

*République Algérienne Démocratique Et Populaire*

*Ministère De L'enseignement Supérieur et De La Recherche Scientifique*



**Université Abbes Laghrour-Khenchela-**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département De Biologie Moléculaire Et Cellulaire**



**Mémoire**  
**Présenté pour l'obtention du diplôme de**  
**Master académique**

**Filière : Sciences Biologies**

**Option : Génétique**

***Thème:***

# *L'aspect génétique des hémochromatoses*

***Présenté Par :***

**MERAH Lamia**

**DERBAL Nesrine**

***Soutenu le : .././2020***

**Jury de soutenance :**

**Président:** Mme K. BENDJEMANA (Pr)

Université Abbes Laghrour – Khenchela-

**Reporteur:** Mme F.Z SEBEHI (M.C.B)

Université Abbes Laghrour – Khenchela-

**Examineur:** Mme F. DEROUICHE (M.C.B)

Université Abbes Laghrour – Khenchela-

**Promotion : 2019/2020**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



# Remerciement

*Tout d'abord Au nom d'Allah, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'étude.*

*Au terme de la réalisation de ce mémoire, nous adressons notre profond remerciement à :*

*A NOTRE Rapporteur Mme FZ. SEBIHI*

*De pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail, pour ses précieux conseils et sa disponibilité. Merci pour votre patience pendant la rédaction de ce travail. On vous remercie pour votre assistance et votre encouragement continu, votre compréhension et votre gentillesse durant tout au long de notre thèse de fin d'étude. Nous somme sincèrement reconnaissant.*

*AUX MEMBRES DE JURY:*

*Mme BENDJEMANA Katia*

*Et Mme DEROVICHE Faouzia*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Vous nous avez enseigné avec passion les bases de la génétique. Vos connaissances, vos compétences, votre rigueur, et votre grand sens de la pédagogie et votre capacité de travail sont admirables, apprendre à vos côtés est un enrichissement quotidien.*

*Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre sincère admiration, de notre profond respect et de notre haute considération.*

*EN FIN*

*On remercie tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail Et aussi un grand merci pour les enseignants de la spécialité génétique pour leurs efforts avec nous et leurs qualités scientifiques et pédagogiques.*

*Lamia et Nesrine*

# Dédicace :

*Nous dédions ce mémoire à :*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude je vous souhaite un prompt rétablissement. Je t'aime Mama.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ;  
Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venus de toi je t'aime mon papa.*

*Mes frère et Mes sœurs : Abd el Raouf , Hadjer, Sabrina et Mohamed Islam  
merci pour votre encouragement et vos soutiens merci pour d'être toujours à  
côté de moi.*

*A ma nièce : Sadja Mon ange, j'étais très heureux de venir au monde. Je ne pourrais exprimer le grand amour que je vous porte. Je m'empresse de vous voir un jour des personnes très distinguées.*

*A ma chère amie intime Hala à qui nous souhaitons le succès, pour l'amitié qui nous à toujours unis ; Merci pour votre amour et votre amitié et aussi ma chère binôme Nesrine qui a partager le travail avec moi.*

*Merah Lamia*

# Dédicace :

*Je dédie ce modeste travail ; fruit de plusieurs années d'études et de patience :*

*A ma chère grande mère Aicha qui m'a toujours soutenu par ses prières. Je demande à dieu de vous guérir car ma vie sans toi n'a pas de sens, peu importe combien je vous ai remercié par les mots de monde entier, je ne remplirai pas votre faveur.*

*A mon cher père, vous avez pris grand soin de m'éduquer et vous m'avez toujours soutenu ; merci pour tout ce que tu m'as donné, je t'aime beaucoup Papa que dieu le garde en bonne santé toujours.*

*A ma chère mère la perle de ma vie qui beaucoup aidé durant toute ma vie ; merci pour tout ce que tu m'as donné, je t'aime beaucoup*

*Mama que dieu la garde en bonne santé toujours.*

*A mes chers frères Noureddine et Mohamed Amine.*

*A mes chères sœurs Meriem et Aya.*

*A mon mari merci pour votre soutenu.*

*A ma belle famille surtout les parents de mon mari.*

*A ma chère binôme : Lamia.*

*A toute ceux qui ma partagé les meilleurs moments.*

**Derbal Nesrine**

## Table des Métiers

SOMMAIRE	N (page)
Résumé	<b>I</b>
Abstract	<b>II</b>
ملخص	<b>III</b>
Liste des abréviations	<b>IV</b>
Liste des figures et tableaux	<b>V</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Métabolisme du fer</b>	
I- Généralités sur les maladies génétiques	<b>2</b>
I.1.Métabolisme de fer	<b>2</b>
I.1.1Généralité	<b>2</b>
I.1.2.Le fer dans l'organisme	<b>3</b>
I.1.3.Source nutritionnelle de fer	<b>3</b>
I.1.4.Absorption digestive	<b>4</b>
a-Fer héminique	<b>4</b>
b-Fer non héminique	<b>4</b>
I.1.5.Transport de fer dans le plasma	<b>5</b>
a-Transferrine	<b>5</b>
b-Récepteur soluble de la transferrine	<b>6</b>
I.2. Le stockage du fer	<b>7</b>
I.2.1.Structure de la ferritine	<b>7</b>
I.2.2. Répartition du fer chez l'adulte	<b>8</b>
I.3.Cycle du Fer	<b>9</b>
I.3.1. Protéines impliquées dans la régulation	<b>10</b>
I.3.2.Hepcidine	<b>10</b>
a- Nature, Synthèse	<b>11</b>
b- Rôles et mécanismes d'action	<b>11</b>
I.3.3. Hémojuvéline HJV	<b>12</b>
I.3.4. Protéine HFE	<b>12</b>
I.3.5. Rôle biologique de fer	<b>13</b>
<b>Chapitre II : Hémochromatose</b>	
II. Description:	<b>15</b>
II.1.Différents Types D'hémochromatose	<b>15</b>
II.1.1.Hémochromatose HFE	<b>16</b>
a-La mutation C282Y	<b>16</b>
b-La mutation H63D et S65C	<b>17</b>
II.1.2.Hémochromatose non HFE	<b>17</b>

III.3. Hémochromatose héréditaire de type II ou hémochromatose juvénile	17
a-Forme 2A : gène de l'hémojuvéline	17
b-Forme 2 B : gène HAMP de l'hepcidine	18
II.1.4.Hémochromatose type 3 et gène RTf2	18
II.1.5. Hémochromatose de Type 4 et gène SLC40A	18
II.1.6.Hémochromatose héréditaire de type 5 et gène de la L-ferritine	18
II.1.7.Hémochromatose néo-natale	18
II.2. Influence des facteurs génétiques et non génétiques	18
II.2.1.Influence de l'âge	18
II.2.2. Influence du sexe	19
II.2.3.Influence des facteurs génétiques	19
II.2.4. Influence des facteurs non génétiques	19
II.2.5. Consommation excessive d'alcool	19
II.2.6. Alimentation	20
II.3.Le gène HFE	20
II.3.1. Structure du gene	21
II.3.2.Description de la protéine HFE	22
II.4. Symptoms	23
II.4.1. Stades de la maladie	24
II.4.2. L'aspect génétique	25
<b>Chapitre III: Diagnostic et traitement</b>	
III. Diagnostic	27
III.1.Le diagnostic individuel	27
III.1.1. La première étape : penser a la possibilité d'une hémochromatose	27
III.1.2. seconde étape : affirmer des anomalies biologiques du métabolisme du fer	27
III.1.3. La troisième étape : affirmer l'hémochromatose	27
III.2. Le diagnostic familial	27
III.2.1. Le test Génétique	27
III.2.2. Imagerie L'IRM	27
III.3. Traitement de l'hémochromatose	29
III.3.1.traitement curatif	29
III.3.2.traitement préventif	29
III.3.3.dépistage familial	29
IV. Conseil génétique	29
<b>Conclusion</b>	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques</b>	

## **Résumé :**

**Titre :** Aspect génétique sur Les hémochromatoses.

L'hémochromatose est une maladie autosomique récessive, résultant d'une anomalie innée du métabolisme du fer responsable d'une hyperabsorption digestive du fer conduisant à une surcharge progressive en fer; La surcharge en fer peut être d'origine métabolique due à une diminution du taux de l'hepcidine responsable d'une hyper absorption intestinale du fer, ou d'origine non métabolique telles que les transfusions à répétition ou l'excès d'apport de fer. Il existe plusieurs types d'hémochromatose dont la forme la plus commune est l'hémochromatose héréditaire associée à la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE. Les symptômes sont très variables d'un patient à un autre et non spécifiques. Le diagnostic, souvent tardif, en raison de la symptomatologie aspécifique, comprend le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine. La confirmation est réalisée par la recherche de la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE grâce à un test génétique. L'hémochromatose reste la maladie génétique dont le traitement est le plus simple et le plus efficace. Les progrès ne peuvent maintenant venir que du dépistage familial qui devra être conseillé pour prendre en charge rapidement un éventuel apparenté du premier ou du second degré.

### **Mots clés :**

Hémochromatose – Hyperabsorption – Hpcidine – Surcharge en fer - Gène HFE – C282Y.

## **Abstract:**

**Title:** Genetic aspect of hemochromatosis

Hemochromatosis is an autosomal recessive disease, resulting from an innate defect in iron metabolism responsible for digestive iron hyperabsorption leading to progressive iron overload; Iron overload can be of metabolic origin due to a decrease in the level of hepcidin responsible for intestinal hyperabsorption of iron, or of non-metabolic origin such as repeated transfusions or excessive intake of iron. There are several types of hemochromatosis, the most common form of which is inherited hemochromatosis associated with the C282Y mutation in the gene encoding the HFE protein. Symptoms vary widely from patient to patient and are non specific. The diagnosis, often late, because of the non specific symptomatology, includes the determination of ferritinemia and the coefficient of saturation of transferrin. Confirmation is carried out by searching for the C282Y mutation in the gene encoding the HFE protein using a genetic test. Hemochromatosis remains the genetic disease whose treatment is the simplest and the most effective. Progress can now only come from family screening, which should be advised to quickly take charge of a possible first or second degree relative.

### **Keywords:**

Hemochromatosis - Hyperabsorption - Hepcidin – Iron overload - HFE gene - C282Y.

## ملخص

### العنوان : الجانب الجيني لداء ترسب الأصبغة الدموية

داء ترسب الأصبغة الدموية هو مرض وراثي جسدي متنحي ، ينتج عن خلل فطري في استقلاب الحديد المسؤول عن فرط امتصاص الحديد في الجهاز الهضمي مما يؤدي إلى زيادة الحمل الزائد للحديد ؛ يمكن أن يكون الحمل الزائد للحديد ناتجًا عن انخفاض في مستوى الهيبسيدين المسؤول عن فرط امتصاص الحديد في الأمعاء ، أو من أصل غير استقلابي مثل عمليات النقل المتكررة أو الإفراط في تناول الحديد، هناك عدة أنواع من داء ترسب الأصبغة الدموية ، وأكثرها شيوعًا هو داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي المرتبط بطفرة C282Y في الجين المشفر لبروتين HFE.

تختلف الأعراض بشكل كبير من مريض لآخر وهي غير محددة. التشخيص ، الذي غالبًا ما يكون متأخرًا ، بسبب أعراض غير محددة ، يشمل تحديد نسبة الفيريتين في الدم ومعامل تشبع الترانسفيرين. يتم التأكيد من خلال البحث عن طفرة C282Y في الجين المشفر لبروتين HFE باستخدام اختبار جيني. يظل داء ترسب الأصبغة الدموية هو المرض الجيني الذي يعتبر علاجه هو الأبسط والأكثر فعالية. لا يمكن أن يتحقق التقدم الآن إلا من خلال الفحص العائلي ، والذي ينبغي نصحه بتولي مسؤولية قريب محتمل من الدرجة الأولى أو الثانية بسرعة.

### الكلمات المفتاحية

داء ترسب الأصبغة الدموية - فرط الامتصاص - الهيبسيدين - الحمل الزائد للحديد - جين - HFE - C282Y.

Liste des abréviations :

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**beta2m** : bêta-2-microglobuline

**CO** : Monoxyde de Carbone

**CST** : le Coefficient de Saturation de la Transferrine

**CYBRD1** : Duodenal Cytochrome B Réductase appelée aussi cytochrome b réductase 1

**Dcytb** : Cytochrome b-likeferrereductase

**DMT1** : Transporteur Divalent Metal Transporter-1

**Fe<sup>2+</sup>** : Fer ferreux

**Fe<sup>3+</sup>** : Fer ferrique

**HAMP**: Hepcidin Antimicrobial Peptide

**HAS**: Haute Autorité de Santé

**HCP1** : Heme Carrier Protein 1

**HEPH**: hephaestin

**HFE** : Haut Fer

**HH** : Hémochromatose Hériditaire

**HJV**: Hémojuvéline

**HLA**: Human Leukocyte Antigen

**HMOX1** : Hème Oxygénase 1

**Ireg1**: Iron Regulator Transporter 1

**IRM**: Imagerie par Résonance Magnétique

**NTBI**: No Transferrinboundiron

**OMS**: Organisation Mondiale de Santé

**PCR**: Polymerase Chain Reaction

**R-TF** : Récepteur Membranaire de la Transferrine

**RTF2**: Récepteur à la Transferrine 2

**sTfR** : Le Récepteur Soluble de la Transferrine

**TF** : Transferrine

**Liste des Figures :**

**Figure 1 :** Circulation du fer dans l'organisme.

**Figure 2 :** Absorption du fer au niveau du tube digestif.

**Figure 3 :** Récepteur de la transferrine.

**Figure 4 :** Schéma de la molécule de ferritine.

**Figure 5 :** Cycle du fer .

**Figure 6 :** L'hepcidine est une hormone de régulation du fer.

**Figure 7 :** Principaux rôles de l'hepcidine.

**Figure 8 :** Structure de la protéine HFE.

**Figure 9 :** Les trois principaux variants identifiés sur la protéine HFE.

**Figure 10 :** Représentation schématique de mutations dans le gène HFE.

**Figure 11 :** Représentation du chromosome 6 montrant la localisation du gène HFE-1.

**Figure 12 :** Le gène HFE.

**Figure 13 :** Schéma de la protéine HFE.

**Figure 14 :** Arthropathie des articulation métacarpophalangiennes d'allure mixte ,destructrice(pincement de l'interligne articulaire et géodes sous \_chondrales) et constructive ( condensation osseuse et ostéophytose périphérique ).

**Figure 15 :** Mélanodermie.

**Figure 16:** Evolution de l'hémochromatose en 5 stades de sévérité croissante.

**Figure 17 :** Le mode de transmission.

**Liste des Tableaux :**

**Tableau 1 :** Localisation du fer dans l'organisme.

**Tableau 2 :** les types de l'hémochromatose.



# *Introduction*

## Introduction :

Les altérations dans un ou plusieurs gènes provoquent l'apparition des maladies génétiques, parmi ces dernières on trouve les maladies héréditaires de métabolisme.

La plupart des maladies héréditaires du métabolisme sont causées par des mutations sur les gènes qui codent pour des enzymes; le déficit ou l'inactivité de l'enzyme entraîne une accumulation de substrats précurseurs ou de métabolites ou un déficit en produits des enzymes.

Parmi les maladies de métabolismes qui sont nombreux on trouve les maladies de métabolisme de fer . Le fer joue un rôle fondamental dans le métabolisme cellulaire. Il représente un élément fonctionnel clé des molécules de transport et de conservation de l'oxygène, Le maintien constant du stock en fer de l'organisme, résulte d'un équilibre entre les entrées et les pertes du fer dans l'organisme. Cet équilibre est possible grâce à une régulation du niveau d'absorption du fer, et sa répartition. Le fer est essentiellement stocké dans le foie, les muscles squelettiques et la moelle osseuse. L'homéostasie du fer intracellulaire est régulée de manière stricte au niveau intestinal où elle est influencée par le contenu total en fer de l'organisme, donc la surcharge en fer dans le système duodénum provoque des maladies de métabolisme de fer parmi c'est maladies on trouve l'hémochromatose [1].

