

UE8 : Nutrition

Pr Hervé Puy

Le 24/10/16 de 13h30 à 15h30

Ronéotypeur : Clotilde PHEULPIN

Ronéolecteur : Victoria PHILIP

## Cours n°3: Métabolisme du fer (suite et fin)

### *Questions :*

- *Physiologie de l'absorption intestinale du fer : protéines impliquées et dynamique cellulaire et régulation : au niveau de la crypte*
- *Régulation: homéostasie du fer chez les mammifères : schéma ou besoins faibles -> recyclage et principaux acteurs (intestin, moelle osseuse, foie, muscle, macrophage) et principes généraux*
- *Capture, transport et stockage du fer intracellulaire*
- *Régulation de l'expression hépatique de l'hepcidine : 4 acteurs et 4 voies majeures*
- *Classifications des surcharges en fer d'origine génétique*

# **Sommaire:**

## **I Transport sérique du fer**

- 1) DMT1
- 2) Transferrine et récepteur à la transferrine
- 3) Mode d'action

## **II Le fer de l'hème**

- 1) Biosynthèse de l'hème
- 2) Sénescence des globules rouges et récupération du fer
- 3) Catabolisme de l'hème

## **III Stockage du fer : la ferritine**

- 1) Généralités
- 2) Les isoferritines
- 3) Structures et fonctions de la ferritine
- 4) Ferritine sérique

## **IV Régulation du métabolisme du fer**

- 1) Régulation intra-cellulaire
- 2) Régulateur systémique : l'hepcidine
  - description
  - mode d'action
  - hepcidine et inflammation
  - régulation de l'hepcidine

## **V Pathologies liées au fer**

- 1) Généralités
- 2) Manifestations de l'hémochromatose

## I Transport sérique du fer

### 1) DMT1

DMT1 est une protéine très importante du métabolisme du fer (appelée chez la souris Nramp2) qui sert à l'acquisition et au trafic intracellulaire du fer.

C'est une protéine à structure transmembranaire très importante qui a un domaine extracellulaire ou extra-endosomal et un domaine intracellulaire ou intra-endosomal.

Elle possède 2 isoformes (qui se différencient par leur partie terminale):

- isoforme 1 (intestinale) : qui transporte le fer à travers la membrane apicale des cellules duodénales au niveau de l'apex et qui permet l'**internalisation du fer exogène** (depuis le bol alimentaire) jusque dans l'entérocyte.

-isoforme 2 (macrophagique): qui transporte le fer de l'endosome vers le cytoplasme. Cette isoforme est importante pour le **recyclage du fer** qui provient en grande partie de l'érythrophagocytose (internalisation des GR par les macrophages qui dégradent l'hémoglobine et reforment du fer qui sera remis à disposition dans le cytoplasme).

De plus, DMT1 co-transporte des protons, tous les ions divalents (zinc, manganèse, magnésium), et le plomb (en cas d'intoxication ).

### 2) Transferrine et récepteur à la transferrine:

- **transferrine:** est une glycoprotéine qui possède deux sites de fixation au fer transporté sous forme  $Fe^{3+}$ .

Attention : Seul le fer  $Fe^{2+}$  traverse la membrane mais c'est le fer  $Fe^{3+}$  qui circule dans le sang.

Ainsi, une fois que le fer est dans le lit vasculaire, il est pris en charge par la transferrine qui l'emmène de l'intestin au lieu de stockage (notamment le foie) ou du lieu de stockage aux tissus périphériques qui en ont besoin.

En effet, seules les cellules qui ont besoin de fer expriment le récepteur de la transferrine à leur membrane .

-**Récepteur à la transferrine de type 1 (le plus important):** est une glycoprotéine dimérique avec 1 domaine transmembranaire et 1 site de fixation pour la transferrine. L'affinité de la transferrine pour son récepteur dépend de la saturation de la transferrine. En effet, la fixation de la transferrine sur son récepteur est à très forte affinité lorsqu'elle est saturée par l'atome de fer. A l'inverse, lorsque la transferrine est peu saturée, elle aura une très faible affinité pour son récepteur.

-A ne pas confondre avec le récepteur à la transferrine de type 2 qui sert au niveau du foie sert à « tester » le taux de saturation de la transferrine.

