].

- Diabète ou intolérance au glucose : le mécanisme de ce diabète pourrait s'expliquer par une installation rapide et sévère d'une surcharge en fer pouvant toucher la partie exocrine du pancréas, créant un stress oxydatif au niveau des cellules bêta suivi d'une accumulation du fer et réduction de la capacité de sécrétion de l'insuline due à l'apoptose des cellules β [314]. Le traitement se fait par les anti-diabétiques oraux, voire injection d'insuline. La phlébotomie a un impact variable sur le contrôle du diabète et peut freiner sa progression si commencée dans les premiers stades de la maladie [313].

- Atteinte hépatique : Bien que l'hépatomégalie soit généralement incluse parmi les manifestations précoces de l'hémochromatose juvénile, il n'y a aucune information sur sa fréquence car elle est souvent mal notée dans les évaluations cliniques. Parce que le foie peut compenser la toxicité du fer, la cirrhose met des décennies à se développer. Tandis qu'une valeur de ferritine sérique supérieure à 1000 ng / ml est un marqueur validé d'un risque accru de fibrose hépatique ou de cirrhose chez les personnes atteintes d'hémochromatose HFE [315], il n'y a pas de données disponibles pour l'hémochromatose juvénile. Donc une évaluation par fibroélastographie hépatique et / ou biopsie hépatique est obligatoire. Des facteurs environnementaux (exp alcool, stéatose, infection virale coexistente) ou génétiques peuvent modifier le risque de cirrhose [316]. En se référant à d'autres maladies du foie et à l'hémochromatose HFE, on peut supposer que la déplétion en fer peut améliorer la fibrose à moins que la cirrhose ne soit complètement établie [300]. Le carcinome hépatocellulaire est rarement signalé chez les personnes atteintes d'hémochromatose juvénile [317]. Ceci est peut être dû au décès précoce des personnes non traitées des suites d'une complication (cardiaque surtout).

- Atteinte articulaire et osseuse: Des symptômes articulaires, des arthralgies et /ou de l'arthrite ont été signalées dans une étude chez sept des huit personnes atteintes d'hémochromatose HJV [318]. Chez deux individus, l'arthropathie a précédé d'autres symptômes de l'hémochromatose juvénile. L'âge de début des arthropathies varie entre 25 et 45 ans. Rarement elles peuvent précéder les autres symptômes [306]. Les articulations atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, l'articulation du genou, du rachis lombaire, l'épaule ainsi que les métatarso-phalangiennes. Parfois il y a apparition de complications osseuses comme l'ostéopénie ou l'ostéoporose [306].

-Atteinte cutanée : il s'agit d'hyperpigmentation de développement progressif chez 25% des individus [306].

Si l'hémochromatose juvénile est détectée tôt et traitée par phlébotomie pour obtenir une déplétion en fer, la morbidité et la mortalité sont considérablement réduites.

2.3 – Diagnostic :

Le diagnostic doit être suspecté devant un individu jeune (moins de 30 ans) se présentant avec [306] :

- Des symptômes non spécifiques (fatigue, arthralgie, anorexie) pouvant souvent fausser le diagnostic ;
- Libido diminuée, impotence, aménorrhée suggérant un hypogonadisme hypogonadotrope ;
- Hépatomégalie, légère augmentation des ASAT ;
- Hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose...
- Arythmies, dyspnée ;
- Arthropathie, ostéoporose ;
- Hyperpigmentation.

Sur le plan biologique : on observe une augmentation de la saturation de la transferrine pouvant atteindre 100%. Une saturation normale exclut le diagnostic d'HC juvénile. La concentration sérique de ferritine peut être augmentée légèrement, mais peut rapidement dépasser 1000 ng/ml.

Le diagnostic est établi grâce aux examens génétiques par l'identification des allèles pathogènes de l'*HJV* [260][316]. Les tests génétiques sont destinés à la recherche soit :

- De mutations de plusieurs gènes *HAMP*, *HJV*, *HFE* et autres gènes responsables de surcharge en fer [303] ;
- De mutations spécifiques du gène *HJV* par séquençage ciblé, utilisé surtout lors de la suspicion d'une hémochromatose juvénile à un âge de début précoce. L'analyse de séquence du *HJV* peut être effectuée en premier pour détecter les petits indels, faux-sens et non-sens ainsi que les mutations de sites d'épissage. Si aucune mutation n'a été retrouvée, procéder au séquençage du gène *HAMP*.

La place de l'imagerie dans le diagnostic de surcharge devient de plus en plus importante, notamment grâce à l'IRM qui permet l'évaluation de la surcharge tissulaire en fer. A cet effet deux méthodes sont utilisées :

- La méthode de relaxométrie $R2^*/T2^*$ par une séquence unique en écho de gradient à échos multiples ;
- La mesure du rapport d'intensité de signal foie/muscle (SIR).

La biopsie hépatique est limitée actuellement à l'évaluation du pronostic chez les individus avec un taux de ferritine sérique supérieur à 1000 ng /ml ou une surcharge hépatique en fer sévère à l'IRM [236].

2.4- Traitement :

La phlébotomie est la thérapie de choix dans l'hémochromatose juvénile et suit les mêmes principes que le traitement de l'hémochromatose HFE. C'est simple, sûr et efficace. Les personnes affectées doivent être encouragées à suivre un schéma de phlébotomie d'une unité de sang une fois par semaine. Environ 200 mg de fer sont éliminés par unité de sang en fonction de l'hématocrite de l'individu. Étant donné que les personnes atteintes d'hémochromatose juvénile sont généralement gravement surchargées en fer, le traitement par phlébotomie peut prendre plus d'un an et peut nécessiter un traitement combiné avec des agents chélateurs du fer chez certaines personnes présentant une surcharge en fer très sévère [408].

L'hémoglobine doit être surveillée avant la phlébotomie. Si la valeur est inférieure à 11 g / dL, le programme de traitement est modifié toutes les deux semaines [316].

La concentration sérique de ferritine est utilisée pour surveiller les progrès du traitement et devrait baisser progressivement, parallèlement à la mobilisation du fer. Il est raisonnable de mesurer la concentration sérique de ferritine toutes les 4 à 8 phlébotomies en fonction de la surcharge en fer; cependant, une fois que la concentration sérique de ferritine est inférieure à 100 ng / ml, elle doit être mesurée plus souvent. Les individus sont traités jusqu'à ce que la ferritine sérique soit d'environ 50 ng / mL [272].

Les chélateurs du fer peuvent être utilisés lorsque les phlébotomies sont contre-indiquées ou en thérapie combinée chez les personnes souffrant d'une surcharge en fer sévère.

Traitement des complications associées.

3- Anomalies du gène de l'hepcidine :

Les mutations du gène *HAMP* situé sur le chromosome 19q13.12 codant pour la protéine hepcidine, sont à l'origine de l'hémochromatose génétique de type 2B aussi appelé hémochromatose juvénile.

C'est le seul type d'hémochromatose où le mécanisme se fait par atteinte directe de l'hepcidine. A ce jour, seulement 5 variations pathogènes du gène *HAMP* ont été identifiées *c.166C>T (p.Arg56Ter)* *c.175C>G (p.Arg59Gky)* *c.175C>T (p.Arg59Ter)* *c.176G>C (p.Arg59Pro)* *c.208T>C (p.Cys70Arg)* *c.233G>A (p.Cys78Tyr)*, comptant pour moins de 10% des cas d'hémochromatose juvénile.

Gene ^{1,2}	Proportion of Juvenile Hemochromatosis Attributed to Pathogenic Variants in Gene	Proportion of Pathogenic Variants ³ Detectable by Method	
		Sequence analysis ⁴	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁵
<i>HAMP</i>	<10%	100% ⁶	None reported ⁶
<i>HJV</i>	>90%	>98% ⁷	1 individual ⁸

Tableau 3: Tests génétiques moléculaires utilisés dans l'hémochromatose juvénile

Les manifestations cliniques et biologiques ainsi que le traitement sont similaires à l'hémochromatose juvénile de type 2A.

4- Anomalies du Rtf2 :

4.1- Epidemiogénétique :

Les mutations du gène *Rtf2* situé sur le chromosome 7q22.1 constitué de 18 exons et codant pour la protéine du même nom, sont à l'origine de l'hémochromatose génétique de type 3.

La protéine présente deux isoformes, α transmembranaire et β cytoplasmique.

En l'an 2000, *Camaschella et al.* ont décrit 6 patients qui présentent les critères de diagnostic pour l'hémochromatose héréditaire de 2 familles d'origine sicilienne non liés à l'HFE, mais plutôt une mutation homozygote *Y250X* du gène *Rtf2* chez ces patients [319]. Depuis, environ 50 mutations du gène *Rtf2* ont été rapportées, dont la plupart sont rares ou privées [320].

Les mutations du gène *Rtf2* sont toutes récessives, pouvant entraîner soit une délétion d'un acide aminé, soit une substitution ou une mutation non sens produisant une protéine tronquée, ce qui entraîne souvent une perte de fonction de la protéine. La mutation *Y245X* chez la souris, équivalente de la mutation *Y250X* chez l'homme, entraîne une surcharge en fer dans le foie, due à la diminution de l'expression de l'hépcidine [321]. Les mutations intéressant le domaine cytoplasmique, comme la substitution de la valine en isoleucine (*V22I*) chez l'homme, entraînent une perte de la fonction de transport de la protéine ainsi qu'une perte de sa capacité de signalisation plutôt que de son interaction avec le ligand. La plupart des mutations du domaine cytoplasmique des protéines perturbent la signalisation ou le transport plutôt que la liaison des ligands [322].

La pénétrance de l'hémochromatose de type 3 est inférieure à 100% et peut être influencée par des facteurs environnementaux. Chez une famille rapportée par *Roetto et al* [323], une femme d'âge moyen qui avait une mutation homozygote du *Rtf2* *p.Arg30ProfsTer31*, présentait une anémie avec des antécédents de faible apport en fer alimentaire et d'hyperménorrhée. *Girelli et al.* ont rapporté un cas similaire chez une femme présentant une mutation homozygote *p.Ala621_Gln624del* [324].

L'hémochromatose de type 3 est une maladie autosomique récessive rare, avec une fréquence d'allèles pathogènes estimée de 0.000008 à 0.0002 [303]. Une cinquantaine d'individus affectés ont été signalés dans le monde, le plus souvent en Italie, au Japon et au Portugal. Au Japon, où l'hémochromatose est rare et hétérogène, il semblerait que l'Hémochromatose *RTf2* soit la forme d'hémochromatose héréditaire la plus fréquente [325]. Néanmoins, les études sont limitées.

4.2- Clinique :

L'hémochromatose de type 3 est caractérisée par une augmentation de l'absorption intestinale du fer avec une accumulation dans le foie, le cœur, le pancréas et d'autres organes endocrines [326].

Les manifestations apparaissent prématurément par rapport à l'HC à HFE. Cinq cas ont été rapportés montrant un début dès l'enfance (entre 3 à 13 ans) avec une saturation de Tf et concentration de fer sérique élevées [327-330]. Mais la majorité des patients présentent des signes à partir de la troisième décennie [328], soit des signes biologiques sans symptôme spécifique, soit des signes biologiques avec une atteinte franche d'organe (fibrose, diabète, arthropathie...) [329][331].

La progression de la maladie est ralentie par rapport à l'HC de type 2 [312], les complications incluent une cirrhose, un hypogonadisme hypogonadotrope et une atteinte articulaire sévère [331]. Les cardiomyopathies et le diabète sucré sont rares [312]. Même si la distribution de la déposition du fer dans le foie est similaire à celle de l'HC HFE (dépôt hépatocytaire avec un gradient décroissant des zones portales aux zones centrolobulaires), aucun cas de carcinome hépatocellulaire n'a été enregistré chez les patients porteurs de gène Rtf2 pathogène.

Si l'HC de type 3 est diagnostiquée tôt et traitée de manière appropriée par phlébotomie, l'espérance de vie devient normale. Comme pour l'hémochromatose héréditaire associée à l'HFE, les facteurs les plus importants qui peuvent influencer sur la survie sont l'apparition de la cirrhose, du diabète et / ou de la cardiomyopathie. La personne la plus âgée à être diagnostiquée est un italien de 82 ans [323].

4.3- Diagnostic :

L'hémochromatose génétique de type 3 doit être suspectée devant un patient présentant :

Sur le plan clinique :

- Asthénie, fatigue chronique ;
- Douleur abdominale ;
- Hépatomégalie ou cirrhose ;
- Diabète sucré ;
- Cardiomyopathie, anomalies de l'ECG ;
- Hypogonadisme ;
- Signes d'arthrites (surtout l'articulation métacarpo-phalangienne), arthralgie.

Sur le plan biologique ;

- Saturation de transferrine > 45% ;
- Concentration de fer sérique > 200 µg/L chez les femmes et >300 µg/L chez les hommes ;
- Augmentation des enzymes hépatiques;
- Hyperglycémie.

La biopsie hépatique peut être demandée pour évaluer le degré de fibrose ainsi que la concentration de fer dans le foie [331].

L'IRM pour évaluer la surcharge tissulaire en fer dans le foie.

Le taux d'hepcidine dans le plasma et urine sont habituellement diminués [333].

Le diagnostic est confirmé par l'identification des allèles pathogènes du gène Rtf2 par des examens génétiques.

4.4 – Traitement :

Le traitement de l'HC de type 3 est le même que l'HC HFE avec phlébotomie hebdomadaire jusqu'à une concentration de ferritine aux alentours de 50 ng / ml.

Le traitement par chélateur n'est recommandé qu'en cas de contre indications à la phlébotomie.

Traitement des complications associées.

5- Anomalies de la ferroportine :

5.1 – Epidémiogénétique :

La ferroportine est une protéine transmembranaire considérée comme le seul exportateur de fer connu. Elle est codée par le gène *SLC40A1* (aussi connu sous le nom *FPN1*, *MTP1* et *IREG1*) situé sur le chromosome 2q32, dont les mutations, décrites pour la première fois par deux équipes en 2001, sont à l'origine de deux phénotypes très différents de la maladie de la ferroportine (aussi appelée hémochromatose de type 4A ou 4B), selon l'altération de la fonction de la protéine [334,335].

Bien que rare, l'hémochromatose génétique de type 4 est observée dans différentes ethnies et est considérée comme la deuxième cause des surcharges en fer héréditaires (après l'HC HFE) [303].

Plus de 60 mutations ont été répertoriées [300]. La majorité sont à l'état hétérozygote et entraîne une mutation faux-sens sauf deux mutations la *c.-59_-45del* et la *p.Val162del* qui sont le résultat d'une délétion. Quelques mutations *FPN1* courantes ont été signalées dans des pedigrees indépendants, dans différents pays (comme *Val192del*, *A77D*, *G80S*). On pense que les mutations *FPN1* les plus fréquemment signalées, telles que la *p.Val162del*, sont plus souvent identifiées que les autres mutations *SLC40A1*, car elles se sont produites plusieurs fois dans des populations isolées au lieu de se produire une fois et de se propager à différentes populations, comme l'indique l'identification d'une mutation de novo *p.Val162del* dans un cas isolé [336].

Les mutations de FPN1 sont très répandues dans les populations africaines. Le variant de FPN1 prévalent rapporté chez les Africains et les afro-américains était le polymorphisme *Q248H* (*p.Gln248His*) [337-340]. Une analyse globale des variants du gène *SLC40A1* a révélé une fréquence allélique de 0,0364%, ce qui donne un taux de porteur de génotype pathogène de 1 sur 1373, un chiffre qui se rapproche de la fréquence de l'HC HFE [303]. Cela était dû à la fréquence relativement élevée de deux variants du *SLC40A1* (*p.Asp270Val* et *p.Arg371Trp*) dans la population africaine, lui conférant un taux de porteurs de génotypes pathogènes pour ces deux variants de 1 sur 197 [303].

5.2 – Pathogénèse moléculaire :

L'hémochromatose de type 4 se présente sous 2 formes. Toutes les deux ont une transmission autosomique dominante :

- La forme A classique : c'est la maladie de la ferroportine à proprement parler (*Ferroportin disease*) [342]. Elle entraîne une perte de la fonction (*loss of function LOF*) d'export de la FPN, le fer restant alors « piégé » dans les macrophages qui sécréteront à leur tour une quantité importante de ferritine dans le plasma [343]. Avec le temps, il semble que l'intensité de la surcharge entraîne un dépassement des capacités de stockage de ces cellules, le fer en excès sera tout d'abord fixé à la transferrine qui devient hypersaturée (augmentation du CST). Puis, l'apparition de fer libre intraplasmatique (NTBI) aggravera la surcharge qui devient mixte, réticulo-endothéliale et parenchymateuse (hépatocytaire). Cette forme ne semble pas causer de lésions organiques cliniquement importantes, probablement parce que les macrophages (contrairement aux hépatocytes, aux myocytes cardiaques ou au tissu glandulaire endocrinien) sont équipés pour produire de très grandes quantités de dérivés réactifs à l'oxygène et sont donc bien armés pour se défendre contre des toxines similaires générées quand ils deviennent surchargés en fer [344].

- La forme B, qui s'exprime comme une hémochromatose héréditaire, est plus rare. La mutation responsable entraîne un gain de fonction (*gain of function GOF*) de la protéine qui devient résistante partiellement ou complètement à l'hepcidine. Les patients affectés absorbent exagérément le fer et présentent un pourcentage de saturation de la transferrine élevé à un jeune âge, avec hyperferritinémie et surcharge en fer touchant le foie et d'autres organes. Le phénotype ressemble à celui des hémochromatoses génétiques précédemment citées [341].

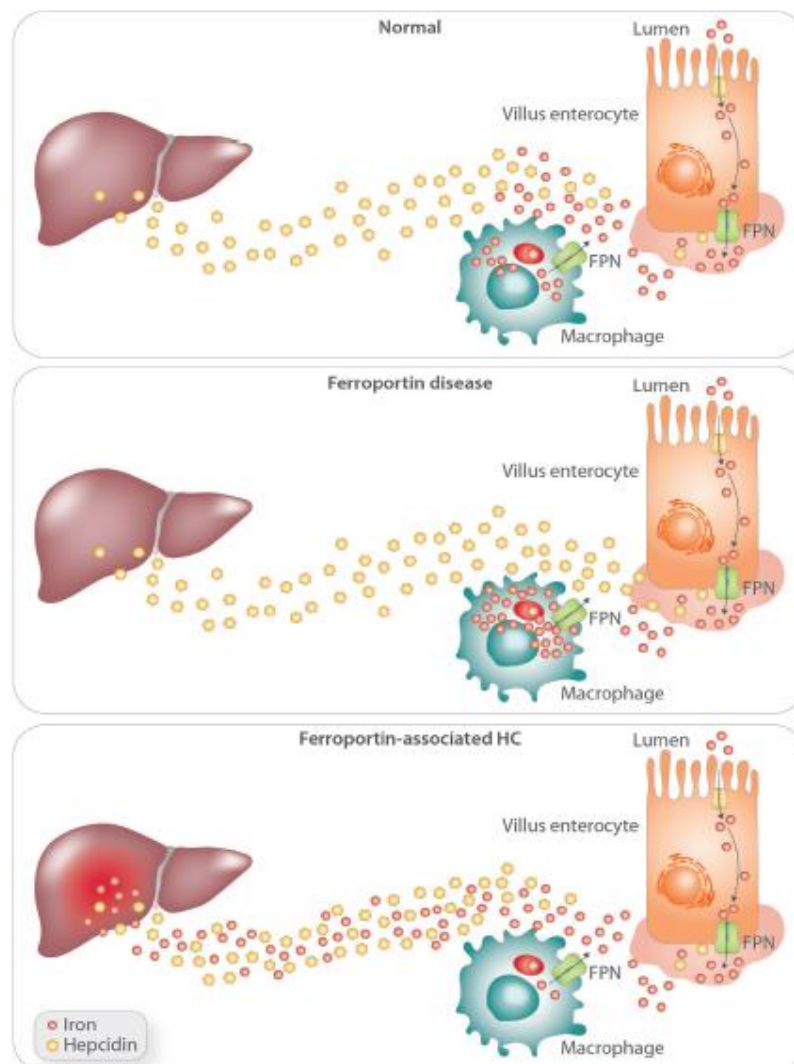


Figure 24: Schéma montrant le transfert anormal de fer dans la circulation sanguine dans la maladie de la ferroportine (HC type 4A) par opposition à l'hémochromatose héréditaire associée au FPN (HC type 4B).

