

Les hémochromatoses

Pierre Brissot^{a,b,e,*}, Martine Ropert^{c,e}, Edouard Bardou-Jacquet^{a,b,e}, Marianne Latournerie^{a,b,e}, Anne-Marie Jouanolle^{b,d}, Olivier Loréal^{a,b,e}

RÉSUMÉ

Définies comme étant des surcharges en fer d'origine génétique, les hémochromatoses se différencient des surcharges en fer secondaires ou acquises, en particulier post-transfusionnelles. Les hémochromatoses correspondent à plusieurs affections, dont la plus fréquente, l'hémochromatose liée au gène *HFE* (ou hémochromatose de type 1) a été identifiée génétiquement en 1996. Cette avancée diagnostique déterminante a permis la découverte ultérieure de situations de surcharges génétiques non liées au gène *HFE*, dénommées hémochromatoses 2, 3 et 4, auxquelles peuvent s'ajouter quelques autres entités qui étaient connues de plus longue date telles que l'atransferrinémie ou l'acéruлоplasminémie héréditaire. L'approche diagnostique repose essentiellement sur les données conjuguées de la clinique, de la biologie générale et moléculaire, et de l'imagerie. Le recours à la ponction-biopsie hépatique est devenu beaucoup plus rare. Les progrès très marqués dans la compréhension physiopathologique de ces maladies ouvrent désormais des perspectives thérapeutiques innovantes.

Surcharge en fer – hémochromatose – transferrine – ferritine – fer non lié à la transferrine – hepcidine – hémoujuvéline – récepteur de la transferrine de type 2 – ferroportine – céruлоplasmin.

SUMMARY

The hemochromatoses

Defined as iron overload of genetic origin, hemochromatoses differ from secondary or acquired iron overload, especially due to multiple transfusions. Hemochromatoses correspond to several conditions, including the most common form, related to the *HFE* gene (type 1 hemochromatosis) and genetically identified in 1996. This identification led to the subsequent discovery of genetic overload situations not related to the *HFE* gene, known as hemochromatosis 2, 3 and 4, to which can be added a few previously described entities such as hereditary atransferrinemia or aceruloplasminemia. The diagnostic approach is essentially based on combined clinical, biochemical, molecular biology, and imaging data. The use of liver biopsy has become much rarer. Very marked advances in the pathophysiological understanding of the diseases now open innovative therapeutic prospects.

Iron overload – hemochromatosis – transferrin – ferritin – non-transferrin bound iron – hepcidine – hemojuvelin – transferrin receptor 2 – ferroportin – ceruloplasmin.

1. Introduction

Longtemps représentée uniquement par l'hémochromatose « classique », liée à la mutation du gène *HFE*, le champ pathologique des surcharges génétiques en fer

s'est aujourd'hui élargi de plusieurs autres entités dont l'identification a été rendue possible par la découverte en 1996 du gène *HFE* [1]. Cette découverte a en effet ouvert la possibilité de reconnaître que des cas authentiques de surcharges en fer familiales n'entraient pas dans ce « cadre *HFE* » [2]. La présente revue s'attachera à préciser les principales entités génétiques en cause, les grands mécanismes expliquant le développement de la surcharge en fer et la toxicité du fer, la stratégie diagnostique – qui fait une place de choix aux explorations biologiques – et la prise en charge thérapeutique, présente et à venir.

2. Principales formes d'hémochromatoses (tableau I)

2.1. Hémochromatose liée au gène *HFE* (hémochromatose de type 1) [3]

De loin la forme la plus fréquente, il s'agit d'une maladie récessive liée à des mutations du gène *HFE*, localisé sur le chromosome 6. L'homozygotie pour la mutation p.Cys282Tyr (C282Y) représente plus de 90 % des formes d'hémochromatoses. Environ 3 sujets sur 1 000 de la population générale sont homozygotes pour p.Cys282Tyr, avec une prévalence encore plus fréquente en Bretagne et surtout en Irlande. L'expression est tardive (âge adulte :

a Service des maladies du foie

Centre hospitalier universitaire Pontchaillou
35033 Rennes cedex 9

b Centre de référence des surcharges en fer rares d'origine génétique

Centre hospitalier universitaire Pontchaillou
35033 Rennes cedex 9

c Laboratoire de biochimie

Centre hospitalier universitaire Pontchaillou
35033 Rennes cedex 9

d Laboratoire de génétique moléculaire

Centre hospitalier universitaire Pontchaillou
35033 Rennes cedex 9

e INSERM UMR 991 – Université de Rennes 1

Centre hospitalier universitaire Pontchaillou
35033 Rennes cedex 9

* Correspondance

pierre.brissot@univ-rennes1.fr

article reçu le 11 janvier, accepté le 13 janvier 2012.

© 2012 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Tableau I – Principales surcharges génétiques en fer.

