

Contrôle génétique du métabolisme du fer

Jean-Yves Le Gall, Paris

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

RÉSUMÉ

Le cadre des maladies héréditaires du fer, en même temps que la compréhension de son métabolisme, s'est considérablement élargi au cours des vingt cinq dernières années, en particulier depuis la découverte de l'hepcidine véritable hormone régulatrice de ce métabolisme. Sous le tableau clinique d'hémochromatose sont regroupées cinq entités génétiques : à l'hémochromatose classique *HFE*, dont l'expression correspond à l'homozygotie pour la mutation *C282Y*, sont venues s'ajouter deux autres formes à expression dite « tardive » par anomalie du gène du deuxième récepteur de la transferrine *TfR2* ou par mutation de *SLC40A1* codant la ferroportine, et deux formes dites juvéniles par anomalie du gène de l'hepcidine (*HAMP*) ou du gène de l'hémojuvénile (*HJV*). Ces affections ont une transmission autosomique récessive, sauf dans le cas des anomalies de la ferroportine.

D'autres surcharges martiales généralisées sont rarement observées : atranferrinémie, acéruplasminémie par mutation du gène *CP*, syndrome « Gracile » par mutation du gène *BCSIL* (codant pour une protéine chaperonne de la membrane des mitochondries). Ces surcharges ont une hérédité mendélienne récessive.

Certaines affections génétiques sont responsables de surcharges martiales localisées : ataxie de Friedreich par extension de triplets dans le gène de la frataxine, à transmission récessive ; anémies sidéroblastiques par mutations du gène de la δ aminolévulinate synthétase (*ALAS2*), du gène *ABC7* (appartenant à la famille des protéines ABC liant l'ATP), toutes deux à transmission liée au chromosome X, et des gènes *SLC25A38* et *GLRX5* à transmission récessive ; syndrome hyperferritinémie/cataracte par mutation du gène L-ferritine (*FTL*) à transmission dominante.

Un vaste groupe, qualifié d'affections neurodégénératives, est caractérisé par une accumulation de fer dans le système nerveux central : une des ces entités pathologiques héréditaires est à transmission liée au sexe (gène *WDR45* de la protéine en hélice bêta) ; une est à transmission dominante (gène *FTL* des neuroferritinopathies) ; les autres à transmission récessive : déficit en pantothénate kinase (gène *PANK2*), déficit en phospholipase 2 (*PLA2G6*), anomalie d'une protéine membranaire mitochondriale (gène *C19orf12*), déficit en acide gras hydroxylase (gène *FA2H*), déficit en coenzyme A synthase (gène *COASY*), syndrome de Kufor-Raked (gène *ATPI3A2*) et syndrome de Woodhouse-Sakati (gène *DCAF17*). La plupart correspondent à des accumulations cytosoliques de fer sous forme de ferritine, mais certaines sont des anomalies du métabolisme mitochondrial avec accumulation du métal dans ces organites subcellulaires.

Enfin, la situation inverse plus récemment décrite est celle de l'anémie par mutation du gène *SLC11A2* encodant le transporteur de fer divalent *DMT1* et celle de l'anémie congénitale hypochrome sidéropénique (*IRIDA* pour « iron-refractory iron-deficiency anemia ») par mutation du gène *TMPRSS6*, codant la protéine transmembranaire sérine 6 ou matriptase-2 qui inhibe la voie activant l'hepcidine.

En termes de santé publique, la quasi-totalité de ces entités pathologiques est rare et seule la mutation C282Y du gène HFE est fréquente dans les populations du Nord-Ouest de l'Europe ; la pénétrance de l'homozygotie C282Y est faible, sous la dépendance de nombreux variants des autres gènes du métabolisme martial et des conditions dites environnementales. Cette faible pénétrance et l'apparition tardive de la symptomatologie biologique puis clinique ont fait renoncer à son dépistage systématique à la naissance, mais le développement des nouvelles techniques rapides de séquençage de l'ADN et les nouvelles possibilités qu'elles offrent remet cette question en discussion.

Les anomalies du métabolisme du fer sont connues depuis la fin du 19^{ème} siècle puisque l'hémochromatose d'abord décrite sous le terme de cirrhose bronzée par Trousseau, a ensuite été rattachée à une surcharge tissulaire martiale par Recklinghausen en 1889. La survenue tardive de la symptomatologie et sa relative non spécificité, expliquent qu'il ait fallu attendre les années 70 pour que soit démontré son caractère héréditaire et son mode de transmission génétique^{1, 2}. Par contre elle a été l'une des premières maladies mendéliennes autosomiques dont le gène a bénéficié d'une assignation chromosomique (en 6p21), et ceci grâce à une très forte association avec l'antigène sérologique HLA-A3. L'identification de son gène (HFE1) en 1996³, époque correspondant au développement exponentiel de la génétique moléculaire, a depuis conduit à un accroissement important du nombre des anomalies héréditaires du métabolisme du fer et à une complexification de leurs physiopathologies.

