

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de JIJEL
Faculté des sciences
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



Mémoire

De fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'études
Universitaires appliquées (D.E.U.A)

Option : analyses biologiques et biochimiques

Thème

Hémochromatose

Devant le jury :

Encadreur : M^{elle} BEN GUEDOUAR L MACC
Examineur: M. HIRECHE S CC TD

Présenté par :

DJEBILI Faiz

Promotion juin 2007



ABB.08107

10/10



Remerciement


He tiens à remercier Dieu, avant tout, de nous avoir donné la force et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Je remercie vivement tous les enseignants qui ont participé à ma formation, et particulièrement notre.

Encadreur, M^{elle} Benguedouar L sa confiance et ces conseils judicieux et sa totale disponibilité.

Mes remerciements vont aux membres du jury pour nous avoir honoré en acceptant de juger mon travail.

Enfin j'exprime également ma gratitude à mes collègues, amis et tous ceux qu'ils m'ont témoigné un soutien moral inégalable lors de la réalisation de ce travail.



Abréviations

CD 163: Classe de **D**ifférenciation **163** (marqueur membranaire).

CFT: Coefficient de **F**ixation de la **T**ransferrine.

CHF: Concentration **H**épatique en **F**er.

CMH: Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité

CRM: Certified **R**eference **M**ateriel

CRP: **C**-Reaction **P**rotein

CST: Coefficient de **S**aturation de la **T**ransferrine.

DMT 1:Divalent **M**étal **T**ransporter **1**.

ECG: Eléctro **C**ardio **G**ramme.

FNLT: **F**er **N**on **L**ié à la **T**ransferrine.

IRE: Iron **R**esponsive **E**lement.

IRM: Imagerie par **R**ésonances **M**agnétique.

IRP: Iron **R**egulated **P**rotein.

LIP: Labil Iron **P**ool.

OMS: l'**O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

PBH: Ponction de **B**iopsie **H**épatique

PCR: Polymerase **C**hain **R**eaction.

RFLP: **R**estriction **F**ragment **L**ength **P**olymorphism

RTF 2: **R**écepteur de la **T**ransfferine **2**.

USF 2:Upstream-**S**timulatry **F**actor **2**.

SSP:Sequence **S**pecific **P**rimers.

Liste des Figures

Figure 1: Representation schématique des différent compartiments intervenant dans le.....1 métabolisme du fer	1
Figure 2 : structure du complexe Fer Transferrine.....2	2
Figure 3 : Acquisition du fer par l'enthérocyte et le macrophage.....4	4
Figure 4 : La régulation de l'absorption du fer par la protéine HFE et l'hepcidine.....9	9
Figure 5: La régulation de l'ARNm par l'interaction du couple IRE/IRP.....12	12
Figure 6 : l'évolution de la physiopathologie de la surcharge en fer.....16	16
Figure 7 : la protéine HFE.....17	17
Figure 8 : Les exons de la protéine HFE et la localisation des différentes mutations.....18	18
Figure 9: Les différents modes de transmission familiale au cours de.....20 l'hémochromatose HFE-1..	20
Figure 10: La stratégie de diagnostic de l'HG.....24	24
Figure 11 : La structure développée et la structure spatiale de la déféroxamine.....29	29
Figure 12 : structure développée et spatiale du DEFERIPRON30	30

Liste des tableaux

Tableau 1: gènes dont les mutations, les délétions ou invalidations.....8
Peuvent entraîner des. pathologies de surcharge ou de carence en fer

Tableau 2 : Causes et risques relatifs de décès chez des patients atteints14
D'hémochromatose diagnostiquée à un stade tardif

Tableau 3: Les différents types d'hémochromatose et leurs caractéristiques19

Sommaire

Introduction

Historique

CHAPITRE I: LE METABOLISME DU FER

I-1- le stock en fer de l'organisme.....	1
I-2- Les pertes de fer	2
I-3- Absorption digestive du fer.....	3
I-4- Le métabolisme cellulaire du fer.....	4
I-5- Le fer intracellulaire.....	4
I-6- Sortie du fer cellulaire.....	6

CHAPITRE II: HOMEOSTASIE DU FER

II-1- Au niveau de l'organisme.....	7
II-2- Le contrôle de l'absorption digestive du fer.....	7
II-3- Le contrôle de la répartition du fer	10
II-4- Au niveau cellulaire.....	11

CHAPITRE III: L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

III-1- Définition.....	13
III-2- épidémiologie.....	13
III-3- latence clinique	14
III-4- génétique	17
III-5- autres types d'hémochromatose.....	19

CHAPITRE IV: DIAGNOSTIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

IV-1-l'évocation du diagnostic à partir de situations très diverses.....	20
IV-2-affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer.....	21
IV-3-prouver l'hémochromatose.....	22
IV-4-les tests diagnostiques biochimiques.....	24
IV-5- les tests génétiques.....	26

CHAPITRE V:TRAITEMENT

V-1- Déplétion de la surcharge en.....	28
V-2- Traitement des complications viscérales.....	31
V-3-Justification du dépistage.....	32
V-4-Dépistage familiale (cas de l'hémochromatose HFE-1)	32

VI- Discussion

VII-Conclusion

VIII-Référence

Introduction

L'hémochromatose génétique (HG) est due à une hyper absorption digestive du fer qui entraîne progressivement une surcharge en fer généralisée. Le fer s'accumule en priorité dans les hépatocytes et les tissus parenchymateux, et épargne le système réticuloendothélial tant que la surcharge n'est pas massive. Ses effets toxique retentissent sur le fonctionnement puis détruisent l'architecture de différent tissus (foie; pancréas et hypophyse notamment).l'histoire naturelle se résume schématiquement en trois stades:phase de latence, expression biologique, maladie clinique au stade biologique, on observe en premier les stigmates de l'hyper absorption digestive; augmentation du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine (CST) d'abord transitoire puis permanente. Ensuite le fer commence à se déposer dans les hépatocytes, et progressivement la ferritinémie augmente parallèlement aux réserves en fer. Le passage à la maladie clinique est insidieux:les manifestation les plus précoces (asthénie, arthropathie) sont inconstantes, et les autres complications peuvent rester longtemps si le patient n'est soumis à un examen médical. Le tableau terminal associe à des degrés divers; mélanodermie, arthropathie, cirrhose, diabète, hypogonadisme, cardiomyopathie. A ce stade, les causes principales de décès sont la défaillance cardiaque brutale et le cancer du foie. le moment du diagnostic conditionne le pronostic. La présence d'une cirrhose, voire d'une simple fibrose, expose au risque du cancer du foie. Les saignées préviennent toutes les complications et normalisent l'espérance de vie si elles sont entreprises dès le stade d'expression biologique, avant l'apparition des lésions tissulaires qui s'installent à bas bruit.

En 1977, une liaison étroite entre le gène de la maladie et le système HLA a été démontrée. Toutes les études familiales effectuées ensuite à l'aide de marqueurs indirects HLA ont montré que la maladie clinique se transmet sur un mode récessif, et que les hétérozygotes obligatoires (un seul haplo type en commun avec le cas index) ont des anomalies biologiques minimales dans 30% des cas avec, parfois une surcharge en fer modérée. Le gène HFE responsable de la maladie a été cloné en 1996, et il est clairement établi qu'une mutation délétère (C282Y) de ce gène est impliquée dans la majorité des cas.

Des données récentes indique que (HG), reconnue comme une surcharge en fer "sans cause identifiée", est en réalité hétérogène au plan génétique.

Historique

Les premières descriptions d'un symptôme associant cirrhose, pigmentation cutanée et diabète sucré sont attribuées à Trousseau en 1865 et Troisier en 1871.

En 1889, Von Recklinghausen, avançant l'hypothèse d'un pigment sanguin qui se déposerait dans les tissus nomme ce syndrome "hémochromatose"

En 1935, Shedon (01) évoque une erreur innée du métabolisme martial. Simon et Col, en 1975 démontrent une relation entre les formes d'apparence idiopathique et le groupage HLA-A3, B7 et B4 situés sur chromosome 6.

En août 1996, Feder et Col (4) rapportent la présence d'une mutation au sein d'un gène de 343 acides aminés situés à un ou deux centimorgans des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Ce gène, appelé HLA-H, est le gène ancestral de l'HG .Il est localisé sur le bras court du chromosome 6.

CHAPITRE I : LE METABOLISME DU FER

- **I-1- le stock en fer de l'organisme**
- **I-2- Les pertes de fer**
- **I-3- Absorption digestive du fer**
- **I-4- Le métabolisme cellulaire du fer**
- **I-5- Le fer intracellulaire.**
- **I-6- Sortie du fer cellulaire**

Le fer est un élément essentiel à la vie cellulaire. Les anomalies de son métabolisme conduisent à l'apparition de situations de carences ou bien de surcharges en fer qui entraînent l'apparition de symptomatologies variées.

Cependant les mécanismes moléculaires qui gouvernent le métabolisme du fer ne restaient que très partiellement identifiés. C'est la notion de quantité totale de fer présente dans l'organisme qui était au centre des préoccupations. Aujourd'hui, ce paramètre, qui reste très important, n'est plus isolé puisqu'il apparaît clairement que le fer doit aussi être correctement distribué non seulement entre les différents compartiments de l'organisme mais aussi entre les différents secteurs cellulaires. Depuis 1996, l'analyse de situations pathologiques a permis, notamment par l'étude de modèles animaux, de mettre au jour de nouveaux gènes impliqués dans le métabolisme du fer et d'avoir ainsi une meilleure compréhension de ce métabolisme.

I-1- Le stock en fer de l'organisme

Les données concernant le stock et la localisation du fer dans l'organisme ont déjà fait l'objet de nombreuses revues [1] (figure 1). Le stock en fer dans l'organisme varie tout au long de la vie. De 260 à 280 mg à la naissance, il va s'expandre jusqu'à atteindre 3 à 4 g chez l'adulte, représentant 40 mg/kg chez la femme et 50 mg/kg chez l'homme. Environ 60-70 % de ce fer sont associés à l'hémoglobine au sein du compartiment hématologique, qu'il s'agisse des précurseurs erythroïdes.

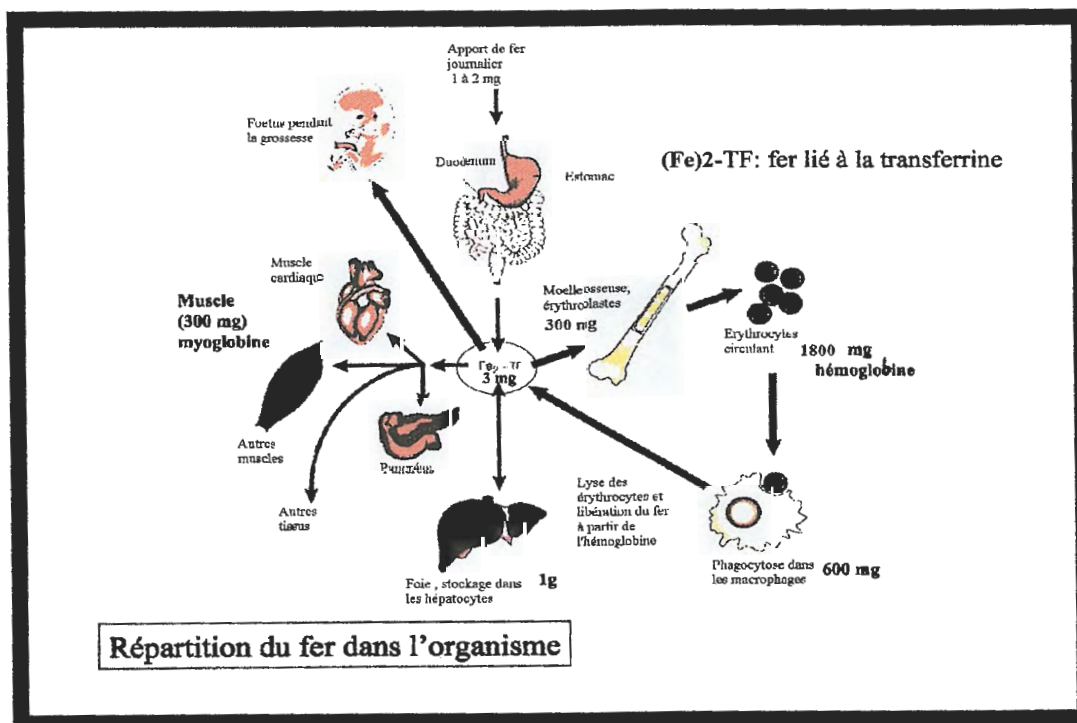


Figure 1 : Représentation schématique des différents compartiments intervenant dans le métabolisme du fer. [1]

Le secteur de stockage du fer, cellules macrophagiques spléniques et hépatocytes, représente 20 % du fer présent dans l'organisme. Le reste du fer se répartit entre la myoglobine des fibres musculaires (10 %) et les enzymes qui requièrent la présence de fer pour être active.

En dehors du phénomène de phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages spléniques, les échanges de fer entre ces différents secteurs sont effectués via le plasma où la concentration en fer est cependant faible : 12 à 25 $\mu\text{mol/l}$. Ceci explique que la quantité de fer présente dans le plasma est très basse, proche de 4 mg. À l'état normal le transport du fer plasmatique est essentiellement assuré par la transferrine, glycoprotéine synthétisée par le foie. La concentration de transferrine dans le plasma est de 2 à 4 g/l. La saturation de la transferrine, qui peut lier deux atomes de fer ferrique par molécule (figure 2), est normalement comprise entre 30 et 45 %. [2]

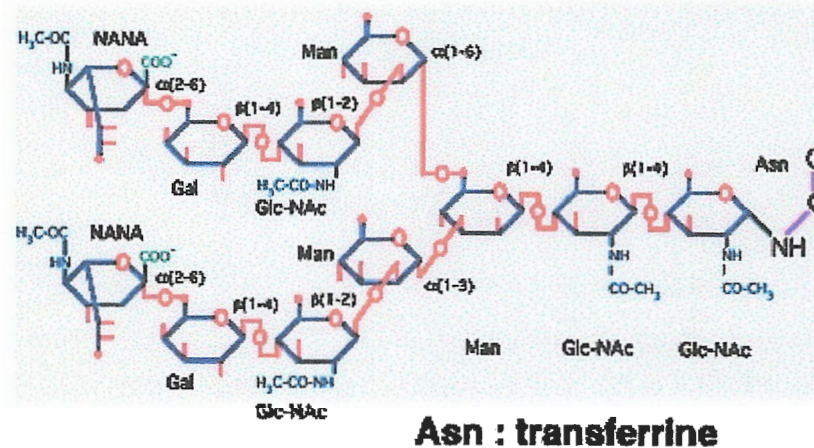


Figure 2 : structure du complexe Fer Transferrine [2]

Nous pouvons noter que la majorité du fer utilisé chaque jour provient essentiellement de la réutilisation du fer contenu dans le secteur hématologique après avoir été recyclé au niveau des macrophages spléniques.