L'hémochromatose est une maladie de métabolisme de fer qui débute principalement à l'âge adulte. Elle se transmet selon le mode autosomique récessif, peut se définir par une surcharge de fer due à une anomalie du métabolisme du fer d'origine génétique.

L'hémochromatose est une maladie génétique due à des mutations d'un ou de plusieurs gènes. Il existe plusieurs types d'hémochromatose selon la mutation en cause. Les différentes mutations se répartissent différemment dans le monde et semblent correspondre à des profils cliniques différents de la maladie. La forme la plus fréquente de la maladie est l'hémochromatose héréditaire HFE (ou de type 1) [2].

Notre travail a pour objectif, le déterminisme génétique des différentes hémochromatoses,

Au cours de ce travail, nous étudierons :

- les bases physiologiques du métabolisme de fer
- les hémochromatoses et ces types
- détailler la génétique et les expressions phénotypiques.

Pour la dernière partie, nous serons amenés à donner le diagnostic ainsi que les traitements possibles.



# *Chapitre I*

## *Métabolisme de fer*

## I. Généralités sur Les maladies génétiques :

Une maladie génétique est due à un ou plusieurs gènes déficients, cette déficience à une répercussion sur la production des protéines indispensables à la vie cellulaire. Dans ce cas d'une on est en présence d'une modification ou d'une absence de protéine entraînant un fonctionnement anormal de certaines cellules.

Il existe des maladies génétiques sans gravité, d'autres sont à l'origine d'un handicap ; Certaines malformations peuvent entraîner le décès précoce du sujet [3].

Une maladie génétique peut être héréditaire ou non ; comme elle peut également être congénitale ou non. Il est possible de déceler un certain nombre de maladies ou d'anomalies, mais les maladies génétiques ne peuvent pas être recherchées de façon systématique pendant la période de gestation.

Les maladies génétiques se transmettent selon deux modes, récessif ou dominant, et selon la position des gènes sur les chromosomes (autosomique ou lié au sexe) [4].

### I.1 Métabolisme de fer :

#### I.1.1 Généralité

Le fer est un élément essentiel pour le métabolisme cellulaire, il joue un rôle primordial au fonctionnement de l'organisme en permettant le transport de l'oxygène, des électrons ou la synthèse d'ADN. Il participe également comme cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques. Mais aussi il peut être toxique en excès : en effet, le fer ferreux à l'état libre peut entraîner la production de radicaux libres qui altèrent l'ADN et les membranes cellulaires [5].

Dans un organisme en bonne santé, le fer est en mouvement permanent entre les sites où il est absorbé (le duodénum), où il est utilisé (principalement la moelle osseuse) et où il est stocké (le foie et la rate) [6]. L'homéostasie de ces mouvements de fer repose sur le contrôle strict de plusieurs paramètres tels que son absorption intestinale, son utilisation pour l'érythropoïèse, son recyclage à partir des globules rouges défectueux ou en fin de vie, et enfin la bonne gestion de son stock par les hépatocytes et les macrophages [7].

Le fer est un métal de transition, il est considéré parmi les éléments les plus abondants dans la nature. Dans l'organisme, il est présent sous deux formes : le fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ) insoluble, et le fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) soluble [8].

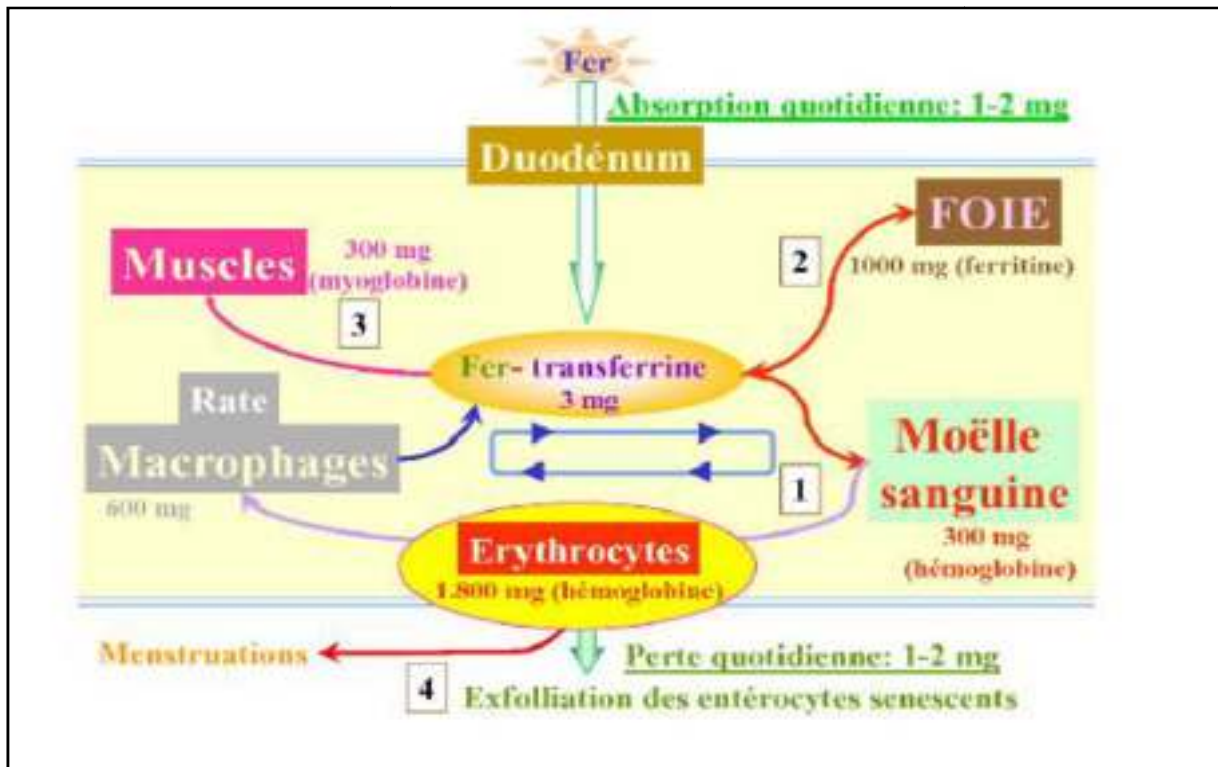
Le fer existe sous deux formes dans l'organisme :

-le fer héminique. (Incorporé dans la structure de l'hème) entre dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine et des enzymes hémoprotéiques.

-le fer non héminique (non incorporé dans la structure de l'hème) est présent dans certaines

enzymes et correspond aux formes de transport (par la transferrine) et de réserve du fer (figure1) [6].

Le fer présent dans l'organisme provient exclusivement de l'alimentation [9]. Et donc sa régulation est essentielle pour assurer ses fonctions vitales et limiter sa toxicité potentielle [10].



**Figure 1 : Circulation du fer dans l'organisme [2].**

**I.1.2- Le fer dans l'organisme :**

**I.1.3- Source nutritionnelle de fer :**

Le maintien de concentrations stables en fer, à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, nécessite une régulation coordonnée du transport du fer dans le plasma à partir de sources alimentaires absorbées dans le duodénum, du vieillissement des globules rouges recyclés par les macrophages et stockés dans les cellules du foie. Chez l'homme, les indicateurs les plus couramment utilisés de l'état de fer de l'organisme sont l'hémoglobine, le coefficient de saturation de la transferrine (CST) ainsi que la ferritine sérique [11].

Il y a trois sources de fer dans l'alimentation :

- le fer alimentaire natif (soit héminique, soit non héminique),
- la supplémentation en fer (fer non héminique ajouté volontairement dans la nourriture par l'industrie) et le fer contaminant (fer non-héminique incorporé dans

la nourriture de façon involontaire, résultant soit de réactions biochimiques, soit de procédés mécaniques durant la préparation de la nourriture) [12].

#### **I.1.4-Absorption digestive :**

Apporté par l'alimentation (entre 10 et 20 mg par jour), l'absorption de fer est ajustée aux besoins de l'organisme (1 à 2 mg par jour en situation non pathologique). Le fer est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes duodénaux.

Le fer alimentaire est majoritairement sous la forme  $Fe^{3+}$  (il est aussi sous la forme ferrique  $Fe^{2+}$  et fer lié à l'hème) et doit être réduit en  $Fe^{2+}$  pour être absorbé. Cette réduction est le fait du cytochrome b-like ferrireductase (Dcytb) située sur la membrane apicale des entérocytes. Une fois réduit, le  $Fe^{2+}$  traverse la membrane apicale de la bordure en brosse au travers du transporteur divalent metal transporter-1 (DMT1). Le fer lié à l'hème traverse la bordure en brosse grâce à un transporteur spécifique de l'hème [13]. Dans le cytosol, le fer est libéré sous l'action de l'hème oxygénase [14].

Le fer entré dans le cytoplasme de l'entérocyte peut être incorporé dans la ferritine l'exportation du fer de l'entérocyte vers la circulation sanguine dépend de la ferroportine (iron-regulated transporter-1) principalement située sur la membrane basolatérale de l'entérocyte. Après passage de fer au travers de la ferroportine, la liaison du fer à la transferrine circulante nécessite l'oxydation du  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$  par une ferroxidase : l'hephaestine (figure 2) [15].

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

- **a- Fer héminique :**

L'hème traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique, appelé heme carrier protein 1 (HCP1). Dans le cytosol de l'entérocyte, l'hème subit l'action d'une hème oxygénase 1 (HMOX1) libérant le  $Fe^{2+}$  et générant du monoxyde de carbone (CO) et de la biliverdine. Le fer libéré rejoint le pool cytoplasmique labile [2] [16, 19].

- **b- Fer non héminique:**

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

- Le fer non héminique au niveau de la lumière intestinale est sous forme ferrique ( $Fe^{3+}$ ) doit être réduit en fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ). Cette réaction est effectuée par une

hémoprotéine à activité ferriréductase, Dctyb (duodenal cytochrome b réductase appelée aussi cytochrome b réductase 1, CYBRD1) [20].

- Après réduction, le fer est absorbé dans la cellule par l'intermédiaire d'une perméase transmembranaire, DMT1 (divalent métal ion transporter 1) [21].
- Le fer peut alors soit être stocké dans le cytoplasme sous forme de ferritine ou être utilisé par la cellule pour certaines réactions métaboliques soit être transporté pour exportation hors de la cellule vers la circulation à partir de la membrane basolatérale de l'entérocyte. À ce niveau, deux protéines interviennent dans cette exportation et agissent ensemble, une perméase transmembranaire, Ireg1 (iron regulator transporter 1) et une ferroxidase contenant du cuivre, l'héphaestine (HEPH, hephaestin) transformant le  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$  avant sa sortie de la cellule. Elle participe à la sortie du fer de l'entérocyte.

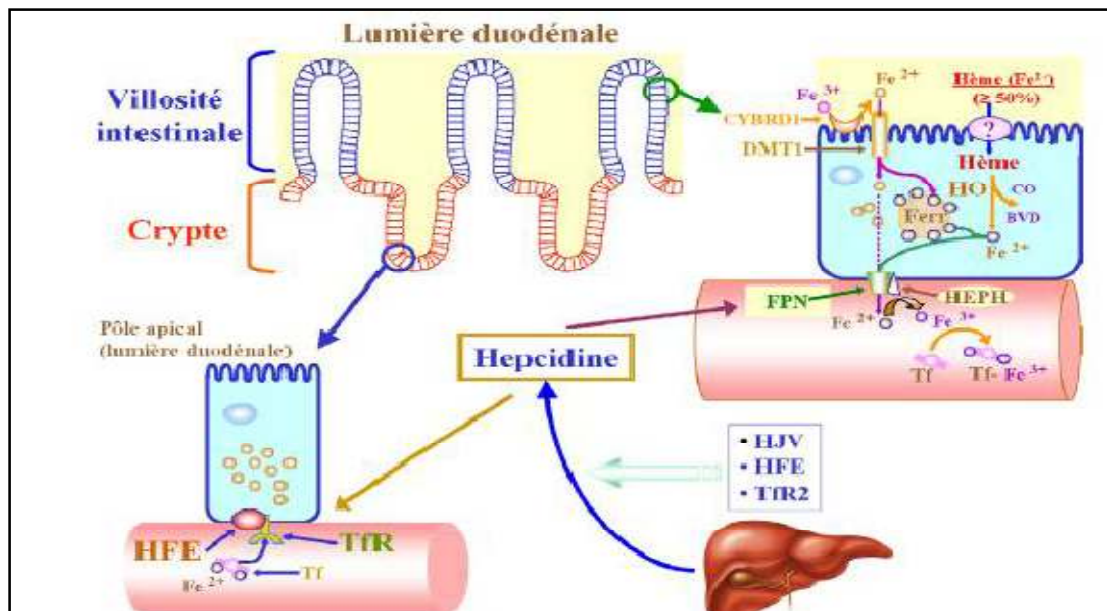


Figure 2 : Absorption du fer au niveau du tube digestif [22].

### I.1.5- Transport de fer dans le plasma

#### a- Transferrine

La transferrine également appelée sidérophiline est la protéine circulante du fer sous forme de fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ). C'est une glycoprotéine de 80 000 daltons produite par les hépatocytes. La transferrine possède 2 domaines capables de fixer le fer avec une affinité équivalente : il existe donc de la transferrine diferrique, de la transferrine monoferrique et de l'apotransferrine [23]. Le fer qui se lie à l'apotransferrine provient du tube digestif, mais aussi de la rate où ont été préalablement phagocytées les hématies sénescents, et du foie, principal organe de stockage

du fer. Ainsi, la transferrine assure en permanence une redistribution du fer au sein des différents organes. D'autres protéines plasmatiques peuvent lier le fer, à un moindre degré : la ferritine plasmatique, qui à l'état normal contient peu de fer, l'haptoglobine, et l'hémopexine [24].

### **b- Récepteur soluble de la transferrine**

Le récepteur soluble de la transferrine (sTfR) est la forme protéolysée et circulante du récepteur membranaire de la transferrine.

Ce sont des glycoprotéines présentes sous forme de dimères de deux sous unités identiques ayant un poids moléculaire total de 190KDa (2x 95 KDa) comportant 760 résidus, reliées par deux ponts disulfures, et qui sont distribués en trois domaines fonctionnels :

- Le domaine intracellulaire, cytoplasmique amino-terminal d'une sous-unité est fait de 61 AA. Il est directement impliqué dans le déclenchement de l'internalisation du récepteur chargé de son ligand : La transferrine différique [25].
- Le domaine transmembranaire est fait de 28 AA (résidus 62 à 90) à prédominance hydrophobique. Les résidus transmembranaires assurent l'ancrage du récepteur dans la membrane et servent de signal de translocation à travers le réticulum endoplasmique lors de la synthèse.
- Le domaine extracellulaire carboxyterminal est le domaine majeur de la protéine puisqu'il comporte 671 AA.

Plusieurs sites de glycosylation sont présents sur cette protéine et semblent jouer un rôle dans la liaison à la transferrine, dans la localisation cellulaire et dans la protection contre le clivage.

Le gène R-TF humain est situé sur le chromosome 3 (3q26), tout comme celui de la transferrine. Il est composé de 19 exons et s'étend sur 31 kb. Il code pour un ARNm de 2280 nucléotides qui résulte en une protéine de 760 acides aminés [26].

Le R-TF est une protéine ubiquitaire, exprimée par tous les types cellulaires à l'exception des érythrocytes matures (figure 3). Toutefois son expression est la plus élevée dans les cellules synthétisant l'hémoglobine, dans les cellules normales en phase de division rapide ainsi que dans les cellules malignes [27].