MÉTABOLISME GÉNÉRAL DU FER⁴

Ce métal est présent sous forme hémunique dans l'hémoglobine, la myoglobine (85% du fer total) et les enzymes respiratoires comme les cytochromes mitochondriaux, les cytochromes P450, les catalases, les peroxydases... et sous forme de groupements [2Fe-2S] et [3Fe-4S] dans de nombreux systèmes enzymatiques comme des enzymes des complexes I et II de la chaîne respiratoire, des enzymes du cycle citrique telles que l'aconitase et la succinodeshydrogénase, la ferrochélatase, ou dans le cytoplasme comme les IRP et le noyau comme l'endonucléase III impliquée dans les mécanismes de réparation de l'ADN par excision de bases.

En absence de voie spécifique d'élimination, ce métabolisme du fer repose sur un recyclage endogène du capital ferrique (environ 50 mg/kg chez l'homme et 40 mg/kg chez la femme) par le système réticulo-endothélial et une régulation étroite de la voie intestinale d'absorption, essentiellement duodénale. Il s'agit donc d'un métabolisme d'épargne, les pertes quotidiennes étant limitées à 1 à 2 mg par jour (desquamation cellulaire, pertes de phanères, hémorragies physiologiques...), alors que 20 à 25 mg sont utilisés pendant cette période pour la biosynthèse principalement de l'hémoglobine des nouveaux globules rouges.

Le fer alimentaire se présente sous deux formes : le fer hémunique, provenant essentiellement de la dégradation de l'hémoglobine et de la myoglobine, et le fer non-hémunique, généralement sous formes de sels de fer ferreux (Fe⁺⁺). Le fer Fe⁺⁺ est absorbé à la face apicale des cellules endothéliales intestinales par le transporteur DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) codé par le gène *SLC11A2* ; il est exporté à la membrane basale par un autre transporteur, la ferroportine (*SLC40A1*), associé à l'hepcastine, ferroxidase membranaire, qui le transforme en Fe⁺⁺⁺ avant sa prise en charge par la transferrine circulante, à raison de un ou deux atomes par molécule. La transcription de DMT1 est entre autre régulée par le facteur HIF2 α (hypoxia inductible factor) qui coordonne ainsi la réponse à l'hypoxie et un déficit en fer. Les structures hémuniques sont absorbées par une « heme carrier protein » (HCP), puis sans doute dégradées, libérant le fer qui rejoint la voie précédente. La régulation de cette absorption est assurée par la fixation sur la ferroportine de l'hepcidine, véritable hormone du métabolisme du fer, provoquant l'internalisation du complexe, son ubiquitination et sa dégradation par les lysosomes, entravant ainsi l'absorption martiale. La ferroportine est également présente à la membrane des hépatocytes et des macrophages, c'est-à-dire des systèmes de stockage et de recyclage du fer (provenant pour l'essentiel de la dégradation des hématies) et son fonctionnement est régulé de la même façon par l'hepcidine.

L'hepcidine (codée par le gène *HAMP*) est sécrétée principalement par les hépatocytes et en petite quantité par les adipocytes et les macrophages; elle est synthétisée sous forme d'un prépropeptide de 84 acides aminés,

ensuite maturé en un peptide final de 25 AA caractérisé par une forme compacte assurée par quatre ponts disulfures⁵. Cette molécule a d'abord été caractérisée comme un peptide antibactérien, appartenant au système de défense immunitaire innée, fortement exprimée sous l'influence de divers signaux inflammatoires en particulier l'interleukine 6 qui active sa transcription via la voie JAK/STAT3 et la voie BMP/ SMA, et entraînant en définitive une réduction du fer indispensable à la prolifération bactérienne. Elle a secondairement été reconnue comme la molécule régulatrice clef du métabolisme du fer.

Au niveau de la membrane hépatocytaire un complexe formé par *HFE*, les récepteurs de transferrine 1 et 2, l'hémojuvénile *HJV*, la sérine protéase matriptase 2 *TMPRSS6* (régulateur négatif de l'hepcidine par clivage de l'hémojuvénile), et les récepteurs *BMPR I* et *II* (« Bone morphogenic protein receptor ») joue le rôle de « sensor » du capital martial de l'organisme par interaction avec la transferrine circulante et son degré de saturation, déclenchant ou réprimant la transcription du gène *HAMP*. Une non réponse de ce système (par mutation des gènes *HFE*, *TFR2*, *HJV* ou *HAMP* lui-même) se traduit par un déficit en hepcidine ayant pour conséquence une absence de régulation de la ferroportine et en définitive une augmentation de l'absorption intestinale du fer et de son « relarguage » par les macrophages.

Deux catégories de mutations peuvent affecter la ferroportine : les unes (type A) entraînent une perte d'activité de la protéine avec pour conséquence majeure une rétention du fer dans les macrophages ; les autres (type B) la rendent insensibles à l'hepcidine et donc également non régulée.

MÉTABOLISME INTRACELLULAIRE⁶

La plupart des cellules (au premier rang desquelles les précurseurs érythropoïétiques...) possèdent des récepteurs membranaires de transferrine (*TfR1*) sur lesquels se fixent les molécules d'holotransferrine, suivie de la formation d'une vésicule d'endocytose du complexe transferrine/ Fe^{+++} /récepteur. La baisse du pH de cette vésicule entraîne la libération du fer, ensuite réduit de Fe^{+++} en Fe^{++} par la métalloréductase *STEAP3*, puis transporté dans le cytosol par *DMT1*.