Au cours des situations classiques de surcharge en fer cette saturation augmente. Ceci est associé à l'apparition d'une forme biochimique anormale de fer dans le plasma : le fer non lié à la transferrine [2]. Ce fer est lié à des molécules de faible poids moléculaire dont la principale serait le citrate. Cette forme de fer est détectable au cours des surcharges secondaires liées aux thalassémies mais aussi au cours de l'hémochromatose génétique où elle peut être retrouvée dès que la saturation de la transferrine dépasse 45 %.

À chacune des phases de la vie le stock en fer doit être parfaitement contrôlé pour éviter l'apparition de situations de carence ou bien de surcharge en fer. Ce contrôle résulte avant tout d'une adaptation de l'absorption digestive du fer aux pertes physiologiques, qui peuvent se trouver majorées dans certaines circonstances. [2]

I-2-Pertes de fer.

Les pertes incompressibles de fer représentent 1 à 2 mg/j, essentiellement du fait de la desquamation cellulaire, digestive et cutanée. Cependant une très faible quantité de fer est aussi perdue par les voies biliaire et urinaire. Chez la femme s'y ajoutent les pertes gynécologiques qui représentent environ 12 à 15 mg/mois et les pertes liées au transfert du

Fer au fœtus lors de la grossesse, ainsi que celles liées à l'allaitement. Enfin, les donneurs de sang perdent régulièrement du fer à chaque don de sang puisque 500 mg de fer sont retirés chaque fois que 1 litre de sang est soustrait [1].

I-3-Absorption digestive du fer.

L'absorption digestive du fer s'effectue essentiellement au niveau du duodénum et équilibre les pertes. Elle représente chez un adulte normal environ 1 à 2 mg/jour. Il s'agit d'un phénomène actif qui est sous la dépendance de nombreuses protéines, dont la majorité n'a été identifiée que très récemment par l'étude de modèles expérimentaux ou pathologiques. Trois phases critiques caractérisent l'absorption digestive du fer.

La captation puis le transfert du fer présent dans la lumière digestive vers le cytoplasme au travers du pôle entérocytaire peuvent s'effectuer selon deux mécanismes indépendants dont l'implication dépend de la forme biochimique du fer présenté. Le fer hémique, présent dans la viande, possède la plus grande biodisponibilité et sera capté via un récepteur de l'hème qui est alors endocyté, le fer étant secondairement relargué de l'hème sous l'action d'une hème oxygénase. Le fer non hémique (fer inorganique), qui provient des fruits et légumes, est présent sous forme de Fe^{3+} . Sa captation nécessite une étape de réduction préalable qui est sous la dépendance de l'activité ferriréductase de Dcytb au niveau du pôle apical de l'entérocyte. Le Fe^{2+} alors obtenu est transféré dans le cytoplasme grâce au transporteur transmembranaire des cations divalents DMT1 (divalent metal transporter 1). [3]

Les atomes de fer ainsi internalisés sont dirigés soit vers le pôle basal de l'entérocyte soit vers la ferritine, protéine de stockage cellulaire du fer sur laquelle nous reviendrons. Le rôle de la mobilferrine, protéine dont la caractérisation reste imparfaite, a été suggéré dans les mouvements intra-entérocytaires du fer.

La sortie du fer de l'entérocyte par le pôle basal implique deux autres protéines : IREG1 (aussi appelée ferroportine) et hephaestine. La première est un transporteur transmembranaire du fer qui permet la sortie du Fe^{2+} de la cellule. Cependant elle n'est pas suffisante pour assurer la sortie du fer puisque des souris qui présentent une hephaestine déficiente développent une carence en fer par déficit d'absorption digestive. [4] L'hephaestine est une protéine à ancrage membranaire qui est homologue de la céruloplasmine. Appartenant à la famille des multicopper oxydases, elle possède une activité ferroxidase qui permettrait l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+} et ainsi la captation secondaire des atomes par l'apotransferrine plasmatique, qui ne peut lier que le Fe^{3+} . À l'inverse, si le fer a été dirigé vers la ferritine, il va être perdu pour l'organisme lors de la desquamation entérocytaire physiologique. (Figure 3)[5]

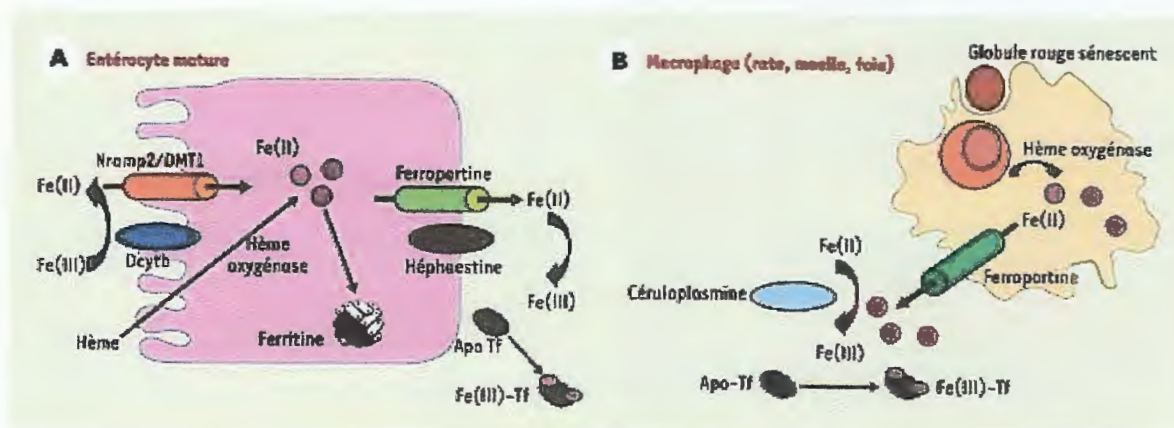


Figure 3 : Acquisition du fer par l'entérocyte et le macrophage [5]

I-4- Le métabolisme cellulaire du fer.

Lorsque le fer est lié à la transferrine, la captation s'effectue le plus souvent par le récepteur de la transferrine 1 qui lie les molécules de transferrine diférique. L'ensemble est alors internalisé dans des vésicules d'endocytose au sein desquelles l'abaissement du pH permet la libération du fer de la transferrine. La sortie du fer de la vésicule d'endocytose vers le cytosol va impliquer des transporteurs parmi lesquels DMT1 pourrait jouer un rôle majeur [1]. Le récepteur et l'apotransferrine restants sont alors recyclés à la membrane plasmique. Un second récepteur de la transferrine (récepteur de la transferrine 2) a été plus récemment cloné [6]. Il est très exprimé par les hépatocytes mais son coefficient d'affinité pour la transferrine est beaucoup plus faible que celui du récepteur de la transferrine 1. Le rôle exact du récepteur de la transferrine 2 dans le métabolisme du fer reste à préciser.

Une partie beaucoup moins importante de fer peut être retrouvée dans le plasma, soit au sein des molécules d'hémoglobine qui sont liées à l'haptoglobine soit au sein des molécules d'hèmes liées à l'hémopexine. Le CD163 qui est exprimé par les macrophages jouerait un rôle dans l'internalisation du complexe hémoglobine/ haptoglobine [7].

Lorsque du fer non lié à la transferrine est présent dans le plasma, il est capté essentiellement par le foie qui extrait 70 % du FNLT dès le premier passage portal. Cette forme de fer jouerait donc un rôle important dans l'aggravation de la surcharge en fer hépatique et ce d'autant qu'il n'existe pas de régulation négative de sa captation et que la surcharge hépatocytaire diminuerait la capacité d'excrétion biliaire du fer [8].

I-5- Le fer intracellulaire.

Au sein des cellules, il faut distinguer trois entités différentes que sont : i) le fer du compartiment de transit, ii) celui qui est associé aux protéines nécessitant sa présence pour être actives, le pool de fer fonctionnel, et enfin iii) le fer localisé au sein du compartiment de stockage.

I-5-1- Le fer du compartiment de transit :

Cytosolique et aujourd'hui encore reste mal caractérisé. Le fer qu'il contient provient soit du fer qui vient de rentrer dans la cellule sous forme liée à la transferrine ou non, soit du fer intracellulaire mobilisé à partir des sites fonctionnels ou de stockage. Il s'agit donc en

Fait d'un compartiment en équilibre entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire ce qui justifie l'appellation de pool de fer labile intracellulaire (LIP) qui lui est associée. Sa caractérisation moléculaire est inconnue, l'hypothèse actuelle étant que le fer de ce compartiment est associé à des espèces chimiques de faible poids moléculaire, d'où une troisième appellation : fer de bas poids moléculaire. Sa quantification est très difficile à réaliser. Elle a pu être approchée en utilisant la calcéine, molécule fluorescente dont la fluorescence diminue lorsqu'elle est associée au fer, et la concentration de fer dans ce pool serait d'environ 1 μM , la valeur réelle variant probablement selon la nature de la cellule considérée. Il a été clairement montré que les conditions de charge en fer du milieu extracellulaire pouvaient moduler les valeurs du LIP [9]. La présence d'un excès de fer dans ce pool pourrait favoriser l'apparition de radicaux libres qui sont à l'origine d'une réaction de peroxydation pouvant toucher notamment les lipides et l'ADN, générant ainsi des lésions cellulaires potentiellement graves.

I-5-2- Le pool de fer fonctionnel :

Représente le fer qui permet d'assurer le fonctionnement des différentes voies métaboliques et ainsi d'assurer le fonctionnement cellulaire. Il s'agit en particulier du fer incorporé dans l'hème de l'hémoglobine et des cytochromes. Par ailleurs, le fer est associé à l'activité de nombreuses enzymes parmi lesquelles il faut citer la ribonucléotide réductase qui, en permettant la synthèse des déoxynucléotides, participe à la synthèse de l'ADN. [1]

I-5-3- Le pool de fer de stockage :

Représenté par la ferritine, principale protéine de stockage du fer dont la localisation est cytosolique. Cette protéine est constituée de 24 sous-unités protéiques de 2 types : les sous-unités H (pour heart et high) et L (pour liver et light). Ces sous-unités, lorsqu'elles sont associées forment une véritable coque protéique au sein de laquelle peuvent venir se nicher jusqu'à 4 500 atomes de fer sous une forme biochimiquement inactive. La sous-unité H possède une activité oxydase qui permettrait l'internalisation du fer cytoplasmique dans la coque protéique. La sous-unité L participerait au phénomène de nucléation des atomes de fer. Lors des grandes surcharges cellulaires, une autre forme de fer peut être retrouvée au sein des cellules : l'hémosidérine. Elle n'est pas parfaitement caractérisée. Il pourrait en fait s'agir d'une forme de dégradation de la ferritine. [1]

I-6-- Sortie du fer cellulaire.

La sortie du fer cellulaire reste mal comprise. Nous avons vu qu'au niveau du pôle basal de l'entérocyte, ferroportine et hephaestine jouent un rôle clé, la première en tant que Transporteur transmembranaire et la seconde du fait de son activité ferroxidase qui permet

La prise en charge du fer par l'apotransferrine cytoplasmique. Au niveau des autres types cellulaires le transporteur n'est pas aujourd'hui clairement identifié, mais l'on sait que la ferroportine est exprimée dans d'autres types cellulaires dont les macrophages [10]. Par contre, il est établi que l'activité ferroxidase qui permet d'assurer la prise en charge du fer sortant par la transferrine plasmatique est assurée par la céruloplasmine. Pour être active l'holocéruloplasmine, dont la synthèse est hépatique, doit lier 6 atomes de cuivre avant d'être sécrétée dans le plasma. Cette propriété a fait que cette protéine était suspectée de jouer un rôle majeur dans la redistribution du cuivre au sein de l'organisme, ce qui est aujourd'hui très contesté. Un homologue de la céruloplasmine qui possède, lui, un ancrage membranaire est exprimé par certaines cellules du système nerveux central.[11]

CHAPITRE II : HOMEOSTASIE DU FER

- **II-1- Au niveau de l'organisme**
- **II-2- Le contrôle de l'absorption digestive du fer**
- **II-3- Le contrôle de la répartition du fer**
- **II-4- Au niveau cellulaire**

L'homéostasie du fer doit être assurée à la fois au niveau de l'organisme dans son ensemble et au niveau cellulaire. Plusieurs gènes, la plupart étant de découverte récente, sont impliqués dans ce phénomène. Des mutations, délétions, et invalidations de ces gènes, peuvent être à l'origine de déficiences et/ou de surcharge en fer chez l'homme ou bien dans des modèles animaux. (Tableau 1).

II-1-Au niveau de l'organisme :

Deux éléments majeurs sont permettre le maintien du stock en fer de l'organisme à un niveau adéquat:

- Le contrôle de l'absorption digestive du fer qui doit compenser les pertes.
- Le contrôle de la répartition du fer entre les différents organes et types cellulaires.

II-2-contrôle de l'absorption digestive du fer :

Un modèle de régulation de l'absorption intestinale a été proposé, qui suggère que les cellules indifférenciées de la crypte reçoivent des signaux émis par l'organisme. Leur promettant d'exprimer au cours de leur différenciation et de leur migration le long de la villosité intestinale, les protéines nécessaires à l'absorption du fer, à un niveau adopté au besoins de l'organisme, ces signaux de deux types, permettraient de moduler l'absorption en fonction du niveau des réserves en fer (store regulator) ou de l'activité érythropoïétique (erythroid regulator), la nature moléculaire de ces signaux est encore incomplètement élucidée, mais il est sûr que les protéines HFE et Hépécidine jouent un rôle majeur dans cette signalisation.