Dans le cas d'une carence martiale en fer qui n'est pas seulement une carence périphérique mais également une carence globale en fer (la transferrine qui circule est désaturée) c'est qu'il y a:

- soit une rétention ailleurs dans d'autres cellules (stockage dans les macrophages par exemple)

- soit un manque complet de fer en cas de carence nutritionnelle mais n'existe quasiment pas chez nous

Dans ce cas, le récepteur vieilli a la membrane et va être clivé par des endoprotéases qui vont relarguer dans la circulation le récepteur soluble de la transferrine.

Ainsi, pour diagnostiquer une carence tissulaire vraie en fer, on effectue un dosage du récepteur de la transferrine. En effet, les cellules périphériques qui ont besoin de fer expriment le récepteur de la transferrine mais n'arrivent pas à accrocher une transferrine suffisamment saturée par rapport au besoin donc le récepteur va être relargué dans la circulation. On peut donc le doser.

2 explications d'une carence globale en fer :

Carence globale par manque de fer:

-en cas de carence nutritionnelle mais n'existe quasiment pas chez nous soit en cas de pertes chroniques anormales (sang dans les selles, pertes gynécologiques chez la femme, dans les urines avec parfois des saignements microscopiques). Dans ce cas on a:

- une ferritine basse
- une transferrine peu saturée
- et un récepteur à la transferrine élevé

Ce qui entraîne une **anémie microcytaire**.

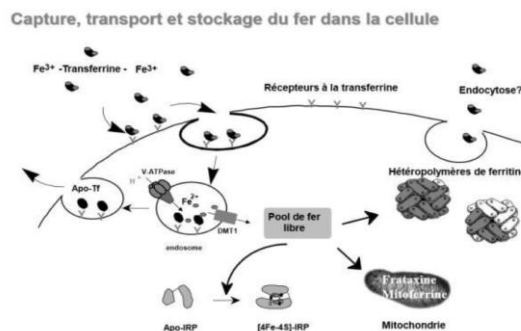
Carence globale par stockage dans d'autres tissus:

Le fer est stocké dans les macrophages : en global, j'ai assez de fer voire trop dans ces cellules :

- ferritine très augmentée : stockage important
- saturation de la transferrine basse
- récepteur soluble élevé

On a alors une anémie par rétention du fer dans les tissus de stockage qu'on appelle une **anémie inflammatoire**.

3) Mode d'action : capture, transport et stockage du fer dans la cellule



Lorsqu'une cellule a besoin de fer, elle va exprimer le récepteur à la transferrine à sa membrane. La transferrine saturée (qui possède deux atomes de fer sous la forme  $Fe^{3+}$ ) va se fixer sur le récepteur. Il y aura alors une endocytose des récepteurs et des transferrines.

Il va falloir alors dissocier les récepteurs des transferrines par une acidification de l'endosome : une pompe à protons (à activité ATPasique) va faire rentrer les protons dans l'endosome qui va passer à un pH interne autour de 5 ce qui va transformer le fer  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  qui va alors se dissocier de son récepteur.

De plus, STEAP3 va amplifier le passage de  $Fe^{3+}$  sous la forme  $Fe^{2+}$  qui pourra se lier à DMT1 pour faire sortir le fer à l'état  $Fe^{2+}$  dans la cellule.

Il y a alors création d'un « pool de fer libre » dans la cellule potentiellement très toxique qui sera :

- mis en stock dans la ferritine
- ou utilisé par rapport aux besoins dans la mitochondrie (pour le métabolisme oxydatif et la formation des porphyrines)
- ou utilisé pour l'activation des centres fer/souffre

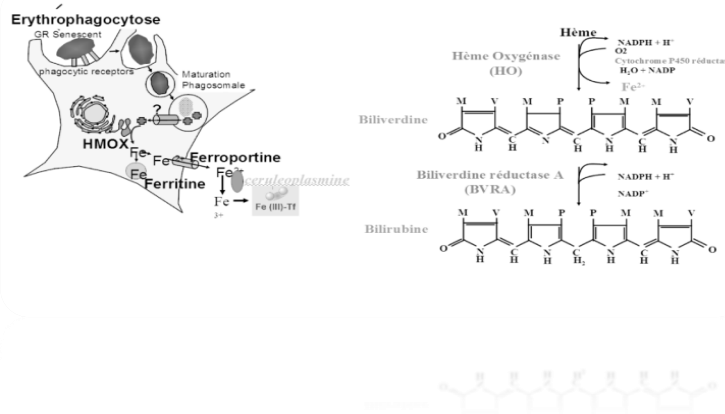
## II Le fer de l'hème :