Le fer libéré contrôle la régulation de la traduction de la ferritine et du récepteur de la transferrine ; les ARN messagers de deux chaînes (H et L) de la ferritine possèdent chacun dans leur partie 5' non traduite deux motifs IRE (« Iron Responsive Element »), c'est-à-dire des structures en boucle susceptible de fixer un des deux types de protéine régulatrice *IRP1* et *IRP2* (« Iron Regulatory RNA Binding Protein ») ; l'ARN messager du récepteur de la transferrine possède 5 motifs *IRP* localisés dans son extrémité 3'. Lorsque la concentration intra-cellulaire en fer est très faible, les protéines *IRP* se fixent sur les motifs IRE, ce qui a pour effet d'empêcher la traduction des ARN ferritine et de stabiliser l'ARN transferrine en permettant sa traduction ; lorsque cette concentration intra-cellulaire augmente, le fer se fixe sur les *IRP* qui libèrent les messagers : ceux des chaînes de la ferritine sont traduits, ceux du récepteur de la transferrine sont déstabilisés et lysés. Ce système de régulation traductionnelle permet à la cellule de réagir très rapidement aux variations de concentrations en fer. Les molécules de ferritine sont constituées de 24 chaînes H et L, en proportions variables suivant les tissus, et assemblées en une structure sphéroïde pouvant stocker à l'intérieur 4 500 atomes de fer. Ce fer stocké par la ferritine peut être relâché après dégradation par les lysosomes, ou conduire éventuellement à la formation de dépôts inorganisés d'hémosidérine.

Les mitochondries jouent un rôle déterminant dans le métabolisme du fer : après y avoir été transporté par les mitoferrines 1 ou 2, il est utilisé pour la biosynthèse des groupements Fer/soufre et des structures hémiques. Rappelons que la biosynthèse de l'hème débute dans les mitochondries par condensation de la glycine avec le succinyl-CoA en acide δ aminolévulinique (*ALA*) sous l'action de l'*ALA* synthase ; elle se poursuit par trois étapes cytoplasmiques, avant les réactions finales à nouveau mitochondriales, dont la dernière est l'incorporation de fer ferreux dans la protoporphyrine IX catalysée par la ferrochélatase.

Les mitochondries ont la capacité de stocker le fer dans une forme particulière de ferritine (*MtFT*), codée par un gène sans intron, localisé en 5q23, adressé grâce à un peptide signal de 60 acides aminés. Ce peptide signal est ensuite clivé pour donner des chaînes de 22kDa s'associant en homopolymères sphériques.

MÉTABOLISME DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL⁷

Le fer est impliqué dans de nombreux processus biologiques du cerveau : transport de l'oxygène, respiration mitochondriale, synthèse de l'ADN, biosynthèse des neurotransmetteurs... Mais les cellules du système nerveux central n'ont pas un accès direct aux nutriments en raison de la barrière hémato encéphalique.

Sur les cellules des capillaires cérébraux, des récepteurs de transferrine internalisent les complexes Fe/Tf/ TFR, puis la ferroportine exporte ce fer dans le liquide interstitiel où il est repris en charge par une transferrine synthétisée par les oligodendrocytes. Les neurones et les cellules gliales captent par des récepteurs Tfr la transferrine présente dans le liquide interstitiel ou le LCR.

Par ailleurs les astrocytes synthétisent la céruloplasmine, ferroxidase liée aux membranes par un bras glycosyl phosphatidyl inositol (GPI). Céruloplasmine et hephastine sont deux ferroxidases apparentées mais exprimées dans des types cellulaires différents du cerveau.

A l'intérieur des neurones, le métabolisme du fer est régulé également par les protéines IRP1 et IRP2, via les motifs IRE des ARN messagers du récepteur de transferrine et des chaînes H et L ferritine.

LES HÉMOCHROMATOSES GÉNÉTIQUES^{8,9}

Les hémochromatoses sont donc globalement dues à une dysrégulation de l'absorption intestinale du fer et de son relarguage par les macrophages, entraînant une lente et progressive accumulation du métal dans les tissus (foie, peau, glandes endocrines, cœur, articulation..) responsable de la symptomatologie clinique de ces maladies.

Tableau 1 : Principales anomalies du métabolisme du fer

SURCHARGE	LOCUS	GENE	TRANSMISSION
Hémochromatose HFE1	6p21	HFE	autosomique récessive
Hémochromatose HFE2A	1q21	HJV	“ “
Hémochromatose HFE2B	19q13	HAMP	“ “
Hémochromatose HFE3	7q22	TFR2	“ “
HFE4	2q32	SLC11A3	“ dominante
Atransferrinémie	3q21	TF	autosomique récessive
Syndrome « Gracile »	2q33-37	BCS1L	autosomique récessive
Ataxie de Friedreich	9q13	FRDA	autosomique récessive
Anémie sidéroblastique	Xq11-21	ALAS2	Liée à l'X
“ “	Xq13	ABCB7	“
“ “	3p22.1	SLC25A38	autosomique récessive
“ “	14q32.13	GLRX5	autosomique récessive
Anémie dysérythropoïétique			
Type I	15p7	CDAN1	autosomique récessive
Type II	20p11	SEC23B	autosomique récessive
Type III	15q23	KIF23	autosomique dominant