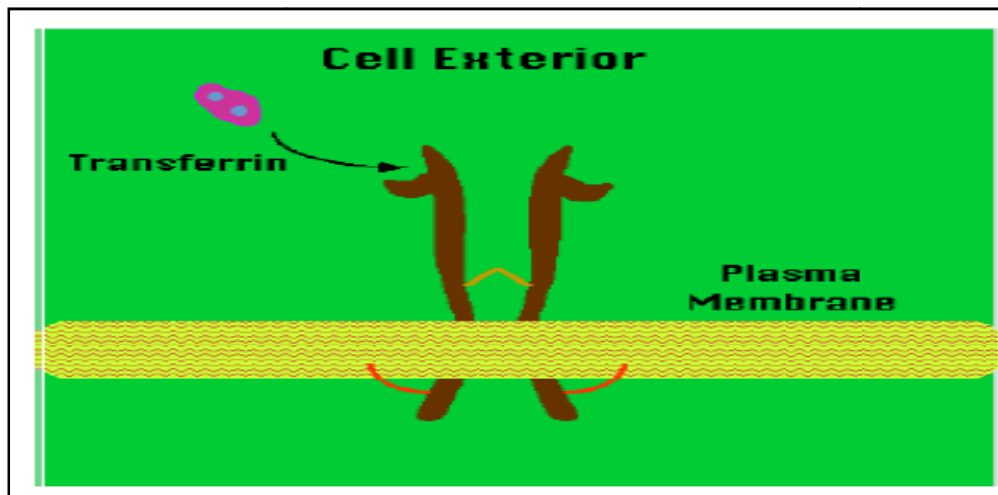


Figure 3 : Récepteur de la transferrine [25].

### I.2 -le stockage du fer :

Le ferritine est la forme de réserve du fer, qui se présente sous la forme d'une sphère creuse constituée de 24 sous-unités protéiques capables de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer [28]. C'est la molécule majeure de stockage du fer dans l'organisme et elle occupe un rôle central dans l'homéostasie du fer. En effet, elle permet de faire face à une augmentation ou une diminution de la quantité de fer disponible. Le dosage de la ferritine plasmatique est le reflet des réserves tissulaires mobilisables [29].

Une grande partie de la ferritine sérique est glycosylée (60 à 80 %) et provient des macrophages. La fraction non glycosylée (20 à 40 %) provient de la lyse cellulaire [30].

#### I.2.1- Structure de la ferritine:

La ferritine c'est une métallo-glycoprotéine hydrosoluble hétérodimerique constituée par :

- Une enveloppe externe protéique, l'apoferritine, qui est une  $\alpha$ 2globuline, composée de l'assemblage de 24 sous-unités.
- le monomère L (liver ou light : forme basique) de masse moléculaire 19000 composée de 174 acide aminés.
- le monomère H (heart ou heavy : forme acide) de masse moléculaire 21000 composée de 178 acide aminés [31].

Les gènes des chaînes H et L de la ferritine humaine sont localisés sur les chromosomes 11q23 et 19, respectivement [32].

Un noyau central métallique riche en cristaux de poly hydroxyphosphates de fer (fer ferrique :  $Fe^{3+}$ ) et des canaux perforants la coque externe d'apoferritine qui permettent le passage du fer dans les deux sens (figure4) [33].

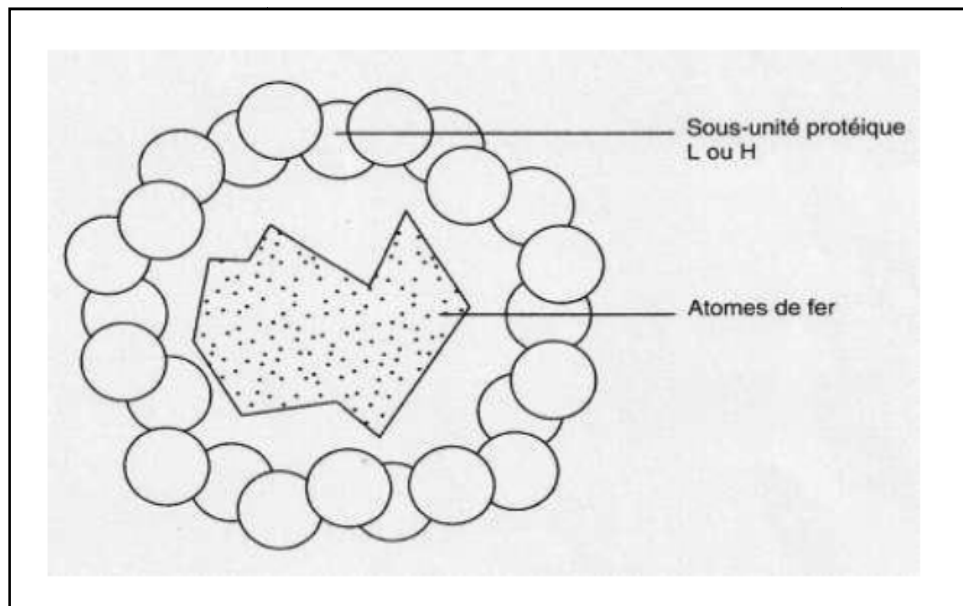


Figure 4 : Schéma de la molécule de ferritine [34].

### I.2.2 -Répartition du fer chez l'adulte :

La répartition du fer chez l'adulte comprend 3 compartiments : fonctionnel, de transport et de réserve. La quantité de fer varie selon le sexe de l'individu, environ 3,5 grammes chez la femme et 4 grammes chez l'homme.

La plupart du fer est retrouvé dans le compartiment fonctionnel (70%) lié à l'hémoglobine et à la myoglobine (7 à 10%). Il permet d'assurer le fonctionnement cellulaire et des voies métaboliques.

Le compartiment de transport est très peu important (0,1%) mais permet les échanges avec les autres compartiments ; le fer, dans la circulation sanguine, est lié principalement à la transferrine.

Ce fer labile pénètre facilement dans les cellules par diffusion facilitée, il est toxique et responsable d'une surcharge tissulaire et de dommages importants pour la cellule [35].

Le compartiment de réserve (25%) représente le fer présent dans les macrophages et les hépatocytes associé à la ferritine pouvant lier de nombreux atomes de fer. Le fer lié à la ferritine est facilement mobilisable si besoin. La concentration plasmatique en ferritine est un bon reflet de l'état des réserves en fer de l'organisme (tableau1) [36].

<b>Fer héminique à l'état Ferreux Fe<sup>2+</sup></b> <b>65%</b>	Hémoglobine	2,4 g	60%
	Myoglobine	0,2 g	5%
	Enzymes respiratoires : catalases, peroxydases, cytochromes	0,01 g	0,2%
<b>Fer non héminique A l'état ferrique Fe<sup>3+</sup></b> <b>35%</b>	Fer des réserves : lié à ferritine (2/3), hémossidérine (1/3)	1,4 g	35%
	Fer circulant lié à la transferrine	0,004 g	0,1%

**Tableau 1 : Localisation du fer dans l'organisme [37].**

**I.3- Cycle du fer :**

L'organisme est avare de son fer, la durée moyenne de vie d'un atome de fer étant estimée à environ dix ans. Vingt à vingt-cinq mg sont recyclés chaque jour à partir du fer héminique et couvrent les besoins de l'érythropoïèse. L'hémoglobine renferme 0,34% de fer. La dégradation de l'hémoglobine sous l'influence de l'hème oxygénase au niveau des macrophages de la rate, du foie ou de la moelle osseuse permet la libération du fer ferreux qui est alors soit stocké sous forme de ferritine ou d'hémossidérine, soit transféré vers le plasma.

Le fer plasmatique est à un carrefour d'un double cycle externe (absorption/excrétion) et interne (fer des hématies et des réserves).

Pour le cycle interne, le fer plasmatique lié à la transferrine permet les échanges permanents entre trois tissus : précurseurs érythropoïétiques et hématies, système réticulohistiocytaire et foie.

La plus grande part est acheminée vers la moelle osseuse pour l'érythropoïèse.

Le fer du compartiment plasmatique est donc une plaque tournante indispensable à l'érythropoïèse. Quantitativement très faible (20µmol/L), le pool du fer plasmatique est renouvelé en moyenne dix fois par jour, du fait des échanges entre les différents secteurs.

Quand la capacité de fixation du fer à la transferrine est saturée, celui-ci peut apparaître dans le sérum sous sa forme libre, non lié à la transferrine appelée NTBI (no Transferrin bound iron). Cette forme peut pénétrer dans les cellules, particulièrement dans le foie, par diffusion passive et contribuer à la formation de la surcharge à l'origine de dommages cellulaires potentiels importants (figure5 ) [38].

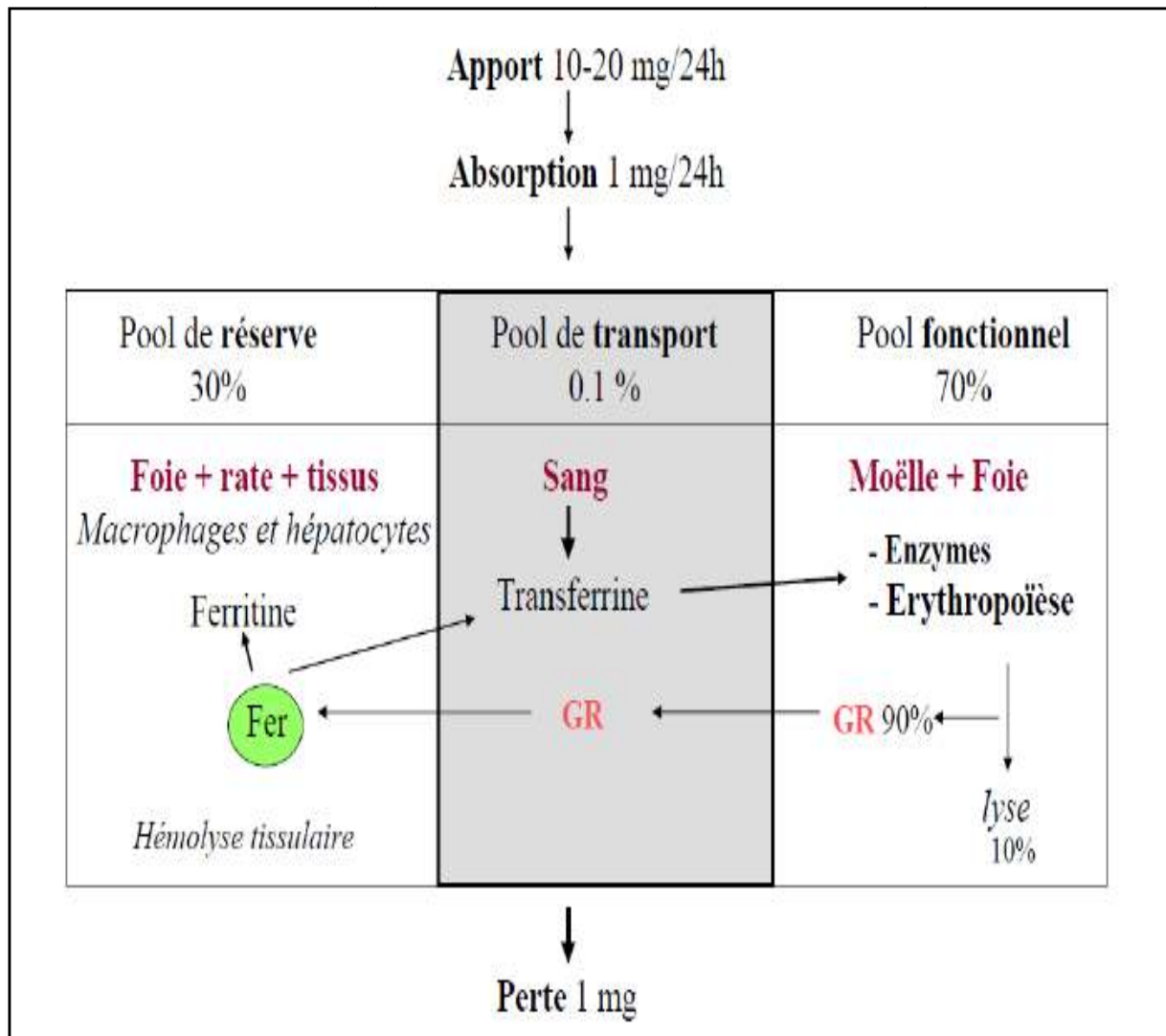


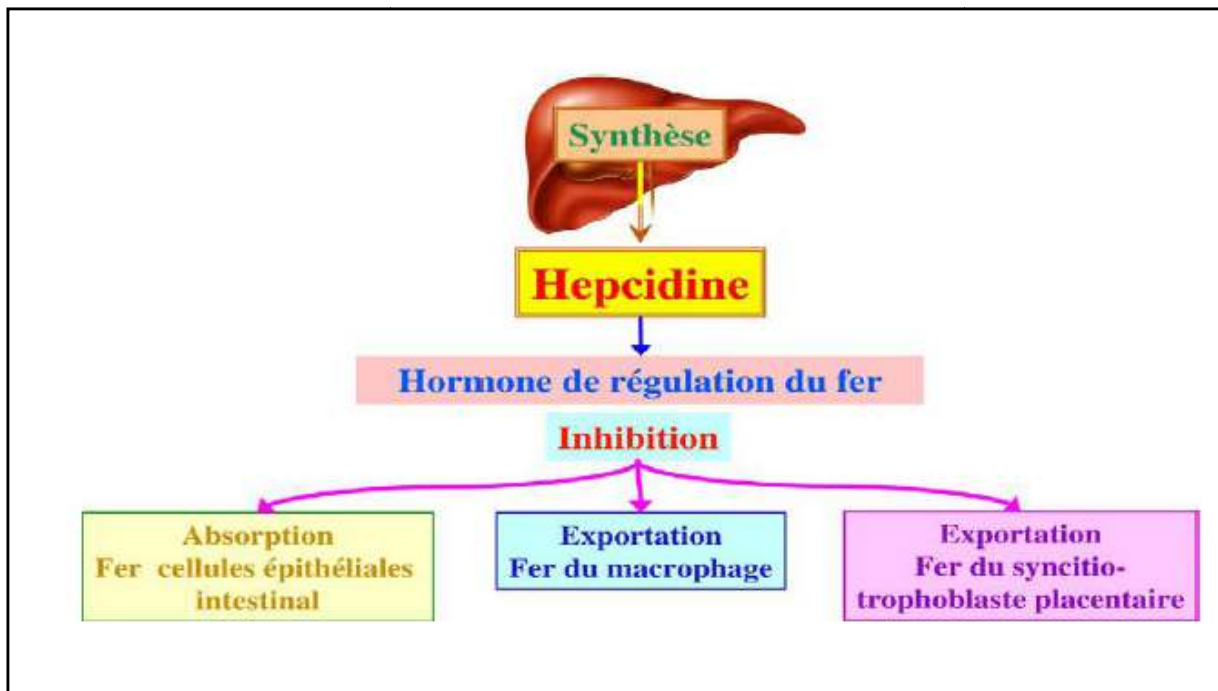
Figure 5 : Cycle du fer [39].

**I.3.1-Protéines impliquées dans la régulation**

**I.3.2- Hpcidine :**

L'hépcidine est l'hormone de la régulation du fer. Son absence induit une surcharge en fer [44], sa synthèse en excès, une séquestration du fer dans les entérocytes et dans les macrophages, entraînant de ce fait une diminution du fer plasmatique [40]. Cette action sur l'entérocyte et le macrophage se fait par l'intermédiaire de la ferroportine considérée comme un récepteur de l'hépcidine (figure 6).