II-2-1- L'intervention de la protéine HFE

La protéine HFE, dont une mutation est responsable de l'hémochromatose génétique, est une molécule HLA de classe I non classique. Des expériences de cocristallisation et de immunoprécipitation ont clairement démontré que la protéine HFE s'associe avec le récepteur de la transferrine et modulant la quantité du fer reçue par les cellules. La mutation C282Y de la protéine HFE, retrouvée chez la majorité des patients atteints d'HG, empêche son ciblage à la membrane et conduit à sa dégradation rapide.[12] L'absence d'HFE fonctionnelle diminuerait la quantité de fer reçue par les cellules, en particulier par les cellules indifférenciées de la crypte duodénale, qui persévereraient cette situation comme un signal de carence en fer et continueraient à exprimer les protéines de transport du fer DMT1 malgré les réserves en fer tissulaire supérieures à la normale (figure:4). Ce modèle a cependant été remis en question par la découverte récente de l'hépécidine, un régulateur majeur de l'homéostasie du fer et par la mise en évidence du rôle de la protéine HFE dans l'expression de l'hépécidine

Tableau 1: gènes dont les mutations, les délétions ou invalidations peuvent entraîner des pathologies de surcharge ou de carence en fer

Gène muté ou non exprimé	Pathologie humaine	Modèles animaux (rat ou souris)	Fonction
DMT1		Carence en fer	Transporteur transmembranaire
Ferroportine	Surcharge en fer systémique		Transporteur transmembranaire
hephaestine		Carence en fer et anémie	Activité ferroxidase (entérocyte)
transferrine	Anémie et surcharge en fer	Anémie microcytaire	Transport plasmique
céruloplasmine	Surcharge en fer	Surcharge en fer	Activité ferroxidase
Bêta-2-microglobuline		Surcharge en fer	Molécule associée aux molécules HLA classe 1
HFE (C282Y)	Hémochromatose génétique	Surcharge en fer	Molécule de classe HLA 1 like
Récepteur e la transferrine 2	Surcharge en fer		Captation cellulaire du fer (hépatocytes)
hepcidine		Surcharge en fer	Hormone régulatrice de l'absorption du fer?
frataxine	Ataxie de friedreich		Fer mitochondrial
Pantothénate kinase 2	Syndrome d'hallervorden -Spatz		Synthèse du CoA
ALA-syntase 2	Anémie sidéroblastique		Synthèse de l'hème
sidéroflexine		Anémie néonatale	Métabolisme de la pyridoxine?
ABC-7	Anémie sidéroblastique et ataxie		?

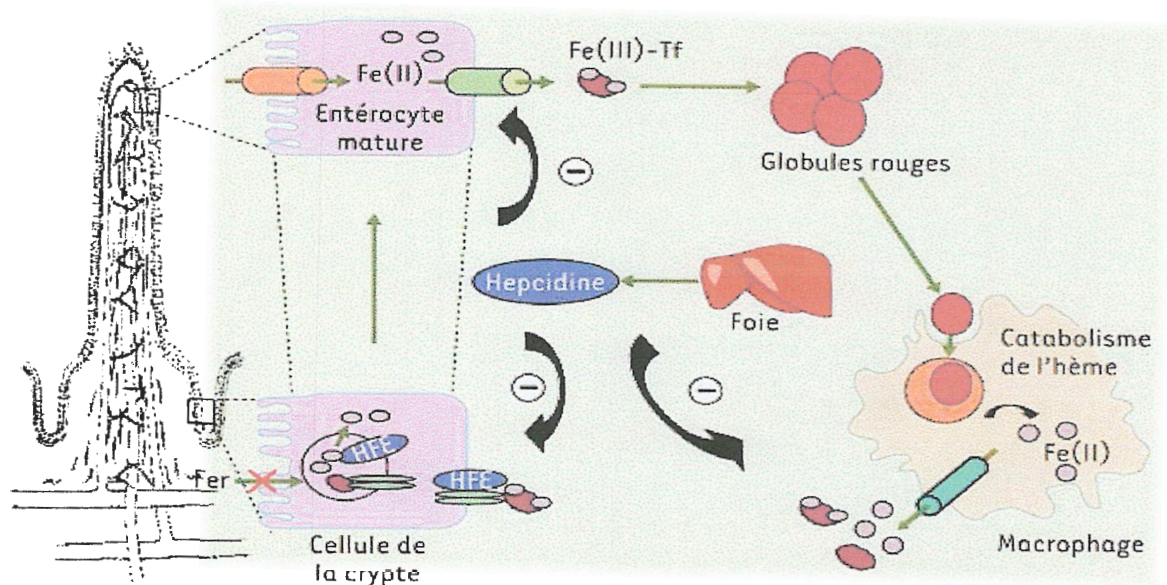


Figure 4 : La régulation de l'absorption du fer par la protéine HFE et l'hepcidine [12]

II-2-2- le rôle de l'hépcidine :

L'hépcidine est synthétisée dans le foie sous forme d'un précurseur de 80 acides aminés, puis secrétée dans le foie sous forme d'un peptide mature de 20 à 25 acides aminés structuré par la présence de 8 cystéines formant 4 ponts désulfure. La confirmation de son rôle dans le contrôle de l'homéostasie du fer est venue de l'étude de souris recombinantes pour le gène codant pour le facteur de transcription USF2, qui représente accidentellement une activation du gène codant pour l'hépcidine [13]. Le défaut d'expression de l'hépcidine entraîne chez les animaux une surcharge en fer progressive du foie et du pancréas, ainsi qu'une déplétion des réserves en fer des macrophages tissulaires.

Le mode d'action de l'hépcidine est encore inconnu mais la protéine pourrait avoir un effet direct, sur l'activité d'exportation du fer, ou indirect, en modulant le niveau d'expression des protéines de transport. Par ailleurs, le passage transplacentaire du fer semble pouvoir être inhibé par l'hépcidine, puisque les souris transgéniques sur exprimant l'hépcidine présentent une anémie néonatale sévère et meurent après quelques heures dès la naissance [14].

La similarité phénotypique (surcharge hépatique en fer et diminution du contenu en fer macrophagiques) des souris déficientes en protéine HFE ou déficientes en hépcidine a dès le début suggère que les deux protéines intervenaient sur une même voie de transduction de signal entre le fer tissulaire et entérocyte. Cette hypothèse a été renforcée par la mise en évidence chez la souris comme chez l'homme, d'un défaut d'activation de la synthèse d'hépcidine en réponse à une surcharge en fer lorsque la protéine HFE est mutée ou inactivée. De plus l'introduction d'un transgène hépcidine chez des souris déficientes en HFE permet d'empêcher l'apparition d'une surcharge en fer. L'ensemble de ces résultats suggèrent que la protéine HFE participe à la régulation de l'expression de l'hépcidine, en fonction de la surcharge en fer de l'organisme [15].

D'autres molécules peuvent moduler l'absorption digestive du fer il faut en particulier citer:

II-2-3-DMT1, la ferroportine et l'hephaestine

Des mutations de DMT1 et de l'hephaestine chez la souris sont responsables d'un phénotype de carence en fer avec anémie sévère. De façon paradoxale, la mutation de la ferroportine est responsable de l'apparition d'une surcharge en fer probablement par un effet extra duodénale

II-3- Contrôle de la répartition du fer

La répartition du fer entre les différents organes et types cellulaires répond à un schéma tout à fait particulier. En effet le rapport entre le fer quotidiennement perdu (1 à 2 mg) et stock en fer (4g) fait que les rapports équilibrant ces pertes sont quasi négligeables il en résulte que le fer présent dans le plasma provient en fait essentiellement d'un recyclage du fer à partir des macrophages qui ont phagocyté les hématies sénescents et du site de surcharge qui est le foie [1]. Le contrôle de la sortie du fer des différents types cellulaires doit donc être parfait et répondre aux besoins de manière aussi fine que l'absorption, deux protéines au moins jouent un rôle majeur : la céruloplasmine et la transferrine :

II-3-1-la céruloplasmine

Par son activité ferroxidase permet la mobilisation du fer à partir des cellules. Au cours de l'acéruloplasminémie, congénitale chez l'homme, ou bien induite par invalidation du gène chez la souris, un phénotype de surcharge en fer survient. Cette surcharge est particulière car d'une part le tableau sérique est celui d'une carence en fer avec anémie microcytaire, et d'autre part elle touche les structures cérébrales et la rétine. La première caractéristique illustre parfaitement la place que prend la récirculation du fer à partir des sites de stockage hépatocytaires et macrophagiques dans le maintien de l'homéostasie de ce métabolisme. La seconde caractéristique est due à l'expression au niveau des tissus d'un transcrite alternatif de la céruloplasmine qui possède un ancrage membranaire et joue alors un rôle comparable à celui de l'hephaestine au niveau duodénal [16]

II-3-2-La transferrine

Est indispensable pour le transport plasmatique et pour la captation cellulaire notamment par les précurseurs érythropoïétiques, pour lesquels cette voie est la seule qui permette l'entrée du fer. Ainsi au cours de l'atransferrinémie chez la souris le fer présent dans le sérum est sous forme non liée à la transferrine et capté principalement par le foie et, à un moindre degré par le pancréas et le cœur. De ce fait ces souris développent un tableau phénotypique anémique majeur qui conduit à la mort à moins qu'un rapport exogène de transferrine ne soit effectué. Chez l'homme de rares cas d'atransferrinémie congénitale ont été rapportés et associent une anémie microcytaire et une surcharge en fer viscérale.

II-3-3-La ferroportine

Une surcharge systémique est aussi observée chez l'homme lorsqu'il existe une mutation de la ferroportine. Celles-ci ont fait évoquer un gain de fonction de cette protéine qui serait alors plu

active au niveau du pôle basal entérocytaire, favorisant l'entrée du fer dans le secteur plasmique. Cependant une autre hypothèse serait que cette mutation est responsable d'une rétention du fer dans les macrophages, ce qui entraîne secondairement une hyperabsorption de fer qui viserait à corriger la baisse de la saturation de la transferrine et la discrète anémie contrastant avec l'importance de l'hyperferritinémie observée.

II-3-4-Le récepteur de la transferrine 2(RTF2)

Est, lui aussi susceptible de jouer un rôle dans la régulation des stocks en fer métabolisme de fer. En effet une mutation de ce gène entraîne de façon paradoxale une surcharge en fer chez l'homme. Celle-ci pourrait être due à un dysfonctionnement de ce gène à expression hépatocytaire qui entraînerait du fait de la carence en fer, une diminution de la sécrétion de hepcidine ce qui par ricochet modulerait l'absorption du fer (en plus) la rétention macrophagique (en moins). [17]

II-4 Au niveau cellulaire

II-4-1-Le couple IRE/IRP

Il existe un système original qui vise en particulier à stabiliser au maximum le pool de transit, et fait intervenir le couple IRE/IRP qui permet le contrôle de l'équilibre entre les trois pools de fer intracellulaire. Ceci est réalisé en régulant à un niveau post-transcriptionnel l'expression du RTF1 et de la ferritine. L'IRE est une séquence nucléotidique représentée sur l'ARNm de la ferritine en région 5' non traduite, et en plusieurs exemplaires sur celui du récepteur de la transferrine en région 3' non traduite. Lorsque le contenu cellulaire en fer est très bas, l'IRP peut se lier sur les séquences IRE entraînant une stabilisation de l'ARNm de la transferrine ce qui conduit à une production soutenue du récepteur à la transferrine, alors que parallèlement la fixation de l'IRE en 5' de l'ARNm de la ferritine empêche sa traduction et donc la synthèse de la ferritine. La cellule utilise donc ce système pour s'adapter à un déficit en fer en augmentant l'expression du récepteur de la transferrine ce qui permet l'entrée du fer dans la transferrine et en diminuant la synthèse de la ferritine. À l'inverse, lorsqu'il existe un excès cellulaire en fer, l'IRP ne peut se lier à l'IRE ce qui favorise la dégradation de l'ARNm de la transferrine et l'accroissement de la synthèse de la ferritine qui sera utilisée pour stocker le fer en excès et donc protéger la cellule.