HÉMOCHROMATOSE-HFE (TYPE 1)

L'hémochromatose HFE-1 est la forme la plus commune des surcharges en fer. Sa traduction biologique est l'augmentation de la sidérémie, du pourcentage de saturation de la transferrine, de la ferritinémie et de la concentration tissulaire hépatique en fer (à prédominance hépatocytaire et péricentrolobulaire). Avant que ne soit recommandé un traitement précoce par saignées, la conséquence de cette absorption martiale exagérée était le développement d'une symptomatologie variée, habituellement vers 35-45 ans chez l'homme, plus tardivement chez la femme pour des raisons physiologiques. Le résultat du traitement dépendait étroitement de la précocité du diagnostic : au stade d'hémochromatose cliniquement exprimée, seule la cardiomyopathie était régressive alors que la plupart des autres atteintes tissulaires (cirrhose, diabète, arthropathies, endocrinopathies) ne l'étaient pas. Ainsi s'est rapidement justifiée l'idée d'un traitement précoce, quasiment préventif, avant l'apparition des signes cliniques, reposant sur le diagnostic biologique de la maladie, avec au premier rang la saturation de la transferrine et depuis 1996 le diagnostic moléculaire. Une telle stratégie a quasiment fait disparaître le tableau classique de la maladie.

Le gène *HFE-1*, cloné en 1996³, est localisé à environ 4,5 mégabases télomériques à HLA-A. D'une longueur de 12 kB, formé de 7 exons, il code pour une protéine présentant une très forte homologie avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité ; il s'agit en effet d'une glycoprotéine de 343 acides aminés comportant un domaine transmembranaire, une extrémité carboxyterminale intracytoplasmique et trois domaines extra cellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$; le domaine $\alpha 3$ « immunoglobuline like » se lie à la $\beta 2$ microglobuline. L'intégrité structurale de cette protéine est indispensable au bon fonctionnement du complexe « sensor » et à la transmission du signal régulant la transcription de l'hepcidine, mais son rôle exact est encore mal compris.

L'hémochromatose HFE-1 est le résultat de l'homozygotie pour la mutation *p.Cys282Tyr (C282Y)*. Cette mutation entraîne la disparition du pont disulfure configurant le domaine $\alpha 3$ et empêche son association à la $\beta 2$ microglobuline. Elle présente un gradient de fréquence Nord-Ouest/Sud-Est dans la population européenne, les fréquences les plus élevées d'hétérozygotes s'observant en Irlande et en Bretagne (10 à 15%). Elle est par contre absente dans les populations africaines ou asiatiques. Elle est probablement apparue chez un ancêtre celte ou viking de façon récente (une centaine de générations) ; sa diffusion rapide à partir du nord de l'Europe ne peut que résulter d'un avantage sélectif important comme une plus grande résistance aux nombreuses pandémies qui ont ravagé le continent au moyen-âge.

D'autres polymorphismes comme *H63D* ou *S65C* à l'état homozygote ou hétérozygote composite avec *C282Y* ont été évoqués dans le déterminisme de l'hémochromatose. En fait il est maintenant bien admis que ces génotypes ne sont pas suffisants à eux seuls pour déterminer une surcharge martiale primitive, en l'absence de facteurs favorisants comme l'alcoolisme ou le syndrome dit métabolique. Plus récemment une délétion ponctuelle (*Y231del*) a été décrite dans une famille japonaise atteinte d'hémochromatose.

Dans le nord de l'Europe, 5 à 6 sujets sur mille sont donc *C282Y* homozygotes. Sur la base de ce génotype l'hémochromatose HFE-1 apparaissait donc comme la plus fréquente des maladies héréditaires et ses caractéristiques, en particulier l'existence d'un traitement simple, efficace et peu coûteux (les saignées) était susceptible de justifier un dépistage systématique. Cette idée, qui justifierait aujourd'hui d'être réexaminée au vu des développements technologiques majeurs en matière de séquençage du génome, avait été très rapidement abandonnée pour différentes raisons, en particulier celle de la faible pénétrance de l'homozygotie *C282Y*. Les données en faveur de cette faible expressivité se sont en effet très rapidement accumulées : disproportion à Jersey entre le petit nombre de cas d'hémochromatose inscrit au registre consacré à cette maladie et la fréquence élevée de la mutation dans cette population ; fréquence d'homozygotes aussi élevée chez les personnes âgées se présentant aux urgences de l'hôpital de Norwich (UK) pour divers motifs, que dans la population générale ; ces observations, rapidement suivies d'études de population en Bretagne, Australie, Canada, Nouvelle Zélande et Angleterre, aboutissent toutes à des conclusions semblables : l'expression clinique est peu fréquente, certains auteurs l'évaluant même à 1% chez la femme et à moins de 20% chez l'homme. Quant à l'expression biolo-

gique, indication du traitement préventif, elle est évaluée entre 40 et 50%, plus élevée chez les hommes que chez les femmes, en partie protégées par les pertes menstruelles, les grossesses et les lactations. En outre il a été montré que la testostérone diminuait la transcription du gène HAMP et avait donc un effet stimulant sur l'absorption du fer.