5.3 – Clinique et diagnostic :

La forme classique (A) se caractérise par une symptomatologie modérée et la survenue précoce d'une hyperferritinémie qui, chez l'adulte jeune, ne s'accompagne généralement pas d'une élévation du CST. Ceci peut compliquer le diagnostic et orienter faussement vers une hyperferritinémie secondaire, pour peu qu'un syndrome inflammatoire intercurrent ou une autre cause soient retrouvés. Chez le sujet plus âgé, le CST augmente cependant. On décrit chez certains patients une anémie dite "marginale" car elle est modérée et peu spécifique. Si une IRM hépatique ou une PBF (ponction biopsie du foie) sont réalisées, elles objectivent la présence d'une surcharge hépatique en fer. La PBF a montré que cette surcharge était localisée initialement dans le système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer) et non dans les cellules parenchymateuses (hépatocytes), à l'inverse de celle observée dans l'hémochromatose héréditaire. Toutefois, chez les sujets plus âgés, la surcharge devient globale, kupfférienne et hépatocytaire [342][345].

Sexe	Ethnie	Age	Quand suspecter	diagnostic
Femme ou homme	N'importe	10-80ans	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperferritinémie inexpliquée avec une saturation de la transferrine normale ou basse. - Hyperferritinémie chez un des parents. - Surcharge en fer sinusoidale (cellules de kupffer) démontrée par la biopsie, ou accumulation du fer au niveau du foie lors de l'IRM chez des patients avec hyperferritinémie et saturation de TF normale ou basse. 	Mutation du SLC40A1 hétérozygote avec hyperferritinémie et saturation de TF basse ou normale et surcharge kupfférienne à la biopsie.

Tableau 4: Suspecter et diagnostiquer la maladie de la ferroportine.

Dans la forme (B), le tableau est plus sévère et ressemble plus aux autres types d'hémochromatoses avec des arthropathies, un diabète et des troubles du rythme. Une FPN insensible à l'hepcidine s'exprime dans les macrophages, le fer est déversé sans régulation par les cellules macrophagiques qui seront donc pauvres en fer, tandis qu'un excès de fer est présent dans le torrent plasmatique et s'accumulera dans les cellules parenchymateuses, comme dans l'hémochromatose héréditaire. La surcharge en fer hépatique est plus importante et plus fréquente par rapport à la forme classique, pouvant aller jusqu'au développement d'une cirrhose [260][346].

5.4- Traitement :

La phlébotomie est la pierre angulaire de la thérapie de la maladie de la ferroportine (HH type 4A), mais elle peut ne pas être tolérée de la même manière chez tous les patients. Une saturation de Tf faible avec anémie peut rapidement survenir, malgré une ferritinémie encore élevée. La surcharge en fer des macrophages est très résistante au retrait de fer dans ce trouble, même chez les patients qui sont apparemment bien traités. Donc, contrairement aux autres hémochromatoses génétiques, non seulement la ferritine sérique, mais surtout SAT Tf doivent être surveillés attentivement pendant le traitement. De plus, la thérapie ne doit pas viser à atteindre les cibles habituelles en HH pour la déplétion en fer (SAT de Tf en dessous de 20%, ferritinémie 50 ng / L ou légère anémie) mais être plus conservatrice. Il n'y a aucune étude sur le protocole optimal de phlébotomie dans la maladie de la ferroportine. Concrètement, une séance de phlébotomie mensuelle / bimestrielle pendant 1 à 2 ans, en fonction de la mutation sous-jacente, permet d'atteindre un état acceptable de déplétion en fer, tandis qu'un traitement d'entretien (généralement une séance de phlébotomie tous les 4 à 6 mois) devrait être poursuivi à vie. Un objectif raisonnable pour la thérapie est un niveau de ferritinémie de 100-200 ng / mL.

Pour l'hémochromatose de type 4B la phlébotomie suit le même protocole que l'hémochromatose HFE.

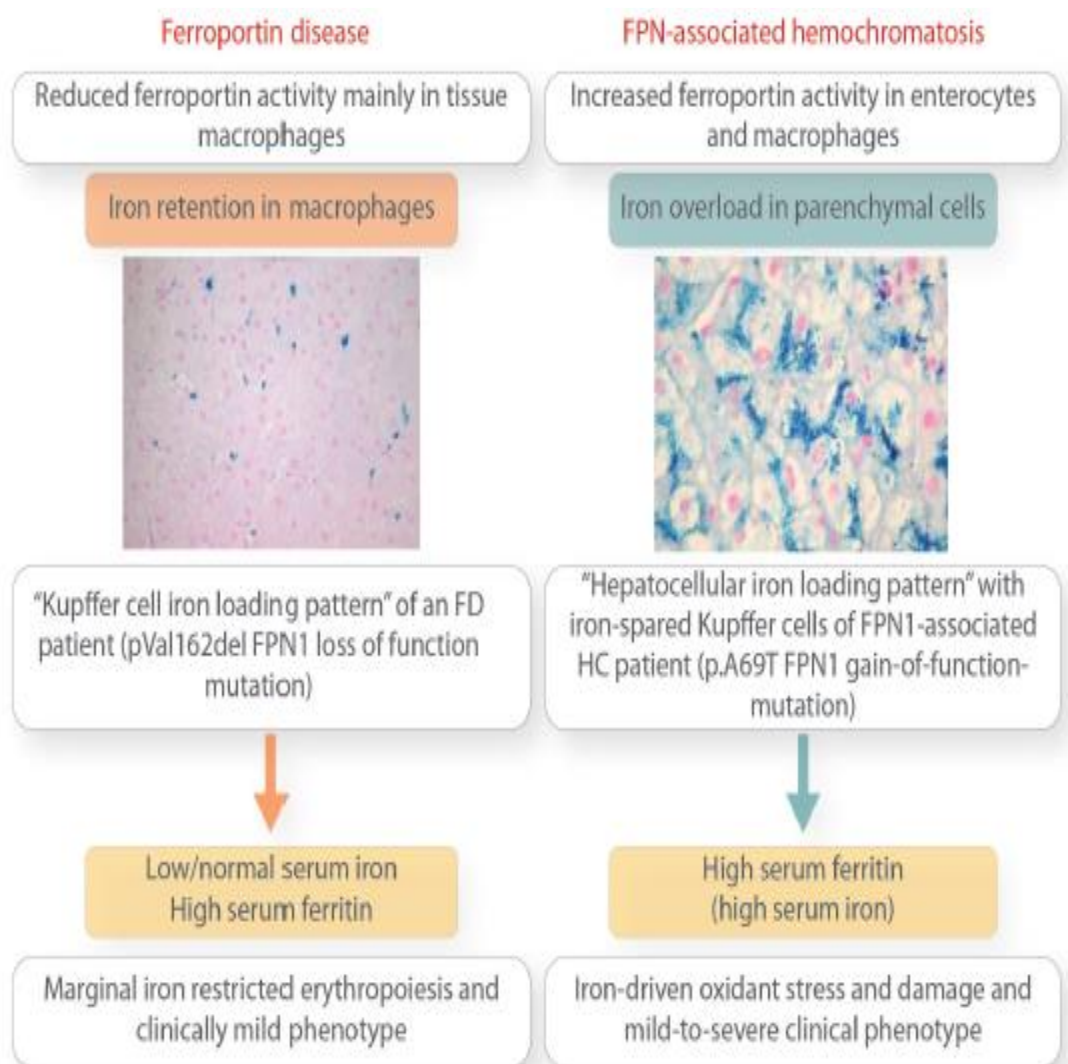


Figure 25: Les différents stades et résultats de la «rétention de fer» dans la maladie de la ferroportine par rapport à «l'accumulation de fer» dans l'hémochromatose associée au FPN (HC).

B- Anomalies moléculaires du fer avec anémie :

L'anémie est un désordre de l'hémogramme caractérisé par une diminution du taux de l'hémoglobine sous sa valeur normale. C'est un des désordres les plus communs retrouvés dans le monde entier. L'anémie ferriprive est la forme la plus fréquente selon plusieurs analyses. Ce type d'anémie résulte d'une carence en fer avec une incapacité de fournir la grande quantité de fer dont la moelle osseuse a besoin pour produire un nombre suffisant de globules rouges afin de maintenir l'oxygénation des tissus.

Comme on l'a déjà vu, la présence du fer est contrôlée par l'hepcidine. L'augmentation du fer dans l'organisme entraîne la production de l'hepcidine qui va se lier à la ferroportine et donc inhiber la sortie du fer dans le sang. En même temps l'hepcidine réduit l'absorption duodénale du fer. En régulant le fer sérique et l'homéostasie du fer, l'axe hepcidine / ferroportine affecte fortement l'érythropoïèse, d'où la possibilité de développer une anémie.

La régulation de l'hepcidine nécessite une coopération entre les cellules endothéliales sinusoidales du foie qui produisent les BMP pour activer la voie BMP/SMAD et les hépatocytes qui produisent l'hepcidine [187]. Les BMP les plus importantes sont les BMP 6 et 2. L'expression de la BMP 6 est dépendante du fer [195], ce qui ne semble pas être le cas de la BMP2 [382].

Le taux d'hepcidine est diminué dans les déficits en fer sévères ainsi que dans l'anémie ferriprive. Dans ces conditions, les stocks de fer sont épuisés et la voie de signalisation BMP/SMAD est inhibée par plusieurs mécanismes :

- L'expression de la BMP6 est supprimée ;
- L'activité du gène *TMPRSS6* qui code pour la matriptase-2 est accrue. Ce qui entraîne le clivage de l'HJV ;
- Une histone désacetylase (HDAC), la HDAC3 supprime le locus d'hepcidine [383].

En cas de carence en fer, la réduction de la production d'hepcidine est un mécanisme d'adaptation qui facilite l'absorption alimentaire et pharmacologique du fer [384].

Quand l'anémie est sévère, la coexistence de l'hypoxie stimule l'érythropoïèse en augmentant la synthèse de l'EPO et donc la suppression de la transcription de l'hepcidine par l'erythroferrone (une cible de l'EPO), par des molécules libérées par d'autres tissus (comme les PDGF-BB) et probablement aussi par les composants solubles des RTF 1 et 2. L'objectif final est de fournir suffisamment de fer pour les besoins d'une érythropoïèse élargie.

1 - L'anémie de l'inflammation :

Anciennement appelée anémie des maladies chroniques, est une anémie normochrome normocytaire qui se développe lors d'inflammation systémique et d'activation immunitaire. Elle apparaît dans plusieurs pathologies, incluant les infections chroniques, les maladies auto immunes, les cancers avancés, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive, la BPCO, maladies du greffon contre l'hôte. L'anémie de l'inflammation est l'anémie la plus fréquente des patients hospitalisés. L'inflammation aiguë contribue à la sévérité de l'anémie chez les patients hospitalisés dans les soins intensifs.

Les mécanismes moléculaires à l'origine de l'AI sont multiples et complexes. Ils mettent en jeu des cytokines comme IL1- β , TNF- α , IL-6 par les macrophages et INF- γ par les lymphocytes, entraînant la diminution de la production de l'EPO, altérant la réponse à l'érythropoïèse, augmentant le taux d'hepcidine et pouvant activer l'erythrophagocytose surtout dans les formes aiguës [394,395].

L'hepcidine est activée par l'IL-6 par l'intermédiaire de son récepteur (l'IL-6R) ainsi que la voie de signallement JAK2-STAT3. La dérégulation de l'homéostasie du fer entraîne la séquestration du fer dans le macrophage et réduit son absorption et son recyclage, ce qui explique la faible saturation de la transferrine et la restriction du fer dans l'érythropoïèse.

Les symptômes de l'anémie (souvent légère à modérée) chez les patients souffrant d'anémie inflammatoire comprennent la fatigue, l'intolérance à l'exercice et la dyspnée d'effort. Toutefois, ces symptômes sont difficiles à distinguer des effets de l'inflammation systémique chronique. L'anémie inflammatoire est diagnostiquée chez les patients atteints d'anémie normocytaire normochrome avec une preuve biologique de l'atteinte inflammatoire (vitesse de sédimentation ou CRP élevées) et des preuves d'une restriction en fer qui n'est pas causée par une carence systémique en fer (faible saturation en transferrine [$<20\%$] associée à un taux élevé de ferritine sérique [$> 100 \mu\text{g}$ par litre])

Marqueurs biologiques	Déficit en fer	Anémie de l'inflammation
Hb	Bas	Bas
VGM	Bas	Normal
TCMH	Bas	Normal
%HYPO	Elevé	Bas
Transferrinémie	Elevé	Bas
Ferritinémie	Bas	Elevé
Taux d'hepcidine	Bas	Elevé

Tableau 5: Les valeurs des marqueurs biochimiques en cas d'une carence en fer et d'une anémie inflammatoire.

Le traitement de l'AI est basé sur le traitement de la maladie sous-jacente. Si la maladie est incurable et l'anémie légère, une évaluation minutieuse des avantages et des risques est nécessaire pour éviter les effets secondaires de tout traitement. Les traitements fondés sur la physiopathologie sont limités à l'érythropoïétine et au fer. L'utilisation de l'érythropoïèse stimulant (ESA) supprime l'hepcidine en induisant une érythropoïèse importante. Cette approche est largement utilisée chez les patients atteints de maladie rénale, syndromes myélodysplasiques à faible risque et cancer subissant une chimiothérapie. Néanmoins, un contrôle clinique minutieux est nécessaire car des doses élevées ont des effets secondaires cardiovasculaires.

L'administration de fer par voie intraveineuse peut améliorer la restriction de fer. Le fer oral est généralement inefficace car les niveaux élevés d'hepcidine empêchent son absorption intestinale. Le traitement par transfusions n'est pas recommandé en raison de l'effet transitoire et des effets indésirables; il est limité à une anémie réfractaire sévère [396].

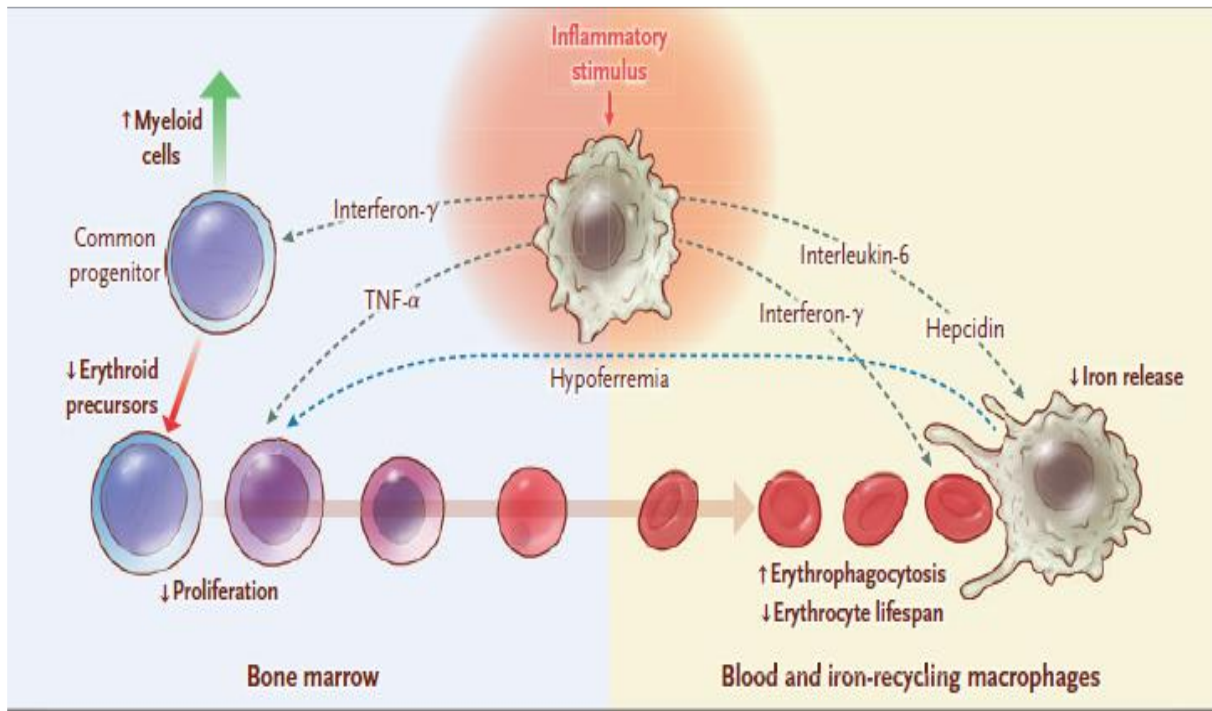


Figure 26: Rôle de l'inflammation systémique dans l'anémie.

L'inflammation systémique est caractérisée par une augmentation du taux des cytokines. L'interféron- γ stimule la production des cellules myéloïdes (flèche verte) plutôt que l'érythropoïèse (flèche rouge), le TNF- α inhibe la prolifération des précurseurs érythroïdes. L'interféron- γ va activer l'érythrophagocytose des macrophages et raccourcir la durée de vie des GR, l'IL-6 en inhibant l'hepcidine inhibe la sortie du fer des macrophages. Conséquence du déficit en fer la prolifération des érythroblastes sera aussi inhibée.

2- Anémies microcytaires rares liées à des anomalies du métabolisme du fer :

Les anémies microcytaires, caractérisées par un volume globulaire moyen inférieur à 80fL, résultent généralement d'une anomalie de synthèse de l'hémoglobine. Les formes les plus habituelles sont dues à une carence en fer alimentaire. Cependant, il existe des formes beaucoup plus rares d'origine génétique. Certaines sont relativement bien connues comme les thalassémies. D'autres, beaucoup plus rares et de découverte plus récente, sont dues à des anomalies de l'absorption ou de l'utilisation du fer. Leur diagnostic ne doit donc être envisagé qu'après exclusion des causes les plus communes d'anémies microcytaires.