### 1) Biosynthèse de l'hème :

*Le prof est passé très vite sur cette partie (cf cours sur les porphyrines)*

Le rôle principal du fer, est de participer à la formation de l'hémoglobine dans les GR. En effet, une fois que le fer est dans la mitochondrie, il est incorporé par une ferrochélatase aux porphyrines pour former l'ensemble des hémoprotéines et notamment l'hème.

### 2) Sénescence des globules rouges



Le GR est une cellule qui vieillit : en effet, le GR jeune a une forme biconcave, lisse et déformable et au bout de 120 jours, il y a un vieillissement des GR (éryptose) qui deviennent spiculés et beaucoup moins déformables. Le GR exprime alors à sa membrane des antigènes particuliers qui vont être reconnus par les macrophages : on dit alors que le GR est sénescents.

Ainsi, on observe l'érythrophagocytose : phagocytose des GR par les macrophages qui vont dégrader la molécule d'hème par le système de l'hème oxygénase pour reformer du fer à l'état fe<sup>2+</sup>. Le fer sera alors soit stocké dans la ferritine soit il va sortir par la ferroportine et être réoxydé en fe<sup>3+</sup> par la céruléoplasmine.

90 % du fer de l'organisme est dans l'hémoglobine des GR. Le métabolisme de sénescence des GR est donc très actif : 5 millions de GR sénescents par seconde et chaque GR contient à peu près 1,2 billion de molécules d'hème.

### 3) Catabolisme de l'hème :

L'hème qui résulte de l'érythrophagocytose dans la rate est ouverte par deux enzymes : l'hème oxygénase 1 (HO1) ouvre le noyau d'hème pour former : une porphyrine linéaire : la biliverdine, du monoxyde de carbone et du fer qui est libérée dans la cellule. La Biliverdine sera alors réduite en Bilirubine par la biliverdine réductase. La bilirubine passe ensuite dans le sang sous forme libre ce qui peut donner l'ictère (la jaunisse) et rejoint le foie pour être conjuguée afin de la rendre plus soluble et de l'évacuer dans la bile.

La bilirubine est donc le reflet de l'activité d'hémolyse.

2 causes de la jaunisse :

- malaria, drépanocytose qui entraînent une hémolyse accrue et donc une plus grande production de bilirubine libre.
- hépatopathie (foie qui ne marche pas) : pas de conjugaison de la bilirubine. Il y a alors accumulation de la bilirubine libre.

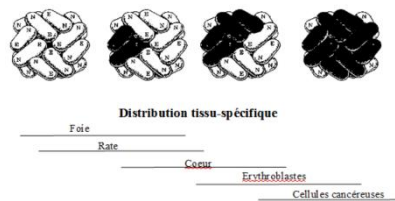
Particularité des enfants : « la jaunisse des nouveaux-nés » => qui elle est physiologique  
 A J2,J3,J4 il y a une hémolyse liée au stress de l'accouchement et à l'incompatibilité du sang mère/enfant qui a pu se faire au moment de l'accouchement. Cependant, les enzymes qui conjuguent la bilirubine ne sont pas assez matures ce qui aboutit à l'ictère du nouveau-né : accumulation de bilirubine libre qui si elle est trop élevée peut avoir des conséquences neurologiques.  
 Une manière de conjuguer la bilirubine quand les enzymes ne fonctionnent pas est la photothérapie qui consiste à placer le nouveau-né sous une lampe à ultra violet.