Lorsque l'hépcidine est en faible quantité, la ferroportine permet au fer provenant de l'entérocyte ou du macrophage de passer dans le sang, puis d'être transporté jusqu'aux différents tissus par la transferrine. Lorsque l'hépcidine est en excès, elle se fixe sur la ferroportine, induit une internalisation de celle-ci dans la cellule puis sa dégradation dans le lysosome. Le fer reste alors séquestré dans l'entérocyte comme dans le macrophage [41].



**Figure 6 : L'hepcidine est une hormone de régulation du fer [42].**

**a- Nature, Synthèse:**

L'hepcidine est un petit peptide composé de 25 acides aminés, codé par un seul gène situé sur le chromosome 19. La synthèse de cette hormone s'effectue dans le foie, (cette synthèse diminue aux cours de l'anémie, l'hypoxie, le déficient fer, l'anomalie génétique), elle est ensuite libérée dans la circulation sanguine. L'intestin et les macrophages sont ses deux principales cibles d'actions [44].

**b- Rôles et mécanismes d'action:**

Le récepteur de l'hepcidine est la ferroportine, située à la surface des entérocytes et des macrophages. La ferroportine est une protéine transmembranaire responsable de l'export du fer depuis les cellules vers le plasma. L'interaction ferroportine-hepcidine provoque l'internalisation puis la dégradation lysosomale de la ferroportine. Le fer intracellulaire est alors séquestré, sans moyen de transport et lié à la ferritine, ce qui limite l'augmentation de la concentration en fer dans le sang et la saturation de la transferrine.

Au niveau des entérocytes, cela se traduit par l'inhibition de l'absorption intestinale du fer alimentaire. Au niveau des macrophages, le fer provenant de la dégradation de l'hémoglobine n'est pas recyclé. Par ces deux rôles, cette hormone hyposidérémiante se place donc comme un régulateur primordial dans l'homéostasie du fer. Par conséquent, si ce régulateur négatif est absent, il est observé une augmentation de l'absorption intestinale du fer ainsi qu'une augmentation de son recyclage au sein des macrophages [43].

Ces phénomènes conjugués aboutissent à l'accumulation du fer dans les tissus, notamment hépatiques, responsable en partie de la surcharge martiale (figure 7) [45].

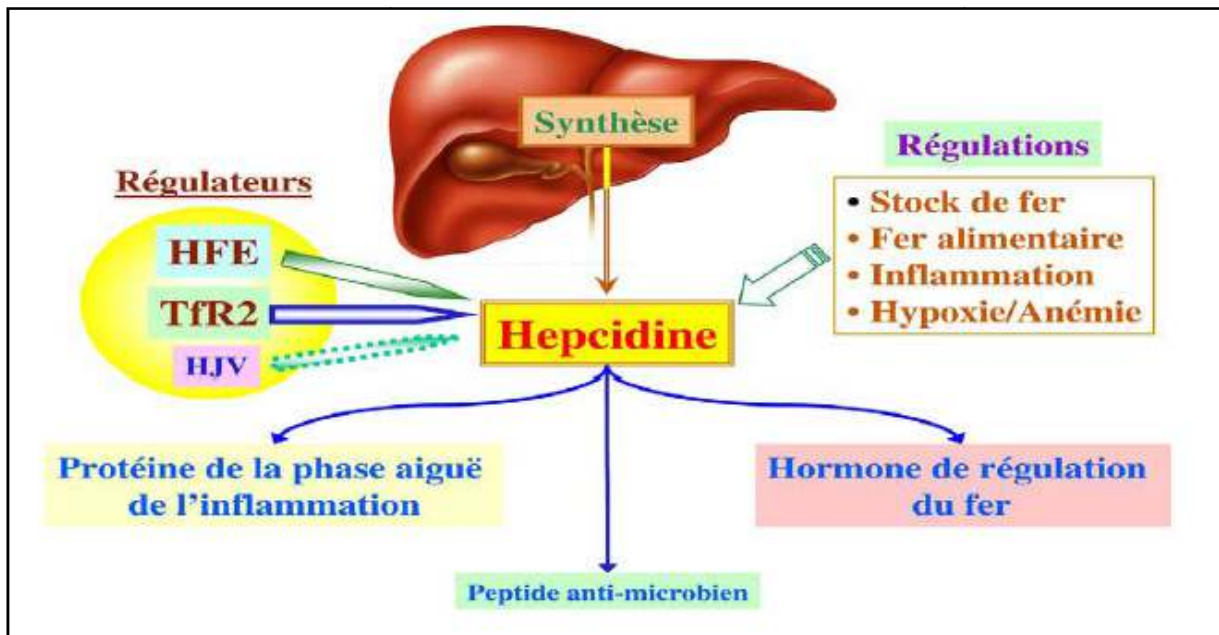


Figure 7 : Principaux rôles de l'hepcidine [42].

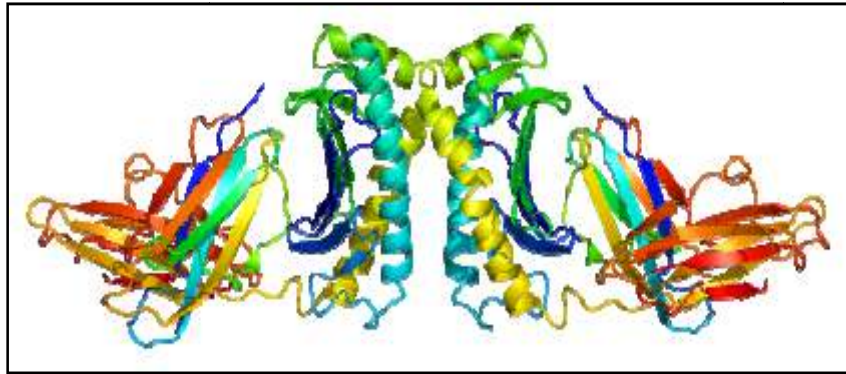
### I.3.3- Hémojuvéline HJV :

L'hémojuvéline est une protéine de 426 acides aminés codée par un gène situé sur le bras long du chromosome 1 [46]. Les axes de recherche supposent que cette molécule se situerait sur la même voie métabolique que l'hepcidine en tant qu'intégrateur hépatique des signaux de régulation martiale [47].

### I.3.4- Protéine HFE :

La régulation d'hepcidine fait également intervenir HFE qui va interagir avec un récepteur à la transferrine TFR1 [48].

Le gène HFE situé sur le locus p21.3 du chromosome 6 code une protéine composée d'une partie extracellulaire (3 domaines alpha), d'une région transmembranaire et d'une petite partie intracellulaire (figure 8).



**Figure 8 : Structure de la protéine HFE [49].**

La protéine HFE est composée de 343 acides aminés, et présente des ressemblances avec des molécules du CMH de classe I du système HLA. La mutation C282Y perturbe un pont disulfure dans HFE nécessaire à sa liaison avec la  $\beta 2$  microglobuline et à l'expression normale de la protéine à la surface cellulaire TfR1 [50].

Le complexe HFE-TFR1 puisse réguler l'expression de l'hepcidine. Cependant, lorsque HFE est mutée seulement dans les entérocytes, il n'y a pas de diminution de sa synthèse [51]. Ce qui signifie que l'expression d'hepcidine est régulée négativement par une mutation de HFE spécifique des hépatocytes [52]. Contrairement à TFR1, TFR2 est hautement exprimé dans le foie et son expression n'est pas affectée par des concentrations intracellulaires en fer élevées [55].

Des expériences sur la souris et chez l'homme, ont montré que la perte de fonction de TFR2 est associée à une surcharge hépatique en fer importante [54].

De même l'interaction de TFR1 et TFR2 avec HFE pourrait réguler l'expression d'hepcidine en réponse à une augmentation de la saturation de la transferrine dans le sang [56].

La transferrine et HFE sont en compétition pour la liaison à TFR1. Lors d'une augmentation de la saturation de la transferrine, il y a dissociation entre HFE et TFR1 qui peut se fixer à TFR2. C'est l'association entre HFE liée à la transferrine et TFR2 qui pourrait être le signal lors d'une augmentation de la teneur en fer dans le sang pour réguler l'expression d'hepcidine via le complexe BMP/HJV ou un système distinct impliquant MAPK/ERK [53].

### **I.3.5- Rôle biologique de fer :**

Le fer est essentiel à de nombreux processus biologiques, il permet le transport de l'oxygène aux tissus et au niveau cellulaire, il participe à de nombreux processus tels que la synthèse de l'ADN, le transport d'électrons et la respiration [57]. Environ 60 %- 75 % du fer de l'organisme est associé à l'hémoglobine des globules rouges circulants de la myoglobine

et de protéines de la chaîne respiratoire et l'érythropoïèse journalière nécessite 25 à 30 mg de fer [58]. Cet apport est principalement assuré par le recyclage du fer héminique par les macrophages tissulaires suite à la phagocytose des globules rouges sénescents et au catabolisme de l'hème [59]. Les 25 % restants sont destinés à la synthèse de la myoglobine, des cytochromes, des enzymes catalases et peroxydases, molécules porteuses de fer ou ferriporphyrines et des protéines fer-soufre des chaînes respiratoires mitochondriales [60].



*Chapitre II*  
*Hémochromatose*

**Généralité sur les hémochromatoses :****II Description :**

L'hémochromatose est une maladie génétique (HG) autosomique récessive de pénétrance in complète, la plus fréquente en France et dans la population caucasienne. Elle est caractérisée par l'hyperabsorption digestive excessive du fer qui s'accumule progressivement et altère peu à peu les fonctions du foie, le pancréas, le cœur, les articulations et les glandes endocrines [61].

Le diagnostic est souvent tardif entre 40 et 60 ans car la maladie est longtemps asymptomatique. Les symptômes les plus courants sont variables d'un patient à l'autre et ne sont pas spécifiques de la pathologie [62].

Les premiers signes cliniques apparaissent le plus souvent après 30 ans chez l'homme et 40 ans chez la femme. En l'absence de traitement, l'évolution peut être sévère avec une arthropathie invalidante, un diabète insulino-dépendant, une cardiopathie, une cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire [63].

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

- **Hémochromatoses primitives** : désigne une maladie du métabolisme du fer. Initialement décrite comme étant la conséquence d'une absorption intestinale anormale de fer. Ce sont les hémochromatoses héréditaires résultant de l'atteinte possible d'un ou plusieurs gènes, telles que l'hémochromatose liée au HFE, l'hémochromatose juvénile ou néonatale, par exemple [64].
- **Hémochromatoses secondaires** : D'autres hémochromatoses de mécanisme différent ont été observées. Il en résulte dans tous les cas, un excès de fer dans les cellules parenchymateuses qui se traduit secondairement par une anomalie structurale et fonctionnelle des organes cibles. Par exemple les transfusions multiples, syndromes thalassémiques, anémies sidéroblastiques, anémies hémolytiques, hépatopathies chroniques [65].
- **Epidémiologie**

L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une prévalence comprise entre 0,2 et 0,8%. on estime qu'elle touche 1/200 à 1/1000 personnes selon les régions, Il existe une décroissance en Europe selon un gradient Nord-ouest /

Sud-est. La mutation est absente en Asie et Afrique. Sa prévalence est de 0,4% aux Etats Unis dans la population blanche. Le nombre exact de malades en France est inconnu du fait de la pénétrance incomplète. La maladie affecte les deux sexes mais les femmes expriment plus tardivement la maladie en raison du rôle protecteur des grossesses et des menstruations. Le sex ratio H/F est de 1/3 environ [125] .

La prévalence génétique correspond ici au nombre de sujets porteurs de la mutation. La prévalence des sujets homozygotes pour C282Y prédisposant à l'apparition de la maladie se situerait entre 3 et 8 pour mille . Cependant la pénétrance, qui est la probabilité pour un sujet porteur de ce génotype délétère d'exprimer la maladie, serait incomplète et l'expressivité variable la difficulté majeure réside à la définition des critères d'expression de cette pathologie .L'hétérozygotie composite est décrite chez 2 à 3 % des Européens. Dans l'hémochromatose HFE de type 1, 80 à 85% des cas seraient liés à l'homozygotie, les autres cas étant liés aux facteurs environnementaux et à d'autres mutations génétiques., les symptômes apparaissent après 40 ans mais des formes d'hémochromatose juvénile peuvent débuter entre 5 et 30 ans. Le fait d'être homozygote pour C282Y est fréquent chez les patients qui ont un diabète, une chondrocalcinose, une porphyrie cutanée et/ou une maladie hépatique . Comparée à la population générale, une personne avec une maladie hépatique à une probabilité 5 à 10 fois augmentée d'être homozygote pour C282Y [126] .

### **II.1-Différent types d'hémochromatose :**

L'hémochromatose héréditaire est une maladie génétique de pénétrance incomplète, de transmission autosomique récessive et d'expressivité variable.

Ils existent différents types d'hémochromatose qui sont décrits et résumés ci-dessous dans le tableau suivant:

	<b>Mutation</b>	<b>Gène/ protein</b>	<b>Transmission</b>
<b>Type 1 (HFE)</b>	Chromosome 6	HFE	Autosomique récessive
<b>Type 2(a+b)</b>	Chromosome 1+ 19	Hémojuvéline Hepcidine	Autosomique récessive
<b>Type 3</b>	Chromosome 7	Récepteur de la transferrine de type 2	Autosomique récessive

Type 4	Chromosome 2	Ferroportéine	Autosomique dominante
--------	--------------	---------------	-----------------------

Tableaux 2 : Les types de l'hémochromatose

II.1.1-Hémochromatose HFE :

Appelée aussi hémochromatose de type 1, c'est la plus fréquente des formes d'hémochromatose. Elle est liée à une ou plusieurs mutations dans le gène HFE situé sur le locus p21.3 du chromosome 6. Environ 80 à 90 % des cas sont homozygotes pour la mutation C282Y du gène HFE. Une petite partie d'entre eux sont des hétérozygotes composites et présentent la mutation C282Y associée au variant H63D ou S65C (figure9) [62].

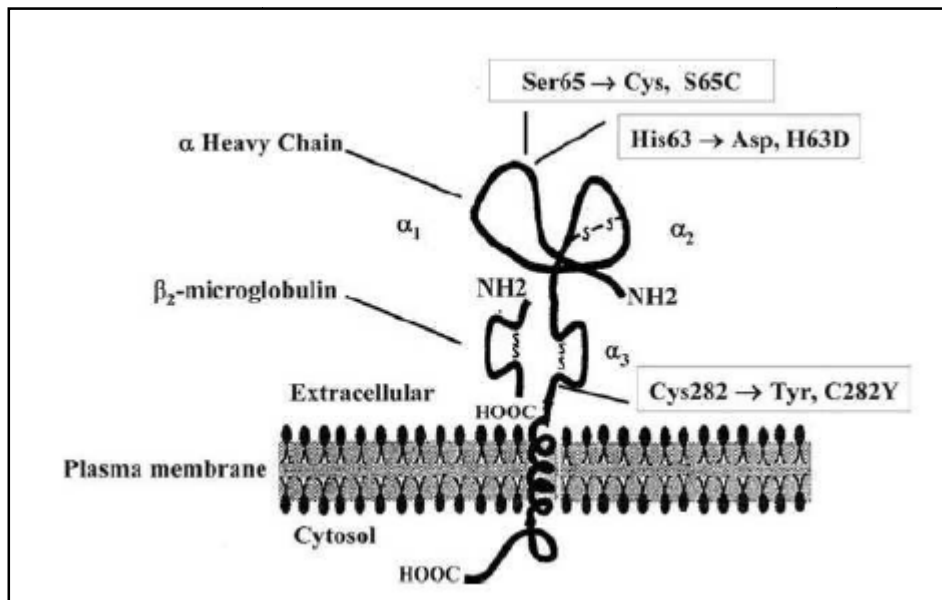


Figure 9 : Les trois principaux variants identifiés sur la protéine HFE [66].