On distingue deux groupes de maladies selon l'accumulation de fer dans les érythroblastes : anémies sidéroblastiques et non sidéroblastiques.

Les anémies sidéroblastiques sont un groupe hétérogène de maladies défini par la présence de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse. Lorsqu'il existe un trouble de la synthèse de la protoporphyrine, précurseur direct de l'hème, le fer s'accumule dans les mitochondries et une coloration spécifique du fer sur le myélogramme permet de voir des dépôts de fer périnucléaires dans les érythroblastes, caractéristiques des sidéroblastes en anneau (ring sideroblasts). À côté des formes acquises, probablement les plus fréquentes (syndrome myélodysplasique, carence en pyridoxine, causes toxiques), il existe des formes congénitales d'origine génétique qui sont soit isolées soit syndromiques.

Dans le paragraphe suivant, nous ne parlerons que d'anémies microcytaires non sidéroblastiques.

2.1- Anomalies de la matriptase-2

- Le syndrome « IRIDA » (Iron refractory iron deficiency anemia) : est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une anémie hypochrome microcytaire, un faible taux de saturation de transferrine et un taux d'hepcidine anormalement élevé ou normal. Elle est causée par une mutation du gène *TMPRSS6* situé sur le chromosome 22q12.3 [206], le gène qui code la matriptase-2. Les mutations se propagent le long du gène et peuvent affecter différents domaines de la protéine, en particulier le domaine catalytique [385]. Cette protéase transmembranaire est produite par le foie et inhibe la transcription de l'hépcidine en clivant l'HJV, diminuant ainsi la voie de signalisation BMP et donc l'expression de l'hépcidine [158]. La fonction du gène *TMPRSS6* est essentielle dans le déficit en fer pour permettre aux entérocytes d'augmenter l'absorption du fer, considérée comme un mécanisme de compensation.

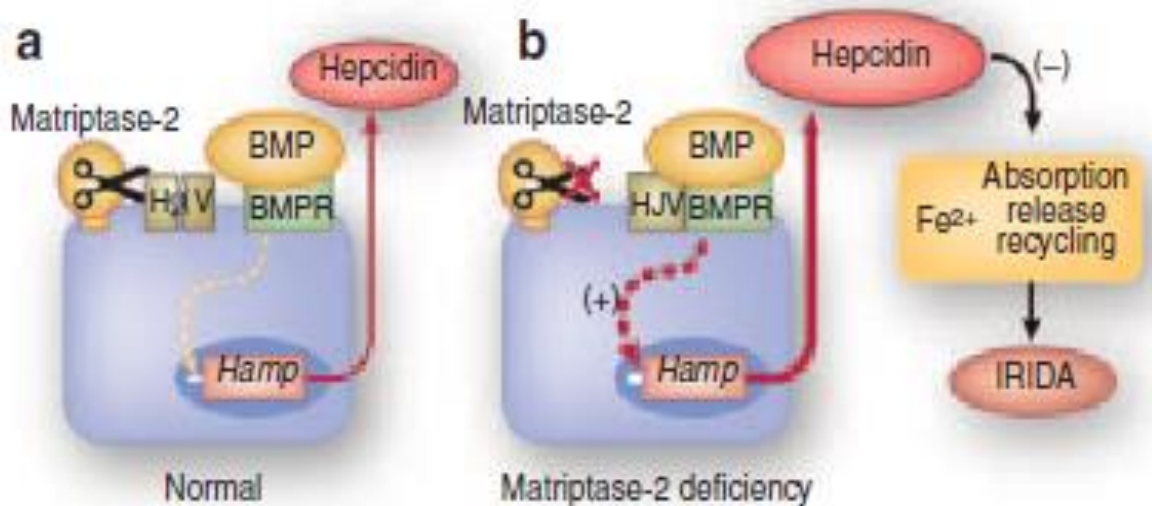


Figure 27: La régulation de l'expression de l'hépcidine par la matriptase-2.

La matriptase-2 empêche la surexpression de l'hepcidine en dégradant l'hémojuveline (HJV), qui agit en tant que corécepteur de la protéine morphogénétique osseuse (BMP) pour favoriser l'expression du gène *Hamp* (a). Dans la carence en matriptase-2 (b), des niveaux élevés de HJV améliorent la voie de signalisation BMP, conduisant à une surexpression de l'hepcidine. L'hepcidine inhibe l'absorption, la libération et le recyclage du fer, provoquant ainsi l'IRIDA.

À ce jour, une quarantaine de mutations du gène *TMPRSS6* ont été identifiées dans une forme génétique d'anémie microcytaire résistante au traitement par le fer oral et transmise sur le mode autosomique récessif. Les tests fonctionnels mis en œuvre indiquent que ces mutations sont de type perte de fonction.

L'IRIDA est présente depuis la naissance et diagnostiquée habituellement à l'enfance. Comparée au déficit en fer classique, les anomalies biologiques font suspecter le diagnostic. En effet, la saturation de la transferrine est fortement diminuée (moins de 10%) en comparaison aux autres formes de déficits en fer. Cependant, la concentration de ferritine dans le sérum est normale, voire élevée [386]. Ceci reflète une accumulation dans les macrophages, due à un taux d'hepcidine élevé, ce qui induit une séquestration du fer. La supplémentation en fer par voie orale est souvent inefficace, l'apport intraveineux peut améliorer partiellement les anomalies biologiques.

Les tests génétiques identifient les mutations du gène *TMPRSS6* seulement dans certains cas (mutations non-sens, mutations avec décalage du cadre de lecture, mutation d'un site d'épissage). Dans certaines mutations faux-sens, seule une analyse fonctionnelle du gène permet de préciser l'étiologie [391]. Le taux d'hepcidine est diminué ou normal. Il est important de faire un dosage de la CRP pour exclure une inflammation.

Quelques patients avec un phénotype d'IRIDA ne présentaient de mutations que dans un seul allèle. Ce qui a soulevé un débat sur le génotype. Différents phénotypes ont été proposés, allant d'une forme sévère d'IRIDA secondaire à une homozygotie ou une hétérozygotie composite à une susceptibilité élevée au déficit en fer conférée par des mutations uniques ou changements polymorphes.

Une approche proposée pour prédire l'IRIDA classique est la normalisation de l'hepcidine par rapport à d'autres paramètres du fer, comme les ratios de saturation (Tsat) / log hepcidine ou Tsat / log ferritine [387]. Selon d'autres auteurs, la plupart des patients avec un phénotype sévère ont une mutation du gène *TMPRSS6* biallélique et, quand non identifiée, le second allèle peut être génétiquement occulte [388]. En général, les sujets avec un seul allèle muté ont un phénotype moins sévère par rapport aux sujets avec deux mutations et répondent mieux au traitement par le fer [387]. Fait intéressant, plusieurs polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) du gène *TMPRSS6*, ont conduit à une susceptibilité au déficit en fer dans certaines populations [389] et chez certains donneurs de sang [390].

Il n'existe pas de traitement optimal défini. La supplémentation orale est inefficace puisque le fer n'est pas absorbé. Il a été rapporté que la supplémentation en acide ascorbique (3 mg par jour) ainsi que le sulfate ferreux oral améliorent le taux d'Hb et de fer chez un nourrisson résistant à la supplémentation orale en fer uniquement. Dans plusieurs études, l'administration de fer IV à des doses relativement élevées entraîne une augmentation de la ferritine sérique, puis une amélioration hématologique à long terme (plusieurs mois à plusieurs années) avec une correction de l'hémoglobine malgré la persistance d'une saturation de la transferrine faible et d'une microcytose. Il semble que les besoins en fer IV pour corriger l'anémie ont tendance à diminuer avec l'âge. Ces observations indiquent d'une part l'importance de l'absorption du fer chez le jeune enfant, particulièrement durant l'enfance où les réserves en fer doivent normalement se constituer, et d'autre part, que le défaut

d'absorption s'est produit par l'administration de fer IV. Celui-ci est capable de restaurer les réserves en fer et d'assurer une correction de l'anémie à long terme, malgré un fer sérique restant anormalement bas. En effet, le fer administré par voie intraveineuse est directement capté par les cellules macrophagiques capables de relâcher le fer nécessaire à l'érythropoïèse malgré la présence, dans la circulation, d'une concentration relativement élevée de l'hepcidine [392]. L'EPO est inefficace.

2.2- Anomalies de la DMT1 :

Le transporteur membranaire DMT1 (aussi appelé Nramp2 ou SLC11A2) est une protéine codée par le gène *SLC11A2* situé sur le chromosome 12q13 constitué de 17 exons. Son altération génétique induit une pathologie de transmission autosomique récessive rare qui associe une anémie avec une surcharge hépatique en fer majeure.

Des études moléculaires indiquent que les anomalies du *SLC11A2* provoquent une altération de l'absorption du fer par les entérocytes ainsi qu'une anomalie de la captation du fer par les érythrocytes [363]. La surcharge en fer systémique suggérerait la présence d'un autre moyen d'absorption de fer au niveau de l'intestin [364]. D'autres auteurs pensent que la surcharge est secondaire aux transfusions à répétition et non à la mutation du DMT1 [365]. L'anémie avec surcharge systémique en fer secondaire à un déficit de DMT1 est une anomalie rare : seulement sept cas rapportés dans la littérature dans des pays différents, dont deux étaient homozygotes et cinq hétérozygotes composites [366-370].

Dans quatre des cinq cas décrits, l'anémie microcytaire hypochrome était présente dès la naissance, avec une augmentation de la saturation de la TF. La ferritinémie était légèrement augmentée, avec des transfusions de GR et supplémentation en fer intraveineuse à répétition. Cinq patients (d'un âge de 5 à 27 ans) présentaient une surcharge en fer du foie démontrée par l'IRM ou biopsie, malgré l'augmentation modérée de la ferritinémie chez trois d'entre eux.

Tous les patients présentant une anémie sévère ont bénéficié d'une transfusion de CGR. Trois patients ont reçu une supplémentation en fer par voie orale, entraînant une augmentation de l'hémoglobine avec une indépendance transfusionnelle chez un patient. Le reste a reçu un traitement par rEpo qui a remonté le taux d'Hb, mais qui n'a pas empêché l'apparition de surcharge chez un patient.

La transfusion et la supplémentation du fer par voie orale ou intraveineuse participent dans la surcharge en fer. La chélation n'est pas efficace pour réduire le fer hépatique et a conduit à une diminution de l'Hb [368]

2.3- Anomalies de la transferrine :

L'atransferrinémie ou hypotransferrinémie congénitale est une maladie autosomique récessive très rare causée par un déficit en transferrine (TF). Elle est due à des mutations du gène *TF* (3q21) codant la TF [371]. En l'absence de synthèse de TF, la distribution du fer est réduite au niveau des précurseurs érythroïdes en développement dans la moelle osseuse, ce qui conduit à une diminution de la synthèse de l'hémoglobine et par conséquent à une anémie et une surcharge en fer dans les tissus périphériques (hémochromatose secondaire). Des études fonctionnelles limitées indiquent une augmentation de l'absorption intestinale secondaire à une réduction de production de l'hepcidine hépatique attribuée à une érythropoïèse défailante et une hypotransferrinémie [373].

Heilmeyer et al. ont été les premiers à la décrire en 1961, chez une petite fille de 7 ans décédée suite à un infarctus du myocarde [372]. A ce jour, seulement 16 cas ont été rapportés dans 14 familles à travers le monde entier [372][376,377]. Des défauts moléculaires sous-jacents dans TF ont été reconnus chez 6 patients. Les patients présentent en début de vie une anémie microcytaire hypochromique. L'anémie est caractérisée par un faible taux de fer sérique et des niveaux élevés de ferritine. Le niveau de transferrine varie de sous les limites de détection à 20% de la normale et est entièrement saturé. Les taux sériques d'hepcidine sont faibles. La teneur en fer dans la

moelle osseuse est réduite avec une diminution du rapport myéloïde : érythroïde chez la plupart des patients [372][373,376]. Les enfants touchés peuvent montrer un retard de croissance avec parfois un retard du développement mental. Il existe des signes de surcharge en fer importante avec hépatomégalie et une endocrinopathie étonnamment précoce (diabète sucré, hyperparathyroïdie secondaire) avec parfois présence de dépôt de fer dans la peau et cardiomyopathie parfois fatale (arythmies, infarctus) [372][377]. Certains patients souffrent d'ostéoporose. Un hypospadias a été rapporté avec d'autres cas d'hypotransferrinémie et pourrait s'expliquer par une hypoxie fœtale conduisant à une anomalie du développement [378].

Le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire de TF. Les parents hétérozygotes ont des concentrations de transferrine diminuées sans anémie ni surcharge systémique en fer.

Le traitement consiste en des perfusions d'apotransferrine soit directement, soit sous forme de plasma. Les données sur la posologie et la fréquence de ces perfusions sont limitées. Des perfusions mensuelles de plasma se sont avérées suffisantes pour normaliser les taux d'Hb et de ferritine sérique. À ce jour, seulement 3 patients ont été traités par apotransferrine [373][379]. L'apotransferrine n'est pas sur le marché. Elle a un statut de médicament orphelin.

2.4- Anomalie de la STEAP 3 :

Le gène *STEAP3* situé sur le chromosome 2q14.2 code pour une ferriréductase du même nom. Les études sur les souris ont montré qu'une absence ou une réduction de l'activité des ferriréductases entraînaient une anémie hypochrome microcytaire sévère, pouvant être corrigée par l'introduction d'une STEAP 3 [380].

Une seule famille a été concernée et décrite à ce jour [381] : Deux frères et une sœur nés de parents sains d'origine pakistanaise en l'absence de consanguinité présentent une anémie sévère (Hb 5.1- 6.1 g/dL), avec microcytose modérée (VGM 71- 80 μ 3) et une saturation de la Tf nettement augmentée. La surcharge en fer a

précédé les transfusions. Suite à une approche gène candidat, une mutation non-sens du gène *STEAP3* a été identifiée à l'état hétérozygote chez les 3 atteints héritée du père. L'hypothèse formulée est que le défaut de *STEAP3* résulterait de la combinaison génotypique d'un allèle muté et d'un allèle hypomorphe. L'étude de l'expression relative des allèles chez les membres de la famille, ainsi que l'étude de l'expression en quantification absolue de ce gène dans cette famille renforcent ces données d'expression.

Le traitement a consisté en une combinaison de transfusions érythrocytaires et de chélation et l'EPO augmentait l'intervalle de transfusion.

	<u>Sidéroblastiques</u>		<u>Non sidéroblastiques</u>			
Gène en cause	<i>ALAS2</i>	<i>SLC25A38</i>	<i>TF</i>	<i>CP</i>	<i>DMT1</i>	<i>TMPRSS6</i>
Mode de transmission	XR	AR	AR	AR	AR	AR
Fonction de la protéine	Synthèse de l'hème	Synthèse de l'hème	Transport du fer plasmatique	Oxydation du fer	Transport membranaire du fer	Régulation de l'hépcidine
Fer sérique et saturation de la transferrine	augmenté	augmenté	Diminué Absence de transferrine	diminué	diminué	Très diminué
<u>Ferritine</u>	augmenté	augmenté	augmenté	augmenté	Normale ou augmentée	Normale ou diminuée
<u>Surcharge parenchymateuse</u>	++ à +++	+++	+++	+++ (foie, SNC)	++ (foie)	-
Traitement	pyridoxine	Greffe de moelle	Transferrine/ plasma frais	Ceruloplasmine/ plasma frais	<u>érythropoïétine</u>	Fer IV

Tableau 6: Tableau comparatif entre les caractéristiques des principales anémies sidéroblastiques et non sidéroblastiques

XR = lié à l'X récessif

AR = autosomique récessif

C- Anomalies moléculaires de fer avec surcharge cérébrale en fer (NBIA) :

La neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer (NBIA en anglais pour neurodegeneration with brain iron accumulation), est un groupe hétérogène de troubles neurologiques héréditaires toujours à l'étude, dans lequel le fer s'accumule dans les ganglions centraux (noyaux gris centraux).

1- Anomalies de la céruloplasmine :

1.1- Epidémiogénétique :

Les mutations du gène *CP* situé sur le chromosome 3q24-q25 constitué de 20 exons et codant pour la céruloplasmine, sont à l'origine de l'acéruloplasminémie.

Plus de 70 variants pathogènes ont été identifiés dans plus de 60 familles dans différentes populations [347 à 358]. L'analyse moléculaire des mutations faux-sens a montré plusieurs mécanismes différents par lesquels des mutations du gène de la céruloplasmine peuvent entraîner un manque d'activité enzymatique (voir figure 28). Les produits du gène muté sont dégradés immédiatement après leur production par les hépatocytes. Dans d'autres mutations non-sens, la céruloplasmine est retenu dans le réticulum endoplasmique, alors que d'autres variants du gène produisent une protéine structurellement anormale ne pouvant pas incorporer du cuivre [351][357][359].

À l'exception d'une étude de concentration de céruloplasmine sérique faite sur 5000 adultes au Japon, qui a montré une prévalence estimée à 1 individu sur 2.000.000 [349], aucune autre étude de prévalence n'a été réalisée.

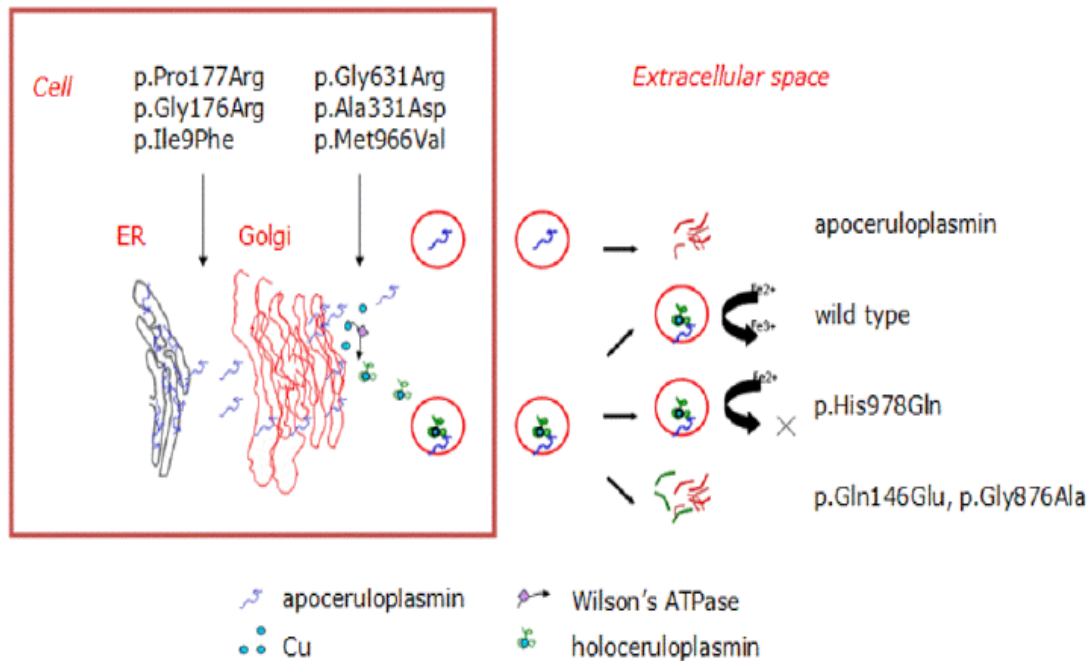


Figure 28: Biosynthèse de la céruloplasmine (Cp). Plusieurs mécanismes différents par lesquels les variants pathogènes faux sens de CP entraînent le manque d'activité enzymatique. Comme p.Pro177Arg, p.Gly176Arg et p.Ile9Phe la protéine mutée est retenue dans le réticulum endoplasmique, l'acéruloplasminémie est causée par des défauts dans le transport de protéines. Les mutations pathogènes p.Gly631Arg, p.Ala331Asp et p.Met966Val provoquent une déficience en CP par d'autres mécanismes: dysfonctionnement indirect d'un site de liaison au cuivre ou autres anomalies structurales dans la protéine qui empêchent l'incorporation de cuivre (Cu) dans le CP. Le variant de protéine p.His978Gln n'a aucune activité ferroxidase. Les variantes des protéines p.Gln146Glu et p.Gly876Ala se dégradent rapidement lorsque l'holocéruloplasmine est sécrétée dans l'espace extracellulaire.