### III Stockage du fer : la Ferritine : « éponge à fer »

#### 1) Généralités

La ferritine est une protéine qui a un rôle de stockage du fer dans sa « coque » pour protéger la cellule de la toxicité du fer libre (stress oxydatif). C'est un hétéropolymère (x chaînes différentes) non homogène de 24 sous-unités avec une combinatoire de deux isoformes codées par deux gènes différents : la forme H-ferritine et la forme L-ferritine. Elle peut stocker jusqu'à 4500 atomes de fer. La ferritine est essentiellement présente au niveau du foie qui est le lieu principal de stockage du fer mais est aussi présente au niveau des macrophages du foie et de la rate et de la moelle osseuse où elle stocke le fer hémique recyclé.  
 Enfin la ferritine est également une forme de stockage dans la mitochondrie : la mitoferritine codée par le chromosome 5 chez l'homme.

#### 2) Les isoformites



En fonction des tissus, la proportion des isoformes H et L-ferritine varie. En effet, la H-ferritine (hight) sur le chromosome 11 est surtout exprimée dans les cellules cancéreuses (la ferritine peut donc être aussi parfois le reflet d'un marqueur tumoral) alors que la L-ferritine (Liver) sur le chromosome 19 a une expression plutôt hépatique.

#### 3) Structures et fonctions des ferritines

Les deux ferritines n'ont pas la même fonction et ne sont pas redondantes :

- La H-ferritine a une activité de fer-oxydase : elle catalyse le  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$  pour stocker le fer à l'état  $Fe^{3+}$ . Elle contrôle donc le pool de fer libre et joue un rôle contre le stress oxydatif.
- La forme L-ferritine facilite la formation du noyau ferrique à l'intérieur de la molécule de ferritine : « tapisse » cette coque qui va accueillir les atomes de fer

Pas de redondance fonctionnelle : lorsqu'on inactive chez la souris la H-ferritine, les souris sont létales à l'état embryonnaire sans compensation par la L-ferritine.

#### 4) La ferritine sérique (circulante) :

La ferritine est très couramment dosée chez l'homme et varie entre l'homme et la femme. Les valeurs normales sont comprises entre 20 et 250 microg/L

La femme à activité génitale a des normes un petit peu plus basses que l'homme.

Paradoxalement, la ferritine contient peu de fer, est partiellement glycosylée et est principalement composée de la sous unité L,

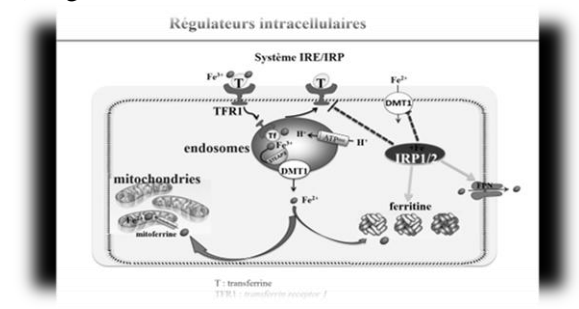
Les causes d'élévation de la ferritine sérique (circulant) sont multiples :

- surcharge en fer primaire (génétique) (cf après dans le cours) ou secondaire (polytransfusés chroniques qui nécessiteront des saignées)
- état inflammatoire et infectieux (qui stimulent la ferritine parfois déconnectée du métabolisme du fer)
- syndrome cataracte hyperferritinémie (H ferritine emballée)
- ou encore cancer (formes H)

Quand la ferritine est très basse : signe une carence martiale des stockages

### IV Régulation du métabolisme du fer

#### 1) Régulation Intracellulaire :



**Rappel :** Une cellule périphérique qui a besoin de fer exprime le récepteur à la transferrine. Une transferrine saturée va se fixer, il y aura internalisation du complexe récepteur / transferrine. Puis une pompe à protons va permettre une acidification de l'endosome ce qui va découpler le fer et le faire repasser sous forme ferreuse. Il va ensuite sortir via DMT1. Soit il va dans la mitochondrie et est utilisé pour fabriquer de l'hème ou stocké sous forme de mitoferrine soit il est stocké dans la ferritine, soit le fer sort par la ferroportine.

Une petite partie du fer entre directement

La régulation se fait de façon post-transcriptionnelle ou pré-translationnelle. Elle se fait sur les ARNm des gènes codant pour les protéines du métabolisme du fer. Cette régulation est ubiquitaire dans le monde du vivant des mammifères et dépend d'un système IRP1 /IRP2 . En effet, l'ARNm possède sur ses parties non codantes 3'et 5' des structures tige-boucles appelée IRE sur lesquelles le système IRP va pouvoir se fixer.