Jusqu'à présent, on connaît trois mutations de la protéine HFE qui sont :

- a- **La mutation C282Y** :c'est une transition, dans l'exon 4, du nucléotide 845(la Guanine 845 a été remplacé par une Adénine) entraînant la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine (C282Y) [67].Cette mutation empêche le positionnement de la protéine HFE au récepteur RTf.
- b- **La mutation H63D et S65C** : l'H63D est la deuxième mutation faux-sens a une distribution mondiale qui a été enregistré après la mutation C282Y, ou une histidine en position 63 a été remplacé par un acide aspartique dans le domaine extracellulaire alpha1 [68].

Cependant l'association des deux mutations C282Y et H63D en un génotype C282Y\H63D hétérozygote aboutit à des surcharges modérées.

Il existe également une substitution S65C (une Sérine en position 65 a été remplacée par une Cystéine) qui est ramerais parfois associée à la mutation C282Y. Dans ce dernier cas, la surcharge reste modérée comme pour les mutations H63D/C282Y [46].

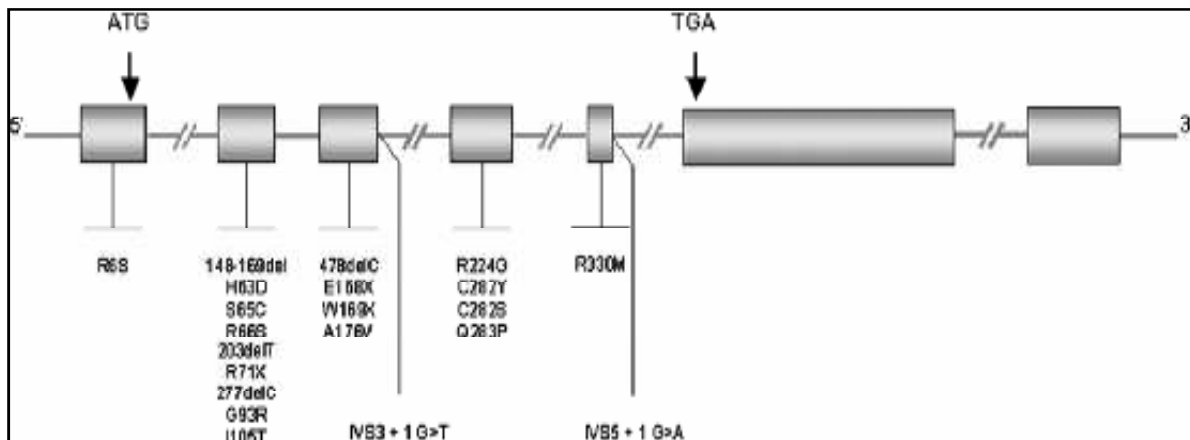


Figure 10 : Représentation schématique de mutations dans le gène *HFE* [46].

### II.1.2-Hémochromatose non HFE :

On trouve 5 types

#### a- Hémochromatose héréditaire de type II ou hémochromatose juvénile :

C'est une affection rare, à transmission autosomique récessive. Le gène a été localisé en 1q21, dans une région riche en gènes mais dont aucun n'évoque un lien particulier avec le métabolisme du fer tel qu'il est connu à ce jour [69].

Deux gènes mutants peuvent causer l'apparition de cette pathologie. La première situation implique l'hémojuvéline (forme IIA), la seconde concerne le gène HAMP codant l'hepcidine (forme IIB) [46].

- **Forme 2A : gène de l'hémojuvéline :** le gène responsable nommé HJV a été localisé sur le bras long du chromosome 1 (1q21). Ce gène code une protéine appelée hémojuvéline qui pourrait moduler l'expression de l'hepcidine [70].
- **Forme 2B : gène HAMP de l'hepcidine :** ce gène est localisé sur le bras long du chromosome 19 (19q13) qui code pour l'hepcidine : peptide impliqué dans la régulation du métabolisme du fer [17].

**II.1.4- Hémochromatose type 3 et gène RTf2 :** qui est due à des mutations affectant le deuxième récepteur de la transferrine (TfR2). Ce gène, localisé en 7q22, étendu sur environ 20 kb, formé de 18 exons, donne naissance par épissage alternatif à deux isoformes principales dépourvues de motif IRE ( Iron Responsive Element ) : un transcrit a englobant la totalité de la séquence codante et un transcrit b dépourvu des trois premiers exons [71].

**II.1.5- Hémochromatose de Type 4 et gène SLC40A :** Le gène SLC40A code le transporteur membranaire ferroportine 1 exportant le fer hors des cellules, il est localisé en 2q32 et il y a fréquemment une délétion (Val162del) [72]. Elle présente deux phénotypes :

- Forme A : C'est la forme la plus commune, ou des mutations modifiant la fonction du transporteur de la ferroportine au niveau des macrophages et des hépatocytes.

- Forme B : des mutations qui ne modifient pas la fonction exportatrice de la ferroportine mais sa régulation par l'hepcidine [73].

**II.1.6 -Hémochromatose héréditaire de type 5 et gène de la L-ferritine :** Les anomalies de ce gène sont responsables d'une hyperferritinémie, causée par la perte d'inhibition de la traduction de l'ARNm de la ferritine conduisant à cette dérégulation de la synthèse de ferritine. Le mode de transmission autosomique dominant est par contre commun à ces deux types d'hémochromatoses, ce qui amène parfois à les classer en deux groupes distincts d'une même famille d'hyperferritinémies héréditaires [74].

**II.1.7 -Hémochromatose néo-natale :** qui correspond à une surcharge en fer apparaissant à la naissance. Elle se distingue complètement de l'hémochromatose adulte dont elle ne partage pas la nature moléculaire. Aucune anomalie des gènes connus du métabolisme du fer n'a été retrouvée à ce jour [75].

## **II.2- Influence des facteurs génétiques et non génétiques**

### **II.2.1- Influence de l'âge :**

L'âge est un facteur de risque important d'apparition ou d'aggravation des complications de l'hémochromatose HFE. L'évolution des complications est liée à la durée d'exposition des tissus à la surcharge en fer [76].

Il est considéré comme le facteur de risque le plus pertinent d'apparition des symptômes liés à l'hémochromatose HFE et notamment le développement d'une cirrhose hépatique augmente lorsque le taux de ferritinémie approche les 1000 µg/L [77].

L'accumulation de fer dans l'organisme des patients âgés de plus de 50 ans pourrait être liée à des besoins en fer moins importants que chez les adolescents ou les jeunes adultes. Une autre explication pourrait être une diminution naturelle de la sécrétion d'hepcidine avec l'âge [78].

L'âge est un facteur à prendre en compte au cours des analyses, car il traduit indirectement le temps d'exposition des tissus à la surcharge martiale. Ce facteur est directement lié à l'histoire naturelle de la maladie et est par conséquent incontournable [79].

### **II.2.2- Influence du sexe :**

L'hémochromatose HFE se manifeste habituellement plus tardivement chez les femmes que chez les hommes (respectivement environ 60 ans versus 50 ans). L'expression biologique est moins marquée chez les femmes avec des coefficients de saturation de la transferrine et des taux de ferritinémie généralement plus faibles que chez les hommes. De plus, d'un point de vue clinique, les femmes présentent des complications moins sévères.

Plusieurs études réalisées chez les souris ont montré que les grossesses multiples ne réduisent pas les réserves en fer de l'organisme [80]. Au cours de la grossesse, les besoins en fer augmentent de façon importante afin d'assurer une production massive de globules rouges chez la mère. Le développement du placenta et la croissance du fœtus entraînent également une consommation importante de fer. Enfin l'augmentation physiologique du taux d'hémoglobine permet de compenser les pertes sanguines liées à l'accouchement [81].

Une autre étude conduite récemment sur des souris suggère que les différences observées entre hommes et femmes pourraient être liées à des facteurs hormonaux. Il a été montré que la testostérone inhiberait la transcription d'hepcidine chez les souris mâles, ce qui conduirait à une accumulation plus rapide et plus importante de fer dans les tissus [82].

### **II.2.3- Influence des facteurs génétiques**

De nombreuses études ont cherché à étudier l'implication de gènes impliqués dans le métabolisme du fer dans la régulation de la surcharge en fer des patients C282Y homozygotes.

Des études réalisées auprès de patients C282Y homozygotes ont permis d'identifier des mutations rares ou privées des gènes HAMP et HJV associées à une augmentation du degré de surcharge en fer [83].

### **II.2.4- Influence des facteurs non génétiques**

#### **II.2.5- Consommation excessive d'alcool :**

Comme dans beaucoup de pathologies hépatiques, une consommation excessive d'alcool contribue à aggraver les dommages causés au foie par l'accumulation de fer chez les patients atteints d'hémochromatose HFE [84].

Les études réalisées sur des modèles expérimentaux ont montré que l'alcool diminuerait la production hépatique d'hepcidine [85]. Il existe une corrélation entre la quantité d'alcool consommée et l'augmentation du taux de ferritine, ainsi que de la quantité de fer absorbée [86].

#### **II.2.6- Alimentation**

D'un point de vue alimentaire, la consommation de viande rouge, d'abats, de poissons et de volailles constitue une source importante de fer facilement assimilable. Les fruits et légumes secs ainsi que les végétaux constituent également une source importante de fer mais

leur absorption reste plus limitée [87].

### II.3- Le gène HFE :

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

L'hémochromatose héréditaire liée au HFE se caractérise par une augmentation anormale de l'absorption intestinale de fer aboutissant à une augmentation et une accumulation de fer dans l'organisme. Malgré une érythropoïèse normalement réalisée, les entérocytes continuent de transférer du fer non nécessaire dans l'organisme au lieu de le stocker sous forme de ferritine. On observe d'ailleurs un déficit relatif en fer des entérocytes. Ce déficit relatif se retrouve aussi au niveau des macrophages (figure11 et 12)

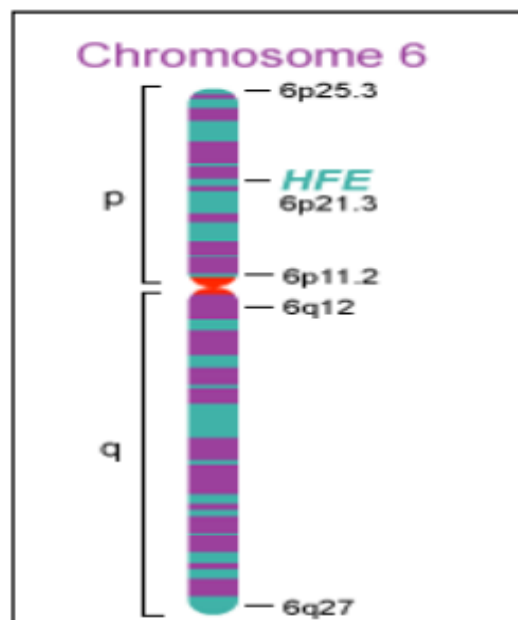


Figure 11 : Représentation du chromosome 6 montrant la localisation du gène HFE-1 [88].

#### II.3.1- Structure du gène :

C'est un petit gène d'environ 12Kb, situé en position 6p21.3. Il appartient à la famille des gènes de classe I du complexe HLA (dont font partie HLA-A, HLA-B et HLA-C). Le gène HFE est constitué de sept exons, qui permettent d'obtenir l'ARNm. Chacun des six premiers exons code pour un domaine distinct de la protéine HFE. (figure12)

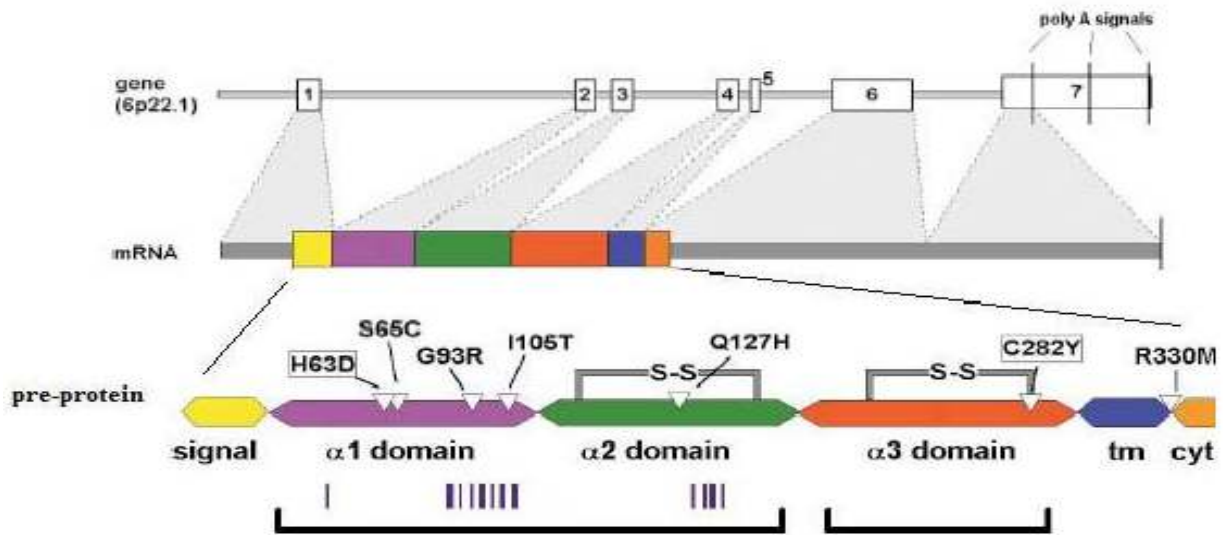


Figure 12 : Le gène HFE-1 [88].

### II.3.2- Description de la protéine HFE :

Le gène HFE code pour une protéine de 343 acides aminés soit une glycoprotéine de 45 kDa (Figure 12), qui présente une structure similaire à celle des protéines de classe I du complexe HLA. Cette structure consiste en une séquence leader (environ 25 acides aminés de long), trois domaines externes (appelés  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  de 90 acides aminés chacun), un domaine transmembranaire (environ 20 acides aminés) et un court fragment cytoplasmique de taille variable. Les domaines  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  forment une poche (ou boucle) composée de feuillets bêta flanqués d'hélices. Cette boucle est également le site habituel de reconnaissance de l'antigène, région qui contient les peptides traités [89].

Le domaine  $\alpha_3$  est intimement associé à la bêta-2-microglobuline (beta2m) par une liaison non covalente. Ce domaine est bien conservé parmi les gènes de classe I [90].

Dans la protéine HFE, la cystéine en position 282 joue probablement un rôle dans le maintien de la structure tertiaire du domaine  $\alpha_3$ . Elle est indispensable pour l'expression normale à la surface cellulaire des protéines de classe I. Cependant, contrairement aux autres protéines HLA de classe I normalement impliquées dans les réactions immunitaires, la protéine HFE ne joue aucun rôle dans la présentation des peptides. Par ailleurs, la protéine se lie au récepteur de la transferrine (TfR) mais pas au TfR2 (récepteur de la transferrine 2, de structure proche du TfR [91]). la protéine est exprimée à la surface cellulaire en association avec le bêta 2-microglobuline. les trois domaines extracellulaires sont appelés : alpha 1, alpha2, alpha3 (figure13).