Les facteurs déterminants de l'expressivité clinique de l'homozygotie C282Y sont à la fois acquis (alcool, nutrition, pathologies hépatiques...) et génétiques. Les variants polymorphiques des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme martial (*BMP2,4,6, BMPR I et II, HFE, FPN, Tf, Tfr1, Tfr2, TMPRSS6, SMADI*^{4,5}), c'est-à-dire ceux du complexe « senseur » membranaire, ceux assurant la transmission intra-cytoplasmique du signal et ceux contrôlant la transcription de l'hepcidine, associés sous forme de différentes combinaisons génétiques, jouent sans aucun doute un rôle déterminant dans cette pénétrance... Les études GWAS « Genome Wide Association Studies » ont identifié également, et de façon plus surprenante, des variants de gènes n'ayant a priori pas de lien connu avec le métabolisme du fer comme *GNPAT* (glycéronéphosphate o-acyl-transférase), *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing-3) ou *PCSK7* (proprotein convertase subtilisin/kexin type 7). L'inventaire de ces facteurs génétiques contrôlant la pénétrance du gène HFE et de leurs rôles respectifs est encore loin d'être terminé.

HÉMOCHROMATOSE JUVENILE

Caractérisée depuis 1951 par la rapidité d'apparition et la sévérité de son phénotype avec au premier plan cardiomyopathie et hypogonadisme hypogonadotrope, cette entité clinique englobe en fait deux affections génétiques différentes à transmission autosomique récessive : le type 2A dû à des mutations du gène de l'hémojuvéline (*HJV*) localisé sur le chromosome 1, et le type 2B correspondant à des mutations du gène de l'hepcidine (*HAMP*) lui-même localisé sur le chromosome 19. Le concept d'hémochromatose juvénile a ensuite été étendu au tableau clinique présenté par quelques patients caractérisés par des mutations combinées des gènes *HFE* et *TFR2*.

HÉMOCHROMATOSE TYPE 3

L'hémochromatose type 3 est également une maladie à transmission autosomique récessive, identifiée dans des familles avec un haut degré de consanguinité et appartenant à différentes ethnies y compris des populations asiatiques. Le tableau clinique est semblable à celui de l'hémochromatose classique mais avec un âge d'apparition un peu plus jeune et une sévérité un peu accrue. Le gène en cause est celui du deuxième récepteur de la transferrine (*TFR2*) localisé en 7q22 ; la protéine est transmembranaire avec un domaine extra-cytoplasmique homologue à celui du premier récepteur de la transferrine.

HÉMOCHROMATOSE TYPE 4 (« FERROPORTIN DISEASE »)

L'hémochromatose type 4 est provoquée par des anomalies du gène d'un transporteur transmembranaire du fer (*SLC40A1*) encodant la ferroportine et localisé en q32 sur le chromosome 2. Ce gène, d'abord identifié chez le poisson Zebrafish comme responsable d'une variété d'anémie génétique, code une protéine transmembranaire exprimée fortement dans le syncytiotrophoblaste puis le placenta, les macrophages et les entérocytes où elle a une localisation baso-latérale. L'affection rare, mais néanmoins plus fréquente que les hémochromatoses types 2 ou 3, présente la particularité d'être à transmission autosomique dominante. Identifiée dans un premier temps dans une famille hollandaise, elle a ensuite été rapidement décrite dans d'autres pays et continents.

Sur le plan physiopathologique, la ferroportine est la seule protéine connue pour exporter le fer hors du milieu cellulaire. Elle est le point d'impact de l'hepcidine, messenger hormonal signalant un taux de fer suffisant, provoquant sa dégradation. Les anomalies génétiques sont responsables de deux formes différentes :

- Le type A où les mutations entraînent une diminution ou une perte de la fonction d'export, avec accumulation du fer dans les macrophages, la rate, les cellules « Kupffériennes » du foie ; ce type est caractérisé par une ferritinémie élevée contrastant avec une saturation de la transferrine normale ou basse, expliquant sans

doute une moindre tolérance aux saignées. Son expressivité clinique est faible, habituellement limitée à une atteinte hépatique.

- Le type B est plus rare ; les mutations du gène rendent la ferroportine insensible à l'action de l'hépcidine et son absence de contrôle est responsable d'un efflux extracellulaire et donc d'une absorption intestinale augmentée du fer. De ce fait la symptomatologie est semblable à celle des hémochromatoses 1 et 3.

SYNDROME « GRACILE »¹⁰

Il s'agit d'une affection autosomale récessive diagnostiquée dans des familles en majorité finlandaises. L'essentiel du tableau clinique est regroupé sous le terme de « Gracile », acronyme de « Growth Retardation, Amino-aciduria type Fanconi, Cholestasis, Iron overload, Lactacidosis and Early death ». Ce tableau s'accompagne sur le plan biologique d'une hypersidérémie avec augmentation du pourcentage de saturation de la transferrine et d'une surcharge martiale hépatique. Le gène responsable de ce syndrome est *BCS1L* (2q32-34) ; il encode une ATPase de la membrane interne des mitochondries, protéine chaperonne nécessaire au bon assemblage du complexe III de la chaîne respiratoire. Une mutation unique (S78G) à l'état homozygote est retrouvée chez l'ensemble des malades finlandais. D'autres mutations du gène *BCS1L* ont ensuite été impliquées dans des tableaux de déficit de la chaîne respiratoire et dans le syndrome de Björnstad (caractérisé par une atteinte auditive et une implantation pileuse anormale).