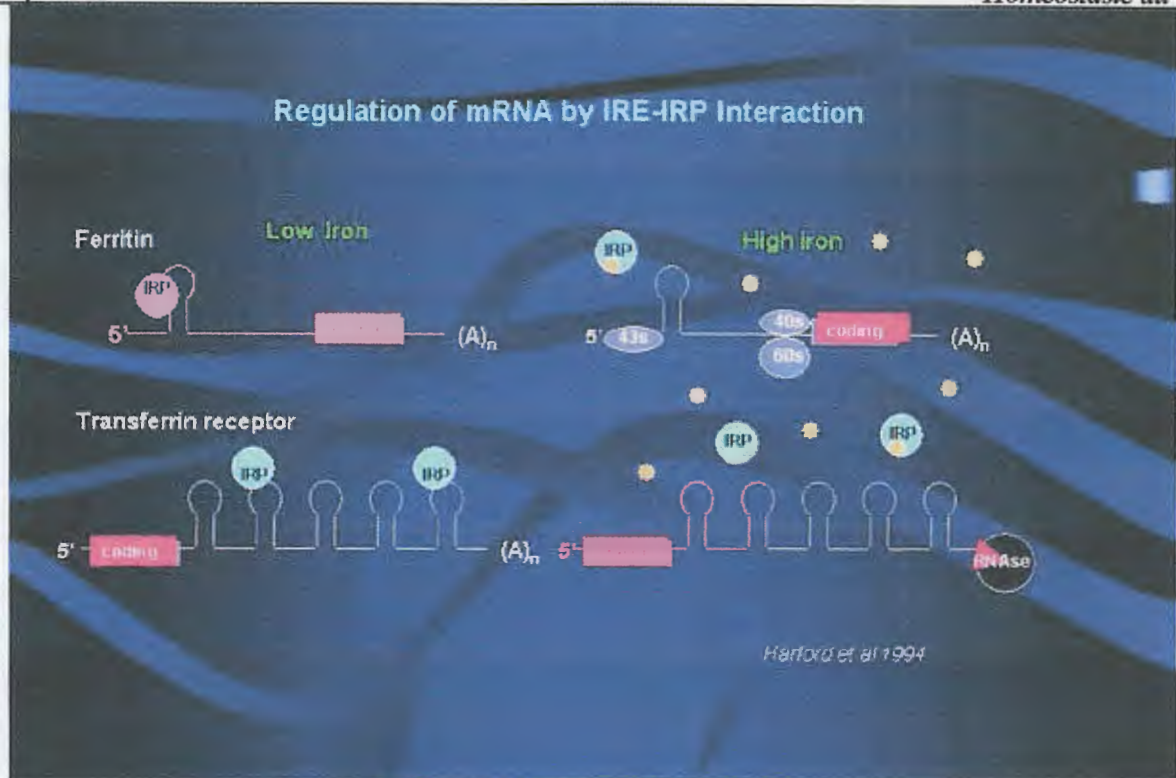


Figure 5: La régulation de l'ARNm par l'interaction du couple IRE [17]

II-4-2-La frataxine

Une mutation du gène de la frataxine, le plus souvent sous la forme d'une répétition d'un triplet nucléotidique, a été mise en évidence chez les patients présentant une ataxie de Friedreich. Cette maladie neurodégénérative se caractérise sur le plan histologique par une accumulation de fer dans les mitochondries [43]. La diminution, générée par la mutation de son gène, de l'expression de cette protéine normalement exprimée dans la mitochondrie favorise donc l'apparition d'une surcharge en fer mitochondriale qui s'avère délétère. La frataxine serait capable de lier le fer et pourrait jouer un rôle en niveau du fer mitochondrial.[44]

II-4-3-la pantothénate kinase 2 (Pank2)

Le gène codant la pantothénate kinase 2 (Pank2) est muté au cours du syndrome d'Hallervorden-Spatz (SHS), maladie neurodégénérative caractérisée par un début dans la prime enfance et un développement rapide. Cette pathologie est là encore associée à un dépôt anormal de fer dans certaines structures cérébrales, notamment au niveau du globus pallidus. Le gène Pank2 intervient dans la synthèse du CoA. Au cours du SHS l'absence de formation du phosphopantothénate entraîne l'accumulation de cystéines qui interagissent avec le fer. Les radicaux libres alors formés sont à l'origine des réactions de peroxydations. [45]

CHAPITRE III : L'HEMOCHROMATOSE GENETIQUE

➤ **III-1- Définition**

➤ **III-2- épidémiologie**

➤ **III-3- latence clinique**

➤ **III-4- génétique**

➤ **III-5- autres types d'hémochromatose**

III-1-Définition de l'hémochromatose génétique

Maladie héréditaire autosomale récessive liée à une augmentation de l'absorption intestinale du fer, elle est due à une mutation du gène HFE. La fréquence en France des homozygotes est de 0,3% et des hétérozygotes de 5% mais très variable suivant l'origine ethnique des ascendants (surtout Europe du Nord et de l'Ouest). L'expression de la maladie est également très variable, estimée à environ 50 % et déterminée par le présence de co-facteurs acquis (alcool, hépatites B ou C...) ou génétiques.

III-2- Épidémiologie

III-2-1-La prévalence de l'hémochromatose génétique

L'hémochromatose génétique serait beaucoup plus fréquente (1,6 à 4,6 pour mille) que d'autres affections génétiques actuellement dépistées chez le nouveau né. En effet, la surdité congénitale aurait une prévalence estimée de 0,56 à 1,5 pour mille (prévalence observée dans la population européenne). La phénylcétonurie, l'hypothyroïdie et la mucoviscidose auraient une prévalence de 0,07, 0,25, 0,4 pour mille (prévalences observées sur des populations de nouveaux nés américaine). [19] cependant, la différence avec ces maladies est que, pour l'hémochromatose génétique, il n'existe pas de mesures préventives chez le nouveau né. Il n'en reste pas moins que l'hémochromatose génétique représente un problème important de santé publique.

III-2-2-Morbidité et mortalité liées à l'hémochromatose génétique

Chez les sujets hémochromatosiques, la mortalité est 3 fois plus élevée que dans la population générale. Le risque du décès est directement lié au degré de surcharge en fer, et la présence ou non d'une cirrhose au moment du diagnostic est le" facteur pronostique principal [20]. Peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de l'impact de l'hémochromatose en terme de morbidité et de mortalité une étude rétrospective. Américaine [21] a recensé 1979 et 1992 le nombre de décès observés dans la population générale (hommes et femmes âgés de 1 à 92 ans): 29 millions de décès ont été analysés. Parmi lesquels 4858 seraient associés à une hémochromatose (soit 0.17 pour 1000). Comme cofacteur de morbidité les auteurs ont observés que l'hémochromatose multipliait le risque de cardiomyopathie par 5, le risque d'atteinte hépatique par 13 et le risque du cancer du foie par 23. De même, lorsque l'hémochromatose était compliquée d'un diabète, on observait une atteinte hépatique avec une incidence multipliée par 42 et un cancer hépatique avec une incidence multipliée par 82. Enfin, les données de cette étude montrent que le nombre de décès associé à une hémochromatose avait augmenté de 60% entre 1979 et 1992. Cette augmentation pourrait être secondaire à une amélioration du diagnostic et/ ou la déclaration des cas d'hémochromatose génétique ou bien à une augmentation de la pénétrance d'un phénotype.

Causes de décès	Risque relatif (x)	Décès (%)
Carcinome hépato-cellulaire	220	30
Cirrhose	13	19
Diabète	7	6
cardiopathie	306	6

Tableau 2 : Causes et risques relatifs de décès chez des patients atteints d'hémochromatose diagnostiquée à un stade tardif

III-2-3-L'age de diagnostic de la maladie

A son début l'HG est infra clinique (phase de latence clinique sans complication organique). Puis, une période durant laquelle l'expression clinique et polymorphe s'installe et l'âge moyen de survenue des premiers symptômes varie de 45 à 59 ans. Les délais moyens de diagnostic sont en moyenne 5 à 8 ans après l'apparition des premiers signes cliniques.

III-2-4-Facteurs de risque /niveaux de risque de transmission

•facteurs familiaux

L'hémochromatose génétique étant une maladie génétique de transmission récessive autosomique, un enfant de parents de parents atteints tous deux d'hémochromatose génétique sera atteint lui aussi, tandis qu'un enfant dont seulement un des parents est porteur de la maladie sera hétérozygote

•Facteurs ethniques

L'hémochromatose génétique semble être davantage répandue en Europe que dans l'ensemble des autres continents. Aux USA et en Australie elle touche les sujets qui ont dans leurs ancêtres un ou plusieurs européens. Il semble y avoir une plus grande fréquence de la maladie dans les populations d'origine celtique (Irlandais, Bretons, Anglais). En Afrique et en Asie la maladie est classiquement absente, mais cependant quelques cas ont été rapportés.

•Atteintes hépatique

Les atteintes hépatiques liées à l'alcoolisme et à l'hépatite C sont associées de manières plus fréquentes avec l'hémochromatose génétique, et le rôle des mutations au niveau du gène HFE dans l'apparition et l'importance de la surcharge en fer observée dans ces pathologies a été suggéré.

III-3-Latence clinique

[Critère OMS N°2: la maladie doit exister à un stade latent reconnaissable /critère OMS N°3: l'histoire de la maladie du stade latence (asymptomatique) au stade déclarée (avec signes cliniques) doit être parfaitement comprise].

III-3-1- Symptômes de l'hémochromatose génétique

Après une phase de latence clinique l'hémochromatose génétique se caractérise par un grand polymorphisme clinique. La période de latence de l'hémochromatose dure en moyenne 20 ans. Une fois déclarée, la maladie évolue d'une façon variable d'un sujet à l'autre, classiquement, les signes précoces sont une asthénie (73% des cas), des arthralgies (45% des cas), une augmentation biologique de transaminase (39% des cas), une insuffisance gonadique et une aménorrhée (17% des cas). Les signes tardifs sont une mélanodermie, un diabète, une cirrhose, une cardiomyopathie, un hépatocarcinome. Les femmes et les hommes ne présentent pas le même profil clinique de la maladie [22] : l'asthénie serait principalement rencontrée chez les femmes (1,5 fois plus) : la mélanodermie et les arthralgies seraient aussi prédominances féminines (1,3 fois plus). A l'inverse, les complications de type cirrhose et diabète seraient préférentiellement retrouvées chez les hommes (respectivement 1,9 et 1,3 fois plus).

III-3-2- Physiopathologie de la maladie

A- Conséquences sur l'organisme de la dysrégulation du métabolisme du fer dans l'hémochromatose génétique

1. Le rôle diabétogène de l'excès de fer tissulaire a été clairement établi dans l'hémochromatose. Les troubles du métabolisme du glucose et de l'insuline sont attribués à un dysfonctionnement des hépatocytes et des cellules B du pancréas, consécutive à l'accumulation intracellulaire du fer. Il se caractérise par une intolérance aux glucides, sous l'effet conjugué d'un retard de sécrétion de l'insuline et d'une insulino-résistance. Ces troubles sont à leur début réversibles avec l'institution du traitement par ponctions veineuses itératives (déplétion en fer de l'organisme). En l'absence de traitement, la production d'agents oxydants cytotoxiques catalysés par le fer a pour conséquence la destruction progressive des cellules B du pancréas et la constitution d'une cirrhose hépatique. Ces lésions histologiques sont irréversibles et rendent le diabète définitif [23,24].
2. La pathogénie des atteintes articulaires de l'hémochromatose génétique reste encore inexplicée. Une toxicité du fer sur les chondrocytes et la plaque cartilagineuse a été envisagée. Le fer peut favoriser directement la formation et la précipitation intra-articulaire de cristaux de pyrophosphate en inhibant la pyrophosphatase et provoquer ainsi la dégénérescence des chondrocytes [25]. Des troubles de la fonction parathyroïdiennes ou du métabolisme hépatique de la PTH ont aussi été suggérés.

3. L'atteinte cardiaque serait moins fréquente que le diabète ou la cirrhose .les manifestation sont variables [26].en fonction du degré de la surcharge en fer, allant des modifications mineurs de l'ECG à l'arythmie ventriculaire.

L'accumulation intra tissulaire du fer se fait préférentiellement au niveau de l'épicarde et il se constitue progressivement une myopathie hypertrophique au dépend du ventricule gauche. Une cardiomyopathie constrictive est parfois observée. A l'origine d'une décompensation cardio-vasculaire (figure: 6)

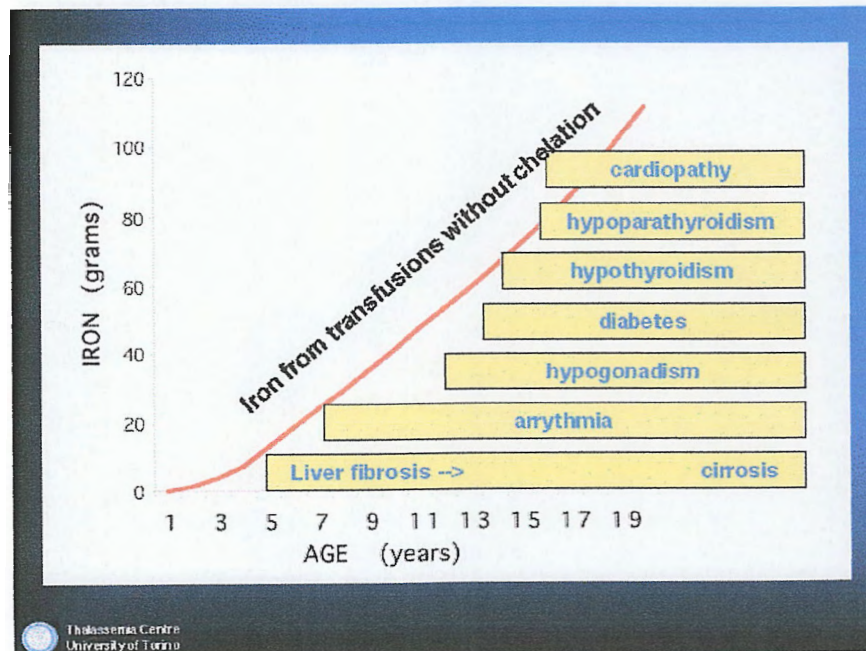


Figure 6 : l'évolution de la physiopathologie de la surcharge en fer

B- Les autres étiologies de la surcharge en fer [23]

Jusqu'à ce jour, l'hémochromatose restait un diagnostic d'exclusion, car aucun signe phénotypique ne lui était spécifique. En effet, la surcharge en fer est un point commun à de nombreuses pathologies héréditaires, acquises ou multifactorielles, et quels que soit son étiologie, les signes cliniques liés à la surcharge sont tardifs et progressif.

Une surcharge en fer peut être secondaire à :

- Une maladie chronique du foie;
- Une hépatosidérose d'origine cirrhotique ;
- Une hépatosidérose dysmétabolique;
- Une dysmyélopoïèse;
- Une porphyrie cutanée tardive
- Une acérolplasminémie héréditaire ;
- un excès d'apport exogène en fer; les dysérythropoïèse congénitales sévère (Thalassémie, hémoglobines hyper-instables , déficit en pyruvate kinase), les anémies

réfractaires , les insuffisances médullaires (maladie de Blackfan-Diamond ,hypoplasie idiopathique du sujet âgé, insuffisance rénale réfractaire à l'érythropoïétine , les érythroblastopénies ,les aplasies), les maladies hémolytiques congénitales (drépanocytose ,sphérocytose , alfa thalassémie)

- Une hypreabsorption intestinale du fer .

III-4- Génétique de l'hémochromatose

III-4-1- Le ou les gènes de l'hémochromatose

L'hémochromatose génétique se transmet sur un mode autosomique récessif. Le gène identifié est considéré comme ayant une implication dans le déterminisme de l'hémochromatose est le gène HFE localisé sur le bras court du chromosome 6. L'hypothèse génétique de l'hémochromatose avait été posée en 1969, mais a été renforcée par la découverte d'une étroite association entre la maladie et les antigènes HLA-A3 et B14 (38).contrairement à l'opinion longtemps admise, le gène HFE n'est pas situé à proximité immédiate de HLA-A mais, à environ 4,5 méga bases en direction télomérique. Le gène HFE a une organisation semblable à celle des molécules HLA de classe I : il code pour une protéine qui comporte entre autres domaines extra cellulaire alpha 1, alpha 2, alpha3 susceptible de se lier à la B2 micro globuline [27] (Figure: 7.)