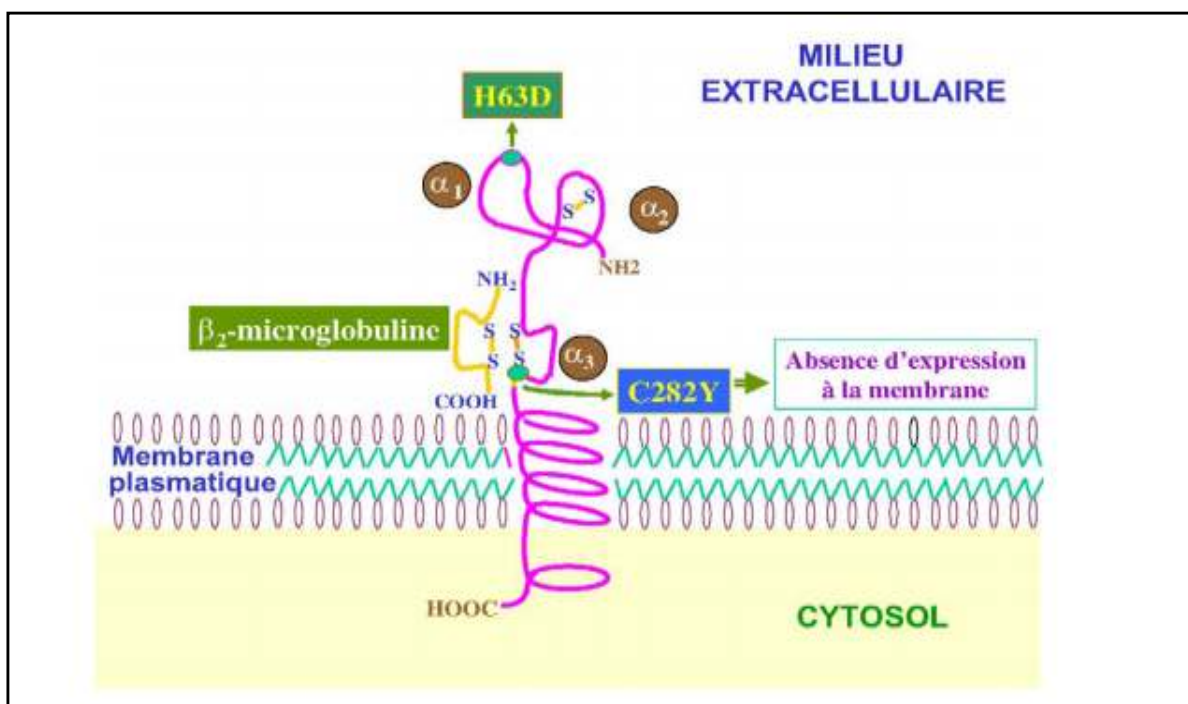


Figure 13 : Schéma de la protéine HFE [89].

#### II.4- Symptômes :

##### Expression phénotypique et clinique :

Les symptômes de l'hémochromatose sont provoqués par l'accumulation de fer dans certains organes. Ils apparaissent rarement avant l'âge de 35 à 40 ans chez les hommes, 45 à 50 ans chez les femmes, selon l'intensité de la maladie [92].

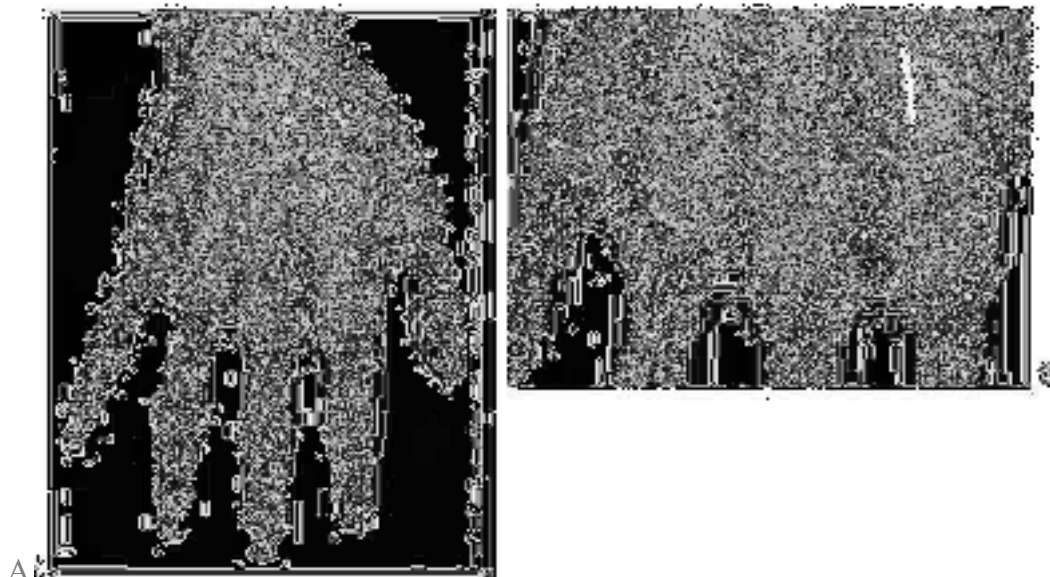
L'expression phénotypique de la maladie évolue en quatre phases :

**1) 1<sup>ère</sup> phase de latence :** Cette phase est asymptomatique car elle est silencieuse tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, et qui se présente jusqu'à l'âge de 20 ans [93].

**2) 2<sup>ème</sup> phase biologique:** qui s'étend de la deuxième à la quatrième décennie, elle est caractérisée par l'apparition d'une augmentation du fer sérique et du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST).

**3) 3<sup>ème</sup> phase cliniquement symptomatique :** Cette phase est tardive, Elle débute habituellement entre 45 et 60 ans, plus tôt chez l'homme que la femme [94]. Elle correspond à l'expression clinique de la maladie qui se manifeste par : [95].

- **Une asthénie chronique** physique ou psychique [96].
- **Des manifestations articulaires**, tel que l'arthrite chronique des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> métacarpophalangiennes [97].



**Figure 14 : Arthropathie des articulations métacarpophalangiennes d'allure mixte, destructrice (pincement de l'interligne articulaire et géodes sous-chondrales) et constructive (condensation osseuse et ostéophytose périphérique) [124].**

A : Radiographie de la main de face

B : Cliché centré sur les articulations métacarpophalangiennes.

- **une hépatomégalie** (augmentation de volume de foie) ferme à bord inférieur [98].
- **cutanés** : Une hyperpigmentation, plus souvent grisâtre que brune, est fréquemment observée, surtout au niveau des zones d'exposition solaire, des organes génitaux, et des cicatrices.



**Figure 15: Mélanodermie [124].**

- **Endocriniens** : dysfonctionnement sexuel, impuissance sexuelle, atrophie testiculaire, diminution de la libido chez l'homme. Aménorrhée, ménopause précoce, ostéoporose chez la femme [99].
- **Métabolique** : intolérance aux glucides
- **Cardiaque** : arythmie, myocardopathie [100].

#### 4) Une 4<sup>ème</sup> phase de complications:

A cette phase le pronostic vital est engagé ;

- **Diabète**, secondaire à une hyposécrétion d'insuline en rapport à une accumulation de fer dans les cellules bêta du pancréas.
- **Insuffisance cardiaque congestive** [101].
- **Cirrhose** et carcinome hépatocellulaire.

#### II.4.1- Stades de la maladie :

Cette notion de gravité croissante a conduit la HAS à proposer une classification en cinq stades :

- **Stade 0** : absence de signe clinique ou biologique.
- **Stade 1**: augmentation du CST au-dessus de 45 % sans augmentation de la ferritinémie.
- **Stade 2** : augmentation du CST au-dessus de 45 % et augmentation de la ferritinémie (>300µg/L chez l'homme et >200µg/L chez la femme) sans expression clinique.

- **Stade 3** : augmentation du CST au-dessus de 45 % et augmentation de la ferritinémie avec présence de symptômes cliniques altérant la qualité de vie.
- **Stade 4** : présence de symptômes cliniques engageant le pronostic vital [102 – 103].

Ces stades sont divisés en deux phases, la phase dite « préclinique » regroupant les stades 0,1 et 2, et la phase « clinique » correspondant aux stades 3 et 4. Il n’y a pas de passage obligé du stade 0 aux autres stades.

Il était supposé initialement que tous les homozygotes C282Y suivaient inexorablement cette évolution jusqu’au stade 4, mais actuellement il a été montré que Certains homozygotes restaient toute leur vie au stade 0,1 ou 2 (figure16) [103].

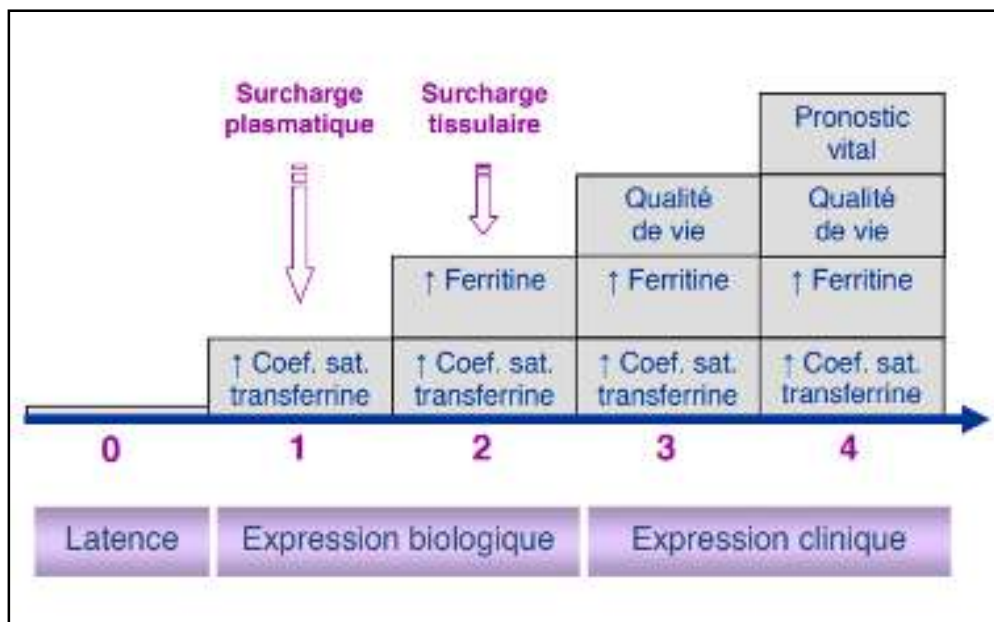


Figure 16: Evolution de l’hémochromatose en 5 stades de sévérité croissante [104].

#### II.4.2- L’aspect génétique:

Depuis 1996, la forme classique de l’hémochromatose représente plus de 95 % des cas, et qui est liée principalement au gène HFE. Ce dernier code pour une protéine du complexe majeur d’histocompatibilité de classe I (HLA3), et deux mutations ponctuelles, C282Y et H63D, ont été identifiées.

- **La mutation faux sens C282Y** (remplacement de la cystéine en position 282 par une tyrosine) et qui est associée à l’hémochromatose héréditaire. Chez 80 à 85 % des cas affectés la mutation C282Y est homozygote [111].
- **La seconde mutation H63D du gène HFE** correspond au remplacement en position 63 d’une histidine par un acide aspartique. Les sujets atteints sont soit hétérozygotes composites, H63D/C282Y ou homozygotes pour H63D [112].

#### 1- Les risques de transmission aux enfants

La transmission de l'hémochromatose se fait avec mode autosomique récessif de pénétrance incomplète et l'expressivité variable. Les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (hétérozygotes). La probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1 sur 4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade. L'hémochromatose de type 4 se transmet sur le mode autosomique dominant, c'est-à-dire de génération en génération, et pour chaque grossesse, un risque sur deux de transmettre la maladie [113].

**2-Les risques pour les autres membres de la famille :**

Les parents du premier degré d'un malade d'hémochromatose familiale ont un risque soit d'être porteurs du gène altéré, soit d'être atteints de la maladie. Pour cela un test génétique de dépistage sera proposé aux adultes (au-delà de 18 ans) avec le coefficient de saturation de la transferrine (figure17).

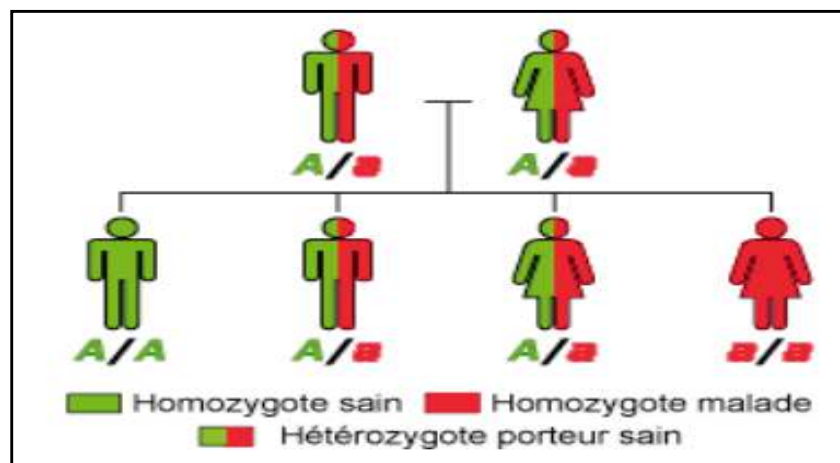


Figure 17 : le mode de transmission [113].

**3-Transmission autosomique récessive.**

Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).

L'enfant  $a/a$  a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il présente une hémochromatose génétique et a un risque élevé de développer la maladie (on dit qu'il est homozygote).

Les enfants  $A/a$  portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.

L'enfant  $A/A$  n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie. Transmission des maladies génétiques [113].



*Chapitre III*  
*Diagnostic et Traitement*

**III- Diagnostic :****III.1- Le diagnostic individuel**

La découverte du gène HFE a bouleversé l'approche diagnostique de l'hémochromatose, et pour cela trois situations peuvent être schématiquement considérées : [105].

**III.1.1- La première étape:** penser à la possibilité d'une hémochromatose : Il s'agit d'une situation déjà « dépassée » sur le plan pronostique d'un malade qui présente une mélanodermie, une cirrhose, un diabète, une insuffisance gonadique voire une atteinte cardiaque. Plus précisément évoquer l'affection devant bien d'autres sthenia chroniques tels qu'une sthenia, des arthralgies, une hypertransaminasémie modérée [106].

**III.1.2- La seconde étape :** affirmer des anomalies biologiques des paramètres du fer : par la mesure des paramètres principaux des paramètres sériques de charge en fer qui sont : le fer sérique, Coefficient de saturation de la Transferrine (CST), et la Ferritine [107].