Les relations entre *BCS1L* et métabolisme du fer sont à ce jour incomplètement connues.

ATRAFERRINÉMIE HÉRÉDITAIRE (HAT)

Très rare, ce syndrome correspond à des mutations du gène de la transferrine localisé sur le chromosome 3. En l'absence de transferrine fonctionnelle, le fer est difficilement utilisable pour l'érythropoïèse avec au premier plan une anémie hypochrome microcytaire sévère, nécessitant des transfusions de plasma ou de transferrine purifiée. Par ailleurs une surcharge martiale touchant en particulier le foie, le pancréas, les reins, le myocarde et la glande thyroïde se constitue progressivement en raison des concentrations élevées en fer circulant non lié à la transferrine (FNTL ou non-transferrin bound iron NTBI).

SYNDROMES DE NEURODÉGÉNÉRATION AVEC SURCHARGES CÉRÉBRALES EN FER (« NEURODEGENERATION WITH BRAIN IRON ACCUMULATION » OU « NBIA »)^{11, 12}

Les progrès technologiques et méthodologiques récents en génétique moléculaire ont conduit à l'identification de nombreux gènes responsables de maladies mendéliennes rares, dont un groupe de dix phénotypes regroupés sous le terme NBIA (Tableau 2). Huit de ces syndromes sont à transmission autosomale récessive, un à transmission dominante et un à transmission liée à l'X. Ces processus neuro-dégénératifs sont globalement caractérisés par une symptomatologie de mouvements anormaux d'origine extra pyramidale et le dépôt anormal de fer dans le cerveau, principalement les ganglions basaux dont le globus pallidus. La prévalence de ces syndromes est extrêmement faible (moins d'un cas pour un million), mais quatre d'entre eux sont néanmoins prédominants : les déficits en pantothénate kinase (*PKAN*) et en phospholipase 2 (*PLAN*), les anomalies de protéine membranaire mitochondriale (*MPAN*) et de la protéine « beta propeller » (*BPAN*). L'intérêt de ces syndromes est bien entendu essentiellement fondamental, celui de faire progresser nos connaissances sur le métabolisme cérébral.

Le syndrome neurodégénératif *PKAN* a d'abord été rapporté dans la littérature médicale sous le terme de maladie de « Hallervorden-Spatz », ensuite abandonné car il s'agissait des patronymes de deux neuropathologistes allemands compromis avec le régime nazi. Il est dû au déficit d'activité de la pantothénate kinase 2 (gène *PANK2*) qui catalyse la première des cinq étapes de la biosynthèse du Coenzyme A, le phospho-pantothénate obtenu se condensant ensuite avec la cystéine. La physiopathologie exacte reste inconnue : il a été suggéré que le déficit d'activité de la pantothénate kinase était responsable d'une accumulation de cystéine chélatant le fer et provoquant son accumulation dans les mitochondries.

Le syndrome neurodégénératif associé au déficit de la phospholipase A2 (*PLAN*) est dû à des mutations du gène *PLA2G6* qui joue un rôle fondamental dans la synthèse des acides gras et des lysophospholipides et de ce fait dans le métabolisme des phospholipides membranaires, dans les phénomènes de transduction du signal, de prolifération cellulaire et d'apoptose.

Tableau 2 : Syndrômes neurodégénératifs avec surcharge en fer

SYNDRÔME	LOCUS	GENE	TRANSMISSION
Déficit en pantothénate Kinase 2 (PANK2)	20q13	PANK2	autosomique récessive
S. associé au déficit en Phospholipase A2(PLAN)	22q12	PLA2G6	autosomique récessive
S. associé à une protéine Membranaire mitochondriale (MPAN)	19q12	C19orf12	autosomique récessive
S. associé à la protéine B propeller (BPAN)	X	WDR45	liée à l'X (dominant)
S. associé au déficit en acide gras hydroxylase (FAHN)	16q23	FA2H	autosomique récessive
S. associé à la Coenzyme A synthase (CoPAN)	17q21.2	COASY	autosomique récessive
S. Kufor-Rakeb	1q36	ATP13A2	autosomique récessive
S. Woodhouse-Sakati	2q31.1	DCAF17	autosomique récessive
Neuroferritinopathy	19q13	FTL	autosomique dominant
Aceruleoplasmie	3q23	CP	autosomique récessif

Le syndrome neuro-dégénératif associé à une protéine membranaire mitochondriale (MPNA) est dû à des mutations du gène *c19orf12* (localisé en 19q12). La fonction de la protéine est inconnue mais sa localisation dans la membrane mitochondriale suggère un rôle dans le métabolisme énergétique et celui des acides gras.

Le syndrome neuro-dégénératif associé à la protéine « beta propeller » (BPAN), est provoqué par des mutations du gène *WDR45* localisé sur le chromosome X et encodant une protéine jouant probablement un rôle critique dans les processus d'autophagie.