Lorsque ces structures se trouvent en 5', elles sont souvent uniques alors que lorsqu'elles sont en 3' elles sont souvent multiples. Ainsi, IRP aura un effet complètement différent en fonction de son site de fixation.

En cas de carence en fer le système est activateur pour certaines protéines (les protéines d'import du fer) et inhibiteur pour les protéines d'utilisation du fer sous toutes ses formes (export, synthèse et stockage)

Comment ?

C'est le même signal de régulation qui va servir aux deux types de protéines :

En cas d'utilisation du fer, l'ARN prend une structure tige-boucle qui va être en position 5' (non codante) si ce sont des protéines d'utilisation et les mêmes structures tige boucles si ce sont des protéines d'import (par DMT1 ou par le récepteur à la transferrine) seront en aval, en position 3' .

IRP1 /2 sont des protéines pinces à linge dans le cytoplasme ouverte en situation de carence en fer. A l'inverse, s'il y a trop de fer dans la cellule, IRP va se clusteriser par un centre fer-souffre

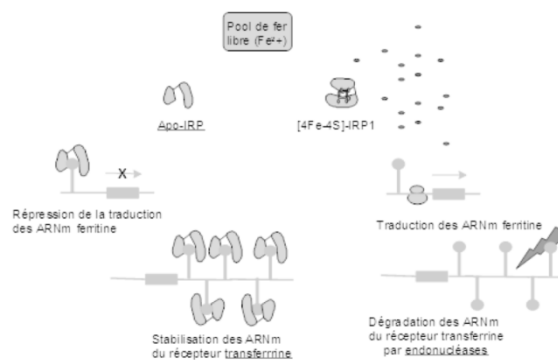
En cas de carence en fer, il va y avoir une augmentation de la synthèse de la transferrine pour faire entrer le fer et une diminution de la synthèse de la ferritine pour ne pas que le fer soit utilisé.

Ainsi, la protéine Apo IRP qui n'a pas fixé de fer est ouverte en situation carencée en fer. Elle va se fixer sur la structure tige boucle de l'ARN en position 5' codant pour les protéines d'utilisation comme la ferritine. Ce qui va empêcher la traduction par le ribosome des ARNm de la ferritine par encombrement stérique.

De plus, l'IRP va également se fixer sur les structures tiges boucles en position 3' de l'ARN messager codant pour les protéines d'import du fer comme la transferrine le stabilisant contre les dégradations. Dans ce cas, l'ARN sera traduit plusieurs fois par le ribosome et il y aura une entrée de fer.

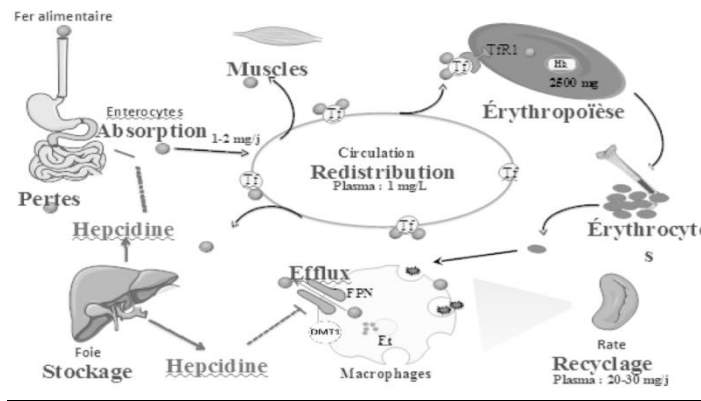
A l'inverse, en cas de surcharge en fer, l'IRP est fermée par le centre fer/souffre et ne peut donc pas se fixer sur les tiges boucles en 5'. Il y aura donc traduction des protéines d'utilisation du fer comme la ferritine pour le stockage.

A l'inverse, les structures tige boucle en position 3' ne seront pas stabilisées : il y aura alors dégradation des ARNm des protéines d'import du fer par les endonucléases. Il n'y aura donc plus d'entrée de fer dans la cellule et le fer déjà présent sera stocké.