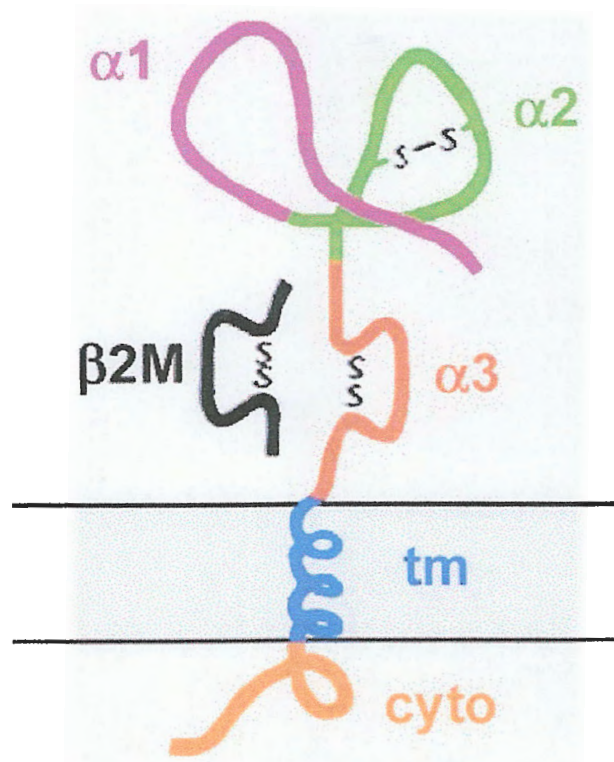


Figure 7 : la protéine HFE [27]

En 1996 le gène de l'hémochromatose a pu être cloné par Feder. son analyse a montré que la mutation au niveau du gène concernait le remplacement d'une base guanine (G) par une base adénine (A) en position 845 dans l'exon 4. Cette mutation est appelée 845 A ou bien encore Cys282Tyr ou C282Y, car la mutation résulte la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine transcrite. La mutation 282 est indispensable à la constitution d'un pont di-sulfure, lui-même nécessaire à la liaison de la B2-microglobuline à la protéine HFE. Cette protéine est une protéine transmembranaire présentant des similitudes importante avec des protéines de classe I du CMH. un second variant a été identifié dans le gène, il s'agit d'une substitution d'une base cytosine (C) par une base guanine (G) en position 187 dans l'exon 2 conduisant au remplacement d'une histidine par un acide aspartique en position 63 de la protéine transcrite. cette mutation est appelée H63D ou 187G, son rôle n'est pas établi. les mutations C282Y et H63D sont en complet déséquilibre de liaison, c'est-à-dire qu'elles sont exclusives l'une de l'autre sur un même chromosome.

• Autres variants HFE décrits chez certains malades ne sont pas rechercher en pratique courante :

- un variant faux sens sur l'exon 2 (S65C), fréquent dans certaines populations pourrait contribuer à une expression mineure de la maladie chez des sujets hétérozygotes C282Y ou H63D.

- cinq variants rares dans la plupart des populations .ont été identifiés chez des sujets C282Y hétérozygotes exprimant un phénotype HG typique[28]

Trois sont des mutations privées (un seule cas rapporté): une mutation de site d'épissage (ISV3+1G_T) qui provoque l'omission de l'exon 3, et deux mutation faux sens sur l'exons 2.(I105T et G93R). Deux sont des mutations non-sens qui pourrait résulter d'un effet fondateur dans le nord de l'Italie.

Signalons enfin qu'un variant fréquent au niveau de l'intron 4 (substitution G par A) a été décrit comme une source d'erreur potentielle de génotypage [8,24].d'ou l'intérêt de s'adresser à des laboratoires qui maîtrisent bien la technique.

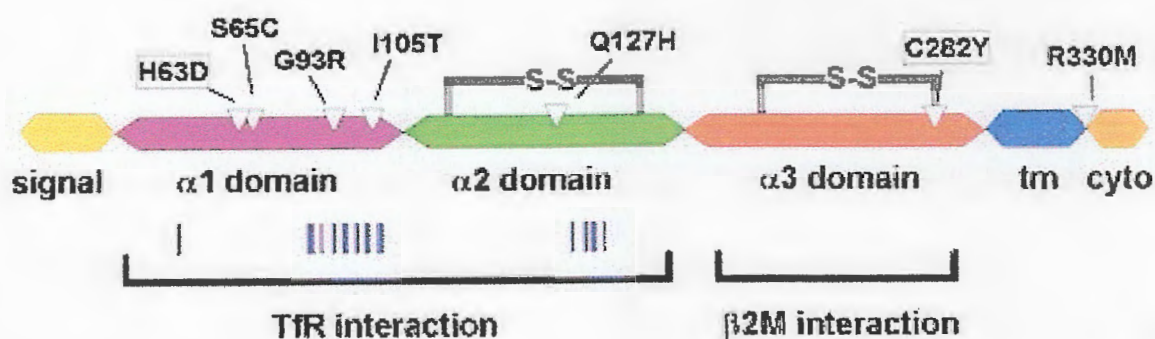


Figure 8 : Les exons du gène de la protéine HFE et la localisation des différentes mutations

III-4-2- Autres types d'hémochromatose

A- L'hémochromatose juvénile (type 2)

Récessive autosomique due au gène HFE -2 qui n'est pas encore identifié .elle se distingue théoriquement de la forme classique liée à HFE par sa rapidité évolutive et l'atteinte clinique précoce (15 à 30 ans)prédominante dans deux secteurs (hypogonadisme, cardiopathie) [25] . Il faut l'évoquer en l'absence de mutation C282Y devant une surcharge massive chez un sujet jeune.

B- Hémochromatose type 3

Récessive autosomique due au gène TFR2 qui est identifié sur le chromosome 7q. Elle mime la forme classique et, a ce jour, n'est décrite que dans deux familles siciliennes

Hémochromatose type I: Feder 1998	Chromosome 6 Télomérique à HLA classe I	HFE	Autosomique récessive haute pénétrance>90% C282Y
Hémochromatose type II: (Juvénile) Roetto et papanicolaou : (2003)	Chromosome 19q	hepcidine	Symptôme clinique avant l'age de 30 ans
Hémochromatose type III: Camaschella (2000)	Chromosome 7q22	Récepteur de la transferrine 2	Phénotype similaire l'hémochromatose type I
Hémochromatose type IV: Njajou (2001)	Chromosome 2q	ferroportine	Autosomique dominat

Tableau 3: Les différents types d'hémochromatose et leurs caractéristiques

CHAPITRE IV: DIAGNOSTIC DE L'HEMOCHROMATOSE

- **IV-1-l'évocation du diagnostic à partir de situations très diverses**
- **IV-2-affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer**
- **IV-3-prouver l'hémochromatose**
- **IV-4-les tests diagnostiques biochimiques**
- **IV-5- les tests génétiques**

La découverte récente du gène HFE a non seulement permis une très grande avancée dans la connaissance physiopathologique de l'hémochromatose mais encore transformé, rapidement et profondément, l'approche diagnostique et la stratégie préventive de la maladie. La stratégie diagnostique repose sur trois étapes successive.

IV-1-L'évocation du diagnostic à partir de situations très diverses :

Cette évocation est facile en cas de tableau clinique typique de la maladie .Homme d'age moyen présentant, de manière plus ou complète

- Une mélanodermie diffuse, de teinte plus souvent grise métallique que brune.
- Une hépatomégalie ; le foie est fortement augmentée de volume, à bord inférieur dur et tranchant, ce foie d'allure cirrhotique ne s'accompagne pas de signes de dysfonctionnement hépatique. Ainsi l'examen clinique ne retrouve habituellement ni ecchymoses, ni angiomes stellaires, ni érythème palmaire, ni signes d'hypertension portale. Quant à la biologie fonctionnelle hépatique, elle ne détecte ni baisse du taux de prothrombine, ni hypergammaglobulinémie.
- Un diabète sucré, le plus souvent insulio-dépendant. Il est clair que face à cette triade de la "cirrhose, bronzée avec diabète", le diagnostic est immédiatement suggéré, d'autant plus que s'associeraient des signes de myocardopathie. Mais un tel ensemble syndromique correspond en fait à des complications irréversibles et il faut donc considérer que poser diagnostic d'hémochromatose à ce stade bien trop tardif est une situation d'échec diagnostique.

IV-1-1- L'évocation du diagnostic à un stade plus précoce est essentielle

Il convient en premier lieu de se rappeler que des formes sévères de la maladie peuvent s'observer aussi bien chez la femme jeune que chez la femme âgée [28] .En second lieu, il convient de prêter attention à trois ordres de signes qui peuvent être regroupés sous l'intitulé de la "règle des 3 A " et correspondent habituellement à des symptômes relativement précoces:

- Asthénie; une fatigue chronique inexplicée , avec parfois composante sexuelle chez l'homme peut représenter la seule traduction clinique de l'HG et il n'est pas rare que la surcharge en fer soit découverte alors que le dosage des marqueurs sériques martiaux avait été demandé dans l'optique d'une possible déficience en fer.
- .Arthralgies ; l'arthropathie est un mode de révélation fréquemment méconnu, le retard diagnostique étant en moyenne de 4à10 ans .L'expression la plus caractéristique en est l'arthrite chronique des deuxième et troisième métacarpophalangiennes, responsable en particulier de syndrome de la poignée de main douloureuse hautement suggestif de la maladie .De nombreuses autres articulations peuvent être atteintes, en particulier les poignets et les genoux. Les patients peuvent également souffrir de crises de pseudo goutte (du fait d'une arthropathie à pyrophosphate).

Radiologiquement, les anomalies les plus fréquentes sont constituées par l'arthropathie sous-chondrale et la chondrocalcinose. Cette atteinte articulaire peut affecter sévèrement la qualité de vie des malades hémochromatosique

- Aminotransférase (transaminase); il convient de garder à l'esprit que toute hypertransaminasémie chronique, inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale, qui n'est pas due à un alcoolisme, à une virose, à une prise médicamenteuse, à une atteinte dysimmunitaire ou à une maladie de Wilson, peut être en rapport avec une atteinte hépatique de nature hémochromatosique. Parmi les autres signes qui, bien que non spécifique, doivent faire penser à l'hémochromatose, peuvent être citées l'ichtyose et les anomalies inguéales. Une déminéralisation osseuse qui ne fait pas sa preuve étiologique doit aussi faire rechercher une hémochromatose.

IV-2-Affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer

Le point crucial à ce stade est :

IV-2-1-Evaluation du taux de saturation de la transferrine sérique

Il est établi qu'un taux normale de saturation de la transferrine (<45%) écarte une hémochromatose sous réserve toutefois qu'il ne résulte pas de l'interférence d'un syndrome inflammatoire fortuitement associé à une authentique hémochromatose. C'est dire qu'il importe, avant d'exclure formellement l'hypothèse hémochromatosique, de s'assurer la normalité du taux de CRP sérique. Il est également important de garder à l'esprit qu'un taux normal de saturation de la transferrine reste compatible avec deux autres types d'excès chronique en fer. L'un est fréquent et correspond habituellement à un excès sidérique hépatique modéré. Il s'agit de l'hépatosidérose dysmétabolique et qui est observé dans le contexte d'un syndrome d'insulinodépendant, et se marque par le contraste entre une franche hyperferretinémie et la normalité de la transferrine. [29]. La seconde situation est exceptionnelle et peut correspondre à une surcharge en fer majeure de l'organisme. Il s'agit de l'acéruplasminémie héréditaire. [30] L'augmentation du taux saturation de la transferrine (>45%) reflète l'anomalie métabolique de base de l'hémochromatose et est le test biochimique le plus sensible pour l'identification phénotypique de l'hémochromatose.

IV-3-Prouver l'hémochromatose

Cette étape de confirmation repose désormais sur un simple test sanguin, le test génétique HFE, à la recherche de la mutation C282Y, trois cas peuvent se présenter pour le clinicien:

IV-3-1-Le patient est C282Y/C282Y

Dès lors, le diagnostic d'hémochromatose HFE-1 est affirmé et il n'est plus besoin d'envisager la moindre exploration complémentaire pour confirmer le diagnostic. A ce

stade, le problème est d'engager un bilan destiné à la fois à quantifier la surcharge en fer et à en évaluer le retentissement viscéral et / ou métabolique

IV-3-2-Quantification de la surcharge

Elle repose sur deux types d'examen. L'un est biochimique et aisément réalisable: la détermination de la concentration de ferritine sérique. Il importe cependant d'interpréter la ferritinémie avec précaution du fait de facteurs associés à l'hémochromatose tels qu'une inflammation, une cytolyse, un alcoolisme, ou un syndrome poly métabolique. L'autre modalité exploratoire pour quantifier l'excès en fer est l'IRM hépatique, à condition qu'elle soit correctement calibrée cette technique permet la détermination d'un (CHF-IRM). [31]

IV-3-3-Evaluation du retentissement viscéral et métabolique

Un bilan exhaustif doit être entrepris, comportant en particulier un contrôle des transaminases, de la glycémie, et un bilan cardiaque (ECG), des radiographies ostéo-articulaires et un bilan hormonal. La PBH demeure une exploration invasive dont il faut s'abstenir si la probabilité de trouver une fibrose est minime et ou, d'autre part, il est essentiel de connaître une fibrose sévère (grade 3, fibrose en pont, grade 4.cirrhose Constitutive) en raison du risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire [32].

IV-3-4-Le patient est C282Y/WT (=C282Y+/-)

Il est hétérozygote pour la mutation
La réaction de principe doit être alors de mettre en doute la relation de causalité entre la surcharge en fer et cet état d'hétérozygotie C282Y et, en conséquence, de rechercher toute autre cause d'excès en fer. En l'absence de repérage d'une autre étiologie de surcharge en fer susceptible de rendre compte de l'élévation de la CST il faut alors demander la recherche complémentaire de la mutation H63D afin de mettre en évidence une éventuelle.