**III.1.3- La troisième étape :** affirmer l'hémochromatose : par la voie nouvelle basée sur le test génétique.

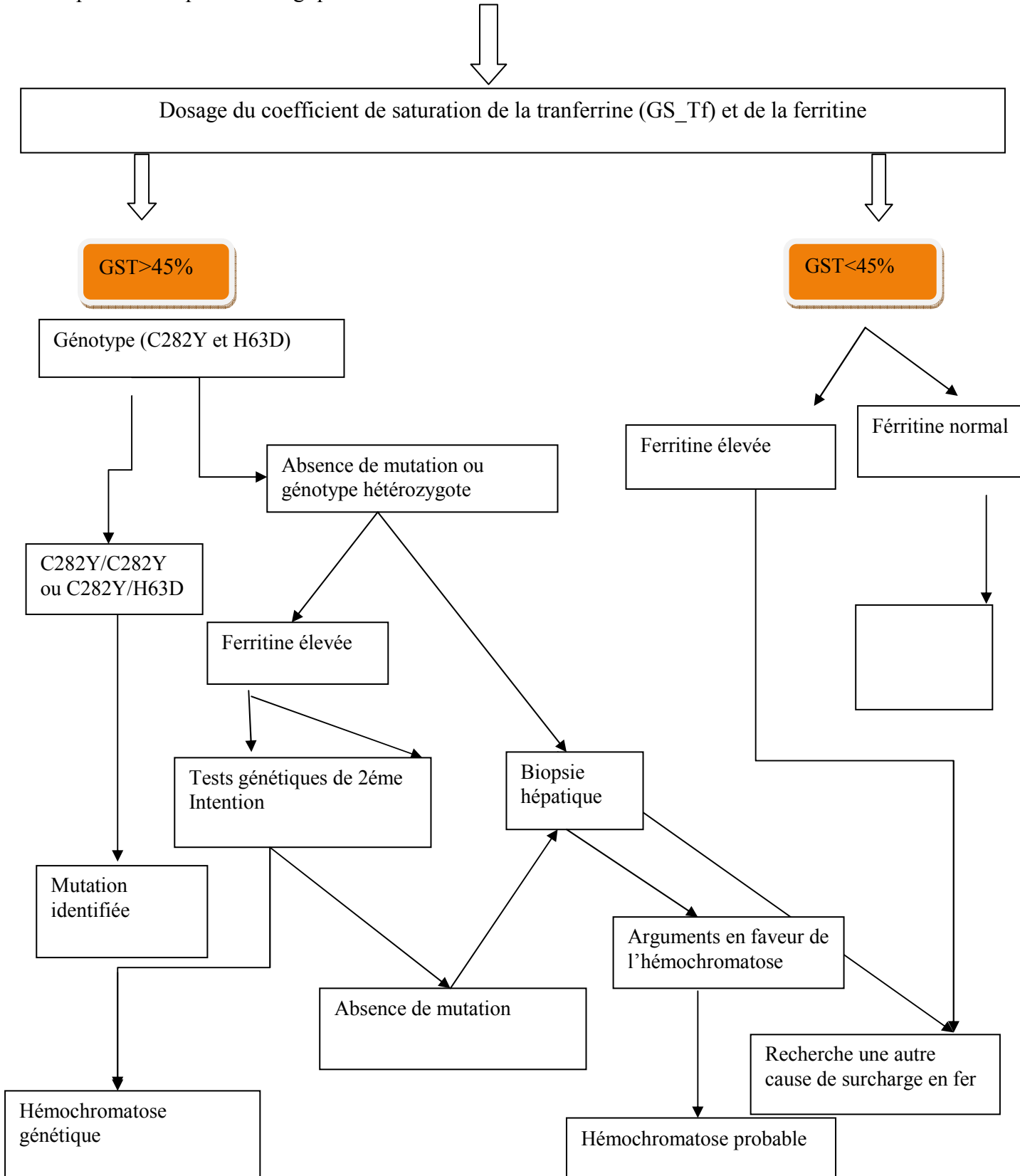
**III. 2- le diagnostic familial**

**III.2.1- Le test Génétique:** qui s'effectue par une simple prise de sang, et qui consiste à rechercher la mutation C282Y ou H63D du gène HFE par PCR [108].

**III.2.2- Imagerie L'IRM:** permet d'évaluer la surcharge en fer du foie qui est caractérisée par un hypo signal en T2. Une concentration hépatique en fer CHF est normale en dessous de  $36 \mu \text{mol}/\mu\text{g}$  [109] [110].

Diagnostic d'une hémochromatose génétique : arbre décisionnel.

Suspicion clinique ou biologique d'hémochromatose



**III.3- Traitement de l'hémochromatose:****III.3.1- Traitement curatif**

- **Déplétion de la surcharge en fer :** par des mesures diététiques, tel que la diminution de la consommation d'alcool, ainsi l'absorption du thé à chaque repas diminue l'absorption intestinale du fer [2].
- **Des phlébotomies :** qui est considéré comme le traitement le plus couramment utilisé dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints d'hémochromatose HFE, et dont l'objectif est de rétablir des réserves en fer à un niveau normal [114].
- **Utilisation des Chélateurs :** Lorsque la réalisation de saignées est contre-indiquée pour raisons médicales telles qu'une anémie sévère, une pathologie cardiaque ou toute autre défaillance d'organe, les chélateurs du fer constituent une alternative possible. Une étude publiée en 2010 a montré l'intérêt de cette méthode dans le traitement des patients C282Y homozygotes [115]. L'utilisation de déférasirox chez ces patients a permis d'obtenir une diminution significative des taux de ferritine.

**III.3.2- Traitement préventif**

- **Un dépistage :** qui est mis en évidence dans le cas d'une hémochromatose qui répond aux critères de l'OMS [116]. 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 [117,118].

**III.3.3- Dépistage familial :** Le premier individu d'une famille pour lequel le diagnostic d'hémochromatose est posé est appelé probant. La maladie se transmettant selon un mode autosomal récessif, seuls les sujets porteurs, sur leurs deux chromosomes 6, du gène hémochromatose muté (gène HFE) (homozygotes ou hh) expriment la maladie. Les sujets porteurs d'un seul gène muté (hétérozygotes ou Hh) n'expriment pas la maladie en l'absence d'autres facteurs étiologiques de surcharge en fer [119]. Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage génétique ne se conçoit que dans les familles des probants homozygotes C282Y [120]. Le dépistage s'adresse en première intention aux apparentés du probant au premier degré, c'est-à-dire aux parents, aux frères et sœurs et aux enfants. Il sera étendu à la descendance des homozygotes et hétérozygotes dépistés [121].

**IV-Conseil génétique :**

La présence de la mutation C282Y fait partie de la définition de l'hémochromatose

HFE1. La pénétrance est estimée à 50 %. La recherche de la mutation peut se réaliser dans deux cas [122].

- Dans un contexte individuel s'il y a découverte d'un CST supérieur à 45% lors d'un bilan qui suggère une hémochromatose héréditaire.
- Dans un contexte familial lors de la découverte d'un probant, il est recommandé d'informer tous les membres de la fratrie sur l'opportunité d'entreprendre un dépistage génétique et biologique. Cette confirmation génétique sera précédée par des tests biologiques en particulier le coefficient de saturation de la transferrine, et de la ferritinémie [123].

La recherche de la mutation n'est faite chez le père et la mère du porteur qu'après mise en évidence d'une surcharge martiale biologique : pour la mère du probant, les dosages du coefficient de saturation et de la ferritinémie sont suffisants s'il n'existe pas de désir de grossesse ou si celle-ci est ménopausée. La recherche de la mutation ne doit pas être faite chez les mineurs.

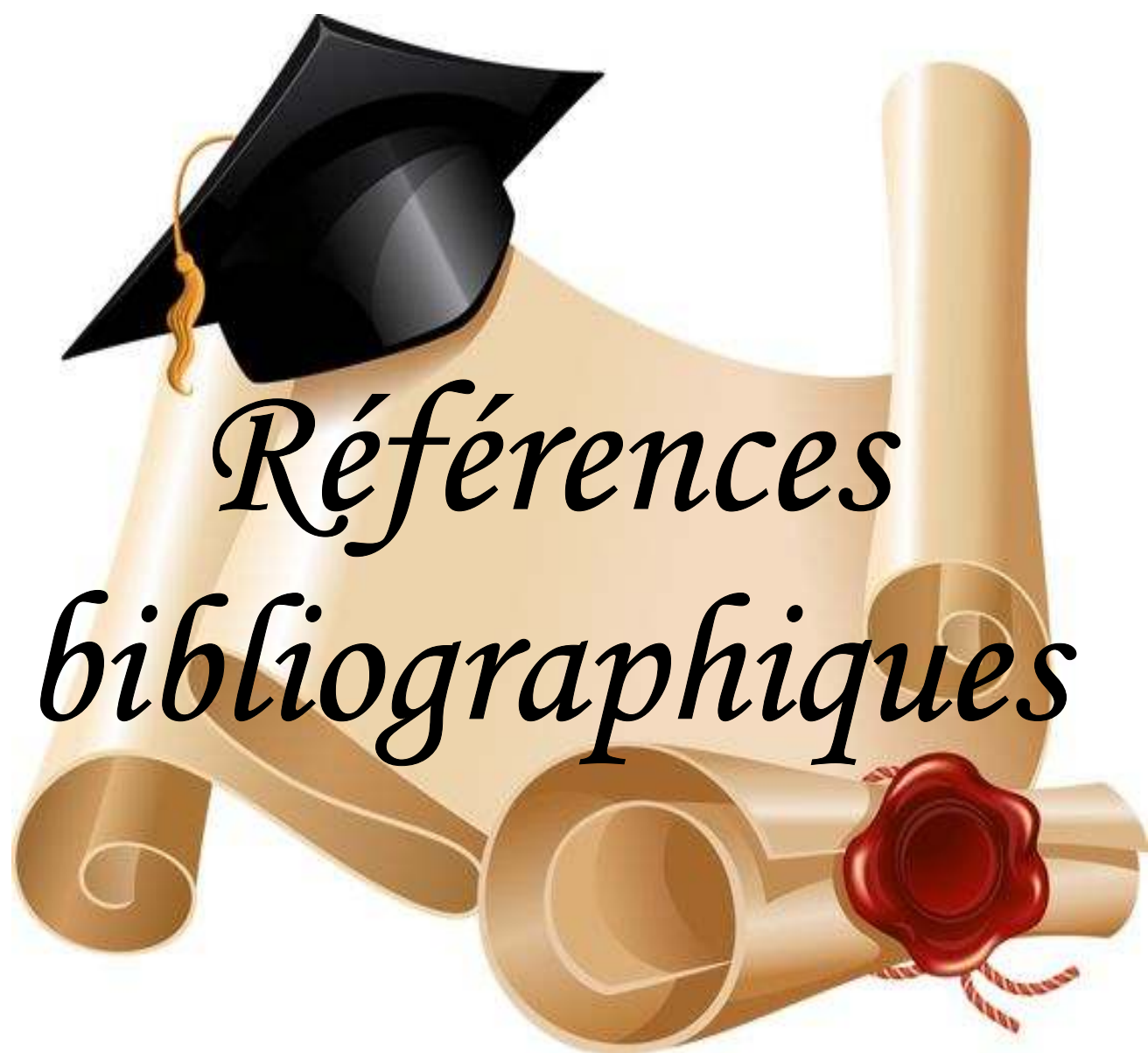


*Conclusion*

### V- Conclusion :

L'hémochromatose est une maladie génétique due à une absorption excessive du fer alimentaire au niveau du duodénum, dont la forme la plus commune est l'hémochromatose héréditaire associée à la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE.

C'est une maladie à symptômes très hétérogènes, et qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire, et à l'heure actuelle, la meilleure prévention reste le dépistage des apparentés des personnes malades.



*Références  
bibliographiques*

### Références et bibliographie

- [1]- Andrew Calabria , MD. (2018).Perelman School of Medicineat The University of Pennsylvania
- [2]- Trousseau.(1865). In: Diabète sucré. Leçon de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Paris: Baillière;. p. 663–7.
- [3]-<https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/Fiche.aspx?doc=maladies-genetiques-origine-prise-en-charge#risques-de-transmission-d-une-maladie-genetique>
- [4]-<https://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
- [5]- A., Lane, D.J. Lawen. (2013).Mammalian on homeostasis in health and disease : uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal*. 18(18):2473-507.
- [6]- Galan P., Hercberg S. (1989). Carence martiale, infection et immunité à médiation cellulaire chez des enfants de 6 mois à 3 ans en milieu tropical. In : Aspects actuels des carences en fer et en folates dans le monde : résumés = recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world : abstracts. Paris : ISTA ; CNAM, 1 p. Aspects Actuels des Carences en Fer et en Folates dans le Monde : Colloque International = Recent Knowledge on Iron and Folate Deficiencies in the World : International Meeting, Paris (FRA), 11-13.
- [7]- PowellLW.(1994). Iron Metabolism in Health and Disease, Philadetphie, W.B. Saundera; 97-121.
- [8]- Rymer J-C. (1996). « Aspects récents du métabolisme du fer; les outils biochimiques de son exploration». *Hématologie*. Vol. 2,: 45-56
- [9]- MinneF. (2004). Description de l'anémie et de la carence martiale à l'instauration et au cours d'un traitement anticancéreux chez les patients pris en charge en oncologie médicale au CHU de Poitiers. Evaluation de la prise en charge thérapeutique. Thèse du doctorat en medecine. univ. Poitiers.
- [10]- Papanikolaou G, Pantopoulos K. (2005). Iron metabolism and toxicity..*Toxicol Appl Pharmacol*;202:199–211.
- [11]- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. (2005). Marqueurs du métabolisme du fer et derives de la l-arginine dans la cardiopathie is chemique : mise en évidence, intérêt de leur évaluation et rôle du stress oxydant en phase aiguë d'infarctus du myocarde. 352:1011–23.
- [12]- Heath A-LM, Fairweather-Tait SJ. (2002). Clinical implications of changes in the modern diet: iron in take, absorption and status. *Best PractRes Clin Haematol*;15:225–41.
- [13]- Bovy c.(2006). Influence de l'activité érythropoiétique sur le métabolisme et le monitoring martial : un rôle pour les indices des érythrocytes matures. Thèse du doctorat en sciences médical.

Univ. Liege.

[14]- Guenard h.(2001).Physiologie humaine.3éd. Groupe liaison SA.

[15]- Viatte l, vaulont s.(2005). l'hépcidine: un nouveau regard sur le métabolisme du fer. Hépatogastro.199–2094.

[16]- Von Recklinghausen F. (1889). Über häemochromatose. Tagebl Versamml Natur Ärzte Heidelberg;62:324–5.

[17]- Sheldon JH.(1935). Haemochromatosis .Oxford UniversityPress;.

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

[19]- Simon M, Pawlostsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B.(1975). Idiopathi chemochromatosis associated with HLA 3 tissular antigen. Nouv Presse Med;4:1432.

[20]- Adams PC, Campion ML, Gandon G, Le Gall JY, David V, Jouanolle AM.(1997). Clinical and family studies in genetic hemochromatosis : microsatellite and HFE studies in five atypical families. Hepatology;26:986–90.

[21]- Ryan E, ByrnesV, Coughlan B, FlanaganAM, Barrett S, O'Keane JC, et al. (2002). Under diagnosis of hereditary haemochromatosis : lack of presentation or penetration Gut;51:108–12.

[22]- Rochette J, Cadet E, Thein SL, Charbit Y, Ducroix JP; Capron D. (2002) .Penetrance of the HFE 1 C282Y homozygote in North of France : implications for public health. Blood;100(Suppl 1) : 222a.

[23]- Beguin y. (2002). Le métabolisme du fer. Hématologie. vol. 8(7-11) : 7-11.

[24]- Omar s., Feki m., Kaabachi n.( 2006). Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. Ann Biol Clin. vol. 64(6) : 523-34.

[25]- Feelders RA, Kuiper-Kramer EP, van Eijk HG. (1999). Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. Clin Chem Lab Med; 37:1-10.

[26]- Lok CN, Loh TT. (1998). Regulation of transferrin function and expression: Review and update. Biol Signals Recept; 7:157-78.

[27]- Ponka P. (1997). Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells.Blood; 89: 1-25

[28]- Harrison, P.M., and Arosio, P. (1996). The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. Biochim. Biophys. Acta 1275, 161–203.

[29]- Cook, J.D. (1999). Defining optimal body iron. Proc. Nutr. Soc. 58, 489–495.

[30]- Dezier JF, Vernet M. (1992) .Détermination de la ferritine sérique. Intérêt et limites.Presse Med;21:1283–6

[31]- Rymer jc. (1996). Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de

Son exploration, hématologie, 2 : 45-56.

[32]- Yachou ak, renaudie f, guenet jl, chazottes d, r jones,Granchamp b.(1991). Genomics ; 10 : 531-538.

[33]- Maachi m, Fellahi s, puy h, j p bastard.(2005). Difficulté D'interprétation d'un résultat de la ferritine en 2004. Revue francais des laboratoires .issue 371 : 21-24

[34]- Valdiguie P.(2000). Biochimie clinique. Ed. EMinter. 99-117.

[35]- S.L., Krishnamurthy, D., Wessling-Resnick, M. Byrne. (2013). Pharmacology of iron transport. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 53:17-36.

[36]- P., Levi, S. Arosio. (2010). Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. Biochim Biophys Acta. 1800:783-792.