1.2- Description clinique :

Les manifestations cliniques de l'acéruloplasminémie sont la dégénération de la rétine, le diabète sucré et des symptômes neurologiques. Le plus souvent, les patients développent une anémie ferriprive avant le début du diabète ou des symptômes neurologiques. L'expression phénotypique varie au sein d'une même famille [360,362].

Manifestations cliniques		Age de début
Anémie microcytaire (80%)		< 20 ans
Diabète sucré (70%)		< 30 ans : 18% 30-39 ans : 35% 40-49 ans : 31% > 50 ans : 16%
Dégénérescence de la rétine (76%)		Au moins > 20 ans
Manifestations neurologiques (68%)	Ataxie (71%) avec dysarthrie et nystagmus	< 40 ans : 7%
	Mouvement involontaire (64%) avec dystonie (blépharospasme, grimace, dystonie cervicale), tremblements, la chorée.	40-49 ans : 38%
	Syndrome parkinsonien (20%) avec rigidité et akinésie.	50-59 ans : 42%
	Dysfonctionnement cognitif (60%) avec apathie et amnésie	> 60 ans : 13%

Tableau 7: Manifestations cliniques / âge de début dans une étude de 71 personnes atteintes d'acéruplasminémie. [kono & miyajima 2015]

Le dépôt du fer se fait surtout au niveau du foie, du pancréas, du cœur et du cerveau :

- Le dépôt du fer au niveau du foie est plus important par rapport aux autres organes. La mesure de la concentration intra-hépatique en fer ou l'index de fer hépatique permet de quantifier cette surcharge et d'assurer le suivi.
- Le dépôt au niveau des cellules bêta résulte en l'apparition d'un diabète sucré.
- Le dépôt du fer au niveau du cerveau se fait (par ordre décroissant) : globus pallidus > putamen > cortex cérébral > cortex cérébelleux. Un dépôt de fer sévère avec une perte neuronale importante sont observés au niveau des noyaux gris centraux, tandis qu'au niveau du lobe frontal la surcharge en fer et la perte neuronale sont minimales. Le cortex cérébelleux montre une perte importante des cellules de Purkinje. Le dépôt du fer est plus marqué au niveau des astrocytes. La déformation des astrocytes et des structures globulaires sont des traits caractéristiques du cerveau des individus atteints d'acéruplasminémie [357][360][362].

1.3- Diagnostic :

Le diagnostic doit être suspecté chez des individus avec des signes caractéristiques à l'IRM, des signes cliniques et biologiques :

L'imagerie : Hyposignal des images pondérées en T1 et T2 dans le foie ainsi que dans le striatum, le thalamus et le noyau dentelé du cerveau indiquent un dépôt de fer et oriente le diagnostic d'acéruplasminémie.

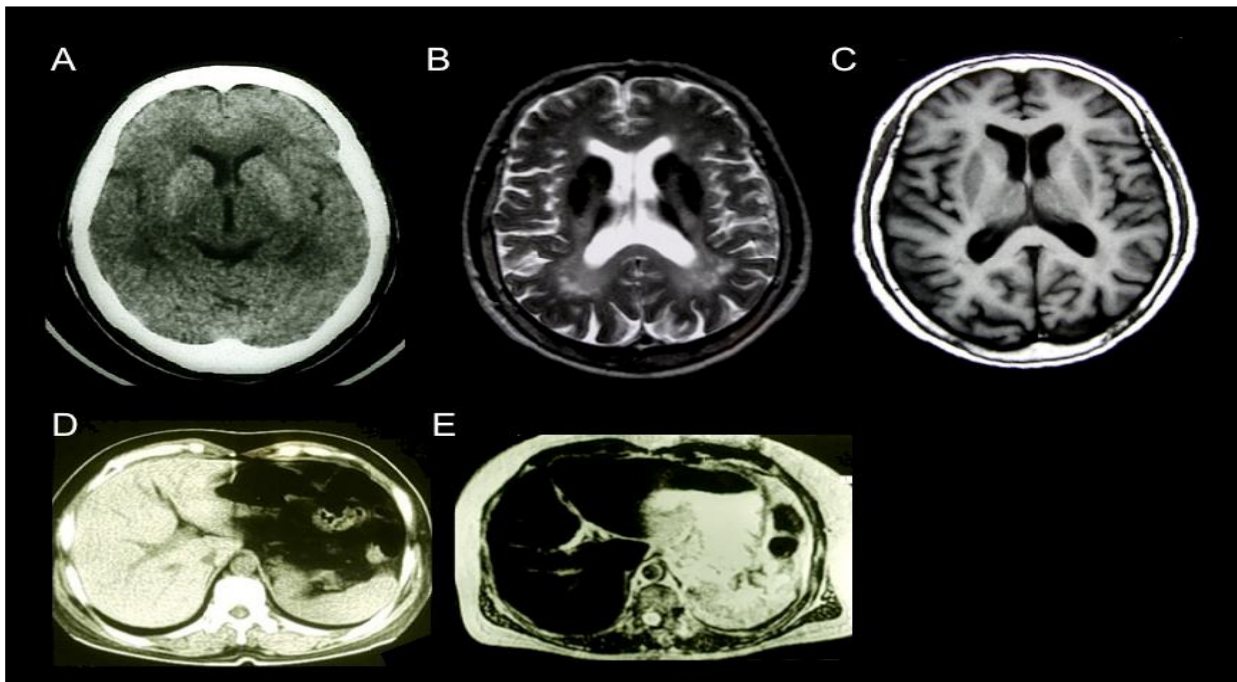


Figure 29: Coupes axiales cérébrales (rangée supérieure) et abdominales (rangée inférieure) de TDM (A,D) et IRM pondérée en T1(C)et T2(B,E) d'un individu atteint d'acéruplasminémie. La TDM du cerveau et de l'abdomen montre des zones anormales de haute densité dans les noyaux gris centraux et le foie. L'IRM montre une atténuation du signal des noyaux gris centraux et du thalamus ainsi que du foie.

La clinique :

- Caractéristiques typiques de la dégradation de la rétine (différentes de la rétinopathie diabétique) ;
- Diabète sucré ;
- Anémie ferriprive ;
- Désordres neurologiques (ataxie, syndrome pyramidal).

La biologie :

- Taux de céruloplasmine sérique <2 mg/dL (concentration normale: 21-36 mg/dL) ;
- Concentration de cuivre sérique <20 $\mu\text{g/dL}$ (concentration normale : 70-125 $\mu\text{g/dL}$) ;
- Concentration de fer sérique <45 $\mu\text{g/dL}$ (concentration normale : homme 60-180 $\mu\text{g/dL}$; femme 60-140 $\mu\text{g/dL}$) ;
- Concentration ferritine sérique >400 ng/mL (concentration normale : homme 45-200 ng/mL; femme 30-100 ng/mL).

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une mutation biallélique du gène *CP*.

1.4 - Diagnostic différentiel :

- Les autres NBIA progressives : neuroferritinopathie et la neurodégénérescence associée à la pantothénate kinase.
- La maladie de Wilson (déficit de céruloplasmine secondaire à la mutation du gène *ATP7B*).
- Les surcharges en fer : les hémochromatoses génétiques, surtout HFE.

- Autres pathologies pouvant entraîner des manifestations cliniques neurologiques similaires (maladie de Huntington, les dystonies génétiques, ataxies spinocérébelleuses....)

1.5 – Traitement :

Les rapports de cas individuels indiquent l'efficacité du traitement chez les personnes atteintes d'acéruplasminémie. Cependant, aucune grande série de patients symptomatiques traités avec des chélateurs de fer et de zinc n'est disponible et donc il n'existe pas de schéma thérapeutique universellement accepté.

Desferrioxamine: traitement avec des agents chélateurs du fer peut être envisagé pour les personnes symptomatiques dont la concentration sanguine en hémoglobine est supérieure à 9 g / dL. Le traitement peut diminuer la concentration sérique de ferritine ainsi que les réserves de fer du cerveau et du foie et peut empêcher la progression des signes / symptômes neurologiques [230].

Déférasirox : un agent chélateur de fer par voie orale, a entraîné une légère amélioration des symptômes cliniques, notamment des performances cognitives, de la démarche et de l'équilibre, chez une personne atteinte d'acéruplasminémie qui n'a pas répondu à la déféroxamine ou à la transfusion de plasma frais congelé [246].

Plasma frais congelé (PFC) : Après l'administration intraveineuse de PFC contenant de la céruloplasmine, la teneur en fer sérique augmente pendant plusieurs heures en raison de l'activité ferroxidase de la céruloplasmine. La teneur en fer dans le foie diminue davantage avec l'administration intraveineuse combinée de PFC et de desferrioxamine qu'avec l'administration de PFC seule. Les signes / symptômes neurologiques peuvent s'améliorer après un traitement PFC répéitif [228].

2- Anomalie de la ferritine :

Les mutations du gène *FTL1* situé sur le chromosome 19q13, constitué de 4 exons et 3 introns et codant pour la chaîne légère 1 de la ferritine sont à l'origine de la neuroferritinopathie (NF), un trouble des noyaux gris centraux à début tardif autosomique dominant.

2.1- Epidémiogénétique :

La neuroferritinopathie a été initialement identifiée en 2001 par *Curtis* chez des membres d'une grande famille de la région de Cumbrie au nord de l'Angleterre [398]. En utilisant une analyse de liaison, les auteurs ont identifié l'insertion d'une adénine en position c.460 (*460InsA*) de l'exon 4 du gène *FTL1* comme la mutation causale d'un trouble neurodégénératif précédemment non reconnu. Initialement, la maladie semblait se limiter à la population du nord de l'Angleterre, où plus de 40 cas avec la même mutation ont été identifiés, suggérant qu'elle provenait d'un ancêtre commun. Par la suite, d'autres cas ont été décrits dans différentes parties du monde. Jusqu'à présent, plus de 90 cas de NF ont été identifiés avec neuf mutations causales dans différents groupes ethniques. Toutes les mutations causales NF, sauf une, sont localisées sur l'exon 4 du gène dans un court fragment d'ADN de 58 nucléotides de longueur [397].

Les mutations produisent un allongement de l'extrémité C de la chaîne L qui altère son interaction normale avec la chaîne lourde, altérant ainsi la capacité de liaison au fer de la ferritine. Il en résulte une accumulation de fer ferreux ou libre (Fe^{2+}), qui provoque des dommages en produisant des radicaux libres et une régulation positive compensatrice de la production de ferritine. Le stress oxydatif conduit à la neurodégénérescence [361]. La dysfonction mitochondriale peut également contribuer à la dysfonction cellulaire dans la NF probablement en affectant la manipulation du fer intra-mitochondrial neuronal. On pense que l'exon 4 du *FTL1* pourrait être reconnu comme un point chaud de mutation (mutation hotspot) [393].

2.2- Clinique :

La NF se présente généralement durant allant de la deuxième à la cinquième décennie de la vie, l'âge moyen d'apparition étant d'environ 40 ans. Les sujets avec des mutations autres que *460InsA* semblent avoir un âge d'apparition plus précoce. Bien qu'aucune prédilection n'ait été observée pour aucun sexe dans la plus grande série, certaines séries signalent une prédominance masculine. Le sexe des patients n'affecte pas l'âge d'apparition de la maladie ou le phénotype clinique [292].

- Symptomatologie motrice :

La NF peut présenter des troubles moteurs variés. Dans une étude de 90 cas faite en 2016 [294], trois des 90 cas signalés étaient asymptomatiques et les données cliniques n'étaient pas disponibles pour quatre autres patients. En analysant tous les cas symptomatiques signalés de NF (n = 83), la chorée (39,7%; n = 33) et la dystonie (38,5%; n = 32) étaient les caractéristiques révélatrices les plus courantes. Cependant, ceux-ci n'étaient pas spécifiques à une mutation *FTL1* particulière ou à une région géographique. Le syndrome parkinsonien (6%; n = 5) et les tics (1,2%; n = 1) en tant que présentation initiale n'ont été observés que chez les patients présentant des mutations *460InsA*. Des tremblements (7,2%; n = 6) au début de la maladie ont été observés chez des patients d'origine française avec *498InsTC* et chez des patients japonais avec *469_484dup16nt*. La mutation *469_484dup16nt* est également observée en Italie, présentant des caractéristiques cliniques similaires (voir figure 30).

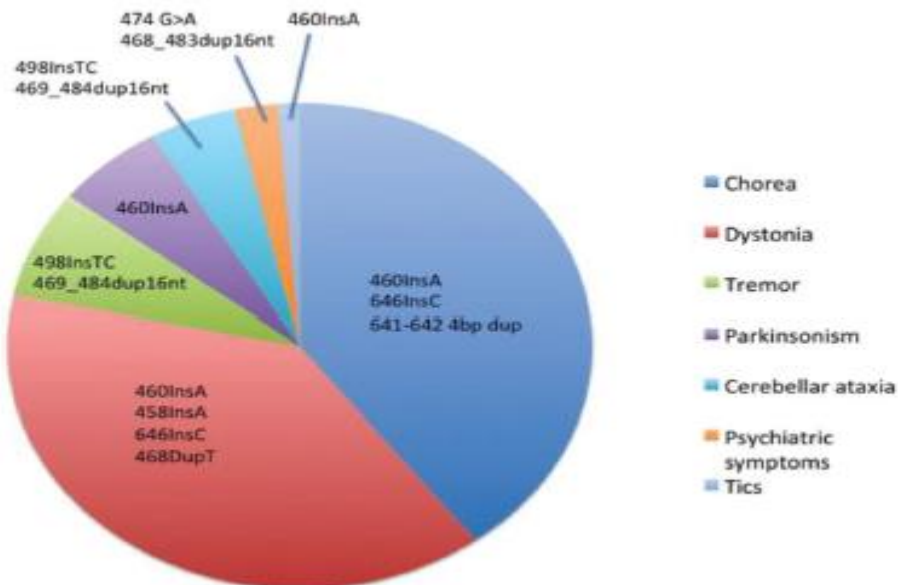


Figure 30: Présentations initiales de patients atteints de neuroferritinopathie avec les mutations respectives dans l'étude de 2016. La chorée (39,7%) et la dystonie (38,5%) sont les présentations initiales les plus courantes, suivies des tremblements (7,2%), du syndrome parkinsonien (6%), de l'ataxie cérébelleuse (4,8%), des symptômes psychiatriques (2,4%) et des tics (1,2%). Les mutations associées sont répertoriées à côté des symptômes.

Les troubles moteurs peuvent rester asymétriques tout au long de l'évolution de la maladie chez près des deux tiers des patients. Quelle que soit la présentation initiale, la plupart des patients développent une dystonie (83%), principalement dans les membres inférieurs, et / ou une chorée (70%). Les symptômes cérébelleux tels que la dysmétrie, l'ataxie et les tremblements palatins sont rapportés chez les patients atteints de NF et peuvent apparaître à n'importe quel stade de la maladie. Bien qu'une démarche instable et des chutes répétées puissent apparaître tôt dans la NF, la majorité des patients restent mobiles même après 20 ans d'apparition de la maladie. La dysarthrie et la dysphagie ont été rapportées chez de nombreux patients. Des signes pyramidaux comprenant la spasticité, des réflexes tendineux vifs et des signes de Babinski ont été rapportés chez certains patients [294].

- Déclin cognitif et symptômes psychiatriques :

L'apparition de troubles cognitifs peut varier de la première décennie à plus de trois décennies après l'apparition des symptômes moteurs. Les caractéristiques suggérant une déficience cognitive frontale et sous-corticale comme la désinhibition, une fluence verbale réduite, un dysfonctionnement exécutif (mémoire à court terme) et des difficultés d'attention prédominent. Parfois, les patients peuvent présenter des symptômes psychiatriques (2,4%; n = 2) (figure 30). L'anxiété, les délires paranoïdes, la psychose aiguë ou la dépression ont été signalés à tout moment au cours de la NF [294].

- Autres signes :

Des troubles du sommeil, y compris l'insomnie, l'apnée du sommeil entraînant une somnolence diurne excessive, ont été signalés. Les autres caractéristiques peuvent inclure une aréflexie et un test de Romberg positif caractéristiques de la dystonie neurovégétative, telles que l'hypotension orthostatique, la constipation, l'incontinence urinaire et l'impotence. Parfois céphalées chroniques et fatigue.

2.3- Diagnostic

Biologique : Tous les paramètres biologiques sont en général normaux, sauf la ferritinémie qui peut parfois diminuer. Bien qu'une diminution de la ferritinémie n'ait pas été observée uniformément dans tous les cas, un faible taux de ferritine sérique dans le contexte d'un trouble du mouvement inconnu avec des antécédents familiaux autosomiques dominants doit faire évoquer le diagnostic de NF [397].

Imagerie : L'IRM supporte le diagnostic de la NF. Les dépôts de fer dans le cervelet, les noyaux gris centraux et le cortex moteur sont détectés par les «séquences en écho de gradient» (T2 *) traditionnelles. Les caractéristiques des dépôts de fer précèdent les signes d'atrophie et de nécrose à l'IRM cérébrale.

L'IRM cérébrale en T2 et T2* est évolutive au cours des décennies. La surcharge en fer n'apparaissant que tardivement, elle peut être normale alors que les patients sont déjà symptomatiques, avec des dystonies notamment. Les classiques hyposignaux initiaux des ganglions de la base évoluent ensuite vers des cavités kystiques [397].

Les tests génétiques de la mutation du gène *FTL1* sont les seuls à confirmer le diagnostic. Rarement, l'individu peut être asymptomatique malgré une mutation confirmée.

Conclusion

En conclusion, les connaissances sur l'homéostasie du fer ont considérablement progressé ces dernières années, ouvrant de nombreuses perspectives diagnostiques et thérapeutiques. Le fer est un élément essentiel pour une vaste gamme de processus biologiques, mais il a également des propriétés toxiques lorsqu'il est à l'état libre. Dans cette thèse, nous avons revu les mécanismes moléculaires responsables du maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme. Nous avons également décrit les pathologies les plus courantes et d'autres plus rares, pouvant résulter de la dérégulation de ces mécanismes.