IV-3-5-hétérozygotie composite (C282Y/H63D) (=C282Y+/- et H63D+/-).

Ce profil d'hétérozygotie composite peut être responsable d'une surcharge en fer mais qui le plus souvent n'est pas modérée, en sorte qu'il est toujours de mise de rechercher un autre facteur d'excès en fer, vis-à-vis duquel l'hétérozygotie composite jouerait un rôle potentialisateur. Exceptionnellement, une hétérozygotie C282Y peut, en l'absence de mutation H63D, être à l'origine d'un tableau phénotypique typique d'hémochromatose. Il s'agit en fait de profils hétérozygotes composites impliquant une autre mutation que H63D de sorte que l'apparence est celle d'un hétérozygote C282Y.

IV-3-6-Le patient est C282Y WT/WT (=C282Y-/-)

Il n'est pas porteur de la mutation C282Y.

Plus encore qu'en cas de résultat montrant une hétérozygotie, il convient d'être très suspicieux avant d'affirmer l'HG, et par conséquent de rechercher une nouvelle cause de surcharge en fer.

Si cette recherche est négative, il peut toutefois s'agir d'une authentique forme d'HG pouvant correspondre aux situations suivantes:

- l'hémochromatose juvénile ou HFE-2; cette affection exceptionnelle liée au gène du chromosome 1[33] doit être évoquée chez tous les sujets hémochromatosiques de moins de 30 ans, surtout lorsque le tableau clinique est dominé par une atteinte cardiaque et endocrinienne.
- l'hémochromatose HFE-3, en rapport avec une mutation du gène du RTF 2 rapportée chez les sujets siciliens. [34]
- une hémochromatose dominante liée à une mutation de la ferroportine.
- une hémochromatose dominante liée à une mutation de l'IRE de la sous unité H de la ferritine. [35]

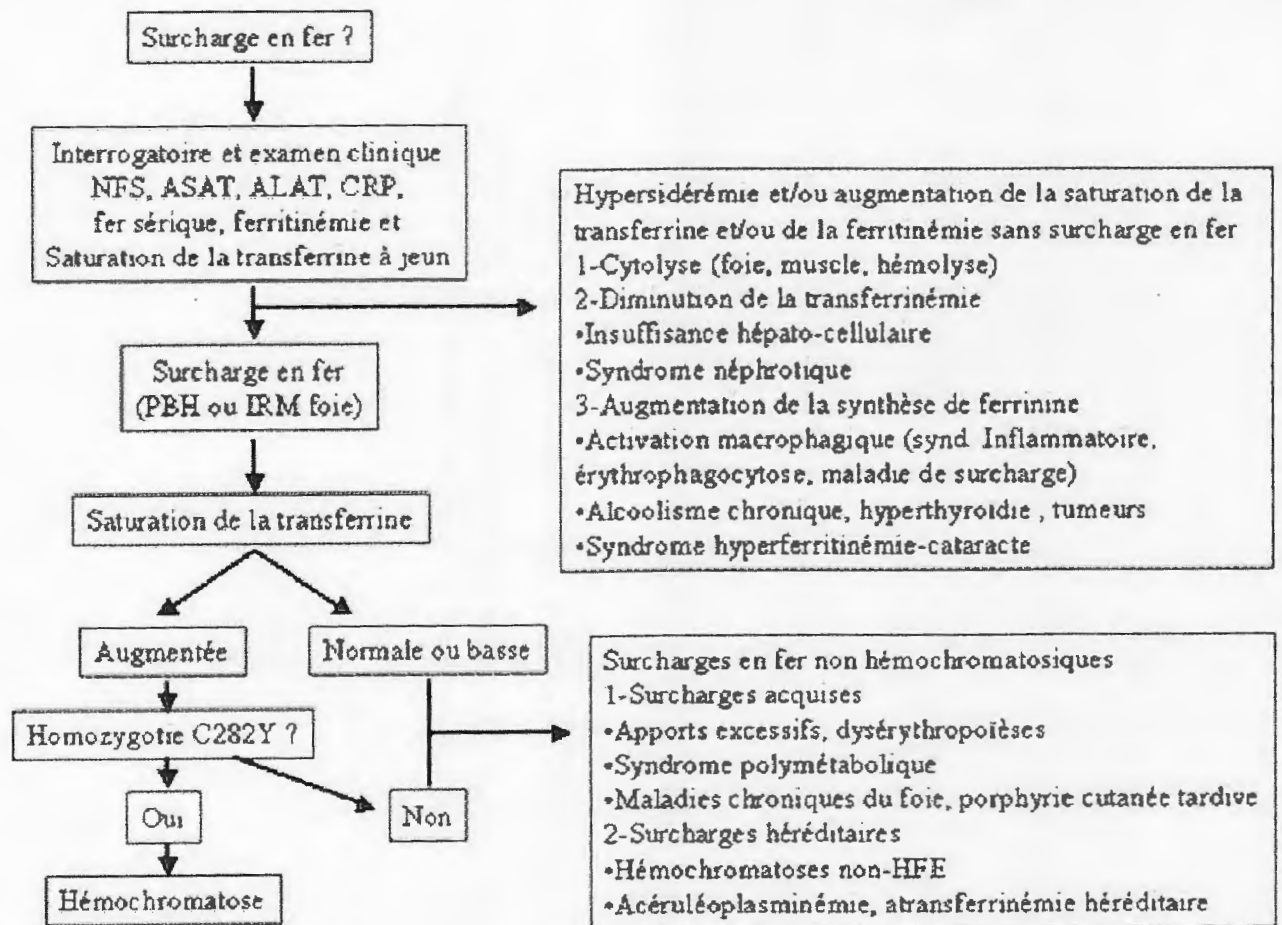


Figure 10: La stratégie de diagnostic de l'HG

IV-4- Tests diagnostiques biochimiques

IV-4-1-Le coefficient de saturation de la transferrine

Le coefficient de saturation de la transferrine correspond au rapport du fer sérique ($\mu\text{ mol/l}$) sur la capacité totale de fixation de la transferrine ($\mu\text{ mol/l}$); la capacité totale de fixation de la transferrine CFT ($\mu\text{ mol/l}$) étant calculer de la manière suivante: transferrine (g/l) multiplier par 25. Chez l'adulte sain le CST est de 20 à 40% chez l'homme et de 15 à 35% chez la femme.

La mesure du CST nécessite donc de doser au préalable la transferrine et le fer sérique. [36]

IV-4-2-Le dosage de la transferrine [37]

La transferrine et la protéine sérique essentielle du transport de fer dans l'organisme. Elle assure le transfert entre les entérocytes et le plasma en particulier. Elle est synthétisée au niveau du foie et a une autre affinité élective pour le fer sous forme trivalente dans la circulation sanguine, plusieurs formes moléculaires distinctes de la transferrine sont observées en pourcentage variable : molécules saturées en fer sur deux sites de la transferrine, molécules n'ayant fixé qu'un atome de fer, molécules dénuées de fer (ou apotransferrine). La synthèse de la transferrine est régulée par le niveau des réserves en fer de l'organisme: elle est augmentée en cas de carence et diminuée en cas de surcharge.

Le dosage de la transferrine utilise des méthodes immunochimies: la transferrine est dosée dans le sérum par immunoprécipitation en veine liquide (immuno-néphélométrie ou immuno-turbidimétrie) un matériau de référence internationale pour 14 protéines du sérum humain (dont la transferrine) a été certifié par le bureau communautaire de référence à Bruxelles en 1992. Il s'agit de CRM 470. de ce fait les résultats sont comparables d'un laboratoire l'autre. Contrairement au fer sérique, il n'existe pas de variations nyctémérales de la transferrine. Chez l'adulte (homme et femme) sain la transferrine varie de 2 à 3g /l. [38]

IV-4-3-Le dosage du fer sérique

Le fer sérique est libéré de sa liaison à la transferrine par acidification; après réduction, les ions ferreux sont révélés par un chromogène spécifique (Ferene S ou Ferrozine). La coloration est mesurée par photométrie. Il est préférable de recueillir le sang veineux sur tube sec car certains anticoagulants sont à l'origine d'interférence négative. En raison d'importantes variations circadiennes sur les concentration circulantes du fer sérique, il est convient de standardiser l'heure du prélèvement. Cependant, en cas de surcharge en fer la sidérémie et la saturation en fer de la transferrine subisse peut de variations. Chez l'adulte sain le fer sérique est compris entre 10 à 30 $\mu\text{ mol/l}$ chez l'homme et de 8 à 28 $\mu\text{ mol/l}$ chez la femme.

IV-4-4-Le dosage de la ferritine sérique

Utilise des méthodes immunologiques reposant sur l'emploi d'anticorps spécifiques (fabriqués chez l'animal) qui reconnaissent et qui se lient à une structure particulière de la molécule à doser. Le choix de la ferritine immunisante (ferritine de foie ou de rate). Son mode de préparation, la réponse immunitaire de l'animal, le type d'anticorps obtenus, (monoclonal ou poly clonal) sont autant de facteurs de variabilité qui vont introduire des différences dans les résultats obtenus, en particulier dans les valeurs élevées. De plus la communauté de structure des différentes isoferritines explique pourquoi les anticorps utilisés peuvent à la fois réagir avec des molécules de ferritine circulante, et avec des ferritines tissulaires libérées dans la circulation au cours d'un processus de cytolyse (en particulier hépatique). Cependant, l'harmonisation entre les techniques s'est améliorée grâce à la préparation de standards internationaux recommandés par l'OMS.

Contrairement au fer sérique, il n'existe pas de cycle nyctéméral pour la ferritine sérique. De ce fait le dosage de la ferritine peut être effectué sur un échantillon de sang veineux prélevé sans respect d'horaire particulier.

Chez l'adulte sain la ferritine sérique est comprise entre 30 et 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme et 20 et 200 $\mu\text{g/l}$ chez la femme. [37]

La ponction biopsie hépatique et l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge

La présence de fer dans les hépatocytes, avec un gradient décroissant des zones péri portales aux zones centrolobulaires, est typique mais non spécifique de l'HG. En effet, en cas d'association à d'autres facteurs d'atteinte hépatique (alcoolisme hépatite C) le dépôt peut être plus diffus et gagner des cellules de Kupffer. Une première méthode d'évaluation semi quantitative des réserves en fer a été l'utilisation de la réaction de Perls sur pièces de biopsie. Actuellement elle est supplantée par la mesure de l'index de charge hépatique en fer rapportée à l'âge. Cet index est obtenu par le rapport de la concentration hépatique en fer ($\text{CHF } \mu\text{mol/g}$) sur l'âge du patient (année). [37]

IV-4-5-Méthodes des saignées quantitatives

Elle permet d'évaluer la réserve en fer, en effet le nombre total de saignées nécessaire pour ramener à la normale la ferritine sérique et le fer sérique permet de quantifier la surcharge en fer. En pratique, il s'agit de saignées hebdomadaire d'au moins 400 ml de sang total, qui permettent d'obtenir une soustraction d'au moins 5 g de fer chez l'homme et de 3 g chez la femme. Pour un sujet donné, le volume et le nombre de saignées dépendent de la valeur initiale de l'hématocrite.

IV-5-Les tests génétiques

Plusieurs méthodes de biologie moléculaire permettent de chercher les mutations génétiques C282Y et H63D. Ces méthodes utilisent toutes la PCR qui est une méthode d'amplification génique de cible. La PCR consiste en une succession cyclique de trois étapes :

- Une dénaturation thermique de l'ADN

- une hybridation des amorces.
- une élongation des amorces

Ses performances en matière de sensibilité et de spécificité constituent l'avantage majeur de cette méthode. Ses limites concernent l'interprétation de des résultats, des faux positifs et des faux négatifs pouvant être observés. La principale cause de faux positifs réside dans l'existence de contaminations liées essentiellement à la présence d'ADN amplifié. Les faux négatifs sont liés à la présence des faux échantillons biologiques d'inhibiteurs des enzymes utilisées dans l'amplification. L'amplification génique est réalisée en 30-40 cycles associés à des digestions enzymatiques utilisant différentes enzymes de restriction en fonction de la mutation recherchée. Pour la mutation C282Y les enzymes de restriction RsaI ou SnaBI peuvent être utilisées. Pour la mutation H63D les enzymes de restriction MboI, NdeII, DpnII, ou BclII peuvent être utilisées.

Il existe différentes méthodes de PCR utilisées:

- La PCR-RFLP utilise deux amorces (ou primer); un primer spécifique soit du gène sauvage, soit du gène muté et un primer contrôle indépendant de la mutation (autre type de gène).
- la PCR multiplex utilise la fluorescente pour le marquage des primers. Elle permet de détecter en même temps plusieurs types de mutations.
- la PCR-SSP se différencie par le fait qu'elle n'utilise pas d'enzymes de restriction, qu'elle utilise des primers supplémentaires et que seulement 4 types d'amplification sont nécessaires à l'amplification. Cependant, l'utilisation de nombreux primers est moins efficace du fait de " la grande taille du produit PCR obtenu:
 - la PCR "nichée" consiste en une double PCR est utilise deux couple d'amorces la sensibilité et la spécificité sont améliorées par rapport à une PCR simple
 - la PCR-ASOH utilise une hybridation avec une sonde spécifique marquée au phosphore 32
 - la PCR multiplex utilise plusieurs couples d'amorces, ce qui permet de rechercher plusieurs types de mutations en même temps.

CHAPITRE V : TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE

- **V-1- Déplétion de la surcharge en**
- **V-2- Traitement des complications viscérales**
- **V-3-Justification du dépistage**
- **V-4-Dépistage familiale (cas de l'hémochromatose HFE-1)**

V-1- Déplétion de la surcharge en fer [21]

V-1-1 Mesures diététiques

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

V-1-2-Phlébotomies

•Technique :

Les phlébotomies peuvent être réalisées en milieu hospitalier, en établissement de transfusion sanguine. La ponction veineuse se fait sur le patient en décubitus dorsal avec une poche à don de sang posé sur le sol. Il est recommandé de faire boire au malade, au décours de la phlébotomie, une quantité de liquide approximativement équivalente au volume soustrait.