## 2) Régulation systémique : l'hepcidine



### -Description

Les  $\frac{3}{4}$  du métabolisme du fer est de la redistribution et de l'autarcie avec d'un côté l'utilisation par les muscles pour la myoglobine et de l'autre pour les GR.

La régulation systémique est donc beaucoup plus importante sur le plan physiopathologique.

**Hepcidine** : est une hormone peptidique découverte par Gaël Nicolas en 2001. Elle est produite majoritairement par le foie et existe sous une pré-pro-forme de 85 AA qui après clivages devient un peptide mature de 25 AA avec énormément de ponts disulfures ce qui la replie sur elle même.

### -Mode d'action



De plus, l'hepcidine a deux cibles: une cible intestinale sur l'absorption et une deuxième cible qui est le recyclage du fer des GR par les macrophages.

En effet, l'hepcidine empêche l'absorption du fer au niveau intestinal et empêche la mise à disposition de ce fer au niveau circulant (en bloquant la ferroportine ce qui permet un stockage du fer dans les macrophages appelés cellules de Kupffer dans le foie). On parle ainsi d'une hormone hyposidérémiant : « fait baisser le fer dans le sang »

En cas d'une carence en hepcidine, il n'y a plus de frein intestinal : on a alors une absorption trop importante de fer avec une surcharge de fer dans les tissus (hémochromatose) et les macrophages se vident de leur fer pour le déverser dans la circulation ce qui entraîne une hypersidémie.

A l'inverse, en cas d'excès d'hepcidine, il y a une carence en fer au niveau intestinal (l'hepcidine freine l'absorption intestinale) et les macrophages sont chargés en fer. (=> ce qui est encore plus hyposidérémiant) car s'il y a trop de fer dans les macrophages c'est que le fer n'est plus exporté dans le sang.

Exemple : Physiopathologie diabétique :

Trop de sucre dans le sang mais la cellule manque de sucre (car défaut d'insuline) ce qui peut entraîner un coma.

Souvent ce qu'il y a dans le sang est le reflet inverse de ce qu'il y a dans la cellule.

### 2 exemples du mode d'action de l'Hepcidine :

-Inhibition du recyclage du fer hémique par les macrophages et internalisation de la ferroportine :  
Si on ajoute de l'hepcidine dans le milieu qui exprime de la ferroportine, au bout de 3 heures les macrophages vont faire disparaître la ferroportine par internalisation de la ferroportine puis dégradation.

-Inhibition de l'absorption intestinale par interaction avec la ferroportine et internalisation du co-transporteur DMT1

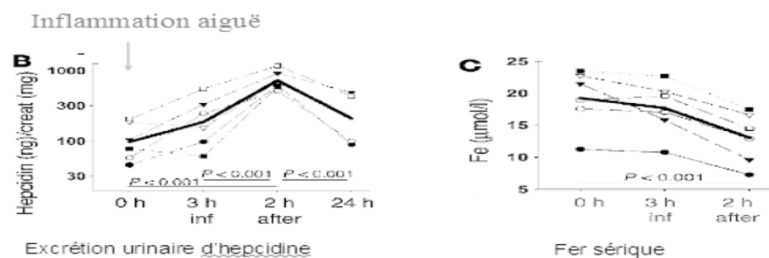
*N'a rien dit de plus*

Ainsi, les Souris déficitaires en hepcidine ont une surcharge massive en fer dans les cellules hépatiques (mais pas dans les cellules de Kupffer) alors que les macrophages sont dépourvus de fer dans la rate.

Ces souris présentent donc une **anémie microcytaire**.

En cas de carence en fer à cause de saignements répétés par exemple, le foie perçoit qu'il y a un manque de fer et la synthèse d'hepcidine va complètement s'effondrer.