Cependant, le domaine de la régulation du métabolisme du fer est loin d'être compris. C'est pourquoi des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir les connaissances dans ce domaine. Alors que l'hépcidine est considérée depuis de longues années comme le régulateur primordial de l'homéostasie du fer, nous ne pouvons pas négliger l'importance vitale d'autres mécanismes impliqués dans la régulation du métabolisme du fer. À l'avenir, celles-ci seraient probablement envisagées pour la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces, capables de réduire considérablement les troubles liés au fer.

Résumés

Résumé

Titre : Anomalies moléculaires du métabolisme du fer.

Auteur : Othmane El Manouni

Mots clés : Homéostasie du fer, Hépécidine, Hémochromatoses, Anémie.

Le fer est un oligo-élément essentiel, c'est-à-dire qu'il ne peut pas être synthétisé par l'organisme alors qu'il joue un rôle indispensable. L'alimentation est le seul moyen de s'en procurer. Le métabolisme du fer est un processus complexe qui fait intervenir une dizaine de protéines pour différentes fonctions (transport, absorption, stockage..) dont le but final est de maintenir son taux.

L'hépécidine, un peptide circulant de 25 acides aminés synthétisé par le foie, sécrété dans le plasma et rapidement éliminé dans les urines, en est le principal régulateur. Divers stimuli régulent l'hépécidine positivement (taux de fer ou inflammation) ainsi que négativement (toutes les situations qui stimulent l'érythropoïèse).

Un défaut d'activation de la synthèse d'hépécidine face à un excès de fer est à l'origine des hémochromatoses génétiques, adultes ou juvéniles, alors qu'un défaut de répression est à l'origine d'une anémie par carence martiale, réfractaire au traitement par voie orale (aussi appelée IRIDA).

Un défaut de filtration de l'hépécidine par le rein, lors de l'insuffisance rénale, contribue à l'anémie de cette condition, alors que l'augmentation de l'hépécidine par l'inflammation contribue à l'anémie des états inflammatoires.

Une atteinte des autres protéines impliquées dans le métabolisme comme la céruloplasmine, la ferritine, la ferroportine, la transferrine peut être à l'origine de troubles cliniques plus rares et plus complexes, pouvant associer une surcharge, une anémie ou des troubles neurologiques.

C'est la connaissance de ces anomalies moléculaires qui va nous permettre de mieux appréhender les différentes manifestations cliniques et d'améliorer la thérapeutique et donc la qualité de vie.

Abstract

Titel: Molecular abnormalities of iron metabolism

Author: Othmane EL Manouni

Key words: Iron homeostasis, Hepcidin, Hemochromatosis, Anemia.

Iron is an essential trace element, which means that it cannot be synthesized by the body although it plays an essential role. Food is the only way to get it. Iron metabolism is a complex process which involves more than ten proteins for different functions (transport, absorption, storage, etc.), the final goal of which is to maintain its level.

Hepcidin, a circulating 25 amino acid peptide synthesized by the liver, secreted in plasma and rapidly excreted in the urine, is its main regulator. Various stimuli regulate hepcidin positively (iron levels or inflammation) as well as negatively (all conditions that stimulate erythropoiesis).

A lack of activation of hepcidin synthesis in the face of an excess of iron is the cause of genetic hemochromatosis, adult or juvenile, while a lack of repression is the cause of anemia due to iron deficiency, refractory to oral therapy (also called IRIDA).

Failure to filter hepcidin from the kidney in renal failure contributes to anemia in this condition, while increased hepcidin through inflammation contributes to anemia in inflammatory conditions.

Abnormalities of other proteins involved in metabolism such as ceruloplasmin, ferritin, ferroportin, transferrin can be the cause of rarer and more complex clinical disorders which may associate overload, anemia or neurological disorders.

It is our knowledge of these molecular abnormalities that will allow us to better understand the various clinical manifestations and improve therapy and therefore quality of life.

ملخص

العنوان: التشوهات الجزيئية في استقلاب الحديد

الكاتب: عثمان المنوني

الكلمات الأساسية: استقلاب الحديد – الهيبسدين – ترسب الأصبغة الدموية – فقر الدم

الحديد عنصر ناذر أساسي، مما يعني أنه لا يمكن للجسم إنتاجه على الرغم من أنه يلعب دورا أساسيا. تعتبر التغذية المصدر الوحيد. استقلاب الحديد هو مجموعة من التفاعلات التي تساهم فيها عشرات البروتينات لوظائف مختلفة (النقل، الإمتصاص، التخزين، إلخ) و الهدف النهائي منها هو الحفاظ على مستواه.

الهيبسدين هو ببتيد يحتوي على 25 حمض أميني يتم تصنيعه بواسطة الكبد، يفرز في البلازما و يخرج في البول بسرعة، هو منضمه الأساسي. عدة محفزات يساعد على تحفيز الهيبسدين بشكل إيجابي (مستويات الحديد أو لإلتهاب) و كذلك سلبيا (جميع الحالات التي يحفز الكريات الحمراء).

نقص في تنشيط إنتاج الهيبسدين مقابل زيادة في مستويات الحديد هو سبب داء ترسب الأصبغة الدموية، البالغ أو الصبباني، في حين أن نقص في القمع هو سبب فقر الدم بسبب نقص الحديد مقاومة للعلاج عن طريق الفم (يسمى أيضا IRIDA).

نقص في تصفية الهيبسدين في الفشل الكلوي يساهم في تطور فقر الدم، في حين أن زيادة الهيبسدين من خلال لإلتهاب يساهم تطور فقر الدم في الحالات لإلتهابات.

يمكن أن تكون تشوهات في بعض البروتينات الأخرى المشاركة في لإستقلاب الحديدي مثل السريلوبلازمين، الفريتين، الفيروبوريتين و الترانسفيرين إلخ... تسبب إضطرابات سريرية أكثر ندرة و أكثر تعقيدا و التي قد تربط الحمل الزائد للحديد أو فقر في الدم أو إضطرابات عصبية.

إن معرفتنا بهذه التشوهات الخزنية هي التي ستسمح لنا بفهم أفضل للظاهر السريرية المختلفة و تحسين العلاج و بالتالي رفع من جودة الحياة.

*Références
bibliographiques*

- [1] Brissot, P., and Loreal, O. 2016. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol* 64:505-515.
- [2] Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W.F., Nussberger, S., Gollan, J.L., and Hediger, M.A. 1997. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388:482-488.
- [3] Bruno Baudin. « Homéostasie du fer et aspects nutritionnels ». *La Revue Francophone Des Laboratoires* –Mai 2012- : Vol.42 ; N°.442 ; p : 55-59. Rennes2017
- [4] Assessing the Iron status of populations. WHO 2004. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf
- [5] Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:115–9.
- [6] Anderson GJ, Frazer DM. Recent advances in intestinal iron transport. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:365–72.
- [7] Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:336-55.
- [8] Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes. *Nutrients* 2014;6:1080-102.
- [9] B. Galy, D. Ferring-Appel, C. Becker, N. Gretz, H.J. Grone, K. Schumann, M.W. Hentze, Iron regulatory proteins control a mucosal block to intestinal iron absorption, *Cell Rep.* 3 (2013) 844–857.
- [10] N.T. Le, D.R. Richardson, Ferroportin1: a new iron exportmolecule? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 34 (2002) 103–108.
- [11] K.Y. Yeh, M. Yeh, L. Mims, J. Glass, Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 296 (2009) G55–G65.

- [12] G.M. Brittin, Q.T. Chee, Relation of ferroxidase (ceruloplasmin) to iron absorption, *J. Lab. Clin. Med.* 74 (1969) 53–59.
- [13] Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 15 juill 2008;112(2):219-30.
- [14] S. Young, A. Bomford, Transferrin and cellular iron exchange, *Clin. Sci. (Lond.)* 67 (1984) 273–278.
- [15] P.J. Brown, P.M. Johnson, Isolation of a transferrin receptor structure from sodium deoxycholate-solubilized human placental syncytiotrophoblast plasmamembrane, *Placenta* 2 (1981) 1–10.
- [16] Fleming, R. E., & Bacon, B. R. (2005). Orchestration of iron homeostasis. *New England Journal of Medicine*, 352(17), 1741–1744.
- [17] Boron, W. (2006). In M. Koutsileiris (Ed.), *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. Greek Edition (3rd ed.)*. Athens: Paschalidis Medical Editions.
- [18] C. Hershko, G. Graham, G.W. Bates, E.A. Rachmilewitz, Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity, *Br. J. Haematol.* 40 (1978) 255–263.
- [19] M. Grootveld, J.D. Bell, B. Halliwell, O.I. Aruoma, A. Bomford, P.J. Sadler, Non-transferrin-bound iron in plasma or serum from patients with idiopathic hemochromatosis. Characterization by high performance liquid chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy, *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 4417–4422.
- [20] J.P. Liuzzi, F. Aydemir, H. Nam, M.D. Knutson, R.J. Cousins, Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (2006) 13612–13617.
- [21] P.A. Andrews, Disorders of iron metabolism, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) (1293 author reply 1294).
- [22] H. Shi, K.Z. Bencze, T.L. Stemmler, C.C. Philpott, A cytosolic iron chaperone that de livers iron to ferritin, *Science* 320 (2008) 1207–1210.

- [23] A.D. Sheftel, A.S. Zhang, C. Brown, O.S. Shirihai, P. Ponka, Direct interorganellar transfer of iron from endosome to mitochondrion, *Blood* 110 (2007) 125–132.
- [24] G.C. Shaw, J.J. Cope, L. Li, K. Corson, C. Hersey, G.E. Ackermann, B. Gwynn, A.J. Lambert, R.A. Wingert, D. Traver, N.S. Trede, B.A. Barut, Y. Zhou, E. Minet, A. Donovan, A. Brownlie, R. Balzan, M.J. Weiss, L.L. Peters, J. Kaplan, L.I. Zon, B.H. Paw, Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation, *Nature* 440 (2006) 96–100.
- [25] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2011;375:924–37. (these2013feraspect)
- [26] D. Johnson, D. R. Dean, A. D. Smith et M. K. Johnson, « *Structure, function and formation of biological iron–sulfur clusters* », *Annual Review of Biochemistry*, vol. 74, 2005, p. 247–281. (Wikipedia)
- [27] Lill R, « *Maturation of iron-sulfur proteins in eukaryotes : mechanisms, connected processes, and diseases* », *Annual Review of Biochemistry*, n° 77, 2008, p. 669-700. (Wikipedia)
- [28] X. Liu, E.C. Theil, Ferritin as an iron concentrator and chelator target, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1054 (2005) 136–140.
- [29] J.W. Pollard, Trophicmacrophages in development and disease, *Nat. Rev. Immunol.* 9 (2009) 259–270.
- [30] P.S. Low, S.M. Waugh, K. Zinke, D. Drenckhahn, The role of hemoglobin denaturation and band 3 clustering in red blood cell aging, *Science* 227 (1985) 531–533.
- [31] A. Pantaleo, G. Giribaldi, F. Mannu, P. Arese, F. Turrini, Naturally occurring antiband 3 antibodies and red blood cell removal under physiological and pathological conditions, *Autoimmun. Rev.* 7 (2008) 457–462.
- [32] S.J. Lee, S.Y. Park, M.Y. Jung, S.M. Bae, I.S. Kim, Mechanism for phosphatidylserine dependent erythrophagocytosis in mouse liver, *Blood* 117 (2011) 5215–5223.

- [33] G.J. Bosman, F.L. Willekens, J.M. Werre, Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis? *Cell. Physiol. Biochem.* 16 (2005) 1–8.
- [34] K.D. Poss, S. Tonegawa, Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94 (1997) 10919–10924.
- [35] S. Soe-Lin, S.S. Apte, B. Andriopoulos Jr., M.C. Andrews, M. Schranzhofer, T. Kahawita, D. Garcia-Santos, P. Ponka, Nramp1 promotes efficient macrophage recycling of iron following erythrophagocytosis in vivo, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (2009) 5960–5965.
- [36] Z.L. Harris, A.P. Durley, T.K. Man, J.D. Gitlin, Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96 (1999) 10812–10817.
- [37] Arosio P., Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1800:783–792.
- [38] Wang PJ, McCarrey JR, Yang F, Page DC (2001) An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet* 27:422–426.
- [39] Wagstaff M, Worwood M, Jacobs A (1978) Properties of human tissue iso-ferritins. *Biochem J* 173:969–977.
- [40] Harrison PM, Arosio P (1996) The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1275:161–203.
- [41] Torti FM, Torti SV (May 2002). "Regulation of ferritin genes and protein". *Blood.* 99 (10): 3505–16.
- [42] Punta M, Coggill PC, Eberhardt RY et al (2012) The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res* 40:D290–D301.
- [43] Levi S., Luzzago A., Cesareni G., Cozzi A., Franceschinelli F., Albertini A., Arosio P. Mechanism of ferritin iron uptake: activity of the H-chain and deletion mapping of the ferro-oxidase site. A study of iron uptake and ferro-oxidase activity of human liver, recombinant H-chain ferritins, and of two H-chain deletion mutants. *J. Biol. Chem.* 1988;263:18086–18092.

- [44] Lawson D.M., Artymiuk P.J., Yewdall S.J., Smith J.M., Livingstone J.C., Treffry A., Luzzago A., Levi S., Arosio P., Cesareni G. Solving the structure of human H ferritin by genetically engineering intermolecular crystal contacts. *Nature*. 1991;349:541–544.
- [45] Santambrogio P., Levi S., Arosio P., Palagi L., Vecchio G., Lawson D.M., Yewdall S.J., Artymiuk P.J., Harrison P.M., Jappelli R. Evidence that a salt bridge in the light chain contributes to the physical stability difference between heavy and light human ferritins. *J. Biol. Chem.* 1992;267:14077–14083.
- [46] Levi S., Santambrogio P., Cozzi A., Rovida E., Corsi B., Tamborini E., Spada S., Albertini A., Arosio P. The role of the L-chain in ferritin iron incorporation. Studies of homo and heteropolymers. *J. Mol. Biol.* 1994;238:649–654.
- [47] Finazzi D, Arosio P. Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration. *Arch Toxicol* 2014;88:1787-802.
- [48] Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics* 2014;6:748-73.
- [49] Fef
- [50] Fzef
- [51] S.F. Kemp, R.H. Creech, T.R. Horn, Glycosylated albumin and transferrin: shortterm markers of blood glucose control, *J. Pediatr.* 105 (3) (1984) 394–398.
- [52] Jolivet-Gougeon A, Loreal O, Ingels A, et al. Serum transferrin saturation increase is associated with decrease of antibacterial activity of serum in patients with HFE-related genetic hemochromatosis. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:2502-8.
- [53] R.T. MacGillivray, E. Mendez, J.G. Shewale, S.K. Sinha, J. Lineback-Zins, K. Brew, The primary structure of human serum transferrin. The structures of seven cyanogens bromide fragments and the assembly of the complete structure, *J. Biol. Chem.* 258 (6) (1983) 3543–3553.
- [54] P.T. Gomme, K.B. McCann, J. Bertolini, Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions, *Drug Discov. Today* 10 (4) (2005) 267-273.

- [55] L. Messori, F. Kratz, Transferrin: from inorganic biochemistry to medicine, *Met.-Based Drugs* 1 (2–3) (1994) 161–167.
- [56] J.V. Princiotta, E.J. Zapolski, Functional heterogeneity and pH-dependent dissociation properties of human transferrin, *Biochim. Biophys. Acta* 428 (3) (1976)766–771.
- [57] White KN, Conesa C, Sanchez L, et al. The transfer of iron between ceruloplasmin and transferrins. *Biochimica et biophysica acta* 2012;1820:411-6.
- [58] L. Peyrin-Biroulet, N. Williet, P. Cacoub, Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review, *Am. J. Clin. Nutr.* 102 (6) (2015) 1585–1594.
- [59] L. Sahlstedt, F. Ebeling, L. von Bonsdorff, J. Parkkinen, T. Ruutu, Non-transferrinbound iron during allogeneic stem cell transplantation, *Br. J. Haematol.* 113 (3) (2001) 836–838.
- [60] P. Pootrakul, W. Breuer, M. Sametband, P. Sirankapracha, C. Hershko, Z.I. Cabantchik, Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator, *Blood* 104 (5) (2004) 1504–1510.
- [61] McClelland, A., L.C. Kuhn, and F.H. Ruddle, *The human transferrin receptor gene: genomic organization, and the complete primary structure of the receptor deduced from a cDNA sequence.* *Cell*, 1984. 39(2 Pt 1): p. 267-74.
- [62] Schneider, C., et al., *Primary structure of human transferrin receptor deduced from the mRNA sequence.* *Nature*, 1984. 311(5987): p. 675-8.
- [63] Williams, A.M. and C.A. Enns, *A mutated transferrin receptor lacking asparagine-linked glycosylation sites shows reduced functionality and an association with binding immunoglobulin protein.* *J Biol Chem*, 1991. 266(26): p. 17648-54.
- [64] Zerial, M., et al., *The transmembrane segment of the human transferrin receptor functions as a signal peptide.* *EMBO J*, 1986. 5(7): p. 1543-50.
- [65] Zerial, M., D. Huylebroeck, and H. Garoff, *Foreign transmembrane peptides replacing the internal signal sequence of transferrin receptor allow its translocation and membrane binding.* *Cell*, 1987. 48(1): p. 147-55.

- [66] Young, S.P., A. Bomford, and R. Williams, *The effect of the iron saturation of transferrin on its binding and uptake by rabbit reticulocytes*. *Biochem J*, 1984. 219(2): p. 505-10.
- [67] Beaumont C, Karim Z. (2013). [Iron metabolism: State of the art]. *Rev Med Interne*, 34(1): 17–25
- [68] C.M. Lawrence, S. Ray, M. Babyonyshev, R. Galluser, D.W. Borhani, S.C. Harrison, Crystal structure of the ectodomain of human transferrin receptor, *Science* 286 (5440) (1999) 779–782.
- [69] R.S. Ohgami, D.R. Campagna, E.L. Greer, B. Antiochos, A. McDonald, J. Chen, J.J. Sharp, Y. Fujiwara, J.E. Barker, M.D. Fleming, Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells, *Nat. Genet.* 37 (11) (2005) 1264–1269.
- [70] N.C. Andrews, The iron transporter DMT1, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 31 (10) (1999) 991–994. M. Tabuchi, T. Yoshimori, K. Yamaguchi, T. Yoshida, F. Kishi, Human NRAMP2/ DMT1, which mediates iron transport across endosomal membranes, is localized to late endosomes and lysosomes in HEP-2 cells, *J. Biol. Chem.* 275 (29) (2000) 22220–22228.
- [71] M. Tabuchi, T. Yoshimori, K. Yamaguchi, T. Yoshida, F. Kishi, Human NRAMP2/ DMT1, which mediates iron transport across endosomal membranes, is localized to late endosomes and lysosomes in HEP-2 cells, *J. Biol. Chem.* 275 (29) (2000) 22220–22228.
- [72] I. De Domenico, D. McVey Ward, J. Kaplan, Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9 (1) (2008) 72-81.
- [73] G.D. Roodman, Osteoclasts pump iron, *Cell Metab.* 9 (5) (2009) 405–406.
- [74] E. Wieland, M. Shipkova, Lymphocyte surface molecules as immune activation biomarkers, *Clin. Biochem.* 49 (4–5) (2016) 347–354.
- [75] C.N. Lok, P. Ponka, Identification of a hypoxia response element in the transferrinreceptor gene, *J. Biol. Chem.* 274 (34) (1999) 24147–24152.