[37]- Brissot P, Deugnier Y. McIntyre, N., Benhamou J., Bircher J., Rizzetto M. and Rodes J. (1999). Normal iron metabolism.Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Oxford University Press, Oxford, 1379-1391.

[38]- Simpson RJ, Konijn AM, Lombard M, Raja KB, Salisbury JR, Peters TJ. (1993).

Tissue iron loading and histopathology cal changes in hypotransferrinaemicmice. J Pathol; 171: 237-244

[39]- Albert C, Dione J-L.(2007). Le récepteur de la transferrine: structure, fonction et intérêt clinique. Ann Biol clin Queb, 40 : 10-14

[40]- Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, BrissotP, et al. (2012). Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. RevMed Interne;33:S3-9.

[41]- Ganz T. Heparidin and iron regulation, 10 years later. Blood 2011; 117:4425-33.

[42]- Anoir Mansouri.(2010). Les hémochromatoses primitives mise au point

[43]- Lorcerie B et al.(2015).démarche diagnostique devant une hyperferritinémie .revue de medecine interne :1-8.

[44]- M. L. Ould Salem, M. Ould Mouloud, S. OuldGhaber, et al. (2011). «L'hepcidine :état actuel de nos connaissances,» Revue francophone des laboratoires,n°1429, p. 47-50.

[45]- L. Rochette, A. Gudjoncik, C. Guenancian, et al. (2015). «The iron-regulatory Hormone hepcidin: a possible therapeutic target,» Pharmacology &Therapeutics, vol. 146, n°14, p. 35-52.

[46]- le gac g., gourlaouenl, mercier a-y, chanu b.,jacolot s.,Scotet v., mura c. Et ferec c. (2004). « hétérogénéité génétique et allélique des hémochromatoses héréditaires» hématologie. Vol. 10 : 24-32

[47]- Viatte l. Et Vaulont s. (2007). « l'hepcidine, une histoire de fer au coeur du Foie» hématologie. Vol. 13, n° 3: 165-76

[48]- Penny, j.n.,d.m., Irrinki, a., lee, v.k., Lebrón, j.a., Watson, n., Tsuchihashi, z., Sigal, e.,

- Bjorkman, p.j., Schatzman, r.c. Feder. (1998). The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(4):1472-1477.
- [49]- Lebrón, j.a., Bennett, m.j., Vaughn, D.E., Chirino, A.J., Snow, P.M., Mintier, G.A., Feder, J.N., and Bjorkman, P.J. (1998). Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell*93, 111–123.
- [50]- Pietrangelo. A.(2004). Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *N England J Med*. 350(23):2383-2397.
- [51]- Kiss.,M, J., Herrmann, T., Kessler, R., Stolte, J., Galy, B., Rathkolb, B., Wolf, E., Stremmel, W., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U. VujicSpasic. (2007). Physiologic systemic iron metabolism in mice deficient for duodenal Hfe. *Blood*. 109:4511-4517.
- [52]- Kiss., M, J., Herrmann, T., Galy, B., Martinache, S., Stolte, J., Gröne, H.J., Stremmel, W., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U. VujicSpasic. (2008). HFE acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *CellMetab*. 7:173-178.
- [53]- Ahmann., R,E, J.R., Migas, M.C., Waheed, A., Koeffler, H.P., Kawabata, H., Britton, R.S., Bacon, R.S., Sly, W.S. Fleming. (2002). Targeted mutagenesis of the murine transferrin receptor-2 gene produces hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(16):10653-10658.
- [54]- Roetto, C., A., Cali, A., De Gobbi, M., Garozzo, G., Carella, M., Majorano, N., Totaro, A., Gasparini, P. Camaschella. (2000). The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat genet*. 25:14-15.
- [55]- Andrews, T, N.C. Goswami. (2006). Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J BiolChem*. 281:28494-28498.
- [56]- Toran, P,J, P.T., Giannetti, A.M., Bjorkman, P.J., Andrews, N.C. Schmidt. (2008). The transferrin receptor modulates hfe- dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*. 7(3):205-214.
- [57]- Loreal o., Brissot p. (2002). L'hepcidine : le Graal du métabolisme du fer ? *Hepcidin: the Grail of iron metabolism. Gastroentérologie Clinique et Biologique*. vol. 26(8-9) : 805-807.
- [58]- Beaumont c., Karim z. (2013). Actualité du métabolisme du fer. *Revue de médecine interne*. vol. 34(1) : 17-25.
- [59]- Marro s., Chiabrando d., Messana e., Stolte j., Turco e., Tolosano E. (2011). Heme controls ferroportin1 (fpn1) transcription involving bach1, nrf2 and a core/are sequence motif at position -7007 of the fpn1 promoter. *Haematologica*. vol. 95 : 1261-1268.
- [60]- Valdiguié P., (2000). *Biochimie clinique*. 2ème édition. Ed. U.E , France. 355p.

- [61]- K.Y. Guggenheim. (1995) Chlorosis : the rise and disappearance of a nutritional disease. *J Nutr.* 125 : 1822-1825.
- [62]- A Pietrangelo. (2010). Hereditary hemochromatosis : pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastro enterology.* 139(2):393-408.
- [63]- David V, Fergelot P, Brissot P, Deugnier Y. (1999). Génétique moléculaire de l'hémochromatose. *Ann d'Endocrinologie ;7(81953):204-9.*
- [64]- Zoller H, Cox TM.(2005). Hemochromatosis: genetic testing and clinical practice. *Clin Gastro enterol Hepatol;3:945-58.*
- [65]- Franchini M, Veneri D.(2005). Recent advances in hereditary hemochromatosis. *Ann Hematol;84:347-52.*
- [66]- B.R., Adams, P.C., Kowdley, K.V., Powell, L.W., Tavill, A.S. Bacon. (2011) .Diagnosis and management of hemochromatosis : practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 54:328-343.
- [67]- Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, Parkkila S, Waheed A, Jiang J, et al.(1998). HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA;95:2492-7.*
- [68]- Hanson E.H., Imperatore G. and Burke W. (2001). HFE gene and hemochromatosis : aHuGereview. *Am. J. Epidemiol.* 154, 193-206
- [69]- Roetto a., Totaro a., Cazzola m., Cicilano m., Bosio s., d'Ascola g. et al. (1999). Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 1388-1393.
- [70]- De Villiers JNP, Hillermann R, Loudser L, Kotze MJ .(1999). Spectrum of mutations in the *HFE* gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet;8:1517-22.*
- [71]- Kawabata H., Yang R., Hirama T., Vuong P.T., Kawano S., Gombart A.F. et al. (1999) .Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol. Chem.* 274, 20826-20832.
- [72]- Gonclaves a. Et Beaumont c. (2004).« La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer» *Hématologie.* Vol. 10, n06: 453-63
- [73]- G., Guggenbuhl, P., Jouanolle, A-M., Loreal, O. Chalès.(2010). Les gènes des hémochromatoses. *Rev Rhum monographies.* 77:335-340.
- [74]- Aguilar martinez p. Et Schved j -f. (2004). « Vers une classification raisonnée des surcharges en fer et des hyperferritinémies d'origine génétique» *Hématologie.* Vol. 10, n04: 275-85
- [75]- Kelly a.l., Lunt p.w., Rodrigues f., Berry p.j., Flynn d.m., mc Kiernan p.j. et al. (2001). — Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis : a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of gene implicated in iron metabolism. *J. Med. Genet.* 38, 599-610.

- [76]- Beaton, M.D., and Adams, P.C. (2006). Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.* 20, 257–260.
- [77]- Morrison, E.D., Brandhagen, D.J., Phatak, P.D., Barton, J.C., Krawitt, E.L., El-Serag, H.B., Gordon, S.C., Galan, M.V., Tung, B.Y., Ioannou, G.N., et al. (2003). Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann. Intern. Med.* 138, 627–633.
- [78]- Guyader, D., Jacquelinet, C., Moirand, R., Turlin, B., Mendler, M.H., Chaperon, J., David, V., Brissot, P., Adams, P., and Deugnier, Y. (1998). Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 115, 929–936.
- [79]- Bonekamp, N.A., Völkl, A., Fahimi, H.D., and Schrader, M. (2009). Reactive oxygen species and peroxisomes: struggling for balance. *BioFactors Oxf. Engl.* 35, 346–355.
- [80]- Neves, J.V., Olsson, I.A.S., Porto, G., and Rodrigues, P.N. (2010). Hemochromatosis and pregnancy: iron stores in the Hfe<sup>-/-</sup> mouse are not reduced by multiple pregnancies. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 298, G525–G529.
- [81]- Milman, N. (2006). Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann. Hematol.* 85, 559–565.
- [82]- Latour, C., Kautz, L., Besson-Fournier, C., Island, M.-L., Canonne-Hergaux, F., Loréal, O., Ganz, T., Coppin, H., and Roth, M.-P. (2014). Testosterone perturbs systemic iron balance through activation of epidermal growth factor receptor signaling in the liver and repression of hepcidin. *Hepatology* 59, 683–694.
- [83]- Jacolot, S., Le Gac, G., Scotet, V., Quere, I., Mura, C., and Ferec, C. (2004). HAMP as a Modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype. *Blood* 103, 2835–2840.
- [84]- Fletcher, L.M., Dixon, J.L., Purdie, D.M., Powell, L.W., and Crawford, D.H.G. (2002). Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 122, 281–289.
- [85]- Harrison-Findik, D.D., Klein, E., Crist, C., Evans, J., Timchenko, N., and Gollan, J. (2007). Iron-mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. *Hepatology* 46, 1979–1985.
- [86]- Scotet V, Mérour M-C, Mercier A-Y, Chanu B, Le Faou T, Raguénes O, et al. (2003). Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol.*;158(2):129–134.
- [87]- Cade, J.E., Moreton, J.A., O'Hara, B., Greenwood, D.C., Moor, J., Burley, V.J., Kukulizch, K., Bishop, D.T., and Worwood, M. (2005). Diet and genetic factors associated with iron status in middle-aged women. *Am. J. Clin. Nutr.* 82, 813–820.

- [88]- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A. (1996). novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*;13:399–408.
- [89]- Fleming, R.E. and W.S. Sly,(2002). Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Physiol*, 64: p. 663-80.
- [90]- Cox, J.S. and P. Walter,(1996). A novel mechanism for regulating activity of a transcription factor that controls the unfolded protein response. *Cell*, 87(3): p. 391-404.
- [91]- Powell, L.W., C.B. Campbell, and E. Wilson.(1970). Intestinal mucosal up take of iron and iron retention in idiopathic haemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality. *Gut*, 11(9): p. 727-31.
- [92]- Schmitt B, Golub RM, Green R.(2004). Clinical Guidelines Screening Primary Care 100 Patients for Hereditary Hemochromatosis with Transferrin Saturation and Serum Ferritin Level : Systematic Review for the American College of Physicians.
- [93]- Corberand J, Aguilar Martinez P, Vinel JMP, Dine G Michel H. (2012). L'hémochromatose génétique, le point de vu du clinicien *Annales de Biologie Clinique (Paris)*.;70(4):397-403.
- [94]- Delatycki MB, Ph D, Nicoll AJ, McLaren CE, Bahlo M, Nisselle AE, et al.(2008). *New england journal* ;221–30.
- [95]- Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau E.A, Buffet C, Brissot P.(2013). Hémochromatose héréditaire : circonstances de découverte et délais diagnostiques. *La revue de médecine interne*.
- [96]- Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. (2011). Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and treatment. *Transfusion (Paris)*. 2011 Jun;51(6):1331–8.
- [97]- Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. (2011).NIH Public Access. *Hepatology*.;52(3):925–33.
- [98]- Vital Durand D, François S, Nové-Josserand R, Durupt S, Durieu I, Morel Y, et al.(2004). [Haemochromatosis screening in 120 patients complaining with persistant fatigue]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*.;25(9):623–8.
- [99]- Brissot.P. (2013). Hereditary Hemochromatosis. *Hematology*.;18(6).
- [100]- Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. (2014). Cardiac Involvement in Hemochromatosis. *CardiolRev*. 22(2):56-68.
- [101]- Janower S, Rosmorduc O, Cohen A. (2007). [Cardiac involvement in hemochromatosis]. *102 Presse Médicale Paris Fr 1983*.;36(9 Pt 2):1301–12.
- [102]- Hasald.(2005). Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE.
- [103]-J.Sarfati. (2008). .Hémochromatose, de la génétique à la clinique. *Annales*

d'Endocrinologie.;69(1):88-90.

[104]- Brissot, P., Troadec, M.-B., and Loréal, O. (2004). The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr. Hematol. Rep.* 3, 107–115.

[105]- Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loréal O, Turlin B, Deugnier Y.(1998). Hemochromatosis after the discovery : revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* ; 28 : 14-18.

[106]- Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P.(1997). The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* ; 25 : 162-6.

[107]- Brissot P, Pigeon C, Moirand R et al. (1998). Le métabolisme du fer et son exploration en biologie clinique. *Ann Biol Clin* ; 56 : 5-10.

[108]- Colardelle P. (2007). L'enquête génétique et l'accompagnement Du patient. *Soins.*;52(716):38M39.

[109]- Karim Z.(2013). Fer et érythropoïèse Hémochromatose HFE : influence d'une alimentation riche en fer sur le temps de traitement par saignées des patients. *Transfusion Clinique et Biologique.*:261-284

[110]- Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI : State of the art and remaining challenges. *J MagnReson Imaging.*

[111]- A. Pietrangelo. (2010) . European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 53:3–22.

[112]- E.M., Rossi, E., De Boer, W.B., Reed, W.D., Jeffrey, G.P. Lim. (2004). Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *24(6):631-636.*

[113]- L'hémochromatose. (2006). Récupéré sur Encyclopédie Orphanet Grand Public .

[114]- Niederau, C., Fischer, R., Püschel, A., Stremmel, W., Häussinger, D., and Strohmeyer, G. (1996). Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis.

*Gastroenterology* 110, 1107–1119.

[115]- Phatak, P., Brissot, P., Wurster, M., Adams, P.C., Bonkovsky, H.L., Gross, J., Malfertheiner, P., McLaren, G.D., Niederau, C., Piperno, A., et al. (2010). A phase 1/2, dose escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related Hereditary hemochromatosis. *Hepatol. Baltim. Md* 52, 1671–1779.

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

[117]- Rolfs A, Bonkovsky HL, Kohloser JG, McNeal K, Sharma A, Berger UV, et al. (2002). Intestinal expression of genes involved in iron absorption in humans. *Am J Physiol Gastro in test Liver Physiol*; 282:G598–607.

- [118]- Andrews NC. (2002). Metal transporters and disease. *Curr Opin ChemBiol*; 6:181–6.
- [119]- Brissot P, Guyader D, Pigeon C, Lainé F, Loréal O. (2001). Physiopathologie et diagnostic de l'hémochromatose. *Médecine Thérapeutique*;7: 350–5.
- [120]- Dupic F, Fruchon S, Bensaid M, Borot N, Radosavljevic M, Loreal O, et al. (2002). Inactivation of the hemochromatosis gene differentially regulates duodenal expression of iron-related mRNAs between mouse strains. *Gastroenterology*; 122:745–51.
- [121]- Philpott CC. (2002). Molecular aspects of iron absorption: insights into the role of HFE in hemochromatosis. *Hepatology*; 35:993–1001.
- [122]- Elsevier-Masson. (2012). ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE- 2ème édition - Partie « Connaissances ».
- [123]- Simon, p. M. (2015). L'hémochromatose : retour sur l'évaluation thérapeutique officinale.
- [124]- Cofer. (2014). Hémochromatose.
- [125]- Adams PC, McLaren CE, Speechley M, Barton JC et al. (2013). HFE mutation in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level < 1000 ug/l. *Can J Gastroenterol*.
- [126]- Y., David, V. Deugnier. (2001) Génétique et épidémiologie des hémochromatoses génétiques. *Médecine thérapeutique*. 7:346-9.