La neuroferritinopathie a été décrite en 2001 chez des patients du Nord de l'Angleterre¹³. Tous les malades étaient hétérozygotes pour l'insertion d'une adénine en position 460 (460insA) dans le gène de la L ferritine et entraînant un décalage du cadre de lecture dans la partie C terminale de la chaîne ; quelques autres mutations « privées » ont été ensuite décrites dans d'autres régions du monde.

L'acéruplasminémie, à transmission autosomale récessive, est surtout observée dans la population japonaise. Diverses mutations du gène *CP* (3q21-24) ont été décrites : elles font disparaître son activité oxydase (potentiellement en empêchant l'association de la chaîne polypeptidique avec les atomes de cuivre) entraînant pour l'essentiel un défaut de recyclage du fer provenant principalement du catabolisme de l'hémoglobine, ainsi qu'un défaut de l'absorption intestinale par absence d'oxydation du fer Fe^{++} en Fe^{+++} . Le tableau clinique est riche, la surcharge martiale est généralisée : aux signes neurologiques se rajoutent anémie hypochrome, rétinopathie, diabète et, sur le plan biologique, hyposidérémie, anémie et hyperferritinémie.

Le syndrome neurodégénératif associé au déficit en acide gras hydroxylase (FAHN) est dû à des mutations du gène *FA2H* dont le produit est responsable de l'hydroxylation des acides gras à longue chaîne ; ce système enzymatique joue ainsi un rôle fondamental dans la synthèse de la myéline du système nerveux central et possiblement dans la régulation du cycle cellulaire. D'autres mutations de ce gène sont responsables de leucodystrophies et de certaines formes de paraplégies spastiques héréditaires (*HSP35*).

ATAXIE DE FRIEDREICH¹⁴

L'ataxie de Friedreich est une maladie à transmission autosomique récessive. Le gène localisé en 9q13 appartient donc à l'ADN nucléaire, mais code pour une protéine mitochondriale, la frataxine. Dans l'immense majorité des cas, l'anomalie est une expansion du triplet GAA dans l'intron 1, responsable d'une réduction de la transcription du gène. La diminution globale d'activité de la frataxine entraîne une accumulation de fer dans les mitochondries ; l'atteinte des cellules les plus sensibles explique la symptomatologie spino-cérébelleuse et la cardiomyopathie.

La compréhension du rôle de la frataxine a été facilitée par le modèle de la levure *Saccharomyces Cerevisiae*. L'orthologue du gène de la frataxine est *YFHI*, dont les mutants déficitaires sont également caractérisés par une accumulation martiale dans les mitochondries. La frataxine est considérée aujourd'hui comme une protéine mitochondriale du métabolisme du fer impliquée dans la biosynthèse des noyaux Fer/soufre, et de l'hème par interaction avec la ferrochélatase .

ANÉMIES CONGÉNITALES MICROCYTAIRES

Deux anémies hypochromes héréditaires rares sont connues en pathologie humaine^{15, 16}:

- par mutation de *DMT1 (N-RAMP2/SLC11A2)* (chromosome 12), transporteur de métal divalent (Fe^{++}), localisé au pôle apical des membranes de l'entérocyte, il est indispensable à l'absorption du fer ; localisé également à la membrane des endosomes, il est indispensable au recyclage du fer. Cette double localisation explique le tableau clinique paradoxal associant une anémie ferriprive sévère et une surcharge martiale tissulaire, en particulier hépatique. Préalablement à cette description, des modèles animaux étaient connus et étudiés : les souris « mk/mk » et les rats Belgrade.
- par mutation de *TMPRSS6* (chromosome 22q12-13), encodant la matriptase-2, protéase de la membrane hépatocytaire et appartenant au complexe « senseur » de régulation d'expression de l'hepcidine. Son rôle biologique est de lyser une protéine de ce complexe, l'hémojuvénile, et d'être ainsi un régulateur négatif de l'hepcidine. Le tableau, qualifiée de IRIDA (« Iron Refractory Iron Deficiency Anemia »), associe une anémie hypochrome hyposidérémique sévère résistante au traitement oral, avec des taux circulants élevés d'hepcidine.

ANOMALIES DE L'ÉRYTHROPOIÈSE¹⁷

Il s'agit de différentes formes d'anomalies congénitales de la biosynthèse de l'hème caractérisées par une érythropoïèse inefficace, une surcharge secondaire en fer en particulier dans les mitochondries, aggravées éventuellement par les transfusions et une régulation négative de l'hepcidine.

Un premier groupe est celui des anémies congénitales sidéroblastiques. Deux d'entre elles sont à transmission liées à l'X : la forme sans ataxie due à des mutations de la δ aminolévulinate synthétase (*ALAS2*)(Xq11-21) premier enzyme et enzyme clef de la voie de biosynthèse des porphyrines et de l'hème (un certain nombre de patients répondent à des doses pharmacologiques de pyrodoxine, co-facteur de l'ALAS2) ; la forme avec ataxie correspond à des anomalies de *ABCB7*, appartenant à la grande famille des protéines ABC, liant l'ATP et dont le gène est localisé en Xq13.1-13.3. Le lien entre *ABCB7*, métabolisme du fer et biosynthèse de l'hème, est son implication dans le transport des groupements « fer-soufre » depuis leur site de biosynthèse dans la mitochondrie vers le cytoplasme, et dans la régulation de l'expression de la ferrochelatase, également protéine à « cluster fer-soufre ».