- [76] M.M. Xu, J. Wang, J.X. Xie, Regulation of iron metabolism by hypoxia-inducible factors, *Sheng Li Xue Bao* 69 (5) (2017) 598–610.
- [77] T.A. Rouault, The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease, *Nat. Chem. Biol.* 2(8) (2006) 406-414.
- [78] L. Li, C.J. Fang, J.C. Ryan, E.C. Niemi, J.A. Lebron, P.J. Bjorkman, H. Arase, F.M. Torti, S.V. Torti, M.C. Nakamura, W.E. Seaman, Binding and uptake of Hferritin are mediated by human transferrin receptor-1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107 (8) (2010) 3505–3510.
- [79] S. Sakamoto, H. Kawabata, T. Masuda, T. Uchiyama, C. Mizumoto, K. Ohmori, H.P. Koefler, N. Kadowaki, A. Takaori-Kondo, H-ferritin is preferentially incorporated by human erythroid cells through transferrin receptor 1 in a threshold-dependent manner, *PLoS One* 10 (10) (2015) e0139915.
- [80] H. Kawabata, R. Yang, T. Hirama, P.T. Vuong, S. Kawano, A.F. Gombart, H.P. Koefler, Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family, *J. Biol. Chem.* 274 (30) (1999) 20826–20832.
- [81] S. Deaglio, A. Capobianco, A. Cali, F. Bellora, F. Alberti, L. Righi, A. Sapino, C. Camaschella, F. Malavasi, Structural, functional, and tissue distribution analysis of human transferrin receptor-2 by murine monoclonal antibodies and a polyclonal antiserum, *Blood* 100 (10) (2002) 3782-3789.
- [82] West Jr., A.P., Bennett, M.J., Sellers, V.M., Andrews, N.C., Enns, C.A., Bjorkman, P.J., 2000. Comparison of the interactions of transferrin receptor and transferrin receptor 2 with transferrin and the hereditary hemochromatosis protein HFE. *J. Biol. Chem.* 275, 38135–38138.
- [83] Chen, J., et al., *HFE modulates transferrin receptor 2 levels in hepatoma cells via interactions that differ from transferrin receptor 1-HFE interactions.* *J Biol Chem*, 2007. 282(51): p. 36862-70.
- [84] Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, Arvidsson B. Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. *J Clin Invest* 1974;53:247-55.

- [85] Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
- [86] Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006;127:917-28.
- [87] Nakai Y, Inoue K, Abe N, et al. Functional characterization of human proton-coupled folate transporter/heme carrier protein 1 heterologously expressed in mammalian cells as a folate transporter. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2007;322:469-76.
- [88] Le Blanc S, Garrick MD, Arredondo M. Heme carrier protein 1 transports heme and is involved in heme-Fe metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302:C1780-5.
- [89] Latunde-Dada GO, Simpson RJ, McKie AT. Recent advances in mammalian haem transport. *Trends Biochem Sci* 2006; 3: 182-8.
- [90] H. Gunshin, B. Mackenzie, U. V. Berger, Y. Gunshin, M.F. Romero, W.F. Boron, S. Nussberger, J.L. Gollan, M.A. Hediger, Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter, *Nature*. 388 (1997) 482–488.
- [91] Haim Tapiero. « Les oligo-éléments-Prévention des maladies humains ». *Science et biomédecine* ; Edition EDK, Paris -2005- ; p : 7-8.
- [92] G.O. Latunde-Dada et al. « Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism ». *Blood Cells, Molecules and Diseases – Nov/Dec* 2002-; 29(3); p: 356-360.
- [93] G. Nicolas, Sophie Vaultont, Carole Beaumont. « Mécanismes impliqués dans la régulation de l'absorption intestinale du fer ». *Cah. Nutr. Diét* -2004- ; 39(3); p: 195-201.
- [94] Mitchell D. Knuitson, Ph D. « Steap proteins : Implications for iron and copper metabolism». *Nutrition Reviews – July* 2007-; Vol.65: N°.7; p: 335-340.
- [95] S.M. Vidal, D. Malo, K. Vogan, E. Skamene, P. Gros, Natural resistance to infection with intracellular parasites: Isolation of a candidate for Bcg, *Cell*. 73 (1993) 469–485.

- [96] I. Yanatori, Y. Yasui, M. Tabuchi, F. Kishi, Chaperone protein involved in transmembrane transport of iron, *Biochem. J.* 462 (2014) 25–37.
- [97] N. Aziz, H.N. Munro, Iron regulates ferritin mRNA translation through a segment of its 5' untranslated region., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84 (1987) 8478–8482.
- [98] H. Gunshin, C.R. Allerson, M. Polycarpou-Schwarz, A. Rofts, J.T. Rogers, F. Kishi, M.W. Hentze, T.A. Rouault, N.C. Andrews, M.A. Hediger, Iron-dependent regulation of the divalent metal ion transporter, *FEBS Lett.* 509 (2001) 309–316.
- [99] A. Ciechanover, The ubiquitin–proteasome pathway: on protein death and cell life, *EMBO J.* 17 (1998) 7151–7160.
- [100] P.L. Lee, T. Gelbart, C. West, C. Halloran, E. Beutler, The human Nramp2 gene: Characterization of the gene structure, alternative splicing, promoter region and polymorphisms, *Blood Cells, Mol. Dis.* 24 (1998) 199–215.
- [101] <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
- [102] M. Tabuchi, N. Tanaka, J. Nishida-Kitayama, H. Ohno, F. Kishi, Alternative Splicing Regulates the Subcellular Localization of Divalent Metal Transporter 1 Isoforms, *Mol. Biol. Cell.* 13 (2002) 4371–4387.
- [103] N. Hubert, M.W. Hentze, Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99 (2002) 12345–50.
- [104] Vernet M, Corberand J, David V, et al. Recommended algorithms of prescription in the diagnosis of iron deficiency and overload. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001 ; 59 : 149-55.
- [105] McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
- [106] Conrad ME, Schade SG. Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology* 1968;55:35-45.
- [107] Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. *Digestive diseases and sciences* 1991;36:405-8.

- [108] Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al. Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2004;36:455-60.
- [109] Lane, D.J.R.; Lawen, A. Ascorbate and plasma membrane electron transport—Enzymes vs. efflux. *Free Radic. Biol. Med.* 2009, 47, 485–495.
- [110] Linster, C.L.; van Schaftingen, E. Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J.* 2007, 274, 1–22.
- [111] Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ (February 2009). “Intestinal Hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency”. *Cell metabolism.* 9(2): 152-64.
- [112] Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood* 2006;108:1388-94.
- [113] Taylor KM, Morgan HE, Johnson A, Nicholson RI. Structure-function analysis of a novel member of the LIV-1 subfamily of zinc transporters, ZIP14. *FEBS Lett* 2005;579:427-32.
- [114] P. Brissot, E. Brissot Comment j'interprète la saturation de la transferrine. *Revue de la Société Française d'Hématologie* 2017 vol 23, numéro 6.
- [115] Pinilla-Tenas JJ, Sparkman BK, Shawki A, et al. Zip14 is a complex broad-scope metal-ion transporter whose functional properties support roles in the cellular uptake of zinc and nontransferrin-bound iron. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;301:C862-71.
- [116] Zhao N, Gao J, Enns CA, Knutson MD. ZRT/IRT-like protein 14 (ZIP14) promotes the cellular assimilation of iron from transferrin. *J Biol Chem* 2010;285:32141-50.
- [117] Nam H, Wang CY, Zhang L, et al. ZIP14 and DMT1 in the liver, pancreas, and heart are differentially regulated by iron deficiency and overload: implications for tissue iron uptake in iron-related disorders. *Haematologica* 2013;98:1049-57.
- [118] Gao J, Zhao N, Knutson MD, Enns CA. The hereditary hemochromatosis protein, HFE, inhibits iron uptake via down-regulation of Zip14 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 2008;283:21462-8.

- [119] Begum NA, Kobayashi M, Moriwaki Y, Matsumoto M, Toyoshima K, Seya T (2002) Mycobacterium bovis BCG cell wall and lipopolysaccharide induce a novel gene, BIGM103, encoding a 7-TM protein: identification of a new protein family having Zn-transporter and Zn-metalloprotease signatures. *Genomics* 80(6):630–645.
- [120] Wang B, He L, Dong HB, Dalton TP, Nebert DW (2011) Generation of a Slc39a8 hypomorph mouse: Markedly decreased ZIP8 Zn²⁺/HCO₃⁻ transporter expression. *Biochem Biophys Res Commun* 410(2):289–294.
- [121] McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5:299-309.
- [122] Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000;275:19906-12.
- [123] Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000;403:776-81.
- [124] Liu XB, Yang F, Haile DJ. Functional consequences of ferroportin 1 mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35:33-46.
- [125] Wallace DF, Harris JM, Subramaniam VN. Functional analysis and theoretical modeling of ferroportin reveals clustering of mutations according to phenotype. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298:C75-84.
- [126] Gac GL, Ka C, Joubrel R, et al. Structure-Function Analysis of the Human Ferroportin Iron Exporter (SLC40A1): Effect of Hemochromatosis Type 4 Disease Mutations and Identification of Critical Residues. *Human mutation* 2013;34:1371-80.
- [127] Detivaud L, Island ML, Jouanolle AM, et al. Ferroportin Diseases: Functional Studies, a Link Between Genetic and Clinical Phenotype. *Human mutation* 2013.
- [128] Yin Z, Jiang H, Lee ES, et al. Ferroportin is a manganese-responsive protein that decreases manganese cytotoxicity and accumulation. *Journal of neurochemistry* 2010;112:1190-8.

- [129] Troadec MB, Ward DM, Lo E, Kaplan J, De Domenico I. Induction of FPN1 transcription by MTF-1 reveals a role for ferroportin in transition metal efflux. *Blood* 2010;116:4657-64.
- [130] Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005;1:191-200.
- [131] Ramey G, Deschemin JC, Durel B, Canonne-Hergaux F, Nicolas G, Vaulont S. Heparin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica* 2009.
- [132] Bastin J, Drakesmith H, Rees M, Sargent I, Townsend A. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver. *Br J Haematol* 2006;134:532-43.
- [133] Jeong SY, David S. Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system. *J Biol Chem* 2003;278:27144-8.
- [134] Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest* 2009;119:1159-66.
- [135] Taylor M, Qu A, Anderson ER, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice. *Gastroenterology* 2011;140:2044-55.
- [136] Marro S, Chiabrando D, Messana E, et al. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position -7007 of the FPN1 promoter. *Haematologica* 2010;95:1261-8.
- [137] Delaby C, Pilard N, Puy H, Canonne-Hergaux F. Sequential regulation of ferroportin expression after erythrophagocytosis in murine macrophages: early mRNA induction by haem, followed by iron-dependent protein expression. *Biochem J* 2008;411:123-31.
- [138] Viatte L, Lesbordes-Brion JC, Lou DQ, et al. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice. *Blood* 2005;105:4861-4.

- [139] De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin. *Embo J* 2007;26:2823-31.
- [140] di Patti MC, Maio N, Rizzo G, et al. Dominant mutants of ceruloplasmin impair the copper loading machinery in aceruloplasminemia. *J Biol Chem* 2009;284:4545-54.
- [141] *Cahier de formation Bioforma • Métabolisme du fer, physiologie et pathologie - 2011*
- [142] Royle NJ, Irwin DM, Koschinsky ML, MacGillivray RT, Hamerton JL (May 1987). "Human genes encoding prothrombin and ceruloplasmin map to 11p11-q12 and 3q21-24, respectively". *Somatic Cell and Molecular Genetics*. 13 (3): 285–92.
- [143] Holmberg CG, Laurell CB (1948). "Investigations in serum copper. II. Isolation of the Copper containing protein, and a description of its properties". *Acta Chem Scand*. 2: 550–56.
- [144] Calabrese L, Carbonaro M, Musci G. Presence of coupled trinuclear copper cluster in mammalian ceruloplasmin is essential for efficient electron transfer to oxygen. *J Biol Chem* 1989;264:6183_7.
- [145] Harris ZL, Gitlin JD. Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am J Clin Nutr* 1996;63:836S_41S.
- [146] Patel BN, Dunn RJ, David S. Alternative RNA splicing generates a glycosylphosphatidylinositol-anchored form of ceruloplasmin in mammalian brain. *J Biol Chem*. 2000;275:4305–10. PubMed PMID: 10660599.
- [147] WAGNER A. «Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer»
- [148] Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien JP, David S. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2002;22:6578-86.
- [149] Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, Gitschier J, Anderson GJ (February 1999). "Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse". *Nat. Genet*. 21 (2): 195–9.

- [150] Syed, B. A., Beaumont, N. J., Patel, A., Naylor, C. E., Bayele, H. K., Joannou, C. L., et al. (2002). Analysis of the human hephaestin gene and protein: Comparative modelling of the N-terminus ecto-domain based upon ceruloplasmin. *Protein Engineering*, *15*, 205–214.
- [151] Frazer, D. M., Vulpe, C. D., McKie, A. T., Wilkins, S. J., Trinder, D., Cleghorn, G. J., et al. (2001). Cloning and gastrointestinal expression of rat hephaestin: Relationship to other iron transport proteins. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *281*, 931–939.
- [152] Chen, H., Su, T., Attieh, Z. K., Fox, T. C., McKie, A. T., Anderson, G. J., et al. (2003). Systemic regulation of HephAestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood*, *102*, 1893–1899.
- [153] Sakakibara, S., & Aoyama, Y. (2002). Dietary iron-deficiency upregulates hephaestin mRNA level in small intestine of rats. *Life Sciences*, *70*, 3123–3129.
- [154] Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 77-82.
- [155] Monnier PP, Sierra A, Macchi P, Deitinghoff L, Andersen JS, Mann M, et al. RGM is a repulsive guidance molecule for retinal axons. *Nature* 2002 ; 419 : 392-5.
- [156] Nathalie Mario : « Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer » REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2012 - N° 442
- [157] Kuninger D, Kuns-Hashimoto R, Nili M, Rotwein P. Pro-protein convertases control the maturation and processing of the iron-regulatory protein, RGMC/hemojuvelin. *BMC Biochem* 2008 ; 9 : 9.
- [158] Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood* 2008 ; 111 : 924-31.
- [159] Krause, A., et al., *LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity*. *FEBS Lett*, 2000. 480(2-3): p. 147-50.

- [160] Park, C.H., et al., *Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver*. *J Biol Chem*, 2001. 276(11): p. 7806-10.
- [161] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 7811-9.
- [162] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knock-out mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 8780-5.
- [163] Lesbordes-Brion JC, Viatte L, Bennoun M, et al. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis. *Blood* 2006 ; 108 : 1402-5.
- [164] Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 4596-601.
- [165] Lou, D.Q., Nicolas, G., Lesbordes, J.C., Viatte, L., Grimber, G., Szajnert, M.F., Kahn, A., Vaulont, S., 2004. Functional differences between hepcidin 1 and 2 in transgenic mice. *Blood* 103, 2816–2821.
- [166] Valore EV, Ganz T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:132-8.
- [167] Gagliardo B, Kubat N, Faye A, et al. Pro-hepcidin is unable to degrade the iron exporter ferroportin unless matured by a furin-dependent process. *J Hepatol* 2009;50:394-401.
- [168] Del Gaudio G, Lombardi L, Maisetta G, et al. Antifungal activity of the non cytotoxic human peptide hepcidin 20 against fluconazole resistant *Candida glabrata* in human vaginal fluid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013.
- [169] Maisetta G, Vitali A, Scorciapino MA, et al. pH-dependent disruption of *Escherichia coli* ATCC 25922 and model membranes by the human antimicrobial peptides hepcidin 20 and 25. *The FEBS journal* 2013;280:2842-54.
- [170] H. Kulaksiz, E. Fein, P. Redecker, W. Stremmel, G. Adler, Y. Cetin, Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide, *J. Endocrinol.* 197 (2008) 241–249.

- [171] H. Kulaksiz, F. Theilig, S. Bachmann, S.G. Gehrke, D. Rost, A. Janetzko, Y. Cetin, W. Stremmel, The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney, *J. Endocrinol.* 184 (2005) 361–370.
- [172] N.B. Nguyen, K.D. Callaghan, A.J. Ghio, D.J. Haile, F. Yang, Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 291 (2006) L417–L425.
- [173] 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.* 17 déc 2004;306(5704):2090-3
- [174] Fernandes, A., Preza, G.C., Phung, Y., De Domenico, I., Kaplan, J., Ganz, T., Nemeth, E., 2009. The molecular basis of hepcidin-resistant hereditary hemochromatosis. *Blood* 114, 437–443.
- [175] Preza, G.C., Pinon, R., Ganz, T., Nemeth, E., 2013. Cellular catabolism of the iron-regulatory peptide hormone hepcidin. *PLoS One* 8, e58934.
- [176] Sham, R.L., Phatak, P.D., West, C., Lee, P., Andrews, C., Beutler, E., 2005. Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with a novel ferroportin mutation and unique clinical features. *Blood Cells Mol. Dis.* 34, 157–161.
- [177] Preza, G.C., Ruchala, P., Pinon, R., Ramos, E., Qiao, B., Peralta, M.A., Sharma, S., Waring, A., Ganz, T., Nemeth, E., 2011. Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. *J. Clin. Invest.* 121, 4880–4888.
- [178] Qiao, B., Sugianto, P., Fung, E., Del-Castillo-Rueda, A., Moran-Jimenez, M.J., Ganz, T., Nemeth, E., 2012. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. *Cell Metab.* 15, 918–924.
- [179] Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 28 avr 2011;117(17):4425-33.
- [180] Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 Cotransporter Is Down-regulated by Hepcidin via Proteasome Internalization and Degradation. *Gastroenterology.* avr 2011;140(4):1261-1271.e1.

- [181] Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valdés P, Núñez MT. Heparin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* janv 2008;294(1):G192-198.
- [182] Hancock RE. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *The Lancet infectious diseases* 2001;1:156-64.
- [183] Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, et al. Heparin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood* 2011;118:4129-39.
- [184] Bohne F, Martinez-Llordella M, Lozano JJ, et al. Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. *J Clin Invest* 2012;122:368-82.
- [185] Wang, R.H., Li, C., Xu, X., Zheng, Y., Xiao, C., Zerfas, P., Cooperman, S., Eckhaus, M., Rouault, T., Mishra, L., Deng, C.X., 2005. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of heparin expression. *Cell Metab.* 2, 399–409.
- [186] Bandyopadhyay A, Yadav PS, Prashar P. BMP signaling in development and diseases: a pharmacological perspective. *Biochemical pharmacology* 2013;85:857-64.
- [187] Babbitt, J.L., Huang, F.W., Wrighting, D.M., Xia, Y., Sidis, Y., Samad, T.A., Campagna, J.A., Chung, R.T., Schneyer, A.L., Woolf, C.J., Andrews, N.C., Lin, H.Y., 2006. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates heparin expression. *Nat. Genet.* 38, 531–539.
- [188] Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J* 2000;19:1745-54.
- [189] Kautz, L., Meynard, D., Monnier, A., Darnaud, V., Bouvet, R., Wang, R.H., Deng, C., Vaulont, S., Mosser, J., Coppin, H., Roth, M.P., 2008. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood* 112, 1503–1509.
- [190] Vujic Spasic, M., Sparla, R., Mleczko-Sanecka, K., Migas, M.C., Breitkopf-Heinlein, K., Dooley, S., Vaulont, S., Fleming, R.E., Muckenthaler, M.U., 2013. Smad6 and Smad7 are co-regulated with heparin in mouse models of iron overload. *Biochim. Biophys. Acta* 1832, 76–84.