•Surveillance :

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

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

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

Les 2 phases du traitement déplétif (Phlébotomie) :

•Phase de déplétion.

Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 ml par semaine. Chez le sujet âgé et/ou aux antécédents vasculaires, il est souhaitable de débiter plus prudemment par une phlébotomie de 250 ml tous les 15 jours, puis toutes les semaines en cas de bonne tolérance. En cas de faible surcharge (ferritine de départ inférieure à 300 µg/l), on peut réaliser des phlébotomies de 400 ml tous les 15 jours. La durée du traitement d'attaque est directement fonction de la quantité de fer en excès, et s'échelonne de 3 mois à deux ans.

La périodicité de la surveillance biologique dépend de l'excès de départ. La numération formule sanguine est en règle mensuelle. Le dosage de la ferritinémie peut être trimestriel initialement si le taux de départ est supérieur à 1000 µg/l, puis mensuel lorsque la désaturation approche. Fer sérique et saturation ne sont dosés que lorsque la ferritine approche de la normale. En effet, ils ne se normalisent que tardivement, peu avant l'obtention de la désaturation. Le but à atteindre est une ferritinémie inférieure ou égale à 50 µg/l et une saturation de la transferrine inférieure à 20 %.

• **Phase d'entretien:**

Engagée dès la désaturation obtenue, elle doit durer toute la vie. L'habitude est d'effectuer des phlébotomies de 400 à 500 ml tous les mois à tous les trois mois. L'objectif est de maintenir la ferritinémie et la saturation de la transferrine à des taux respectifs inférieurs à 50 µg/l et à 45 % [39].

V-1-2- Chélateurs [23]

• **La déféroxamine :**

Le seul chélateur disponible à leur actuelle est la déféroxamine (**Desféral®**). Ce chélateur, non utilisable par voie orale, doit être administré par voie parentérale. La perfusion continue par voie sous-cutanée est, en dehors de l'urgence, la modalité de choix. Elle se fait en variant les sites (région abdominale, cuisses, bras),

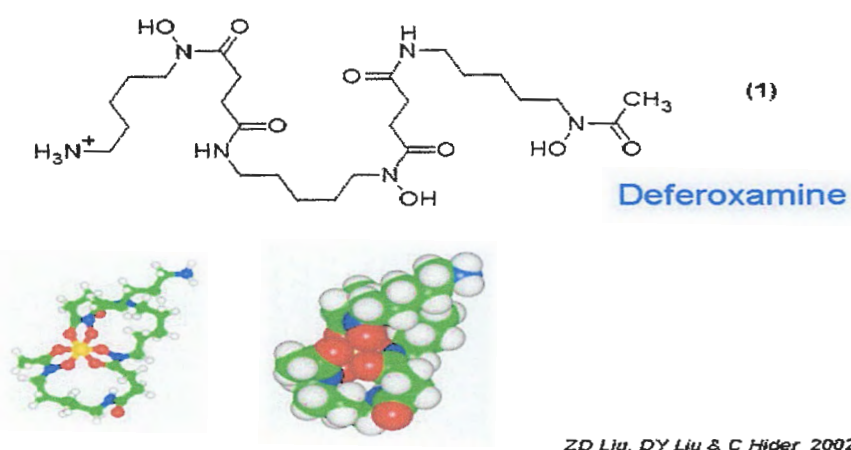


Figure 11 : La structure développée et la structure spatiale de la déféroxamine [23]

La tolérance de ce traitement peut être considérée comme bonne. Un certain nombre de complications ont cependant été décrites : ophtalmologiques, traduites par une diminution de l'acuité visuelle et une perte de la vision des couleurs, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement ; auditives à type de déficit portant sur les hautes fréquences, pouvant aller jusqu'à la surdité, et semblant moins réversibles ; cardiaques à type de défaillance myocardique, en fait secondaire à la charge en vitamine C associée. C'est pourquoi il faut ne débiter la vitamine C qu'après la déféroxamine et sous réserve

de l'absence de cardiomyopathie. Ces complications sont plus fréquentes en cas de fortes doses de chélateur ainsi que chez les sujets présentant une faible surcharge en fer. Les nouveaux chélateurs : Un chélateur efficace par voie orale est activement recherché. Le composé le plus étudié, la déféripone (**Ferriprox®**), (figure 8) est utilisé chez les patients thalassémiques surchargés en fer, en cas de contre-indication à la déféroxamine. Sa marge thérapeutique est très étroite avec un risque de toxicité hématologique, en particulier d'agranulocytose. Ce risque rend, en pratique, impossible son utilisation en cas d'hémochromatose génétique.

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

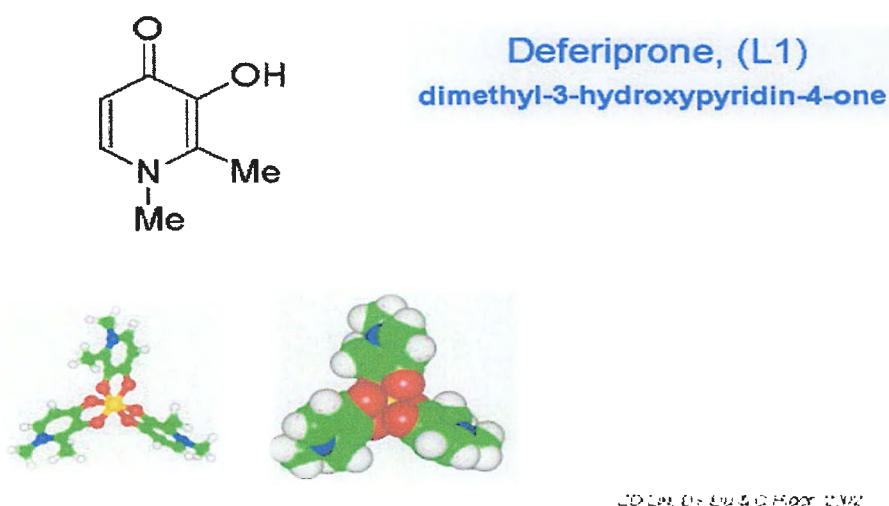


Figure 12 : structure développée et spatiale du DEFERIPRON • [23]

Indications

L'utilisation des chélateurs n'a que des indications très restreintes, constituées par les contre-indications aux phlébotomies : anémie, insuffisance hépatique avec décompensation œdémato-ascitique, hypoprotidémie sévère, âge avancé, antécédents vasculaires marqués ou leur impossibilité technique. La phlébotomie représente donc la modalité thérapeutique de choix.

Résultats

Le pronostic vital est sensiblement amélioré. La survie rejoint celle de la population générale lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation de la cirrhose ou du diabète insulino-dépendant [40]. Aucun essai prospectif contrôlé n'a été effectué dans ce domaine mais l'évidence du bénéfice du traitement par phlébotomies rend aujourd'hui la conduite d'une telle étude éthiquement injustifiée.

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

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

V-2- Traitement des complications viscérales

Seuls seront rapportées les particularités liées à l'hémochromatose.

V-2-1-Atteinte hépatique

Un nombre restreint de transplantations effectuées chez des sujets hémochromatosiques a été publié. Les résultats en sont moins bons que dans d'autres indications, du fait de complications cardiaques et infectieuses. Il faut souligner que, souvent, il s'agit de situations mixtes (associant hémochromatose et hépatopathie d'autre nature), ce qui rend l'interprétation de ces données délicates. En fait, notre expérience est qu'une hémochromatose « pure » n'est qu'exceptionnellement une indication à la greffe car : i) le dysfonctionnement hépatique n'est pas en règle un problème dans cette affection, et ii) la complication hépatique majeure est le carcinome hépatocellulaire qui survient souvent à un âge tardif et qui contre-indique la greffe (d'autant que le terrain général et polyviscéral est alors souvent problématique).

V-2-2- Manifestations ostéo-articulaires

Les synoviorthèses sont fréquemment indiquées dans les formes résistantes.

V-2-3- Insuffisance gonadique

Le potentiel co-carcinogène des androgènes incite à peser le risque encouru et le bénéfice espéré, notamment en cas de cirrhose. Les nouveaux dérivés naturels d'application transcutanée apparaissent bien tolérés. Ils ne seront prescrits qu'après

authentification du déficit hormonal et élimination d'une impuissance psychogène qui nécessite une prise en charge sexologique.

V-3-Justification du dépistage

L'hémochromatose répond aux critères de l'OMS concernant les maladies nécessitant la mise en route d'un dépistage :

- 1- La maladie à dépister doit représenter un problème de santé significatif. Or la prévalence du phénotype hémochromatose est de l'ordre de 2,2 pour mille, avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,5 à 3 pour mille, tandis que la prévalence de l'homozygotie C282 Y est encore supérieure, de l'ordre de 5 pour mille.
- 2- L'histoire naturelle de la maladie doit être bien connue et comprendre une phase pré-symptomatique prolongée. Cette condition est parfaitement remplie par l'hémochromatose. De plus, toutes les études récentes convergent vers le fait qu'un diagnostic précoce de l'hémochromatose, en particulier par dépistage familial, permet de détecter des formes pauci ou asymptomatiques de la maladie, correspondant à des surcharges en fer moins importantes que celles diagnostiquées auparavant.
- 3- La maladie doit être accessible à un traitement, et les indications de celui-ci doivent être généralement acceptées. Cette condition est tout à fait remplie par l'hémochromatose, qui est la seule maladie génétique et pour laquelle existe un traitement simple, efficace et peu coûteux. (iv) Les tests diagnostiques doivent être connus et acceptables par la population. La séquence largement proposée repose sur un premier test phénotypique, le coefficient de saturation de la transferrine, suivi, en cas d'anomalie, de la recherche de la mutation en C282Y du gène HFE.

Il est clairement démontré à l'heure actuelle que le dépistage précoce de l'hémochromatose, avant l'apparition de signes fonctionnels et l'installation d'une cirrhose, permet de normaliser la qualité et l'espérance de vie des patients, au prix d'un traitement simple est bien tolérée.

V-4-Dépistage familiale (cas de l'hémochromatose HFE-1)

V-4-1-Bases génétiques

Le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose est posé est appelé « probant ». La maladie se transmettant selon un mode auto-somal récessif, seuls les sujets porteurs, sur leurs deux chromosomes 6, du gène hémochromatose muté (gène HFE) (= homozygotes) expriment la maladie. Les sujets porteurs d'un seul gène muté (= hétérozygotes) n'expriment pas la maladie en l'absence d'autres facteurs étiologiques de surcharge en fer [41].

Le probant est le plus souvent issu de l'union de 2 parents hétérozygotes, et c'est dans sa fratrie qu'il y a le plus de risque de trouver un autre homozygote : en effet, l'union de deux hétérozygotes donne statistiquement naissance à $\frac{1}{4}$ d'enfants homozygotes, $\frac{1}{2}$ d'enfants hétérozygotes et $\frac{1}{4}$ d'enfants indemnes.

Les enfants du probant sont au minimum hétérozygotes, puisqu'ils reçoivent obligatoirement un gène muté. Cependant, l'union du probant à un sujet hétérozygote est possible (fréquence des hétérozygotes dans la population générale bretonne 12 %) et donne statistiquement naissance à une fratrie constituée, à parts égales, de sujets homozygotes et de sujets hétérozygotes (transmission pseudo-dominante).

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

V-4-2-Réalisation du dépistage

•Dépistage phénotypique

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

•Définition du probant

Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage génétique ne se conçoit que dans les familles des probant homozygotes C282Y. En cas de tableau phénotypique évocateur d'hémochromatose génétique, mais non marqué par l'homozygotie C282Y, ce qui représente moins de 4 % des patients dans notre série, le dépistage phénotypique simple peut être réalisé dans la famille [42].

•Apparentés

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

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

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

Les enfants posent le problème de l'âge optimal du dépistage. Le Comité Consultatif National d'Éthique ne favorise pas un dépistage avant la majorité, et l'existence de lésions viscérales est exceptionnelle avant l'âge de 35 ans. Une façon de résoudre le problème, tout en répondant à l'inquiétude des parents, est de faire le test génétique chez le conjoint du probant : si celui-ci n'est pas hétérozygote, les enfants

peuvent être rassurés. De plus, il a été démontré que cette démarche, économique, permet de diminuer le coût de 40 %.

V-4-3-Conséquences thérapeutiques

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

L'existence d'anomalies martiales chez un hétérozygote doit faire rechercher une hétérozygotie composite ou une autre cause de surcharge en fer si cette recherche est négative.

Les sujets sans mutation peuvent être totalement rassurés et aucune surveillance n'est nécessaire.

V-4-4-Dépistage de masse

Il reste encore controversé, les obstacles mis en avant étant techniques (choix du marqueur phénotypique initial et des seuils à utiliser), éthiques (conséquences sur les assurances en particulier), logistiques et surtout financiers. Il faut toutefois rappeler qu'il n'est pas d'autre exemple de maladie génétique dont on puisse :

- i) détecter l'expression par un test biologique simple (saturation de la transferrine) avant toute survenue de symptômes cliniques ;
- ii) confirmer le diagnostic par un test génétique sanguin (i.e. de manière non invasive) ;
- iii) engager un traitement (phlébotomies) dénué d'effets secondaires et qui permet d'éviter le développement d'une affection à dont les risques en termes de morbidité et de mortalité ne sont plus à démontrer. C'est pourquoi nous proposons que tout sujet adulte jeune bénéficie d'un contrôle de la saturation de la transferrine, suivi, en cas de taux ≥ 45 % de la recherche de la mutation C282Y.

Discussion

Malgré les avancées accrues dans le domaine de la biologie cellulaire et la génétique le métabolisme du fer reste mal compris en raison de complexité de ce métabolisme et ensuite parce qu'il y a beaucoup de processus qui ne sont pas encore connus et cela poser beaucoup de problèmes surtout ceux qui concernent les recherches sur l'HG.

L'implication des symptômes de cette maladie avec beaucoup de pathologies a compliqué le diagnostic. Mais malheureusement malgré les stratégies de diagnostic qui ont profondément bouleversé nous pouvons aussi confronter d'autres problèmes parmi ces problèmes, l'apparition des symptômes à un état très tardif et l'évocation du diagnostic à cette étape se considère comme un échec, en vue de la mortalité qui touche les malades dans cette étape, notamment par la cirrhose du foie et la myocardiopathie...