### -Hepcidine et inflammation:



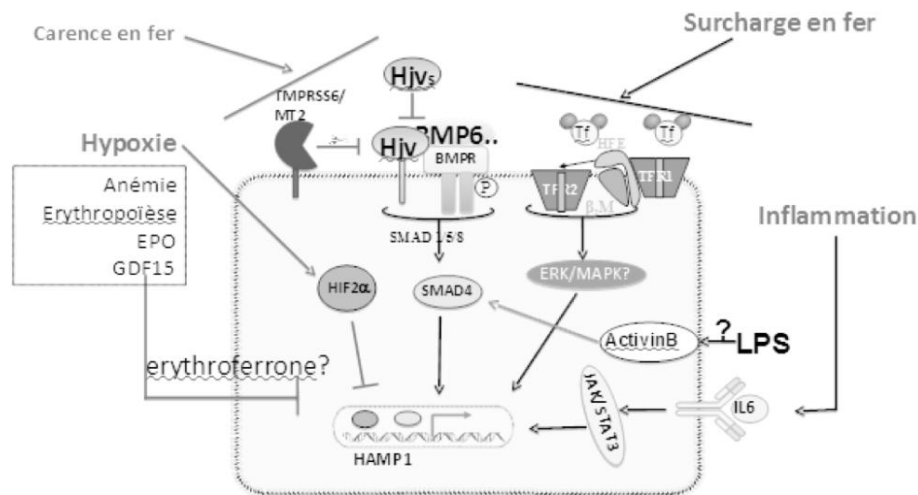
En cas d'inflammation avec une CRP élevée, l'hepcidine va être élevée et il y aura dans ce cas une **anémie inflammatoire**: anémie par séquestration du fer dans le macrophage

Ce processus est très rapide : si on dose l'hepcidine dans les urines on observe également que l'excrétion urinaire d'hepcidine va augmenter très rapidement pour ensuite redescendre.

Parallèlement, le fer dans le sang circulant va tout de suite diminuer (par rétention macrophagique). Il suffit de quelques heures pour que l'intestin réagisse.

Conclusion : La régulation systémique est une balance entre le fer sérique circulant et la quantité d'hepcidine dans le sang.

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



La régulation de l'hepcidine dépend de signaux émanant de l'extérieur. Ils peuvent être des signaux d'une carence en fer soit de surcharge soit d'une inflammation.

En cas de carence en fer il peut y avoir hypoxie qui implique la signalisation HIF alpha (Hypoxie Inhibitor Factor) qui inhibe la synthèse de l'hepcidine. De la même façon les traitements à l'EPO ou les saignées qui relancent l'érythropoïèse inhibe la synthèse de l'hepcidine pour augmenter la quantité de fer disponible pour la synthèse d'hémoglobine.

Inversement, les surcharges en fer vont avec les médiateurs HFE et le récepteur 2 à la transferrine activer la synthèse d'hepcidine. De même en cas d'inflammation, la synthèse de l'hepcidine est augmentée par les médiateurs IL6/Stat3.

Enfin, il y a deux capteurs très importants du métabolisme du fer : les BMP récepteurs couplés à une autre protéine hémojuvénile.

Il y a eu en 2008, la création d'une souris Mask qui présentait une anémie microcytaire hypochrome avec tous les stigmates d'une carence en fer : un déficit d'absorption du fer et une synthèse d'hepcidine anormalement élevée due à une mutation d'une sérine protéase (TMPRSS6 ou MTP 2).

IRIDA Iron -refractory iron deficiency anemia protéine déficiente responsable d'une anémie. Des cas ont été trouvés chez l'homme.

Plus précisément : voies de signalisation de l'hepcidine:

Il existe deux voies de signalisations différentes selon les situations de carence en fer, ou de surcharge en fer.

En cas de carence en fer, la MTP2 clive l'hémojuvénile qui ne fonctionne alors plus avec les BMPr. Il n'y aura donc plus d'activation de la voie SMAD4 qui active normalement l'hepcidine. Ainsi, l'hepcidine est inhibée: le fer entre dans l'organisme.

En cas de surcharge en fer, le récepteur 2 de la transferrine forme un complexe avec HFE (protéine hémochromatose fer) et la Beta 2 globuline qui active les Map kinases et la voie ERK pour fabriquer de l'hepcidine.

L'hypoxie joue un rôle direct sur HIF1 alpha.

De plus, récemment, a été mis en évidence, qu'en cas d'anémie, une protéine, l'érythroferrone qui part de la moelle osseuse a un effet inhibiteur sur la synthèse de l'hepcidine. Elle augmente donc le fer disponible.