- [191] Patel, N., Varghese, J., Masaratana, P., Latunde-Dada, G.O., Jacob, M., Simpson, R.J., McKie, A.T., 2014. The transcription factor ATOH8 is regulated by erythropoietic activity and regulates HAMP transcription and cellular pSMAD1,5,8 levels. *Br. J. Haematol.* 164, 586–596.
- [192] Meynard, D., Vaja, V., Sun, C.C., Corradini, E., Chen, S., Lopez-Otin, C., Grgurevic, L., Hong, C.C., Stirnberg, M., Gutschow, M., Vukicevic, S., Babitt, J.L., Lin, H.Y., 2011. Regulation of TMPRSS6 by BMP6 and iron in human cells and mice. *Blood* 118, 747–756.
- [193] Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10289-93.
- [194] Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat Genet* 2009;41:478-81.
- [195] Andriopoulos B, Jr., Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009;41:482-7.
- [196] Enns, C.A., Ahmed, R., Wang, J., Ueno, A., Worthen, C., Tsukamoto, H., Zhang, A.S., 2013. Increased iron loading induces Bmp6 expression in the non-parenchymal cells of the liver independent of the BMP-signaling pathway. *PLoS One* 8, e60534.
- [197] Steinbicker, A.U., Bartnikas, T.B., Lohmeyer, L.K., Leyton, P., Mayeur, C., Kao, S.M., Pappas, A.E., Peterson, R.T., Bloch, D.B., Yu, P.B., Fleming, M.D., Bloch, K.D., 2011. Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice. *Blood* 118, 4224–4230.
- [198] Mayeur, C., Leyton, P.A., Kolodziej, S.A., Yu, B., Bloch, K.D., 2014a. BMP type II receptors have redundant roles in the regulation of hepatic hepcidin gene expression and iron metabolism. *Blood* 124, 2116–2123.
- [199] Darshan, D., Frazer, D.M., Anderson, G.J., 2010. Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev. Mol. Med.* 12, e36.

- [200] Lin, L., Goldberg, Y.P., Ganz, T., 2005. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood* 106, 2884–2889.
- [201] Zhang, A.S., Anderson, S.A., Meyers, K.R., Hernandez, C., Eisenstein, R.S., Enns, C.A., 2007. Evidence that inhibition of hemojuvelin shedding in response to iron is mediated through neogenin. *J. Biol. Chem.* 282, 12547–12556.
- [202] Meyerhardt JA, Look AT, Bigner SH, Fearon ER. Identification and characterization of neogenin, a DCC-related gene. *Oncogene* 1997;14:1129-36.
- [203] Zhang, A.S., West Jr., A.P., Wyman, A.E., Bjorkman, P.J., Enns, C.A., 2005. Interaction of hemojuvelin with neogenin results in iron accumulation in human embryonic kidney 293 cells. *J. Biol. Chem.* 280, 33885–33894.
- [204] Zhang, A.S., Yang, F., Wang, J., Tsukamoto, H., Enns, C.A., 2009. Hemojuvelin-neogenin interaction is required for bone morphogenic protein-4-induced hepcidin expression. *J. Biol. Chem.* 284, 22580–22589.
- [205] Velasco G, Cal S, Quesada V, Sanchez LM, Lopez-Otin C. Matriptase-2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. *J Biol Chem* 2002;277:37637-46.
- [206] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
- [207] Folgueras AR, de Lara FM, Pendas AM, et al. Membrane-bound serine protease matriptase-2 (*Tmprss6*) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood* 2008;112:2539-45.
- [208] Finberg, K.E., Whittlesey, R.L., Fleming, M.D., Andrews, N.C., 2010. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by *Tmprss6* is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood* 115, 3817–3826.
- [209] Enns CA, Ahmed R, Zhang AS. Neogenin interacts with matriptase-2 to facilitate hemojuvelin cleavage. *J Biol Chem* 2012;287:35104-17.

- [210] Feder, JN; Gnirke, A; Thomas, W; Tsuchihashi, Z; Ruddy, DA; Basava, A; Dormishian, F; Domingo R, Jr; Ellis, MC; Fullan, A; Hinton, LM; Jones, NL; Kimmel, BE; Kronmal, GS; Lauer, P; Lee, VK; Loeb, DB; Mapa, FA; McClelland, E; Meyer, NC; Mintier, GA; Moeller, N; Moore, T; Morikang, E; Prass, CE; Quintana, L; Starnes, SM; Schatzman, RC; Brunke, KJ; Drayna, DT; Risch, NJ; Bacon, BR; Wolff, RK (August 1996). "A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis". *Nature Genetics*. 13 (4): 399–408.
- [211] Gerhard, G.S., A.E. Ten Elshof, and M.J. Chorney, *Hereditary haemochromatosis as an immunological disease*. *British journal of haematology*, 1998. 100(2): p. 247-255.
- [212] Goswami, T., Andrews, N.C., 2006. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J. Biol. Chem.* 281, 28494–28498.
- [213] Fleming, R.E., Migas, M.C., Holden, C.C., Waheed, A., Britton, R.S., Tomatsu, S., Bacon, B.R., Sly, W.S., 2000. Transferrin receptor 2: continued expression in mouse liver in the face of iron overload and in hereditary hemochromatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 2214–2219.
- [214] Wu, X.G., Wang, Y., Wu, Q., Cheng, W.H., Liu, W., Zhao, Y., Mayeur, C., Schmidt, P.J., Yu, P.B., Wang, F., Xia, Y., 2014. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood* 124, 1335–1343.
- [215] D'Alessio, F., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U., 2012. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation. *J. Hepatol.* 57, 1052–1060.
- [216] Ganz, T., Nemeth, E., 2015. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 15 (8), 500–510.
- [217] Kim, A., Fung, E., Parikh, S.G., Valore, E.V., Gabayan, V., Nemeth, E., Ganz, T., 2014. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin. *Blood* 123, 1129–1136.

- [218] Schmidt, P.J., 2015. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation. *J. Biol. Chem.* 290, 18975–18983.
- [219] Wallace, D.F., Subramaniam, V.N., 2015. Analysis of IL-22 contribution to hepcidin induction and hypoferrremia during the response to LPS in vivo. *Int. Immunol.* 27 (6), 281–287.
- [220] Pietrangelo, A., Dierssen, U., Valli, L., Garuti, C., Rump, A., Corradini, E., Ernst, M., Klein, C., Trautwein, C., 2007. STAT3 is required for IL-6-gp130- dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 132, 294–300.
- [221] Wrighting, D.M., Andrews, N.C., 2006. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 108, 3204–3209.
- [222] Island ML, Jouanolle AM, Mosser A, 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;94:720-4.
- [223] Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, et al. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood* 2012;120:431-9.
- [224] Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood.* 24 juill 2014;124(4):479-82.
- [225] V.H. Haase, Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 299 (2010) F1–F13.
- [226] R.J. Kewley, M.L. Whitelaw, A. Chapman-Smith, The mammalian basic helix-loop helix/PAS family of transcriptional regulators, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36 (2004) 189–204.
- [227] P.H. Maxwell, M.S. Wiesener, G.W. Chang, S.C. Clifford, E.C. Vaux, M.E. Cockman, C.C. Wykoff, C.W. Pugh, E.R. Maher, P.J. Ratcliffe, The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis, *Nature* 399 (1999) 271–275.

- [228] Yonekawa M, Okabe T, Asamoto Y, Ohta M. A case of hereditary ceruloplasmin deficiency with iron deposition in the brain associated with chorea, dementia, diabetes mellitus and retinal pigmentation: administration of fresh-frozen human plasma. *Eur Neurol.* 1999;42:157–62.
- [229] C.K. Mukhopadhyay, B. Mazumder, P.L. Fox, Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 21048–21054.
- [230] Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, Shimizu H, Sakai N, Gitlin JD. Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Ann Neurol.* 1997;41:404–7.
- [231] P.J. Lee, B.H. Jiang, B.Y. Chin, N.V. Iyer, J. Alam, G.L. Semenza, A.M. Choi, Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia, *J. Biol. Chem.* 272 (1997) 5375–5381.
- [232] G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte, J.L. Danan, X. Bigard, I. Devaux, C. Beaumont, A. Kahn, S. Vaulont, The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation, *J. Clin. Invest.* 110 (2002) 1037–1044.
- [233] G.G. Braliou, M.V. Verga Falzacappa, G. Chachami, G. Casanovas, M.U. Muckenthaler, G. Simos, 2-Oxoglutarate-dependent oxygenases control hepcidin gene expression, *J. Hepatol.* 48 (2008) 801–810.
- [234] S.O. Choi, Y.S. Cho, H.L. Kim, J.W. Park, ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBP alpha and STAT-3, *Biochem. Biophys. Res Commun.* 356 (2007) 312–317.
- [235] Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood* 2013;122:1122–8.
- [236] Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology.* 2011;43:433–9.
- [237] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica* 2010;95:505–8

- [238] Gammella E, Diaz V, Recalcati S, Buratti P, Samaja M, Dey S, et al. Erythropoietin's inhibiting impact on hepcidin expression occurs indirectly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308:R330–5.
- [239] Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84(6):1967–2702.
- [240] Pak M, Lopez M, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006;108:3730–5.
- [241] Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Nečas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006;55:667–74.
- [242] Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678–84.
- [243] Jiang X, Gao M, Chen Y, Liu J, Qi S, Ma J, et al. EPO-dependent induction of erythroferrone drives hepcidin suppression and systematic iron absorption under phenylhydrazine-induced hemolytic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2016;58:45–51.
- [244] Gray NK, Hentze MW. Iron regulatory protein prevents binding of the 43S translation pre-initiation complex to ferritin and eALAS mRNAs. *EMBO J*. 1994;13:3882–91.
- [245] Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:1–13.
- [246] Skidmore FM, Drago V, Foster P, Schmalfuss IM, Heilman KM, Streiff RR. Aceruloplasminaemia with progressive atrophy without brain iron overload: treatment with oral chelation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:467–70.
- [247] M.L. Wallander, E.A. Leibold, R.S. Eisenstein, Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins, *Biochim. Biophys. Acta* 1763 (2006) 668–689.
- [248] B. Guo, J.D. Phillips, Y. Yu, E.A. Leibold, Iron regulates the intracellular degradation of iron regulatory protein 2 by the proteasome, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 21645–21651.

- [249] A.A. Salahudeen, J.W. Thompson, J.C. Ruiz, H.W. Ma, L.N. Kinch, Q. Li, N.V. Grishin R.K. Bruick, An E3 ligase possessing an iron-responsive hemerythrin domain is a regulator of iron homeostasis, *Science* 326 (2009) 722–726.
- [250] T.Moroishi, M. Nishiyama, Y. Takeda, K. Iwai, K.I. Nakayama, The FBXL5-IRP2 axis is integral to control of iron metabolism in vivo, *Cell Metab.* 14 (2011) 339–351.
- [251] M.C. Sammarco, S. Ditch, A. Banerjee, E. Grabczyk, Ferritin L and H subunits are differentially regulated on a post-transcriptional level, *J. Biol. Chem.* 283 (2008) 4578–4587.
- [252] A. Lymboussaki, E. Pignatti, G. Montosi, C. Garuti, D.J. Haile, A. Pietrangelo, The role of the iron responsive element in the control of ferroportin1/IREG1/MTP1 gene expression, *J. Hepatol.* 39 (2003) 710–715.
- [253] J.L. Casey, D.M. Koeller, V.C. Ramin, R.D. Klausner, J.B. Harford, Iron regulation of transferrin receptor mRNA levels requires iron-responsive elements and a rapid turnover determinant in the 3' untranslated region of the mRNA, *EMBO J.* 8 (1989) 3693–3699
- [254] Lebrón, J.A., et al., *Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor.* *Cell*, 1998. 93(1): p. 111-123.
- [255] Waheed, A., et al., *Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997. 94(23): p. 12384- 2389.
- [256] *2-microglobulin-binding site in class I major-histocompatibility-complex alpha-chains and proteins of related sequences.* *The Biochemical journal*, 1991. 277 (Pt 2): p. 359-369.
- [257] Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. (2005) Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *The New England Journal of Medicine* 352: 1769–1778

- [258] Niederau C, Niederau CM, Littauer A, et al. (1998) Screening for iron overload and iron deficiency. *Annals of Internal Medicine* 128: 337–345.
- [259] Pietrangelo, A. (2010). Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 139, 393–408, 408.e1–e2.
- [260] Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2015 Jul 8.
- [261] Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G-->A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*. 2002;359:211–8.
- [262] Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, English DR, Gertig DM, Delatycki MB, Nicoll AJ, Southey MC, Hopper JL, Giles GG, Anderson GJ, Olynyk JK, Powell LW, Allen KJ, et al. *HFE* C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009;50:94–101.
- [263] Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology*. 2002;122:646–51.
- [264] Deugnier Y, Mosser J. Modifying factors of the *HFE* hemochromatosis phenotype. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:531-40.
- [265] Beaton, M.D., and Adams, P.C. (2006). Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.* 20, 257–260.
- [266] Guyader, D., Jacquelinet, C., Moirand, R., Turlin, B., Mendler, M.H., Chaperon, J., David, V., Brissot, P., Adams, P., and Deugnier, Y. (1998). Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 115, 929–936.
- [267] Anaes (2004). Evaluation clinique et économique du dépistage de l'Hémochromatose *HFE1* en 2004 (Anaes).

- [268] Deugnier, Y., Jouanolle, A.-M., Chaperon, J., Moirand, R., Pithois, C., Meyer, J.-F., Pouchard, M., Lafraisse, B., Brigand, A., Caserio-Schoenemann, C., et al. (2002). Genderspecific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br. J. Haematol.* *118*,1170–1178.
- [269] Moirand, R., Adams, P.C., Bicheler, V., Brissot, P., and Deugnier, Y. (1997). Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann. Intern. Med.* *127*, 105–110.
- [270] Jacolot, S., Le Gac, G., Scotet, V., Quere, I., Mura, C., and Ferec, C. (2004). HAMP as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype. *Blood* *103*, 2835–2840.
- [271] Le Gac, G., Mons, F., Jacolot, S., Scotet, V., Férec, C., and Frébourg, T. (2004a). Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two siblings of north French descent. *Br. J. Haematol.* *125*, 674–678.
- [272] Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood.* 2010;116:317–25.
- [273] Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., and Crawford, D.H.G. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* *122*, 281–289.
- [274] Lainé, F., and Deugnier, Y. (2006). Increased expression of hepcidin in obese patients: impact on phenotypic expression of hemochromatosis and pathophysiology of dysmetabolic iron overload syndrome. *Gastroenterology* *131*, 2028.
- [275] Fracanzani AL, Piperno A, Valenti L, Fraquelli M, Coletti S, Marchi A, et al. Hemochromatosis in Italy in the last 30 years: role of genetic and acquired factors. *Hepatology* 2010;51:501–10.
- [276] Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Laine F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62:682–9.

- [277] Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24–9
- [278] Loréal O, Deugnier Y, Moirand R, Lauvin L, Guyader D, Jouanolle H, et al. Liver fibrosis in genetic hemochromatosis. *J Hepatol* 1992;16:122–7.
- [279] Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moirand R, Guggenbuhl P, Jouanolle A-M, Catheline M, et al. Elevated parathyroid hormone 44- 68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:799–806.
- [280] Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228–34.
- [281] Sulpice L, Rayar M, Boucher E, Pele F, Pracht M, Meunier B, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of genetic hemochromatosis on outcome and overall survival after surgical resection. *J Surg Res* 2013;180:56–61.
- [282] McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis. *Am J Med* 1999;106:619–24.
- [283] Chevrant-Breton J. *Cutaneous manifestations of hemochromatosis. Hemochromatosis*. Cambridge University Press (CUP); 2010:290–6.
- [284] Guggenbuhl P. Joint involvement in hemochromatosis. *Rev Prat a*. 2015;65:678–9.
- [285] Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, Rampini C, Pulixi E, Varenna M, et al. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol* 2008;35:153–8.
- [286] Bardou-Jacquet E, Laine F, Guggenbuhl P, Morcet J, Jezequel C, Guyader D, et al. Worse outcomes of patients with HFE hemochromatosis with persistent increases in transferrin saturation during maintenance therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 [Epub ahead of print].
- [287] Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporosis Int* 2005;16:1809–14.

- [288] Strohmeyer G, Niederau C. *Diabetes mellitus and hemochromatosis. Hemochromatosis*. Cambridge University Press (CUP); 2010;268–77.
- [289] Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, Ramm GA. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;56:904–11.
- [290] Walsh CH. *Non-diabetic endocrinopathy in hemochromatosis. Hemochromatosis*. Cambridge University Press (CUP); 2010;278–89.
- [291] Muhlestein JB. *Cardiac abnormalities in hemochromatosis. Hemochromatosis*. Cambridge University Press (CUP); 2010;297–311.
- [292] Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the *FTL1* 460InsA mutation. *Brain*. 2007;130:110–119.
- [293] Distante S. *HFE* gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalised population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000;47:575–9.
- [294] Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnoses and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016;6:355.
- [295] Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, Arbustini E, Grasso M, Vercesi E, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997;90:814–21.
- [296] Le Lan C. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527–31.
- [297] Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, Jansen RT, Hendriks JC, Swinkels DW. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol* 2012;87:977–83.
- [298] Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107–19.

- [299] Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D’Alba R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22:1127–31.
- [300] Falize L, Guillygomarc’h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472–7.
- [301] L. Silvestri, A. Pagani, C. Fazi et al., “Defective targeting of hemojuvelin to plasma membrane is a common pathogenetic mechanism in juvenile hemochromatosis,” *Blood*, vol. 109, no. 10, pp. 4503–4510, 2007.
- [302] Alessia Pagani, Laura Silvestri, Antonella Nai, Clara Camaschella “ Hemojuvelin N-Terminal Mutants Reach The Plasma Membrane But Do Not Activate The Hepcidin Response” *Haematologica* October 2008 93: 1466-1472.
- [303] Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med*. 2016;18:618–26.
- [304] Ikuta K, Hatayama M, Addo L, Toki Y, Sasaki K, Tatsumi Y, Hattori A, Kato A, Kato K, Hayashi H, Suzuki T, Kobune M, Tsutsui M, Gotoh A, Aota Y, Matsuura M, Hamada Y, Tokuda T, Komatsu N, Kohgo Y. Iron overload patients with unknown etiology from national survey in Japan. *Int J Hematol*. 2017;105:353–60.
- [305] Lanzara C, Roetto A, Daraio F, Rivard S, Ficarella R, Simard H, Cox TM, Cazzola M, Piperno A, Gimenez-Roqueplo AP, Grammatico P, Volinia S, Gasparini P, Camaschella C. Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Blood*. 2004;103:4317–21.
- [306] Kong X, Xie L, Zhu H, Song L, Xing X, Yang W, Chen X. Genotypic and phenotypic spectra of hemojuvelin mutations in primary hemochromatosis patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:171.
- [307] Santos PC, Cançado RD, Pereira AC, Schetttert IT, Soares RA, Pagliusi RA, Hirata RD, Hirata MH, Teixeira AC, Figueiredo MS, Chiattonne CS, Krieger JE, Guerra-Shinohara EM. Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:302–7.