Type	Chromosome	Gène ^a	Mode de transmission ^b
Hémochromatose types 1 - 4			
1	6	<i>HFE</i>	R
2A	1	<i>HJV</i>	R
2B	19	<i>HAMP</i>	R
3	7	<i>TFR2</i>	R
4A	2	<i>SLC40A1</i>	D
4B	2	<i>SLC40A1</i>	D
Autres surcharges génétiques en fer			
Acéruplasminémie	3	<i>CP</i>	R
Atransferrinémie	3	<i>TF</i>	R

^a *HJV*: hémoujuvéline. *HAMP*: hepcidine. *TFR2*: récepteur transferrine 2. *SLC40A1*: ferroportine.
^b *CP*: céruloplasmine. *TF*: transferrine.
^c R: mode de transmission récessif. D: mode de transmission dominant.

souvent à partir de 40 ans chez l'homme et de 50 ans chez la femme) et la pénétrance partielle, une surcharge en fer cliniquement significative ne serait en effet observée que chez 1 % des femmes et un peu moins de 30 % des hommes. La mutation p.His63Asp (H63D) n'est, à l'état hétérozygote, qu'un simple polymorphisme. Lorsqu'elle est associée à p.Cys282Tyr, elle correspond à une hétérozygotie composite dont l'expression ne dépasse guère une élévation modérée de la saturation de la transferrine et de la ferritine. L'homozygotie p.His63Asp n'est en règle pas considérée comme pouvant, à elle seule, entraîner une surcharge en fer cliniquement exprimée.

2.2. Hémochromatose juvénile (hémochromatose de type 2)

Elle est liée à des mutations soit du gène de l'hémoujuvéline [4] (chromosome 1) – correspondant à la forme 2A – soit du gène de l'hepcidine [5] (chromosome 19), correspondant à la forme 2B. Elle se caractérise par une expression précoce, chez l'adolescent ou l'adulte jeune (moins de 30 ans), et par la prédominance des atteintes cardiaque et endocrinienne.

2.3. Hémochromatose de type 3

Elle est en rapport avec des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2 [6, 7] (chromosome 7). Elle survient en règle chez l'adulte, mimant une hémochromatose de type 1 mais peut aussi survenir chez le sujet jeune réalisant alors un tableau proche de l'hémochromatose juvénile.

2.4. Hémochromatose de type 4 ou maladie de la ferroportine [8, 9]

Moins rare que les hémochromatoses 2 et 3, elle est la seule forme de surcharge génétique en fer à transmission dominante. Elle correspond le plus souvent à une surcharge en fer prédominant au niveau du système macrophagique (rate, cellules de Kupffer au niveau du foie) avec hyposidérémie et baisse ou normalité du taux de saturation de la transferrine. À côté de cette forme dite «A», une autre forme, dite «B» [10], beaucoup plus rare, est d'un phénotype identique à une hémochromatose de type 1.

2.5. Autres surcharges génétiques en fer

Elles correspondent à l'acéruplasminémie héréditaire [11], à l'atransferrinémie héréditaire [12] et à la surcharge en fer par mutations du gène *SLC11A2* codant DMT1 (divalent-metal transporter 1) [13].

3. Bases physiopathologiques et moléculaires

3.1. Mécanismes

de la surcharge en fer

Deux grands types de mécanismes, inverses, sont en cause selon que la protéine d'export cellulaire, la ferroportine, est hyperactive ou déficiente (*figure 1*).

3.1.1. La surcharge en fer par hyperactivité de la ferroportine

Elle s'observe dans deux situations: i) Le défaut de synthèse hépatique de l'hepcidine [14, 15]. Il est en cause dans les hémochromatoses de type 1, 2A et 3 pour lesquelles les mutations sont responsables d'une altération de la cascade moléculaire contrôlant la synthèse de l'hepcidine. Il est aussi impliqué dans l'hémochromatose de type 2B où c'est le gène de l'hepcidine lui-même qui est atteint. L'hypo-hepcidinémie qui résulte de ces situations conduit à l'hyperactivité de la ferroportine, protéine d'export du fer à partir des entérocytes et des macrophages. Il s'ensuit une hypersidérémie à l'origine elle-même d'une augmentation du taux de saturation de la transferrine. Lorsque ce taux dépasse 45 % peut apparaître, dans le plasma, du fer non lié à la transferrine (FNLT) [16] dont l'une des caractéristiques essentielles est, à la différence du fer transferrinique dont la destinée essentielle est la moelle osseuse, d'être très avidement capté par les cellules parenchymateuses, en particulier hépatocytaires mais aussi pancréatiques et cardiaques; ii) Une insensibilité de la ferroportine à l'hepcidine qui résulte, comme le défaut de synthèse de l'hepcidine, en une hyperactivité de la ferroportine (par « gain de fonction »), source d'hypersidérémie. C'est la situation observée dans l'hémochromatose de type 4B.

3.1.2. La surcharge en fer par hypoactivité de la ferroportine

C'est le cas de l'hémochromatose de type 4A qui correspond à des mutations du gène de la ferroportine entraînant une perte de fonctionnalité de cette protéine. La surcharge en fer y est surtout macrophagique, étant donné la forte concentration du tissu macrophagique en cette protéine. S'agissant d'une surcharge en fer par défaut de sortie du fer cellulaire dans le plasma, la sidérémie sera basse et donc la saturation de la transferrine souvent abaissée.

L'acéruplasminémie héréditaire implique un mécanisme voisin car l'atteinte du gène de la céruloplasmine cause une perte de la fonction ferroxidasique de cette protéine avec deux types de conséquences: en aval, la baisse de la saturation de la transferrine car le fer ne pouvant plus être oxydé il ne peut être capté par la transferrine;

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7654126>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7654126>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)