Enfin, l'inflammation, via les récepteurs à l'interleukine 6 active la voie JAK/STAT3 qui active la synthèse de l'hepcidine.

Toutes ces données sont très récentes, et en 2016, ont été publiées les premières mutations de BMP6, partenaire de l'hémojuvénile responsable d'une hémochromatose de surcharge en fer.

## V Les pathologies liées au fer

*Le prof n'a parlé que des hémochromatoses et n'a pas traité les dernières diapo*

### 1) Généralités

Les hémochromatoses héréditaires sont classées en plusieurs types. Par ordre de fréquence:

- **L'hémochromatose de type 1** est une mutation du gène HFE (C282Y) qui sert dans les surcharges en fer et qui est donc activateur de la synthèse d'hepcidine. Installation progressive de cette hémochromatose.

- **Les hémochromatoses de type 2** sont beaucoup plus graves et apparaissent chez l'enfant (hémochromatose juvénile = avant 30 ans). Il y a deux gènes en causes: soit celui de l'hepcidine qui est une forme très sévère: le fer sort du macrophage ce qui intoxique toutes les cellules périphériques et notamment celles du foie, soit celui de l'hémojuvénile (partenaire du BMP1)

- **L'Hémochromatose de type 3** est autosomale récessive et résulte d'une mutation du récepteur à la transferrine 2 (récepteur hépatique). Ainsi, le foie ne perçoit plus la surcharge en fer. Il y a donc un signal par la voie ERK/MAPKinase d'inhibition de la synthèse d'hepcidine. Dans ce cas, c'est d'un déficit de production d'hepcidine qui entraîne une intoxication au fer en excès.

- **Les Hémochromatoses de type 4 a ou b** autosomales dominantes si la ferroportine est mutée par gain ou perte de fonction.

- Enfin, dernier cas: mutation autosomale récessive de la céruléoplasmine: protéine couplée à la ferroportine qui sert à réoxyder le fer  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  pour que la transferrine puisse le prendre en charge sous la forme  $Fe^{3+}$ .

Ainsi, les hémochromatoses de type 1,2 et 3 concourent à un défaut de synthèse de l'hepcidine alors que l'hémochromatose de type 4 résulte d'une mutation de l'effecteur ferroportine.

### 2) Manifestations de l'hémochromatose : même si: "il n'y a pas lieu de faire de la médecine en L2"

- De type 1: due à une surcharge en fer progressive par un défaut de régulation de l'absorption intestinale du fer qui entraîne une fibrose (une inflammation), une cirrhose, un risque augmenté de cancer du foie, une surcharge en fer au niveau du pancréas qui va entraîner du diabète et une insuffisance cardiaque avec des arthropathies, mélanodermie (teint cuivré, un peu oranger). Le traitement consiste à faire baisser la surcharge en fer par des saignées et éventuellement par des traitements médicamenteux qui sont des chélateurs oraux du fer (mais qui ont moins fait leur preuve par rapport aux saignées).

- De type 2a: (due à une mutation du gène de l'hepcidine) hémochromatose juvénile très sévère qui apparaissent dès l'enfance/adolescence. Elles sont associées à un hypogonadisme (trouble des hormones sexuelles) et à une cardiomyopathie qui peut être létale en l'absence de traitements.

-De type 2b: mutation hémojuvénile avec les même stigmates.

-De type 4a phénotype classique perte de fonction (mutation de l'effecteur de l'hepcidine: la ferroportine):hémochromatose un petit peu différente car l'hepcidine est régulée normalement: l'organisme perçoit les surcharges en fer ce qui entraîne une augmentation de la ferritine mais une saturation de la transferrine normale ou basse. Il y a alors rétention macrophagique du fer. Cette hémochromatose est la moins toxique avec un meilleur pronostic car le fer est stocké dans les macrophages. Ainsi, des saignées ne serviraient à rien puisque le fer resterait dans les macrophages.

Très récemment, on a découvert un phénotype non classique gain de fonction avec une hyperferritinémie, augmentation du coefficient de la transferrine et une mutation de la ferroportine qui devient insensible à la dégradation par l'hepcidine: hémochromatose de type 4b.