Deux autres types d'anémie congénitales sidéroblastiques sont à transmission autosomale récessive : l'une par déficit en *SLC25A38* codant pour une protéine mitochondriale transporteur du glycolcolle indispensable à la première étape de la biosynthèse des porphyrines et de l'hème ; l'autre par déficit en glutaredoxine 5 (gène *GLRX5*) impliqué dans la biosynthèse des protéines à groupements Fer/Soufre.

Un deuxième groupe est celui des anémies congénitales dysérythropoïétiques. Le type I correspond à des mutations du gène *CDANI* dont la protéine (codanine1) joue un rôle essentiel dans l'organisation de la chromatine ; le type II est dû à des anomalies du gène *SEC23B* encodant une protéine des vésicules de transport entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi ; le type III, qui présente la particularité d'être à transmission autosomique dominante, est provoqué par des mutations du gène *KIF23* encodant une protéine (MKLP1 « Mitotic Kinesin-Like Protein 1 ») jouant un rôle crucial dans la cytophérèse.

Enfin le troisième est celui des thalassémies α et β : la surcharge martiale est une complication importante dans les formes de sévérité majeure.

SYNDROME HYPERFERRITINÉMIE-CATARACTE¹⁸

Le rare syndrome hyperferritinémie-cataracte, à transmission dominante, est caractérisé par l'apparition précoce d'une cataracte bilatérale associée à une hyperferritinémie isolée, sans anomalie du fer sérique et de la transferrine, et sans surcharge tissulaire. Il est provoqué par des mutations (une quarantaine décrites) dans le motif IRE localisé dans la région 5' non traduite du messenger de la L-ferritine. Ces mutations ont pour conséquence de réduire l'affinité de ce messenger pour les protéines IRP, entraînant sa non régulation par le taux intracellulaire du fer et sa traduction exagérée. La cataracte est due au dépôt de ferritine sous forme de cristaux dans le cristallin.

CONCLUSION

Les mutations géniques rapportées précédemment sont dans l'ensemble rares, voire très rares. Une seule d'entre elles, la mutation *C282Y* du gène *HFE*, est fréquente tout au moins dans les populations originaires du Nord-Ouest de l'Europe. La pénétrance de l'homozygotie *C282Y* est faible, modulée par les conditions « environnementales » et le polymorphisme des nombreux gènes impliqués directement ou indirectement dans le métabolisme du fer ; l'inventaire de ces variants génétiques est encore aujourd'hui incomplet.

Lors du clonage du gène *HFE*, la fréquence élevée de *C282Y* avait semblé justifier dans un premier temps l'instauration d'un dépistage systématique, idée rapidement abandonnée en raison de sa faible pénétrance. L'identification de l'ensemble des variants géniques contrôlant cette pénétrance et le développement exponentiel des nouvelles techniques de séquençage du génome humain sont susceptibles de remettre cette question à l'ordre du jour.

Le nombre croissant d'affections neuro-dégénératives caractérisées comme maladies génétiques martiales, démontre, au-delà de ses particularités, l'importance du métabolisme du fer dans le système nerveux central. Cette importance est également soulignée par le constat de dépôts de fer, sous forme de ferritine et de neuro-mélanine, dans différentes régions du cerveau, au cours des maladies neuro-dégénératives communes, sans qu'il soit encore possible de préciser s'il s'agit de phénomènes primitifs ou secondaires.

BIBLIOGRAPHIE *(les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med)*

1. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 with idiopathic haemochromatosis. Gut 1976; 1976: 332-334.
2. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. N. Engl. J. Med. 1977; 297: 1017-1021.
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat. Genet 1996; 13: 399-408.
4. Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: a cleared land, keeping mysteries. J. Hepat. 2016; 64: 505-515.
5. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidine, is overexpressed during iron overload. J. Biol. Chem 2001 ; 276 : 7811-7819.
6. Fleming RE, Pomka P. Iron overload in human disease. N. Engl. J. Med 2012; 366: 348-359.
7. Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. Nature/Reviews/Neurosciences 2013; 14: 551-564.
8. Pietrangelo P. Genetics, testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. Gastroenterology 2015; 149: 1240-1251.
9. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z., Beaumont-Epinette MP et al. Non-HFE hemochromatosis : pathophysiological and diagnostic aspects. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 38: 143-154.
10. Visapaa I, Fellman V, Vesa J et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by point mutation in BCSL1. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71: 863-876.
11. Li K, Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases. J. Neural. Transm. 2016; 123: 389-399.
12. Hogarn P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. J. Mov. Disord. 2015; 8: 1-13.
13. Kumar N, Rizek P, Joq M. Tremor other Hyperkinet. Mov. 2016; 6: 355-362.
14. Abrahao A, Pedrosa JL, Braga-Neto P et al. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. Neurogenet. 2015; 16: 151-160.
15. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1832-1843.
16. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Hematologica 2013 ; 98 : 845-853.
17. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. Brit. J. Hematol. 2016 Feb;172(4):512-23.
18. Beaumont C, Leneuve P, Devaux I et al. Mutation in the iron responsible element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia cataract. Nat. Genet. 1995; 11:444-446.