C'est Seule la PBH qui peut révéler le pronostic chez les patients atteints l'HG dans une étape précoce mais des études ont montré que plus de 95% des patients ont refusé ce genre de test.

Si on étudie les valeurs seuils des différents tests utilisés pour diagnostic de l'hémochromatose génétique, on constate que pour un test donné elles varient d'une étude à l'autre.

Les valeurs seuils du coefficient de saturation de la transferrine varient de 40 % à 65 %, et certaines études différencient les hommes des femmes : 50 % pour les femmes, 60 % pour les hommes. Cependant, il existe une confusion sur le coefficient de saturation de la transferrine liée aux études qui ne dosent pas la transferrine par la même méthode, d'où les divergences entre les résultats des études françaises et certaines études anglo-saxonnes. En fait, dans ces études anglo-saxonnes, la capacité totale de fixation du fer par le sérum est dosée par des méthodes chimiques de colorimétrie enzymatique. Or, il faut utiliser un dosage immunochimique, préférentiellement aux dosages chimiques, car leur conditions opératoires ont une incidence sur les résultats, et en particulier, la nature du sérum de contrôle et son pH introduisent des variabilités.

En 1996 le College of American Pathologists avait recommandé une valeur seuil de 60 % Kowdley a observé que pour un seuil de 60 %, 10 % (5/48) des malades atteints d'hémochromatose génétique, qui lui avaient été adressés par un gastro-entérologue pour une ponction biopsie hépatique, n'auraient pas été diagnostiqués. De même, Bell, en utilisant le même seuil, a observé que 10 % (2/19) des malades n'auraient pas été diagnostiqués. Quant à Phatak, c'est 24 % des sujets qu'il ne diagnostiquerait pas (6/25). Il est à remarquer que 94 à 97 % des sujets supposés sains ont un coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) < 45 %, 3 à 11 % un CS-Tf compris entre 45 et 60 % et 0,1 à 1,1 % ont un CS-Tf > 60 %.

Les valeurs seuils de la ferritine sérique varient chez l'homme de 200 à 1 000 ng/ml et chez la femme de 100 à 1 000 ng/ml. Trois études ont utilisé un seuil très haut identique quel que soit le sexe : 1 000 ng/ml dans l'étude de Monaghan, 600 ng/ml dans l'étude de Bernard et 500 ng/ml dans l'étude de Baer.

Bell a observé, dans une population de donneurs de sang, que 91,6 % des sujets ont une ferritine sérique < 100 ng/ml, 7,2 % des sujets ont une ferritine sérique comprise entre 100 et 200 ng/ml et 1,2 % des sujets une ferritine sérique > 200 ng/ml (tableau). Olsson a étudié la distribution de la ferritine sérique dans une population d'adolescents de 18 ans : 98 % ont une ferritine sérique < 100 ng/ml, 1,8 % une ferritine sérique comprise entre 100 et 200 ng/ml et 0,2 % une ferritine sérique > 200 ng/ml.

La valeur de l'index de charge hépatique en fer rapporté à l'âge est selon les études 1,9 ou 2.

Il existe plusieurs méthodes permettant d'évaluer la valeur seuil optimale d'un test diagnostique, c'est-à-dire qui minimisera au maximum les taux de faux positifs et de faux négatifs

Les autres tests génétiques sont des test confirmatifs de la maladie mais ils demandent des cliniciens très spécialisés dans le domaine.

Finalemment les traitement de la maladie ont fait des bonnes résultats dans la déplétion de la surcharge en fer si, la maladie est révélé dans une étape très précoce.

Pour combattre tous ces difficulté l'OMS a pris des mesures surtout pour convaincre les porteurs de la mutation C282Y dans l'état de latence de la maladie à la nécessité de soumettre au test de PBH. Et beaucoup de centres de recherches médicales surtout en France et aux états unis feront des recherches pour protéger les nouveaux nés du risque d'avoir des mutations C282Y...

Conclusion

La découverte récente de nombreuses enzymes à activité ferroxidase (héphaestine, céruloplasmine) ou ferriréductase (Dcytb), ainsi que de transporteurs de cations divalents (DMT1, ferroportine) impliqués dans le transport du fer a mis en évidence l'existence d'un réseau protéique complexe et finement réglé permettant de mobiliser le fer à partir des aliments, de le transporter à travers les membranes cellulaires et de le véhiculer dans les fluides biologiques. L'homéostasie du fer repose sur un contrôle strict de son absorption intestinale, au niveau du duodénum, et de son recyclage après dégradation des globules sénescents par les macrophages. L'hepcidine, un peptide synthétisé par le foie et contrôlé par le fer ainsi que la protéine HFE, dont les mutations sont responsables de la forme prédominante de l'hémochromatose génétique, sont impliqués dans ces régulations. Ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en ce qui concerne la possibilité de traiter les surcharges en fer. L'hémochromatose est une maladie autosomale récessive, d'expression variable. La mutation C282Y à l'état homozygote du gène HFE est responsable de la très grande majorité des cas. Le diagnostic doit être évoqué sur des signes cliniques précoces et non spécifiques (asthénie, signes rhumatologiques, mélanodermie) avant les signes tardifs (cirrhose, diabète, atteinte cardiaque) responsables de la surmortalité de la maladie. La première anomalie biologique à rechercher est l'augmentation de la saturation de la transferrine (à jeun). L'enquête familiale doit être effectuée chez les parents au 1^o degré de la personne atteinte par la réalisation de tests génétiques. Le traitement repose sur la dépletion de la surcharge en fer par la réalisation de saignées qui doivent amener à la normalisation des stocks en fer et être poursuivies à vie, ou par l'utilisation des chélateurs qui doit administrer par voie orale ou parentérale.

Les références

1. Andrews NC.,(1999): Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* **341** : 1986-1995.
2. Gutteridge JM, Rowly DA, Griffiths E et al. (1985): Low-molecular-weight iron complex and oxygen radical reaction in idiopathic hemochromatosis. *Clin Sci.* **68**: 463-467.
3. Mckie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO et al. (2001) : An iron –regulated ferric reductase Associated with the absorption of dietary iron. *Science.* **291**:1755-1759.
4. Mckie AT, Marciano P, Rolfs A et al; (2000) : A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation .*Molecular cell .* **5** : 299-309.
5. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL et al; (1999) : Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* **21** : 195-199.
6. Kawabata H, Yang R, Hiroma T et al; (1999) : Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem.* **274**: 20886-20832.
7. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C et al; (2001): identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* **409**: 198-201.
8. Brissot P, Zanninelli G, Gguyader D et al; (1994): Biliary excretion of plasma non-transferrin-bound iron in rats pathogenetic importance of iron-overload disorders *Am J Physiol.* G134-G141.
9. Zanninelli G, Glickstein H, Brwer W et al; (1997): Chelation and mobilization of cellular iron by different classes of chelators. *Mol Pharmacol.* **51** : 842-852.
10. Abboud S, Haile DJ, (2000): A novel mamalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Bio Chem.* **275**: 4305-4310.
11. Osaki S, Johnson D, (1966): The possible significance of the ferrous oxydase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Bio Chem.* **241**: 2746-2751
12. Ramalingan TS, West AP JR, Lebron JA et al.(2000): Binding to the transferrin receptor is required for endocytosis of HFE and regulation of iron homéostasies. *Nat Cell Biol.* **2**:953-7.
13. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I et al,(2001): Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci usa.***98**:8780-5.
14. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A et al, (2002): Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressingliver hepcidin. . *Proc Natl Acad Sci usa.***99**:4536-601.

15. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, et al,(2003):Constitutive hepcidin expression prevent iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet.***34**:97-101.
16. Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K et al, (1987): familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology.* **37**:161-167.
17. Bbeutler E, Gelbart T, Lee P et al, (2000): Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood.***96**: 4071-4074
18. Roetto A, Totaro A, Pipern A, et al, (2001): New mutation inactivating transferrin receptor 2in hemochromatosis type 3. *Blood.* **97**: 2555-2560.
19. Mehl AL, Thomson V, (1998):.Newborn hearing screening The great emission. *Pediatrics.***101**:1-6
20. L'agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. L'évaluation de l'opportunité d'un programme nationale de dépistage: l'exemple: de l'hémochromatose génétique. Paris:ANDEM,(1995).
21. Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG,(1998): Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992. An analysis of multiple-cause mortality data. *Ann Intern Med.***129**:946-53.
22. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y, (1997): Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* **127**:105-10.
- 23 Yaouanq J,(1996): Diabète et hémochromatose. Une revue. *Rev Fr Endocrinol Clin.* **37**:227-37.
24. Hermans MP, Paris I, Selvais PL, Buyschaert M, (1997): Les complications endocriniennes autres que le diabète dans l'hémochromatose idiopathique. *Rev Fr Endocrinol Clin.* **38**:535-44.
25. Schumacher HR,(1998): Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis. *Ann Rheum Dis.* **31**:465-73.
26. Tung BY, Kowdley KV, (1998): Clinical management of iron overload. *Gastroenterol Clin North Am.* **27**:637-54.
27. Pounder R, Dooley JS, Walker AP, Macfarlane B, Worwood M, (1997): Genetic haemochromatosis. Report of a meeting of physicians and scientists at the Royal Free Hospital School of Medicine. *Lancet* **349**:1688
28. Piperno A., Arosio C., Fossati L., et al, (2000): Two novel mutations of HFE in five unrelated italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology.* **119**: 441-445.
29. CUSTER EM, FINCH CA, SOBEL RE, ZETTNER A, (1995): Population norms for serum ferritin. *J Lab Clin Med.* **126** : 88-94.

30. GUYADER D, JACQUELINET C, MOIRAND R et al, (1998) : Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. **115** : 929-936.
31. BARTON JC, SAWADA-HIRAI R, ROTHENBERG BE, ACTON RT, (1999): Two novel missense mutations of the HFE gene (1105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. *Blood Cells Mol Dis*. **25** : 146-154.
32. PIPERNO A, AROSIO C, FOSSATI L et al, (2000): Two novel nonsense mutations in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology*. **119** : 441-445.
33. MONTOSI G, DONOVAN A, TOTARO A et al. (2001): Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. **108** : 619-623.
34. KATO J, FUJIKAWA K, KANDA M et al. (2001): A mutation, in the iron-responsive-element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet*. **69** : 191-197
35. NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A et al. (1985): Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. **313** : 1256-1262
36. Herberth B. Transferrin. In: Siest G, Henny J, Schiele F, (1990): éditeurs. *Références en biologie clinique*. Paris: Elsevier. p.599-607
37. World Health Organization. Prevention and control of hemochromatosis: improved diagnosis. Report of a joint WHO / Hemochromatosis Foundation / Canadian, French and UK Hemochromatosis Associations Meeting. Genève: WHO/OMS; 1998.
38. <http://nhatquanglan1.0catch.com>
39. Toi di lang thang lan trong bong toi buot gia, ve dau khi da mat em roi? Ve dau khi bao nhieu mo mong gio da vo tan... Ve dau toi biet di ve dau?
<http://nhatquanglan1.0catch.com>
40. ADAMS PC, SPEECHLEY M, KERTESZ AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1991, **101** : 368-372.
41. MOIRAND R, JOUANOLLE A, BRISSOT P et al (1999): Phenotypic expression of the HFE mutations : a French study of 1110 unrelated patients and relatives. *Gastroenterology* **116** : 588-593.
42. BRISSOT P, MOIRAND R, JOUANOLLE AM et al, (1999): A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as « genetic hemochromatosis » on « classical » phenotypic criteria. *J Hepatol*. **30** : 588-593.

43. CAMPUZANO V, MONTERMINI L, LUTZ Y et al, (1997): Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet.* **6**: 1771-1780.
44. DHE-PAGANON S, SHIGETA R, CHI YI et al, (2000): Crystal structure of human frataxin. *J Biol Chem.* **275** : 30753-30756.
45. ZHOU B, WESTAWAY SK, LEVINSON B et al, (2001): A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet.* **28**: 345-349.

Date de soutenance : / 06/ 2007

Réalisé par : DJEBILI Faiz

Dirigé par : M^{elle} BEN GUEDOUAR L MACC

Thème Hémochromatose

Nature de diplôme : Diplôme des études supérieures en biologie option analyses biologiques et biochimiques

ملخص :

النكس اللوني الحديدي هو مرض أكثر انتشارا بين الأمراض الوراثية. من الضروري توجيه التشخيص قبل ظهور المضغفات. إن اكتشاف المورثة HFE سهل من تشخيص المرض و الذي يرتكز أساسا على ارتفاع في نسبة CST و في معظم الأحيان على وجود الطفرة الوراثية C282Y و المعبر عنها. إن التكهن لوجود الطفرة يرتكز على إجراء دراسة نسيجية للكبد (PBH) و الهدف من هذا العمل هو تلخيص المعلومات المتوصل إليها في مجال النكس اللوني الحديدي الوراثي

Résumé:

L'hémochromatose est une maladie génétique fréquente aux multiples facettes qu'il faut pouvoir évoquer avant que n'apparaissent les complications. La découverte du gène HFE a radicalement modifié et simplifié le diagnostic. celui-ci repose désormais, dès lors que le praticien a évoqué le diagnostic clinique, sur la simple constatation d'une augmentation de la CST et dans une majorité des cas sur la présence de la mutation C282Y à l'état homozygote. La ponction biopsie est essentiellement faite à visée le pronostique.

Le but de ce travail est de résumer l'état actuel des connaissances dans le domaine de l'hémochromatose génétique.

Summary:

The hemochromatosis is a frequent genetic disease with multiple facets witch, it is necessary to be evocate before the appearance of complications. The discovery of HFE gene radically modified and simplified diagnosis. Witch rests since the expert evocate the clinical diagnosis; on the simple observation of an increase in the CST and in a majority of the cases on the presence of C282Y mutation to the homozygote case. the puncture biopsy primarily made to recast it. The aim of this work is the is to summarize the current state of knowledge in the field of the genetic hémochromatosis.

Les mots clés

Hémochromatose , PBH, CST , Génétique