- [308] Koyama C, Hayashi H, Wakusawa S, Ueno T, Yano M, Katano Y, Goto H, Kidokoro R. Three patients with middle-age-onset hemochromatosis caused by novel mutations in the hemojuvelin gene. *J Hepatol.* 2005;43:740–2.
- [309] Ravasi G, Pelucchi S, Mariani R, Silvestri L, Camaschella C, Piperno A. A severe hemojuvelin mutation leading to late onset of HFE2-hemochromatosis. *Dig Liver Dis.* 2018;50:859–62.
- [310] Filali M, Le Jeune C, Durand E, Grinda JM, Roetto A, Daraio F, Bruneval P, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Juvenile hemochromatosis HJV-related revealed by cardiogenic shock. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;33:120–4.
- [311] Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail.* 2010;16:888–900.
- [312] De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, Mariani R, Alberti F, Papanikolaou G, Politou M, Lockitch G, Girelli D, Fargion S, Cox TM, Gasparini P, Cazzola M, Camaschella C. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2002;117:973–9.
- [313] Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:837–47.
- [314] Backe MB, Moen IW, Ellervik C, Hansen JB, Mandrup-Poulsen T. Iron regulation of pancreatic beta-cell functions and oxidative stress. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:241–73.
- [315] Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, Nicoll AJ, Gertig DM, McLaren CE, Giles GG, Hopper JL, Anderson GJ, Olynyk JK, Powell LW, Gurrin LC. HealthIron Study Investigators. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology.* 2010;52:925–33.
- [316] Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18016.
- [317] Ramzan K, Imtiaz F, Al-Ashgar HI, AlSayed M, Sulaiman RA. Juvenile hemochromatosis and hepatocellular carcinoma in a patient with a novel mutation in the HJV gene. *Eur J Med Genet.* 2017;60:308–11.

- [318] Vaiopoulos G, Papanikolaou G, Politou M, Jibreel I, Sakellaropoulos N, Loukopoulos D. Arthropathy in juvenile hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:227–30.
- [319] 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. *Nat Genet.* 2000;25:14–5.
- [320] Radio FC, Majore S, Binni F, Valiante M, Ricerca BM, De Bernardo C, Morrone A, Grammatico P. TFR2-related hereditary hemochromatosis as a frequent cause of primary iron overload in patients from Central-Southern Italy. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52:83–7.
- [321] Kawabata H, Fleming RE, Gui D, Moon SY, Saitoh T, O’Kelly J, et al. Expression of hepcidin is down-regulated in Tfr2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood.* 2005;105:376–81.
- [322] J. Chen, J. Wang, K.R. Meyers, C.A. Enns, Transferrin-directed internalization and cycling of transferrin receptor 2, *Traffic* 10 (2009) 1488–1501.
- [323] Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G, Cali A, De Gobbi M, Gasparini P, Camaschella C. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood.* 2001;97:2555–60.
- [324] Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R, Olivieri O, Corrocher R, Camaschella C. Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology.* 2002;122:1295–302.
- [325] Hayashi H, Wakusawa S, Motonishi S, Miyamoto K, Okada H, Inagaki Y, Ikeda T. Genetic background of primary iron overload syndromes in Japan. *Intern Med.* 2006;45:1107–11.
- [326] Camaschella C, Poggiali E. Rare types of genetic hemochromatosis. *Acta Haematol.* 2009;122:140–5.
- [327] Piperno A, Roetto A, Mariani R, Pelucchi S, Corengia C, Daraio F, Piga A, Garozzo G, Camaschella C. Homozygosity for transferrin receptor-2 Y250X mutation induces early iron overload. *Haematologica.* 2004;89:359–60.

- [328] Biasiotto G, Camaschella C, Forni GL, Polotti A, Zecchina G, Arosio P. New TFR2 mutations in young Italian patients with hemochromatosis. *Haematologica*. 2008;93:309–10.
- [329] Joshi R, Shvartsman M, Morán E, Lois S, Aranda J, Barqué A, de la Cruz X, Bruguera M, Vagace JM, Gervasini G, Sanz C, Sánchez M. Functional consequences of transferrin receptor-2 mutations causing hereditary hemochromatosis type 3. *Mol Genet Genomic Med*. 2015;3:221–32.
- [330] Ravasi G, Rausa M, Pelucchi S, Arosio C, Greni F, Mariani R, Pelloni I, Silvestri L, Pineda P, Camaschella C, Piperno A. Transferrin receptor 2 mutations in patients with juvenile hemochromatosis phenotype. *Am J Hematol*. 2015;90:E226–7.
- [331] Peters TM, Meulders AF, Redert K, Cuijpers ML, Rennings AJ, Janssen MC, Blijlevens NM, Swinkels DW. TFR2-related haemochromatosis in the Netherlands: a cause of arthralgia in young adulthood. *Neth J Med*. 2017;75:56–64.
- [332] Funakoshi N, Chaze I, Alary AS, Tachon G, Cunat S, Giansily-Blaizot M, Bismuth M, Larrey D, Pageaux GP, Schved JF, Donnadiou-Rigole H, Blanc P, Aguilar-Martinez P. The role of genetic factors in patients with hepatocellular carcinoma and iron overload - a prospective series of 234 patients. *Liver Int*. 2016;36:746–54.
- [333] Piubelli C, Castagna A, Marchi G, Rizzi M, Busti F, Badar S, Marchetti M, De Gobbi M, Roetto A, Xumerle L, Suku E, Giorgetti A, Delledonne M, Olivieri O, Girelli D. Identification of new BMP6 pro-peptide mutations in patients with iron overload. *Am J Hematol*. 2017;92:562–8.
- [334] Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*. 2001; 28: 213-4.
- [335] Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S et al. Autosomal dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. 2001; 108: 619-23.
- [336] Unal S, Piperno A, Gumruk F. Iron chelation with deferasirox in a patient with de-novo ferroportin mutation. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:1-3.

- [337] Gordeuk VR, Caleffi A, Corradini E, et al. Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the SCL40A1 (ferroportin 1) gene small star, filled. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31(3):299-304.
- [338] Beutler E, Barton JC, Felitti VJ, et al. Ferroportin 1 (SCL40A1) variant associated with iron overload in African-Americans. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31(3):305-309.
- [339] Barton JC, Acton RT, Rivers CA, et al. Genotypic and phenotypic heterogeneity of African Americans with primary iron overload. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31(3):310-319.
- [340] Barton JC, Acton RT, Lee PL, West C. SLC40A1 Q248H allele frequencies and Q248H-associated risk of non-HFE iron overload in persons of sub-Saharan African descent. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;39(2):206-211.
- [341] Altamura S, Kessler R, Grone HJ, et al. Resistance of ferroportin to hepcidin binding causes exocrine pancreatic failure and fatal iron overload. *Cell Metab.* 2014;20(2):359-367.
- [342] Pietrangelo, A. (2004). The ferroportin disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 32, 131–138.
- [343] Cohen, L.A., Gutierrez, L., Weiss, A., Leichtmann-Bardoogo, Y., Zhang, D.L., Crooks, D.R., Sougrat, R., Morgenstern, A., Galy, B., Hentze, M.W., et al. (2010). Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 116, 1574–1584.
- [344] Drakesmith, H.; Nemeth, E.; Ganz, T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab.* 2015, 22, 777–787.
- [345] Cazzola M. Genetic disorders of iron overload and the novel “ferroportin disease”. *Haematologica.* 2003; 88: 721-4.
- [346] Wallace, D.F.; Subramaniam, V.N. (2007). « non-HFE haemochromatosis ». *World journal of Gastroenterology.* 13 (35): 4690-4698.
- [347] Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, Hiyamuta S, Ikeda S, Shimizu N, Yanagisawa N. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet.* 1995;9:267–72.

- [348] Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, Furihata K, Yonekawa M, Okabe T, Yamashita N, Ohta M, Ikeda S. A novel splicing mutation in the ceruloplasmin gene responsible for hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis. *J Neurol Sci.* 1998;156:30–4.
- [349] Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Yonekawa O, Kanno T. Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology.* 1999;53:617–9.
- [350] Daimon M, Susa S, Ohizumi T, Moriai S, Kawanami T, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Kato T. A novel mutation of the ceruloplasmin gene in a patient with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation (HypoCPGM). *Tohoku J Exp Med.* 2000;191:119–25.
- [351] Hellman NE, Schaefer M, Gehrke S, Stegen P, Hoffman WJ, Gitlin JD, Stremmel W. Hepatic iron overload in aceruloplasminaemia. *Gut.* 2000;47:858–60.
- [352] Kohno S, Miyajima H, Takahashi Y, Inoue Y. Aceruloplasminemia with a novel mutation associated with parkinsonism. *Neurogenetics.* 2000;2:237–8.
- [353] Bosio S, De Gobbi M, Roetto A, Zecchina G, Leonardo E, Rizzetto M, Lucetti C, Petrozzi L, Bonuccelli U, Camaschella C. Anemia and iron overload due to compound heterozygosity for novel ceruloplasmin mutations. *Blood.* 2002;100:2246–8.
- [354] Loréal O, Turlin B, Pigeon C, Moisan A, Ropert M, Morice P, Gandon Y, Jouanolle AM, Verin M, Hider RC, Yoshida K, Brissot P. Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights. *J Hepatol.* 2002;36:851–6.
- [355] Mariani R, Arosio C, Pelucchi S, Grisoli M, Piga A, Trombini P, Piperno A. Iron chelation therapy in aceruloplasminaemia: study of a patient with a novel missense mutation. *Gut.* 2004;53:756–8.
- [356] Shang HF, Jiang XF, Burgunder JM, Chen Q, Zhou D. Novel mutation in the ceruloplasmin gene causing a cognitive and movement disorder with diabetes mellitus. *Mov Disord.* 2006;21:2217–20.
- [357] Kono S. Aceruloplasminemia. *Curr Drug Targets.* 2012;13:1190–9.

- [358] Pérez-Aguilar F, Burguera JA, Benlloch S, Berenguer M, Rayon JM. Aceruloplasminemia in an asymptomatic patient with a new mutation. Diagnosis and family genetic analysis. *J Hepatol.* 2005;42:947–9.
- [359] Kono S, Miyajima H. Molecular and pathological basis of aceruloplasminemia. *Biol Res.* 2006;39:15–23.
- [360] Miyajima H, Takahashi Y, Kono S. Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. *Biometals.* 2003;16:205–13.
- [361] Levi S, Finazzi D. Neurodegeneration with brain iron accumulation: update on pathogenic mechanisms. *Front Pharmacol.* 2014.
- [362] Kono S, Miyajima H. Aceruloplasminemia. In: Rosenberg RN, Pascual JM, eds. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease.* 5 ed. Elsevier, Academic Press. 2015:495-506.
- [363] Touret N, Martin-Orozco N, Paroutis P, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying iron transport deficiency in microcytic anemia. *Blood.* 2004;104(5):1526-1533.
- [364] Priwitzerova M, Pospisilova D, Prchal JT, et al. Severe hypochromic microcytic anemia caused by a congenital defect of the iron transport pathway in erythroid cells. *Blood.* 2004;103(10):3991-3992.
- [365] Casale M., Borriello A., Scianguetta S., Roberti D., Caiazza M., Bencivenga D., et al. (2018). Hereditary hypochromic microcytic anemia associated with loss-of-function DMT1 gene mutations and absence of liver iron overload. *Am. J. Hematol.* 93 E58–E60. 10.1002/ajh.24988.
- [366] Mims, M.P., Guan, Y., Pospisilova, D., Priwitzerova, M., Indrak, K., Ponka, P., Divoky, V. & Prchal, J.T. (2005) Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood*, 105, 1337–1342.
- [367] Blanco, E., Kannengiesser, C., Grandchamp, B., Tasso, M. & Beaumont, C. (2009) Not all DMT1 mutations lead to iron overload. *Blood Cells Molecules and Diseases*, 43, 199–201.

- [368] Iolascon, A., d'Apolito, M., Servedio, V., Cimmino, F., Piga, A. & Camaschella, C. (2006) Microcytic anemia and hepatic iron overload in a child with compound heterozygous mutations in DMT1 (SCL11A2). *Blood*, 107, 349–354.
- [369] Blanco, E., Kannengiesser, C., Grandchamp, B., Tasso, M. & Beaumont, C. (2009) Not all DMT1 mutations lead to iron overload. *Blood Cells Molecules and Diseases*, 43, 199–201.
- [370] Bardou-Jacquet, E., Island, M.L., Jouanolle, A.M., Detivaud, L., Fatih, N., Ropert, M., Brissot, E., Mosser, A., Maisonneuve, H., Brissot, P. & Loreal, O. (2011) A novel N491S mutation in the human SLC11A2 gene impairs protein trafficking and in association with the G212V mutation leads to microcytic anemia and liver iron overload. *Blood Cells Molecules and Diseases*, 47, 243–248.
- [371] Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood*. 2000;96(13):4071-4074.
- [372] Heilmeyer L, Keller W, Vivell O, et al. Congenital atransferrinemia in a 7-year-old girl [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1961;86:1745-1751.
- [373] Hayashi A, Wada Y, Suzuki T, Shimizu A. Studies on familial hypotransferrinemia: unique clinical course and molecular pathology. *Am J Hum Genet*. 1993;53(1):201-213.
- [374] Trombini P, Coliva T, Nemeth E, et al. Effects of plasma transfusion on hepcidin production in human congenital hypotransferrinemia. *Haematologica*. 2007;92(10):1407-1410.
- [375] Bartnikas TB, Andrews NC, Fleming MD. Transferrin is a major determinant of hepcidin expression in hypotransferrinemic mice. *Blood*. 2011;117(2):630-637.
- [376] Shamsian BS, Rezaei N, Arzanian MT, Alavi S, Khojasteh O, Eghbali A. Severe hypochromic microcytic anemia in a patient with congenital atransferrinemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 26(5):356-362.
- [377] Aslan D, Crain K, Beutler E (2007) A new case of human atransferrinemia with a previously undescribed mutation in the transferrin gene. *Acta Haematol* 118:244–247

- [378] Goldwurm S, Biondi A (2000) Case of congenital hypotransferrinemia suggests that tissue hypoxia during fetal development may cause hypospadias. *Am J Med Genet* 95:287
- [379] Hromec A, Payer J Jr, Killinger Z, Rybář I, Rovenský J. Congenital atransferrinemia [in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1994;119(18):663-666.
- [380] Ohgami RS, Campagna DR, Antiochos B, et al. nm1054: a spontaneous, recessive, hypochromic, microcytic anemia mutation in the mouse. *Blood.* 2005;106(10):3625-3631.
- [381] Grandchamp B, Hetet G, Kannengiesser C, et al. A novel type of congenital hypochromic anemia associated with a nonsense mutation in the STEAP3/TSAP6 gene. *Blood* 2011; 118:6660-6.
- [382] Canali, S., Wang, C. Y., Zumbrennen-Bullough, K. B., Bayer, A., and Babitt, J. L. (2017). Bone morphogenetic protein 2 controls iron homeostasis in mice independent of Bmp6. *Am. J. Hematol.* 92, 1204–1213.
- [383] Pasricha, S. R., Lim, P. J., Duarte, T. L., Casu, C., Oosterhuis, D., Mleczko-Sanecka, K., et al. (2017). Hepcidin is regulated by promoter-associated histone acetylation and HDAC3. *Nat. Commun.* 8:403.
- [384] Camaschella, C., and Pagani, A. (2018). Advances in understanding iron metabolism and its crosstalk with erythropoiesis. *Br. J. Haematol.* 182, 481–494.
- [385] De Falco, L., Silvestri, L., Kannengiesser, C., Moran, E., Oudin, C., Rausa, M., et al. (2014). Functional and clinical impact of novel TMPRSS6 variants.
- [386] De Falco, L., Sanchez, M., Silvestri, L., Kannengiesser, C., Muckenthaler, M. U., Iolascon, A., et al. (2013). Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica* 98, 845–853. doi: 10.3324/haematol.2012.075515.
- [387] Donker, A. E., Schaap, C. C., Novotny, V. M., Smeets, R., Peters, T. M., van den Heuvel, B. L., et al. (2016). Iron refractory iron deficiency anemia: a heterogeneous disease that is not always iron refractory. *Am. J. Hematol.* 91, E482–E490.

- [388] Heeney, M. M., Guo, D., De Falco, L., Campagna, D. R., Olbina, G., Kao, P. P., et al. (2018). Normalizing hepcidin predicts TMPRSS6 mutation status in patients with chronic iron deficiency. *Blood* 132, 448–452. doi: 10.1182/blood-2017-03-773028.
- [389] An, P., Wu, Q., Wang, H., Guan, Y., Mu, M., Liao, Y., et al. (2012). TMPRSS6, but not TF, TFR2 or BMP2 variants are associated with increased risk of iron-deficiency anemia. *Hum. Mol. Genet.* 21, 2124–2131.
- [390] Sorensen, E., Rigas, A. S., Didriksen, M., Burgdorf, K. S., Thorner, L. W., Pedersen, O. B., et al. (2019). Genetic factors influencing hemoglobin levels in 15,567 blood donors: results from the Danish blood donor study. *Transfusion* 59, 226–231.
- [391] Silvestri, L., Rausa, M., Pagani, A., Nai, A., and Camaschella, C. (2013). How to assess causality of TMPRSS6 mutations? *Hum. Mutat.* 34, 1043–1045.
- [392] Puy H, Manceau H, Karim Z, Kan-Nengiesser C. Anémies microcytaires rares. *Bull Acad Natl Med* 2016;200:335–47.
- [393] Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene.
- [394] Weiss, G., and Goodnough, L. T. (2005). Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1011–1023.
- [395] Ganz, T. (2019). Anemia of inflammation. *N. Engl. J. Med.* 381, 1148–1157.
- [396] Pagani A, Nai A, Silvestri L and Camaschella C (2019) *Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. Front. Physiol.* 10:1294.
- [397] Levi S, Rovida E. Neuroferritinopathy: from ferritin structure modification to pathogenetic mechanism. *Neurobiol Dis.* 2015;81:134–143
- [398] Curtis ARJ, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet.* 2001;28:350–354.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 261

سنة : 2020

التشوهات الجزيئية في استقلاب الحديد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد عثمان المنوني

المزاد في 18 غشت 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : استقلاب الحديد؛ الهيبسدين؛ ترسب الأصبغة الدموية؛ فقر الدم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة منى نزيه

عضو

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس اجعيدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي